

# Pneumonie acquise sous ventilation mécanique : quoi de neuf en 2016 ?

## Ventilator-Associated Pneumonia: What's New in 2016?

E. Jaillette · G. Ledoux · R. Lawson · B. Misset · S. Nseir

Reçu le 19 décembre 2015 ; accepté le 15 mars 2016  
© SRLF et Lavoisier SAS 2016

**Résumé** La prévention et la prise en charge des pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) représentent un enjeu majeur dans la gestion des soins et demeurent au centre des préoccupations des médecins réanimateurs. L'évaluation des taux de PAVM est un indice de qualité des soins largement utilisé pour comparer les hôpitaux aux États-Unis. Des travaux récents ont mis en évidence que, selon la définition appliquée, les taux de PAVM pouvaient varier de manière très importante. L'intérêt de l'utilisation de la nouvelle définition proposée pour catégoriser les complications associées à la ventilation mécanique (VAC) semble limité en raison de sa faible corrélation avec les PAVM. Plusieurs nouvelles méthodes diagnostiques sont en cours d'évaluation : analyse du microbiote pulmonaire ou des composés organiques volatils et étude par *polymerase chain reaction* (PCR) du liquide de lavage bronchoalvéolaire. Un nouveau score prédictif des PAVM, associant le dosage de la procalcitonine (PCT) à l'interprétation de l'échographie pulmonaire, semble également prometteur. L'aspiration sous-glottique est une mesure efficace dans la prévention des PAVM. La régulation continue de la pression du ballonnet est une mesure préventive prometteuse, mais d'autres études sont nécessaires avant d'en recommander l'utilisation. Les études futures devront également déterminer la place de l'antibioprophylaxie inhalée et de l'antibiothérapie des trachéobronchites acquises sous ventilation mécanique dans la prévention des PAVM. Des études récentes ne permettent pas de recommander l'utilisation des probiotiques, des systèmes clos d'aspiration ou de sondes d'intubation munies

d'un ballonnet conique ou en polyuréthane pour prévenir les PAVM. Deux méta-analyses récentes suggèrent un bénéfice de l'antibiothérapie inhalée chez les patients présentant une PAVM. Cependant, ces données doivent être validées par des études randomisées de meilleure qualité.

**Mots clés** Ventilation mécanique · Pneumonie · Diagnostic · Prévention

**Abstract** Prevention and treatment of ventilator-associated pneumonia (VAP) are important issues in critically ill patients. The incidence of VAP is used as an indicator of quality in the United States. Recent studies demonstrated that the incidence of this infection is directly related to the diagnosis method used. The new definition suggested for ventilator-associated complications is not accurate in diagnosing VAP; therefore it is not recommended for routine use. Several diagnosis methods are under investigation such as assessment of lung microbiota, metabolic analysis of exhaled breath, and multiplex polymerase chain reaction performed on bronchoalveolar lavage. A new score based on procalcitonin level and chest echography might also be helpful. Subglottic secretion drainage is an efficient preventive measure for VAP. Continuous control of tracheal cuff pressure is a promising preventive measure, but its efficiency should be confirmed by further studies. The impact of prophylactic inhaled antimicrobials, and systemic antibiotic treatment in patients with ventilator-associated tracheobronchitis on VAP incidence should also be investigated. Recent studies showed no clear benefit of using probiotics, conical-shaped cuff, or polyurethane-cuffed tracheal tubes on VAP incidence. Two recent meta-analyses suggested a beneficial effect of inhaled antimicrobials in treating VAP. However, further well-designed and performed studies are required to confirm these data.

---

E. Jaillette · G. Ledoux · R. Lawson · S. Nseir (✉)  
Centre de réanimation, CHU de Lille, F-59000 Lille, France  
e-mail : s-nseir@chru-lille.fr

B. Misset  
Service de médecine intensive et réanimation,  
groupe hospitalier Paris-Saint-Joseph, F-75014 Paris, France

Université Paris-Descartes

S. Nseir  
Université de Lille, F-59000 Lille, France

**Keywords** Mechanical ventilation · Pneumonia · Diagnosis · Prevention

## Introduction

Les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) représentent 30 à 50 % des infections acquises en réanimation, ce qui les classe au premier rang des complications infectieuses nosocomiales dans nos services. La durée de séjour des patients en réanimation ayant présenté une PAVM est majorée de sept jours et la mortalité attribuable aux PAVM de 10 à 30 % [1]. La surveillance, le diagnostic, la prévention et le traitement des PAVM sont donc des enjeux majeurs de la prise en charge des patients dans les services de réanimation.

Cette revue a pour objectif de présenter quelques-unes des nouveautés relatives à cette pathologie provenant des études cliniques publiées ces trois dernières années.

## Épidémiologie

Il est communément admis que la surveillance des complications de la ventilation mécanique s'appuie principalement sur les taux de PAVM survenant au cours de l'hospitalisation en réanimation. Cette surveillance permet d'évaluer la prévalence de cette pathologie et l'efficacité des nombreuses mesures préventives mises en œuvre [2]. La définition des PAVM largement utilisée par les auteurs internationaux est fondée sur l'association de critères cliniques, microbiologiques et radiologiques [3].

Cette définition met donc en jeu des critères d'évaluation pour partie subjectifs, ce qui rend difficile la certitude diagnostique [4]. Pour rappel, elle nécessite l'apparition chez un patient ventilé invasivement depuis plus de 48 heures d'un nouvel infiltrat à la radiographie de thorax en association avec au moins deux des trois critères clinicobiologiques suivants :

- température supérieure ou égale à 38,5 °C ou inférieure à 36 °C ;
- leucocytes supérieurs ou égaux à 10 000/mm<sup>3</sup> ou inférieurs à 1 500/mm<sup>3</sup> ;
- aspirations trachéales purulentes.

