

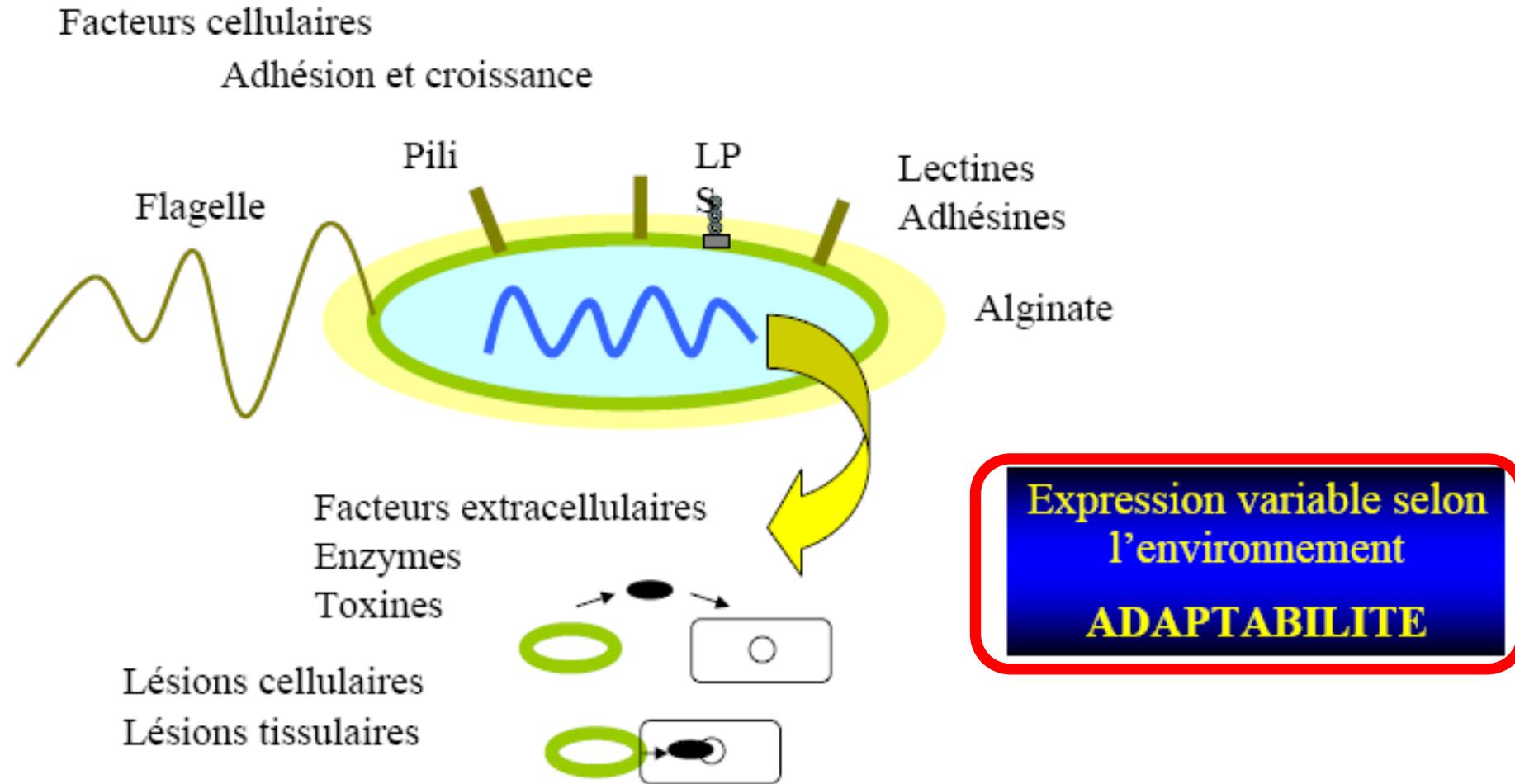
Le bacille pyocyannique dans tous ses états



Pr David Boutoille
Maladies Infectieuses et Tropicales – CHU de Nantes

4^{ème} Journée régionale des référents en Antibiothérapie
Angers – 23 Janvier 2020

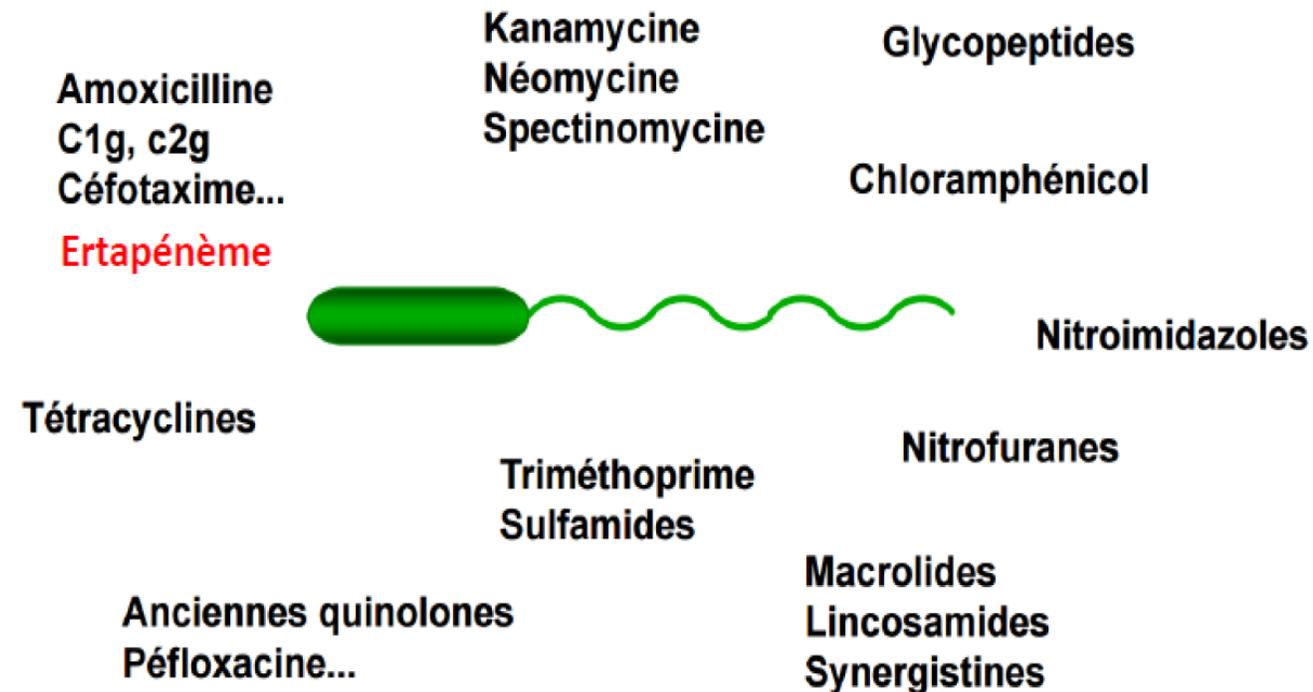
Facteurs de virulence de *P. aeruginosa*



