

Infections à *Pseudomonas aeruginosa*

Pr Hervé Dupont

Unité de Réanimation Polyvalente
Centre Hospitalier Nord, Amiens

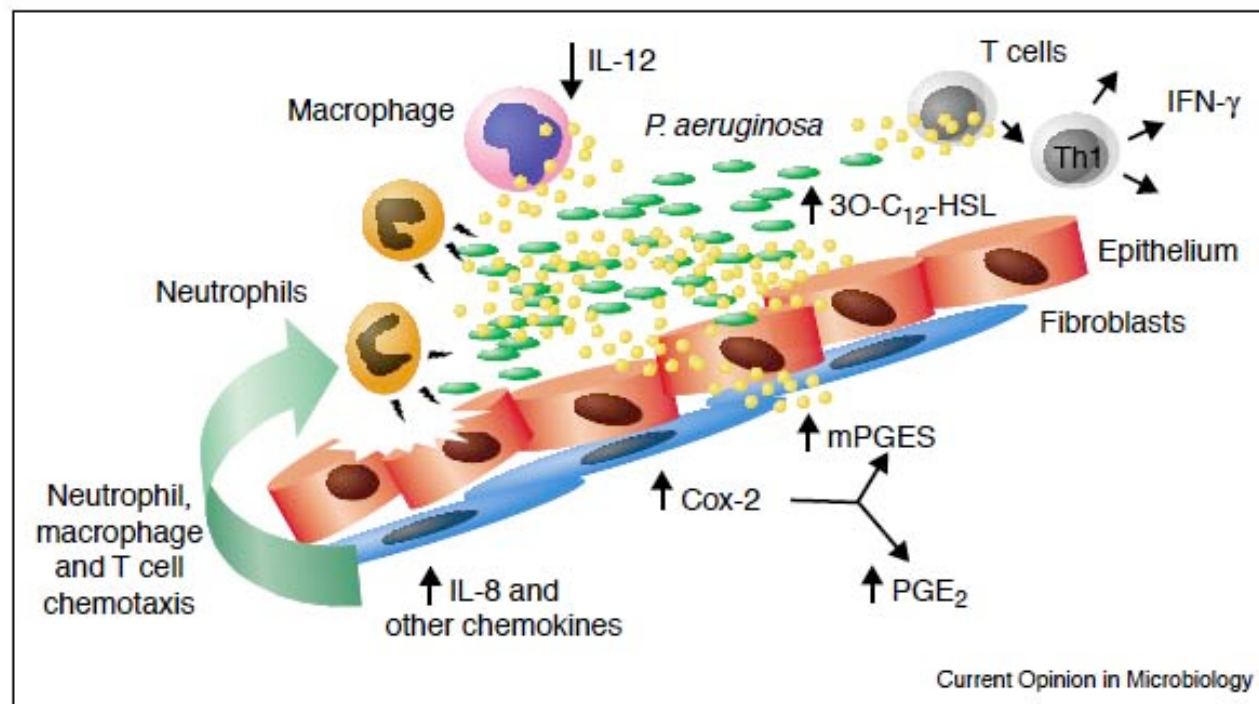


Les principaux points



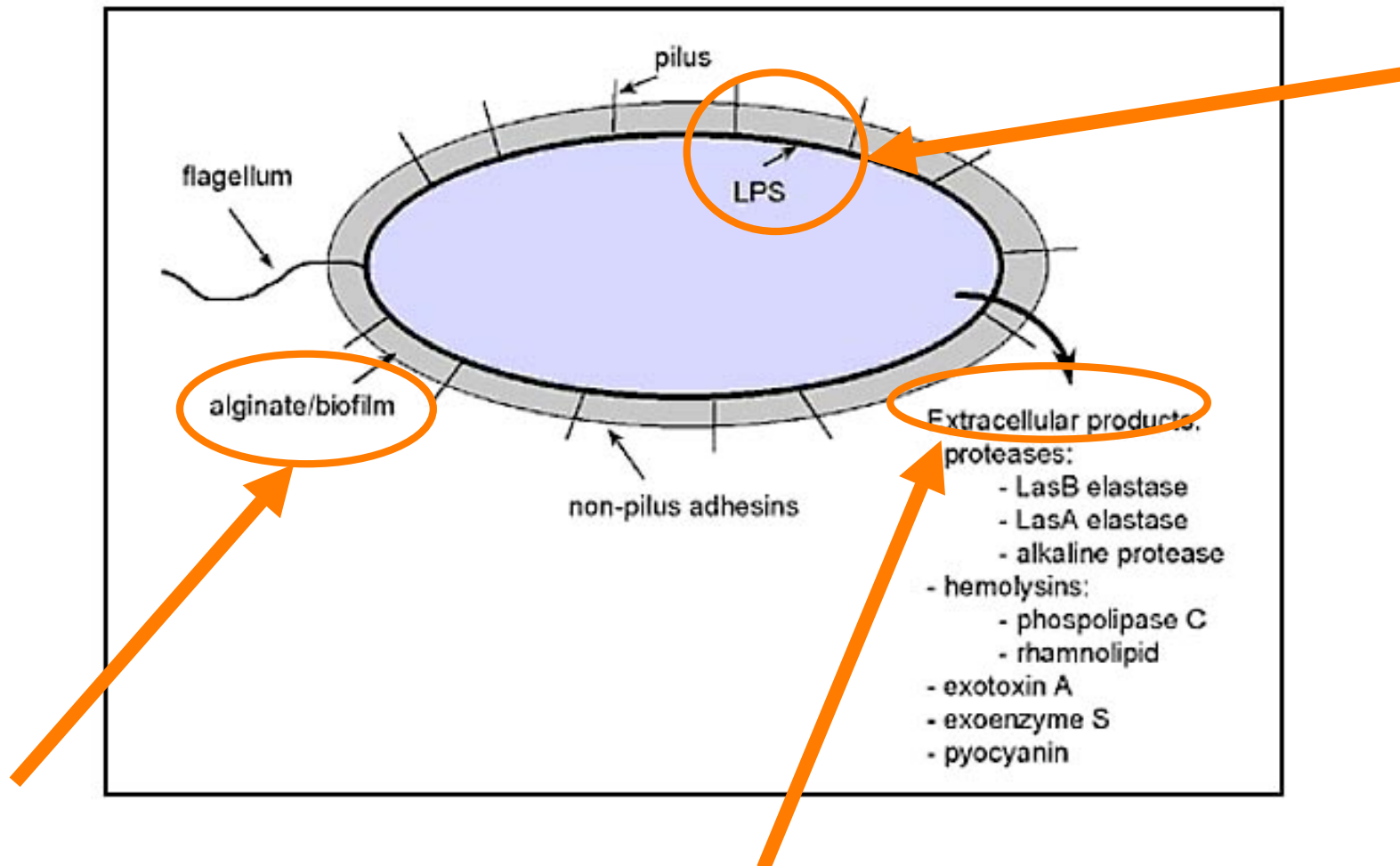
- **Écologie** : ubiquitaire, environnement, colonisation
- **particularités microbiologiques** : mécanismes de résistance, facteurs de virulence, biofilms,
- **les questions qui se posent :**
 - Fréquence, notion d'endémie, d'épidémie
 - Surmortalité
 - Relation antibiothérapie et résistance du *Pseudomonas*.

Quelques particularités bactériologiques



Proposed model of the effects of 3O-C₁₂-HSL on the host during *P. aeruginosa* infections. During many *P. aeruginosa* infections, the bacteria grow in a protected biofilm, where they produce high levels of the QS molecule 3O-C₁₂-HSL. This AHL interacts with host cells to stimulate the production of multiple inflammatory mediators. The induction of IL-8 and other chemotactic factors stimulates the migration of many different cell types to the site of infection; however, factors produced by cells such as neutrophils are unable to clear the infection and ultimately result in tissue destruction. The induction of other mediators, such as PGE₂, might also enhance this inflammatory process. 3O-C₁₂-HSL might also act as an immunomodulator by altering the production of various cytokines such as IL-12 and IFN- γ , which may effect the type of immune response induced during infection. mPGES, microsomal prostaglandin E synthase.

