



20^e CONGRES NATIONAL DE REANIMATION

COLISTINE EN AEROSOLS DANS LES PAVM: ESSAI RANDOMISE

Trifi A., Abdellatif S., Daly F., Mahjoub K., Oueslati M.,
Bouzidi M., Mannai R., Nasri R., Ben Lakhal S.

Service de réanimation médicale. CHU La Rabta. Tunis. Tunisie

INTRODUCTION :

- Le ttt des PAVM à BGN MR constitue un défi majeur.
- La colistine demeure, en milieu de SI, souvent le seul agent actif sur les BGN MR.
- Administrée par voie générale, elle expose à une toxicité systémique notamment néphrologique et/ ou neurologique.
- D'autres modalités que la voie veineuse méritent d'être essayées. Et notamment la voie inhalée, qui suscite un intérêt particulier dans ce domaine.



OBJECTIFS

- **1. Évaluer l'efficacité de la colistine en administration inhalée dans le ttt des PAVM**
- **2. Évaluer la toxicité systémique de la colistine inhalé (dégradation de la fonction rénale)**



PATIENTS ET MÉTHODES:

- Étude prospective randomisée sur 25-mois (Avril 2013-Avril 2015).
- Comparant 2 groupes de patients présentant une PAVM et traités par la colistine.
- Un groupe d'essai traité par colistine en aérosol (groupe AS) versus un groupe contrôle ou de référence traité par colistine IV (groupe IV).
- Critères d'inclusion: $VMC \geq 48$ H et présence de PAVM.

La PAVM a été retenue lorsque le score CPIS
(Clinical Pulmonary Infection Score) ≥ 6



PATIENTS ET MÉTHODES:

○ Critères de non inclusion:

- âge < 18 ans et grossesse

○ Critères de sortie du protocole:

- choc septique et / ou bactériémie
- Usage de colicil < 72 H (désescalade, souche colicil R ou DC)
- Survenue d'un EI majeur de l'AS: hémoptie alvéolaire ou bronchospasme sévère
- Altération rapide de la fonction rénale (cl < 10 ml/min en 48 H)



PATIENTS ET MÉTHODES:

- **Interventions:**

Groupe AS:

la colistine (colimycine®) 4 MU/8H via un nébuliseur de type ultrasonique à plaques vibrantes (Aeroneb®) et imposant un réglage spécifique du respirateur.

Groupe IV:

Dose de charge de 9 MU à la PSE sur 1h relayée par 4.5 MU x 2 / 24 h.

- En fonction de l'antibiogramme, la colistine a été administrée en association ou en monothérapie.



PATIENTS ET MÉTHODES:

Critères de jugements:

○ 1. Efficacité :

- Critère majeur: cure de la PAVM à J14
= CPIS<6 + stérilisation bactériologique
- Critères mineurs:
 - mortalité à J28,
 - DS en USI,
 - durée de VMC

