



7^{ème} journée OUTCOMEREA

Faut-il traiter par antibiothérapie les pneumopathies d'inhalation?



Jean Reignier
Service de Médecine Intensive-Réanimation
CHU de Nantes
Jean.reignier@chu-nantes.fr





Pathogenesis and risk factors for the development of pneumonia after macroaspiration

Risk Factors

Impaired swallowing

Esophageal disease: dysphagia, cancer, stricture

Chronic obstructive pulmonary disease

Neurologic diseases: seizures, multiple sclerosis,

parkinsonism, stroke, dementia

Mechanical ventilation extubation

Impaired consciousness

Neurologic disease: stroke

Cardiac arrest

Medications

General anesthesia
Alcohol consumption

Increased chance of gastric contents reaching the lung

Reflux

Tube feeding

Impaired cough reflex

Medications

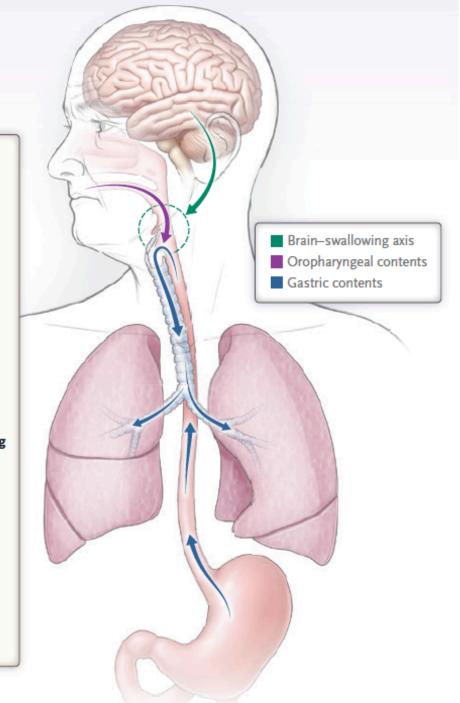
Alcohol

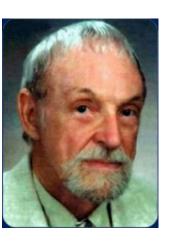
Stroke

Dementia

Degenerative neurologic disease

Impaired consciousness





THE ASPIRATION OF STOMACH CONTENTS INTO THE LUNGS DURING OBSTETRIC ANESTHESIA*

Curtis L. Mendelson, M.D., New York, N. Y.

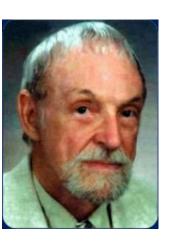
(From the Department of Obstetrics and Gynecology, Cornell University Medical College and New York Hospital)

Am J Obstet Gynecol, 1946

- 1932-1945, New York Lying-In Hospital: 66 inhalations / 44016 parturientes (0.15%)
- Diagnostic dans la salle de naissance: 68% **> non identifiées=38% (diagnostic secondaire)**

Cyanose: 83%

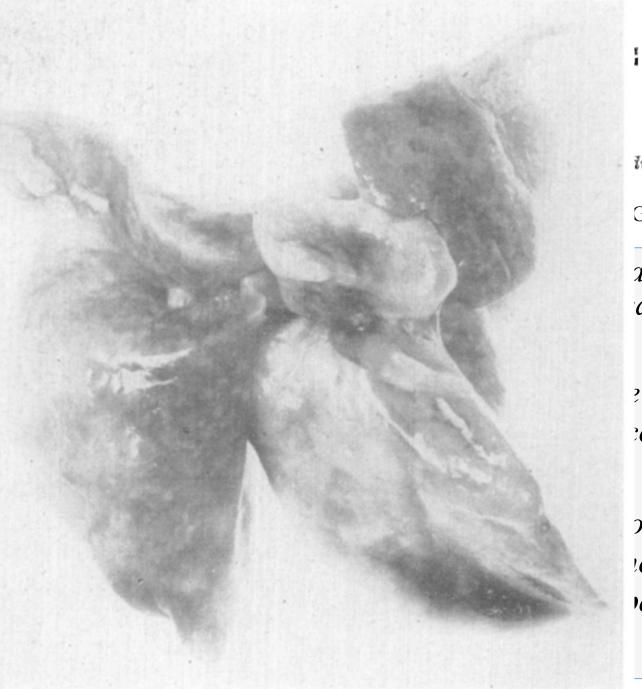
- Clinique:
 - Dyspnée (> 30/min): 100%
 - Tachycardie (>110/min): 100%
 - Fièvre: 30%
- Radio (100%):
 - Atteinte diffuse: 23%
 - Atteinte du poumon droit seul: 77%
 - Atteinte du poumon gauche seul: 0%
- Evolution vers une pneumonie infectieuse: 12% (8/66), dont 2 abcès
- Antibiothérapie: 30% (20). Sulfamides: 14, pénicillines: 3, les deux: 2.
- Décès: 2, immédiats par asphyxie. Aucun décès ultérieur par pneumonie.