Les mécanismes de résistance chez *Pseudomonas aeruginosa*

- **Résistance naturelle**

- Molécules inactives



D'après Katy Jeannot, CNR Résistance bactérienne

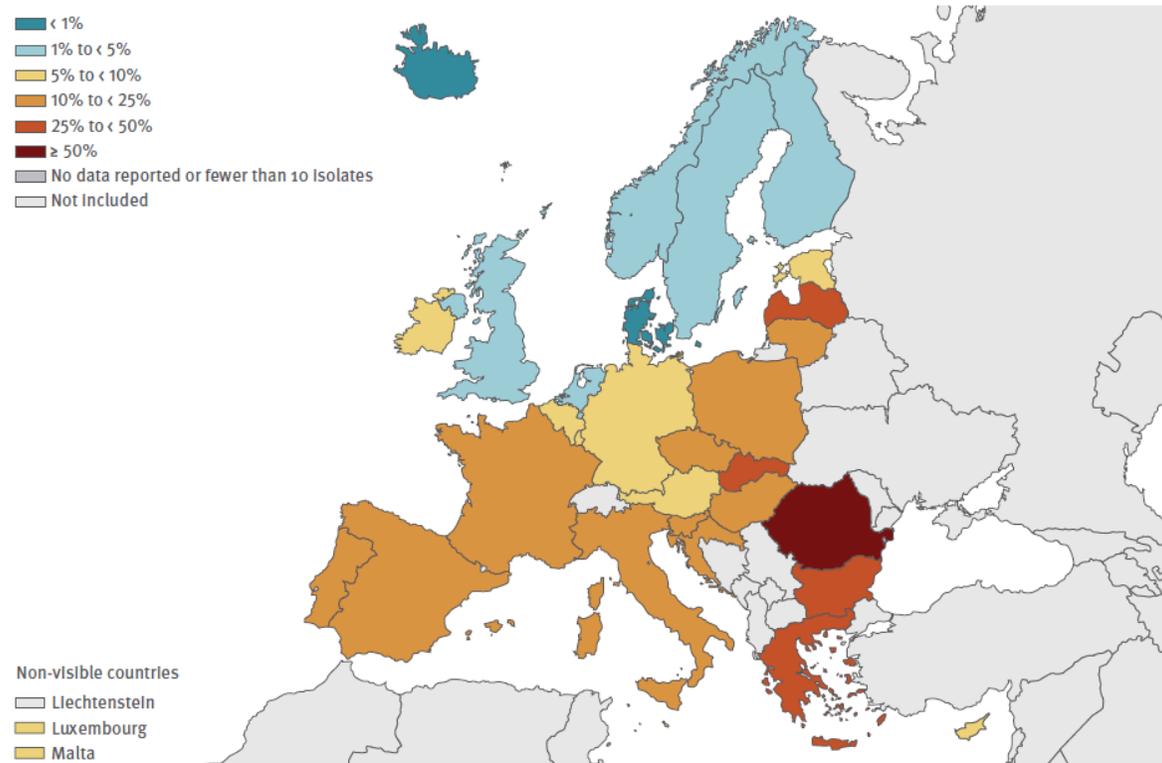
D Bouteille - 4ème journée des référents en antibiothérapie

Tableau des phénotypes de *Ps aeruginosa* « sauvage » et de résistance aux bêta-lactamines

| Phénotype | Pénicillines | | Céphalosporines | | Carbapénèmes |
|---|---------------------|-----------------|-----------------------|-----|--------------|
| | Amox/ Acide clav | Ticar Pipéra | Ceftazidime/Aztréonam | | Imipénème |
| <i>Sauvage</i> | R/R | S | S | S | S |
| <i>Pénicillinase</i> | R/R | R | S | S | S |
| <i>Céphalosporinase hyperproduite</i> | R/R | I/R | I/R | I/R | S |
| <i>Efflux</i> | R/R | I/S S Pipéra | S | I/R | S |
| <i>R spécifique</i> | R/R | S | S | S | R |

Résistance de *P. aeruginosa* aux antibiotiques : Données EARSS 2017

Figure 3.18. *Pseudomonas aeruginosa*. Percentage (%) of invasive isolates with combined resistance (resistance to three or more antimicrobial groups among piperacillin ± tazobactam, ceftazidime, fluoroquinolones, aminoglycosides and carbapenems), by country, EU/EEA countries, 2017



| Données françaises | |
|---|--------|
| Souches sauvages | 69,2 % |
| Résistance Pipéracilline-tazobactam (PIP/TAZ) | 19 % |
| Résistance Ceftazidime (CAZ) | 12,2 % |
| Résistance Carbapénèmes (CARBA) | 13,9 % |
| Résistance Fluoroquinolones (FQ) | 15,1 % |
| Résistance Aminosides (AMG) | 10,9 % |
| Résistance PIP/TAZ + CAZ + FQ + AMG + CARBA | 10,6 % |

Infections aiguës

Infections aiguës superficielles :

- Otite externe
- Périchondrite
- Kératite...

