



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

Avis

7 janvier 2009

**DORIBAX 500 mg, poudre pour solution pour perfusion**

B/10 flacons (CIP : 387 355-6)

**Laboratoire JANSSEN-CILAG**

doripénème

Liste I

Médicament à prescription hospitalière

Date de l'AMM : 25 juillet 2008 (Procédure centralisée)

Motif de la demande : Inscription collectivités

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

## 1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 1.1. Principe actif

doripénème

### 1.2. Originalité

Le doripénème est un nouvel antibiotique de la famille des bêtalactamines appartenant à la classe des carbapénèmes.

### 1.3. Indications

« Doribax est indiqué chez l'adulte pour le traitement des infections suivantes :

- Pneumonies nosocomiales (incluant les pneumonies acquises sous ventilation mécanique)
- Infections intra-abdominales compliquées
- Infections des voies urinaires compliquées

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens ».

### 1.4. Posologie

« Les posologies recommandées ainsi que les modalités d'administration en fonction du type d'infection sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Infection	Dose	Fréquence	Durée de la perfusion
Pneumonies nosocomiales, incluant les pneumonies acquises sous ventilation mécanique	500 mg	toutes les 8 heures	1 ou 4 heures*
Infections intra-abdominales compliquées	500 mg	toutes les 8 heures	1 heure
Infections des voies urinaires compliquées, incluant les pyélonéphrites	500 mg	toutes les 8 heures	1 heure

\* Sur la base principalement de considérations de pharmacocinétique-pharmacodynamie, une perfusion de 4 heures peut être plus appropriée pour le traitement des infections dues à des agents pathogènes de sensibilité diminuée (voir rubrique 5.1 du RCP). Ce schéma posologique doit être aussi pris en compte, dans le traitement des infections particulièrement sévères.

La durée du traitement par doripénème est habituellement de 5 à 14 jours et dépend de la gravité de l'infection, de son site et de la réponse clinique du patient. Le doripénème a été administré jusqu'à 14 jours dans les études cliniques, et sa sécurité d'emploi pour des durées de traitement plus longues n'a pas été établie. Après avoir débuté le traitement par doripénème en administration intraveineuse, un relais par un antibiotique approprié administré par voie orale est possible dès qu'une amélioration clinique est constatée.

#### Posologie chez les enfants

DORIBAX est déconseillé chez les enfants (moins de 18 ans) en raison d'un manque de données concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité.

#### Posologie chez les insuffisants rénaux.

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (c'est-à-dire clairance de la créatinine (ClCr) entre 51-79 mL/min). Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (ClCr de 30 à < 50 ml/min), DORIBAX doit être administré à la dose de 250 mg toutes les 8 heures. Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min), DORIBAX doit être administré à la dose de 250 mg toutes les 12 heures. En raison de données cliniques limitées et d'une augmentation attendue de l'exposition au doripénème et de son métabolite, DORIBAX doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2 du RCP).

#### Posologie chez les patients dialysés

DORIBAX est hémodialysable ; il n'y a toutefois pas suffisamment de données pour émettre des recommandations sur l'adaptation de la posologie chez les patients en dialyse. Par conséquent, DORIBAX est déconseillé chez les patients en dialyse (voir rubrique 5.2 du RCP).

### Posologie chez les patients âgés (≥65 ans)

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés, sauf en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère (voir rubrique Posologie chez les insuffisants rénaux ci-dessus et rubrique 5.2 du RCP).

### Posologie chez les insuffisants hépatiques

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

### Mode d'administration

DORIBAX doit être reconstitué puis dilué (voir rubrique 6.6) avant d'être administré en perfusion intraveineuse sur une période de une ou quatre heures ».

## 2 MEDICAMENTS COMPARABLES

### 2.1. Classement ATC (2008)

J : anti-infectieux généraux à usage systémique  
J01 : antibactériens à usage systémique  
J01D : autres bêtalactamines  
J01DH : carbapénèmes  
J01DH04 : doripénème

### 2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

#### 2.2.1. Médicaments de comparaison Médicaments de la classe des carbapénèmes

DCI	Spécialité	Indication
Imipénème-cilastatine  AMM 1986	<b>TIENAM</b> poudre pour solution IV	Limitées aux infections sévères dues aux germes sensibles à l'imipénème, notamment dans les manifestations : abdominales, broncho-pulmonaires, gynécologiques, septicémiques, génito-urinaires, ostéoarticulaires, cutanées et des parties molles, endocarditiques,  à l'exclusion des méningites.
<b>Méropénème</b>  AMM 1997	<b>MERONEM</b> poudre pour solution IV	Limitées aux infections sévères, bactériémiques ou non, dues aux germes sensibles au méropénème dans les indications suivantes : infections respiratoires basses, infections abdominales, épisodes fébriles chez les patients neutropéniques
Rectificatif d'AMM 18/02/février 2008		<u>Extension d'indication</u> : traitement des infections broncho-pulmonaires dues à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et/ou à <i>Bulkholderia cepacia</i> associées à la mucoviscidose  Pour le traitement d'infections à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> et/ou à <i>Bulkholderia cepacia</i> , une bithérapie est nécessaire; le méropénème devra donc être associé à un autre antibiotique.
Ertapénème  AMM 2002	<b>INVANZ</b> Poudre pour solution IV	Traitement des infections suivantes lorsqu'elles sont dues à des espèces bactériennes connues pour être sensibles ou possiblement sensibles à l'ertapénem et lorsqu'un traitement parentéral est nécessaire : - Infections intra-abdominales, - Pneumonies communautaires, - Infections gynécologiques aiguës, - Infections de la peau et des tissus mous du pied chez le diabétique

### 2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Tous les antibiotiques de même spectre d'activité anti-microbienne ou de spectre voisin, administrés par voie parentérale.

## 3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 3.1. Efficacité

#### 3.1.1. Pneumonies nosocomiales

Le programme de développement clinique repose sur deux études contrôlées, dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité (seuil delta = 20 %) du doripénème (DORIBAX) par rapport à pipéracilline/tazobactam (étude DORI-09)<sup>1</sup> ou à l'imipénème/cilastatine (étude DORI-10)<sup>2</sup>.