De plus, la confirmation microbiologique est indispensable, qu'elle soit constatée par culture positive de l'examen cytotactériologique trachéal (ECBT) [ $\geq 10^5$  CFU/ml] ou du lavage bronchoalvéolaire (LBA) [ $\geq 10^4$  CFU/ml] [1].

Cependant, certaines limites à l'utilisation de cette définition ont été mises en évidence : diagnostic de PAVM posé soit par excès, soit par défaut [4], absence de corrélation avec le diagnostic histologique [5], faible reproductibilité du diagnostic entre médecins [6] et importante variabilité inter-établissement dans le diagnostic de cette pathologie [7].

L'ensemble de ces éléments a conduit les autorités sanitaires américaines (Centers for Disease Control of the National

Healthcare Safety Network) à proposer une nouvelle approche, plus fiable et plus reproductible, de la surveillance des PAVM. Un algorithme apparaît ainsi en janvier 2013, permettant la détection d'un large éventail de complications liées à la ventilation mécanique (*ventilator-associated condition, VAC*) [8].

La définition des VAC se fonde sur les modifications observées des besoins en oxygène des patients adultes, intubés et ventilés depuis plus de 72 heures. Cette nouvelle définition exclut l'interprétation de la radiographie de thorax, ce qui est justifié par l'hétérogénéité dans les prescriptions, ainsi que dans la réalisation et l'interprétation des radiographies d'un praticien et d'un établissement à l'autre.

La surveillance des VAC s'adresse donc aux patients précédemment décrits ayant présenté une période de stabilité ou d'amélioration des besoins ventilatoires pendant un temps supérieur ou égal à 48 heures. Si au décours de cette période de stabilité un patient présente une dégradation respiratoire persistant plus de 48 heures, il est admis que ce patient présente une VAC. La dégradation est définie par une majoration de la pression expiratoire positive (PEP) supérieure ou égale à 3 cmH<sub>2</sub>O et/ou une majoration de la FiO<sub>2</sub> supérieure ou égale à 20 %. La mise en évidence dans les 48 heures suivant la VAC d'un syndrome inflammatoire (hypo/hyperthermie, hyperleucocytose ou leucopénie), associée à la nécessité de prescription d'un nouveau traitement anti-infectieux pour une durée supérieure ou égale à quatre jours, permet de définir la complication infectieuse liée à la ventilation mécanique (*infection-related ventilator-associated condition, IVAC*). En cas de mise en évidence de sécrétions purulentes en association à des données microbiologiques précisément décrites dans l'algorithme, le diagnostic de PAVM peut alors être posé [8].

À la suite de l'implémentation de cette nouvelle définition, plusieurs travaux, pour la plupart rétrospectifs, ont évalué l'application de l'algorithme. Pour certains, la définition des VAC semble effectivement un outil plus objectif et reproductible, plaidant en faveur de l'intérêt d'un logiciel informatique de surveillance des données [9–11]. Pour d'autres, la corrélation entre IVAC et PAVM est faible [12]. Une étude récente de Bouadma et al. [13] montre que seules 14 % des VAC et 27 % des IVAC sont liées à des PAVM chez les patients ventilés pendant plus de cinq jours et que les taux de VAC et d'IVAC sont étroitement corrélés à la consommation d'antibiotiques.

Une étude de cohorte prospective récente a évalué la validité de la surveillance électronique des VAC [14]. Les résultats de ce travail montrent à nouveau une faible concordance entre VAC et PAVM et soulignent que l'incidence des VAC est dépendante de la qualité de l'outil informatique utilisé.

Cette nouvelle définition laisse donc suggérer l'importance de la profondeur de l'hypoxémie dans le diagnostic des PAVM et semble limiter la subjectivité du diagnostic

en écartant l'interprétation de la radiographie de thorax. L'autre intérêt retenu est la possibilité d'une surveillance informatisée plus aisée des taux de PAVM dans les établissements de soins. En revanche, la performance de cet algorithme en tant qu'indicateur de la qualité des soins n'a pas encore été établie.

## Diagnostic

L'incidence des PAVM est très variable selon les critères diagnostiques utilisés. Une étude récente a démontré que, selon les critères utilisés, elle peut varier de 0 à 44 % et que la corrélation entre les différents scores diagnostiques est faible [15]. Dès lors que le diagnostic de PAVM est suspecté, les cliniciens sont confrontés à un dilemme : entre la nécessité de prescription d'une antibiothérapie empirique appropriée et le souci d'éviter l'émergence de bactéries multirésistantes [16]. La mise au point de nouvelles stratégies pouvant raccourcir le délai diagnostique permettrait de diminuer l'exposition des patients à une antibiothérapie inadaptee et de réduire les prescriptions d'antibiothérapie. Plusieurs axes sont actuellement en cours d'évaluation afin d'optimiser les méthodes diagnostiques des PAVM.

## Analyse du microbiote pulmonaire

Les gouttelettes exhalées par le patient ventilé invasivement contiennent des pathogènes susceptibles de refléter la présence de micro-organismes au niveau des voies respiratoires distales. Ces gouttelettes, piégées dans les filtres humidificateurs et antibactériens présents sur les circuits des respirateurs, sont accessibles à des prélèvements microbiologiques [17]. Dans une étude récente, May et al. ont comparé, au plan qualitatif et quantitatif, la corrélation entre la présence de pathogènes dans les filtres du circuit du ventilateur et les prélèvements bactériologiques standard chez les patients intubés, suspects de PAVM. Pour chacun des patients de l'étude, avant la réalisation du LBA, le filtre du circuit était prélevé et le liquide de condensation analysé par PCR. Au décours du LBA, une partie du liquide de prélèvement était envoyée au laboratoire pour les analyses cyto bactériologiques standard et une partie était analysée en PCR [18]. Cette étude a montré qu'il existe une corrélation qualitative et quantitative forte entre les résultats microbiologiques des prélèvements effectués sur les filtres et les résultats du LBA. L'intérêt de l'étude des filtres est que cette méthode est non invasive et rapide, puisque les résultats peuvent être rendus en trois heures. Certaines limites nécessitent la réalisation d'autres travaux cliniques avant l'utilisation en routine de cette nouvelle méthode diagnostique extrêmement sensible des PAVM. La définition des seuils permettant de différen-

cier la colonisation de l'infection sera également nécessaire avant la mise en application de ces techniques diagnostiques.