Infections aiguës invasives :

- Bactériémies
- Pneumonies nosocomiales
- Otites externes malignes
- Ostéomyélites
- Entérocolites nécrosantes (neutropénies)
- Brûlés
- Fasciites nécrosantes, Ecthyma gangrenosum (neutropénie)

Infections chroniques

Infections chroniques :

- Mucoviscidose
- BPCO, bronchectasies

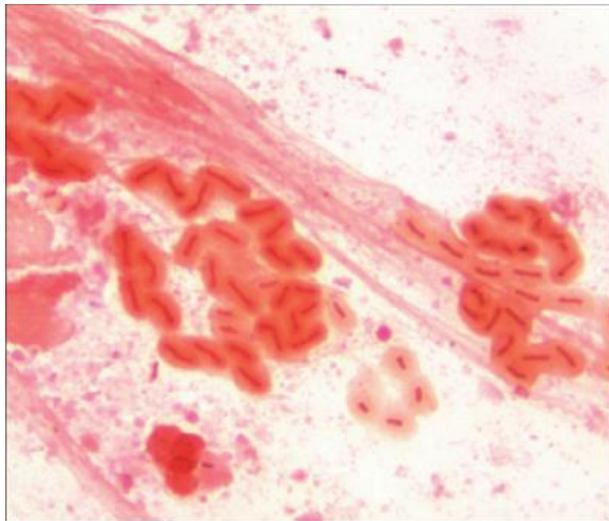
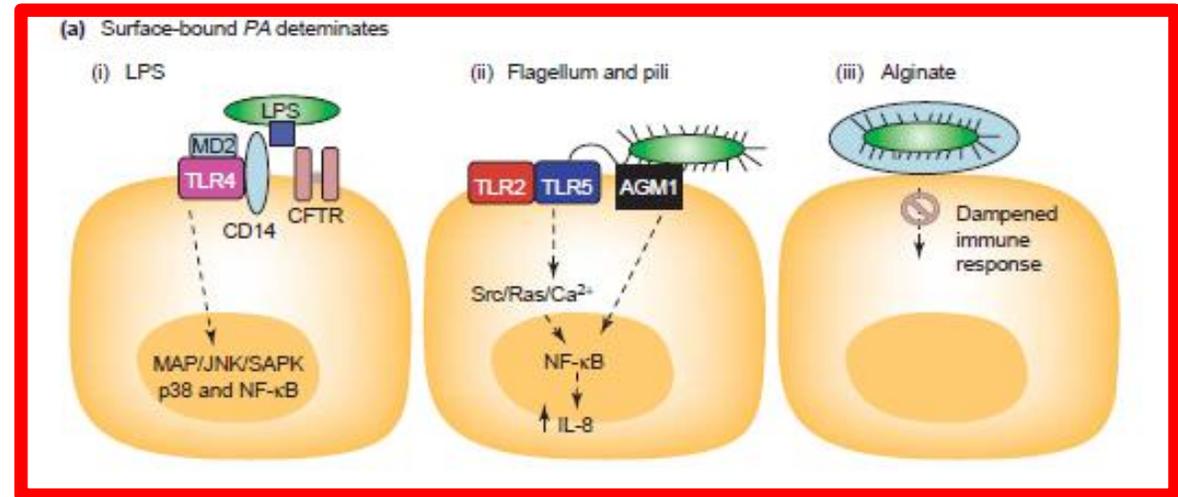
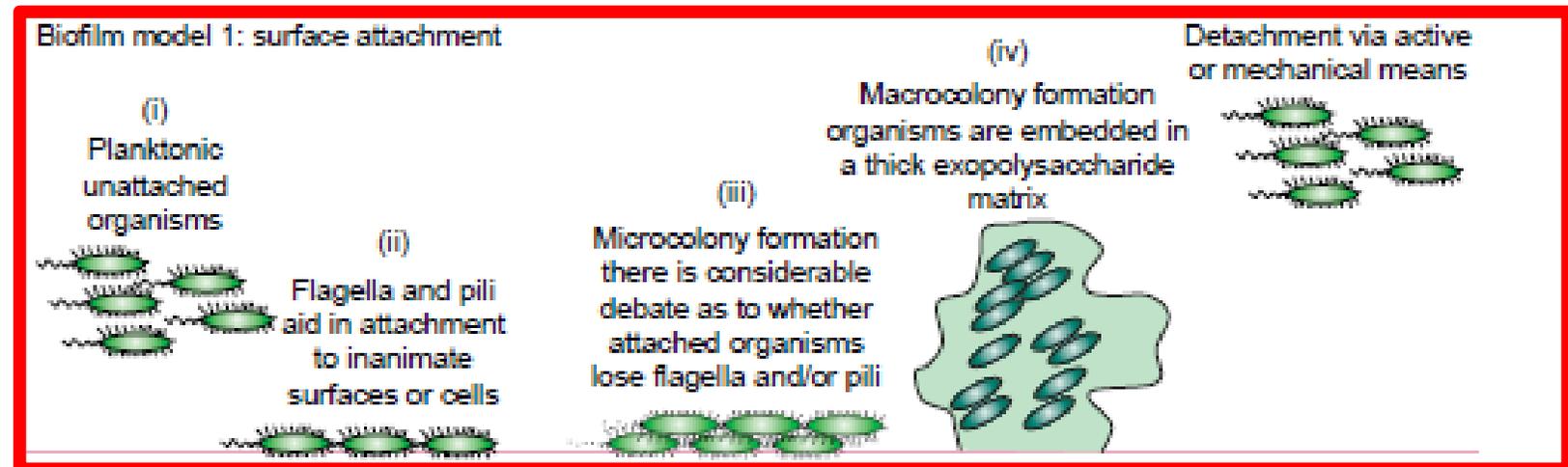


FIG. 5. Gram-stained sputum specimen from a CF patient infected with mucoid *P. aeruginosa*. The orange material surrounding the bacteria is alginate (magnification, $\times 1,000$). (Reprinted from reference 467 with permission of the publisher. © 2007–2010 American Society for Clinical Pathology and © 2007–2010 American Journal of Clinical Pathology.)



Biofilm et persistance bactérienne



Grands principes de l'antibiothérapie anti-pyocyanique

Molécules habituellement actives

| | |
|-------------------------------|--|
| β-lactamines | Pipéracilline, ticarcilline +/- inhibiteurs Ceftazidime Céfépime Imipénème, méropénème |
| Quinolones | Ciprofloxacine |
| Aminosides | Tobramycine Amikacine |
| Fosfomycine | Fosfomycine |
| Polypeptide | Colistine |
| Nouveaux Antibiotiques | Ceftolozane/tazobactam Ceftazidime/avibactam |

Paramètres PK/PD : bêta-lactamines

CMI :

- multipliées par un facteur 2 (Pipéracilline-Tazobactam, Imipénème,)
- à 8 (Ceftazidime, Céfépime)
- par rapport aux entérobactéries.

fT>CMI pour les bêta-lactamines doit être supérieure à 60 %.

