



ARTICLE ORIGINAL

Évaluation du traitement des patients atteints de pneumonie ayant besoin de ventilation mécanique avec les cultures négatives des aspirations endotrachéales

Outcomes of patients having ventilator-associated pneumonia with negative sputum cultures

Phan Vu Anh Minh¹, Huynh Quang Dai^{2,3}, Le Huu Thien Bien^{1,3}

¹: Unité de Soins Intensifs, Centre Hospitalier Universitaire d'Ho Chi Minh Ville, Vietnam

²: Unité de Soins Intensifs, l'hôpital Cho Ray, Ho Chi Minh Ville - Vietnam

³: Département d'Urgence et de Réanimation, Université de Pharmacie et Médecine d'Ho Chi Minh Ville

SUMMARY

Introduction. According to current treatment guidelines, antibiotics should be discontinued if sputum culture is negative in patients previously diagnosed as ventilator-associated pneumonia. However, antibiotics were not discontinued in majority and the outcomes of antibiotics discontinuation has not been evaluated clearly.

Methods. It was a retrospective and observational study from January 2011 to December 2012 in Intensive Care Unit, University Medical Center of Ho Chi Minh City.

Results. 27/189 patients (14.9%) with negative sputum culture were identified with characteristics as followed: average age was 74.6 ± 9.3 years, APACHE II score was 20.8 ± 5.3 , PSI score 150.5 ± 33.5 . Antibiotics were de-escalated in 8 patients (29.6%), and in 19 patients antibiotics were not de-escalated (70.4%). Ventilator-dependent days was longer in non-deescalation group compared to deescalation group (11.1 ± 8.4 versus 5.1 ± 2.4 days; $p=0.06$). Otherwise, there was no significant differences between deescalation group and non-deescalation group regarding to ICU stay (8.9 ± 5.0 vs 13.8 ± 9.0 days), hospital stay (27.3 ± 12.9 vs 26.1 ± 12.0 days), pneumonia relapse (12.5% vs 10.5%), and mortality (25.0% vs 36.8%).

Conclusion. De-escalated antibiotics in clinically suspected ventilator-associated pneumonia with negative sputum culture didn't increase the mortality, the incidence of pneumonia relapse, the ventilator-dependent days as well as the ICU stay.

KEYWORDS: Pneumonia, negative culture, endotracheal aspiration, de-escalated antibiotic

RÉSUMÉ

Introduction. Selon les lignes directrices courantes de traitement, si la culture des aspirations endotrachéales est négative chez les patients atteints de pneumonie, les antibiotiques doivent être arrêtés. Toutefois, les antibiotiques ne sont pas abandonnés en majorité, et les résultats après l'arrêt des antibiotiques n'ont pas été évalués clairement.

Méthodes. Il s'agit d'une étude d'observation rétrospective amenée dans l'Unité de Soins Intensifs (USI), Centre Hospitalier Universitaire d'Ho-Chi-Minh-Ville de janvier 2011 à décembre 2012.

Résultats. 27/189 patients atteints de pneumonie sévère ayant des cultures négatives des aspirations endotrachéales (14,9%) ont été inclus dans l'étude avec les caractéristiques suivantes: l'âge moyen $74,6 \pm 9,3$ ans, le score APACHE II $20,8 \pm 5,3$, l'indice de gravité pneumonie (PSI) $150,5 \pm 33,5$. Les antibiotiques étaient en désescalades chez 8/27 patients (29,6%) et maintenus chez 19/27 patients (70,4%). Les patients obtenant une désescalade du traitement antibiotique ont des séjours ventilateur-dépendants plus courts ($5,1 \pm 2,4$ contre $11,1 \pm 8,4$ jours, $p = 0,06$) mais pas de différence significative des séjours en USI ($8,9 \pm 5,0$ contre $13,8 \pm 9,0$ jours), des séjours hospitaliers ($27,3 \pm 12,9$ contre $26,1 \pm 12,0$ jours), de pneumonie à répétition (12,5% contre 10,5%), et de la mortalité (25,0% contre 36,8%).

