

**JNI** 17<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie

du mardi 7 au jeudi 9 juin 2016  
Lille Grand Palais



**Lille**

et l'interrégion Nord-Pas-de-Calais-Picardie

# Infections à *Pseudomonas aeruginosa* Mono ou bithérapie ? Le point de vue du clinicien

David Bouteille

Maladies Infectieuses et Tropicales – CHU de Nantes

EA3826 : « Thérapeutiques cliniques et expérimentales des infections

# Avantages théoriques de la combinaison d'antibiotiques

1. **Elargir le spectre de l'antibiothérapie probabiliste**
2. **Obtenir une « synergie »**
3. **Prévenir les résistances**
4. **Diminuer les surinfections**

# 1- Elargir le spectre



- Etude rétrospective, multicentrique, observationnelle
- 5 réanimations espagnoles
- 183 pneumonies sous VM
- Monomicrobiennes : *P. aeruginosa*
- 49 % chocs septiques

**Antibiothérapie probabiliste :**

- 33,1 % *monothérapie*
- 66,9 % *bithérapie*

**Probabilité que l'antibiothérapie probabiliste soit active**

Monothérapie	Bithérapie	p
56,7 %	90,5 %	P<0,0001

## 2- Obtenir une « synergie »



## Modèle murin de sepsis.

- Ticarcilline seule
- Tobramycine seule
- Ticarcilline + Tobramycine



**TABLE 3. Synergy between ticarcillin and tobramycin against three intraperitoneal pseudomonas infections in mice**

Treatment	Total dose <sup>a</sup> (mg/kg)	% Survivors <sup>b</sup>		
		<i>P. aeruginosa</i> 4	<i>P. aeruginosa</i> 11	<i>P. aeruginosa</i> 31
Ticarcillin	78	15	5	20
	39	5	5	0
Tobramycin	6.3	10	5	5
	3.1	0	0	0
Ticarcillin + tobramycin	78 + 6.3	80 <sup>c</sup>	85 <sup>c</sup>	100 <sup>c</sup>
	39 + 6.3	55 <sup>d</sup>	45 <sup>d</sup>	100 <sup>c</sup>
	78 + 3.1	75 <sup>c</sup>	55 <sup>c</sup>	95 <sup>c</sup>
	39 + 3.1	30 <sup>e</sup>	5 <sup>f</sup>	55 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Dosed at 1, 3, 5, 7, and 9 h after infection.

<sup>b</sup> Mean of two tests, 20 mice per group.

<sup>c</sup>  $P < 0.001$ .

<sup>d</sup>  $P < 0.01$ .

<sup>e</sup>  $P < 0.05$ .

<sup>f</sup>  $P$  is not significant.

Modèle expérimental de pneumonie.  
Cochon d'Inde neutropénique



**Table 2.** Bacterial titers in lung homogenates and survival of neutropenic guinea pigs with established *Pseudomonas pneumonia* treated with various antibiotic regimens.

Drug regimen	Lung bacterial titers*	Survival
Control (16 hr)	6.0 ± 0.7	. . .
Control (death)	8.2 ± 0.7	0/10
Single agent		
Ticarcillin (every 4 hr)	4.0 ± 0.5	9/10
Ceftazidime (every 8 hr)	4.4 ± 1.0	8/10
Azlocillin (every 4 hr)	5.8 ± 0.1	6/12
Tobramycin (every 4 hr)	4.2 ± 1.4	9/9
Netilmicin (every 4 hr)	6.3 ± 0.8	5/10
Combined		
Ticarcillin-tobramycin	2.5 ± 0.6†	9/9
Ceftazidime-tobramycin	2.1 ± 0.3†	9/10
Azlocillin-tobramycin	2.1 ± 0.4†	11/11
Ceftazidime-netilmicin	3.2 ± 1.0†	6/8

\* Data are mean ± SD values of log cfu/g of lung homogenate in animals surviving treatment. Control values given were at 16 hr or death.

† In all cases,  $P < .05$  for combination treatment vs. each drug alone.