« High pulse and 40 respe occasionally

« The patier gradual stal usually com

« Thirty per was attribut sulfonamide chemothera



LUNGS

lical College and

Gynecol, 1946

alues of 160 d, and

? was ?overy was

orbidity ve use of v**e of**

ASPIRATION OF GASTRIC CONTENTS AN EXPERIMENTAL STUDY*

J. ROBERT TEABEAUT, II, M.D.;

(From the Department of Legal Medicine, Harvard Medical School, Boston 15, Mass.)

Am J Pathol, 1953

- Etude expérimentale
- 6 groupes de 5 lapins: 4 régimes alimentaires, un acide chlorhydrique, un avec une solution tampon.
- Analyse de la composition des contenus gastriques (bactério incluse) et des lésions pulmonaires induites.

ASPIRATION OF GASTRIC CONTENTS

59

It suffices to state that bacteria do not play a primary rôle in the production of aspiration pneumonia; when they do become a significant secondary part of the process, their success is dependent on peculiar properties of the organism or alteration of the host.

Clinical aspiration-related practice patterns in the intensive care unit: A physician survey

Jill A. Rebuck, PharmD; Jon R. Rasmussen, PharmD; Keith M. Olsen, PharmD, FCCP Crit Care Med 2001

- Questionnaire de pratique
- 605 médecins US (42% réanimateurs)
- Sans syndrome infectieux:
 - 52% prescrivent une AB en cas de suspicion d'inhalation
 - 78% prescrivent une AB en cas d'inhalation « avérée »
- 72% prescrivent une antibiothérapie empirique (28% sur documentation bactériologique)

Andreas Christ Christian A. Arranto Christian Schindler Theresia Klima Patrick R. Hunziker Martin Siegemund Stephan C. Marsch Urs Eriksson Christian Mueller

Incidence, risk factors, and outcome of aspiration pneumonitis in ICU overdose patients

Intensive Care Med 2006

- Suisse (Bale), rétrospective
- 273 patients admis pour **intoxication médicamenteuse** (3 ans)
- Pneumonie d'inhalation prédéfinie par opacité radiologique + insuffisance respiratoire aigue (VM ou VNI, O2>41/min, Sp02<92%, PaO2<10kPa
- → 47 (17%) avec « pneumonie d'inhalation »
 - → Durée de séjour accrue, pas de décès.

Multivariate analysis			
GCS on admittance (continuous)	0.83	0.75-0.93	0.001
Opiate ingestion	4.50	1.74–11.60	0.002
White blood cell count (109/l) (continuous)	1.05	1.00-1.19	0.049

Continuous variables: odds ratios (OR) for each increase of one unit of the respective variable. For instance, a patient with a GCS of 15 on admittance has an OR of 0.81 for aspiration pneumonitis compared with a patient with a GCS of 14

Relation between Glasgow Coma Scale and

aspiration pneumonia

Adnet, Lancet 1996

GCS Intox médicamenteuse	Number with 29% aspiration suspected		Number without aspiration suspected
15 (n=34)	0		34
14 (n=17)	1		16
13 (n=10)	0		10
12 (n=11)	3	CGS> 8: 10%	8
11 (n=8)	1		7
10 (n=13)	3		10
9 (n=9)	2		7
8 (n=9)	4		5
7 (n=18)	6		12
6 (n=30)	13		17
5 (n=23)	9	CGS≤ 8: 46%	14
4 (n=9)	6		3
3 (n=33)	17		16

[•] Critère = radio de thorax « anormale »





Influence of Single-Dose Antibiotic Prophylaxis for Early-Onset Pneumonia in High-Risk Intubated Patients

Timothy D. Lewis^{1,2} · Kelly A. Dehne^{1,2} · Kathryn Morbitzer^{1,2} · Denise H. Rhoney² · Casey Olm-Shipman³ · J. Dedrick Jordan³



