



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2014

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Impact d'une monothérapie ou d'une bithérapie antibiotique
probabiliste dans le traitement des pneumopathies acquises sous
ventilation mécanique à *Pseudomonas aeruginosa* :
une étude de cohorte**

Présentée et soutenue publiquement le 26 juin 2014 à 14h
Au Pôle Formation
Par Laurène DECONINCK

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Eric SENNEVILLE, PU-PH

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Benoît GUERY, PU-PH

Monsieur le Docteur Eric KIPNIS, MCU-PH

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Agnès MEYBECK, PH

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

PAVM	Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique
IGS II	Indice de gravité simplifié II
CTINILS	Comité Technique des Infections Nosocomiales et des Infections Liées aux Soins
LBA	Lavage broncho-alvéolaire
AET	Aspiration endo-trachéale
REA-Raisin	Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la pénicilline
EARS-Net	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
UFC	Unité formant une colonie
CIM10	Classification internationale des maladies 10
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
BPCO	Broncho-pneumopathie chronique obstructive
CA-SFM	Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie
IIQ	Intervalle interquartile
IOT	Intubation oro-trachéale
OR	Odds ratio
IC 95%	Intervalle de confiance à 95%
HR	Hazard ratio

Table des matières

Résumé	1
Introduction	2
Matériels et méthodes	8
I. Population d'étude	8
II. Recueil de données	10
III. Analyse des données	13
Résultats	16
IV. Participants.....	16
V. Description de la population.....	17
A. Caractéristiques à l'entrée en réanimation	17
B. Facteurs favorisant la PAVM.....	19
C. Caractéristiques au diagnostic de la PAVM	19
D. Caractéristiques microbiologiques	20
E. Antibiothérapie probabiliste	21
F. Adéquation de l'antibiothérapie probabiliste	23
G. Antibiothérapie définitive	24
H. Evolution	25
VI. Analyse des résultats.....	28
I. Facteur de risque d'inadéquation de l'antibiothérapie probabiliste.....	28
J. Facteur de risque de mortalité en réanimation.....	29
K. Analyse de sensibilité	31
L. Analyses de sous-groupes	31
Discussion	33
Conclusion	45
Références bibliographiques	46
Annexes	51
Annexe 1 : Classification de Mac Cabe.....	51
Annexe 2 : Indice de Gravité Simplifié (IGS) II	52

RESUME

Impact d'une monothérapie ou d'une bithérapie antibiotique probabiliste dans le traitement des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique à *Pseudomonas aeruginosa* : une étude de cohorte.

Contexte : Les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) à *P. aeruginosa* sont une complication infectieuse fréquente chez le patient de réanimation et sont à l'origine d'une morbi-mortalité importante. L'utilisation d'une bi-antibiothérapie probabiliste est actuellement recommandée mais son intérêt est controversé. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact d'une mono- ou d'une bi-antibiothérapie probabiliste sur la mortalité en réanimation.

Méthode : Une étude de cohorte monocentrique a été menée dans le Service de Réanimation et Maladies Infectieuses du Centre Hospitalier de Tourcoing. Tous les patients ayant présenté une PAVM à *P. aeruginosa* de 1994 à 2013 ont été inclus. Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients. L'association entre une mono- ou une bi-antibiothérapie probabiliste et le risque de décès en réanimation a été évaluée par la méthode de Kaplan-Meier et par un modèle de Cox multivarié.

Résultats : Cent patients ont été inclus dans l'étude : 76 hommes, âge médian 64 ans, indice de gravité simplifié II (IGS II) médian au diagnostic de la PAVM 37.5, 45 patients avec défaillance hémodynamique, 31 patients présentant une infection à *P. aeruginosa* multirésistant. Au total, 85 patients ont reçu une bi-antibiothérapie probabiliste et 15 patients une mono-antibiothérapie probabiliste. L'antibiothérapie probabiliste était adéquate chez 91 patients, 11 (73.3%) dans le groupe monothérapie et 80 (94.1%) dans le groupe bithérapie. Trente-neuf patients sont décédés en réanimation, 7 (46.7%) dans le groupe monothérapie et 32 (37.6%) dans le groupe bithérapie. En analyse multivariée, il n'a pas été mis en évidence d'association significative entre une mono- ou une bi-antibiothérapie probabiliste et le risque de décès en réanimation (bithérapie *versus* monothérapie, HR 1.53, IC 95% 0.46-5.09, $p=0.49$). En revanche, une diminution significative du risque d'antibiothérapie initiale inadéquate a été retrouvée en cas de bi-antibiothérapie probabiliste (bithérapie *versus* monothérapie, OR 0.12, IC 95% 0.02-0.63, $p=0.01$).

Conclusion : Les patients présentant une PAVM à *P. aeruginosa* sont en majorité traités par bi-antibiothérapie probabiliste et leur mortalité reste élevée. L'utilisation d'une bi-antibiothérapie probabiliste, bien qu'associée à une diminution du risque d'antibiothérapie initiale inadéquate, n'est pas associée à une diminution de la mortalité en réanimation.

INTRODUCTION

Les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) sont une des principales complications infectieuses chez le patient de réanimation.

D'après le rapport de la Direction Générale de la Santé de 2007, une PAVM est une pneumopathie survenant après 48 heures de ventilation mécanique invasive ou non. Le diagnostic de PAVM doit correspondre aux critères définis par le Comité Technique des Infections Nosocomiales et des Infections Liées aux Soins (CTINILS) : chez un patient ventilé depuis au moins 48h, l'apparition d'une image évocatrice de pneumonie sur au moins 2 clichés radiologiques, la présence d'au moins 1 critère parmi : hyperthermie supérieure à 38°C sans autre cause et/ou hyperleucocytose ($>12000/\text{mm}^3$) ou lymphopénie ($<4000/\text{mm}^3$), et la présence d'au moins 1 critère parmi : sécrétions purulentes, toux ou dyspnée ou tachypnée, auscultation pulmonaire évocatrice, aggravation des gaz du sang ou désaturation ou besoins accrus en oxygène ou en assistance respiratoire (1). Le diagnostic de pneumonie probable ou certaine n'est posé qu'après obtention d'une documentation microbiologique par examen bactériologique protégé quantitatif (lavage broncho-alvéolaire (LBA), brosse de Wimberley ou prélèvement distal protégé), examen bactériologique non protégé quantitatif (aspiration endo-trachéale (AET)), ou par méthodes microbiologiques alternatives (hémocultures, culture de liquide pleural, d'abcès pleural ou pulmonaire, méthodes microbiologiques alternatives modernes de diagnostic type antigénémie, antigénurie, sérologie, techniques de biologie moléculaire).

Selon des études récentes, 8 à 28% des patients ventilés vont développer une PAVM (2). En 2012, le Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales (REA-Raisin) retrouve un taux d'incidence cumulée de 12.49/100 patients intubés en France, et un taux d'incidence de 14.66/1000 jours d'exposition à la ventilation mécanique. Les PAVM constituent donc l'infection nosocomiale la plus fréquente en réanimation, devant les bactériémies, les infections urinaires, et les infections de cathéter veineux central.

Les PAVM sont à l'origine d'une morbi-mortalité importante chez le patient de réanimation. Une mortalité de 24 à 76% est rapportée dans la littérature, avec une mortalité attribuable variant de 0 à 50% (2), évaluée à 13% dans une étude récente (3). Les PAVM sont également associées à un allongement de la durée de séjour en réanimation d'en moyenne 6 jours et à une majoration des coûts de santé (4).

La microbiologie des PAVM dépend de leur délai d'apparition, avec distinction des PAVM précoces survenant avant le 5ème jour de ventilation mécanique, des PAVM tardives survenant à partir du 5ème jour de ventilation mécanique. Les premières sont principalement causées par des germes commensaux des voies respiratoires supérieures (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*), tandis que les secondes sont essentiellement dues à des germes hospitaliers souvent multirésistants (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter sp.*, *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM)) (2).

En France, les principaux germes responsables des PAVM sont *P. aeruginosa* (24.4%), *S. aureus* (20.4%), les entérobactéries (14.1%) (dont *Escherichia coli* (24.1%), *Proteus sp.* (22.3%), *Enterobacter sp.* (18.1%) et *Klebsiella sp.* (15.6%)), et *Haemophilus sp.* (9.8%) (2,6).

Les infections à *P. aeruginosa* représentent donc près d'un quart de l'ensemble des PAVM. Selon une étude française, *P. aeruginosa* est responsable de 16% des PAVM précoces et 39% des PAVM tardives (7).

P. aeruginosa est un germe particulièrement redoutable par ses facteurs de virulence et ses mécanismes naturels et acquis de résistance aux antibiotiques.

En effet, il présente différents facteurs de virulence qui lui confèrent une capacité d'adhésion, notamment par la fabrication d'un biofilm, de résistance à la phagocytose, en particulier par sécrétion de lipopolysaccharide, de destruction des jonctions serrées et de dégradation du surfactant par sécrétion de diverses enzymes, avec un rôle important du système de sécrétion de type III, et enfin une capacité d'autorégulation par *quorum sensing* (8).

P. aeruginosa possède également plusieurs résistances naturelles par imperméabilité de la membrane externe, production de bêta-lactamases et système d'efflux. Il est ainsi résistant de façon constante à de nombreux antibiotiques, tels que les pénicillines G, A, et M, les céphalosporines de 1ère, 2ème et certaines de 3ème génération (céfotaxime, ceftriaxone), le cotrimoxazole, les macrolides, les cyclines, les phénicolés, les quinolones de 1ère génération, la kanamycine, les glycopeptides, les imidazolés, les nitrofuranes, ou encore les sulfamides... Il reste cependant sensible à l'état sauvage à certaines bêta-lactamines (ticarcilline, pipéracilline +/- tazobactam, céfépime, ceftazidime, imipénème, doripénème, méropénème), à certaines quinolones (ciprofloxacine, levofloxacine), aux aminosides (amikacine, tobramycine, gentamicine) et aux polymyxines (colimycine).

En plus de ces résistances naturelles, *P. aeruginosa* a la faculté d'acquérir des résistances supplémentaires par imperméabilité, hydrolyse enzymatique, surexpression de l'efflux actif, ou modification de la cible, avec résistance aux bêta-

lactamines, en particulier aux carbapénèmes, aux quinolones ou aux aminosides. L'association de ces différents mécanismes confère au germe des profils de résistance complexes, avec un risque élevé de multirésistance.

En France, selon les résultats du rapport annuel 2012 de l'*European Antimicrobial Resistance Surveillance Network* (EARS-Net), 56% seulement des souches de *P. aeruginosa* isolées ont un phénotype sauvage, et l'on observe 22% de souches résistantes aux fluoroquinolones, 20% aux aminosides, 20% à la pipéracilline +/- tazobactam, 18% aux carbapénèmes, 14% à la ceftazidime, et 15% de résistance à au moins 3 de ces classes antibiotiques (9). Chez les patients présentant une PAVM, des chiffres encore plus inquiétants sont rapportés par le réseau REA-Raisin, avec 31% de souches de *P. aeruginosa* résistantes à la ticarcilline, 23% intermédiaires ou résistantes à l'imipénème, et 21% résistantes à la ceftazidime (5,6).

Ainsi, les PAVM à *P. aeruginosa* ont un pronostic particulièrement péjoratif, avec un taux de mortalité évalué entre 40% et 70%, et une mortalité attribuable estimée entre 13 et 40% (10–18). Elles sont également responsables d'une morbidité plus importante que les PAVM liées aux autres micro-organismes, avec une augmentation des récurrences et des durées d'hospitalisation, de réanimation et de ventilation mécanique (19–21).

La gravité des PAVM à *P. aeruginosa* rend leur traitement particulièrement difficile. Une question non encore clairement élucidée est celle de l'intérêt d'une bi-antibiothérapie probabiliste. Les recommandations américaines, européennes et françaises préconisent l'introduction d'une bi-antibiothérapie probabiliste par bêta-lactamine anti-pyocyanique et aminoside ou fluoroquinolone en cas de facteurs de

risque d'infection à *P. aeruginosa* (22–25). Ainsi, les pratiques actuelles sont l'utilisation d'une bithérapie dans la prise en charge des PAVM à *P. aeruginosa* dans 40 à 60% des cas (14,16).

L'utilisation d'une bi-antibiothérapie probabiliste répond à 3 principaux objectifs.

Le premier objectif est de diminuer le risque d'antibiothérapie initiale inadéquate par un élargissement du spectre antibactérien. En effet, le risque d'antibiothérapie initiale inadéquate est élevé dans les infections à *P. aeruginosa*, du fait des résistances naturelles et acquises fréquentes, avec un taux évalué entre 20 et 60% (14–17,26). L'utilisation d'une bi-antibiothérapie avec association de molécules de spectres d'activité différents permettrait ainsi de diminuer ce risque.

Le deuxième objectif est d'augmenter la bactéricidie par un effet synergique entre les molécules employées. Ce phénomène a notamment été démontré *in vitro* entre les bêta-lactamines et les aminosides (27).

Le troisième objectif est enfin de prévenir l'émergence de résistances, important chez ces patients au risque de récurrence de PAVM élevé (27).

Cependant, peu d'études ont évalué l'impact d'une bi-antibiothérapie probabiliste dans la PAVM à *P. aeruginosa*. Elles rapportent des résultats discordants. Certaines études retrouvent une augmentation des succès cliniques et une meilleure efficacité microbiologique en cas de bithérapie (16,28). Cet impact sur la mortalité et les récurrences n'est cependant pas retrouvé par d'autres études (14,17,18). L'intérêt d'une bi-antibiothérapie probabiliste dans l'amélioration du pronostic des patients présentant une PAVM à *P. aeruginosa* n'est donc pas clairement démontré.