#### ► Caractéristiques des études

##### Populations

Les critères d'inclusion et de non-inclusion des patients dans les deux études étaient similaires, à l'exception de la gravité de la pathologie :

- **étude DORI-09** : patients adultes ayant une pneumonie nosocomiale, hospitalisés depuis au moins 48 heures, ou sortis d'une hospitalisation d'au moins 48 heures dans les 7 jours précédents, non ventilés ou ventilés depuis moins de 5 jours.
- **étude DORI-10** : patients adultes ayant une pneumonie sous ventilation, ventilation mécanique depuis plus de 24 heures ou dé-ventilés dans les 72 heures, avec un score clinique d'infection pulmonaire (Clinical pulmonary infection score = CPIS) > 5, requérant un traitement injectable.

Les patients pouvaient être inclus dans les deux essais avant que les résultats des cultures bactériennes ne soient connus.

**Ne pouvaient être inclus** : les patients ayant un syndrome de détresse respiratoire aiguë ; une mucoviscidose ou une pneumopathie liée à *Pneumocystis carinii* ; une maladie affectant rapidement le pronostic vital (insuffisance hépatique aiguë ou choc septique), Score APACHE II < 8 et > 25 (DORI-09) ou > 29 (DORI-10) ; les patients immunodéprimés et les patients ayant pris des antibiotiques par voie systémique pendant plus de 24 heures dans les 72 h (DORI-09) ou 48 h (DORI-10) précédant l'inclusion et les patients nécessitant une antibiothérapie systémique concomitante.

##### Traitements

Les patients ont été randomisés, après stratification sur la région géographique, le mode de ventilation et la sévérité de la maladie (score APACHE II) pour recevoir **en ouvert** :

#### **Dans l'étude DORI-09**

- doripénème, en perfusion de 1 heure à la dose de 500 mg toutes les 8 heures,
- pipéracilline-tazobactam, en perfusion de 30 minutes à la dose de 4,5 g toutes les 6 heures.

#### **Dans l'étude DORI-10**

- doripénème, en perfusion de 4 heures à la dose de 500 mg toutes les 8 heures,
- imipénème, en perfusion de 30 minutes à la dose de 500 mg toute les 6 heures ou en perfusion d'1 heure à la dose de 1000 mg toute les 8 heures).

Les patients devaient recevoir le traitement pendant une durée de 7 à 14 jours (IV seul dans l'étude DORI-10 ou IV ± PO dans l'étude DORI-09).

L'amikacine pouvait être adjointe lors de l'instauration du traitement IV en cas de suspicion d'une infection à *Pseudomonas aeruginosa*. La vancomycine pouvait être associée en cas d'infection à *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM).

Après 72 heures de traitement IV, les patients pouvaient être traités par voie orale (lévofloxacine 750 mg/jour) en cas d'amélioration clinique favorable (étude DORI-09).

<sup>1</sup> Réa-Neto A, Niederman M, et al. Efficacy and safety of doripenem versus piperacillin/tazobactam in nosocomial pneumonia: a randomized, open-label, multicenter study. [Current Medical Research and Opinion. 2008;24\(7\):2113-2126](#)

<sup>2</sup> Chastre J et coll. Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia : a multicenter randomized study. *Crit Care Med* 2008 ; 36 (4) : 1089-1096

Critère principal de jugement : taux de guérison clinique évalué à la visite de contrôle (6 à 20 jours après l'arrêt du traitement par voie IV + oral), dans la population cliniquement évaluable (CE) et dans la population en intention de traiter cliniquement modifiée (cMITT). La guérison clinique était définie par la « résolution des signes et symptômes cliniques dus à l'infection et l'amélioration ou l'absence de progression de toutes les anomalies observées à la radiographie pulmonaire, telle qu'un autre traitement antibiotique n'était plus nécessaire après le traitement ».

## ► Résultats

- Populations des études

	Etude DORI-09		Etude DORI-10	
	DORIBAX	pipéracilline/ tazobactam	DORIBAX	imipénème/ cilastatine
Randomisés, n	225	223	264	267
Population en intention de traiter (ITT), n	223	221	262	263
Population en intention de traiter cliniquement modifiée (cMITT), n (%) <sup>a</sup>	217 (97,3)	212 (95,9)	249 (95,0)	252 (95,8)
Population cliniquement évaluable (CE), n (%)	134 (60,1)	119 (53,8)	126 (48,1)	122 (46,4)
Microbiologiquement évaluable (ME), n (%)	84 (37,7)	83 (37,6)	116 (44,3)	110 (41,8)
<b>ITT</b> : Patients randomisés ayant reçu au moins une dose d'antibiotique <b>cMITT</b> : Patients ayant reçu au moins une dose de traitement chez lesquels le diagnostic de pneumopathie a été confirmé par l'investigateur selon les critères définis <b>CE</b> : Patients ayant reçu au moins une dose de traitement chez lesquels le diagnostic a été confirmé, observants, chez lesquels suffisamment de résultats sont disponibles aux visites d'évaluation <b>ME</b> : microbiologiquement évaluable (ME) : Patients du groupe CE qui avaient au moins un germe sensible évaluable en début de traitement et évaluable microbiologiquement aux visites d'évaluation				

<sup>a</sup> pourcentage calculé en fonction de la population en ITT

Les principales caractéristiques démographiques et médicales des patients inclus étaient similaires entre les différents groupes de traitement, mais différentes entre les deux études.

Dans l'étude DORI-09, l'âge médian des patients a été de 61 ans (18 – 97 ans, dont 44,6% ≥ 65 ans, 68 % hommes). Les patients étaient non ventilés spontanée dans 78 % des cas, les 22 % étaient sous ventilation assistée depuis moins de 5 jours. La majorité des patients n'avait pas de bactériémie à l'inclusion (94 % dans le groupe DORIBAX versus 85,7 % dans le groupe pipéracilline/tazobactam). Le score APACHE II était >15 chez seulement 19 % des patients et > 20 chez 6,3 % des patients.