CHEST

Original Research

CRITICAL CARE

Efficacy of Single-Dose Antibiotic Against Early-Onset Pneumonia in Comatose Patients Who Are Ventilated

Jordi Vallés, MD, PhD; Raquel Peredo, MD; Maria Jose Burgueño, MD, PhD; A. Patrícia Rodrigues de Freitas, MD; Susana Millán, MD; Mateu Espasa, MD; Ignacio Martín-Loeches, MD, PhD; Ricard Ferrer, MD, PhD; David Suarez, PhD; and Antonio Artigas, MD, PhD

- Etudes observationnelles
- → Une antibiothérapie prophylactique réduirait le risque de PAVM précoces
- → Sans aucun effet sur les autres variables (durée de séjour, mortalité...)

MAJOR ARTICLE





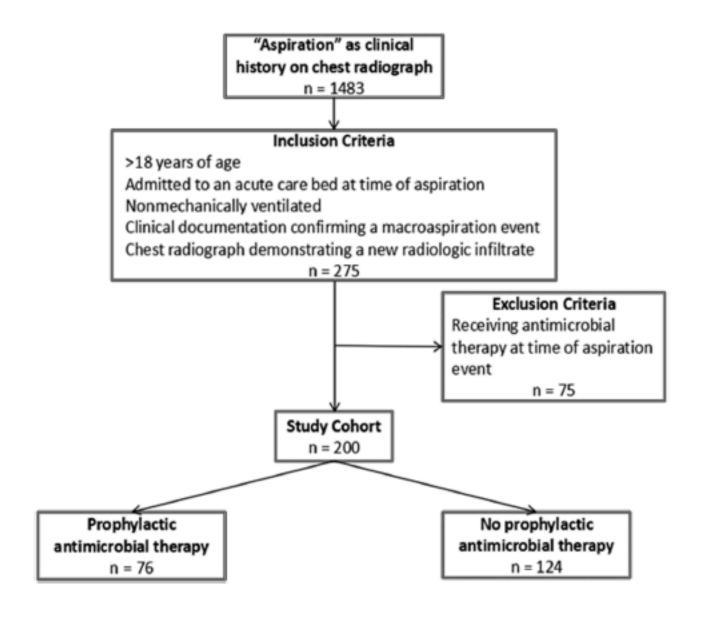


Prophylactic Antimicrobial Therapy for Acute Aspiration Pneumonitis

Vlad Dragan, 1 Yanliang Wei, 1 Marion Elligsen, 2 Alex Kiss, 3 Sandra A. N. Walker, 24 and Jerome A. Leis 1,25,6

2018

- Etude rétrospective, monocentrique
- 200 patients avec syndrome d'inhalation / 1483 screenés
- « Prophylactique » = toute antibiothérapie débutée dans les deux jours après l'admission



MAJOR ARTICLE







Prophylactic Antimicrobial Therapy for Acute Aspiration Pneumonitis

Vlad Dragan, 1 Yanliang Wei, 1 Marion Elligsen, 2 Alex Kiss, 3 Sandra A. N. Walker, 24 and Jerome A. Leis 1,35,6

2018

	AB « prophylactique » N=76	Pas de prophylaxie N=124	р
Mortalité hospitalière (C1)	19 (25%)	31 (25%)	1.0
Transfert en réanimation	2 (5%)	6 (6%)	0.7
Jours sans AB	7.5	10.9	<0.001
« Escalade » antibiotique	6 (8%)	1 (1%)	0.008

MAJOR ARTICLE







Prophylactic Antimicrobial Therapy for Acute Aspiration Pneumonitis

Vlad Dragan, 1 Yanliang Wei, 1 Marion Elligsen, 2 Alex Kiss, 3 Sandra A. N. Walker, 24 and Jerome A. Leis 1,35,6

2018

Table 3. Description of Antibiotic Escalations Following Initial Management of Acute Aspiration Pneumonitis Episode