## Métabolomique de l'air exhalé

La détection de composés organiques volatils (VOC) issus du métabolisme physiologique et du métabolisme des micro-organismes pathogènes pourrait conduire à l'utilisation de biomarqueurs permettant le diagnostic indirect de processus infectieux [19].

Un travail récent a cherché à déterminer si certains VOC présents dans le condensat de l'air exhalé pouvaient permettre d'identifier la présence de micro-organismes pathogènes dans les voies aériennes distales des patients ventilés à risque de développer une PAVM [20]. Cette étude a permis de mettre en évidence l'existence de « profils de métabolites respiratoires » différents selon qu'il y a présence ou absence de pathogènes dans les voies aériennes distales de ces patients. Elle permet d'envisager l'analyse des VOC d'origine respiratoire comme outil alternatif aux techniques invasives dans la surveillance de la survenue des PAVM, sous réserve des limites méthodologiques de cette étude qui concernait exclusivement des patients neurolésés de réanimation neurochirurgicale.

## Biologie moléculaire sur le liquide de lavage bronchoalvéolaire

L'analyse microbiologique du liquide de LBA est actuellement la technique la plus spécifique de diagnostic des PAVM [21].

Toujours dans le but de raccourcir le délai d'obtention des résultats bactériologiques et par analogie avec l'utilisation de la PCR sanguine, une étude a évalué la performance d'un test par multiplex PCR pour identifier la présence de pathogènes dans le liquide de LBA [22]. Dans cette étude pilote conduite chez 65 patients suspects de pneumonie, les auteurs ont comparé les résultats microbiologiques obtenus après examen direct, culture standard et PCR sur le liquide bronchoalvéolaire. Le taux d'identification des micro-organismes pathogènes était significativement supérieur par méthode PCR (82 %) en comparaison avec la culture standard (35 %) et l'examen direct (21 %). L'identification des pathogènes par PCR n'était pas modifiée par l'exposition préalable aux antibiotiques et était significativement supérieure chez ces patients en comparaison avec la culture standard (66 versus 23 % ;  $p < 0,001$ , respectivement).

## Score prédictif des PAVM

Le Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) a été proposé pour faciliter la suspicion clinique du diagnostic de PAVM, mais plusieurs travaux ont montré de nombreuses limites à son utilisation [23]. Partant de ce constat, Zagli et al. ont

proposé l'utilisation d'un nouveau score prédictif des PAVM, associant à des critères cliniques (aspect des sécrétions trachéales, température, rapport  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , présence ou absence d'une culture trachéale positive) l'interprétation de l'échographie pulmonaire et la valeur de la PCT [24]. Un Chest Echography and Procalcitonin Pulmonary Infection Score (CEPPIS) supérieur à 5 permet de prédire de manière significativement supérieure à un CPIS supérieur à 6 l'éventualité d'une PAVM, avec d'excellentes valeurs de sensibilité (80 %), de spécificité (85 %), de valeur prédictive positive (85 %) et négative (80 %). Sous réserve de biais méthodologiques importants, cette étude rétrospective permet donc d'envisager l'utilisation d'un nouveau score prédictif des PAVM si d'autres travaux viennent en corroborer les résultats.

## Prévention

Selon les dernières recommandations publiées début 2015 par deux sociétés savantes américaines (Society for Healthcare Epidemiology of America et Infectious Diseases Society of America), seules six stratégies préventives parmi la trentaine proposées bénéficient de niveaux de preuve suffisants pour être appliquées en pratique quotidienne [25]. D'autres stratégies sont actuellement en cours d'évaluation pour contribuer à la prévention des PAVM. Il faut noter que l'interprétation des travaux publiés sur le sujet peut être rendue difficile par le choix du critère de jugement principal. En effet, la PAVM est associée à une augmentation de la durée de ventilation mécanique et de la mortalité. Cependant, la majorité des études ayant montré l'efficacité d'une mesure préventive n'ont pas pour autant permis de démontrer une diminution associée de la durée de ventilation mécanique ou de la mortalité. Cela pourrait être expliqué par la faible mortalité attribuable à la PAVM et par la nécessité d'inclure un très grand nombre de patients pour démontrer un impact significatif d'une mesure préventive sur la durée de ventilation mécanique.

### Considérations autour de la sonde d'intubation trachéale

Des travaux récents centrés sur la sonde d'intubation trachéale mettent en évidence l'intérêt de plusieurs stratégies visant à diminuer l'incidence des micro-inhalations des sécrétions gastriques et oropharyngées.

L'intérêt de l'aspiration sous-glottique (ASG) pour diminuer les taux de PAVM a déjà été évalué dans plusieurs travaux [26,27]. Dans une étude récente randomisée, contrôlée, multicentrique, incluant 352 patients, 170 ont été intubés avec une sonde munie d'un système d'ASG et ont été comparés aux 182 patients du groupe témoin, intubés avec

une sonde standard [28]. Les taux de PAVM étaient significativement moindres dans le groupe ASG par rapport au groupe témoin (8,8 versus 17,6 % ;  $p = 0,018$ ), de même que la consommation d'antibiotiques, mais aucun effet sur la durée de séjour, la durée de ventilation mécanique ou la mortalité n'était retrouvé.

L'ensemble des travaux cliniques récents montrent que l'utilisation de sondes d'intubation munies d'un dispositif d'ASG semble être un moyen efficace de prévention des PAVM en réanimation.