Environ 78 % des patients du groupe DORIBAX et 85 % du groupe pipéracilline/tazobactam ont reçu une antibiothérapie additionnelle par amikacine pour un *P. aeruginosa* prouvé ou probable. La vancomycine était associée pour un *Staphylocoque aureus* résistant à la méthicilline (SAMR) chez 13 % des patients du groupe DORIBAX et 18 % du groupe pipéracilline/tazobactam. Un relais oral par lévofloxacine a été réalisé chez 41% des patients ; ils ont reçu en moyenne 7 jours de traitement IV préalablement, soit une durée totale (IV + PO) de 11 jours en moyenne.

Dans l'étude DORI-10, l'âge médian des patients a été de 50 ans (18 – 86 ans, dont 28,6% ≥ 65 ans, 78 % hommes). La majorité des patients n'avait pas de bactériémie à l'inclusion (90 % dans les deux groupes). Le score APACHE II était <15 chez la moitié des patients (48 %), > 20 chez 21 % et > 25 chez 0,8 % des patients.

Au moins une antibiothérapie concomitante a été reçue par 81 % des sujets dans la population CE (dont 33 % considérés comme des échecs au traitement). Environ 22 % des patients ont reçu une antibiothérapie additionnelle pour un *P. aeruginosa* prouvé ou probable et 28 % pour un SAMR.

Les agents pathogènes les plus fréquemment isolés dans les deux études (> 10 patients) ont été : *S. aureus*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter cloacae*, *A. baumannii* et *S. pneumoniae*.

- **Taux de succès clinique et microbiologique**

	<b>Etude DORI-09</b>		<b>Etude DORI-10</b>	
	Patients avec ou sans ventilation assistée		Patients sous ventilation assistée	
	<b>DORIBAX*</b>	<b>Pipéracilline /tazobactam*</b>	<b>DORIBAX</b>	<b>Imipénème /cilastatine*</b>
<b>Guérison clinique CE, % (n/N)</b>	<b>81,3</b> (109/134)	<b>79,8</b> (95/119)	<b>68,3</b> (86/126)	<b>64,8</b> (79/122)
	Différence : 1,5 ; IC <sub>95%</sub> [- 9,1 ; 12,1]		3,5 [- 9,1 ; 16,1]	
<b>Guérison clinique cMITT, % (n/N)</b>	<b>69,5</b> (148/213)	<b>64,1</b> (134/209)	<b>59,0</b> (144/244)	<b>57,8</b> (144/249)
	Différence : 5,4 ; IC <sub>95%</sub> [- 4,1 ; 14,8]		1,2 [-7,9 ; 10,3]	
Réponse microbiologique ME , % (n/N)	84,5 (71/84)	80,7 (67/83)	73,3 (85/116)	67,3 (74/110)
	Différence 3,8 ; IC <sub>95%</sub> [- 8,9 ; 16,5]		6,0 [-6,8 ; 18,8]	

\* ± amikacine (en cas d'infection à *P. aeruginosa*) ou vancomycine (en cas d'infection à *SAMR*).

Dans les deux études, DORIBAX a été non-inférieur aux traitements comparateurs (Pipéracilline/tazobactam ou Imipénème/cilastatine) sur le taux de guérison clinique évalué à la visite de contrôle (6 à 20 jours après l'arrêt du traitement IV + oral) dans la population cliniquement évaluable (CE) et dans la population en intention de traiter cliniquement modifiée (cMITT )

Les analyses sur les critères secondaires de jugement (notamment la réponse microbiologique) et les analyses en sous-groupe confortent la non-infériorité de DORIBAX par rapport aux comparateurs. L'analyse de la réponse microbiologique dans la population ME en fonction de l'agent pathogène en cause a porté sur un nombre très limité de patients (< 20 patients par agent pathogène isolé dans chaque groupe de traitement) ce qui ne permet pas de conclure sur ces points d'intérêts.

Dans l'étude DORI-10, le taux de mortalité toutes causes confondues a été comparable dans les deux groupes de traitement dans la population ITT (13 % versus 12 %).

A noter que les données cliniques sont limitées dans les formes sévères (APACHE II > 20) et absentes (critères de non-inclusion) chez les patients ayant un pronostic sévère, tels qu'un choc septique, une détresse respiratoire associée, un terrain sous-jacent précaire (immunodépression, mucoviscidose...).

### 3.1.2. Infections intra-abdominales compliquées

Le programme de développement clinique repose sur deux études contrôlées, dont l'objectif était de démontrer la non-infériorité (seuil delta = 15 %) du doripénème (DORIBAX) par rapport au méropénème (étude DORI-07<sup>3</sup> et DORI-09 ).

#### ► **Caractéristiques des études**

##### Populations

Patients adultes et ayant une péritonite localisée ou généralisée secondaire à une appendicite perforée, une perforation de l'intestin grêle ou du gros intestin, une cholécystite ou des abcès parenchymateux (incluant le foie et la rate). Les patients nécessitant une intervention chirurgicale programmée dans les 24 heures pouvaient également être inclus.

**Ne pouvaient être inclus :** cholécystite simple ; cholécystite infectée sans rupture de paroi ; appendicite simple ; angiocholite aiguë suppurative ; pancréatite nécrosante infectée, abcès pancréatique ; infection intra-abdominale imputable au moins à une souche bactérienne résistante à l'un des traitements de l'étude, Score APACHE >30, patients ayant pris des antibiotiques par voie systémique pendant plus de 24 heures dans les 2 jours précédant l'inclusion, patients ayant une maladie mettant en cause le pronostic vital ou progressant rapidement (insuffisance hépatique aiguë, choc septique, insuffisance respiratoire), signes d'immunodépression.

<sup>3</sup> Lucasti C et coll. Efficacy and tolerability of IV doripénème versus meropenem in adults with complicated intra-abdominal infection: a phase III, prospective, multicenter, randomized, double-blind, noninferiority study. Clinical therapeutics 2008; 30 (5):868-883

## Traitements

Les patients ont été randomisés, après stratification sur la région géographique, le site de l'infection (appendicite compliquée localisée *versus* autres sites d'infections intra-abdominales) et selon la sévérité de l'infection (score APACHE II  $\leq 10$  ou  $> 10$ ), pour recevoir en double aveugle :

- doripénème, administré en perfusion d'une heure à la dose de 500mg /8 heures
- méropénème, administré en bolus de 3 à 5 minutes à la dose de 1g / 8 heures

Compte tenu des temps différents de perfusion, chaque traitement était associé à un placebo afin d'assurer le double aveugle.