Facteurs de virulence multiples



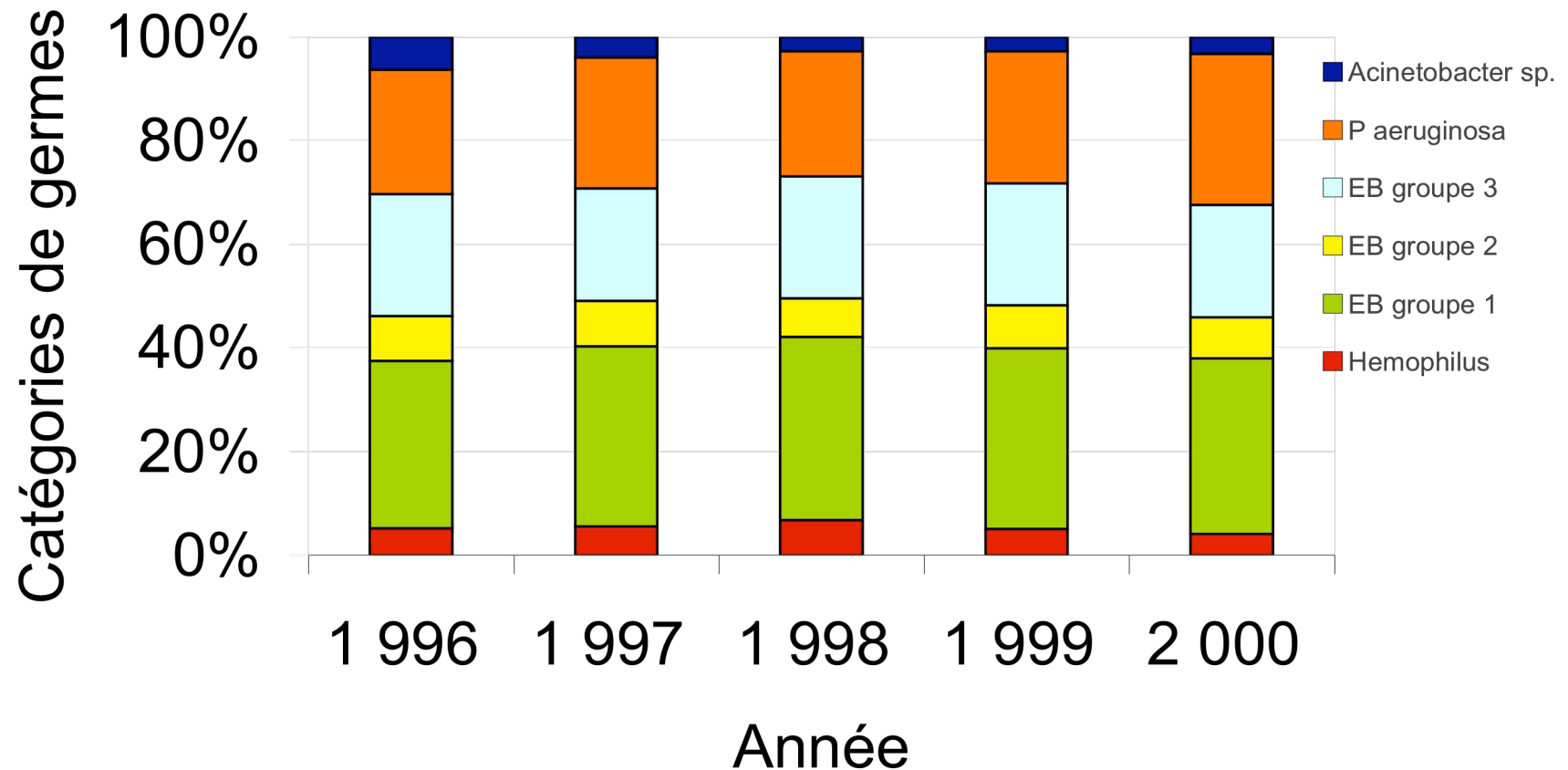
Pathologies multiples



- Infections respiratoires
 - mucoviscidose
 - pneumopathie nosocomiale
 - infections pulmonaires au cours du SIDA
- Urinaires
- Endocardites
- Bactériémies
- SNC, infections de l'oreille, oculaires, osseuses et articulaires, gastro-intestinales, de la peau et des tissus mous

