

UN NOUVEAU TRAITEMENT PRÉVENTIF POUR PRÉVENIR LES INFECTIONS NOSOCOMIALES PULMONAIRES EN RÉANIMATION

Fruits de 8 années de travail menés auprès de 850 patients sous respiration artificielle dans 19 services de réanimation, les résultats de l'étude française Amikhal coordonnée par le réseau d'excellence « CRICS TRIGGERSEP » labellisé F-CRIN, viennent d'être publiés dans The New England Journal of Medicine. L'étude démontre l'efficacité de l'administration d'un nouveau traitement antibiotique (l'amikacine) pour prévenir les pneumonies nosocomiales des patients intubés sous respiration artificielle en service de réanimation. Il s'agit de la plus grande étude évaluant un traitement inhalé en réanimation jamais réalisée. Amikhal démontre l'expertise et l'excellence des réseaux de recherche clinique français.



Amikhal : une étude pour faire chuter le nombre d'infections nosocomiales en réanimation

Les pneumonies nosocomiales sont un fléau mondial qui touche des millions de patients chaque année. Alors que 5% des patients hospitalisés développent une infection nosocomiale malgré les précautions mises en œuvre par les professionnels de santé, ce taux grimpe à 20% pour les patients en réanimation. Les patients dont l'état de santé nécessite une intubation sont particulièrement vulnérables aux infections nosocomiales pulmonaires : pris en charge en réanimation, ils ont fréquemment besoin d'une assistance respiratoire ; une ventilation mécanique avec la pose d'une sonde qui, bien qu'indispensable, affaiblit les défenses du poumon et peut générer une infection pulmonaire (pneumonie). Outre l'âge, une immunodépression et les pathologies chroniques, la présence de dispositifs médicaux invasifs constitue un facteur de risque majeur. En réanimation, les pneumonies nosocomiales acquises sous ventilation mécanique représentent l'infection nosocomiale la plus fréquente. Elles prolongent la durée du patient sous respiration artificielle, augmentent la durée de séjour à l'hôpital, retardent la guérison, la rééducation, engendrent des coûts d'hospitalisation très élevés et peuvent être fatale (jusqu'à 13% de taux de mortalité attribuable rapporté).

C'est dans ce contexte que l'étude Amikhal, coordonnée par le Pr Stephan Ehrmann, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier du service de Médecine Intensive Réanimation au CHRU de Tours et co coordonnateur du réseau de recherche clinique CRICS TRIGGERSEP (F-CRIN) a été lancée et a recruté des patients durant 4,5 ans. Son objectif ? : prouver qu'un traitement antibiotique préventif, administré par voie inhalée (l'inhalation délivrant le médicament directement dans les poumons permet d'obtenir des concentrations pulmonaires d'antibiotique très élevées), réduisait la survenue de ces pneumonies acquises sous ventilation mécanique. Une étude qui a mobilisé 850 patients sous respiration artificielle et 19 services de réanimation français, grâce à l'implication des réseaux F-CRIN « CRICS TRIGGERSEP » et REVA.

Amikinhal : la plus grande étude évaluant un traitement inhalé en réanimation ; des résultats probants

Amikinhal a étudié, au 3^{ème} jour d'intubation et durant 3 jours consécutifs, l'efficacité de l'amikacine par voie inhalée sur les patients intubés et sous respiration artificielle. Une étude en double aveugle (la moitié des patients recevant l'antibiotique préventif, et l'autre, un placebo). Après 3 jours de traitement, les patients ayant reçu l'amikacine présentaient moins de pneumonies (seuls 15% des patients développaient une pneumonie dans le groupe amikacine inhalée vs. 22% dans le groupe placebo) et pas d'effets secondaires par rapport aux autres patients. Au total, moins de 2% des patients ont souffert d'un effet indésirable lié à l'étude. L'inhalation d'amikacine a aussi permis de réduire la survenue d'événements associés à la ventilation (baisse de l'oxygénation nécessitant des modifications du réglage du ventilateur).

« Grâce à ces résultats très positifs, nous allons pouvoir améliorer la prise en charge de nombreux patients en réanimation partout dans le monde. Développer une pneumonie nosocomiale retarde l'extubation d'un patient et prolonge la durée de son séjour à l'hôpital. L'amikacine inhalée en prévention va nous permettre de réduire ce risque qui peut parfois être fatal. En tant que co coordonnateur du réseau de recherche clinique F-CRIN « CRICS TRIGGERSEP », je salue l'implication de nos centres membres et de nos partenaires. Je suis d'autant plus heureux que c'est un sujet qui me passionne depuis longtemps, ma thèse de médecine portait déjà sur l'inhalation d'amikacine » commente le Pr Stephan EHRMANN.

Il s'agit, en nombre de patients, de la plus grande étude clinique évaluant un traitement inhalé réalisée en réanimation. Amikinhal démontre une fois de plus l'expertise et l'excellence des réseaux de recherche clinique français.

Les points forts de l'étude Amikinhal	Zoom sur le déroulement d'une étude
• Promoteur : CHRU de Tours • Financier : PHRC (Programme Hospitalier de Recherche Clinique) du Ministère de la Santé et la Prévention • Nombre de patients impliqués : 850 patients sous respiration artificielle • Nombres de services mobilisés : 19 services de réanimation partout en France, grâce à l'implication des réseaux CRICS-TRIGGERSEP (F-CRIN) et Reva • Durée de l'étude : 4,5 ans de recrutement (Patients inclus entre 2017 et 2021. Analyse des données en 2022. Publication des résultats le 25 octobre 2023).	Le temps d'un programme de recherche pour le développement d'un nouveau traitement thérapeutique est très long : il faut s'assurer de l'innocuité, de la faisabilité de l'administration tant sur les points techniques que pratiques (études de phase I et II), puis de mener l'étude multicentrique sur les patients (étude de phase III). La conduite de l'étude de phase III demande elle-même plusieurs années de travail : Entre la conception du projet, l'obtention du financement, des autorisations réglementaires, l'inclusion des patients, le contrôle qualité des données, l'analyse, la rédaction et l'acceptation pour publication des résultats, plus de 8 ans se sont écoulés. D'où l'importance des réseaux de recherche clinique qui travaillent en synergie pour optimiser cette organisation.