Pour les infections sévères :

fT>CMI = 100 %

Et rapport concentration d'antibiotique /CMI > 4



Très fortes doses de bêta-lactamines
Perfusion prolongée ou continue (après bolus initial)

Mac Vane SH *et al.* Antimicrob Ag Chemother 2014

Tam VH *et al.* J Antimicrob Chemother 2017

Paramètres PK/PD : bêta-lactamines

- Dans certaines infections (VAP, péritonites, colites, brûlés, pied diabétique)
- Inoculum $\geq 10^7 - 10^8$ (100 à 1000 fois plus que lors des déterminations de CMI).

Effet inoculum :

- plus il y a de bactéries,
- plus il y a de céphalosporinase
- Plus le rapport concentration d'antibiotique / céphalosporinase risque d'être défavorable
- Plus le risque de sélection de mutants résistants est élevé (selon les antibiotiques, taux entre 10^{-6} et 10^{-8} , supérieur en cas de biofilm

Impact maximum sur :

Pipéracilline/Tazobactam > Ceftazidime > Carbapénèmes > Ceftolozane/Tazobactam

Réduire l'inoculum +++

- Ablation des corps étrangers
- Drainage
- En cas d'inoculum élevé : association initiale d'antibiotiques avec mécanismes d'action différents dans les 48-72 premières heures.
- Posologies élevées (pas d'adaptation à la fonction rénale dans les 24 premières heures +++)

Paramètres PK/PD : bêta-lactamines

MPC : Mutants Prevention Concentrations

| Antibiotiques | MPC* | |
|--------------------------|-----------|---|
| Ceftazidime | > 32 mg/L | Risque élevé d'être dans la fenêtre de sélection de mutants |
| Céfépime | | |
| Aztreonam | | |
| Pipéracilline-Tazobactam | | |
| Imipénème | | |
| Méropénème | 8 mg/L | Risque modéré avec 6 g/j en perfusion prolongée |
| Ceftolozane-Tazobactam | 2 mg/L | Risque faible |

Feng Y *et al.* PLoS ONE 2016

Credito K *et al.* Antimicrob Ag Chemother 2010

*** Valeurs pour les souches sensibles, plus élevées en cas de présence de mécanismes de résistance**

Quelle bêta-lactamine choisir en cas de traitement préalable par bêta-lactamine ?

- **Ne pas choisir successivement 2 molécules sélectionnant le même mécanisme de résistance en probabiliste.**

| Antibiotique | Mécanisme le plus souvent impliqué dans la résistance |
|--------------------------|---|
| Pipéracilline-Tazobactam | Hyperexpression d' AmpC (céphalosporinase) |
| Ceftazidime | |
| Céfépime | MexAB/XY (efflux) |
| Atréonam | |
| Imipénème | Mutation d'OprD (porine) |
| Méropénème | |
| Ceftolozane/Tazobactam | Hyperexpression d'AmpC + mutation AmpC |

Paramètres PK/PD : aminosides

CMI :

- Multipliées par un facteur 2 (Gentamicine, Tobramicine)
- Par rapport aux entérobactéries.
- Pic de concentration antibiotique/CMI = 8-10 X

Posologies :

- Tobramycine : 8 mg/kg
- Amikacine : 20-30 mg/kg

Relation Cmax / CMI pour les aminosides chez 50 patients avec bactériémie à *P. aeruginosa*

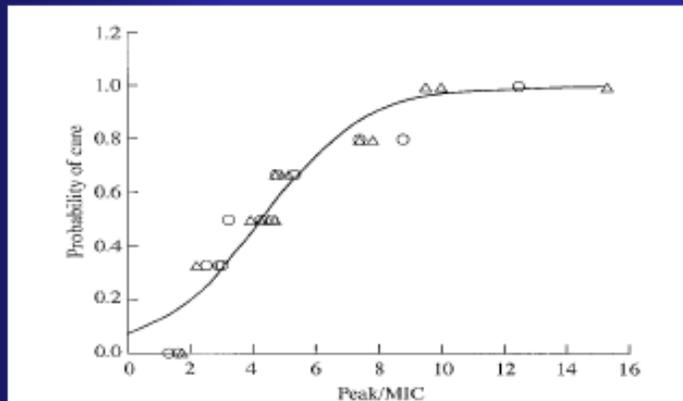
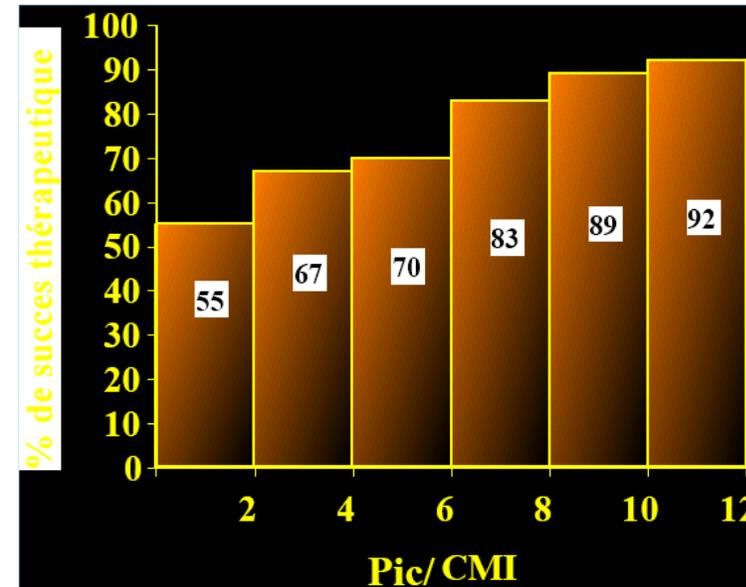


Figure 2. Probability of clinical cure in relation to peak/MIC based on the logistic regression model (solid line). Data points for aminoglycosides (open triangles) and ciprofloxacin (open circles) were derived by forming ranges with 4-6 individual peak/MICs and calculating mean probability of cure. Each case was then plotted using the mean probability of the respective range.