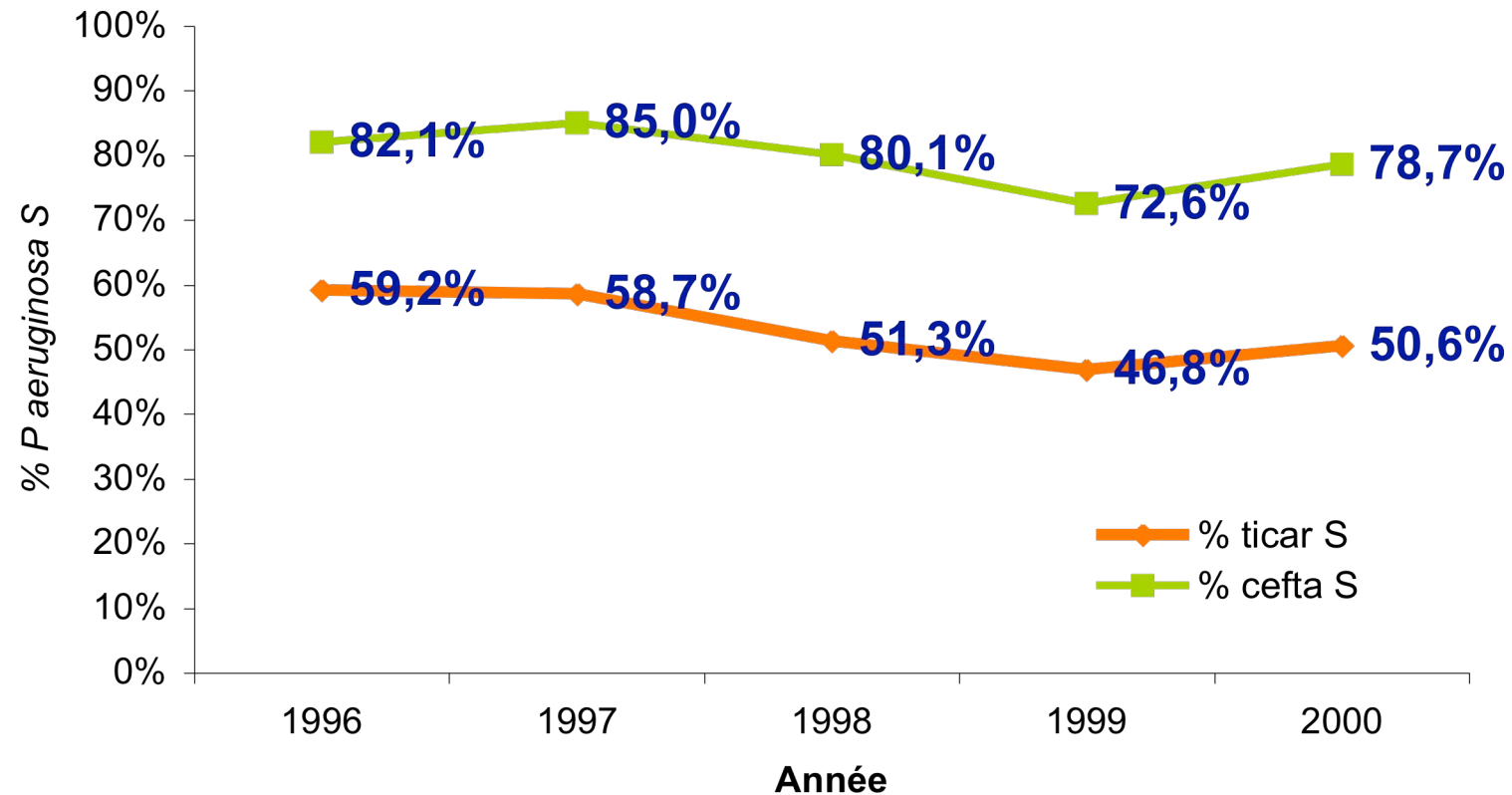
Fréquence en réanimation

4963 souches BGN, 24 % de P.aeruginosa



Source : Réseau Réa Sud Est C.CLIN Sud Est

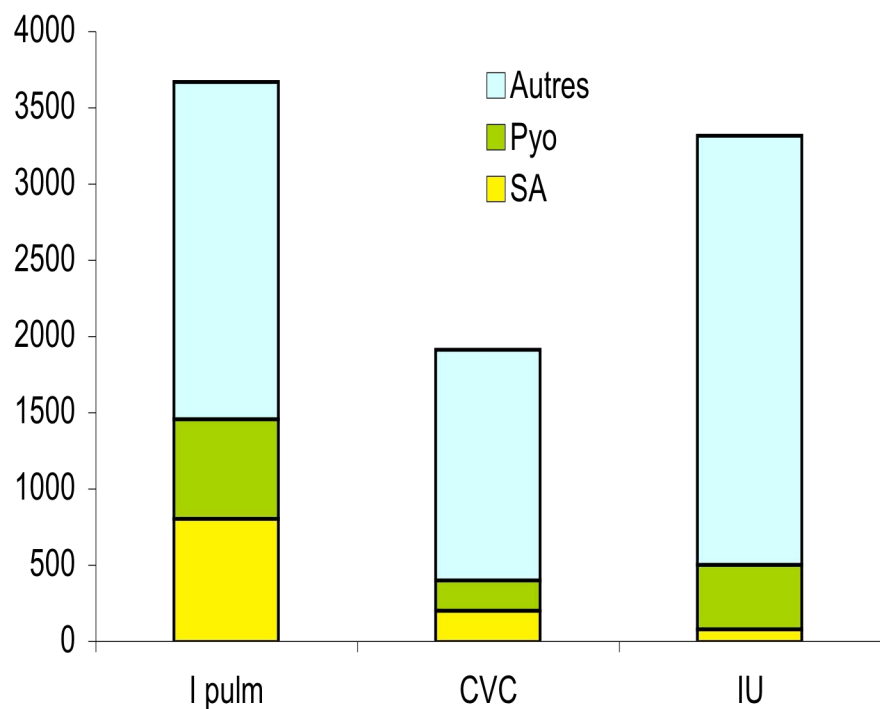
Profil de résistance



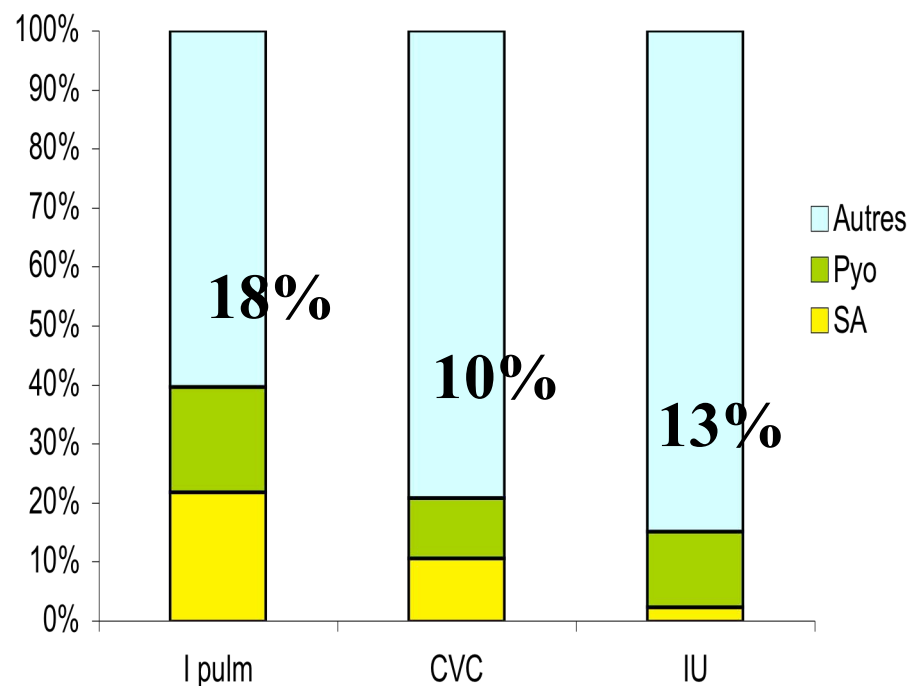
Source : Réseau Réa Sud Est C.CLIN Sud Est

Fréquence par site infectieux

Nombre



Proportion



Source : Réseau Réa Sud Est C.CLIN Sud Est

Fréquence des rechutes

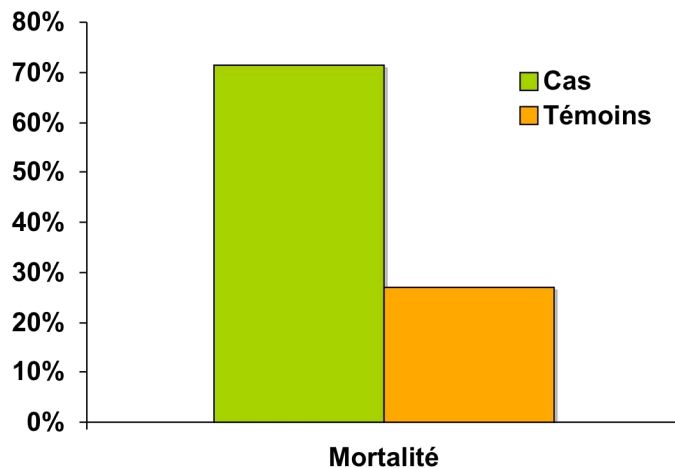


- cohorte prospective de 37 patients avec PAVM à *P aeruginosa*
- 33 survivants dont 6 avec épisodes multiples
- 5 / 6 : rechute avec la même souche (électrophorèse en champs pulsé)

Rello, AJRCCM 1998

Mortalité attribuable aux infections à P. aeruginosa

- Notion classique d'une surmortalité
- Mais difficulté : mettre en évidence le rôle spécifique du germe « noyé » dans le terrain
- Etude cas-témoins de 48 PAVM appariées sur l'âge, IGS 2, durée VM.

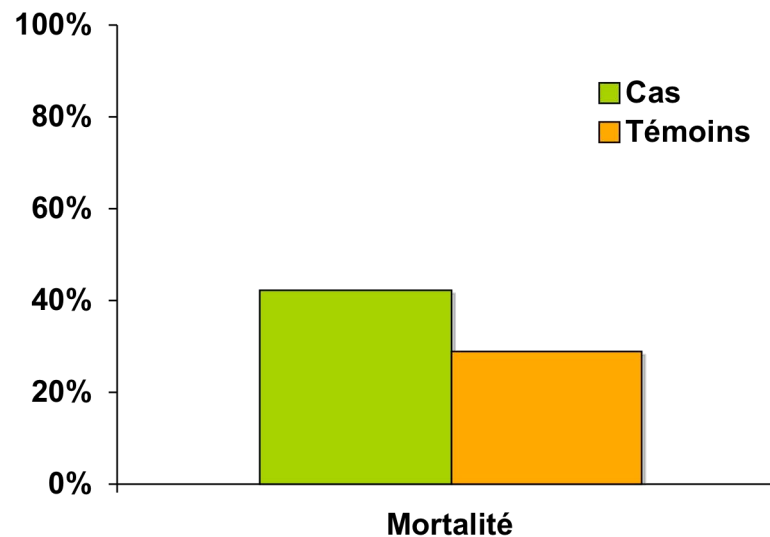


mortalité attribuable :
42,8 % (RR : 2,5)

Fagon, Am J Med 1993

Mortalité attribuable aux infections à *P. aeruginosa*

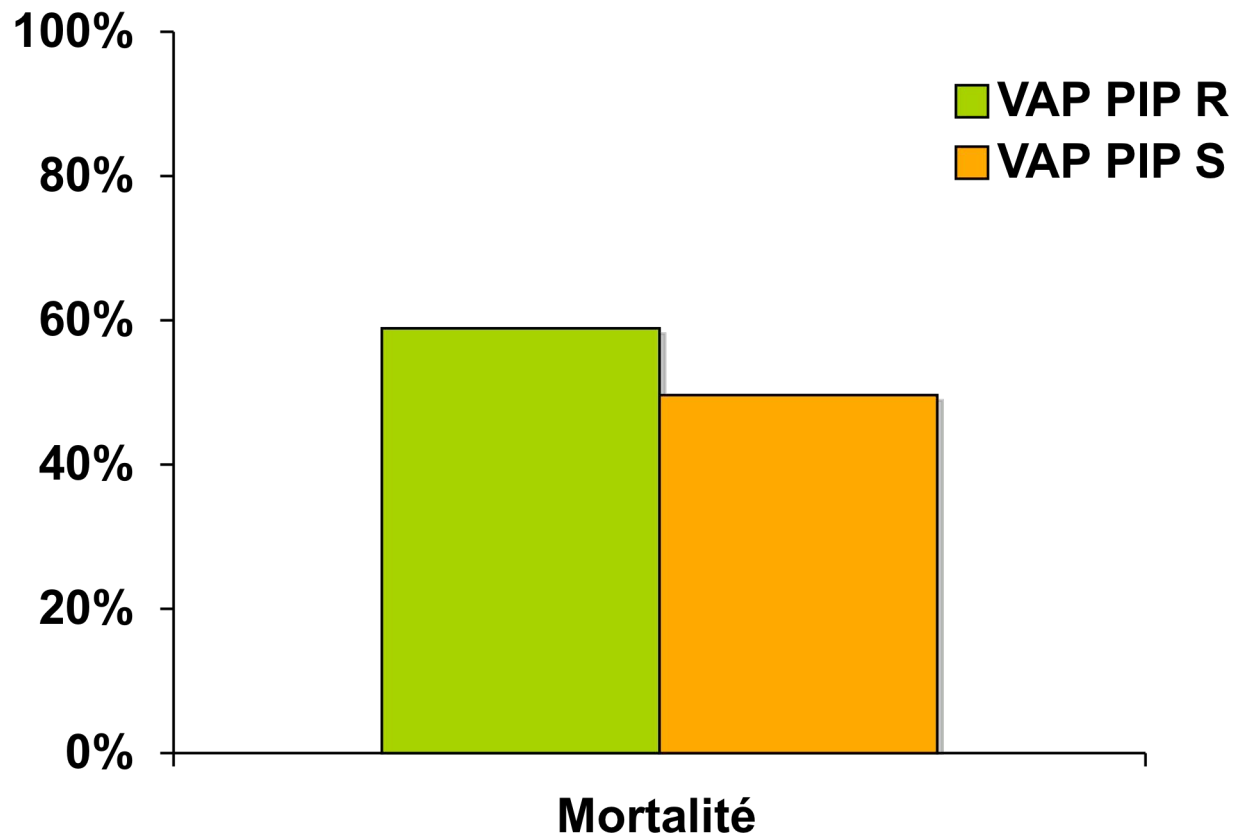
- 26 pneumopathies à *P aeruginosa*
- 52 témoins
- appariement sur age, APACHE II, diagnostic initial
- mortalité attribuable : 13,5 %