Parmi les autres mesures permettant la réduction des micro-inhalations, la régulation continue de la pression du ballonnet de la sonde d'intubation a fait preuve de son efficacité dans plusieurs travaux récents [29,30]. Une méta-analyse fondée sur les données individuelles des patients a regroupé les résultats des derniers travaux relatifs à l'impact de la régulation continue de la pression du ballonnet sur le taux de PAVM [31]. Les résultats montrent un taux significativement moindre de PAVM dans le groupe régulation continue par rapport au groupe standard (13,6 versus 25,7 % ; *hasard ratio* : 0,47 ; *intervalle de confiance 95 % [IC 95 %]* : 0,31–0,71 ;  $p < 0,001$ ).

D'autres travaux sur la forme et le matériau du ballonnet de la sonde d'intubation ont utilisé des ballonnets en polyuréthane (PU) de forme conique pour évaluer la réduction de la micro-inhalation [32]. Une étude prospective, multicentrique et randomisée a comparé quatre groupes de patients intubés avec des sondes munies de ballonnets en PU de forme cylindrique ou conique, ou en polyvinyle chlorure (PVC) de forme cylindrique ou conique. L'objectif principal était l'évaluation de la colonisation trachéobronchique selon le type de ballonnet utilisé [33]. Les résultats ne retrouvaient pas de différence significative entre les quatre groupes de patients sur ce critère, ni sur l'incidence des PAVM. Certaines limites à ce travail, comme le choix du critère de jugement principal (influence possible d'une contamination exogène sur la colonisation trachéobronchique) ou le risque majoré de micro-inhalation chez certains patients de l'étude en raison des modalités de ventilation mécanique ( $\text{PEP} < 5 \text{ cmH}_2\text{O}$  chez 19–31 % des patients) suggèrent la nécessité de travaux complémentaires pour mettre en évidence l'intérêt de la forme et/ou du matériau des ballonnets comme stratégie préventive des PAVM.

### Antibioprophylaxie intraveineuse

L'intérêt de l'antibioprophylaxie chez les patients à risque de PAVM est actuellement débattu. La plupart des études ayant montré un bénéfice de cette stratégie préventive s'adressent à des populations bien spécifiques de patients et bien souvent dans le cadre de PAVM précoces [3].

Bouza et al. ont évalué dans un essai randomisé l'efficacité d'une antibioprophylaxie à large spectre pour diminuer l'incidence des trachéobronchites acquises sous ventilation

mécanique (TAVM) ou des PAVM [34]. Cette étude s'adressait à des patients en période postopératoire de chirurgie cardiaque. Dans le groupe intervention ( $n = 40$ ), une antibiothérapie par linézolide et méropénème était administrée pendant trois jours versus des soins standard dans le groupe témoin ( $n = 38$ ). Une différence significative en faveur du groupe intervention était retrouvée sur le taux d'incidence des infections des voies respiratoires distales (PAVM et TAVM). Cependant, aucune différence n'était retrouvée entre les deux groupes concernant l'incidence des TAVM ou des PAVM, la durée de séjour en réanimation ou à l'hôpital, le recours aux antibiotiques et la mortalité. Enfin, au décours de cette étude, les auteurs mettaient en évidence une modification de l'écologie de leur service avec, en particulier, l'apparition de staphylocoques, coagulase négative et positive, résistants au linézolide.

Dans une autre étude s'intéressant aux patients neurolésés, Vallés et al. ont cherché à démontrer l'efficacité d'une antibioprophylaxie par dose unique d'antibiotiques (ceftriaxone 1 g, ertapénème 1 g en cas d'antécédent d'hypersensibilité aux bêta-lactamines ou lévofloxacine 500 mg en cas d'antécédent d'anaphylaxie aux bêta-lactamines) pour diminuer l'incidence des PAVM précoces [35]. L'administration de la dose unique était réalisée dans les quatre heures suivant l'intubation. Dans le groupe intervention, l'incidence des PAVM précoces était significativement plus faible que dans le groupe témoin (2,8 versus 22,4 % ;  $p < 0,01$ ). Des limites telles que le caractère observationnel et monocentrique de l'étude, le faible effectif de patients et le recrutement en neurochirurgie réduisent la portée des résultats.

Compte tenu des résultats de ces travaux, l'antibiothérapie intraveineuse prophylactique pour la prévention des PAVM n'est pas recommandée.

### Antibioprophylaxie inhalée

Il existe des données discordantes quant à l'intérêt de l'administration d'antibiotiques par voie inhalée pour prévenir les PAVM. Les sociétés savantes n'ont pas formulé de recommandations sur l'utilisation en routine de cette stratégie de prévention [36].

Une méta-analyse a mis en évidence une moindre incidence de pneumonies acquises en réanimation chez les patients ayant bénéficié d'une antibioprophylaxie inhalée, sans effet sur la mortalité ou la colonisation des voies aériennes distales à bactéries multirésistantes [37].

Palmer et al. ont mené une étude randomisée contrôlée en double insu contre placebo comparant, chez des patients de réanimation présentant un score CPIS supérieur ou égal à 6, l'intérêt d'une antibiothérapie inhalée, avec comme objectif principal l'éradication des bactéries multirésistantes [38,39]. L'administration d'antibiotiques inhalés permettait de diminuer de manière significative la colonisation trachéobron-

chique à bactéries multirésistantes, de diminuer l'émergence de souches résistantes et d'améliorer le score CPIS, sous réserve d'un biais lié à un faible effectif de patients. De plus, l'absence de suivi au long cours et la réalisation des prélèvements microbiologiques sous antibiothérapie inhalée incitent à interpréter ces résultats avec prudence. Des travaux plus anciens de la même équipe avaient mis en évidence l'intérêt des antibiotiques inhalés pour diminuer l'incidence des PAVM chez les patients présentant une TAVM [39].