Après 72 heures de traitement, les patients pouvaient passer à un traitement par voie orale (amoxicilline/acide clavulanique) en cas de réponse favorable au traitement. Les patients pouvaient avoir un traitement concomitant par vancomycine (en ouvert) si l'une des bactéries isolées était un entérocoque ou un *S. aureus* résistant à la méthicilline.

Les patients devaient recevoir le traitement pendant une durée de 5 à 14 jours. Une persistance des symptômes de l'infection après 14 jours d'antibiothérapie, nécessitant un traitement antibiotique, était considérée comme un échec au traitement.

**Critère principal de jugement** : taux de guérison clinique à la visite de contrôle (21-60 jours après traitement) dans la population microbiologiquement évaluable (ME) ; taux de guérison clinique survenant jusqu'à 60 jours après la dernière dose dans la population en ITT microbiologiquement modifié (mMITT)<sup>4</sup>.

## ► Résultats

Sur les 476 (DORI-07) et 486 (DORI-09) sujets randomisés 319 et 315 ont été inclus dans la population ME.

Les principales caractéristiques démographiques et médicales des patients inclus étaient similaires entre les différents groupes de traitement et entrent les deux études.

L'âge médian des patients inclus a été de 45 ans (18 – 94 ans, dont 16,7 %  $\geq 65$  ans, 63,4 % hommes). L'appendice a été la principale source d'infection (62% des patients traités par DORIBAX) et parmi ces patients, 51 % avaient une péritonite généralisée à l'inclusion. Les autres sources d'infection comprenaient une perforation du côlon (20 %), une cholécystite compliquée (5 %) et des infections d'autres sites (14 %). Seul 9,5% avaient des infections post-opératoires, 27 % des abcès intra-abdominaux uniques ou multiples et 4 % une bactériémie concomitante à l'inclusion. Environ 90 % des patients avaient un score APACHE II  $< 10$ , ce qui correspond à un faible niveau de gravité.

Sur les 634 sujets inclus dans la population ME, 75% ont reçu un relais oral du traitement IV. La durée moyenne du traitement IV a été de 5.7 jours et celle du traitement IV +PO de 11 jours.

### • Taux de succès clinique et microbiologique

	Etude DORI-07		Etude DORI-08	
	DORIBAX	Meropénème	DORIBAX	Méropénème
<b>Guérison clinique ME, % (n/N)</b>	<b>85,9</b> (140/163)	<b>85,3</b> (133/156)	<b>83,3</b> (135/162)	<b>83,0</b> (127/153)
	Différence : 0,6 ; IC <sub>95%</sub> [- 7,7 ; 9,0]		0,3 [- 8,6 ; 9,2]	
<b>Guérison clinique mMITT</b>	<b>77,9</b> (152/195)	<b>78,9</b> (150/190)	<b>74,5</b> (149/200)	<b>75,7</b> (140/185)
	Différence : -1,1 ; IC <sub>95%</sub> [- 9,7 ; 7,7]		- 1,2 [-10,3 ; 8,0 ]	
Guérison clinique CE	86,7 (163/188)	86,6 (161/186)	83,9 (161/192)	85,9 (165/192)
	Différence : 0,1 ; IC <sub>95%</sub> [- 7,3 ; 7,6]		-2,1 [-9,8 ; 5,6]	
Réponse microbiologique ME	85,3 (139/163)	84,6 (132/156)	83,3 (135/162)	84,3 (129/153)
	Différence : 0,7 ; IC <sub>95%</sub> [- 7,8 ; 9,1]		-1,0 [-9,7 ; 7,8]	

<sup>4</sup> mMITT : Patients du groupe cMITT chez qui au moins une bactérie sensible a été identifiée.

Dans les deux études, DORIBAX a été non-inférieur (seuil delta=15%) au méropénème sur le taux de guérison clinique à la visite de contrôle (21-60 jours après traitement) dans la population microbiologiquement évaluable (ME) et sur les taux de guérison clinique survenant jusqu'à 60 jours après la dernière dose de traitement dans la population mITT (principaux critères de jugement).

Les analyses sur les critères secondaires de jugement (notamment la réponse microbiologique) et les analyses en sous-groupe (notamment la réponse microbiologique dans la population ME en fonction de l'agent pathogène) confortent la non-infériorité de DORIBAX par rapport au méropénème.

Le taux de mortalité toutes causes confondues a été comparable dans les deux groupes de traitement dans les deux études (2 % dans le groupe doripénème versus 3 % dans le groupe méropénème).

### 3.1.3. Infections urinaires compliquées (cUTI)

Le programme de développement clinique repose sur deux études (DORI-05, DORI-6) dont l'objectif était de démontrer l'efficacité de DORIBAX dans le traitement des infections du tractus urinaire bas compliquées et des pyélonéphrites.

- DORI-05 est une étude contrôlée de non-infériorité (seuil delta = 10%), ayant comparé l'efficacité de DORIBAX à celle de la lévofloxacine,
- DORI-06 est une étude non comparative. Les patients ont été comparés à ceux du groupe lévofloxacine de l'étude DORI-05.

#### ► **Caractéristiques des études**

##### Populations

Patients adultes ayant des signes cliniques d'infection urinaire (pyélonéphrite ou infection urinaire basse compliquée) et culture positive à un uro-pathogène ( $\geq 10^5$  CFU/ml) dans les 48 heures précédant la première dose de traitement de l'étude.

**Ne pouvaient être inclus** : les patients ayant une obstruction permanente ou complète du tractus urinaire ; une présence d'un cathéter au niveau de la vessie, une prostatite suspectée ou confirmée et des signes d'immunodépression.

##### Traitements

Dans l'étude DORI-05, les patients ont été randomisés, après stratification sur le type d'infection urinaire (basse compliquée ou pyélonéphrite) et le caractère symptomatique de l'infection pour les patients ayant une infection urinaire basse compliquée, pour recevoir en double aveugle :

- doripénème, administré en perfusion d'une heure à la dose de 500 mg toutes les 8 heures
- lévofloxacine, administrée en perfusion d'une heure à la dose de 250 mg toutes les 24 heures

Compte tenu des temps différents de perfusion, chaque traitement était associé à un placebo afin d'assurer le double aveugle.