Conclusions. La désescalade du traitement antibiotique chez patients atteints de pneumonie sévère ayant besoin de ventilation mécanique avec une culture négative n'a pas augmenté le taux de mortalité et de pneumonie à répétition, la durée de séjour ventilateur-dépendant et en USI.

MOTS CLÉS: Pneumonie, culture négative, aspiration endotrachéale, désescalade antibiotique

Auteur correspondant: Dr. PHAN VU ANH Minh. Unité de Soins Intensifs, Centre Hospitalier Universitaire d'Ho Chi Minh Ville - Vietnam. Email: pv.anhminh@gmail.com

INTRODUCTION

La pneumonie nosocomiale est une complication très fréquente chez les patients sous ventilation mécanique. C'est une complication tellement grave que le traitement est souvent difficile avec un taux de mortalité élevé [1]. Si la culture des aspirations endotrachéales est positive, la modification d'antibiothérapie est plutôt réalisable grâce aux résultats de l'antibiogramme. Toutefois, environ 20 - 30 % des patients trouvaient leurs prélèvements bactériologiques négatifs [1-3]. Il n'y a pas de ligne directrice claire dans la prise en charge thérapeutique de ces patients. Selon l'algorithme de la Société Thoracique Américaine (STA), il est recommandé d'arrêter des antibiotiques chez les patients ayant la culture négative lorsque leur état clinique s'est amélioré [4]. En réalité, environ 20% des cas de pneumonies nosocomiales ont reçu une désescalade antibiotique [5]. De nombreuses études ont démontré que la désescalade antibiotique améliorait le pronostic chez les patients atteints de pneumonie nosocomiale en réanimation [6-8].

Les patients atteints d'une pneumonie acquise sous ventilation mécanique sont souvent plus graves que ceux qui n'en ont pas besoin [2]. Cette observation pourrait dissuader la plupart des cliniciens à arrêter des antibiotiques, d'autant plus que un certain nombre de patients subissent une pneumonie à répétition après l'arrêt d'antibiothérapie malgré un prélèvement bactériologique rendu déjà négatif. Le taux de pneumonie à répétition suite à un arrêt des antibiotiques était de 6% chez les patients ayant le score bas d'infection pulmonaire clinique [9]. Chez les patients plus graves, Raman *et al.* ont trouvé ce taux à 18% [3].

Toutefois, nous avons constaté certaines limitations dans ces études: [1] l'inclusion des patients indiqués antibiothérapies à cause d'autres maladies provoquait les résultats négatifs suivi d'arrêt des antibiotiques; [2] la pneumonie était évaluée par le score d'infection pulmonaire clinique (CPIS) au lieu de l'indice de gravité pneumonie.

En outre, l'antibiotique est prescrit assez fréquemment dans les hôpitaux vietnamiens à ce jour. En 2009, la consommation moyenne d'antibiotiques dans les 15 grands hôpitaux vietnamiens était de 274,7 doses définies journalières (DDJ) par 100 jours-lit, plus élevée que celle rapportée dans les 139 hôpitaux des 30 pays européens (49,6 DDJ par 100 jours-lit) en 2001 [10]. Bien que la proportion des prélèvements bactériologiques positifs et la réaction des cliniciens face aux résultats de la culture bactérienne soient différentes dans la littérature, il n'y a pas encore d'étude pour évaluer la pratique clinique de la

modification antibiotique suite au résultat de la culture bactérienne ainsi que l'affection de cette modification sur le résultat du traitement. Alors cette étude est réalisée afin de comparer le résultat du traitement chez les patients atteints de pneumonie acquise sous ventilation mécanique ayant reçu une désescalade antibiotique suivi de la culture négative des aspirations endotrachéales et chez ceux sans désescalade antibiotique malgré la culture négative des aspirations endotrachéales.

PATIENTS ET MÉTHODES

Patients

Tous les patients atteints de pneumonie grave et admis en Unité de Soins Intensifs, Centre Hospitalier Universitaire d'Hô-Chi-Minh-Ville du 1^{re} janvier 2011 au 31^{re} décembre 2012.