Plus récemment, Karvouniaris et al. ont mené une étude prospective randomisée et contrôlée comparant l'antibioprophylaxie inhalée (Colimycine<sup>®</sup> 500 000 UI  $\times$  3/j) et l'administration d'aérosols de SSI durant les dix jours suivant l'intubation (ou la période de ventilation mécanique invasive, si les patients étaient extubés avant j10) [40]. Dans cette étude, il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes concernant le critère de jugement principal. Le taux de PAVM était de 14 % dans le groupe intervention versus 25 % dans le groupe témoin ;  $p = 0,07$ . L'utilisation de la Colimycine<sup>®</sup> inhalée ne modifiait pas la durée de ventilation mécanique ni la mortalité en réanimation, sous réserve du dessin de l'étude (monocentrique, en ouvert).

Cette dernière étude nous montre bien la persistance des controverses sur l'intérêt d'une antibioprophylaxie inhalée dans la prévention de la survenue des PAVM.

### Antibiothérapie des trachéobronchites acquises sous ventilation mécanique

La TAVM est considérée comme un processus intermédiaire entre la colonisation des voies aériennes distales et la survenue d'une PAVM [41]. Des travaux ont déjà montré l'intérêt de l'antibiothérapie inhalée ou intraveineuse des épisodes de TAVM pour améliorer le sevrage ventilatoire, diminuer la durée de la ventilation mécanique et diminuer l'incidence des PAVM [39,42], mais présentaient des limites justifiant la réalisation d'études complémentaires.

Dans une étude de cohorte prospective et multicentrique, 122 patients présentant une TAVM ont été inclus, parmi lesquels 17 ont développé une PAVM. L'antibiothérapie appropriée des TAVM permettait de diminuer significativement la survenue ultérieure de PAVM. L'analyse multivariée confirmait que l'administration d'une antibiothérapie appropriée chez les patients présentant une TAVM était le seul facteur indépendamment associé à une diminution de survenue de PAVM [43]. Plus récemment, une très large étude de cohorte prospective, multicentrique et internationale réalisée dans plus de 110 services de réanimation de huit pays a cherché à mesurer l'incidence des TAVM, leurs conséquences sur la morbidité et les bénéfices d'une antibiothérapie adaptée par rapport au risque de survenue des PAVM [44]. L'incidence des TAVM et des PAVM était comparable (11 versus 12 %). La mortalité était significativement plus élevée chez

les patients présentant une PAVM comparés à ceux qui présentaient une TAVM. Par contre, les durées de ventilation mécanique et d'hospitalisation en réanimation étaient comparables dans les deux groupes. Un traitement antibiotique adapté chez les patients présentant une TAVM était significativement associé à une réduction du risque de progression vers la PAVM (19/250 [8 %] versus 20/70 [29 %] ;  $p < 0,0001$ ).

Le traitement antibiotique systématique des TAVM pourrait donc constituer une stratégie préventive, sous réserve de la confirmation de ces résultats par des travaux cliniques prospectifs.

### Soins de bouche à la chlorhexidine

Les soins de bouche à la chlorhexidine font partie des soins de routine dans la politique de prévention des PAVM chez les patients intubés en réanimation [25]. Néanmoins, les résultats des études ayant permis de démontrer que cette pratique permettait d'obtenir une diminution significative des taux d'incidence des PAVM présentent des limites, en particulier en raison du recrutement des patients (postopératoire de chirurgie cardiaque), de l'hétérogénéité de définition des PAVM et de mise en insu [45,46].

Dans une méta-analyse récente, Klompas et al. ont à nouveau évalué l'intérêt de la réalisation de soins de bouche à la chlorhexidine, en tenant compte du recrutement des patients et du respect ou non de l'insu [47]. Les critères d'évaluation étaient la survenue de pneumonies nosocomiales chez les patients en période postopératoire de chirurgie cardiaque, le taux de survenue des PAVM chez les autres patients, la durée de ventilation mécanique, la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital et la mortalité. Ce travail a confirmé l'intérêt des soins de bouche à la chlorhexidine dans la prévention des pneumonies nosocomiales chez les patients de chirurgie cardiaque (risque relatif [RR] : 0,56 ; [IC 95 % : 0,41–0,77]). En revanche, chez les patients admis en réanimation pour une autre cause, la réalisation des soins de bouche à la chlorhexidine n'avait pas d'incidence sur le taux de survenue des PAVM (RR : 0,78 ; [IC 95 % : 0,60–1,02]). Chez ces patients, les résultats de la méta-analyse ont montré une tendance non significative à l'augmentation du risque de mortalité (RR : 1,13 ; [IC 95 % : 0,99–1,29]), avec l'augmentation des concentrations de chlorhexidine administrée. Les principales explications retenues sont les micro-inhalations de chlorhexidine et le risque de négativation des prélèvements infectieux avec absence de documentation microbiologique des PAVM.

D'autres travaux cliniques sont nécessaires pour corroborer ces résultats, en particulier chez les patients ne relevant pas d'une période postopératoire.

### Utilisation des systèmes clos d'aspiration

Les systèmes clos permettent d'éviter la déconnexion du circuit et utilisent des sondes d'aspiration gainées multiusages, limitant ainsi en théorie le risque de contamination des voies aériennes distales par voie exogène et permettant un maintien du recrutement alvéolaire lors des aspirations. Ils permettent également d'améliorer la sécurité du personnel vis-à-vis de pathogènes hautement transmissibles. Les méta-analyses récentes n'ont pas mis en évidence d'intérêt à utiliser l'une ou l'autre des méthodes d'aspiration au regard de la diminution de l'incidence des PAVM [48–50].