A partir de 9 doses de traitement IV, les patients pouvaient passer à un traitement par voie orale (lévofloxacine 250 mg /j *per os*) en cas d'absence de fièvre depuis au moins 24 h, de disparition ou d'amélioration des signes /symptômes cliniques ou de critères biologiques acceptables.

Les patients devaient recevoir le traitement pendant une durée de 10 jours (IV + oral) ou jusqu'à 14 jours pour les patients ayant une bactériémie associée.

Dans l'étude DORI-06, les patients ont reçu DORIBAX selon le même schéma thérapeutique.

**Critère principal de jugement** : taux de guérison bactériologique (= éradication de tous les uropathogènes identifiés à l'inclusion) évaluée à la visite de contrôle (5 à 11 jours après traitement dans l'étude DORI-5 et 6 à 9 jours dans l'étude DORI-6) dans la population microbiologiquement évaluable et dans la population mITT.



## ► Résultats

Sept cent cinquante trois (753) sujets ont été randomisés dans l'étude DORI-05 et 426 sujets inclus dans l'étude DORI-06.

Les principales caractéristiques démographiques et médicales des patients inclus étaient similaires dans les différents groupes de traitement. Les patients étaient essentiellement des femmes, âgées en moyenne de 55 ans (dont environ 15% de plus de 75 ans). L'agent pathogène le plus fréquemment isolé dans les deux études a été *E. coli* (dont 11 % résistant à la lévofloxacine versus 0 % au doripénème). Le pourcentage de patients ayant une hémoculture positive a été faible (9%). Concernant la fonction rénale à l'inclusion, 18 % des patients de l'étude DORI-06 et 13 % de l'étude DORI-05 avaient une insuffisance rénale modérée à sévère (CICr < 50 mL/min).

Sur les 795 sujets inclus dans la population ME, 83% ont reçu un relais oral (lévofloxacine 250 mg/j) après une durée moyenne du traitement IV de 5 jours (la durée totale de traitement IV + PO a été de 10 jours).

### • Caractéristiques médicales des patients à l'inclusion

	Etude DORI-05		Etude DORI-06	Total
	DORIBAX N=280	Levofloxacine N=265	DORIBAX N=250	DORIBAX N=530
<b>Diagnosics à l'inclusion, n (%)</b>				
N	280	265	250	530
cLUTI*	145 (51.8)	131 (49.4)	132 (52.8)	277 (52.3)
<b>Pyélonéphrites</b>	<b>135 (48.2)</b>	<b>134 (50.6)</b>	<b>118 (47.2)</b>	<b>253 (47.7)</b>
Pyélonéphrite compliquée	21 (15.6)	27 (20.1)	19 (16.1)	40 (15.8)
Pyélonéphrite non compliquée	114 (84.4)	107 (79.9)	99 (83.9)	213 (84.2)
<b>Bactériémie, n (%)</b>				
N	280	265	250	530
<b>Oui</b>	<b>20 (7.1)</b>	<b>23 (8.7)</b>	<b>27 (10.8)</b>	<b>47 (8.9)</b>
Non	260 (92.9)	242 (91.3)	223 (89.2)	483 (91.1)

\* infection compliquée de l'appareil urinaire bas

### • Taux de guérison microbiologique et clinique

	Etude DORI-05		Etude DORI-06
	DORIBAX 500 mg/8h	Lévofloxacine* 250 mg/j	DORIBAX
<b>Guérison bactériologique ME, % (n/N)</b>	<b>82,1</b> (230/280)	<b>83,4</b> (221/265)	<b>83.6</b> (209/250)
	Différence : - 1,3 ; IC <sub>95%</sub> [- 8,0 ; 5,5]		
<b>Guérison bactériologique mMITT</b>	<b>79,2</b> (259/327)	<b>78,2</b> (251/321)	<b>82.5</b> (278/337)
	Différence : 1,0 ; IC <sub>95%</sub> [- 5,6 ; 7,6]		
Guérison clinique CE	95,1 (272/286)	90,2 (240/266)	93.0 (239/257)
	Différence : 4,9 ; IC <sub>95%</sub> [0,2 ; 9,6]		

Dans l'étude DORI-05, DORIBAX a été non-inférieur (seuil delta=10%) à la lévofloxacine (250 mg/jour) sur le taux de guérison bactériologique (= éradication de tous les uropathogènes identifiés à l'inclusion) à la visite (5 à 11 jours après traitement) dans la population microbiologiquement évaluable et dans la population mITT.

Les analyses sur les critères secondaires de jugement (notamment la guérison clinique) et les analyses en sous-groupes (notamment la réponse microbiologique en fonction de l'uropathogène / *E. coli* et du diagnostic clinique à l'inclusion) confortent les résultats observés sur les principaux critères de jugement.

Les résultats de l'étude DORI-06 confortent la réponse bactériologique et clinique observée dans l'étude DORI-05.

Cependant, en France, la posologie de la lévofloxacine dans les pyélonéphrites est de 500 mg/jour (et non 250 mg/jour comme utilisée dans le dossier). La posologie de 500 mg/jour est considérée comme optimale (Cf. RCP de la lévofloxacine). En conséquence, les résultats de cette étude de « non-infériorité » doivent être interprétés avec précaution.

### 3.2. Tolérance

#### Expérience clinique (cf. RCP)

L'évaluation du profil de sécurité d'emploi de DORIBAX est fondée sur les données cliniques des études de phase 2 ou 3 (3 142 patients adultes) dans lesquelles 1 817 patients ont été traités par DORIBAX à la posologie de 500 mg toutes les 8 heures.

L'incidence des effets indésirables observés avec DORIBAX a été de 32 %. Les effets indésirables les plus fréquents varient selon les indications et ont été similaires aux comparateurs : céphalées (10 %), diarrhée (9 %) et nausées (8 %). DORIBAX a été arrêté pour cause d'effet indésirable chez 0,1 % des patients. Les effets indésirables ayant conduit à un arrêt du traitement par DORIBAX ont été les suivants : nausées (0,1 %), diarrhée (0,1 %), prurit (0,1 %), mycose vulvaire (0,1 %), élévation de l'activité des enzymes hépatiques (0,2 %) et éruption cutanée (0,2 %).

