

Antibiothérapie des infections à *Pseudomonas aeruginosa*

Vanina MEYSSONNIER¹ & Nahéma ISSA²





¹CRIOA, GH Diaconesses Croix Saint Simon, Paris

²Réanimation médicale et maladie infectieuses, CHU Bordeaux

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : Vanina MEYSSONNIER





Titre : Antibiothérapie des infections à *Pseudomonas aeruginosa*

-  Consultant ou membre d'un conseil scientifique OUI NON
-  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents OUI NON
-  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations OUI NON
-  Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique OUI NON

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : Nahéma ISSA

Titre : traitement des infections à *Pseudomonas*

-  Consultant ou membre d'un conseil scientifique OUI NON
-  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents OUI NON
-  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations OUI NON
-  Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique OUI NON

Pseudomonas aeruginosa : généralités

- BGN non fermentaire (bacille pyocyanique) opportuniste
- Un des principaux responsable d'infections nosocomiales
 - 1^{er} responsable de pneumonies : 70% mortalité
 - 2^{ème} responsable d'infections urinaires sur sonde : < 5% mortalité
 - 2^{ème} BGN responsable de chocs septiques
 - représente 5% des bactériémies du neutropénique avec morbi-mortalité record (RR = 5 contre 1 pour SCN)
 - colonise les plaies chroniques, l'arbre respiratoire des BPCO (7 à 23%) et des mucoviscidoses



MULTIDRUG-RESISTANT *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

THREAT LEVEL **SERIOUS**



32,600
Estimated cases
in hospitalized
patients in 2017



2,700
Estimated
deaths in 2017



\$767M
Estimated attributable
healthcare costs in 2017

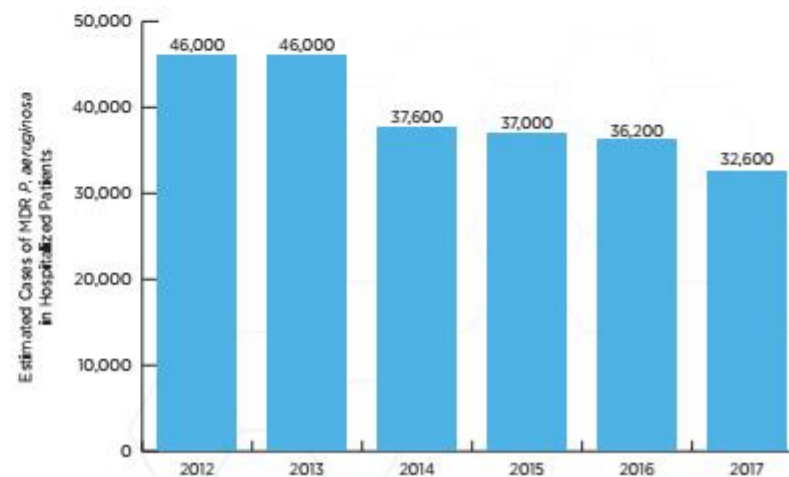
Pseudomonas aeruginosa (*P. aeruginosa*) causes many types of healthcare-associated infections, including pneumonia, bloodstream infections, urinary tract infections, and surgical site infections.

WHAT YOU NEED TO KNOW

- *P. aeruginosa* infections usually occur in people in the hospital or with weakened immune systems. It is particularly dangerous for patients with chronic lung diseases.
- Some types of multidrug-resistant (MDR) *P. aeruginosa* are resistant to nearly all antibiotics, including carbapenems.
- Two to 3% of carbapenem-resistant *P. aeruginosa* carry a mobile genetic element that makes a carbapenemase enzyme. This enzyme makes carbapenem antibiotics ineffective. Mobile genetic elements are easily shared between bacteria, rapidly spreading resistance that destroys these important drugs.