Patient Number	Initial Antibiotic Agent	Antibiotic Escalation	Day of Escalation ^a	Indication for Escalation			
Prophylactic antimicrobial therapy (n = 6, 8% of cohort) ^b							
1	Ceftriaxone	Piperacillin-tazobactam	3	Persistent oxygen requirements; worsening radiographic consolidation			
2	Ceftriaxone	Piperacillin-tazobactam	13	Increased respiratory secretions; worsening radiographic consolidation			
3	Moxifloxacin oral	Moxifloxacin intravenous	10	Concern regarding absorption with administration of enteral feeds			
4	Amoxicillin/ clavulanate	Piperacillin-tazobactam	3	Increasing oxygen requirements; worsening radiographic consolidation			
5	Levofloxacin oral	Levofloxacin intravenous	4	Persistent oxygen requirements; increasing leukocytosis; wors- ening delirium; unable to take oral medications			
6	Ceftriaxone	Meropenem	9	Increasing oxygen requirements; hypotension and fever			
Supportive care or	Supportive care only (n = 1, 1% of cohort)						
1	Ceftriaxone ^c	Piperacillin-tazobactam ^d	4	Oxygen desaturation; suspected recurrent aspiration			

→ Aucun bénéfice à l'antibiothérapie « prophylactique » (ou systématique...)

Prevention of Early Ventilator-Associated Pneumonia after Cardiac Arrest

B. François, A. Cariou, R. Clere-Jehl, P.-F. Dequin, F. Renon-Carron, T. Daix, C. Guitton, N. Deye, S. Legriel, G. Plantefève, J.-P. Quenot, A. Desachy, T. Kamel, S. Bedon-Carte, J.-L. Diehl, N. Chudeau, E. Karam, I. Durand-Zaleski, B. Giraudeau, P. Vignon, and A. Le Gouge, for the CRICS-TRIGGERSEP

Network and the ANTHARTIC Study Group*

- RCT
- Hypothermie (32-34°C) pour ACR en rythme choquable
- Augmentin vs placebo pendant 48 heures (début<6h après ACR)
- Hypothèse: l'antibiothérapie permet de réduire les pneumopathies précoces (<7j après rando)
- 194 patients

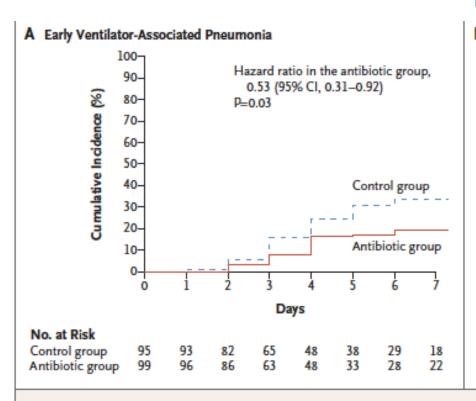
918 exclus dont:

- 329 nonshockable rhythm
- 224 in-hospital cardiac arrest
- 105 ≥.6 hr between return of spontaneous circulation and randomization
- 102 concomitant pneumonia (inhalation vue ou anomalie radiologique à l'admission) +++
- 73 moribund status

Prevention of Early Ventilator-Associated Pneumonia after Cardiac Arrest

B. François, A. Cariou, R. Clere-Jehl, P.-F. Dequin, F. Renon-Carron, T. Daix, C. Guitton, N. Deye, S. Legriel, G. Plantefève, J.-P. Quenot, A. Desachy, T. Kamel, S. Bedon-Carte, J.-L. Diehl, N. Chudeau, E. Karam, I. Durand-Zaleski, B. Giraudeau, P. Vignon, and A. Le Gouge, for the CRICS-TRIGGERSEP

Network and the ANTHARTIC Study Group*



60 PAVM (31%) dont 51 précoces: 19 (19%) dans le groupe antibioprophylaxie vs 32 (34%) dans le groupe placebo.

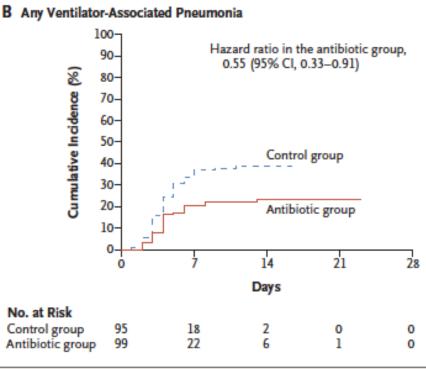


Figure 2. Cumulative Incidence of Ventilator-Associated Pneumonia.