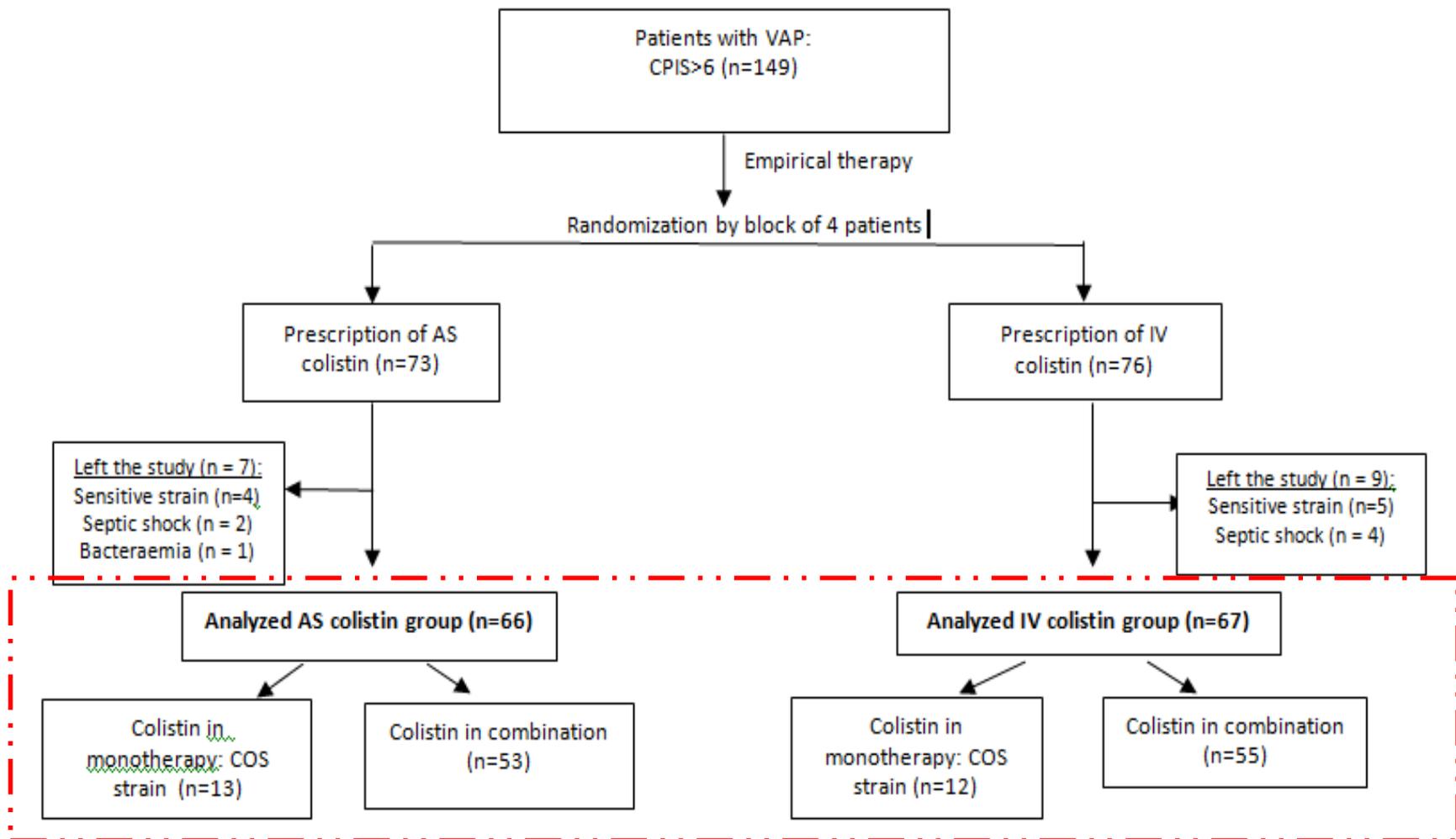
○ 2. Toxicité:

- Incidence d'IRA (↗ creat plasmatique de 50% de sa valeur de base)

Essai approuvé par le comité d'éthique local+



RÉSULTATS:



VAP: ventilator-acquired pneumonia; CPIS: Clinical Pulmonary Infection Score; AS: aerosolised; IV: intravenous; COS: colistin only susceptible

Figure 1: Patients' flowchart

RÉSULTATS:

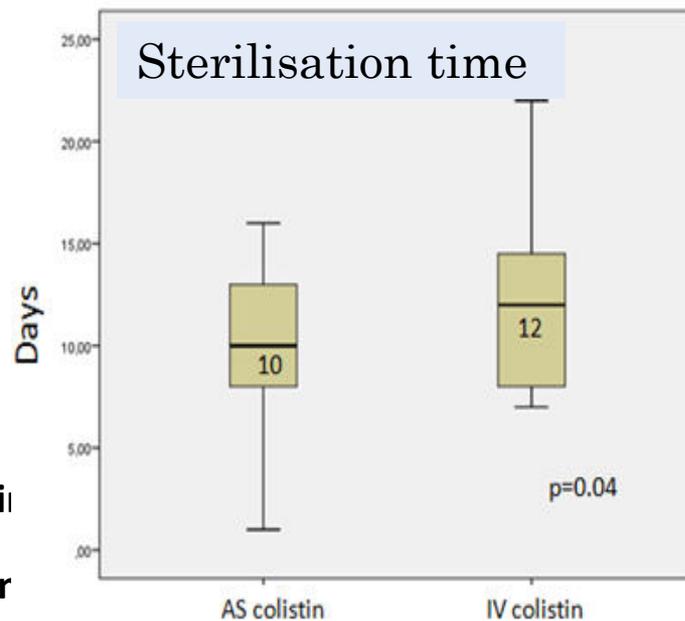
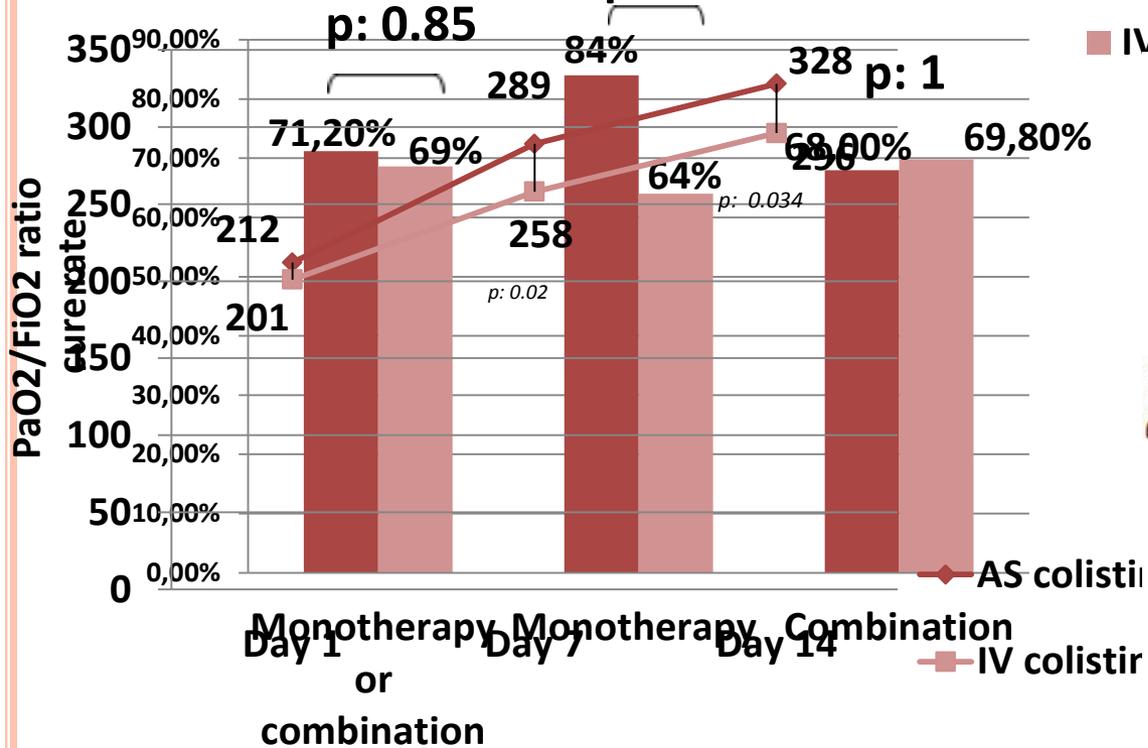
	AS group (n=66)	IV Group (n=67)	p value
Age :	51 \pm 14	54 \pm 17	0.37
Sex ratio	2.66	1.91	0.5
SAPS II at inclusion	39 \pm 13	40 \pm 14	0.53
Length of stay before inclusion:	11,8 \pm 9 (9)	11.59 \pm 8 (9)	0.89
Previous antibiotic use, n (%)	45 (68%)	40 (60%)	0.36
Colistin in monotherapy, n (%)	13 (19.7%)	14 (20.8%)	1
Coadministred ATB, n (%) :			
• B lactams	28 (42%)	30 (45%)	
• Aminoglycosides	8	9	
• Quinolones or macrolides	5	4	
• Tygecyclin	7	6	
• Glycopeptides	5	4	
Iodinated contrast agent	11 (16%)	13 (19%)	