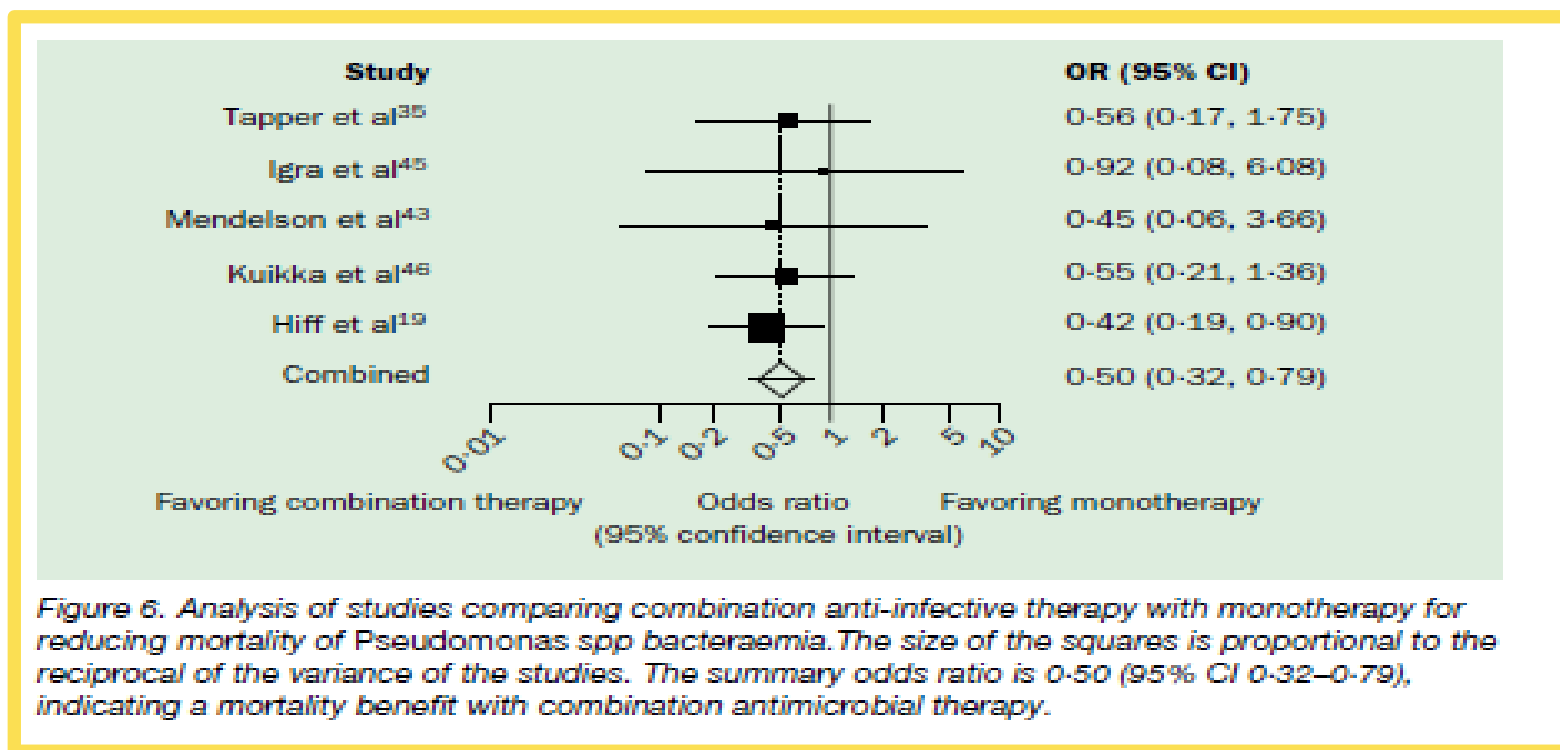
# ET CHEZ L'HOMME ?