Prevention of Early Ventilator-Associated Pneumonia after Cardiac Arrest

B. François, A. Cariou, R. Clere-Jehl, P.-F. Dequin, F. Renon-Carron, T. Daix, C. Guitton, N. Deye, S. Legriel, G. Plantefève, J.-P. Quenot, A. Desachy, T. Kamel, S. Bedon-Carte, J.-L. Diehl, N. Chudeau, E. Karam, I. Durand-Zaleski, B. Giraudeau, P. Vignon, and A. Le Gouge, for the CRICS-TRIGGERSEP

Network and the ANTHARTIC Study Group*

Germes:

- Haemophilus 22%
- E coli 11%
- Klebsielle 4%
- SAMS 12%
- Strepto 10% (pneumo 7%)

Aucun effet sur:

- VAP tardive
- durée de VM
- infections extra-pulmonaires
- résistance des germes identifiés (à J7)
- durée de séjour
- mortalité à J28 (39 vs 41%; aucun décès attribuable à une pneumonie)
- Proportion de patients avec CPC 1 ou 2 à 3 mois et un an

Prophylactic antibiotics after acute stroke for reducing pneumonia in patients with dysphagia (STROKE-INF): a prospective, cluster-randomised, open-label, masked endpoint, controlled clinical trial

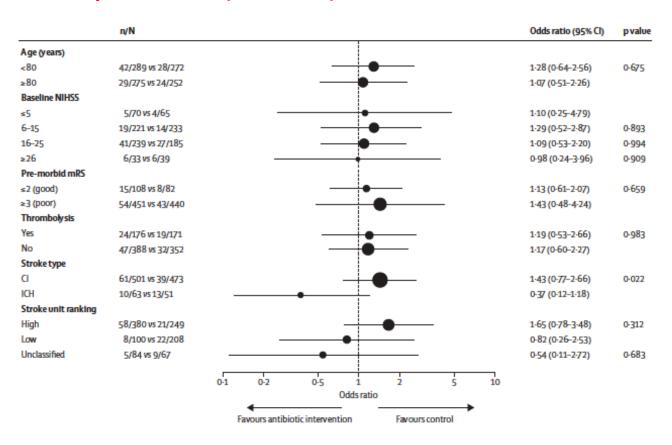
Lalit Kalra, Saddif Irshad, John Hodsoll, Matthew Simpson, Martin Gulliford, David Smithard, Anita Patel, Irene Rebollo-Mesa, on behalf of the STROKE-INF Investigators*

- RCT, cluster (stroke unit)
- AVC avec dysphagie
- Standard neuro care + AB pendant 7 j vs Standard neuro care seul
- Hypothèse: l'antibiothérapie permet de réduire les pneumopathies (<14j après rando)
- 1217 patients

Prophylactic antibiotics after acute stroke for reducing pneumonia in patients with dysphagia (STROKE-INF): a prospective, cluster-randomised, open-label, masked endpoint, controlled clinical trial

Lalit Kalra, Saddif Irshad, John Hodsoll, Matthew Simpson, Martin Gulliford, David Smithard, Anita Patel, Irene Rebollo-Mesa, on behalf of the STROKE-INF Investigators*

Pas d'effet de l'antibiothérapie sur les pneumonies (11 vs 10%)



Prophylactic antibiotics after acute stroke for reducing pneumonia in patients with dysphagia (STROKE-INF): a prospective, cluster-randomised, open-label, masked endpoint, controlled clinical trial

Lalit Kalra, Saddif Irshad, John Hodsoll, Matthew Simpson, Martin Gulliford, David Smithard, Anita Patel, Irene Rebollo-Mesa, on behalf of the STROKE-INF Investigators*

Lancet, 2015

L'antibiothérapie prophylactique pourrait contribuer à aggraver les patients.