D'une manière générale, les données issues des différentes études n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables inattendus par rapport aux antibiotiques de la classe des carbapénèmes.

### 3.3. Conclusion

#### ➤ Pneumonies nosocomiales

Les études réalisées dans les pneumonies nosocomiales ont montré la non-infériorité (seuil delta = 20 %) du doripénème (DORIBAX, 500mg/8h en perfusion de 1h ou 4h) par rapport à la pipéracilline-tazobactam (étude DORI-09) chez des patients atteints d'une pneumonie nosocomiale (PN) précoce (c.-à-d. non ventilés ou ventilés depuis moins de 5 jours) et par rapport à l'imipénème-cilastatine (étude DORI-10) chez des patients atteints d'une pneumonie nosocomiale sous ventilation assistée, dont environ 60% sous ventilation  $\geq$  5 jours (PN tardive). Les caractéristiques des patients inclus dans ces deux études reflètent une population de gravité faible (étude DORI-09) ou modérée (étude DORI-10), avec un nombre très limité de patients ayant un score APACHE II élevé (21 %  $>$  20 et 0,8 %  $>$ 25).

Les patients ont reçu, à l'instauration du traitement IV, une antibiothérapie additionnelle par amikacine en cas de suspicion d'une infection à *Pseudomonas aeruginosa* ou par vancomycine en cas d'infection à *S. aureus* résistant à la méthicilline.

Les taux de guérison clinique (critère principal de jugement) évalués 6 à 20 jours après l'arrêt du traitement (IV + oral) ont été :

- étude DORI-09 : dans la population cliniquement évaluable (CE) 81,3 % (doripénème) versus 79,8% (pipéracilline-tazobactam), différence = 1,5 ; IC95% [-9,1 ; 16,1] ; et dans la population en intention de traiter cliniquement modifiée (cMITT) 69,5 % versus 64,1 % (différence : 5,4% [-4,1 ; 14,8]).
- étude DORI-10 : 68,3 % versus 64,8 (différence : 3,5 [-9,1 ; 16,1]) dans la population CE ; et 59,0 % versus 57,8 (différence : 1,2 [7,9 ;10,3]) dans la population cMITT.

Dans l'étude DORI-10, le taux de mortalité toutes causes confondues a été faible (13 % versus 12 %) comparativement au taux de mortalité décrits chez les patients ayant développé une pneumonie nosocomiale (léthalité de 30 à 60 %)<sup>5</sup>.

L'attention doit être attirée sur le nombre limité d'infections dues à des bactéries multi-résistantes et l'absence d'évaluation (critères de non-inclusion) chez les patients ayant un pronostic sévère tels qu'un choc septique, une détresse respiratoire associée, un terrain sous-jacent précaire (immunodépression, mucoviscidose...).

#### ➤ Infections intra-abdominales compliquées

Les études réalisées (DORI-07 – DORI-08) ont montré la non-infériorité (seuil delta = 15 %) du doripénème (DORIBAX, 500mg/8h en perfusion de 1h ou 4h) par rapport au mérépénème (1g / 8 heures, en bolus de 3 à 5 minutes). La majorité des patients (75%) a reçu un relais oral (par amoxicilline-acide clavulanique) après une durée moyenne de traitement IV de 5.7 jours (la durée du traitement IV +PO a été de 11 jours). Environ 90 % des patients inclus dans cette étude avaient un score APACHE II  $<$  10, ce qui correspond à un faible niveau de gravité.

<sup>5</sup> CMIT. Pneumonies nosocomiales. In E.PILLY : Vivactis Plus Ed ; 2006 :pp 641-644

Les taux de guérison clinique (critère principal de jugement) évalués 21 à 60 jours après l'arrêt du traitement (IV + oral) ont été :

- étude DORI-07 : dans la population microbiologiquement évaluable (ME) 85,9 % (doripénème) versus 79,8% (méro-pénème), différence = 0,6 ; IC95% [-7,7 ; 9,0] ; et dans la population en intention de traiter microbiologiquement modifiée (mMITT) 77,9 % versus 78,9 % (différence : - 1,1% [-9,7 ; 7,7]).
- étude DORI-08 : dans la population ME 83,3 % versus 83,0 (différence : 0,3 [-8,6 ; 9,2]) ; et dans la population mMITT 74,5 % versus 75,7 (différence : - 1,2 [-10,3 ; 8,0]).

Le taux de mortalité a été faible (2 vs 3 %) comparativement aux taux classiquement décrits pour des infections « réellement » graves (de l'ordre de 5 à 15 % pour les péritonites communautaires et pouvant dépasser 40 % dans les péritonites post-opératoires).

#### ➤ Infection urinaires compliquées

Dans l'étude DORI-05, le doripénème (DORIBAX) a été non-inférieur (seuil delta = 10%) à la lévofloxacine (250 mg/jour) sur le taux de guérison bactériologique (= éradication de tous les uropathogènes identifiés à l'inclusion) à la visite de contrôle (5 à 11 jours après traitement) dans la population microbiologiquement évaluable (82,1% versus 83 %, différence -1,3 [-8,0 ; 5,5]) et dans la population mMITT (79,2 % versus 78,2 %, différence 1,0 [-5,6 ; 7,6]). Les résultats de l'étude DORI-06, non comparative, confortent la réponse microbiologique et clinique observée dans l'étude DORI-05.

Cependant, il faut souligner la documentation insuffisante de l'efficacité dans le traitement des pyélonéphrites aiguës compliquées (choc septique, abcès, insuffisance rénale...) ou associée à un facteur de risque de complication (diabète, immunodépression, âge > 65 ans, malformations des voies excrétrices...), la majorité des pyélonéphrites traitées (84 %) dans les différentes études étant des pyélonéphrites simples. Par ailleurs, la dose de lévofloxacine utilisée dans cette étude (250 mg/jour) ne correspond à la posologie de lévofloxacine (500 mg/jour) recommandée en France dans les pyélonéphrites aiguës (Cf. RCP de la lévofloxacine). La posologie de 500 mg/jour est considérée comme optimale. En conséquence, les résultats de cette étude de « non-infériorité » doivent être interprétés avec précaution.