Rello, CID 1996

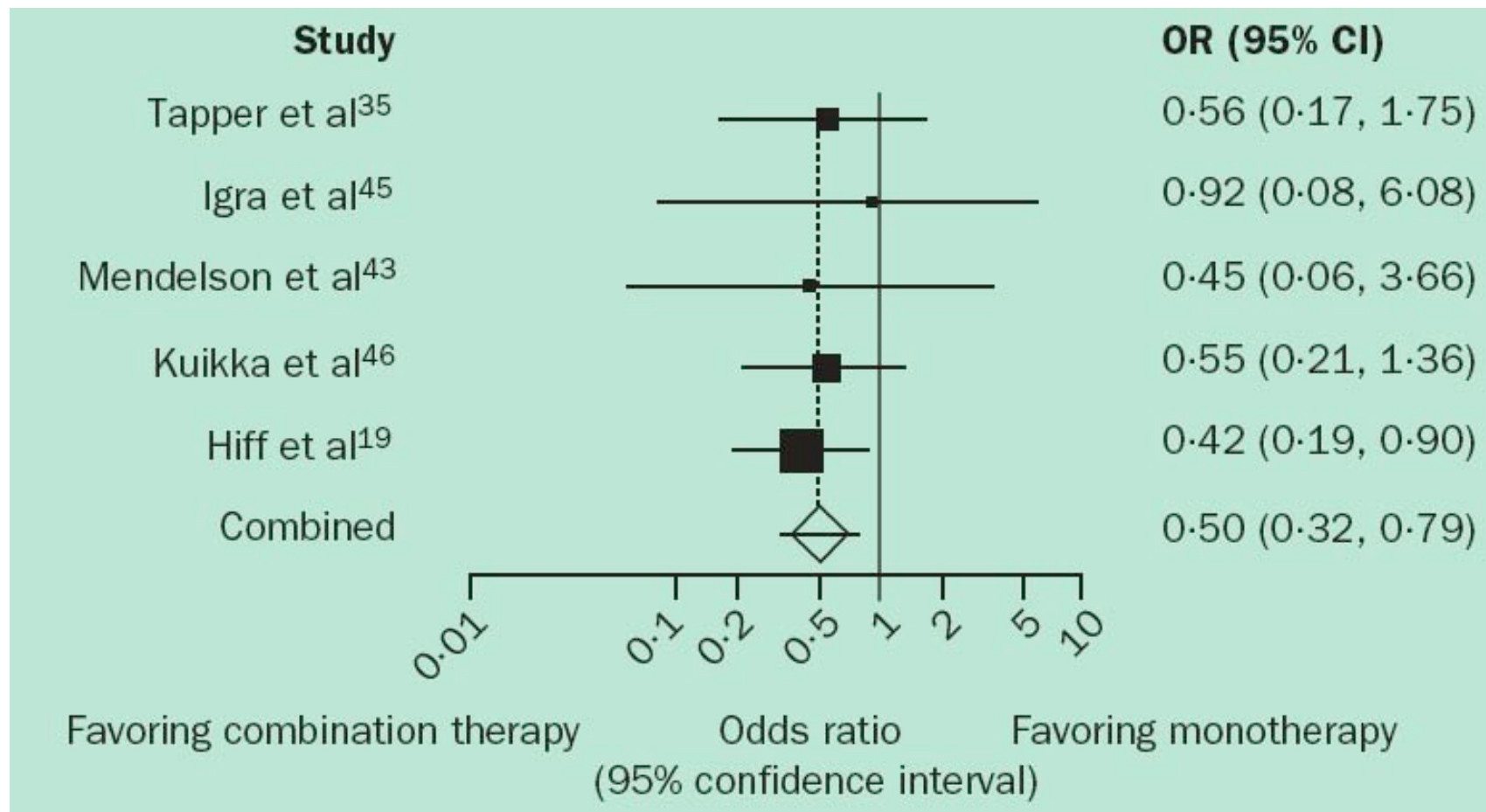
Le niveau de résistance de *P aeruginosa* entre-t-il en jeu ?

- PAVM à *P aeruginosa* R (34) ou S (101) à pipérilline



Trouillet, CID 2002

Bactériémies



Safdar, Lancet Infect Dis 2004

Plusieurs catégories de facteurs de risque



- FR classiques et non modifiables (age, sexe, maladies sous-jacentes, gravité initiale)
- Données sur le séjour (durée, réa, ATCD d'hospitalisation, dispositifs invasifs, chirurgie)
- antibiothérapie antérieure
- transmission croisée (biologie moléculaire)

ATB antérieure comme facteur de risque de résistance



- cohorte hospitalière (18 mois)
- 97 patients infectés à *P.aeruginosa* (35 cefta R)
- plus d'antibiotiques en nombre de molécules, mais pas en durée
- céphalosporine 1G et 3G, pipéracilline isolé ou combinés
- pas de transmission croisée (PGFE)

ATB antérieure comme facteur de risque de résistance

- Cohorte de 271 patients traités par ceftazidime / ciprofloxacin / piperacilline / imipénème
- Risque d 'émergence de résistance:

Antibiotic	Events (no./total Rx)		Multivariable model	
			HR (95% CI)	P value
Culturing score	NI		2.5 (1.1–6.0)	0.04
Aminoglycosides	13/77	17%	0.8 (0.4–2.0)	0.8
Ceftazidime	10/125	8%	0.7 (0.3–1.7)	0.4
Ciprofloxacin	12/98	12%	0.8 (0.3–2.0)	0.6
Imipenem	11/37	30%	2.8 (1.2–6.6)	0.02
Piperacillin	9/91	10%	1.7 (0.7–4.1)	0.3

^a Rx, treatment; CI, confidence interval; NI, not included.

Carmeli, AAC 1999

ATB antérieure comme facteur de risque de résistance

- PAVM à *P.aeruginosa* R (34) ou S (101) à pipérilline

Table 4. Multivariate analysis of risk factors for penicillin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia.

Risk factor	OR (95% CI)	<i>P</i>
Underlying medical condition that is rapidly or ultimately fatal	5.6 (2.0–16.2)	.001
Previous exposure to fluoroquinolone	4.6 (1.7–12.7)	.003
APACHE II score, per point accorded	0.8 (0.7–0.9)	<.001