Bactériémies à *P. aeruginosa* :

**Réduction de la mortalité de 50 % !!!**



- Etude prospective, multicentrique
- 200 bactériémies à *P. aeruginosa*
- 1982 à 1986
- 143 combinaisons
- 57 monothérapies

### Combinaisons :

- 142  $\beta$ -lactamine + aminoside
  - Pipéracilline + Tobramycine 25 %
  - Ticarcilline + Tobramycine 24 %
- 1 bithérapie de  $\beta$ -lactamines

### Monothérapies :

- 36 aminosides
- 6  $\beta$ -lactamines

### Mortalité :

27 % (38/143) groupe bithérapie vs 47 % (20/43) groupe monothérapie

Etude rétrospective en onco-hématologie.  
52 épisodes

**Monothérapie (n=24)**

- **Gentamicine : n=23**
- Carbénicilline : n=1

Mortalité : 18/24

**Bithérapie (n=22)**

- Gentamicine + Carbénicilline : n=20
- Gentamicine + Colistine : n=2

Mortalité : 8/22

- Etude rétrospective, multicentrique, observationnelle
- 5 réanimations espagnoles
- 183 pneumonies sous VM
- Monomicrobiennes : *P. aeruginosa*

• 49 % chocs septiques

## Antibiothérapie probabiliste :

- 33,1 % monothérapie
- 66,9 % bithérapie

## Probabilité que l'antibiothérapie probabiliste soit active

Monothérapie	Bithérapie	p
56,7 %	90,5 %	P<0,0001

## Antibiothérapie probabiliste **adaptée**

	Monothérapie	Bithérapie	p
Mortalité	23,1 %	33,2 %	NS
Durée réa (j)	27	31	NS
Durée hospit (j)	40	43	NS
Récidives	3/34	8/144	P=0,4
Emergence résistances	N=1	N=3	

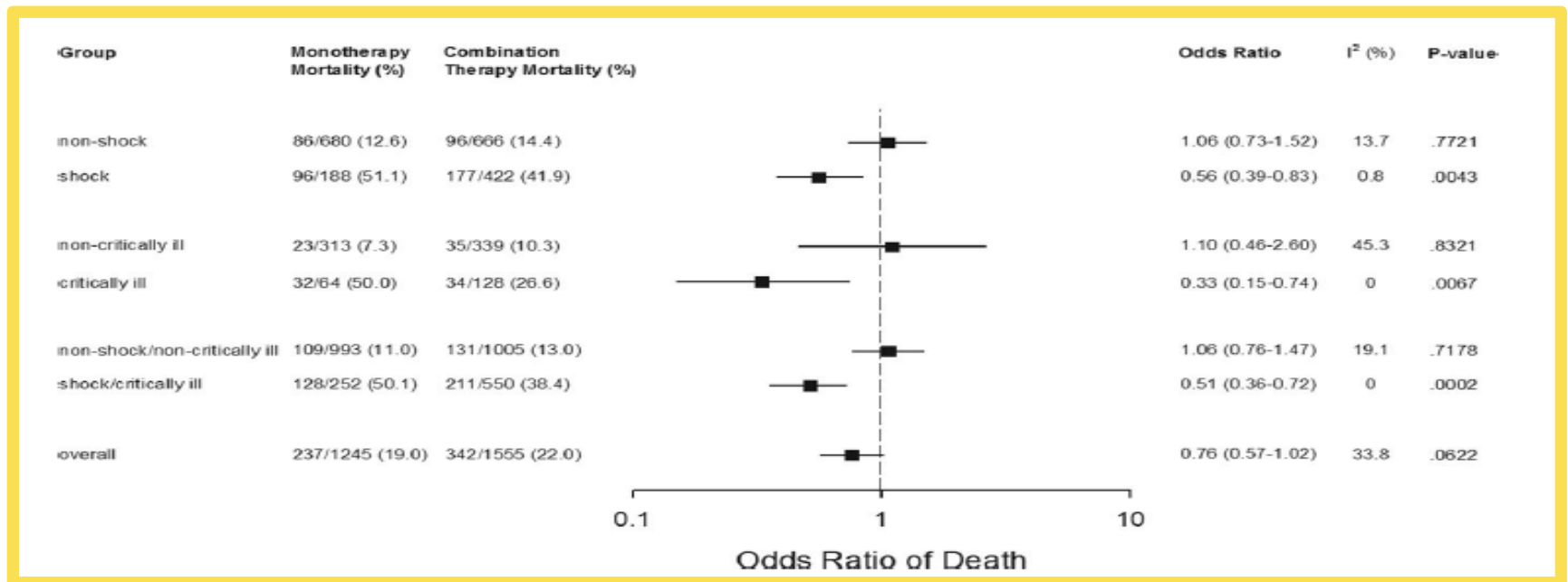
Méta-analyse 1950 – 2009

Toutes étiologies et étiologies microbiennes confondues.