A l'inverse, plusieurs arguments vont à l'encontre de l'utilisation d'une bi-antibiothérapie probabiliste. Tout d'abord, une bithérapie pourrait entraîner un risque d'effets indésirables, notamment rénaux, plus important par cumul des toxicités des antibiotiques ou interactions médicamenteuses (29,30). Une bithérapie pourrait également favoriser le développement de complications infectieuses telles que la colite à *Clostridium difficile* ou les infections fongiques, et l'apparition de multirésistances. Enfin, une bithérapie pourrait entraîner des coûts de santé plus élevés.

Ainsi, l'intérêt d'une mono- ou d'une bi-antibiothérapie probabiliste dans le traitement des PAVM à *P. aeruginosa* reste à définir.

L'objectif de cette étude est donc de décrire l'évolution des prescriptions d'antibiothérapie en cas de PAVM à *P. aeruginosa* et d'évaluer l'impact d'une mono- ou d'une bi-antibiothérapie probabiliste sur la mortalité en réanimation, avec comme hypothèse l'absence d'association entre une bi-antibiothérapie probabiliste et la mortalité.

Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'impact d'une mono- ou d'une bi-antibiothérapie probabiliste sur le risque d'antibiothérapie initiale inadéquate, et d'évaluer l'impact d'une mono- ou d'une bi-antibiothérapie définitive sur la mortalité en réanimation.

MATERIELS ET METHODES

Une étude de cohorte monocentrique a été menée dans le Service de Réanimation et Maladies Infectieuses du Centre Hospitalier de Tourcoing. Il s'agit d'un service de réanimation polyvalente de 16 lits, accueillant des patients de médecine et de chirurgie, spécialisé dans la prise en charge des maladies infectieuses. Tous les patients consécutivement admis dans le service de réanimation et ayant présenté une PAVM à *P. aeruginosa* de 1994 à 2013 ont été inclus.

I. Population d'étude

Les patients inclus dans l'étude ont répondu aux critères suivants : patients âgés de plus de 18 ans, hospitalisés dans le Service de Réanimation du Centre Hospitalier de Tourcoing du 01/01/1994 au 31/12/2013 et ayant présenté une PAVM à *P. aeruginosa*.

Le diagnostic de PAVM a été défini comme, après au moins 48 heures de ventilation mécanique, l'apparition d'un nouvel infiltrat ou la progression d'un infiltrat préexistant sur la radiographie thoracique, associé à au moins 2 critères parmi : température $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ ou $< 35^{\circ}\text{C}$, aspirations bronchiques purulentes, taux de leucocytes $> 10000/\text{mm}^3$ ou $< 1500/\text{mm}^3$. Le diagnostic de PAVM à *P. aeruginosa* a été défini comme, chez un patient répondant aux critères de PAVM, l'isolement de *P. aeruginosa* en quantité significative dans les sécrétions bronchiques (AET $> 10^6$ unités formant une colonie (UFC)/ml, brosse protégée $> 10^3$ UFC/ml, LBA $> 10^4$ UFC/ml).

Les patients présentant une colonisation respiratoire non compliquée à *P. aeruginosa*, une trachéobronchite à *P. aeruginosa*, une pneumopathie à *P. aeruginosa* non liée à la ventilation, ou une bactériémie à *P. aeruginosa* à point de départ extra-pulmonaire n'ont pas été retenus dans l'étude. Seul le premier épisode de PAVM à *P. aeruginosa* a été considéré chez les patients en présentant plusieurs.

Les patients présentant une PAVM plurimicrobienne, ceux n'ayant pas reçu d'antibiothérapie probabiliste anti-pyocyanique, et ceux pour lesquels les informations concernant l'antibiogramme du *P. aeruginosa* ou l'antibiothérapie probabiliste étaient manquantes ont été exclus de l'étude. En revanche, les patients préalablement colonisés à *P. aeruginosa* avant l'apparition de la pneumopathie n'ont pas été exclus.

Pour la période 1994-2006, les patients ont été identifiés à partir de la base de données des patients ayant présenté une PAVM constituée au sein du Service de Réanimation de Tourcoing. Cette base de données, remplie de manière prospective par les cliniciens, colligeait les informations concernant tous les patients ayant présenté une PAVM durant leur séjour en réanimation jusqu'en 2006.

Pour la période 2007-2009, l'identification des patients a été réalisée par croisement de la liste des patients ayant présenté une PAVM selon les données du codage hospitalier (selon la classification internationale des maladies CIM10), et de celle des patients ayant un examen microbiologique d'une aspiration endo-trachéale positif à *P. aeruginosa*.

A partir de 2009, les patients ont été identifiés à partir des données recueillies dans le cadre du réseau de surveillance REA-Raisin. REA-Raisin est un réseau de surveillance coordonnée des infections nosocomiales dans les réanimations adultes depuis 2004, ciblant la surveillance des pneumonies, des colonisations, infections ou

bactériémies sur cathéter veineux central, des bactériémies et des infections urinaires. La surveillance s'effectue par recueil des données de l'ensemble des patients hospitalisés plus de 2 jours pendant 6 mois par an dans environ 180 services volontaires français, avec extension à une surveillance annuelle dans certains centres dont le Service de Réanimation du Centre Hospitalier de Tourcoing.

II. Recueil de données

Le recueil de données a été réalisé à l'aide d'un questionnaire standardisé. Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients, des feuilles de surveillance infirmière journalières, et des résultats bactériologiques des prélèvements respiratoires. Les patients ont été inclus à l'entrée en réanimation et suivis jusqu'au décès ou à la sortie de réanimation.

Le consentement des patients inclus n'a pas été recueilli, étant donné le caractère observationnel de l'étude avec anonymisation des données.

Différentes données ont ainsi été collectées :

- Caractéristiques des patients à l'entrée en réanimation : âge, sexe, comorbidités, date d'admission, motif d'admission, indices de gravité à l'entrée.

Les comorbidités ont été classées en : immunodépression (hémopathie, néoplasie, radiothérapie, corticothérapie (>10 mg/j de prednisone ou équivalent pendant plus de 2 semaines), immunosuppresseurs, asplénie, infection par le VIH), insuffisance respiratoire chronique (obstructive, selon la définition de la BPCO de l'*American Thoracic Society*, restrictive, définie par une capacité vitale forcée <55% avec un volume expiratoire maximal à la première seconde >60%, ou mixte), ou

autre pathologie sous-jacente (consommation chronique d'alcool et/ou de tabac, diabète, cirrhose, insuffisance rénale chronique, insuffisance cardiaque, problème neurologique). La gravité des comorbidités a été évaluée par l'échelle de Mac Cabe (Annexe 1). Le motif d'admission a été défini comme chirurgical en cas de chirurgie dans la semaine qui précédait ou suivait l'admission en réanimation, ou médical. La gravité à l'entrée a été évaluée par l'indice de gravité simplifié II (IGS II) (Annexe 2).

- Facteurs favorisant la PAVM : durée d'hospitalisation, ventilation mécanique (durée, nombre d'intubations trachéales, trachéotomie, ventilation non invasive), traitement préventif de l'ulcère gastro-duodéal, corticothérapie, antibiothérapie dans les 2 mois précédant la PAVM (molécules employées et durée), colonisation antérieure à *P. aeruginosa*.

- Caractéristiques au diagnostic de la PAVM : date de survenue, score de gravité IGS II, défaillance hémodynamique définie comme la nécessité d'un traitement par amines vasoactives pendant la PAVM.

- Caractéristiques microbiologiques : méthode de diagnostic microbiologique (brosse, LBA, AET, hémocultures, liquide pleural), antibiogramme, présence d'une souche multirésistante.

L'antibiogramme a été réalisé selon les critères proposés par le Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM). Les bactéries classées intermédiaires à un antibiotique ont été considérées comme résistantes. Une souche de *P. aeruginosa* multirésistante a été définie comme résistante à la ceftazidime, selon les critères employés dans REA-Raisin. Une souche résistante à l'amikacine et/ou à la tobramycine a été considérée résistante aux aminosides ; une souche résistante à la ciprofloxacine a été considérée résistante aux fluoroquinolones.

- Caractéristiques de l'antibiothérapie probabiliste : date d'introduction, délai d'introduction par rapport au diagnostic de la PAVM, traitement empirique ou basé sur les documentations microbiologiques pulmonaires antérieures, monothérapie ou bithérapie, molécules employées, antibiothérapie adéquate, monothérapie ou bithérapie adéquate.

L'antibiothérapie probabiliste a été définie comme l'antibiothérapie introduite dès la suspicion de PAVM et avant documentation microbiologique. Un délai d'introduction de l'antibiothérapie <24 heures a été considéré comme adéquat. Une monothérapie a été définie comme la prescription d'un seul antibiotique à activité anti-pyocyanique, et une bithérapie comme la prescription d'au moins 2 antibiotiques à activité anti-pyocyanique. Seuls les antibiotiques à activité anti-pyocyanique ont été considérés dans cette définition (bêta-lactamine anti-pyocyanique, aminoside, quinolone, colimycine) ; les autres molécules à activité anti-staphylococcique ou anti-anaérobies n'ont pas été prises en compte. L'antibiothérapie probabiliste a été considérée comme adéquate en cas d'efficacité *in vitro* d'au moins un antibiotique selon les seuils de sensibilité aux antibiotiques définis par le CA-SFM, une monothérapie adéquate correspondant à un antibiotique efficace *in vitro*, et une bithérapie adéquate à au moins 2 antibiotiques efficaces *in vitro*.

- Caractéristiques de l'antibiothérapie définitive : date d'introduction, adaptation de l'antibiothérapie probabiliste, délai d'adaptation par rapport à l'introduction de l'antibiothérapie probabiliste, type d'adaptation, monothérapie ou bithérapie définitive, molécules employées, antibiothérapie adéquate, monothérapie ou bithérapie adéquate, durée totale de la bithérapie, durée totale de l'antibiothérapie.

L'antibiothérapie définitive a été définie comme l'antibiothérapie administrée après réception des résultats microbiologiques. Le type d'adaptation a été classé en : incrémentation vers une bithérapie, maintien d'une bithérapie, désescalade vers une

monothérapie, ou maintien d'une monothérapie. Les définitions de monothérapie, bithérapie, antibiothérapie adéquate et monothérapie ou bithérapie adéquate ont été semblables à celles appliquées à l'antibiothérapie probabiliste.

- Evolution clinique et microbiologique : date de sortie, décès en réanimation, durée de ventilation mécanique, durée d'hospitalisation en réanimation, rechute, persistance d'une colonisation à *P. aeruginosa*, défaillance rénale.

Une rechute a été définie comme un nouvel épisode de PAVM à *P. aeruginosa* après guérison de l'épisode initial. Une colonisation à *P. aeruginosa* a été définie comme un examen bactériologique des prélèvements respiratoires positif à *P. aeruginosa* après la fin de l'antibiothérapie. Une défaillance rénale a été définie comme la nécessité de recourir à la dialyse pendant la PAVM.

III. Analyse des données

Les variables quantitatives ont été exprimées en médiane et intervalle interquartile (IIQ), et les variables qualitatives en nombre et pourcentage.

Le test de Fisher exact a été employé pour la comparaison des pourcentages, et le test de Mann-Whitney pour la comparaison des moyennes.

L'analyse de survie en réanimation a été réalisée par la méthode de Kaplan-Meier : la date de diagnostic de la PAVM étant la date d'origine, la date de décès l'événement d'intérêt, et la date de point étant fixée à 30 jours après le diagnostic de PAVM. Les patients ont été censurés à la date de sortie en cas de sortie de réanimation avant 30 jours, et à 30 jours suivant le diagnostic de PAVM en cas de

survie en réanimation au-delà de 30 jours. Le test du Log-Rank a été utilisé pour comparer la survie en réanimation de 2 groupes (patients traités par mono- *versus* (vs) bi-antibiothérapie probabiliste).

Une analyse univariée par un modèle de Cox a ensuite été réalisée, prenant en compte les facteurs de confusion potentiels suivants : âge (par tranche de 5 ans), sexe, présence d'une comorbidité, période d'hospitalisation (1994-2003 ou 2004-2013), IGS II au diagnostic de la PAVM (≥ 40 ou < 40), défaillance hémodynamique, infection par un germe multirésistant, délai d'introduction adéquat de l'antibiothérapie, antibiothérapie basée sur les AET antérieures. Les facteurs intermédiaires potentiels suivants, pouvant expliquer une association entre une mono- ou une bi-antibiothérapie probabiliste et la mortalité, ont également été évalués : antibiothérapie probabiliste adéquate, antibiothérapie probabiliste par aminosides, antibiothérapie probabiliste par quinolones. L'hypothèse des risques proportionnels a été vérifiée par représentation graphique du $\log(-\log(S(t)))$ vs $\log(t)$. Les facteurs associés à la mortalité en réanimation avec un degré de signification $p < 0.20$ ont été inclus dans un modèle de Cox multivarié, établi selon une procédure d'élimination pas à pas descendante. Une association avec la mortalité avec un degré de signification $p < 0.05$ a été considérée comme significative.

L'association entre une mono- ou une bi-antibiothérapie définitive et la mortalité en réanimation a également été évaluée selon la même méthodologie.

L'association entre une mono- ou une bi-antibiothérapie probabiliste et le risque d'antibiothérapie initiale inadéquate a ensuite été évaluée par un modèle de régression logistique univarié puis multivarié, avec ajustement sur les facteurs de confusion potentiels suivants : période d'hospitalisation (1994-2003 ou 2004-2013),

antibiothérapie antérieure par aminoside, par quinolone ou par bêta-lactamine anti-pyocyanique, infection par un germe multirésistant, antibiothérapie basée sur les AET antérieures, antibiothérapie probabiliste par aminosides ou par quinolones.