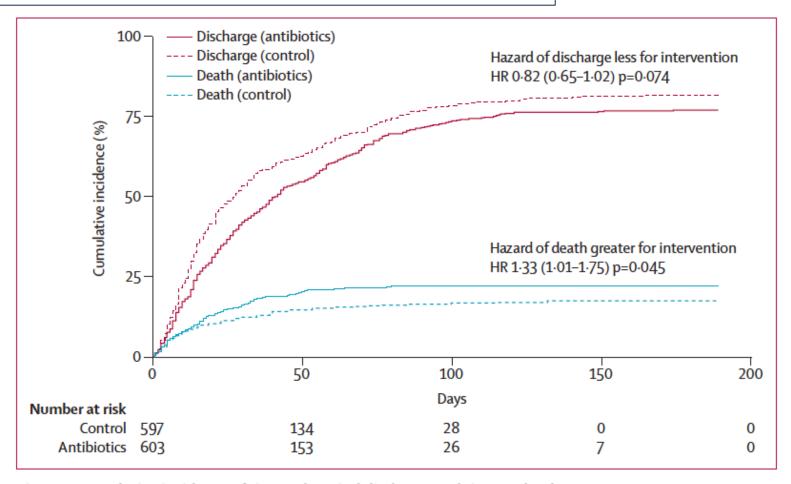


Figure 2: Cumulative incidence of time to hospital discharge and time to death

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

REVIEW ARTICLE

Dan L. Longo, M.D., Editor

Aspiration Pneumonia

Lionel A. Mandell, M.D., and Michael S. Niederman, M.D.

2019

Table 2. Prevention of Aspiration Pneumonia.

Recommended in the appropriate clinical setting

Antibiotic therapy for 24 hr in comatose patients after emergency intubation

No food for at least 8 hr and no clear liquids for at least 2 hr before elective surgery with general anesthesia

To be considered in the appropriate clinical setting

Swallowing evaluation after stroke and after extubation from mechanical ventilation

Preference for angiotensin-converting-enzyme inhibitors for blood-pressure control after stroke

Oral care with brushing and removal of poorly maintained teeth

Feeding in a semirecumbent position for patients with stroke

Not yet recommended; more data needed

Swallowing exercises for patients with dysphagia after stroke

Oral chlorhexidine in patients at risk for aspiration

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

REVIEW ARTICLE

Dan L. Longo, M.D., Editor

Aspiration Pneumonia

Lionel A. Mandell, M.D., and Michael S. Niederman, M.D.

2019

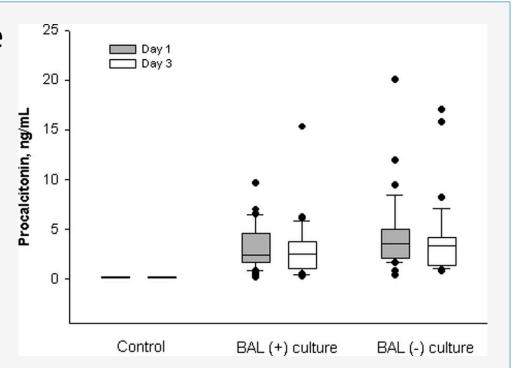
« In mild-to-moderate cases, we recommend withholding antibiotics even if there is radiographic evidence of an infiltrate, monitoring clinical and radiographic findings, and reassessing after 48 hours. In more serious cases, however, antibiotics should be started empirically, and the decision to continue antibiotic therapy for more than 2 to 3 days should be guided by the clinical course ».

Stratégie d'épargne vs antibiothérapie « prophylactique » (= « systématique »): une approche différente?

DIAGNOSTIC USE OF SERUM PROCALCITONIN LEVELS IN PULMONARY ASPIRATION SYNDROMES

El-Solh, Crit Care Med 2011

- Prospective, observationnelle
- 65 patients



→ La PCT ne permet pas de différencier pneumonie chimique et pneumonie bactérienne.

DIAGNOSTIC USE OF SERUM PROCALCITONIN LEVELS IN PULMONARY ASPIRATION SYNDROMES

El-Solh, Crit Care Med 2011

Distinguishing chemical pneumonitis from bacterial aspiration:

Still a clinical determination*

Niederman, Crit Care Med 2011

Antibiotic Therapy in Comatose Mechanically Ventilated Patients Following Aspiration: Differentiating Pneumonia From Pneumonitis*

Jean Baptiste Lascarrou, MD¹; Floriane Lissonde, MD²; Aurélie Le Thuaut, MSc³,⁴;
Konstantinos Bachoumas, MD⁵; Gwenhael Colin, MD⁶; Matthieu Henry Lagarrigue, MD⁶;
Isabelle Vinatier, MD⁶; Maud Fiancette, MD⁶; Jean Claude Lacherade, MD⁶; Aihem Yehia, MD⁶;
Aurélie Joret, MD⁷; Christine Lebert, MD⁶; Sandra Bourdon, MD՞8; Laurent Martin Lefèvre, MD⁶;
Jean Reignier, MD, PhD¹