Kuriyama et al. ont publié récemment une méta-analyse intégrant les résultats de 16 essais randomisés contrôlés (1 929 patients), dont l'objectif principal était l'incidence des PAVM selon le type de système d'aspiration [51]. Les résultats mettaient en évidence de manière significative l'intérêt de l'utilisation de systèmes clos d'aspiration pour la diminution des taux de PAVM, en comparaison avec l'utilisation des circuits ouverts (RR : 0,69 ; [IC 95 % : 0,59–0,88]). En revanche, les auteurs n'ont pas retrouvé de bénéfice à l'utilisation de ces systèmes clos d'aspiration sur la diminution de la durée de la ventilation mécanique et de la mortalité. Certaines limites à cette étude sont toutefois à souligner, telles que la faible effectif, la diversité des caractéristiques démographiques des patients, l'absence de standardisation des soins et enfin l'hétérogénéité élevée des études comparées.

D'autres travaux sont nécessaires pour valider l'intérêt de la mise en place des systèmes clos d'aspiration comme stratégie de prévention des PAVM.

### Utilisation des probiotiques

Chez les patients hospitalisés en réanimation, l'exposition fréquente aux antibiotiques à large spectre contribue à modifier la flore intestinale, participant ainsi à la physiopathologie de la survenue des PAVM. Les probiotiques, par leurs facultés à diminuer l'adhésion des micro-organismes pathogènes, à améliorer la fonction « barrière » de la muqueuse digestive, à diminuer la translocation bactérienne, ainsi que par leur propriété immunomodulatrice, pourraient jouer un rôle dans la modification de la densité d'organismes pathogènes au niveau de l'oropharynx et de l'estomac, et ainsi diminuer l'incidence des PAVM [52,53]. Du fait de leur facilité d'administration, de leur faible coût et d'une toxicité minimale, les probiotiques pourraient constituer une stratégie prometteuse dans la prévention des PAVM.

Un travail récent de Bo et al. a réuni huit essais randomisés contrôlés comparant l'administration d'un probiotique (*Lactobacillus casei rhamnosus*, *Lactobacillus plantarum*, Synbiotic 2000FORTE<sup>®</sup>, Ergyphilus<sup>®</sup>, association *Bifidobacterium longum*+*Lactobacillus bulgaricus*+*Streptococcus thermophilus*) à celle d'une molécule contrôle (placebo, glutamine,

fermentable fibre, peptide, chlorhexidine). L'objectif principal de ces études était la réduction de l'incidence des PAVM [54]. Il existait une diminution significative du taux de PAVM chez les patients ayant reçu des probiotiques, mais aucune différence n'était constatée entre les deux groupes concernant la mortalité en réanimation. Les résultats de cette méta-analyse sont cependant à prendre avec beaucoup de recul en raison de nombreux biais en rapport avec les différences des populations étudiées, les différents probiotiques utilisés et les faibles effectifs de patients. Au final, ces résultats sont de faible niveau de preuve et ne peuvent constituer une stratégie solide pour la prévention des PAVM.

## Traitement des PAVM

Des travaux récents ont suggéré que l'administration d'antibiotiques inhalés permettait d'obtenir des concentrations locales bien plus élevées que les concentrations minimales inhibitrices, sans effets adverses majeurs, ni augmentation des résistances bactériennes [55,56], mais l'intérêt de ces traitements reste controversé [57].

Une étude prospective randomisée contrôlée a cherché à déterminer si l'ajout d'un traitement inhalé par Colimycine® à une antibiothérapie par voie systémique améliorait la prise en charge des patients traités pour PAVM à bacilles à Gram négatif multirésistants en comparaison avec une antibiothérapie systémique simple [58]. Il n'y avait pas de différence significative concernant l'évolution clinique des patients entre les deux groupes.

Deux méta-analyses récentes démontrent l'intérêt potentiel de ces antibiotiques inhalés, mais soulignent également la nécessité de travaux ultérieurs de plus grande puissance.

La première méta-analyse a cherché à déterminer l'efficacité et l'innocuité de la colistine inhalée en traitement adjuvant d'une monothérapie systémique par colistine [59]. Le critère de jugement principal était la guérison complète ou l'amélioration clinique des patients. La réponse clinique était significativement meilleure chez les patients bénéficiant de l'association colistine systémique et inhalée, en comparaison de ceux traités uniquement par voie systémique (odds ratio : 1,57 ; [IC 95 % : 1,14–2,15] ;  $p = 0,006$ ). Les biais présents dans les huit études de cette méta-analyse conféraient cependant un faible niveau de preuve à ces résultats.

La seconde méta-analyse a inclus 12 études, parmi lesquelles six essais randomisés contrôlés [60]. Les études comparant (chez des patients traités pour PAVM) l'utilisation d'antibiotiques inhalés, en association ou non avec une antibiothérapie systémique, versus une antibiothérapie systémique seule étaient incluses. La nébulisation d'antibiotique était significativement associée à de meilleurs taux de guérison clinique (RR : 1,23 ; [IC 95 % : 1,05–1,43]). Aucune différence significative n'a été observée en revanche entre

les deux groupes concernant les objectifs secondaires. Parmi les limites de cette étude, il faut citer l'absence d'homogénéité méthodologique et la disparité des molécules utilisées.

L'administration de colistine inhalée pourrait être proposée chez les patients présentant une PAVM à BMR ou devant des difficultés thérapeutiques subsistant malgré une antibiothérapie systémique bien conduite.

## Conclusion

Les nouveautés dans la prise en charge des PAVM concernent tous les versants de la prise en charge, du diagnostic à la thérapeutique, en passant par les stratégies de prévention.

Concernant le cadre nosologique, les VAC ne permettent pas d'identifier les patients atteints de PAVM. Ainsi, l'utilisation en pratique de cette nouvelle définition ne peut être recommandée.

Sur le plan diagnostique, plusieurs méthodes sont prometteuses, mais sont actuellement en attente de validation par des travaux cliniques prospectifs.