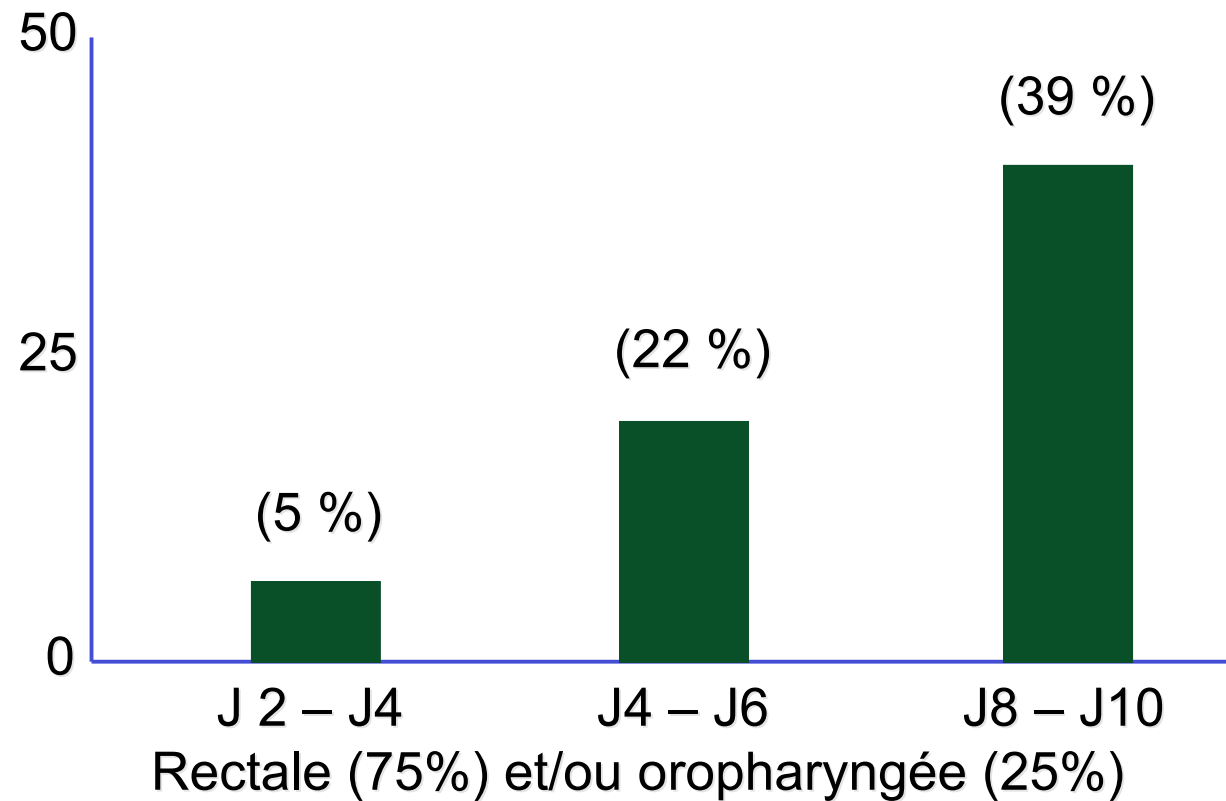
FdR colonisation admission

Risk factor	Multivariate analysis	
	OR (95% CI) *	P
Age (years)	1.02 (1.00–1.04)	0.05
Prior antibiotic therapy (previous month)		
Yes	2.32 (1.06–5.08)	0.036
No	1	
Unit origin before ICU admission		
Medical/re-education	1.17 (0.39–3.51)	0.78
ICU/surgical	2.94 (1.02–8.49)	0.046
No hospitalization before ICU admission	1	
Length of hospitalization before ICU	1.57 (1.19–2.07)	0.001
Primary diagnosis of infection on admission		
Yes	2.67 (1.08–6.60)	0.03
No	1	

- 269 patients de réa
- 17% colonisation à l'admission

Thuong, J Hosp Infect 2003

Evolution colonisation



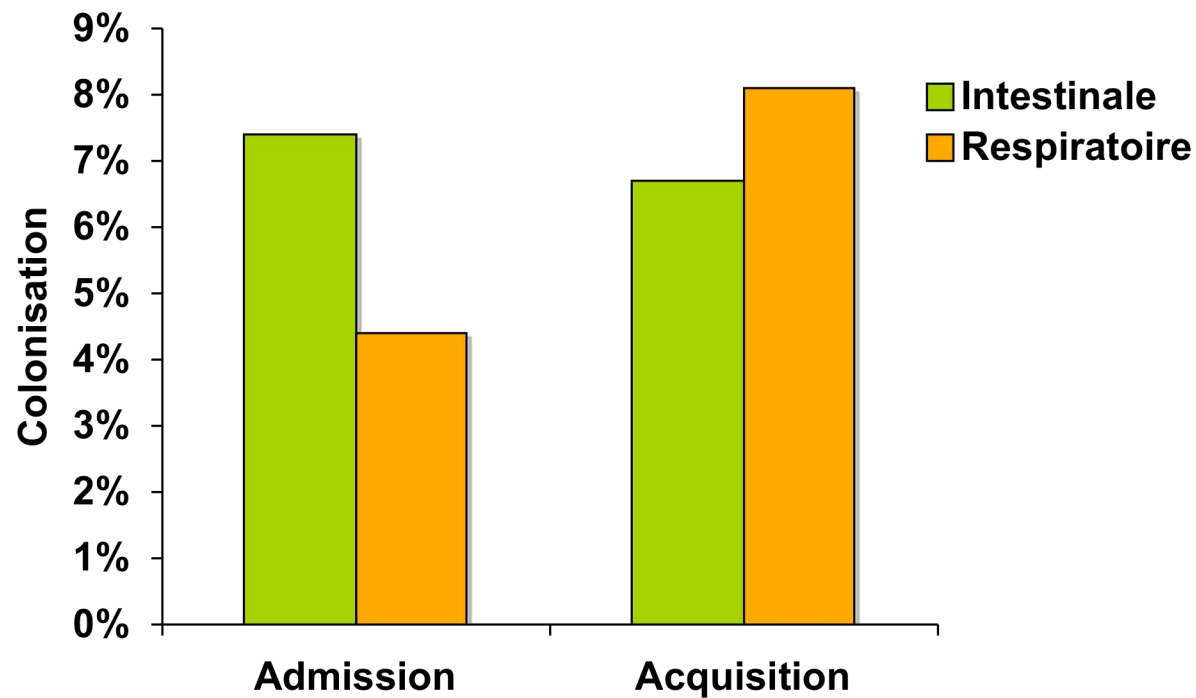
Acquisition P. aeruginosa et environnement



- Endogène: 21 cas/26 (81 %)
- Exogène: isolement préalable dans l'environnement du patient : 5 pts (3 et 2)
- Souche épidémique (serotype O:11) dans l'unité 1 au niveau des lavabos de 4 chambres (12 patients)
 - 3 fois responsable d'une colonisation ou pneumopathie

Transmission croisée faible

- colonisation chez 297 patients
- 44 génotypes différents, 6 transmission croisées



Bonten, AJRCCM 1999

Mécanismes de Résistance aux b-lactamines chez *Pseudomonas aeruginosa*



Résistance et sensibilité naturelles de P. aeruginosa

Résistance :

- **aminopénicillines ; aminopénicilline/a. clavulanique**
- **C1G, C2G**
- **certaines C3G (céfotaxime, ceftriaxone)**

Sensibilité naturelle:

- **carboxypénicillines (ticarcilline)**
- **uréidopénicillines (pipéracilline)**
- **certaines céphalosporines (ceftazidime, cefsulodine, céfépime, cefpirome)**
- **monobactames (aztréonam)**
- **carbapénèmes (imipénème)**

Résistance acquise : mécanismes enzymatiques



- **Hyperproduction de céphalosporinases**
- **Pénicillinases dites transférables**
- **b-lactamases à spectre élargi inhibées par l'acide clavulanique**
- **Carbapénèmases**

Résistance acquise : mécanismes de nature non enzymatique



- **Déficit en porine D2 : résistance isolée à l'imipénème**
- **10-15 % des souches**

Les carbapénèmases



- **Enzymes chromosomiques ou plasmidiques (IMP et VIM)**
- **1ère description Japon 1990. 1,7 % de souches de *P. aeruginosa*, enquête nationale Japon 1997**
- **Résistance à toutes les b-lactamines sauf à l'aztréonam**

Phénotypes de résistance aux b-lactamines et mécanismes de résistance

	Pénicillinase	Céphalosporinase hyperproductive	β LSE	Carbapénémase	Efflux (oprM)	Perte de porine D2
Ticarcilline	R	R	R	R	I	S
Pipéracilline/ tazobactam	I/S	R	S*	R	S	S
Ceftazidime	S	I/R	R	R	S	S
Céfépime	S	I	R	R	I/S	S
Imipénème	S	S	S	R	S	R
Fréquence	+++	++	+/-	+/-	+	++

Stratégie thérapeutique



QUELLES MOLECULES?



BETA-LACTAMINES ANTI -PYOCYANIQUE

- ➔ carboxy (**ticarcilline**), ureidopénicillines(**pipéracilline**)
 - ➔ + inhibiteur de bêta-lactamase (**ac clav** ou **tazobactam**)
 - ➔ céphalosporines: **ceftazidime**, **céfépime**
 - ➔ carbapénèmes: **imipénème**
 - ➔ monobactame: **aztréonam**
- ➔ 8 choix possibles

QUELLES MOLECULES ?



AMINOSIDES

➡ tobramycine, amikacine, gentamicine

FLUOROQUINOLONE

➡ ciprofloxacin

AUTRES

➡ polymyxine, fosfomycine, rifampicine

QUELLE STRATEGIE PROBABILISTE?