Crit Care Med 2017

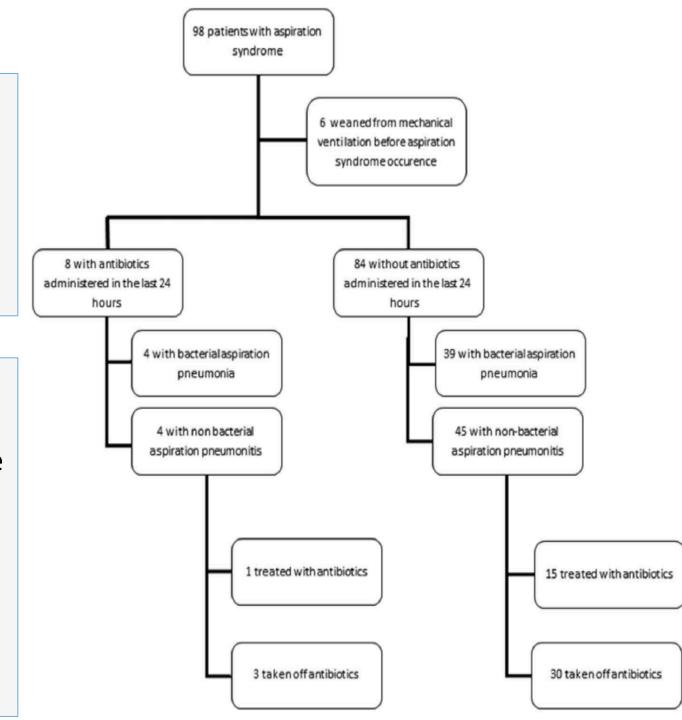
Monocentrique Prospective

- Syndrome d'inhalation : nouvelle opacité à la radio + au moins 2 critères dans les 48 heures (≥38.5, leuco>10000 ou <4000, aspirations purulentes).
 - Non: ni AB, ni prélèvement
 - Oui: AB + prélèvement
- Pneumonie bactérienne d'inhalation: bactério positive
 - → poursuite AB (adaptée aux germes identifiées)

- 250 patients
- →syndrome d'inhalation 98 (39.2%)
- → pneumonie bactérienne documentée: 46.7% des syndromes d'inhalation

Résultats principaux:

- Pas de pneumonie secondaire sans syndrome d'inhalation
- Pas de pneumonie secondaire avec bactério négative
- → La stratégie d'épargne semble safe. RCT nécessaire.



Warranted Antibiotic use aGainst aspiRAtion pneuMonia in patients ventilated for coma: a multicentre cluster randomised trial

Jean Reignier
Maelle Martin (CCA)
CHU de Nantes

Coordinating Investigator:

- Jean REIGNIER
- Service de Médecine Intensive Réanimation
- CHU de Nantes

Methodologists:

- Amélie Le Gouge
- Bruno Giraudeau
- INSERM CIC 1415 CHRU de Tours

Health economist:

- Solène Schirr-Bonnans
- Direction de la recherche DRCI CHU de Nantes

Objectif principal

 Démontrer que, par rapport à une prise en charge usuelle, une stratégie restrictive d'antibiothérapie chez les patients ventilés pour coma n'est pas inférieure en termes de survenue d'infections nosocomiales, et réduit l'exposition aux antibiotiques.

Critère de jugement principal

Deux critères de jugement principaux seront évalués :

- Le taux de patients ayant développé au moins une infection nosocomiale lors du séjour hospitalier
- Le nombre de jours sous antibiotique lors du séjour hospitalier.

L'essai sera jugé positif si les taux d'infections nosocomiales sont équivalents entre le groupe « stratégie restrictive » ET le groupe « prise en charge usuelle » et si le nombre de jours sous antibiotiques consommés lors du séjour hospitalier est inférieur dans le groupe « stratégie restrictive ».

Les infections nosocomiales seront adjudiquées par un comité indépendant et recueillies jusqu'à la sortie de l'hôpital.