Analyse multivariée:
Pic/CMI

Probabilité de guérison:
>90% si pic/CMI > 8

Zelenitzky et al, JAC 2003



N = 236 patients
infection grave à BGN
association aminosides
/ β -lactamines

Moore, 1987

Aminosides

- Acétyltransférases (AAC) et Nucléotidyltransférases (ANT) = principales enzymes mises en évidence chez PA.
- **Amikacine** = mauvais substrat pour ces enzymes = le plus constamment actif.
- Meilleure activité intrinsèque = **Tobramycine**

Paramètres PK/PD : fluoroquinolones

- Prévention de la sélection de mutations de résistance par respect de :
 - $C_{max}/CMI > 8$
 - $AUC_{24H}/CMI > 100$
- MPC Ciprofloxacinine = 2
- MPC Levofloxacinine = 8

Thomas JK *et al.* Antimicrob Ag Chemother 1998

Drusano GL *et al.* J Infect Dis 2004

Hansen GT *et al.* Int J Antimicrob Ag 2006

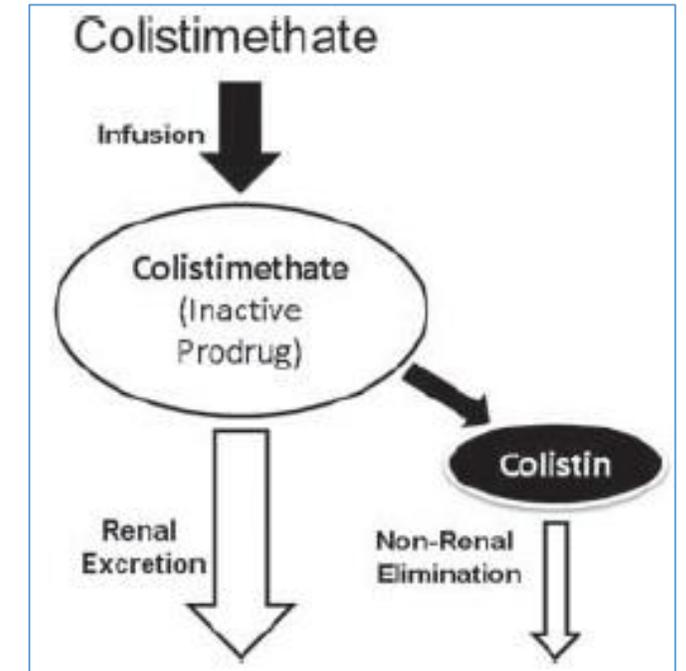
Table 3. Active efflux pumps operating in *P. aeruginosa* with known antibiotic substrates.

| RND system | Substrates |
|------------|--|
| MexAB-OprM | β-lactams except imipenem |
| | Quinolones |
| | Macrolides |
| | Tetracyclines |
| MexCD-OprJ | Chloramphenicol |
| | Penicillin, cefepime, cefpirome, meropenem |
| | Quinolones |
| | Macrolides |
| MexEF-OprN | Tetracyclines |
| | Chloramphenicol |
| | Carbapenems |
| | Quinolones |
| MexXY-OprM | Penicillin, cefepime, cefpirome, meropenem |
| | Aminoglycosides |
| | Quinolones |
| | Macrolides |
| | Tetracyclines |
| | Chloramphenicol |

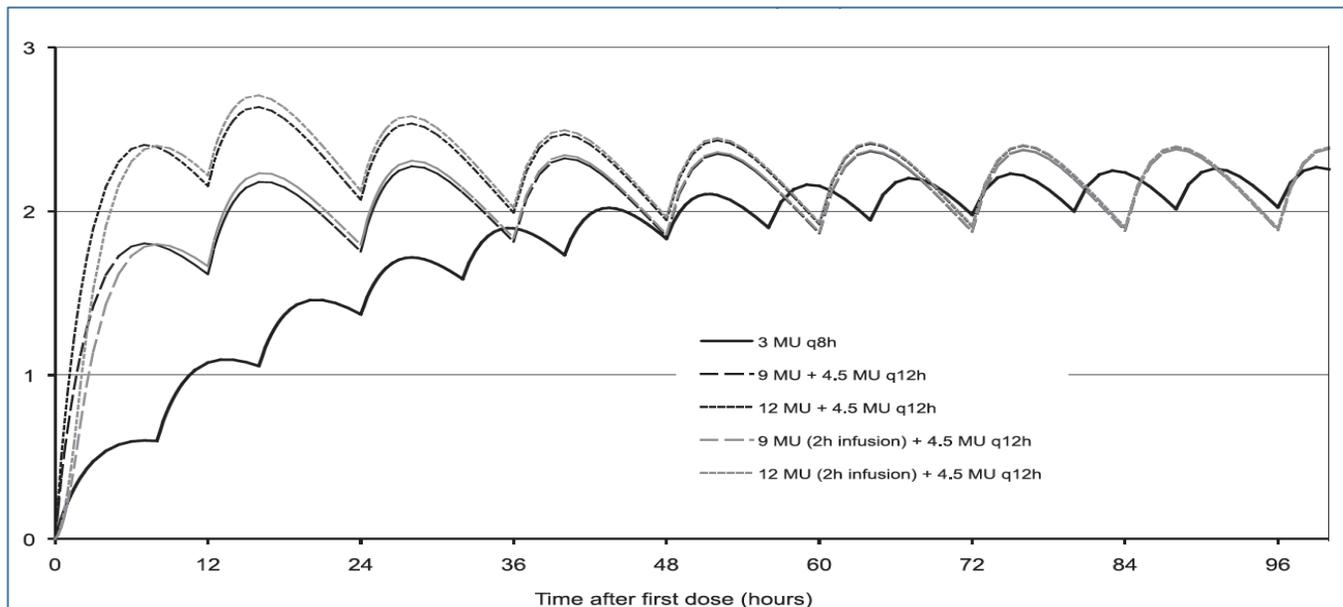
- Les fluoroquinolones sont un substrat de l'ensemble de ces systèmes et surtout un facteur inducteur +++, susceptible d'engendrer des multirésistances.