Une analyse de sensibilité considérant une mono-antibiothérapie par aminoside comme inadéquate quelle que soit la sensibilité de la souche de *P. aeruginosa* aux aminosides a été réalisée, selon la même méthodologie que l'analyse principale.

Des analyses de sous-groupes ont enfin été menées avec évaluation de l'association entre une mono- ou une bi-antibiothérapie probabiliste et la mortalité en réanimation chez : les patients infectés par un germe multirésistant, les patients ayant reçu une antibiothérapie probabiliste adéquate, et les patients présentant une défaillance hémodynamique au diagnostic de la PAVM.

L'ensemble des analyses a été réalisé à l'aide du logiciel SAS dans sa version 9.2.

RESULTATS

IV. Participants

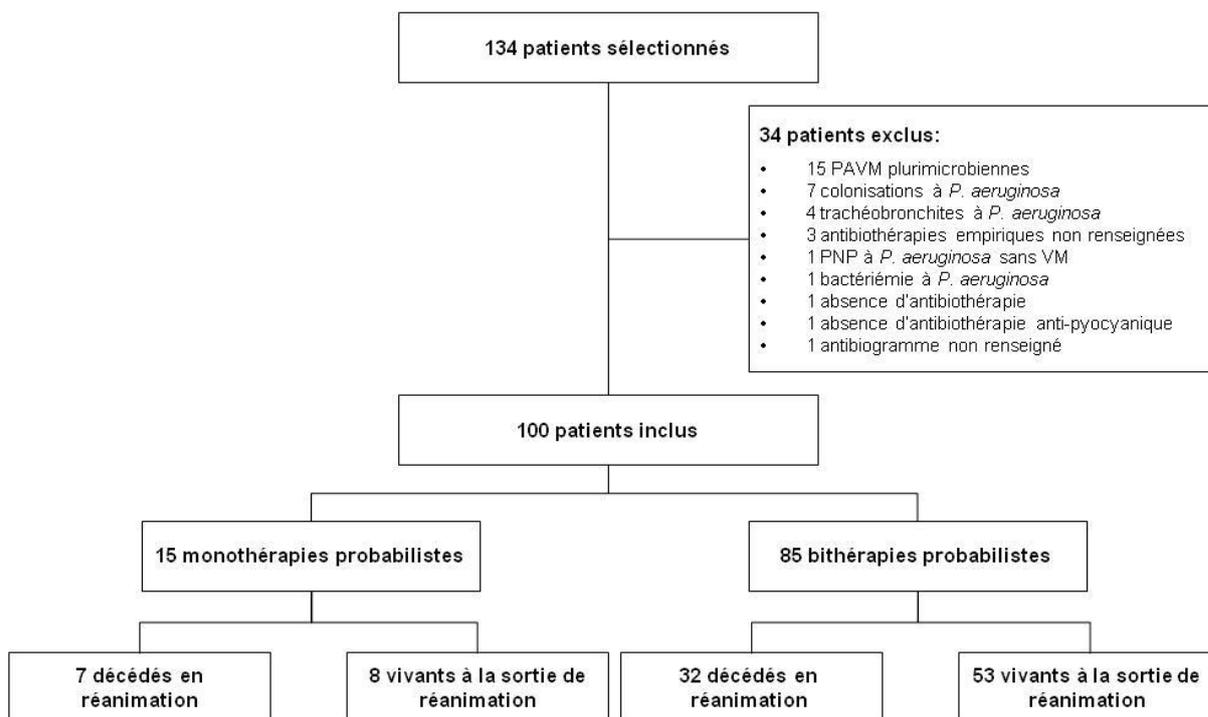


Figure 1. Flowchart des patients inclus dans l'étude.

PAVM, pneumopathie acquise sous ventilation mécanique ; PNP, pneumopathie ; VM, ventilation mécanique.

Cent trente-quatre patients ont été sélectionnés comme éligibles (Figure 1).

Parmi ces patients, 34 n'ont pas été inclus dans l'étude : 13 ne présentaient pas les critères d'inclusion (7 patients présentaient une colonisation pulmonaire à *P. aeruginosa*, 4 une trachéobronchite à *P. aeruginosa*, 1 une pneumopathie non acquise sous ventilation mécanique à *P. aeruginosa*, 1 une bactériémie à *P. aeruginosa* à point de départ extra-pulmonaire), et 21 présentaient des critères d'exclusion (15 patients présentaient une PAVM plurimicrobienne, pour 3 patients l'antibiothérapie probabiliste n'était pas renseignée, pour 1 patient l'antibiogramme du *P. aeruginosa* n'était pas renseigné, pour 1 patient en limitation de soins aucune

antibiothérapie n'a été introduite, pour 1 patient aucune antibiothérapie anti-pyocyanique n'a été introduite). Au total, 100 patients ont été inclus dans l'étude et suivis de leur entrée en réanimation jusqu'à leur décès ou leur sortie de réanimation.

V. Description de la population

Les caractéristiques de la population sont décrites dans le Tableau 1.

A. Caractéristiques à l'entrée en réanimation

Parmi les 100 patients inclus dans l'étude, 76 étaient des hommes, avec un âge médian de 64 ans (IIQ 54-72) ; 94 patients présentaient une comorbidité, dont 44 une insuffisance respiratoire chronique et 18 une immunodépression. Cinquante-et-un patients ont été inclus entre 1994 et 2003 et 49 patients entre 2004 et 2013. Soixante-dix-sept patients ont été admis en réanimation pour un motif médical et 23 patients pour un motif chirurgical. A l'entrée en réanimation, 91 patients avaient un score de Mac Cabe ≥ 2 , et 74 patients avaient un IGS II ≥ 40 avec un IGSII médian à 46 (IIQ 39-56).

	Antibiothérapie probabiliste			p
	Total (n=100)	Monothérapie (n=15)	Bithérapie (n=85)	
Caractéristiques à l'entrée en réanimation				
Sexe masculin, n(%) n=100	76 (76.0)	11 (73.3)	65 (76.5)	0.75
Age (années), médiane (IIQ) n=100	64 (54-72)	67 (51-69)	64 (54-73)	0.96
Comorbidités, n(%) n=100	94 (94.0)	14 (93.3)	80 (94.1)	1.00
<i>Insuffisance respiratoire chronique</i>	44 (44.0)	6 (40.0)	38 (44.7)	
<i>Immunodépression</i>	18 (18.0)	1 (6.7)	17 (20.0)	
<i>Autre comorbidité</i>	85 (85.0)	14 (93.3)	71 (83.5)	
Période, n(%) n=100				0.17
1994-2003	51 (51.0)	5 (33.3)	46 (54.1)	
2004-2013	49 (49.0)	10 (66.7)	39 (45.9)	
Motif d'admission, n(%) n=100				1.00
<i>Médical</i>	77 (77.0)	12 (80.0)	65 (76.5)	
<i>Chirurgical</i>	23 (23.0)	3 (20.0)	20 (23.5)	
Mac Cabe, n(%) n=100				1.00
1	9 (9.0)	1 (6.7)	8 (9.4)	
≥2	91 (91.0)	14 (93.3)	77 (90.6)	
IGS II, médiane (IIQ) n=100	46 (39-56)	51 (42-62)	46 (38-55)	0.16
<40, n(%)	26 (26.0)	2 (13.3)	24 (28.2)	
≥40, n(%)	74 (74.0)	13 (86.7)	61 (71.8)	
Facteurs favorisant la PAVM				
Durée d'hospitalisation (jours), médiane (IIQ) n=100	16 (11-28)	15 (7-36)	17 (12-27)	0.53
Durée de ventilation (jours), médiane (IIQ) n=100	13 (9-22)	7 (5-15)	14 (10-23)	0.02
Nombre d'IOT, n(%) n=98				0.34
1	70 (70.0)	12 (80.0)	58 (68.2)	
≥2	28 (28.0)	2 (13.3)	26 (30.6)	
Trachéotomie, n(%) n=99	11 (11.0)	0 (0.0)	11 (12.9)	0.21
Ventilation non invasive, n(%) n=99	12 (12.0)	2 (13.3)	10 (11.8)	1.00
Traitement préventif de l'ulcère gastro-duodéal, n(%) n=97	76 (76.0)	13 (86.7)	63 (74.1)	0.29
Corticothérapie, n(%) n=97	52 (52.0)	2 (13.3)	50 (58.8)	<0.01
Antibiothérapie antérieure, n(%) n=100	96 (96.0)	14 (93.3)	82 (96.5)	0.48
<i>Molécules employées, n(%) n=96</i>				
Aminoside	47 (47.0)	6 (42.9)	41 (50.0)	
Bêta-lactamine anti-pyocyanique	34 (34.0)	6 (42.9)	28 (34.2)	
Quinolone	26 (26.0)	3 (21.4)	23 (28.1)	
<i>Durée (jours), médiane (IIQ) n=94</i>	11 (8-16)	7 (5-15)	12 (8-16)	
Colonisation respiratoire à <i>P. aeruginosa</i> , n(%) n=95	60 (60.0)	8 (53.3)	52 (61.2)	1.00
Caractéristiques au diagnostic de la PAVM				
IGS II, médiane (IIQ) n=94	37.5 (29-48)	33 (22-48)	38.5 (29-48)	0.36
<40, n(%)	49 (49.0)	7 (46.7)	42 (49.4)	
≥40, n(%)	45 (45.0)	5 (33.3)	40 (47.1)	
Défaillance hémodynamique, n(%) n=99	45 (45.0)	9 (60.0)	36 (42.4)	0.27
Caractéristiques microbiologiques				
Méthode de diagnostic microbiologique, n(%) n=100				
AET	99 (99.0)	15 (100.0)	84 (98.8)	1.00
Brosse	6 (6.0)	1 (6.7)	5 (5.9)	1.00
LBA	5 (5.0)	1 (6.7)	4 (4.7)	0.56
Hémoculture	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (1.2)	1.00
Liquide pleural	1 (1.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0.15
<i>P. aeruginosa</i> multirésistant, n(%) n=100	31 (31.0)	4 (26.7)	27 (31.8)	0.77
Antibiothérapie probabiliste				
Délai d'introduction <24h, n(%) n=100	79 (79.0)	14 (93.3)	65 (76.5)	0.18
Basée sur les AET antérieures, n(%) n=100	70 (70.0)	8 (53.3)	62 (72.9)	0.14

Tableau 1. Description de la population.

IGS II, indice de gravité simplifié II ; PAVM, pneumopathie acquise sous ventilation mécanique ; IOT, intubation orotrachéale ; AET, aspiration endo-trachéale ; LBA, lavage broncho-alvéolaire.

B. Facteurs favorisant la PAVM

Les patients ont présenté une PAVM à *P. aeruginosa* après une durée d'hospitalisation médiane de 16 jours (IIQ 11-28), et une durée de ventilation mécanique médiane de 13 jours (IIQ 9-22). Les patients traités par monothérapie probabiliste avaient une durée de ventilation mécanique avant la PAVM plus courte que ceux traités par bithérapie (7 (5-15) jours contre 14 (10-23) jours, $p=0.02$). Onze patients ont été trachéotomisés et 12 patients ont bénéficié d'une ventilation non invasive. Soixante-seize patients ont reçu un traitement préventif de l'ulcère gastro-duodéal et 52 patients une corticothérapie. Une corticothérapie antérieure à la PAVM a été plus fréquemment prescrite chez les patients traités par bithérapie. Quarante-seize patients ont reçu une antibiothérapie dans les 2 mois précédant la PAVM avec une durée médiane d'antibiothérapie antérieure de 11 jours (IIQ 8-16). Parmi ces patients, 31 patients (32.3%) ont reçu au moins 3 lignes successives d'antibiothérapie, la plupart pour des infections pulmonaires (76/96, 79.2%) ou des bactériémies (19/96, 19.8%). Soixante patients avaient une colonisation pulmonaire antérieure à *P. aeruginosa*.

C. Caractéristiques au diagnostic de la PAVM

Le score IGSII médian au diagnostic de la PAVM était à 37.5 (IIQ 29-48), avec 45 patients présentant un IGSII ≥ 40 . Quarante-cinq patients présentaient une défaillance hémodynamique initiale.

D. Caractéristiques microbiologiques

Les données microbiologiques sont résumées dans le Tableau 2.