Patients' Clinical Characteristics

RÉSULTATS:

Evaluation at 14 days

Evolution of PaO₂/FiO₂ ratio between the two groups



RÉSULTATS:

Outcome's variables in both groups

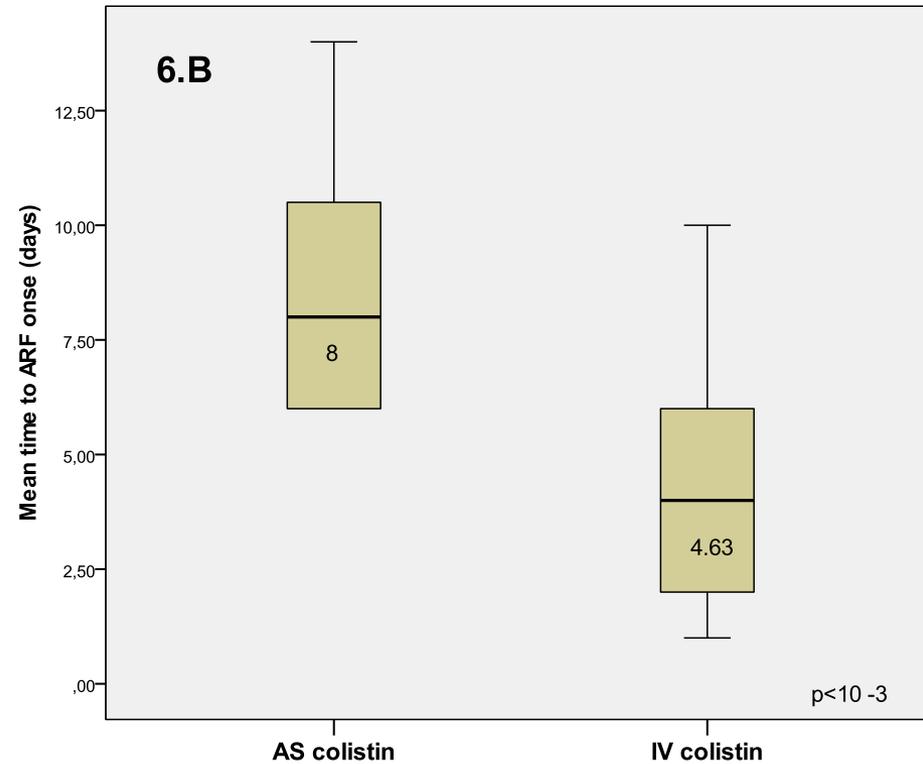
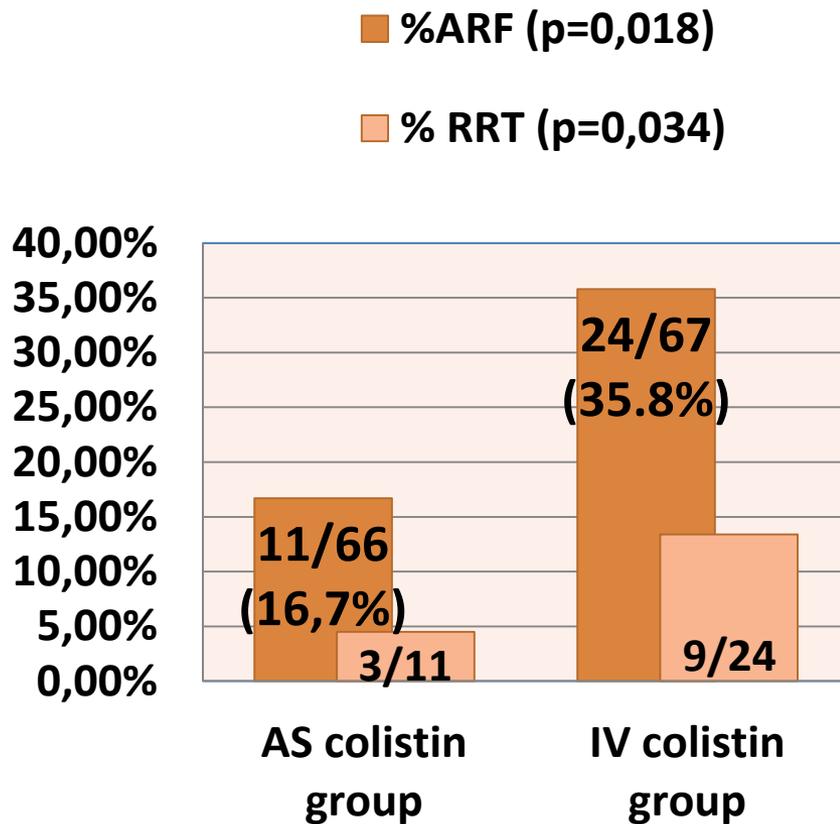
	AS group (n=66)	IV group (n=67)	P value
Length of stay; days: mean \pm SD	26 \pm 18 (20)	27 \pm 19(21)	0.84
Duration of MV : mean \pm SD	14.28 \pm 7 (13)	17 \pm 11 (15)	0.08
Duration of MV in survivors: mean \pm SD (median)	13.8 \pm 8 (12)	19 \pm 11 (17)	0.01
All-cause 28-day Mortality (%)	24.2%	26.8%	0.8