Colistine

- Elimination du colistiméthate sodique variable selon la fonction rénale.
- Breakpoint EUCAST pour colistine ≤ 2 mg/L
- Critère PK/PD : AUC/CMI
- **CMI 1 ou 2 mg/L nécessitent des concentrations difficiles à obtenir si le DFG > 70 ml/min.**



Neuner EA *et al.* Virulence 2017



Posologie = 9-12 MU en dose de charge, puis 4,5-6 MU toutes les 12 h

Plachouras D *et al.* Antimicrob Ag Chemother 2009

Hétérorésistance à la colistine

- Présence de sous-populations bactériennes résistantes, **non détectées par les techniques standard.**
- Le risque augmente avec les expositions à la colistine (de 18,7 à 100 % selon les études).
- **Risque d'échec en cas de monothérapie par la colistine.**
- Les associations d'antibiotiques semblent limiter le risque d'échecs liés à cette hétérorésistance.

Li J *et al.* Antimicrob Ag Chemother 2006

Hawley JS *et al.* Antimicrob Ag Chemother 2008

Srinivas P *et al.* Diagn Microbiol Infect Dis 2018

Place de la fosfomycine

- Etude prospective non contrôlée.
- 11 réanimations grecques
- 41 infections à *K. pneumoniae* résistante aux carbapénèmes
- 17 infections à *P. aeruginosa* résistant aux carbapénèmes

Posologie médiane : 24 g/j (IQR 16-24)

Durée médiane : 14 j (1QR 8-17)

Associations : Colistine (2/3), Tigécycline 1/3

- Succès clinique : 54,2 % (61,1 % dans le sous-groupe bactériémies)
- Succès bactériologique : 56,3 %

Attention aux posologies !!!

- 16 % des patients en ICU ont des concentrations insuffisantes d'antibiotiques, avec un impact défavorable sur le pronostic .
- Privilégier les fortes doses, les doses de charge, la perfusion prolongée ou continue.
- **Attendre d'avoir passé les premières 24 heures pour adapter à la fonction rénale.**

Roberts JA *et al.* Clin Infect Dis 2014

| Antibiotic | Posology |
|-------------------------|--|
| Ceftazidime | 1-2 g loading dose + 6 g/24 h CI |
| Ceftazidime-avibactam | 2/0.5 g/8 h EI |
| Piperacillin-tazobactam | 2/0.25 g loading dose + 16/2 g/24 h CI |
| Ceftolozane-tazobactam | 1/0.5 or 2/1 g/8 h EI |
| Aztreonam | 1-2 g loading dose + 6 g/24 h CI |
| Meropenem | 1-2 g loading dose + 2 g/8 h EI |
| Fosfomicin | 2-4 g loading dose + 16-24 g/24 h CI |
| Colistin | 6-9 MU loading dose + 4.5 MU/12 h |
| Ciprofloxacin | 400 mg/8 h in 30-60 minutes |
| Levofloxacin | 500 mg/12 h in 30-60 minutes |
| Tobramycin | 8 mg/kg/24 h in 60 minutes |
| Amikacin | 25 mg/kg/24 h in 60 minutes |

CI: continuous infusion; EI: extended infusion (3-4 h); MU: million units

Monothérapie ou bithérapie ?

Intérêt d'une bithérapie ?

Garnacho-Montero *et al.* Crit Care Med 2007

- 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 | |

Dans cette étude, l'avantage de la bithérapie disparaît si la monothérapie est adaptée.

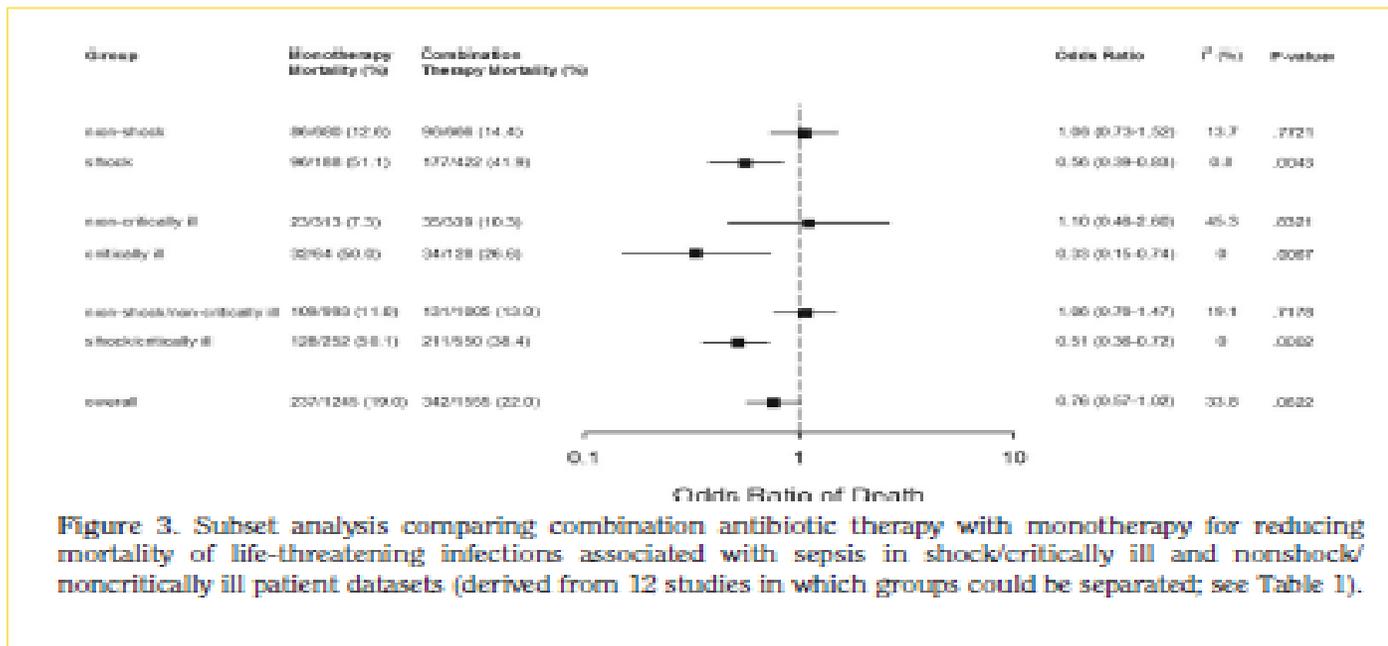
Méta-analyse 1950 – 2009

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 β -lactamine utilisée est une β -lactamine anti-pyocyanique et/ou un carbapénème.
- Le délai d'administration du traitement est très court.