	Total (n=100)	Période d'hospitalisation en réanimation		p
		1994-2003 (n=51)	2004-2013 (n=49)	
Caractéristiques microbiologiques				
Résistant à la pipéracilline, n=91 ^a	35 (35.0)	20 (39.2)	15 (30.6)	0.83
Résistant à la pipéracilline-tazobactam, n=95 ^a	34 (34.0)	12 (23.5)	22 (44.9)	0.05
Résistant à la ceftazidime, n=100 ^a	31 (31.0)	14 (27.5)	17 (34.7)	0.52
Résistant au céfépime, n=99 ^a	26 (26.0)	16 (31.4)	10 (20.4)	0.25
Résistant à l'imipénème, n=98 ^a	31 (31.0)	10 (19.6)	21 (42.9)	0.03
Résistant aux aminosides, n=97 ^a	45 (45.0)	24 (47.1)	21 (42.9)	0.69
Résistant aux fluoroquinolones, n=99 ^a	47 (47.0)	23 (45.1)	24 (49.0)	0.84
Résistant à la colimycine, n=99 ^a	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0.49
Antibiothérapie probabiliste				
Basée sur les AET antérieures, n=100 ^a	70 (70.0)	31 (60.8)	39 (79.6)	0.05
Type d'antibiothérapie probabiliste, n=100 ^a				
<i>Monothérapie probabiliste</i>	15 (15.0)	5 (9.8)	10 (20.4)	0.17
Bêta-lactamine	9 (60.0)	0 (0.0)	9 (90.0)	<0.01
Aminoside	3 (20.0)	3 (60.0)	0 (0.0)	0.24
Quinolone	2 (13.3)	2 (40.0)	0 (0.0)	0.50
Colimycine	1 (6.7)	0 (0.0)	1 (10.0)	0.49
<i>Bithérapie probabiliste</i>	85 (85.0)	46 (90.2)	39 (79.6)	0.17
Bêta-lactamine-aminoside	53 (62.4)	32 (69.6)	21 (53.8)	0.07
Bêta-lactamine-quinolone	20 (23.5)	11 (23.9)	9 (23.1)	0.80
Bêta-lactamine-aminoside-quinolone	2 (2.3)	2 (4.3)	0 (0.0)	0.50
Quinolone-aminoside	1 (1.2)	1 (2.2)	0 (0.0)	1.00
Association avec colimycine	9 (10.6)	0 (0.0)	9 (23.1)	<0.01
Utilisation probabiliste d'aminoside, n=100 ^a	61 (61.0)	38 (74.5)	23 (46.9)	<0.01
Utilisation probabiliste de quinolone, n=100 ^a	25 (25.0)	16 (31.4)	9 (18.4)	0.17
Antibiothérapie anti-Staphylococcique, n=100 ^a	31 (31.0)	15 (29.4)	16 (32.7)	0.83
Antibiothérapie définitive				
Délai d'adaptation (jours), n=60 ^b	3 (2-5)	3 (3-5)	3 (2-4)	0.04
Type d'adaptation, n=100 ^a				
<i>Incrémentement en bithérapie</i>	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (4.1)	0.21
<i>Maintien d'une bithérapie</i>	24 (24.0)	18 (35.3)	6 (12.2)	<0.01
<i>Désescalade en monothérapie</i>	33 (33.0)	14 (27.4)	19 (38.8)	0.07
<i>Maintien d'une monothérapie</i>	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0.47
<i>Absence d'adaptation</i>	40 (40.0)	19 (37.3)	21 (42.9)	0.68
Type d'antibiothérapie définitive, n=100 ^a				
<i>Monothérapie définitive</i>	42 (42.0)	15 (29.4)	27 (55.1)	0.01
<i>Bithérapie définitive</i>	58 (58.0)	36 (70.6)	22 (44.9)	0.01
Durée totale de bithérapie (jours), n=99 ^b	5 (3-10)	6 (5-10)	3 (1-9)	0.01
Durée totale d'antibiothérapie (jours), n=98 ^b	10 (7-12)	9 (7-11)	10 (8-12)	0.35

Tableau 2. Evolution des caractéristiques microbiologiques, de l'antibiothérapie probabiliste et de l'antibiothérapie définitive entre les périodes 1994-2003 et 2004-2013.

^a n (%), ^b médiane (IIQ)

AET, aspiration endo-trachéale.

La documentation microbiologique de la PAVM a été obtenue par AET chez 99 patients, brosse chez 6 patients, LBA chez 5 patients et prélèvement de liquide pleural chez 1 patient. Un seul patient présentait une hémoculture positive à *P. aeruginosa*. Les méthodes diagnostiques ont évolué entre la période 1994-2003 et 2004-2013 avec diminution significative du nombre de brosses réalisées (0% en 2004-2013 contre 11.8% en 1994-2003, $p=0.03$).

Parmi les 100 patients, 31 présentaient une PAVM à *P. aeruginosa* multirésistant. Le risque d'infection à *P. aeruginosa* multirésistant était significativement plus important en cas d'antibiothérapie antérieure par quinolones (19.7% contre 43.3%, $p=0.02$), sans association significative avec la période de prise en charge (34.7% en 2004-2013 contre 27.5% en 1994-2003, $p=0.52$).

Entre les périodes 1994-2003 et 2004-2013, on observait cependant une augmentation significative de la résistance à l'imipénème (42.9% en 2004-2013 contre 19.6% en 1994-2003, $p=0.03$) et une tendance à l'augmentation de la résistance à la pipéracilline-tazobactam (44.9% en 2004-2013 contre 23.5% en 1994-2003, $p=0.05$). Les résistances aux aminosides (42.9% en 2004-2013 contre 47.1% en 1994-2003, $p=0.69$) et aux quinolones (49% en 2004-2013 contre 45.1% en 1994-2003, $p=0.84$) étaient stables.

E. Antibiothérapie probabiliste

L'antibiothérapie probabiliste a consisté en une bithérapie chez 85 patients et en une monothérapie chez 15 patients. Elle était introduite dans un délai <24 heures après le diagnostic de la PAVM chez 79 patients. Son choix était guidé par les résultats d'AET antérieures chez 70 patients. Parmi les 85 patients ayant bénéficié d'une bithérapie probabiliste, les principales associations prescrites étaient : bêta-

lactamine + aminoside chez 53 patients (62.4%), bêta-lactamine + quinolone chez 20 patients (23.5%), bêta-lactamine + aminoside + quinolone chez 2 patients (2.3%), quinolone + aminoside chez 1 patient (1.2%), et une association contenant de la colimycine chez 9 patients (10.6%). Parmi les 15 patients ayant bénéficié d'une monothérapie probabiliste, les principales molécules prescrites étaient : une bêta-lactamine chez 9 patients (60%), un aminoside chez 3 patients (20%), une quinolone chez 2 patients (13.3%) et la colimycine chez 1 patient (6.7%). Au total, 61 patients ont reçu une antibiothérapie probabiliste contenant un aminoside et 25 contenant une quinolone. Une antibiothérapie anti-staphylococcique a été associée chez 31 patients. Les molécules prescrites sont détaillées dans le Tableau 3. Parmi les 10 patients ayant reçu une antibiothérapie probabiliste par colimycine, 6 présentaient une infection à *P. aeruginosa* multirésistant, 7 résistant à l'imipénème, 8 résistant aux aminosides et 10 résistant aux quinolones ; l'antibiothérapie était basée sur les AET antérieures chez tous les patients.

	Antibiothérapie probabiliste	
	Monothérapie (n=15)	Bithérapie (n=85)
Bêta-lactamine, n	9	84
Ticarcilline	1	5
Ticarcilline-acide clavulanique	0	1
Pipéracilline	0	3
Pipéracilline-tazobactam	3	19
Imipénème	2	15
Aztréonam	0	1
Ceftazidime	1	28
Céfépime	2	12
Aminoside, n	3	58
Amikacine	3	56
Gentamicine	0	1
Isépamicine	0	1
Quinolone, n	2	23
Ofloxacine	0	2
Ciprofloxacine	2	21
Colimycine, n	1	9

Tableau 3. Antibiothérapie probabiliste.

Une monothérapie probabiliste a plus fréquemment été prescrite durant la période 2004-2013 que durant la période 1994-2003, sans différence significative (20.4% en 2004-2013 contre 9.8% en 1994-2003, $p=0.17$). Durant la période 1994-2003, les molécules employées en monothérapie étaient plus souvent des aminosides (3/5, 60%) et des quinolones (2/5, 40%), tandis que des bêta-lactamines ont été majoritairement prescrites durant la période 2004-2013 (90% en 2004-2013 contre 0% en 1994-2003, $p<0.01$). La bithérapie la plus fréquemment employée durant les 2 périodes était l'association bêta-lactamine + aminoside, avec cependant une tendance à la diminution de l'utilisation de cette association (53.8% en 2004-2013 contre 69.6% en 1994-2003, $p=0.07$), et une augmentation de l'utilisation d'associations contenant de la colimycine (23.1% en 2004-2013 contre 0% en 1994-2003, $p<0.01$). Dans l'ensemble de la population, les prescriptions probabilistes d'aminosides (46.9% en 2004-2013 contre 74.5% en 1994-2003, $p<0.01$) et de quinolones (18.4% en 2004-2013 contre 31.4% en 1994-2003, $p=0.17$) ont diminué entre les 2 périodes ; à l'inverse, l'introduction d'une antibiothérapie probabiliste basée sur les AET antérieures a augmenté entre les 2 périodes (79.6% en 2004-2013 contre 60.8% en 1994-2003, $p=0.05$) (Tableau 2).

F. Adéquation de l'antibiothérapie probabiliste

L'antibiothérapie probabiliste a été considérée comme adéquate chez 91 patients, 11 (73.3%) dans le groupe monothérapie et 80 (94.1%) dans le groupe bithérapie ($p=0.03$). Parmi ces 80 patients, 57 (71.2%) ont reçu une bithérapie adéquate et 23 (28.8%) une monothérapie adéquate, dont 6 par bêta-lactamine, 11 par aminoside, 1 par quinolone et 5 par colimycine. L'antibiothérapie probabiliste a été inadéquate chez 9 patients, 5 traités par bithérapie dont 4 par bêta-lactamine +

aminoside et 1 par bêta-lactamine + quinolone, et 4 traités par monothérapie dont 3 par bêta-lactamine et 1 par aminoside ; 6 de ces patients avaient une infection à *P. aeruginosa* multirésistant.

G. Antibiothérapie définitive

Une adaptation thérapeutique après documentation microbiologique a été réalisée chez 60 patients, après un délai médian de 3 jours (IIQ 2-5). L'adaptation thérapeutique a consisté en une incrémentation en bithérapie dans 2 cas, un maintien d'une bithérapie dans 24 cas, une désescalade en monothérapie dans 33 cas ou un maintien d'une monothérapie dans 1 cas. Au total, 42 patients ont reçu une mono-antibiothérapie définitive et 58 une bi-antibiothérapie définitive. Les molécules prescrites sont détaillées dans le Tableau 4. La médiane de la durée totale de bithérapie était de 5 jours (IIQ 3-10) et la médiane de la durée totale d'antibiothérapie de 10 jours (IIQ 7-12).

	Antibiothérapie définitive	
	Monothérapie (n=42)	Bithérapie (n=58)
Bêta-lactamine, n	39	57
Ticarcilline	7	7
Ticarcilline-acide clavulanique	1	1
Pipéracilline	2	2
Pipéracilline-tazobactam	9	4
Imipénème	8	10
Aztréonam	0	1
Ceftazidime	8	23
Céfépime	4	9
Aminoside, n	1	28
Amikacine	1	27
Gentamicine	0	0
Isépamicine	0	1
Quinolone, n	0	22
Ofloxacine	0	1
Ciprofloxacine	0	21
Colimycine, n	2	14

Tableau 4. Antibiothérapie définitive.

Pendant la période 2004-2013, le délai d'adaptation a été significativement plus court que pendant la période 1994-2003 (3 (2-4) jours en 2004-2013 contre 3 (3-5) jours en 1994-2003, $p=0.04$), et la nature des adaptations thérapeutiques a changé avec une diminution de la fréquence des maintiens de bithérapie (12.2% en 2004-2013 contre 35.3% en 1994-2003, $p<0.01$), une tendance à l'augmentation de la fréquence des désescalades en monothérapie (38.8% en 2004-2013 contre 27.5% en 1994-2003, $p=0.07$), et une fréquence de monothérapies documentées plus importante (55.1% en 2004-2013 contre 29.4% en 1994-2003, $p=0.01$). La durée de bithérapie a diminué entre les 2 périodes (3 (1-9) jours en 2004-2013 contre 6 (5-10) jours en 1994-2003, $p=0.01$), sans diminution de la durée totale d'antibiothérapie (10 (8-12) jours en 2004-2013 contre 9 (7-11) jours en 1994-2003, $p=0.35$) (Tableau 2).

L'antibiothérapie définitive était adéquate chez 93 patients, 14 (93.3%) dans le groupe monothérapie et 79 (92.9%) dans le groupe bithérapie ($p=1.00$).

H. Evolution

Les données concernant l'évolution en réanimation sont résumées dans le Tableau 5.

	Antibiothérapie probabiliste			p
	Total (n=100)	Monothérapie (n=15)	Bithérapie (n=85)	
Evolution clinique				
Décès en réanimation, n(%) n=100	39 (39.0)	7 (46.7)	32 (37.6)	0.57
Délai PAVM-décès (jours), médiane (IIQ) n=39	12 (7-24)	13 (6-27)	12 (7-22)	0.84
Délai PAVM-décès ≤30 jours, n(%) n=100	32 (32.0)	6 (40.0)	26 (30.6)	0.55
Rechute, n(%) n=100	13 (13.0)	2 (13.3)	11 (12.9)	1.00
Durée de ventilation mécanique (jours), médiane (IIQ) n=99	13 (5-23)	12 (6-29)	13 (5-22)	0.88
Durée de réanimation (jours), médiane (IIQ) n=100	14 (7-28)	14 (9-32)	14 (7-28)	0.56
Défaillance rénale, n(%) n=98	21 (21.0)	4 (26.7)	17 (20.0)	0.49
Evolution microbiologique				
Colonisation pulmonaire à <i>P. aeruginosa</i> , n(%) n=100	42 (42.0)	4 (26.7)	38 (44.7)	0.26

Tableau 5. Evolution clinique et microbiologique des patients.

PAVM, pneumopathie acquise sous ventilation mécanique.

Au total, 39 patients sont décédés en réanimation, 7 (46.7%) traités par mono-antibiothérapie probabiliste et 32 (37.6%) traités par bi-antibiothérapie probabiliste. Le délai médian entre le diagnostic de PAVM et le décès était de 12 jours (IIQ 7-24), avec 32 patients décédés dans les 30 jours suivant la PAVM, 6 (40%) dans le groupe monothérapie et 26 (30.6%) dans le groupe bithérapie. La mortalité est restée stable entre les 2 périodes d'observation (38.8% en 2004-2013 contre 39.2% en 1993-2004, $p=1.00$).

L'analyse de survie en réanimation jusqu'à 30 jours après le diagnostic de la PAVM n'a pas mis en évidence de différence significative entre les patients traités par monothérapie et ceux traités par bithérapie probabiliste (Log-Rank : $p=0.69$) (Figure 2).