Critères d'inclusion

Tous les patients atteints de pneumonie, eu besoins de ventilation invasive, eu toutes les manifestations: (1) nouveaux infiltrats radiologiques, [2] hyperthermie > 38°C ou hypothermie < 36°C, (3) leucopénie (<4 000 GB/mm³) ou hyperleucocytose (>12 000 GB/mm³), [4] apparition de sécrétions purulentes, et eu une culture négative des aspirations endotrachéales.

Critères d'exclusion

1) L'état de santé inconnu sortant de l'hôpital (vivant/mort); 2) la prescription des antibiotiques à cause des autres maladies; 3) leucopénie à l'entrée à l'hôpital (neutrophiles < 500/mm³).

Méthodes

Il s'agit d'une étude d'observation rétrospective. Tous patients qui assuraient les critères d'inclusion ont été recrutés pour l'étude, on note: la gravité des maladies en générale et de pneumonie; la pneumonie: le moment du diagnostic, les critères diagnostiques, les antibiotiques indiqués avant et après le résultat de la culture bactérienne des aspirations endotrachéales, le résultat de la culture bactérienne des aspirations endotrachéales, le progrès suivi du résultat de la culture bactérienne; les résultats du traitement: le séjour ventilateur-dépendant, le séjour dans l'unité de soins intensifs, la durée d'hospitalisation, la pneumonie à répétition et l'état de santé en sortant de l'hôpital.

Les patients se sont divisés en deux groupes: 1) des cultures négatives avec désescalade antibiotique; 2) des cultures négatives sans désescalade antibiotique. Ensuite, les résultats du traitement de ces deux groupes ont été comparés.

Définition et analyse

La culture négative des aspirations endotrachéales: ne se développaient pas les bactéries ou ne se développaient que les bactéries résidentes.

La gravité des maladies était évaluée par le score APACHE II [11]. La gravité de pneumonie était évaluée par l'indice de gravité pneumonie (PSI) [12].

La désescalade antibiotique était définie par: 1) une diminution de la quantité des antibiotiques; 2) un remplacement d'une antibiothérapie à large spectre par une antibiothérapie au spectre plus étroit, ou 3) un arrêt des antibiotiques [13]. Faire une désescalade antibiotique voulait dire que l'une des trois mesures ci-dessus était faite dans les 24 heures après avoir eu le résultat de la culture bactérienne.

La pneumonie à répétition: avoir un prélèvement bactériologique positif dans une semaine après l'arrêt des antibiotiques.

Le séjour ventilateur-dépendant: de début de la ventilation mécanique jusqu'à l'extubation ou au décès du patient le cas échéant.

Le séjour dans l'unité de soins intensifs: de l'entrée en réanimation jusqu'au transfert à un autre département ou au décès du patient le cas échéant.

La mort: mourir à l'hôpital ou sortir avec un pronostic mortel.

Les données collectionnées étaient tabulées et analysées en utilisant le logiciel statistique STATA 10.0. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm écart-type. La p-valeur $< 0,05$ est considérée comme statistiquement significative.

RÉSULTATS

De 2011 à 2012, il y avait 189 patients atteints de pneumonie grave ayant besoins de ventilation mécanique et admis à l'Unité de Soins Intensifs, Centre Hospitalier Universitaire d'Ho Chi Minh Ville, dont 27 patients (14,29%) ont reçu une culture négative des aspirations endotrachéales (Tableau 1).

L'antibiothérapie a été prescrite au moment de diagnostiquer de pneumonie chez tous les patients, dont 85% (n=23) avaient une indication de combinaison d'antibiotiques. Le taux de la désescalade antibiotique était de 8/27 (29,63%; Tableau 2).