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

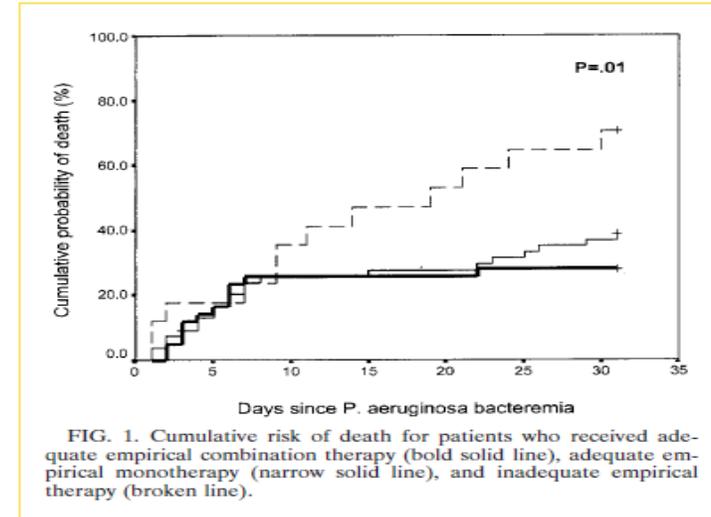
Résultats :

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**



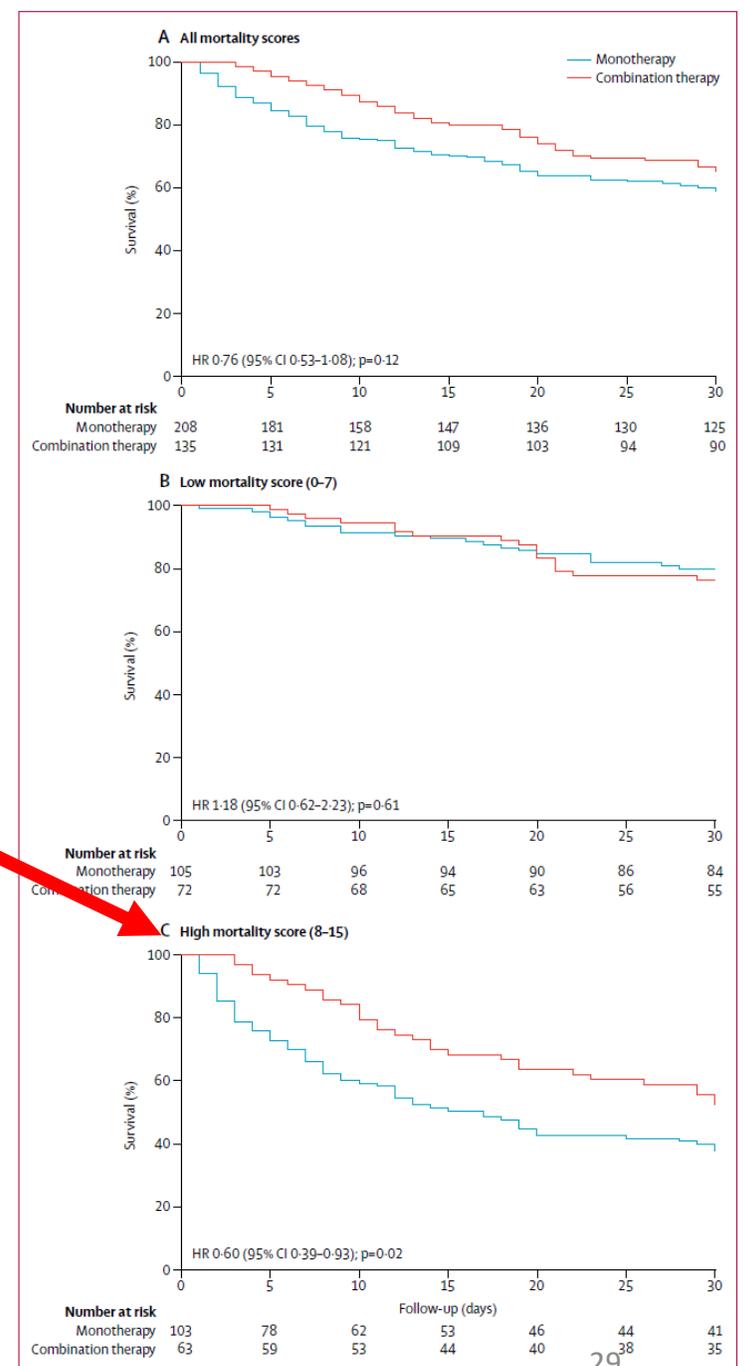
- **INCREMENT : étude rétrospective internationale**
- 480 bactériémies à BGN résistant aux carbapénèmes
- Monothérapie (1 antibiotique approprié)
vs combinaison (> 1 antibiotique approprié)
Impact sur la mortalité

Combinaison supérieure dans le groupe à haut risque de mortalité, défini par un score INCREMENT-CPE ≥ 8 :

- Sepsis ou choc : 5 pts
- Score de Pitt ≥ 6 : 4 pts
- Charlson ≥ 2 : 3 pts
- Infection autre qu'urinaire ou biliaire : 3 pts

Score de Pitt :

- Hypotension : 2 pts
- Ventilation mécanique : 2 pts
- Troubles neuro : 1 (désorientation) à 4 (coma)
- Fièvre : 1 pt
- $T^{\circ}\text{C} \leq 35$ ou ≥ 40 : 2 pts



Une bithérapie diminue-t-elle l'émergence de mutants résistants ?