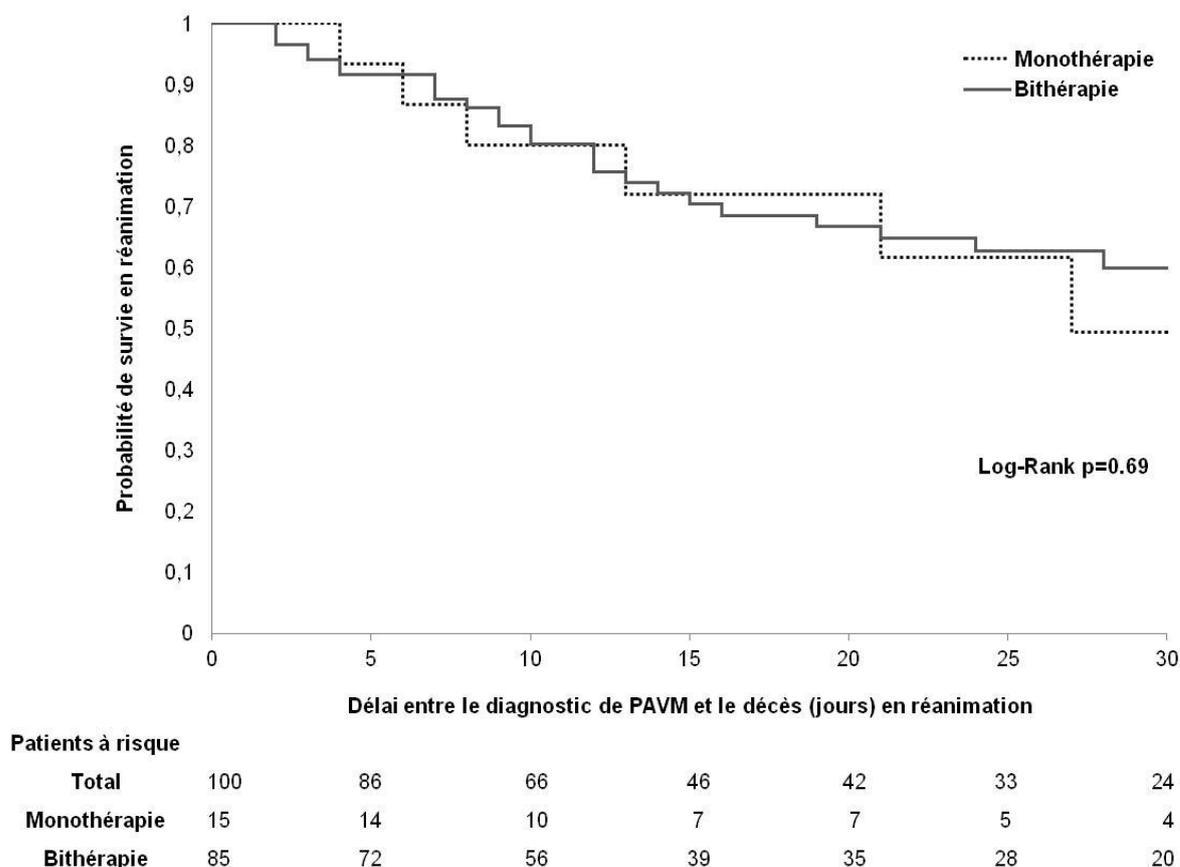


Figure 2. Courbe de Kaplan-Meier de la survie en réanimation, dans les groupes monothérapie et bithérapie antibiotique probabiliste.

PAVM, pneumopathie acquise sous ventilation mécanique.

La durée médiane de ventilation mécanique après le diagnostic de PAVM était de 13 jours (IIQ 5-23), 12 (6-29) jours dans le groupe monothérapie et 13 (5-22) jours dans le groupe bithérapie ($p=0.88$). La durée médiane de réanimation après le diagnostic de PAVM était de 14 jours (IIQ 7-28), 14 (9-32) jours dans le groupe monothérapie et 14 (7-28) jours dans le groupe bithérapie ($p=0.56$). Treize patients ont présenté une rechute de PAVM à *P. aeruginosa* pendant leur séjour en réanimation, 2 (13.3%) dans le groupe monothérapie et 11 (12.9%) dans le groupe bithérapie ($p=1.00$). Il persistait une colonisation pulmonaire à *P. aeruginosa* chez 42 patients, 4 (26.7%) dans le groupe monothérapie et 38 (44.7%) dans le groupe bithérapie ($p=0.26$).

Chez les 13 patients traités par monothérapie adéquate par aminosides, 8 (61.5%) sont décédés en réanimation, dont 7 (53.8%) dans les 30 jours suivant le diagnostic de PAVM.

Enfin, 21 patients ont présenté une défaillance rénale nécessitant le recours à la dialyse pendant la PAVM, 4 (26.7%) dans le groupe monothérapie et 17 (20%) dans le groupe bithérapie ($p=0.49$). La dialyse a été nécessaire chez 11 patients (18%) parmi les 61 patients ayant reçu des aminosides en probabiliste, et chez 10 patients (25.6%) parmi ceux n'en ayant pas reçu ($p=0.45$).

VI. Analyse des résultats

I. Facteur de risque d'inadéquation de l'antibiothérapie probabiliste

En analyse univariée, une bi-antibiothérapie probabiliste a été retrouvée associée de manière significative à une diminution du risque d'antibiothérapie initiale inadéquate (bithérapie vs monothérapie, OR 0.17, IC 95% 0.04-0.74, $p=0.02$). A l'inverse, le risque d'antibiothérapie initiale inadéquate était augmenté ($p<0.2$) en cas d'infection à *P. aeruginosa* multirésistant (OR 5.28, IC 95% 1.23-22.74, $p=0.03$), de prise en charge durant la période 2004-2013 (période 2004-2013 vs 1994-2003, OR 4.08, IC 95% 0.80-20.73, $p=0.09$), et d'antibiothérapie antérieure par bêta-lactamine anti-pyocyanique (OR 4.2, IC 95% 0.98-18.09, $p=0.05$). Il n'a pas été mis en évidence d'association avec une antibiothérapie antérieure par aminoside ou quinolone, une utilisation probabiliste d'aminoside ou de quinolone, ou une antibiothérapie probabiliste basée sur les AET antérieures.

En analyse multivariée, le risque d'antibiothérapie initiale inadéquate était diminué de manière significative en cas de bi-antibiothérapie probabiliste (bithérapie vs monothérapie, OR 0.12, IC 95% 0.02-0.63, $p=0.01$), et augmenté en cas d'infection à *P. aeruginosa* multirésistant (OR 7.11, IC 95% 1.42-35.51, $p=0.02$) (Tableau 6).

	Facteurs de risque d'antibiothérapie initiale inadéquate			
	Univarié		Multivarié	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Caractéristiques à l'entrée en réanimation				
Période : 2004-2013 vs 1994-2003	4.08 (0.80-20.73)	0.09		
Facteurs favorisant la PAVM				
Antibiothérapie antérieure par aminoside :	1.34 (0.34-5.33)	0.68		
Antibiothérapie antérieure par quinolone :	1.39 (0.32-6.03)	0.66		
Antibiothérapie antérieure par bêta-lactamine :	4.21 (0.98-18.09)	0.05		
Caractéristiques au diagnostic de la PAVM				
<i>P. aeruginosa</i> multirésistant :	5.28 (1.23-22.74)	0.03	7.11 (1.42-35.51)	0.02
Antibiothérapie probabiliste				
Bithérapie vs monothérapie :	0.17 (0.04-0.74)	0.02	0.12 (0.02-0.63)	0.01
Basée sur les AET antérieures :	0.84 (0.20-3.62)	0.82		
Utilisation d'aminosides :	0.78 (0.20-3.11)	0.73		
Utilisation de quinolones :	0.35 (0.04-2.94)	0.33		

Tableau 6. Régression logistique univariée et multivariée des facteurs de risque d'antibiothérapie initiale inadéquate.

PAVM, pneumopathie acquise sous ventilation mécanique ; AET, aspiration endo-trachéale.

J. Facteur de risque de mortalité en réanimation

En analyse univariée, il n'a pas été mis en évidence d'association entre une antibiothérapie probabiliste par monothérapie ou bithérapie et la survenue de décès en réanimation (bithérapie vs monothérapie, HR 0.84, IC 95% 0.34-2.03, p=0.69). Les facteurs associés à un risque plus important de décès en réanimation (p<0.2) étaient l'IGS II au diagnostic de la PAVM (IGS II \geq 40 vs <40, HR 3.08, IC 95% 1.36-6.99, p<0.01), la présence d'une défaillance hémodynamique au diagnostic de la PAVM (HR 4.71, IC 95% 2.03-10.89, p<0.01) et l'âge (par tranche de 5 ans, HR 1.12, IC 95% 0.98-1.29, p=0.09).

En analyse multivariée, il n'a pas été mis en évidence d'association significative entre une mono- ou une bi-antibiothérapie probabiliste et le risque de décès en réanimation (bithérapie vs monothérapie, HR 1.53, IC 95% 0.46-5.09, $p=0.49$). Les seuls facteurs associés significativement à une augmentation du risque de mortalité en réanimation étaient le score IGS II au diagnostic de la PAVM (IGS II ≥ 40 vs < 40 , HR 2.58, IC 95% 1.13-5.88, $p=0.02$), et la présence d'une défaillance hémodynamique au diagnostic de la PAVM (HR 4.31, IC 95% 1.74-10.71, $p<0.01$) (Tableau 7).

	Facteurs de risque de mortalité en réanimation			
	Univarié		Multivarié	
	HR (IC 95%)	p	HR (IC 95%)	p
Caractéristiques à l'entrée en réanimation				
Sexe féminin :	0.91 (0.41-2.04)	0.83		
Age (/5 ans) :	1.12 (0.98-1.29)	0.09		
Comorbidités :	1.12 (0.27-4.68)	0.88		
Période : 2004-2013 vs 1994-2003	1.04 (0.52-2.08)	0.92		
Caractéristiques au diagnostic de la PAVM				
IGS II : ≥ 40 vs < 40	3.08 (1.36-6.99)	<0.01	2.58 (1.13-5.88)	0.02
Défaillance hémodynamique :	4.71 (2.03-10.89)	<0.01	4.31 (1.74-10.71)	<0.01
<i>P. aeruginosa</i> multirésistant :	1.15 (0.55-2.39)	0.71		
Antibiothérapie probabiliste				
Délai d'introduction adéquat :	1.08 (0.44-2.62)	0.87		
Basée sur les AET antérieures :	0.89 (0.43-1.86)	0.76		
Bithérapie vs monothérapie :	0.84 (0.34-2.03)	0.69	1.53 (0.46-5.09)	0.49
Utilisation probabiliste d'aminosides :	1.07 (0.52-2.19)	0.85		
Utilisation probabiliste de quinolones :	1.02 (0.44-2.36)	0.96		
Antibiothérapie probabiliste adéquate :	0.81 (0.28-2.32)	0.70		

Tableau 7. Modèle de Cox univarié et multivarié des facteurs de risque de mortalité en réanimation.

PAVM, pneumopathie acquise sous ventilation mécanique ; IGS, indice de gravité simplifié ; AET, aspiration endo-trachéale.

Enfin, en analyses univariée et multivariée, il n'a pas été mis en évidence d'association entre une mono- ou une bi-antibiothérapie documentée et le risque de décès en réanimation (bithérapie vs monothérapie, HR 1.44, IC 95% 0.66-3.14, $p=0.36$).

K. Analyse de sensibilité

En considérant une monothérapie par aminoside comme inadéquate, une bi-antibiothérapie probabiliste n'était plus associée de manière significative à une diminution du risque d'antibiothérapie initiale inadéquate, en analyses univariée et multivariée (bithérapie vs monothérapie, OR 0.29, IC 95% 0.08-1.16, $p=0.08$). En revanche, une antibiothérapie probabiliste basée sur les AET antérieures était associée significativement à une diminution du risque d'antibiothérapie initiale inadéquate (OR 0.18, IC 95% 0.05-0.65, $p<0.01$).

En analyse univariée, une tendance à la diminution du risque de décès en réanimation était observée en cas d'antibiothérapie initiale adéquate, sans association significative (HR 0.54, IC 95% 0.26-1.13, $p=0.10$). Cette tendance n'était pas retrouvée en analyse multivariée.

L. Analyses de sous-groupes

Il n'a pas été retrouvé d'association significative entre une mono- ou une bi-antibiothérapie probabiliste et le risque de mortalité en réanimation chez les patients infectés par *P. aeruginosa* multirésistant (bithérapie vs monothérapie, HR 1.75, IC 95% 0.22-13.71, $p=0.59$), chez les patients pour lesquels l'antibiothérapie probabiliste était adéquate (bithérapie vs monothérapie, HR 1.42, IC 95% 0.34-6.02,

p=0.63) ou chez les patients présentant une défaillance hémodynamique au diagnostic de la PAVM (bithérapie vs monothérapie, HR 0.82, IC 95% 0.33-2.06, p=0.67).

A noter l'absence d'association entre une mono- ou une bi-antibiothérapie définitive et le risque de décès en réanimation chez les patients présentant une antibiothérapie probabiliste adéquate (bithérapie vs monothérapie, HR 1.46, IC 95% 0.66-3.25, p=0.35).

DISCUSSION

Dans notre étude de cohorte couvrant une période de 20 ans, la majorité des patients ayant présenté une PAVM à *P. aeruginosa* ont été traités par une bi-antibiothérapie probabiliste, malgré une augmentation du nombre de patients ayant reçu une mono-antibiothérapie probabiliste ces dix dernières années.