Stratification selon la gravité.

Monothérapie ou bithérapie définie a posteriori sur les données de sensibilité.

**Avantage de la combinaison uniquement dans les sepsis les plus sévères.**



**L'avantage de la bithérapie disparaît quand :**

- **la  $\beta$ -lactamine utilisée est une  $\beta$ -lactamine anti-pyocyanique et/ou un carbapénème.**
- **Le délai d'administration du traitement est très court.**

Avantages de la bithérapie = compensation d'erreurs de traitement initiales :

- Délai d'administration trop long
- Utilisation d'antibiotiques moins efficaces

Etude rétrospective.  
115 épisodes de bactériémie à *P. aeruginosa*  
1988-1998

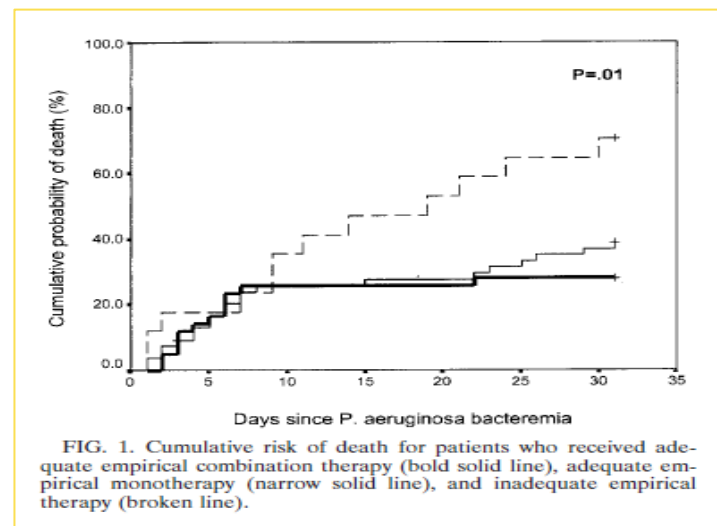
## Résultats :

### Amélioration de la survie à J30 si :

- Ttt adéquat vs inadéquat
- **Bithérapie initiale adaptée vs monothérapie adaptée**

### Après obtention de l'antibiogramme (J3-J5) :

- **Pas d'avantage de la bithérapie sur la monothérapie**



# Donc.... Sur le pronostic

## **Pas d'avantage évident dans les études cliniques si :**

- 1  $\beta$ -lactamine d'emblée active
- **ET** neutropénie, bactériémie isolée, infection urinaire