RÉSULTATS:

Évaluation de la toxicité

A



ARF: acute renal failure RRT: replacement renal therapy

DISCUSSION

- La colistine en aérosols est autant efficace que la voie IV aussi bien en monothérapie qu'en association.
 - Supériorité de la voie aérosol objectivée:
 - La correction du rapport PaO_2/FiO_2
 - M • Délai de stérilisation plus rapide
 - m • Sevrage du ventilateur plus précoce chez le sous groupe de survivants
 - Une incidence moindre de néphrotoxicité et de recours à l'EER
- 

DISCUSSION

- Rationnel de la colistine AS: dépôt alvéolaire → bactéricidie locale rapide → action au niveau du site infecté avec un faible passage systémique.

Experimental ICU Study Group: Nebulized ceftazidime in experimental pneumonia caused by partially resistant *Pseudomonas aeruginosa*. Ferrari F, Lu Q, Girardi C, Petitjean O, Marquette CH, Wallet F, et al, Intensive Care Med 2009; 35:1792–800

- La stérilisation plus rapide a été retrouvée par Zalts et al. (coli aérosols versus Blactamines)

Treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: retrospective comparison between intravenous colistin and intra-venous ampicillin–sulbactam. Zalts R, Neuberger A, Hussein K, Raz-Pasteur A, Geffen Y, Mashiach T, et al. Am J Ther 2013

- La supériorité de cette voie dans l'amélioration des échanges peut être en partie liée aux réglages sur le respirateur.
- Ces deux bénéfices ont permis le sevrage précoce du respirateur (gain moyen de 5 jours).



DISCUSSION

- Les différences significatives concernant la néphrotoxicité en faveur de la voie aérosol (incidence d'IRA, EER et délai de survenue de l'IRA) suggèrent une faible diffusion systémique de cet ATB par voie d'inhalation.
- Des protocoles à des doses plus élevées en nébulisation (5MU/8H) n'ont pas décelé d'augmentation du risque de néphrotoxicité



LIMITES DE L'ÉTUDE :

- **Absence des dosages plasmatiques de colymicine : pic, résiduelles et la vérification des objectifs PC/PD qui pourraient éventuellement consolider nos données clinico-biologiques**



CONCLUSION

- **La colistine en aérosols est efficace dans le traitement des PAVM à BGN MR.**
- **Les gains de cette modalité sont multiples principalement :**
 - **Raccourcissement de la durée de ventilation**
 - **Meilleure sécurité rénale**
- **Modalité thérapeutique prometteuse**
- **À privilégier en 1^{ère} intention dans les PAVM à BGN MR non compliquées de choc septique et/ou de bactériémie?**