Tolérance : les données issues des différentes études n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables inattendus par rapport aux antibiotiques de la classe des carbapénèmes. Les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été des troubles digestifs (diarrhée, nausées) et des céphalées.

## 4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 4.1. Service médical rendu

Les affections concernées par cette spécialité engagent le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.

Cette spécialité entre dans le cadre de traitements curatifs.

Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important dans les formes de gravité faible ou modérée. Dans les formes sévères, le rapport efficacité/effets indésirables reste à préciser.

Dans les différentes indications, il existe des alternatives, y compris pour les germes multi-résistants.

#### Intérêt de Santé Publique

Le fardeau de santé publique représenté par les patients atteints de pneumopathies nosocomiales ou d'infections intra-abdominales compliquées ou d'infections des voies urinaires compliquées, peut être considéré comme modéré. Celui représenté par les patients atteints de formes sévères et/ou dues à des bactéries multirésistantes, est faible du fait de leur nombre plus restreint.

Disposer de nouvelles molécules pour faire face à la diffusion de bactéries pathogènes ayant acquis des mécanismes de résistance aux antibiotiques, constitue un besoin de santé publique.

Au vu des données des essais disponibles, il n'est pas attendu de DORIBAX d'impact supplémentaire sur la réduction de la morbi-mortalité par rapport aux thérapeutiques utilisées en pratique actuelle.

De plus, la transposabilité des données expérimentales n'est pas assurée, les patients inclus dans les essais n'étant pas représentatifs de ceux qui relèveront d'un traitement par DORIBAX en pratique (formes sévères).

La spécialité DORIBAX ne devrait donc pas être en mesure d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour DORIBAX dans ces indications.

Le Service Médical Rendu par cette spécialité est important dans le traitement des pneumonies nosocomiales tardives<sup>6</sup> ainsi que des infections intra-abdominales et urinaires compliquées dues à des germes multi-résistants sensibles au doripénème.

### 4.2. Amélioration du service médical rendu

En l'état actuel des données, DORIBAX n'a pas démontré d'amélioration du service médical rendu par rapport aux thérapeutiques utilisées dans la prise en charge actuelle des pneumonies nosocomiales ainsi que des infections intra-abdominales et urinaires compliquées (ASMR V).

DORIBAX constitue un moyen thérapeutique supplémentaire utile dans la classe des carbapénèmes permettant d'élargir les possibilités thérapeutiques face à des bactéries à Gram négatif multi-résistants comme le pseudomonas.

<sup>6</sup> Les pneumonies nosocomiales (PN) peuvent être classées (E.PILLY 2006) selon leur délai de survenue par rapport au jour d'hospitalisation et l'existence ou non d'une antibiothérapie dans les 15 jours précédents. Avant le 5<sup>e</sup> jour (PN précoces) les bactéries responsables proviennent de la flore endogène (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *staphylocoques méti-S*, *Escherichia coli*). Au-delà (PN tardives), la flore exogène, hospitalière, s'y ajoute (*Pseudomonas sp*, *Acinetobacter sp*, *staphylocoques méti-R*, *Klebsiella sp*, *Enterobacter sp*, *Serratia sp*). La prise d'antibiotiques dans les 15 jours doit faire prendre en compte le risque de pathogènes résistants indépendamment du seuil fixé à 5 jours précédemment. Les pneumopathies nosocomiales tardives pourraient ainsi induire une surmortalité liée à la plus grande fréquence de micro-organismes multi-résistants et un risque plus important d'antibiothérapie inadéquate.

### 4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

#### 4.3.1. Stratégie thérapeutique des pneumonies nosocomiales (PN)<sup>7</sup>

**En cas de PN documentée**, l'antibiothérapie est adaptée aux agents infectieux isolés. Une bithérapie peut être justifiée pour élargir le spectre et diminuer le risque d'émergence de mutants résistants. Elle est impérative en cas de *Pseudomonas sp*, d'entérobactéries type *Enterobacter sp*, *Klebsiella sp*, *Serratia sp*, ou d'utilisation de fosfomycine, d'acide fusidique, de fluoroquinolones ou de rifampicine.

**En cas de PN non documentée**, le choix de l'antibiothérapie probabiliste dépend essentiellement du délai de survenue (pneumonie précoce ou tardive) et de l'existence d'une antibiothérapie antérieure. Il doit également tenir compte du terrain (insuffisance respiratoire chronique, mucoviscidose, immunodépression, neutropénie), de l'écologie du service.

La reconnaissance de certains facteurs de risque étiologiques doit permettre une meilleure adéquation de l'antibiothérapie probabiliste : coma (*S. aureus*), immunodépression, utilisation de stéroïdes (*L. pneumophila*), bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), ventilation assistée > 8 j, antibiothérapie préalable à large spectre (*P. aeruginosa*), neurochirurgie, traumatisme crânien, inhalation, antibiothérapie préalable à large spectre (*A. baumannii*), altération de la conscience (anaérobies).

Les grandes lignes de la prise en charge sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Dans tous les cas, l'antibiothérapie initiale doit être réévaluée dès l'obtention des résultats bactériologiques avec, si possible, une désescalade d'une trithérapie vers une bithérapie, ou d'un spectre antibactérien large vers un spectre plus étroit.

La durée de traitement habituellement recommandée est de 7 jours. En présence d'une atteinte multilobaire ou nécrotique, de *P.aeruginosa*, d'*Acinetobacter sp*, la durée de traitement est portée à 2 semaines. L'association initiale d'un aminoside peut être interrompue après 4 à 5 jours de traitement, et l'antibiotique associé utilisé seul jusqu'au terme du traitement.