La mortalité des PAVM à *P. aeruginosa* était stable pendant toute la période de l'étude et restait élevée puisque 39% de nos patients sont décédés en réanimation. Il n'a pas été mis en évidence d'association significative entre une monothérapie ou une bithérapie antibiotique probabiliste et le risque de décès en réanimation. En revanche, une bi-antibiothérapie probabiliste était associée significativement à une diminution du risque d'antibiothérapie initiale inadéquate.

Notre cohorte était majoritairement composée d'hommes âgés, présentant des comorbidités et avec des scores de gravité à l'entrée élevés, caractéristiques semblables aux précédentes cohortes de patients présentant des PAVM à *P. aeruginosa* rapportées dans la littérature (14–16,26). Les patients ont présenté une PAVM à *P. aeruginosa* après une durée prolongée de ventilation mécanique, et la quasi-totalité des patients a reçu une antibiothérapie avant la PAVM. Ces données sont concordantes avec celles de la littérature, qui identifient notamment la durée d'hospitalisation en réanimation, la durée de ventilation mécanique et une antibiothérapie préalable, en particulier à large spectre, comme facteurs de risque de PAVM à *P. aeruginosa* (6,19,31). Près de la moitié des patients présentaient une défaillance hémodynamique au diagnostic de la PAVM, proportion comparable à celle retrouvée dans la littérature (14–16,18).

Le taux de résistance retrouvé dans notre cohorte était élevé, avec notamment environ un tiers de souches de *P. aeruginosa* multirésistantes, proportion discrètement supérieure à celle rapportée par le réseau REA-Raisin en 2012 (5), et près de la moitié de souches résistantes aux aminosides ou aux quinolones. Le taux de multirésistance est cependant resté stable au cours du temps, stabilité également rapportée par le réseau REA-Raisin ces 10 dernières années. On notait en revanche une augmentation de la proportion de souches résistantes aux carbapénèmes qui a été multipliée par 2. Une antibiothérapie préalable par quinolone a été identifiée comme facteur de risque de *P. aeruginosa* multirésistant. Cette association a déjà été décrite dans la littérature, qui rapporte une augmentation du risque d'acquisition de résistance en cas d'antibiothérapie préalable, en particulier à large spectre, de durées d'hospitalisation, de réanimation et de ventilation mécanique prolongées, et en cas d'isolement antérieur de bactérie résistante (31–34).

Seulement 15% de nos patients ont reçu une mono-antibiothérapie probabiliste, proportion nettement inférieure à celle rapportée dans les autres cohortes de patients présentant des PAVM à *P. aeruginosa* de la littérature (14,16). Cette faible proportion de patients traités par monothérapie peut être expliquée par le fait que les recommandations françaises préconisent une bithérapie en cas de PAVM tardives, qui représentent la quasi-totalité de notre cohorte (25). Une augmentation de la prescription de mono-antibiothérapies probabilistes a cependant été observée ces dernières années. Cette modification des pratiques pourrait être liée à la publication récente dans la littérature de plusieurs études qui remettent en question l'intérêt d'une bithérapie initiale (14,17). Les principales classes d'antibiotique employées en monothérapie étaient les bêta-lactamines, et les principales associations prescrites étaient les bêta-lactamines + aminosides et bêta-lactamines + quinolones, ce qui était également conforme aux recommandations françaises et internationales (22–

25). On note par ailleurs une augmentation de la prescription probabiliste de colimycine au cours des années, parallèlement à une augmentation de la résistance à certaines bêta-lactamines anti-pyocyaniques (imipénème, pipéracilline-tazobactam) et à une augmentation de la proportion d'antibiothérapies probabilistes basées sur les AET antérieures.

Une adaptation après documentation microbiologique a été réalisée chez plus de la moitié des patients avec désescalade en monothérapie dans un tiers des cas. La désescalade en monothérapie a été plus fréquente ces dernières années, avec une majorité de monothérapies définitives, et une durée de bithérapie définitive plus courte. Là encore, ces changements de pratique d'antibiothérapie peuvent faire suite à la remise en question récente dans la littérature de l'intérêt d'une bi-antibiothérapie documentée (14,16). La stratégie de désescalade en réanimation a initialement été évaluée en cas de PAVM. Plusieurs études ont établi qu'une telle stratégie était sûre, voire qu'elle pouvait conduire à une diminution de la mortalité (35,36).

L'antibiothérapie probabiliste a été considérée adéquate dans 91% des cas, pourcentage plus élevé que dans la littérature, où une antibiothérapie inadéquate est retrouvée dans 40 à 80% des cas (14–17,26). Dans notre service de réanimation, des AET quantitatives sont réalisées de façon systématique une fois par semaine. Le choix de l'antibiothérapie probabiliste est basé sur les AET antérieures dans deux tiers des cas dans notre cohorte. Plusieurs études ont montré que le choix d'une antibiothérapie probabiliste guidée par les résultats des AET antérieures aboutissait à l'augmentation de la proportion d'antibiothérapies adéquates. Le pourcentage d'adéquation obtenu était supérieur à celui attendu en cas de prescription d'une antibiothérapie conforme aux recommandations de l'*American Thoracic Society* (37,38). La différence d'adéquation peut aussi s'expliquer par le fait que les patients

présentant des PAVM plurimicrobiennes, et donc à risque augmenté d'antibiothérapie initiale inadéquate (14,15,17,19,34,39), ont été inclus dans certaines cohortes (14,26). Le taux de multirésistance plus élevé dans certaines études (14,15) que dans la notre peut également expliquer ce résultat, une infection à *P. aeruginosa* multirésistant étant un facteur de risque d'antibiothérapie initiale inadéquate dans notre étude et dans la littérature (14,15,17,19,34,39). Enfin, la définition d'une antibiothérapie adéquate n'est pas consensuelle et varie selon les études. Certaines études incluant des patients atteints d'une PAVM tardive indépendamment du germe causal considéraient même toute monothérapie comme inadéquate en cas de PAVM à *P. aeruginosa* (17,40).

La mortalité était élevée, avec 39% de nos patients décédés en réanimation. Cette proportion est concordante avec la littérature qui rapporte une mortalité entre 38% et 70% (10–18).

Dans notre étude, il n'a pas été mis en évidence d'association significative entre une mono- ou une bi-antibiothérapie probabiliste et la mortalité en réanimation. Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature. L'absence d'impact sur la survenue de décès ou de récurrences a déjà été décrite dans une cohorte de PAVM à *P. aeruginosa* (18). Plusieurs autres études n'ont pas réussi à mettre en évidence un impact significatif sur la mortalité de la prescription d'une mono- ou d'une bi-antibiothérapie probabiliste. Garnacho-Montero et al. dans une étude de cohorte rétrospective de patients traités pour une PAVM monomicrobienne à *P. aeruginosa* ont évalué à 13.6% l'excès de mortalité induit par la prescription d'une monothérapie (16). Ce résultat n'était néanmoins pas statistiquement significatif. Dans une étude prospective randomisée comparant une bithérapie à une monothérapie pour le traitement empirique initial des PAVM tardives, une analyse de sous-groupe menée

chez les patients infectés avec *P. aeruginosa*, *Acinetobacter sp.*, ou un autre bacille Gram négatif multirésistant, a mis en évidence une tendance non significative à une diminution de la mortalité en réanimation, de la durée de ventilation mécanique, de la durée d'hospitalisation, et à une meilleure efficacité microbiologique en cas de bithérapie probabiliste (17). Chaudhary et al. dans une autre étude prospective randomisée menée chez des patients présentant une pneumopathie nosocomiale et comparant une association antibiotique à une monothérapie ont également réalisé une étude de sous-groupe intéressant les pneumopathies à *P. aeruginosa*. Ils rapportent une proportion de succès clinique et microbiologique significativement supérieure en cas de bithérapie (28). L'interprétation de ces résultats est difficile, les études différant par leur type, leurs effectifs, les caractéristiques des patients inclus, notamment l'inclusion ou non des PAVM plurimicrobiennes, et par les molécules antibiotiques et les associations d'antibiotiques employées (41).

Notre étude a mis en évidence une diminution significative du risque d'antibiothérapie initiale inadéquate en cas de bi-antibiothérapie probabiliste. Cette association a déjà été rapportée dans la littérature (14,16,17,42). Cette diminution du risque d'inadéquation de l'antibiothérapie initiale peut s'expliquer par un élargissement du spectre antibactérien grâce à l'association de molécules de spectres d'activité différents. En effet, un quart des patients traités par bi-antibiothérapie probabiliste ont reçu une mono-antibiothérapie adéquate, grâce à l'adjonction d'un deuxième agent.

Or, une antibiothérapie initiale adéquate a été identifiée comme un facteur pronostique dans les PAVM notamment à *P. aeruginosa*. Plusieurs études ont mis en évidence une diminution de la mortalité en cas d'antibiothérapie probabiliste adéquate (14–16,39,43–48). Certains auteurs rapportent également une diminution

des rechutes, ou des durées de ventilation mécanique et d'hospitalisation en cas d'antibiothérapie initiale adéquate (14,21,48). Ce rôle pronostique de l'adéquation de l'antibiothérapie initiale est cependant remis en question par les résultats d'autres études (26,49–51).

Dans notre étude, aucune association n'a été mise en évidence entre une antibiothérapie initiale inadéquate et la mortalité. Cela peut s'expliquer par un manque de puissance de notre étude, le taux d'inadéquation étant très bas. De plus, le choix de la définition d'une antibiothérapie adéquate est discutable. Toutes les antibiothérapies contenant au moins un antibiotique efficace *in vitro* ont été considérées comme adéquates, quelles que soient les molécules employées. En particulier, les patients traités par monothérapie par un aminoside efficace *in vitro* ont été considérés comme ayant reçu une antibiothérapie adéquate, bien que l'évolution ait été défavorable chez ces patients avec un taux de mortalité de plus de 60%. Vidal et al. dans une méta-analyse concernant l'efficacité et la tolérance d'un traitement par monothérapie par un aminoside n'ont identifié que 2 études regroupant 41 patients s'intéressant aux infections respiratoires (52). Le faible nombre de patients inclus ne permettait aucune conclusion. Les données *in vitro* et *in vivo* démontrant la mauvaise efficacité des aminosides au pH acide des voies aériennes et leur mauvaise diffusion pulmonaire vont contre leur utilisation dans cette indication. Or, parmi nos patients traités par bithérapie probabiliste et monothérapie adéquate, près de la moitié ont en fait reçu une monothérapie adéquate par un aminoside. Ainsi, la diminution du risque d'antibiothérapie inadéquate en cas de bithérapie résulte en grande partie de monothérapies par aminosides considérées comme adéquates, expliquant peut-être l'absence d'impact pronostique d'une bithérapie probabiliste sur la mortalité. En effet, en considérant les patients traités par monothérapie par un aminoside comme ayant reçu une antibiothérapie inadéquate quelle que soit la

sensibilité *in vitro* de *P. aeruginosa*, il n'est plus retrouvé d'association significative entre une bithérapie probabiliste et une diminution du risque d'antibiothérapie initiale inadéquate, tandis qu'on met en évidence une tendance à la diminution du risque de décès en réanimation en cas d'antibiothérapie initiale adéquate. De même, une méta-analyse qui retrouvait une réduction de mortalité de 50% en cas de bithérapie probabiliste (53) ne mettait plus en évidence d'association significative avec la mortalité après exclusion des patients traités par monothérapie par un aminoside (54).

Par ailleurs, le fait que notre étude ne mette pas en évidence d'association entre une antibiothérapie initiale adéquate et la mortalité peut s'expliquer par le fait que seulement un patient dans notre cohorte présentait une bactériémie concomitante de la PAVM. Or, l'impact d'une antibiothérapie initiale inadéquate sur la mortalité a surtout été rapporté dans les bactériémies, notamment à *P. aeruginosa* (42,43,55). Le faible effectif de patients présentant une bactériémie dans notre cohorte n'a pas permis d'effectuer d'analyse de sous-groupe. Le fait que le délai d'adaptation de l'antibiothérapie probabiliste soit court, en particulier durant la période 2004-2013, grâce à l'obtention de plus en plus rapide des résultats microbiologiques des prélèvements respiratoires, peut également avoir limité l'impact pronostique de l'adéquation de l'antibiothérapie probabiliste.

Enfin, dans le sous-groupe de patients présentant une infection à *P. aeruginosa* multirésistant, il n'a pas été retrouvé d'associations entre une mono- ou une bi-antibiothérapie probabiliste et la mortalité. Les mécanismes de résistance de *P. aeruginosa* sont souvent associés entre eux, et peuvent toucher plusieurs classes d'antibiotiques. Ainsi, les souches productrices de carbapénèmase sont résistantes aux fluoroquinolones dans 98% des cas, et aux aminosides dans 50% des cas.

L'utilisation d'une bi-antibiothérapie probabiliste à visée d'élargissement du spectre antibactérien pourrait donc n'avoir qu'un impact limité sur la proportion d'antibiothérapies initiales adéquates, et pas d'impact sur le pronostic des patients.

Outre l'élargissement du spectre antibactérien, le deuxième argument en faveur d'une bithérapie retrouvé dans la littérature est l'effet synergique potentiel de l'association de molécules. Dans notre étude, dans le sous-groupe de patients ayant reçu une antibiothérapie initiale adéquate, et pour lesquels l'impact d'une bithérapie sur la mortalité ne serait donc pas lié à l'élargissement du spectre antibactérien, il n'a pas été mis en évidence d'association entre une mono- ou une bi-antibiothérapie probabiliste et la mortalité. Ce résultat a été également rapporté par plusieurs études qui ne retrouvaient pas d'association entre une monothérapie ou une bithérapie adéquate et la mortalité ou les rechutes (15,16,26), avec 94% de succès microbiologiques en cas de monothérapie adéquate (56).