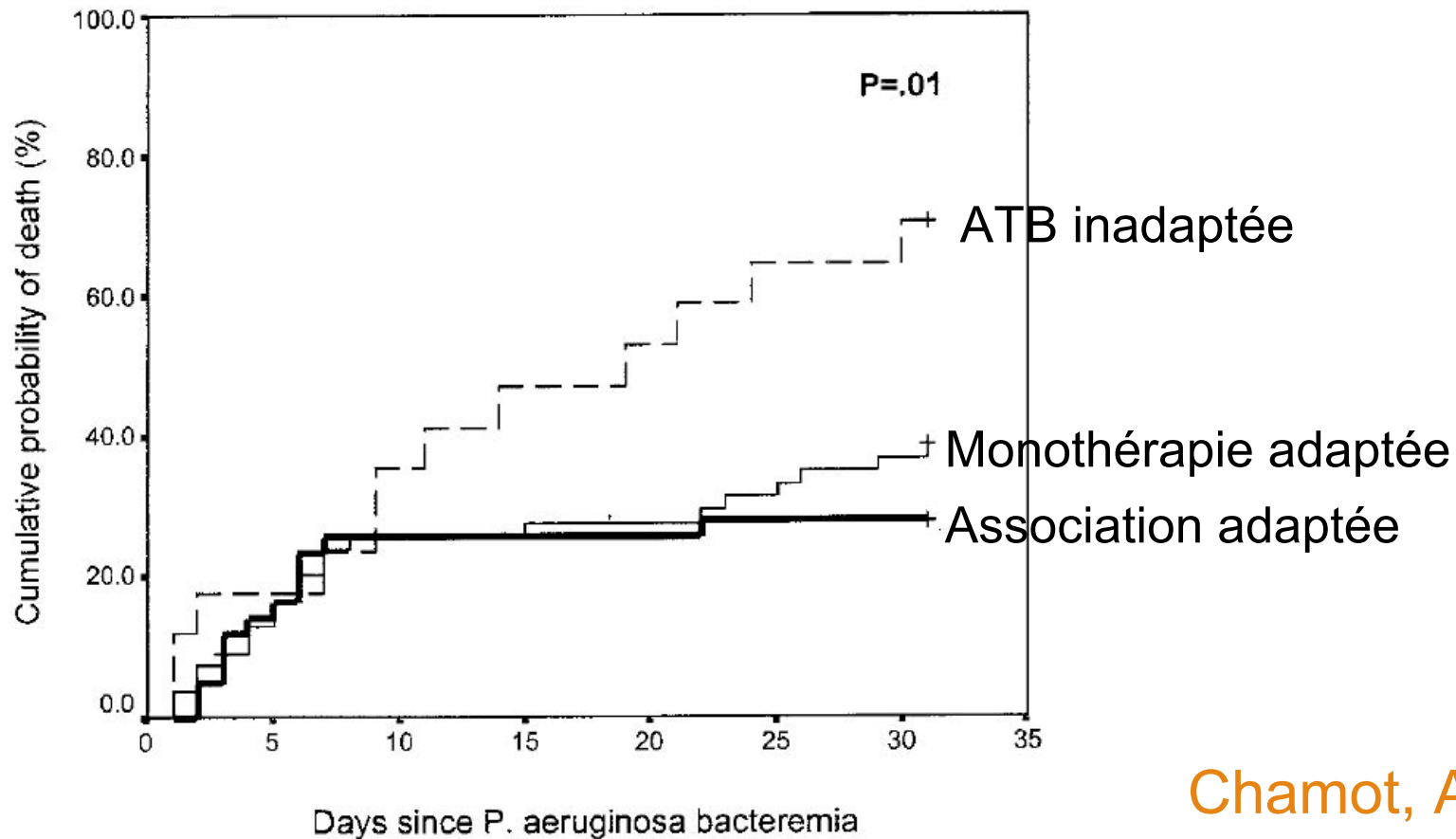


**Une antibiothérapie précoce adaptée
diminue la mortalité +++**

- Effet **inoculum** (10^5 à 10^8 ufc/ml),
- Risque de **sélection mutants R** sur inoculum lourd (20% Pyo et péni à large spectre ou C3G)
- **FORTE BACTERICIDIE INITIALE POUR
DIMINUER L'INOCULUM BACTERIEN**

Type de traitement ATB

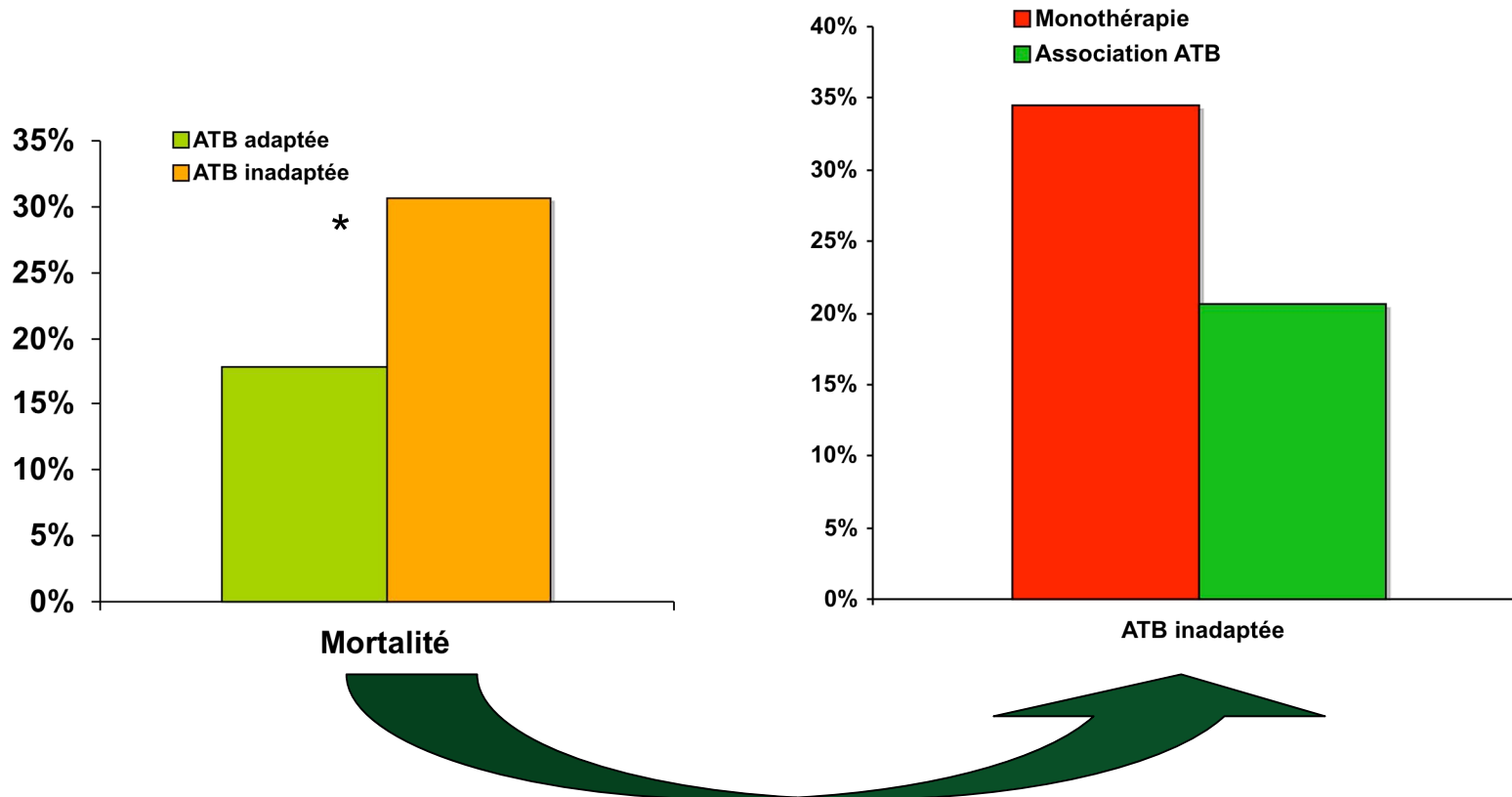
- Etude rétrospective de 115 patients avec une bactériémie à *P. aeruginosa*



Chamot, AAC 2003

Type de traitement ATB

- Etude rétrospective de 305 patients avec une bactériémie à *P.aeruginosa*



Micek, AAC 2005

QUELLE STRATEGIE PROBABILISTE



**Bithérapie bactéricide avec ATB Conc dép +
Temps Dép +++**

↓ risque de sélection mutants R:

■ $10^{-7} \times 10^{-7} = 10^{-14}$ Pyo résistant imipénème
ET ciprofloxacin; CIIIG + aminoside =
diminution /3 risque mutants CIIIG (théorique)

→ restaure l'activité de la β lactamine Temps-
dép associée à l'ATB Conc dép

QUELLE BITHÉRAPIE PROBABILISTE ?

Aminoside ou ciprofloxacin + β lactamine ?

→ **Aminoside + β lactamine +++**

→ car bactéricidie rapide Conc dép et absence de recroissance secondaire et moindre risque de résistance à l'aminoside qu'à la ciprofloxacin (50% S)

→ **Quel aminoside ?**

→ tobramycine le + actif, R amikacine = tobra (60% S),
SPECTRE = **amikacine**

→ **Quelle β lactamine ?** facteurs de risque « locaux » de R aux différentes β lactamines?

QUELLE BETA-LACTAMINE EN TRAITEMENT PROBABILISTE?



→ Histoire épidémiologique « récente et facteurs de risque de R aux différentes β lactamines?

→ La « **BASE** » de sensibilité en Réa:

→ Ticarcilline +ac clav = 40%; céfépime = 50%,
aztréonam 50%

→ Pipéracilline = 60%;

➡ **Pipéracilline +tazobactam = ceftazidime
= imipénème = 70%**

QUEL(S) TRAITEMENT(S) POUR P. AERUGINOSA ?