Eligibilité

Critères d'inclusion

- Patient admis en réanimation et placé sous ventilation mécanique pour coma avec un score de Glasgow ≤8
- Majeur(e) (≥ 18ans)
- Consentement de participation à l'étude obtenu (consentement du proche car patient non compétent au moment de l'inclusion, ou procédure d'urgence en l'absence de proche)

Critères d'exclusion

- > Contrôle ciblé thermique (32°C-36°C) après arrêt cardiaque
- > ≥ 1 dose d'antibiotique reçu avant l'admission en réanimation dans les 48 heures précédant l'inclusion
- > Infection non pulmonaire à l'admission en réanimation justifiant d'une antibiothérapie
- Patients présentant des troubles de la mobilité laryngée d'origine neurologique (Sclérose latérale amyotrophique, maladie de Parkinson) ou mécanique (cancer ou radiothérapie oto-rhino-laryngé)
- > Femme enceinte, parturiente ou allaitante
- Patient sous tutelle ou curatelle
- > Patient jugé moribond et/ou décision de limitation ou d'arrêt des traitements à l'admission en réanimation

Nombre de patients nécessaires

- 1. Taux d'infection nosocomiale de 8% dans chaque groupe
- Marge d'infériorité 8%
- Puissance de 90% avec un risque alpha à 2.5%
- Effet cluster, 53 centres,
 - →690 patients nécessaires.
- 2. Cet effectif permettrait de détecter (avec une puissance de 90%) une différence d'un jour d'exposition aux antibiotiques en réanimation entre les deux groupes (en moyenne, 5 jours dans le groupe contrôle, versus 4 jours dans le groupe expérimental avec une durée moyenne de séjour en réanimation de 6 jours)
- 3. 10% de patients perdus pour analyse PP
 - →760 patients nécessaires

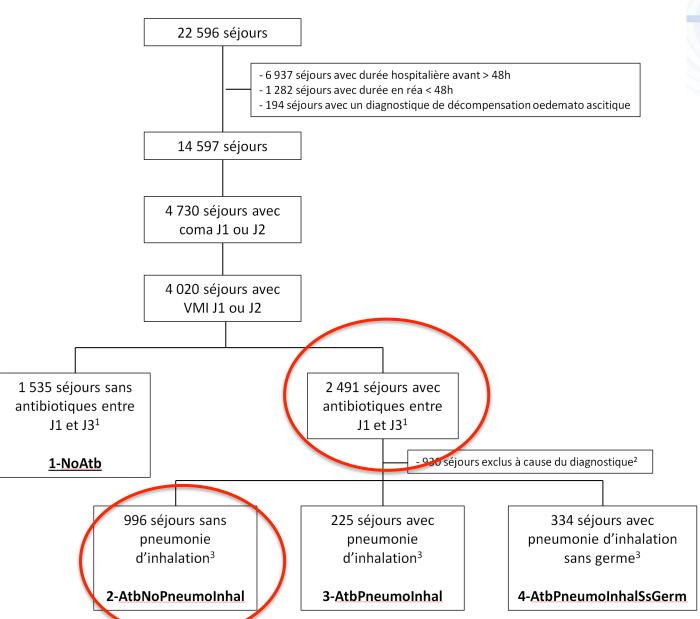
Objectifs secondaires

Démontrer que, par rapport à une prise en charge usuelle, une stratégie restrictive d'antibiothérapie chez les patients ventilés pour coma :

- n'altère pas le pronostic des patients en termes de :
 - défaillance vitale
 - durée de ventilation mécanique
 - durée de séjour
 - mortalité
 - risque infectieux nosocomial quelque soit le type d'infection
- s'accompagne d'une moindre émergence de germes résistants
- s'accompagne d'une moindre survenue de complications non infectieuses liées à l'antibiothérapie : allergie, diarrhée.
- Evaluer chez ces patients l'*efficience économique* d'une stratégie de réduction des antibiotiques comparée à une stratégie standard selon une perspective collective et un horizon temporel de 90 jours (Deux analyses seront réalisées : une analyse coût-efficacité et une analyse coût-utilité).

Durée de la recherche

- Période de traitement pour chaque patient : 7 jours
- Durée maximale de suivi pour chaque patient : 90 jours
- Durée de la période d'inclusion : 24 mois
- Durée totale de l'étude : 27 mois (24 mois d'inclusion et 3 mois de suivi et contrôles des données).





Conclusions

- 1. Chez les patients intubés pour coma, les pneumopathies d'inhalations bactériennes sont minoritaires.
- 2. Ces pneumopathies ne semblent avoir qu'un impact minime sur le pronostic des patients.
- 3. Une antibioprophylaxie minute ou plus prolongée réduit le risque de pneumonie précoce sans aucun autre bénéfice apparent.
- 4. Une stratégie d'épargne reposant sur une définition du syndrome d'inhalation et une documentation bactériologique systématique pourrait permettre de réduire la consommation d'antibiotique sans effet délétère pour le patient.
- 5. Cela reste à démontrer formellement.