L'importance de l'association d'un service hospitalier de pointe et de réseaux de recherche clinique d'envergure nationale

C'est par l'association du service de Médecine Intensive-Réanimation porteur d'un axe d'excellence du CHRU de Tours « Infections, Sepsis et Surveillance » et d'un axe « Infections graves » au sein du Centre d'Investigation Clinique local et la mobilisation dans des délais très courts des forces d'expertise complémentaire et des capacités d'inclusions de réseaux nationaux de recherche, tel que « CRICS-TRIGGERSEP » labélisé F-CRIN, qui se sont mobilisés que cette étude clinique complexe et ambitieuse a pu être menée à bien avec des résultats importants pour la prise en charge des patients en réanimation. Excellence scientifique, synergie d'expertises, mobilisation des files-actives de patients et coordination de centres sur tout le territoire sont les clés du succès de cette étude.

Pour en savoir plus

- Santé Publique France www.santepubliquefrance.fr/presse/2023/infections-nosocomiales-et-traitements-anti-infectieux-en-etablissements-de-sante-resultats-de-l-enquete-nationale-de-prevalence-2022
- Rea REZO <https://rearezo.chu-lyon.fr/resultats.html>

- Réseau Reva www.reseau-reva.org
- Pharmacokinetics of High Dose Nebulized Amikacin in Mechanically Ventilated Healthy Subjects. Intensive Care Med 2008. PMID : 18046534 DOI : 10.1007/s00134-007-0935-1
- Pharmacokinetics of high-dose nebulized amikacin in ventilated critically ill patients. J Antimicrob Chemother 2016. PMID : 27516474 DOI : [10.1093/jac/dkw313](https://doi.org/10.1093/jac/dkw313)
- Aerosol therapy in intensive and intermediate care units: prospective observation of 2,808 critically ill patients. Intensive Care Med 2015. PMID : 26602786 DOI : 10.1007/s00134-015-4114-5
- Mucosal administration of anti-bacterial antibodies provide long-term cross-protection against Pseudomonas aeruginosa respiratory infection. Mucosal Immunol 2023. PMID : 36990281 DOI: 10.1016/j.mucimm.2023.03.005

A propos de CRICS-TRIGGERSEP

Labellisé « réseau d'excellence » par F-CRIN en 2013, CRICS-TRIGGERSEP est un réseau Européen composé de 35 centres en France et en Belgique. Le réseau est spécialisé dans la recherche sur la maladie du sepsis, maladie pour laquelle 48,9 millions de cas ont été estimés dans le monde, en 2019. Son objectif : mieux comprendre et améliorer la prise en charge de cette maladie. Il comprend 4 groupes de travail répartis de façon à optimiser les compétences de chacun des professionnels impliqués dans cette recherche, coordonnés par le Pr F. Meziani et le Pr S. Ehrmann. Le réseau compte à son actif 185 études cliniques industrielles et académiques avec, en 2022, 5237 inclusions de patients. CRICS-TRIGGERSEP participe également à des publications scientifiques de qualité, entre autres, dans The Lancet, JAMA et The New England Journal of Medicine. En 2021, CRICS-TRIGGERSEP a été impliqué dans 66 publications en lien avec le COVID-19 et 32 publications sur d'autres sujets. Plus d'informations : <https://www.crics-triggersep.org/>

A propos de F-CRIN

Créée en 2012, portée par l'INSERM et financée par l'ANR et le ministère de la Santé, F-CRIN (French Clinical Research Infrastructure Network) est une organisation d'excellence au service de la recherche clinique française. Elle a pour but de renforcer la compétitivité de la recherche clinique française à l'international, d'identifier et labelliser les réseaux de recherche, faciliter la mise en place d'essais cliniques académiques ou industriels, et développer l'expertise des acteurs de la recherche clinique, en mutualisant les savoir-faire, les objectifs et les moyens. L'organisation, qui dispose d'une unité de coordination nationale localisée à Toulouse, a déjà labellisé et fédère actuellement 16 réseaux d'investigation clinique ciblant des maladies d'intérêt général international (Asthme Sévère, AVC, Cardiologie, Cardio-néphrologie, Dermatite atopique, Maladies auto-immunes et auto-inflammatoires, Maladies Cardio-rénales, Maladies cardiovasculaires, Maladie du neurone moteur /maladie de Charcot, Obésité, Pathologies rétinienues, Parkinson et maladies du mouvement, Pédiatrie, Sclérose en Plaques, Sepsis Thrombose, Troubles psychotiques, Vaccinologie), 3 réseaux d'expertise et de méthodologie (Maladies Rares, Dispositifs Médicaux, Épidémiologie) et une plateforme de supports sur mesure offrant l'ensemble des services nécessaires à la conduite des essais cliniques. Au total, F-CRIN représente une force de frappe de plus de 1400 professionnels en recherche clinique. F-CRIN bénéficie du soutien de plusieurs CHU, Universités et Fondations. Pour plus d'informations : <https://www.fcrin.org/>

Contact Presse : EVE'VOTREDIRCOM - 06 62 46 84 82 - servicepresse@votredircom.fr