TRAITEMENT PROBABILISTE

a- Avec Risque de Souche Sauvage

- Ceftazidime
- Piperacilline ± Tazobactam
- Imipénème
- + Amikacine / Tobramycine / Ciprofloxacin

b- Avec Risque de Pense / Case hyperproduite

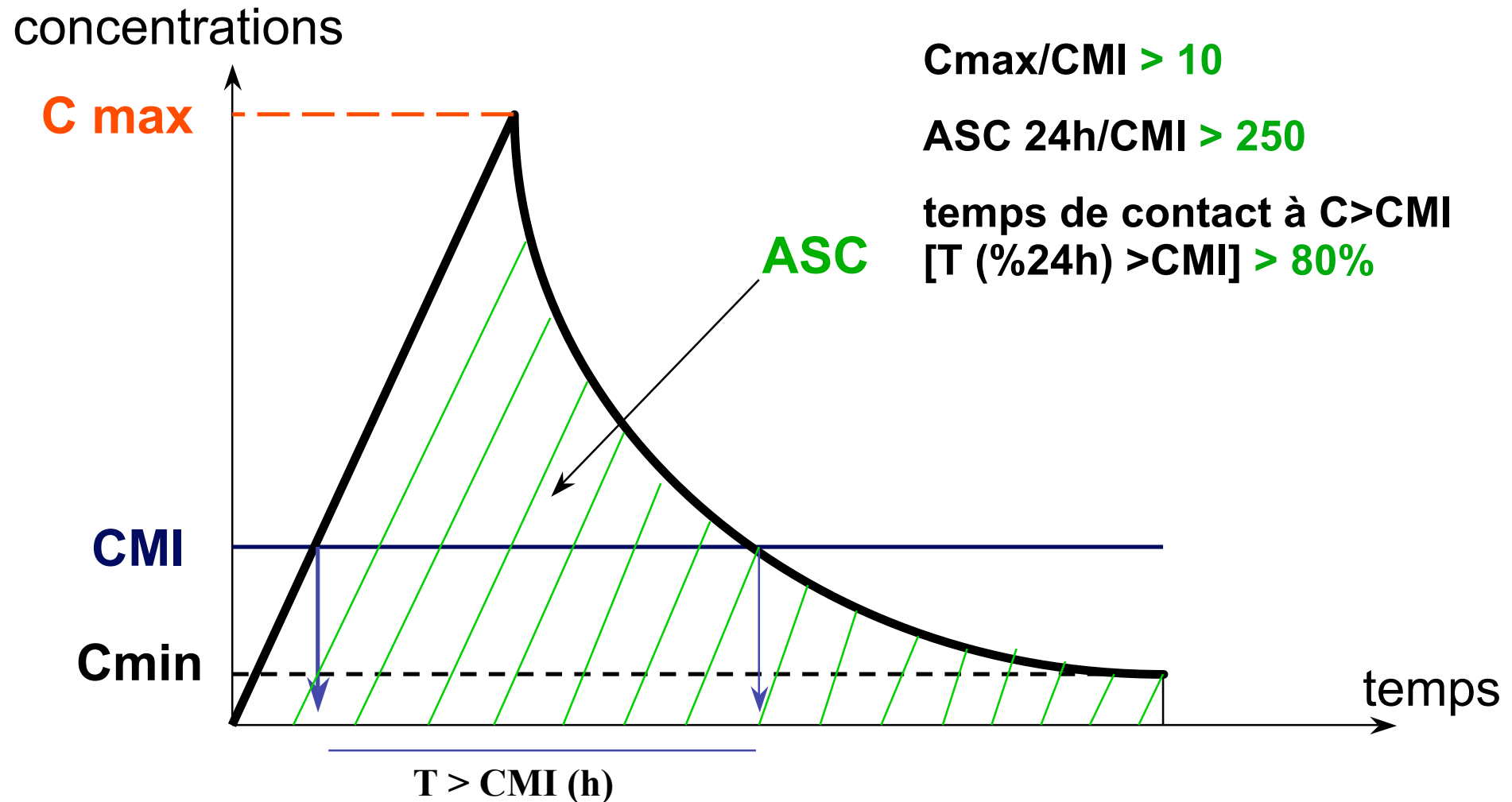
- Imipénème
- + Amikacine / Tobramycine / Ciprofloxacin

PK - PD en Réanimation

SIRS, dysfonction du tube digestif,
ventilation mécanique, insuffisance rénale
dysfonction hépatique, interactions
médicamenteuses, induction enzymatique,
fixation protéique

- **VARIABILITE** et risque de **SOUS-DOSAGE +++++**
- V_d augmenté ($\times 2$ à 4) = C_{max} diminuée
- Demi-vie ($\times 2$ à 3) = C résiduelle augmentée

Paramètres PK/PD pour *P.aeruginosa*



COMMENT ADMINISTRER UN AMINOSIDE ? ONCE A DAY +++



- Bactéricidie **conc-dépendante** même sur Pyo en croissance lente, $\text{pic/CMI} \geq 8$ à 10
- Phénomène de **R adaptative** (effet 1ère dose): réduction réversible de la vitesse de bactéricidie et de l'EPA
- Risque +++ **mutants R** = $\text{pic/CMI} \geq 8$ à 10 = DOSE FORTE: 6 à 7 mg/kg tobra (pic: 20 à 30); 25 mg/kg amik (pic: 60/80 mg/l)
- **Effet post-antibiotique** (t entre C ser < CMI et recroissance bactérienne): 2 à 4h *in vitro*, x2 à 10 *in vivo*
- **moins** de toxicité rénale/auditive, **meilleure** efficacité
- **DOSE UNIQUE FORTE**

COMMENT ADMINISTRER LA CIPROFLOXACINE?

- ➡ Bactéricidie **concentration-dépendante**, EPA modéré
- ➡ Objectifs Pk/Pd: **$AUC/CMI \geq 250$** et **$pic/CMI \geq 10$**
- ➡ Avec la posologie maximale de **400 mg toutes les 8h IV**, il faut que la **CMI** du *P.aeruginosa* que l'on traite **$\leq 0,25 \text{ mg/l}$** (CMI 50% = 0,25 / CMI 90% = 2 mg/l)....

➡ ASSOCIATION INDISPENSABLE

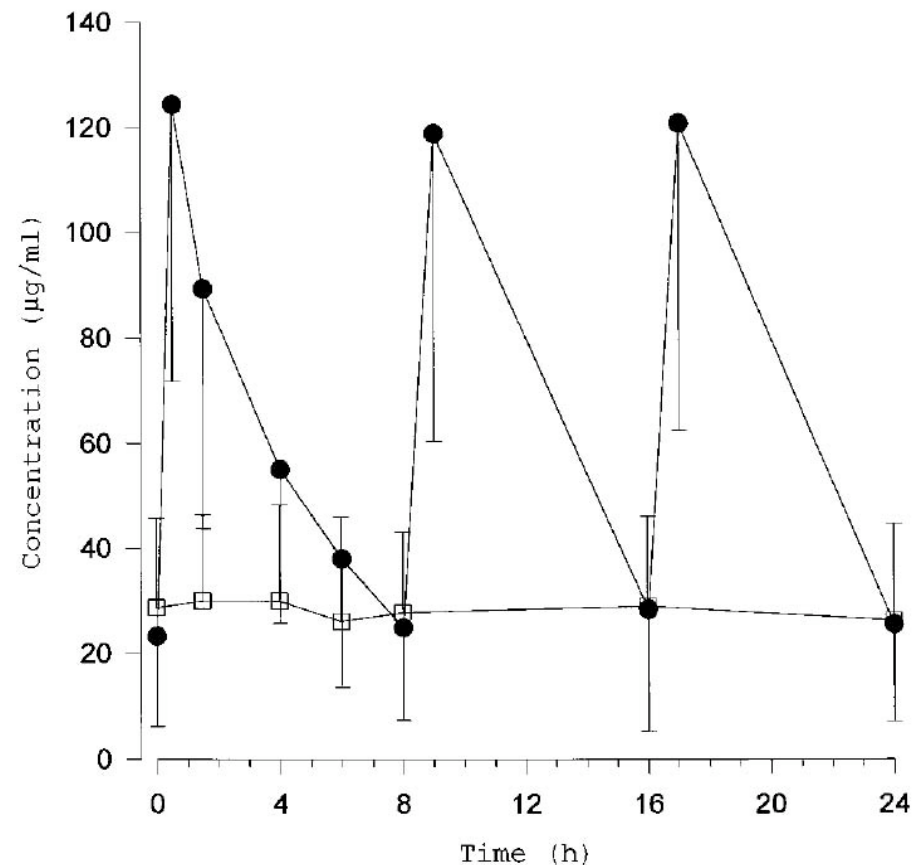
Objectifs PK/PD pour une β -lactamine?