De même, dans le sous-groupe de patients présentant une défaillance hémodynamique au diagnostic de la PAVM, et pour lesquels un effet synergique de l'association antibiotique est particulièrement attendu, cette association n'était pas non plus retrouvée.

Enfin, il n'a pas été mis en évidence d'association entre une mono- ou une bi-antibiothérapie définitive et le risque de décès en réanimation, que l'antibiothérapie initiale soit adéquate ou non. Une absence d'impact pronostique d'une antibiothérapie documentée par monothérapie ou bithérapie a également déjà été rapportée dans la littérature (14,16).

L'effet synergique d'une bi-antibiothérapie, même s'il est démontré *in vitro*, ne semble donc pas avoir un impact pronostique *in vivo* en cas de PAVM à *P. aeruginosa*.

Enfin, les seuls facteurs de risque associés de manière significative à la mortalité dans notre étude sont un IGS II élevé et une défaillance hémodynamique au diagnostic de PAVM. Cet impact de la sévérité initiale de la PAVM sur la mortalité et les rechutes est rapporté par de nombreuses études (14–16,18,20,26). La gravité initiale de l'infection en conditionnerait donc le pronostic plus que sa prise en charge.

Notre étude ne retrouve donc pas d'argument en faveur de l'utilisation d'une bi-antibiothérapie probabiliste que ce soit pour son effet d'élargissement du spectre antibactérien ou pour son effet synergique. Elle ne met en évidence aucun impact pronostique favorable. D'autres moyens de diminuer le risque d'antibiothérapie initiale inadéquate peuvent être mis en place tels que l'adaptation de l'antibiothérapie probabiliste à l'écologie locale des services, aux antécédents de colonisation connus du patient ou aux antibiothérapies déjà reçues par le patient (37,38,57).

Cependant, certaines limites doivent être prises en compte dans l'interprétation des résultats de notre étude.

Tout d'abord, l'absence d'association significative retrouvée entre mono- ou bi-antibiothérapie probabiliste et mortalité peut être liée à un manque de puissance. En effet, malgré une longue période d'observation et un faible nombre de critères d'exclusion, 100 patients ont été inclus dans l'étude, dont 15% seulement ont été traités par monothérapie probabiliste. Ce faible effectif n'est peut-être pas suffisant pour mettre en évidence un impact d'une monothérapie ou d'une bithérapie antibiotique probabiliste sur la mortalité.

Par ailleurs, un biais de sélection peut être envisagé. En effet, les patients présentant une PAVM plurimicrobienne ont été exclus de notre étude. Or, selon REA-Raisin, 22% des premiers épisodes de PAVM sont plurimicrobiens. Leur exclusion

peut avoir entraîné une sous-estimation de l'intérêt d'une bithérapie pour élargir le spectre antibactérien chez ces patients à risque élevé d'antibiothérapie initiale inadéquate.

Ensuite, le caractère rétrospectif de notre étude expose à un risque de biais d'information lors du recueil de données. Néanmoins, le recueil a été réalisé par un nombre limité d'investigateurs, et la répartition des patients entre les différents investigateurs a été réalisée de manière successive chronologique indépendamment du statut monothérapie ou bithérapie probabiliste des patients, limitant ainsi le risque de biais d'information différentiel. Les données manquantes, bien que peu nombreuses, ont également pu entraîner un biais dans les résultats.

D'autre part, même si un ajustement a été réalisé sur les facteurs de risque de mortalité connus dans le modèle multivarié, des facteurs de confusion résiduels peuvent ne pas avoir été pris en compte. Ainsi, les modalités d'administration de l'antibiothérapie, telles que la posologie, le rythme ou la voie d'administration, n'ont pas été renseignées. Néanmoins, tous les patients ont été pris en charge par la même équipe soignante, et donc probablement avec administration des traitements selon des modalités similaires, quel que soit leur groupe mono- ou bi-antibiothérapie.

Un facteur de confusion par indication peut également être discuté, les patients les plus graves ayant possiblement été plus souvent traités par bithérapie, entraînant une surestimation de la mortalité dans ce groupe. Néanmoins, aucune différence significative d'IGS II ou de proportion de patients avec défaillance hémodynamique au diagnostic de la PAVM n'est retrouvée dans notre cohorte, et un ajustement a été réalisé sur ces variables lors de l'analyse multivariée.

Une autre limite de l'étude est l'hétérogénéité importante des groupes monothérapie et bithérapie. L'impact sur la mortalité d'une bi-antibiothérapie par bêta-lactamine + aminoside ou quinolone + aminoside n'est probablement pas

identique. De même, l'impact d'une monothérapie par bêta-lactamine à large spectre ou par aminoside est certainement différent. Les faibles effectifs de notre cohorte n'ont pas permis d'effectuer des analyses en ne considérant que les monothérapies probabilistes par bêta-lactamines anti-pyocyaniques, afin de comparer 2 groupes d'antibiothérapie plus homogènes. Néanmoins, bien que les patients traités de manière suboptimale par aminoside ou quinolone seuls aient été inclus dans le groupe monothérapie, aucune association entre bithérapie et diminution de la mortalité n'a été retrouvée.

Par ailleurs, l'association entre une monothérapie ou une bithérapie probabiliste et la survenue d'effets indésirables n'a pu être étudiée de façon approfondie dans notre travail. Seul le risque de néphrotoxicité a été évalué. Il n'était pas mis en évidence d'augmentation du nombre de recours à la dialyse pendant la PAVM chez les patients traités par bi-antibiothérapie probabiliste ou chez ceux ayant reçu des aminosides en probabiliste. Cependant, cette évaluation de la toxicité rénale est limitée par l'utilisation du marqueur indirect qu'est le recours à la dialyse, et potentiellement biaisée par le fait que les aminosides ont possiblement été moins prescrits chez les patients avec une fonction rénale altérée, entraînant ainsi une sous-estimation de la toxicité rénale de ce traitement. Ainsi, de nombreux travaux retrouvent une augmentation des effets indésirables rénaux en cas de bithérapie (29,30).

De même, une association entre une monothérapie ou une bithérapie probabiliste et l'émergence de résistance ou les dépenses de santé n'a pu être recherchée dans notre étude. Néanmoins, les données de la littérature ne permettent pas de conclure à un bénéfice en termes de prévention de l'émergence de résistance avec l'utilisation d'une bithérapie (17,29,30,58).

Enfin, le caractère observationnel de l'étude ne permet pas d'établir un lien de causalité pour l'ensemble des associations mises en évidence.

La population de notre cohorte est représentative des patients présentant des premiers épisodes de PAVM monomicrobienne à *P. aeruginosa* hospitalisés dans les services de réanimation polyvalente français. Néanmoins, le caractère monocentrique de notre étude en limite l'extension à d'autres services de réanimation dont l'écologie bactérienne serait différente notamment en termes de résistance.

CONCLUSION

Nos résultats confirment l'absence d'association significative entre la prescription d'une mono-antibiothérapie ou d'une bi-antibiothérapie probabiliste et la mortalité en réanimation en cas de PAVM à *P. aeruginosa*. Ils mettent en évidence une association significative entre une bi-antibiothérapie probabiliste et la diminution du risque d'antibiothérapie initiale inadéquate, sans que cette association n'ait un impact pronostique.

Nos résultats, comme les données les plus récentes de la littérature, remettent en cause la prescription systématique d'une bithérapie devant toute suspicion de PAVM à *P. aeruginosa*. Les futurs travaux devraient s'intéresser à identifier les patients les plus à risque d'infection par une souche multirésistante qui pourraient bénéficier d'une association d'antibiotiques. Dans le contexte d'une augmentation de la fréquence des résistances de *P. aeruginosa*, de nouvelles études observationnelles voire des essais cliniques randomisés devraient évaluer l'impact pronostique d'une association à une bêta-lactamine à large spectre d'autres agents que les aminosides ou les fluoroquinolones, susceptibles de conserver une activité sur un germe résistant au 1^{er} agent. En cas de prescription probabiliste d'une association d'antibiotiques, nos résultats confirment que son maintien après l'obtention des résultats microbiologiques n'a pas d'impact favorable sur le pronostic des PAVM à *P. aeruginosa*. Une stratégie de désescalade devra toujours être envisagée.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Actualisation de la définition des infections nosocomiales [Internet]. Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins; 2007. Available from: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_complet.pdf
2. Chastre J, Fagon J-Y. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Apr 1;165(7):867–903.
3. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RHH, Bergmans DCJJ, Camus C, Bauer TT, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis*. 2013 Aug;13(8):665–71.
4. Safdar N, Dezfulian C, Collard HR, Saint S. Clinical and economic consequences of ventilator-associated pneumonia: a systematic review. *Crit Care Med*. 2005 Oct;33(10):2184–93.
5. Surveillance des infections nosocomiales en réanimation adulte [Internet]. Réseau REA-Raisin, Institut de Veille Sanitaire; 2012. Available from: <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2013/Surveillance-des-infections-nosocomiales-en-reanimation-adulte2>
6. Venier AG, Gruson D, Lavigne T, Jarno P, L'hériteau F, Coignard B, et al. Identifying new risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in intensive care units: experience of the French national surveillance, REA-RAISIN. *J Hosp Infect*. 2011 Sep;79(1):44–8.
7. Jung B, Sebbane M, Chanques G, Courouble P, Cisse M, Perrigault P-F, et al. [Ventilator-associated pneumonia: follow the guidelines!]. *Ann Fr Anesthésie Réanimation*. 2007 Oct;26(10):844–9.
8. Le Berre R, Nguyen S, Nowak E, Kipnis E, Pierre M, Quenee L, et al. Relative contribution of three main virulence factors in *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Crit Care Med*. 2011 Sep;39(9):2113–20.
9. Antimicrobial resistance surveillance in Europe [Internet]. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network. European Centre for Disease prevention and Control.; 2012. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2012.pdf>
10. Rello J, Jubert P, Vallés J, Artigas A, Rué M, Niederman MS. Evaluation of outcome for intubated patients with pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1996 Nov;23(5):973–8.
11. Rello J, Rué M, Jubert P, Muses G, Soñora R, Vallés J, et al. Survival in patients with nosocomial pneumonia: impact of the severity of illness and the etiologic agent. *Crit Care Med*. 1997 Nov;25(11):1862–7.

12. Kollef MH, Silver P, Murphy DM, Trovillion E. The effect of late-onset ventilator-associated pneumonia in determining patient mortality. *Chest*. 1995 Dec;108(6):1655–62.
13. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Montravers P, Novara A, Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med*. 1993 Mar;94(3):281–8.
14. Tumbarello M, De Pascale G, Trecarichi EM, Spanu T, Antonicelli F, Maviglia R, et al. Clinical outcomes of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in intensive care unit patients. *Intensive Care Med*. 2013 Apr;39(4):682–92.
15. Peña C, Gómez-Zorrilla S, Oriol I, Tubau F, Dominguez MA, Pujol M, et al. Impact of multidrug resistance on *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia outcome: predictors of early and crude mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2013 Mar;32(3):413–20.
16. Garnacho-Montero J, Sa-Borges M, Sole-Violan J, Barcenilla F, Escorosa-Ortega A, Ochoa M, et al. Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: an observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Crit Care Med*. 2007 Aug;35(8):1888–95.
17. Heyland DK, Dodek P, Muscedere J, Day A, Cook D, Canadian Critical Care Trials Group. Randomized trial of combination versus monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2008 Mar;36(3):737–44.
18. Crouch Brewer S, Wunderink RG, Jones CB, Leeper KV Jr. Ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest*. 1996 Apr;109(4):1019–29.
19. Parker CM, Kutsogiannis J, Muscedere J, Cook D, Dodek P, Day AG, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant organisms or *Pseudomonas aeruginosa*: prevalence, incidence, risk factors, and outcomes. *J Crit Care*. 2008 Mar;23(1):18–26.
20. Combes A, Luyt C-E, Fagon J-Y, Wolff M, Trouillet J-L, Chastre J. Early predictors for infection recurrence and death in patients with ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2007 Jan;35(1):146–54.
21. Nseir S, Deplanque X, Di Pompeo C, Diarra M, Roussel-Delvallez M, Durocher A. Risk factors for relapse of ventilator-associated pneumonia related to nonfermenting Gram negative bacilli: a case-control study. *J Infect*. 2008 May;56(5):319–25.
22. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Feb 15;171(4):388–416.

23. Rello J, Paiva JA, Baraibar J, Barcenilla F, Bodi M, Castander D, et al. International Conference for the Development of Consensus on the Diagnosis and Treatment of Ventilator-associated Pneumonia. *Chest*. 2001 Sep;120(3):955–70.
24. Torres A, Ewig S, Lode H, Carlet J, European HAP working group. Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective. *Intensive Care Med*. 2009 Jan;35(1):9–29.
25. Boyadjiev I, Leone M, Garnier F, Albanèse J, Martin C. [Management of ventilator acquired pneumonia]. *Ann Fr Anesthésie Réanimation*. 2006 Jul;25(7):761–72.
26. Planquette B, Timsit J-F, Misset BY, Schwebel C, Azoulay E, Adrie C, et al. *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia. predictive factors of treatment failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Jul 1;188(1):69–76.
27. Tamma PD, Cosgrove SE, Maragakis LL. Combination therapy for treatment of infections with gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Rev*. 2012 Jul;25(3):450–70.
28. Chaudhary M, Shrivastava SM, Varughese L, Sehgal R. Efficacy and safety evaluation of fixed dose combination of cefepime and amikacin in comparison with cefepime alone in treatment of nosocomial pneumonia patients. *Curr Clin Pharmacol*. 2008 May;3(2):118–22.
29. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2004 Mar 20;328(7441):668.
30. Marcus R, Paul M, Elphick H, Leibovici L. Clinical implications of β -lactam-aminoglycoside synergism: systematic review of randomised trials. *Int J Antimicrob Agents*. 2011 Jun;37(6):491–503.
31. Trouillet JL, Chastre J, Vuagnat A, Joly-Guillou ML, Combaux D, Dombret MC, et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Feb;157(2):531–9.
32. Falagas ME, Kopterides P. Risk factors for the isolation of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*: a systematic review of the literature. *J Hosp Infect*. 2006 Sep;64(1):7–15.
33. Lodise TP, Miller CD, Graves J, Furuno JP, McGregor JC, Lomaestro B, et al. Clinical prediction tool to identify patients with *Pseudomonas aeruginosa* respiratory tract infections at greatest risk for multidrug resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007 Feb;51(2):417–22.
34. Kaminski C, Timsit J-F, Dubois Y, Zahar J-R, Garrouste-Orgeas M, Vesin A, et al. Impact of ureido/carboxypenicillin resistance on the prognosis of ventilator-associated pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Crit Care Lond Engl*. 2011;15(2):R112.

35. Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, Rodríguez A, Gualis B, Boque C, et al. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2004 Nov;32(11):2183–90.
36. Kollef MH, Morrow LE, Niederman MS, Leeper KV, Anzueto A, Benz-Scott L, et al. Clinical characteristics and treatment patterns among patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2006 May;129(5):1210–8.
37. Michel F, Franceschini B, Berger P, Arnal J-M, Gainnier M, Sainty J-M, et al. Early antibiotic treatment for BAL-confirmed ventilator-associated pneumonia: a role for routine endotracheal aspirate cultures. *Chest*. 2005 Feb;127(2):589–97.
38. Jung B, Sebbane M, Chanques G, Courouble P, Verzilli D, Perrigault P-F, et al. Previous endotracheal aspirate allows guiding the initial treatment of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*. 2009 Jan;35(1):101–7.
39. Teixeira PJZ, Seligman R, Hertz FT, Cruz DB, Fachel JMG. Inadequate treatment of ventilator-associated pneumonia: risk factors and impact on outcomes. *J Hosp Infect*. 2007 Apr;65(4):361–7.
40. Brunkhorst FM, Oppert M, Marx G, Bloos F, Ludewig K, Putensen C, et al. Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: a randomized trial. *JAMA J Am Med Assoc*. 2012 Jun 13;307(22):2390–9.
41. Chow JW, Yu VL. Combination antibiotic therapy versus monotherapy for gram-negative bacteraemia: a commentary. *Int J Antimicrob Agents*. 1999 Jan;11(1):7–12.
42. Micek ST, Lloyd AE, Ritchie DJ, Reichley RM, Fraser VJ, Kollef MH. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Apr;49(4):1306–11.
43. Kuti EL, Patel AA, Coleman CI. Impact of inappropriate antibiotic therapy on mortality in patients with ventilator-associated pneumonia and blood stream infection: a meta-analysis. *J Crit Care*. 2008 Mar;23(1):91–100.
44. Kollef MH, Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1998 Feb;113(2):412–20.
45. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med*. 1996 May;22(5):387–94.
46. Leroy O, Meybeck A, d' Escrivan T, Devos P, Kipnis E, Georges H. Impact of adequacy of initial antimicrobial therapy on the prognosis of patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*. 2003 Dec;29(12):2170–3.
47. Luna CM, Aruj P, Niederman MS, Garzón J, Violi D, Prignoni A, et al. Appropriateness and delay to initiate therapy in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*. 2006 Jan;27(1):158–64.

48. Muscedere JG, Shorr AF, Jiang X, Day A, Heyland DK, Canadian Critical Care Trials Group. The adequacy of timely empiric antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia: an important determinant of outcome. *J Crit Care*. 2012 Jun;27(3):322.e7–14.
49. Dupont H, Montravers P, Gauzit R, Veber B, Pouriat J-L, Martin C, et al. Outcome of postoperative pneumonia in the Eole study. *Intensive Care Med*. 2003 Feb;29(2):179–88.
50. Fowler RA, Flavin KE, Barr J, Weinacker AB, Parsonnet J, Gould MK. Variability in antibiotic prescribing patterns and outcomes in patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2003 Mar;123(3):835–44.
51. Clec'h C, Timsit J-F, De Lassence A, Azoulay E, Alberti C, Garrouste-Orgeas M, et al. Efficacy of adequate early antibiotic therapy in ventilator-associated pneumonia: influence of disease severity. *Intensive Care Med*. 2004 Jul;30(7):1327–33.
52. Vidal L, Gafter-Gvili A, Borok S, Fraser A, Leibovici L, Paul M. Efficacy and safety of aminoglycoside monotherapy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother*. 2007 Aug;60(2):247–57.
53. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2004 Aug;4(8):519–27.
54. Paul M, Leibovici L. Combination antibiotic therapy for *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia. *Lancet Infect Dis*. 2005 Apr;5(4):192–193; discussion 193–194.
55. Leibovici L, Paul M, Poznanski O, Drucker M, Samra Z, Konigsberger H, et al. Monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination treatment for gram-negative bacteremia: a prospective, observational study. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997 May;41(5):1127–33.
56. Magnotti LJ, Schroepfel TJ, Clement LP, Swanson JM, Bee TK, Maish GO 3rd, et al. Efficacy of monotherapy in the treatment of *Pseudomonas* ventilator-associated pneumonia in patients with trauma. *J Trauma*. 2009 Apr;66(4):1052–1058; discussion 1058–1059.
57. Bhat S, Fujitani S, Potoski BA, Capitano B, Linden PK, Shutt K, et al. *Pseudomonas aeruginosa* infections in the Intensive Care Unit: can the adequacy of empirical beta-lactam antibiotic therapy be improved? *Int J Antimicrob Agents*. 2007 Nov;30(5):458–62.
58. Bliziotis IA, Samonis G, Vardakas KZ, Chrysanthopoulou S, Falagas ME. Effect of aminoglycoside and beta-lactam combination therapy versus beta-lactam monotherapy on the emergence of antimicrobial resistance: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2005 Jul 15;41(2):149–58.

ANNEXES

Annexe 1 : Classification de Mac Cabe

1 : patient porteur d'une pathologie sous-jacente non fatale ou sans pathologie.

2 : patient porteur d'une pathologie sous-jacente potentiellement fatale à échéance de 5 ans.

3 : patient porteur d'une pathologie sous-jacente potentiellement fatale à échéance de 6 mois.

Annexe 2 : Indice de Gravité Simplifié (IGS) II

DÉFINITION DES VARIABLES

Age : Age du patient en années selon le dernier anniversaire.

Fréquence cardiaque : Prendre la valeur la plus défavorable qu'il s'agisse de tachycardie ou de bradycardie.

Pression artérielle systolique : Utiliser la même méthode que pour le rythme cardiaque.

Température centrale : Tenir compte de la température la plus élevée.

PaO₂/FiO₂ : Si le malade est ventilé ou sous CPAP, prendre la valeur la plus basse du rapport. Compter 0 point à l'item si le patient n'est ni ventilé ni sous CPAP.

Diurèse : Si le patient reste moins de 24 heures, faire le calcul pour 24 heures.

Urée sanguine : Prendre la valeur la plus élevée en mmol/L ou g/L.

Globules blancs : Prendre la plus mauvaise valeur (haute ou basse) selon l'échelle de score.

Kaliémie : Prendre la plus mauvaise valeur (haute ou basse) en mEq/L selon l'échelle de score.

Natrémie : Prendre la plus mauvaise valeur (haute ou basse) en mEq/L selon l'échelle de score.

Bicarbonatémie : Prendre la valeur la plus basse en mEq/L.

Bilirubine : Prendre la valeur la plus haute en µmol/L ou mg/L (uniquement chez les patients ictériques).

Score de Glasgow : Prendre la valeur la plus basse des 24 premières heures. Si le patient est sédaté, prendre le score estimé avant la sédation par interrogatoire du médecin ou analyse de l'observation.

Type d'admission

- Malade chirurgical : malade opéré dans la semaine qui précède ou suit l'admission en réanimation.
- Malade chirurgical non programmé : malade ajouté à la liste du programme opératoire dans les 24 heures qui précèdent l'intervention.
- Malade chirurgical programmé : malade dont l'intervention était prévue au moins 24 heures à l'avance.
- Malade médical : malade non opéré dans la semaine qui précède ou suit l'admission en réanimation. Les malades de traumatologie non opérés sont considérés comme médicaux.

Pathologie

- Sida : malade HIV positif avec des complications cliniques telles qu'une pneumonie à *Pneumocystis*, un sarcome de Kaposi, un lymphome, une tuberculose, une infection à toxoplasme.
- Maladie hématologique maligne : lymphome, leucémie aiguë, myélome multiple.
- Cancer métastatique : dont les métastases ont été prouvées par chirurgie, scanner ou toute autre méthode.

Si le malade reste moins de 24 heures : noter les valeurs les plus défavorables de chaque élément, calculer la diurèse des 24 heures en fonction de la diurèse observée.

En cas d'arrêt cardiaque : compter un rythme cardiaque à 0 (11 points), une pression systolique nulle (13 points), un score de Glasgow inférieur à 6 (26 points).

	Age (années)	Score de Glasgow	FC (btt/mn)	PAS (mmHg)	T° (°C)	PaO ₂ /FiO ₂ si ventilé	Diurèse (l/j)	Urée (g/l)	Na ⁺ (mEq/l)	K ⁺ (mEq/l)	HCO ₃ ⁻ (mEq/l)	Bilirubine (mg/l)	GB (10 ³ /mm ³)	Maladie chronique	Admission	S/Total
26		<6														
13		6-8		<70												
12							<0.5						<1.0			
11			<40			<100										
9						100-199										
7		9-10														
6						≥200					<15					
5		11-13		70-99					<125							
4							0.5-0.99									
3										<3	15-19					
2			40-69													
0	<40	14-15	70-119	100-199	<39		≥1	<0.6	125-144	3-4.9	≥20	<40	1.0-19.9		Chir. prog.	
1									≥145							
2				≥200												
3					≥39					≥5			≥20			
4			120-159									40-59.9				
6								0.6-1.79							Méd.	
7	40-59		≥160													
8															Chir. urg.	
9												≥60		Cancer		
10								≥1.8						Hémato		
12	60-69															
15	70-74															
16	75-79															
17														Sida		
18	≥80															

FC, fréquence cardiaque ; PAS, pression artérielle systolique ; GB, globules blancs.

AUTEUR : Nom : DECONINCK

Prénom : Laurène

Date de Soutenance : 26 juin 2014

Titre de la Thèse : Impact d'une monothérapie ou d'une bithérapie antibiotique probabiliste dans le traitement des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique à *Pseudomonas aeruginosa* : une étude de cohorte.

Thèse - Médecine - Lille 2014

Cadre de classement : Pathologie Infectieuse et Tropicale

DES + spécialité : Médecine interne, Pathologie Infectieuse et Tropicale

Mots-clés : *Pseudomonas aeruginosa* ; pneumopathie acquise sous ventilation mécanique ; antibiothérapie probabiliste ; monothérapie ; bithérapie ; mortalité

Résumé :

Contexte : Les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) à *P. aeruginosa* sont une complication infectieuse fréquente chez le patient de réanimation et sont à l'origine d'une morbi-mortalité importante. L'utilisation d'une bi-antibiothérapie probabiliste est actuellement recommandée mais son intérêt est controversé. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact d'une mono- ou d'une bi-antibiothérapie probabiliste sur la mortalité en réanimation.

Méthode : Une étude de cohorte monocentrique a été menée dans le Service de Réanimation et Maladies Infectieuses du Centre Hospitalier de Tourcoing. Tous les patients ayant présenté une PAVM à *P. aeruginosa* de 1994 à 2013 ont été inclus. Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients. L'association entre une mono- ou une bi-antibiothérapie probabiliste et le risque de décès en réanimation a été évaluée par la méthode de Kaplan-Meier et par un modèle de Cox multivarié.

Résultats : Cent patients ont été inclus dans l'étude : 76 hommes, âge médian 64 ans, indice de gravité simplifié II (IGS II) médian au diagnostic de la PAVM 37.5, 45 patients avec défaillance hémodynamique, 31 patients présentant une infection à *P. aeruginosa* multirésistant. Au total, 85 patients ont reçu une bi-antibiothérapie probabiliste et 15 patients une mono-antibiothérapie probabiliste. L'antibiothérapie probabiliste était adéquate chez 91 patients, 11 (73.3%) dans le groupe monothérapie et 80 (94.1%) dans le groupe bithérapie. Trente-neuf patients sont décédés en réanimation, 7 (46.7%) dans le groupe monothérapie et 32 (37.6%) dans le groupe bithérapie. En analyse multivariée, il n'a pas été mis en évidence d'association significative entre une mono- ou une bi-antibiothérapie probabiliste et le risque de décès en réanimation (bithérapie *versus* monothérapie, HR 1.53, IC 95% 0.46-5.09, p=0.49). En revanche, une diminution significative du risque d'antibiothérapie initiale inadéquate a été retrouvée en cas de bi-antibiothérapie probabiliste (bithérapie *versus* monothérapie, OR 0.12, IC 95% 0.02-0.63, p=0.01).

Conclusion : Les patients présentant une PAVM à *P. aeruginosa* sont en majorité traités par bi-antibiothérapie probabiliste et leur mortalité reste élevée. L'utilisation d'une bi-antibiothérapie probabiliste, bien qu'associée à une diminution du risque d'antibiothérapie initiale inadéquate, n'est pas associée à une diminution de la mortalité en réanimation.

Composition du Jury :

Président :

Monsieur le Professeur Eric SENNEVILLE, PU-PH

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Benoît GUERY, PU-PH

Monsieur le Docteur Eric KIPNIS, MCU-PH

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Agnès MEYBECK, PH