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)
- Pipéracilline : HR 5,2
- Ceftazidime : HR 0,8 (p=0,7)

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

Carmeli *et al.* AAC 1999

Présence de l'un des critères suivants :

- Sepsis sévère ou choc
- Charge bactérienne élevée sans possibilité de drainage chirurgical (pneumonie extensive et/ou avec nécrose/abcès)
- Immunodépression sévère
 - Neutropénie < 500/mm³
 - Corticoïdes > 20 mg/j depuis > 3 sem
 - Immunosuppresseurs
- Risque de colonisation à *P. aeruginosa* MDR
 - Bêta-lactamine anti-pyocyanique dans les 3 mois
 - Hospitalisation > 3-5 j en unité à prévalence > 10-20 %
 - Antécédent de colonisation à *P. aeruginosa* MDR

OUI

Bêta-lactamine ≠ celle utilisée dans les 3 mois
+ Amikacine ou Colistine

**Durée bithérapie 2-5 j
selon antibiogramme, évolution, localisation**

NON

- Monothérapie par bêta-lactamine si UTI ou KT (avec ablation du matériel infecté)
- Sinon bithérapie avec Amikacine (ou Ciprofloxacine si prostatite ou otite externe maligne ou SNC)

Adapté des guidelines espagnoles.
Mensa J et al. Rev Esp Quimioter 2016



RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa* chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives

Infection à *P. aeruginosa* : antibiothérapie probabiliste

- Le choix de la β -lactamine dépend des données d'épidémiologie locale, des données microbiologiques disponibles chez le patient et des antibiothérapies déjà reçues par celui-ci. (Grade C)
- Il est recommandé de privilégier un antibiotique n'ayant pas été prescrit dans le mois précédent et d'éviter les carbapénèmes si d'autres molécules sont possibles. (Grade C)
- Les carbapénèmes ne sont pas recommandés en probabiliste chez un patient traité par un carbapénème (y compris l'ertapénème) dans le mois précédent. (Grade C)
- Il est recommandé d'initier une bithérapie (avec un aminoside, amikacine ou tobramycine) jusqu'à réception de l'antibiogramme en cas d'infection avec signes de gravité. (Grade B)
- La ceftazidime/avibactam et le ceftolozane/tazobactam ne sont pas recommandés en traitement probabiliste. (AE)

Infections à *P. aeruginosa* : antibiothérapie documentée (2)

- Il est recommandé de ne pas utiliser la ceftazidime/avibactam, une des rares molécules actuelles actives sur certaines entérobactéries productrices de carbapénémases, pour le traitement des infections à *P. aeruginosa*. (AE)
- En l'absence de donnée écologique comparative et compte tenu de la nécessité de préserver son efficacité, il est recommandé de ne pas utiliser le ceftolozane/tazobactam dans une stratégie d'épargne des carbapénèmes. Son utilisation peut être envisagée après avis spécialisé en antibiothérapie, sur des souches avec un profil de résistance particulier (AE)
- Choix du carbapénème en l'absence d'alternative :
 - ✓ Les données de la littérature ne permettent pas de recommander préférentiellement le méropénème ou l'imipénème en termes d'efficacité. (Grade C)
 - ✓ Le méropénème peut être administré avec une posologie élevée et en perfusion prolongée avec une bonne tolérance. Son utilisation doit être préférée dans les infections nécessitant des posologies élevées ou chez des patients à risque de toxicité neurologique. (Grade C)

Infections à *P. aeruginosa* : antibiothérapie documentée (1)

- Il est recommandé de mettre en place une désescalade de l'antibiothérapie en épargnant les carbapénèmes. (AE)
- Une fois l'antibiogramme disponible, une bithérapie n'est pas recommandée. (Grade B)
- Certaines situations cliniques ou microbiologiques (évolution défavorable, profil de résistance particulier) ainsi que le type d'infection (infection non ou insuffisamment drainée, matériel étranger) peuvent conduire à discuter la poursuite d'une bithérapie. (AE)
- En cas d'infection avec signes de gravité traitée par une β -lactamine, il est recommandé d'optimiser l'antibiothérapie (Grade A) (cf. plus haut)
- Il est recommandé de suivre les durées de traitement habituellement préconisées (Grade B).

Cas particulier des infections aiguës superficielles

- Infections cutanées :
 - soins locaux.
 - Antibiothérapie systémique uniquement si signes d'infection
- Infections oculaires :
 - Kératoconjunctivites et ulcères de cornée = traitement topique
 - Infections + sévères : ciprofloxacine + injections intravitréennes d'antibiotiques
- Infections auriculaires :
 - Otite externe simple = nettoyage et antiseptiques
 - Otite externe maligne : 4-6 sem de traitement systémique (Ciprofloxacine +++)

Pneumopathies et antibiothérapie inhalée

- Tobramycine, Colistine, ou Aztreonam
- Concentrations locales 100 fois supérieures à celles obtenues par voie IV
- Efficacité prouvée dans la mucoviscidose.
- **Pas de preuve de l'intérêt en-dehors de la mucoviscidose.**
- A considérer si :
 - XDR
 - Résistance modérée à la bêta-lactamine (CMI X 2-4)
 - Infection évolutive sous traitement
 - Cavitations
- Contre-indication = hypoxémie sévère : $PaO_2/FiO_2 < 200$

Bactériémies

- 4 % des bactériémies
- 3^{ème} position pour les BGN

Magill SS *et al.* NEJM 2014

Mortalité : 20-39 %

Thaden JT *et al.* Antimicrob Ag Chemother

Reconnaissance et contrôle de la source indispensables :

- Inconnue : 40 %
- Respiratoire : 25 %
- Urines : 19 %
- Cathéters
- Peau...

Méningites / Ventriculites

- **Privilégier (Carbapénème ou Ceftazidime) + Ciprofloxacine**
(ou fosfomycine 16-24 g/j)
- **Administrations intrathécales d'antibiotiques :**
 - Tobramycine : 5-20 mg/j
 - Amikacine : 30 mg/j
 - Colistine : 10-20 mg/j

Tunkel AR *et al.* Clin Infect Dis 2017

Remes F *et al.* J Neurosurg 2013

Pai S *et al.* QJM 2016

Gilbert B *et al.* J Crit Care 2017

Durées de traitement

- Conformes aux recommandations de durée de traitement pour les sites d'infection.
- Pas de modification du fait de l'implication de *P. aeruginosa*

Au total

- Contrôle de la source +++
- Bithérapie initiale sauf urines et infections sur KT (quand matériel enlevé)
- Le plus souvent monothérapie dès l'obtention de l'antibiogramme et le contrôle de l'infection
- Optimiser les posologies +++
 - **Fortes doses**
 - **Dose de charge**
 - **Perfusions prolongées ou continues**
 - **Pas d'adaptation à la fonction rénale pour les 24 premières heures**

- Merci pour votre attention