TABLEAU 1 Caractéristiques démographiques de l'échantillon

Caractéristiques	Valeurs
Démographique	27
Sexe (Masculin/Féminin)	11 / 16
Âge	74,59 \pm 9,32
Score APACHE II	20,81 \pm 5,32
Indice de gravité pneumonie	150,52 \pm 33,54
Antibiothérapie avant culture	19 (70,4%)

Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm déviation standard ou en pourcentage (%)

TABLEAU 2 Caractéristiques cliniques chez deux groupes désescalade et non-désescalade antibiotique

Caractéristiques	Désescalade antibiotique	Non-désescalade antibiotique	p
Âge	77,5 \pm 9,68	73,37 \pm 9,15	0,30
Score APACHE II	22,13 \pm 6,01	20,26 \pm 5,08	0,42
Indice de gravité de pneumonie	157,5 \pm 31,30	147,58 \pm 34,83	0,49
Antibiothérapie avant culture	5 (62,5%)	14 (73,7%)	0,56

Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm écart-type ou en pourcentage (%)

TABLEAU 3 Résultats du traitement chez les patients ayant de culture négative

Facteurs	En générale	DA	Non-DA	p
Le séjour ventilateur-dépendant (jours)	9,30 \pm 7,65	5,13 \pm 2,36	11,05 \pm 8,44	0,06
Le séjour dans l'USI (jours)	12,33 \pm 8,26	8,88 \pm 4,97	13,79 \pm 9,03	0,16
La durée hospitalisée (jours)	26,44 \pm 12,00	27,25 \pm 12,88	26,11 \pm 11,96	0,83
La pneumonie à répétition	3 (11,11%)	1 (12,50%)	2 (10,53%)	0,88
La mort	9 (33,33%)	2 (25,00%)	7 (36,84%)	0,55

Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm écart-type ou en pourcentage (%); DA: désescalade antibiotique; USI: unité de soins intensifs

TABLEAU 4 L'analyse multivariée des facteurs relatifs au risque de mortalité

Facteurs	Odds ratio (OR)	Intervalle de confiance 95%	p
La désescalade antibiotique	0,30	0,04 - 2,43	0,257
Le score APACHE II \geq 20	13,33	1,13 - 157,78	0,040
La pneumonie à répétition	15,90	0,48 - 523,80	0,121
L'antibiothérapie initiale inappropriée (selon STA)	0,32	0,02 - 4,31	0,388

La désescalade antibiotique chez ces patients n'a pas élevé le taux de mortalité et de pneumonie à répétition. En outre, elle n'a pas allongé le séjour ventilateur-dépendant et le séjour dans l'unité de soins intensifs (Tableau 3).

Selon l'analyse univariée, les facteurs relatifs au risque de mortalité comprenaient: la désescalade antibiotique, l'état malade grave de patient (basé sur le score APACHE II), l'antibiothérapie initiale inappropriée, et la pneumonie à répétition. L'analyse multivariée de ces facteurs a montré que (Tableau 4): la désescalade antibiotique n'a pas augmenté le taux de mortalité (OR 0,30; p 0,257); le score APACHE II \geq 20 et la pneumonie à répétition a élevé la risque de mortalité avec OR 13,33 et 15,90 respectivement (p=0,040 et 0,121; respectivement).

DISCUSSION

Les résultats de cette étude ont montré que la désescalade antibiotique n'a pas augmenté le taux de mortalité chez les patients atteints de pneumonie sévère ayant besoin de ventilation mécanique avec les cultures négatives des aspirations endotrachéales. De plus, la désescalade antibiotique a eu une tendance à diminuer le séjour ventilateur-dépendant et le séjour en réanimation.

L'utilisation antibiotique précoce chez les patients subis une pneumonie grave était démontré d'améliorer leur pronostic. C'est pourquoi la grande majorité de médecins vont prescrire les antibiotiques aussi tôt qu'il y a des signes cliniques de pneumonie. Cependant les critères cliniques diagnostiques de pneumonie (STA, CPIS) ont une spécificité élevée et une sensibilité basse en comparant aux critères microbiologiques ou histologiques [14, 15]. Malgré cela, après avoir utilisé les antibiotiques, la désescalade est difficile parce que les résultats favorables sont compris grâce à l'efficacité des antibiotiques. Pendant ce

temps, les résultats défavorables sont souvent considérés comme antibiotiques inefficaces.