En termes de prévention, l'utilisation de sondes d'intubation munies d'un dispositif d'ASG est efficace pour prévenir les PAVM. Le traitement systématique des TAVM et la régulation continue de la pression du ballonnet apparaissent également comme une stratégie préventive efficace. Mais d'autres travaux randomisés semblent nécessaires avant de pouvoir aboutir à une recommandation. Les études futures devront déterminer l'intérêt d'autres mesures préventives, comme la forme et le matériau du ballonnet trachéal, le système d'aspiration clos, les probiotiques et l'antibioprophylaxie inhalée. Le choix du critère pour juger de l'efficacité d'une mesure préventive (incidence des PAVM, incidence des VAC, durée de la ventilation mécanique, etc.) représente un enjeu pour les études futures.

Enfin, sur le plan thérapeutique, le débat reste ouvert concernant l'intérêt d'une antibiothérapie inhalée adjuvante, en raison des résultats contradictoires des travaux cliniques récents.

**Liens d'intérêts :** Le Pr Nseir déclare un lien d'intérêt avec Bayer, Basilea et Medtronic (lecture et comité de rédaction). Le Dr Misset déclare avoir reçu des financements de Covidien et Kimberly-Clark pour des travaux de recherche, ainsi que pour intervenir dans des symposiums organisés par Covidien. Les autres auteurs ne déclarent aucun lien d'intérêt.

## Références

1. Nair GB, Niederman MS (2015) Ventilator-associated pneumonia: present understanding and ongoing debates. *Intensive Care Med* 41:34–48

2. Bouadma L, Deslandes E, Lolom I, et al (2010). Long-term impact of a multifaceted prevention program on ventilator-associated pneumonia in a medical intensive care unit. *Clin Infect Dis* 51:1115–22
3. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia (2005) *Am J Respir Crit Care Med* 171:388–416
4. Klompas M (2007) Does this patient have ventilator-associated pneumonia? *JAMA* 297:1583–93
5. Rao VK, Ritter J, Kollef MH (1998) Utility of transbronchial biopsy in patients with acute respiratory failure: a postmortem study. *Chest* 1998 114:549–55
6. Schurink CAM, Van Nieuwenhoven CA, Jacobs JA, et al (2004) Clinical pulmonary infection score for ventilator-associated pneumonia: accuracy and inter-observer variability. *Intensive Care Med* 30:217–24
7. Stevens JP, Kachniarz B, Wright SB, et al (2014) When policy gets it right: variability in US hospitals' diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 42:497–503
8. CDC\_VAE\_CommunicationsSummary-for-compliance\_20120313.pdf [Internet]. [cité 30 sept 2015]. Disponible sur : [http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/vae/CDC\\_VAE\\_CommunicationsSummary-for-compliance\\_20120313.pdf](http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/vae/CDC_VAE_CommunicationsSummary-for-compliance_20120313.pdf)
9. Klompas M, Khan Y, Kleinman K, et al (2011) Multicenter evaluation of a novel surveillance paradigm for complications of mechanical ventilation. *PloS One* 6:e18062
10. Hayashi Y, Morisawa K, Klompas M, et al (2013) Toward improved surveillance: the impact of ventilator-associated complications on length of stay and antibiotic use in patients in intensive care units. *Clin Infect Dis* 56:471–7
11. Stevens JP, Silva G, Gillis J, et al (2014) Automated surveillance for ventilator-associated events. *Chest* 146:1612–8
12. Muscedere J, Sinuff T, Heyland DK, et al (2013) The clinical impact and preventability of ventilator-associated conditions in critically ill patients who are mechanically ventilated. *Chest* 144:1453–60
13. Bouadma L, Sonnevile R, Garrouste-Orgeas M, et al (2015) Ventilator-associated events: prevalence, outcome, and relationship with ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 43:1798–806
14. Klein Klouwenberg PM, van Mourik MS, Ong DS, et al (2014) Electronic implementation of a novel surveillance paradigm for ventilator-associated events. Feasibility and validation. *Am J Respir Crit Care Med* 189:947–55
15. Ego A, Preiser JC, Vincent JL (2015) Impact of diagnostic criteria on the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 147:347–55
16. Kollef MH (2000) Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 31:S131–S8
17. Isaacs RJ, Debelak K, Norris PR, et al (2012) Non-invasive detection of pulmonary pathogens in ventilator-circuit filters by PCR. *Am J Transl Res* 4:72–82
18. May AK, Brady JS, Romano-Keeler J, et al (2015) A pilot study of the noninvasive assessment of the lung microbiota as a potential tool for the early diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 147:1494–502
19. Bos LDJ, Sterk PJ, Schultz MJ (2013) Volatile metabolites of pathogens: a systematic review. *PLoS Pathog* 9:e1003311
20. Fowler SJ, Basanta-Sanchez M, Xu Y, et al (2015) Surveillance for lower airway pathogens in mechanically ventilated patients by metabolomic analysis of exhaled breath: a case-control study. *Thorax* 70:320–5
21. Torres A, Fernández-Barat L (2014) New developments in the diagnosis of VAP make bronchoalveolar lavage less useful: some considerations. *Intensive Care Med* 40:1778–9
22. Baudel JL, Tankovic J, Dahoumane R, et al (2014) Multiplex PCR performed of bronchoalveolar lavage fluid increases pathogen identification rate in critically ill patients with pneumonia: a pilot study. *Ann Intensive Care* 4:35
23. Lauzier F, Ruest A, Cook D, et al (2008) The value of pretest probability and modified clinical pulmonary infection score to diagnose ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care* 23:50–7
24. Zagli G, Cozzolino M, Terreni A, et al (2014) Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a pilot, exploratory analysis of a new score based on procalcitonin and chest echography. *Chest* 146:1578–85
25. Klompas M, Branson R, Eichenwald EC, et al (2014) Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol* 35:S133–S54
26. Dezfoulian C, Shojania K, Collard HR, et al (2005) Subglottic secretion drainage for preventing ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Am J Med* 118:11–8
27. Lacherade JC, De Jonghe B, Guezennec P, et al (2010) Intermittent subglottic secretion drainage and ventilator-associated pneumonia: a multicenter trial. *Am J Respir Crit Care Med* 182:910–7
28. Damas P, Fripiat F, Ancion A, et al (2015) Prevention of ventilator-associated pneumonia and ventilator-associated conditions: a randomized controlled trial with subglottic secretion suctioning. *Crit Care Med* 43:22–30
29. Nseir S, Zerimech F, Fournier C, et al (2011) Continuous control of tracheal cuff pressure and microaspiration of gastric contents in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 184:1041–7
30. Lorente L, Lecuona M, Jiménez A, et al (2014) Continuous endotracheal tube cuff pressure control system protects against ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 18:R77
31. Nseir S, Lorente L, Ferrer M, et al (2015) Continuous control of tracheal cuff pressure for VAP prevention: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Ann Intensive Care* 5:43
32. Zanella A, Scaravilli V, Isgro S, et al (2011) Fluid leakage across tracheal tube cuff, effect of different cuff material, shape, and positive expiratory pressure: a bench-top study. *Intensive Care Med* 37:343–7
33. Philippart F, Gaudry S, Quinquis L, et al (2015) Randomized intubation with polyurethane or conical cuffs to prevent pneumonia in ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 191:637–45
34. Bouza E, Granda MJP, Hortal J, et al (2013) Pre-emptive broad-spectrum treatment for ventilator-associated pneumonia in high-risk patients. *Intensive Care Med* 39:1547–55
35. Vallés J, Peredo R, Burgueño MJ, et al (2013) Efficacy of single-dose antibiotic against early-onset pneumonia in comatose patients who are ventilated. *Chest* 143:1219–25
36. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, et al (2004) Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep* 53:1–36
37. Falagas ME, Siempos II, Bliziotis IA, Michalopoulos A (2006) Administration of antibiotics via the respiratory tract for the prevention of ICU-acquired pneumonia: a meta-analysis of comparative trials. *Crit Care* 10:R123
38. Palmer LB, Smaldone GC (2014) Reduction of bacterial resistance with inhaled antibiotics in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 189:1225–33
39. Palmer LB, Smaldone GC, Chen JJ, et al (2008) Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 36:2008–13
40. Karvouniaris M, Makris D, Zygoulis P, et al (2015) Nebulised colistin for ventilator-associated pneumonia prevention. *Eur Respir J* 46:1732–9
41. Nseir S, Ader F, Marquette CH (2009) Nosocomial tracheobronchitis. *Curr Opin Infect Dis* 22:148–53
42. Nseir S, Favory R, Jozefowicz E, et al (2008) Antimicrobial treatment for ventilator-associated tracheobronchitis: a randomized, controlled, multicenter study. *Crit Care* 12:R62