- *Infections communautaires banales* (CMI basses, pas de neutropénie):
 - 50 à 60% du temps ou la Concentration circulante ATB > CMI
- *Infections sévères à P.aeruginosa* (CMI élevées, inoculum fort, biofilm, variabilité PK/PD..):
 - 100% du temps pendant lequel la Concentration ATB circulant est > 5 fois la CMI

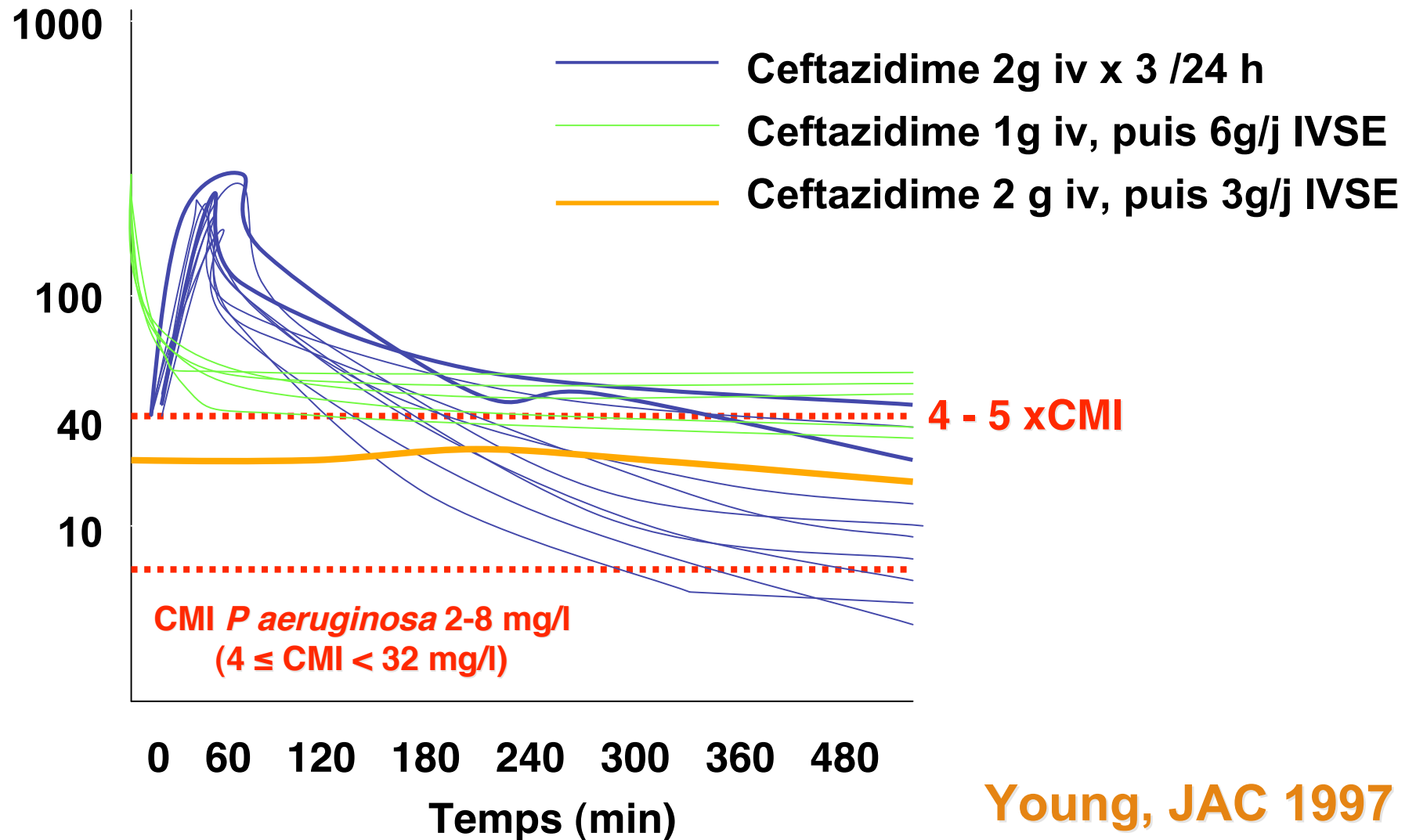
Ceftazidime: mode administration

- Dose de charge de 2 g IVL toujours: état d'équilibre et saturation rapide du compartiment tissulaire
- Equivalence clinique et PK/PD entre bolus de 2g toutes les 8h vs 3g en perfusion continue avec des Concentrations résiduelles de 25 à 30mg/l



Benko, AAC 1996

Ceftazidime: mode administration



Comment administrer les autres β -lactamines ?



- 1) ***Imipénème***: Bactéricidie temps (conc) dépendante avec EPA (2h), peu d'effet inoculum: **1g toutes les 8h**
- 2) ***Pipéracilline-tazobactam***: Bactéricidie temps-dépendante, effet inoculum, pas d'EPA: **4g toutes les 6h minimum**
- 3) ***Céfépime***: Bactéricidie temps (conc) dépendante, EPA, peu effet inoculum: **2g toutes les 8h**

QUEL(S) TRAITEMENT(S) POUR P. AERUGINOSA ?



INFECTION DOCUMENTE J3/5= « désescalade »

a- *Souche Sauvage ou Perte Porine D2*

- **Pipéracilline (ticar)** (ciprofloxacine)

b- *Souche Pase*

PSE :- Ticarcilline + acide clavulanique

- **Piperacilline + tazobactam**

OXA :- Ceftazidime ou aztréonam

QUEL(S) TRAITEMENT(S) POUR P. AERUGINOSA ?



c- Souche Case Hyperproduite

- **Imipénème**

- + **Tobramycine**/Amikacine/Ciprofloxacine

d- Souche « multi-R »

- Ceftazidime (IV continue) + amikacine
± **Fosfomycine / Rifampicine**,

- **Colistine IV** / aérosol ultrasonique
amikacine...

Et la Colimycine?



- **60 cas d'infections nosocomiales**
 - 21 *P. aeruginosa*, 39 *A. Baumannii* avec des souches résistantes à tous les ATB (β lact., aminosides, FQ)
 - pneumopathies 33 %, inf. urinaires 20 %, bactériémies 15%
 - **Colistine IV 2.5 à 5 mg/kg/j en 2-3 inj. pendant en moyenne 12.5 j**
- **Evolution favorable : 58 %**
 - moins bonne pour pneumopathies (25 %)
 - altération fonction rénale chez 27 % des patients avec fonction rénale initiale normale et chez 58 % des patients avec IR

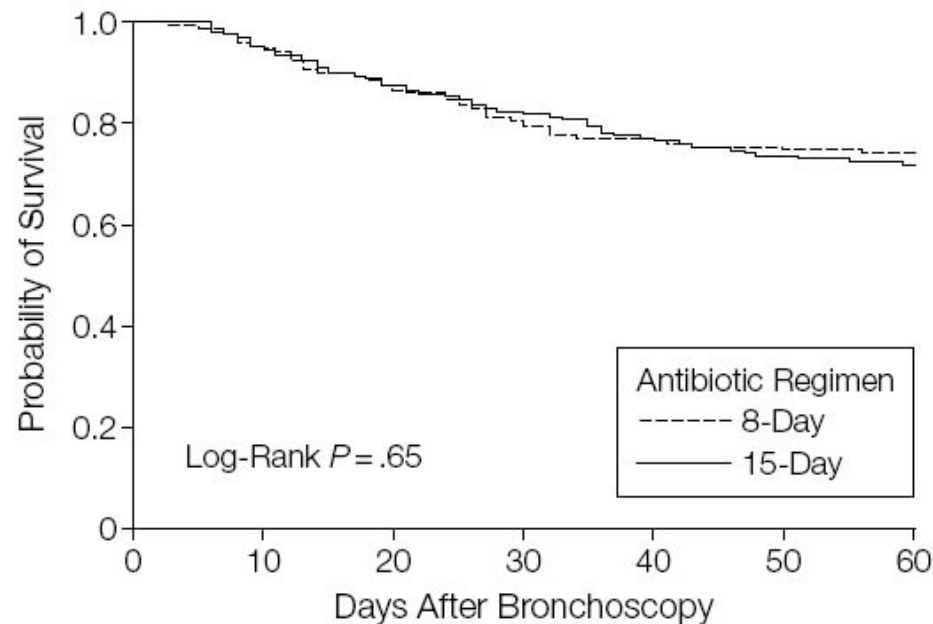
QUELLE DUREE DE LA BITHÉRAPIE INITIALE?



- ➔ Quand l'inoculum devient **< 10⁵ ufc/ml**, le risque de sélection de mutants R est écarté **et** la β lactamine est devenue pleinement active.
- ➔ Quand l'antibiogramme est récupéré et que l'antibiothérapie est adaptée
- ➔ En pratique, arrêt de l'aminoside après 1 ou 2 injections (Résiduel ++). Ciprofloxacine?

QUELLE DUREE DE TRAITEMENT ?

Etude prospective randomisée 8j vs 15j pneumopathies nosocomiales avec un traitement ATB initial adapté incluant 401 patients



	No. at Risk						
8-Day Antibiotic Regimen	197	187	172	158	151	148	147
15-Day Antibiotic Regimen	204	194	179	167	157	151	147

Chastre, JAMA 2003