Pour les malades atteints de pneumonie acquise sous ventilation avec les prélèvements bactériologiques positifs, les taux de la désescalade antibiotique étaient souvent similaires dans les études, d'environ 30% [8, 16], pendant que ceux chez les malades avec les prélèvements bactériologiques négatifs étaient assez divergents. Dans l'étude de Rello *et al.* sur les patients atteints de pneumonie acquise tard sous ventilation, quand le changement d'antibiothérapie était basé sur l'évolution clinique, personne n'a reçu une désescalade antibiotique parmi les dix patients avec une culture négative [16]. Cependant, selon Joung *et al.* et Raman *et al.*, environ 40% des patients avec une culture négative avaient une désescalade antibiotique [3, 8]. Dans notre présente étude, le taux de la désescalade antibiotique était seulement de 29,6%, assez faible par rapport aux taux rapportés par d'autres chercheurs [3, 8]. Cependant, la comparaison du taux de la désescalade entre les études chez les malades avec une culture négative est très difficile, dépendant de la gravité initiale de la maladie et du régime de traitement de chaque hôpital [17, 18]. De plus, le fait que la majorité des malades ont pris l'antibiothérapie avant d'avoir fait une culture microbiologique des aspirations endotrachéales pourrait modifier les résultats de cultures bactériennes aussi bien que la confiance des cliniciens en ces résultats, justifiant un taux de la désescalade assez faible.

L'appréciation d'efficacité de la désescalade entre les recherches est rendue difficile à cause de la différence de la gravité et du degré de lésion pulmonaire. Tandis que Joung *et al.* affirmait qu'il n'y avait pas de cas mortel d'après la désescalade chez les malades assez légères avec le score APACHE II moyen 13,6, Raman *et al.* ont reconnu que le taux de mortalité était de 25% suivi d'un arrêt précoce des antibiotiques chez des malades relativement plus graves.

Dans cette étude, les patients avaient le score APACHE II analogue à ceux dans l'étude de Raman, et le taux de mortalité était de 25% chez le groupe de désescalade. Bien qu'il y ait des différences entre les taux de mortalité à travers les études, le trait commun était que la désescalade n'a pas élevé le taux de mortalité. Néanmoins la différence assez grande de la gravité des maladies et du taux de mortalité signalée entre les études suggère que les patients atteints de pneumonie acquise sous ventilation avec une culture négative soient un groupe hétérogène.

De plus, nous signalons que la désescalade antibiotique avait tendance à réduire le séjour ventilateur-dépendant et la durée du traitement en réanimation bien que le gravité et le degré de lésion pulmonaire soit le même pour les deux groupes. Ce résultat pourrait lier au constat que l'arrêt précoce d'antibiotiques permet d'éviter les effets secondaires des médicaments et de raccourcir la durée du traitement [19].

Un des effets défavorables de la désescalade antibiotique est d'augmenter le taux de pneumonie à répétition. Cependant, comme dans les études de Kollef *et al.* et Raman *et al.* [3, 9], nous voyons que la continuation d'une antibiothérapie chez les patients avec les prélèvements bactériologiques négatifs ne pourrait pas diminuer mais, au contraire, augmenter la proportion de la pneumonie à répétition.

La plus grande limitation de cette étude était le

nombre de patients inclus restreint, exclusivement recrutés dans un centre hospitalier, pouvant expliquer que certains résultats n'atteignaient pas le seuil de signification statistique. Néanmoins, la décision de la désescalade dépendait fortement du protocole de chaque hôpital. Alors, une recherche monocentrique aiderait à réduire certaines difficultés en comparant les résultats après la désescalade antibiotique. D'ailleurs, puisque c'est une étude rétrospective, le suivi des patients après la désescalade antibiotique n'était pas uniforme, on ne pouvait de ce fait, comparer les résultats du traitement à court terme des patients à 3 jours/7 jours après la désescalade antibiotique.