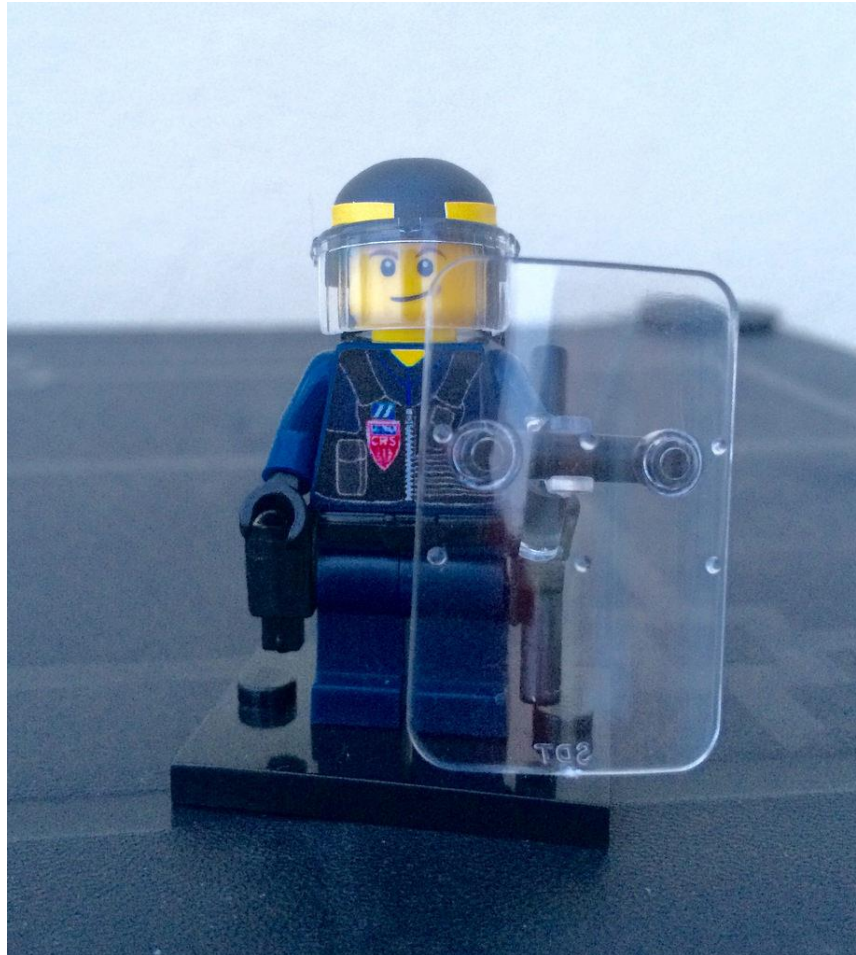
## **Mais avantage à la bithérapie :**

- Sepsis sévère
- Quand l'un des partenaires de l'association est moins efficace
- Dans la mucoviscidose

**Au moins lors des 1ers jours de traitement** (lorsque l'inoculum est le plus élevé).



### 3- Prévenir l'émergence de résistances



# Méta-analyse. Fish DN *et al.* Pharmacotherapy 1995

173 études cliniques.

> 14 000 patients

- $\beta$ -lactamine + aminoside : 14 études
- Double  $\beta$ -lactamine : 3 études
- Ciprofloxacine + aminoside : 1 étude

**Taux global d'émergence de résistance : 5,3 %**

## **Facteurs de risque :**

- ICU :  $p < 0,0001$
- Imipénème + ICU vs imipénème non-ICU :  $p < 0,00001$
- Ventilation mécanique :  $p = 0,0003$
- Ostéomyélite
- Infection respiratoire basse
- Mucoviscidose

## **Moins de résistances si :**

- Infections urinaires
- Bactériémies
- Neutropénie ( $p < 0,00003$ )
- Infection abdominale

- **Pas d'avantage de la combinaison pour 9 études.**
- **Avantage de la combinaison pour prévenir les résistances dans 3 études :**
  - Azlocilline-Gentamicine vs Azlocilline seule
  - 2 études dans la mucoviscidose
  - 1 étude dans les infections urinaires

Cohorte 1994-1996

- 271 patients, toutes infections confondues
- 2 isollements successifs de *P. aeruginosa* (exclusion des bactériuries asymptomatiques)
- N=77 combinaison avec un aminoside pour une durée médiane de 6 j

**Emergence de résistance : n=28 (10,1 %)**

Lien entre l'utilisation d'un antibiotique et l'émergence de résistance à cet antibiotique :

- Imipénème : HR 44 (p=0,001)
- Ciprofloxacine : HR 9,2 (p=0,04)
- Ceftazidime : HR 0,8 (p=0,7)

**Risque non prévenu par les aminosides (mais faible effectif de bithérapies)**

# Conclusion : quand faire une bithérapie ?

- **En traitement probabiliste** quand on suspecte *P. aeruginosa*
- **En cas d'infection documentée si :**
  - Infection sévère
  - Foyer difficile d'accès, non ou mal drainé
  - Matériel étranger
  - Biofilm
  - Infection chronique
  - Impossibilité d'utiliser une  $\beta$ -lactamine anti-pyocyanique
  - ET/OU CMI élevées

**Pour le pronostic, probablement.  
Mais pour la prévention des résistances...**