43. Nseir S, Martin-Loeches I, Makris D, et al (2014) Impact of appropriate antimicrobial treatment on transition from ventilator-associated tracheobronchitis to ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 18:R129
44. Martin-Loeches I, Povoia P, Rodríguez A, et al (2015) Incidence and prognosis of ventilator-associated tracheobronchitis (TAVeM): a multicentre, prospective, observational study. *Lancet Respir Med* 3:859–68
45. Chan EY, Ruest A, Meade MO, Cook DJ (2007) Oral decontamination for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 334:889
46. Labeau SO, Van de Vyver K, Brusselaers N, et al (2011) Prevention of ventilator-associated pneumonia with oral antiseptics: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 11:845–54
47. Klompas M, Speck K, Howell MD, et al (2014) Reappraisal of routine oral care with chlorhexidine gluconate for patients receiving mechanical ventilation: systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 174:751–61
48. Vonberg RP, Eckmanns T, Welte T, Gastmeier P (2006) Impact of the suctioning system (open versus closed) on the incidence of ventilation-associated pneumonia: meta-analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med* 32:1329–35
49. Jongerden IP, Rovers MM, Grypdonck MH, Bonten MJ (2007) Open and closed endotracheal suction systems in mechanically ventilated intensive care patients: a meta-analysis. *Crit Care Med* 35:260–70
50. Siempos II, Vardakas KZ, Falagas ME (2008) Closed tracheal suction systems for prevention of ventilator-associated pneumonia. *Br J Anaesth* 100:299–306
51. Kuriyama A, Umakoshi N, Fujinaga J, Takada T (2015) Impact of closed versus open tracheal suctioning systems for mechanically ventilated adults: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 41:402–11
52. Morrow LE, Kollef MH, Casale TB (2010) Probiotic prophylaxis of ventilator-associated pneumonia: a blinded, randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 182:1058–64
53. Isakow W, Morrow LE, Kollef MH (2007) Probiotics for preventing and treating nosocomial infections: review of current evidence and recommendations. *Chest* 132:286–94
54. Bo L, Li J, Tao T, et al (2014) Probiotics for preventing ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* 10:CD009066
55. Palmer LB (2009) Aerosolized antibiotics in critically ill ventilated patients. *Curr Opin Crit Care* 15:413–8
56. Kollef MH, Hamilton CW, Montgomery AB (2013) Aerosolized antibiotics: do they add to the treatment of pneumonia? *Curr Opin Infect Dis* 26:538–44
57. Ioannidou E, Siempos II, Falagas ME (2007) Administration of antimicrobials via the respiratory tract for the treatment of patients with nosocomial pneumonia: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 60:1216–26
58. Rattanaumpawan P, Lorsutthitham J, Ungprasert P, et al (2010) Randomized controlled trial of nebulized colistimethate sodium as adjunctive therapy of ventilator-associated pneumonia caused by Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 65:2645–9
59. Valachis A, Samonis G, Kofteridis DP (2015) The role of aerosolized colistin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and metaanalysis. *Crit Care Med* 43:527–33
60. Zampieri FG, Nassar AP, Gusmao-Flores D, et al (2015) Nebulized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 19:150