CONCLUSION

En conclusion, les résultats de cette étude ont montré que la continuation d'antibiothérapie n'avait aucune d'efficacité clinique claire chez les patients atteints de pneumonie grave ayant besoin de ventilation mécanique avec une culture négative. En revanche, la désescalade antibiotique dès réception du résultat négatif du prélèvement bactériologique pourrait réduire le séjour ventilateur-dépendant et de la durée du traitement en réanimation. D'or et déjà, les études cliniques de plus grande envergure sont scientifiquement justifiées afin de construire un protocole de traitement unifié et optimal chez ces patients.

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Aucun.

REFERENCES

1. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, Kollef MH. Epidemiology and Outcomes of Ventilator-Associated Pneumonia in a Large US Database. *Chest* 2002; 122: 2115-2121.
2. Esperatti M, Ferrer M, Theessen A, Liapikou A, Valencia M, Saucedo LM, Zavala E, Welte T, Torres A. Nosocomial Pneumonia in the Intensive Care Unit Acquired by Mechanically Ventilated versus Nonventilated Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 1533-1539.
3. Raman K, Nailor MD, Nicolau DP, Aslanzadeh J, Nadeau M, Kuti JL. Early antibiotic discontinuation in patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia and negative quantitative bronchoscopy cultures. *Crit Care Med* 2013; 41(7): 1656-1663.
4. ATS and IDSA. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388-416.
5. Labelle AJ, Arnold H, Reichley RM, Micek ST, Kollef MH. A comparison of culture-positive and culture-negative healthcare-associated pneumonia. *Chest* 2010; 137: 1130-1137.
6. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short-course Empiric Antibiotic Therapy for Patients with Pulmonary Infiltrates in the Intensive Care Unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 505-511.
7. Schlueter M, James C, Dominguez A, Tsu L, Seymann G. Practice patterns for antibiotic de-escalation in culture-negative health care-associated pneumonia. *Infection* 2010; 38: 357-362.
8. Joung MK, Lee J, Moon S-Y, Cheong HS, Joo E-J, Ha Y-E, Sohn KM, Chung SM, Suh GY, Chung DR, Song J-H, Peck KR. Impact of de-escalation therapy on clinical outcomes for intensive care unit-acquired pneumonia. *Crit Care* 2011; 15: R79.

9. Kollef MH, Kollef KE. Antibiotic utilization and outcomes for patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia and negative quantitative BAL culture results. *Chest* 2005; 128: 2706-2713.
10. Mackenzie FM, Monnet DL, Gould IM. Relationship between the number of different antibiotics used and the total use of antibiotics in European hospitals. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2006; 58: 657-660.
11. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13(10): 818-829.
12. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, Coley CM, Marrie TJ, Kapoor WN. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336: 243-250.
13. Morel J, Casotto J, Jospé R, Aubert G, Terrana R, Dumont A, Molliex S, Auboyer C. De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. A retrospective study in a medico-surgical intensive care unit. *Crit Care* 2010; 14: R225.
14. Fartoukh M, Maitre B, Honore S, Cerf C, Zahar JR, Brun-Buisson C. Diagnosing pneumonia during mechanical ventilation: the clinical pulmonary infection score revisited. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 173-179.
15. Klompas M. Does This Patient Have Ventilator-Associated Pneumonia?. *JAMA* 2007; 297(14): 1583-1593.
16. Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A, Rodriguer A, Gualis B, Boque C, Diaz E. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2004; 32: 2183-2190.
17. Aarts MA, Brun-Buisson C, Cook DJ, Kumar A, Opal S, Rocker G, Smith T, Vincent JL, Marshall JC. Antibiotic management of suspected nosocomial ICU-acquired infection: does prolonged empiric therapy improve outcome?. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1369-1378.
18. Micek ST, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2004; 125: 1791-1799.
19. Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, Chateau D. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: a meta-analytic/meta-regression study. *Crit Care Med* 2010; 38: 1651-1664.