ANTIBIOTHERAPIE PROBABILISTE DES PNEUMONIES NOSOCOMIALES		
PN précoce	Sans ABT préalable	Avec ABT préalable
	<b>Monothérapie</b> C3G ou amoxicilline-acide clavulanique	<b>Bithérapie</b> <b>Suspicion BGN</b> [ $\beta$ -lactamine antipyocyanique <sup>1</sup> ] + [aminoside ou ciprofloxacine]
PN tardive	Non sévère	Sévère
	- <b>Suspicion BGN</b> [ $\beta$ -lactamine antipyocyanique <sup>1</sup> ] + [aminoside ou ciprofloxacine] - <b>Suspicion cocci à Gram positif</b> : glycopeptide <sup>3</sup> .	<b>Trithérapie</b> [ $\beta$ -lactamine Antipyocyanique <sup>2</sup> ] + [aminoside ou ciprofloxacine] + glycopeptide/linézolide

<sup>1</sup>  $\beta$ -lactamine antipyocyanique : ceftazidime, céfépime, pipéracilline-tazobactam

<sup>2</sup> En plus des molécules sus-citées, l'imipénème peut être ajouté

<sup>3</sup> L'association quinupristine-dalfopristine pourrait présenter une alternative

#### ➤ Place du doripénème (DORIBAX) dans la stratégie thérapeutique

DORIBAX pourrait prétendre au même créneau de prescription que l'imipénème en raison de son spectre d'activité in vitro et des données cliniques présentées qui font attendre une efficacité et une tolérance comparables à celles de l'imipénème dans les pneumonies nosocomiales tardives. Cependant, les données cliniques sont limitées dans les formes sévères (APACHE II > 20) ou dues à des bactéries multi-résistantes et absentes (critères de non-inclusion) chez les patients ayant un pronostic sévère tels qu'un choc septique, une détresse respiratoire associée, un terrain sous-jacent précaire (immunodépression, mucoviscidose...).

<sup>7</sup> CMIT. Pneumonies nosocomiales. In E.PILLY : Vivactis Plus Ed ; 2006 :pp 641-644

#### 4.3.2. Infections intra-abdominales compliquées et infections urinaires compliquées

Le traitement habituel comporte des antibiotiques adaptés aux bactéries identifiées ou probables. Il y a de nombreux choix possibles<sup>8,9</sup>, dépendant des bactéries et de leur niveau de résistance. La place de DORIBAX est à l'heure actuelle difficile à préciser du fait de la documentation insuffisante de son efficacité clinique dans les infections sévères et/ou dues à des bactéries multi-résistantes.

Dans les indications de l'AMM, DORIBAX serait plus particulièrement réservé aux patients requérant un traitement par voie intra-veineuse, en cas d'infections à bactéries multi-résistantes sensibles au doripénème et notamment lorsqu'il n'existe aucune alternative thérapeutique.

#### 4.4. Population cible

Les indications de DORIBAX sont les pneumonies nosocomiales (*incluant les pneumonies acquises sous ventilation mécanique*), ainsi que les infections intra-abdominales et urinaires compliquées prises en charge dans le cadre d'une hospitalisation.

La population cible de DORIBAX est à l'heure actuelle difficile à préciser compte tenu de la documentation insuffisante de son efficacité clinique.

Selon l'enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales (InVS, Juin 2006)<sup>10</sup>, les infections nosocomiales (IN) concernent 5 % des patients hospitalisés dans les établissements de santé français<sup>11</sup>. Parmi ces infections, les localisations les plus fréquentes (59 % des IN) étaient : infections urinaires (30 %), pneumopathies (15 %), infection du site opératoire (14 %).

En pratique, DORIBAX doit être plus particulièrement réservé, en alternative aux autres carbapénèmes, au traitement des pneumonies nosocomiales tardives sévères ou dues à des germes multi-résistants (Entérobactéries sécrétrices de bêta-lactamases, *Pseudomonas aeruginosa*, , *Acinetobacter sp*). DORIBAX pourrait également constituer dans de très rares cas une alternative aux antibiotiques utilisés en première intention dans les infections intra-abdominales et urinaires sévères dues à des germes multi-résistants sensibles au doripénème et requérant un traitement intraveineux.

Si on applique la prévalence des pneumonies nosocomiales à l'ensemble des séjours hospitaliers recensés pour 2006 dans le PMSI (bases publique et privée), à l'exclusion des séjours de moins de 24 heures soit 8 775 009 séjours, le nombre de pneumopathies nosocomiales peut être estimé à environ 65 000 patients. Les facteurs de risque sont principalement en rapport avec la ventilation assistée. L'incidence des pneumonies nosocomiales acquises sous ventilation assistée est difficile à préciser. Elle est variable suivant les populations étudiées et les méthodes diagnostiques employées, avec une moyenne de 30 %<sup>12</sup> et environ 50 % des patients seraient ventilés depuis 5 jours et plus<sup>13</sup>, soit environ 10 000 patients atteints de pneumonies nosocomiales tardives.

Nous ne disposons pas de données épidémiologiques permettant de préciser l'incidence des formes sévères ou dues à des germes multi-résistants.

#### 4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et posologies de l'AMM.

---

<sup>8</sup> Prise en charge des péritonites communautaires - Conférence de consensus - SFAR 16 juin 2000

<sup>9</sup> Afssaps : Recommandations de bonne pratique : Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte. Juin 2008. [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)

<sup>10</sup> Réseau RAISIN. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales, juin 2006. Résultats préliminaires, janvier 2007. [http://www.invs.sante.fr/publications/2007/rea\\_raisin/rea\\_raisin\\_2006.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2007/rea_raisin/rea_raisin_2006.pdf)

<sup>11</sup> Cette enquête ne comptabilise pas les hospitalisations de jour ou à domicile et dans les maisons de retraite des hôpitaux.

<sup>12</sup> Diagnostic des pneumonies nosocomiales en réanimation. Disponible sur : [http://www.urgences-serveur.fr/IMG/pdf/DIAGNOSTIC\\_DES\\_PNEUMOPATHIES\\_NOSOCOMIALES\\_EN\\_REANIMATION\\_.pdf](http://www.urgences-serveur.fr/IMG/pdf/DIAGNOSTIC_DES_PNEUMOPATHIES_NOSOCOMIALES_EN_REANIMATION_.pdf) Conférence de Consensus en Réanimation et Médecine d'Urgence. Paris, le 13 Octobre 1989.

<sup>13</sup> American Thoracic Society Documents. Guidelines for the management of Adults with Hospital-acquired, ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. Am J Respir Crit Care Med Vol 171. pp 388-416, 2005