CASES OVER TIME

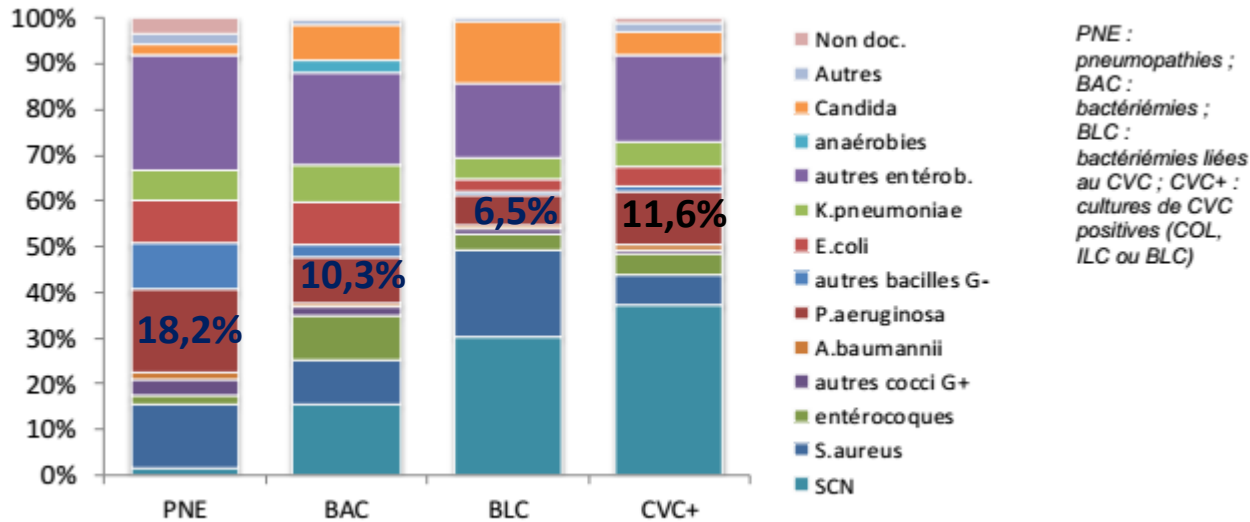
Continued infection control and appropriate antibiotic use are important to maintain decreases in MDR *P. aeruginosa* infections.



U.S. Department of
Health and Human Services
Centers for Disease
Control and Prevention

Pseudomonas aeruginosa en réanimation

Répartition des micro-organismes selon les sites isolés



Indicateur de résistance aux antibiotiques

Micro-organisme	Indicateur	n	n'	%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (2 089)	Pipéracilline/tazobactam	2 049	573	28,0
	Ceftazidime	2 050	442	21,6
	Carbapénème	2 044	401	19,6
	Colistine	1 459	43	2,9
	PanR probable	2 015	32	1,6
	confirmé	2 015	9	0,4

% de souches sensibles

	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (1468)			
	Pell	Sud	Ped	St A
Nbre de souches	728	491	112	137
Pénicilline G				
Oxacilline				
Ampicilline				
Amp+Ac. clav.				
Ticarcilline	75	73	77	79
Tic+Ac. clav.	75	72	77	77
Pipé+Tazob.	81	78	82	85
Céfalexine				
Aztréonam	75	73	78	77
Ceftriaxone				
Ceftazidime	86	82	83	87
Céfépime	86	81	80	87
Ertapénème				
Imipénème	81	78	79	92
Méropénème	79	75	72	85

Message 1
Connaitre son épidémiologie



Cas n°1: Jacques, 69 ans

- Admis en réanimation le 30/07/2020 pour choc septique
- Antécédents :
 - PPR sous corticothérapie à 15mg/j au long cours
 - Mélanome du scalp métastatique sous double immunothérapie IPILIMUMAB + NIVOLUMAB
 - Colite sous IT traitée par corticoïdes puis REMICADE il y a 10 jours
- A l'examen : PA : 60/20, Fc = 80/min, Sat 97% , T =39,8°C
 - Dermohypodermite membre inférieur droit/ ulcération jambe droite
 - Piccline non inflammatoire
- Bilan biologique:
 - GB = 21G/L dont PNN = 19,5G/L et CRP = 329 mg/L
 - Lactates = 2,3 mmol/L
 - Hémocultures positives à *Pseudomonas aeruginosa*

Jacques, 69 ans: traitement

- Je débute une antibiothérapie par CARBAPENEME seule
- Je débute une antibiothérapie par PIPERACILLINE-TAZOBACTAM seule
- J'enlève son Piccline
- L'association initiale à un aminoside est indiquée
- En cas de bactériémie à *Pseudomonas* : je traite 7 jours après ablation du cathéter
- C'est du *Pseudomonas*, une bithérapie est nécessaire pendant 14 jours

Jacques, 69 ans: traitement

- Je débute une antibiothérapie par CARBAPENEME seule
- Je débute une antibiothérapie par PIPERACILLINE-TAZOBACTAM seule
- J'enlève son Piccline
- L'association initiale à un aminoside est indiquée
- En cas de bactériémie à *Pseudomonas* : je traite 7 jours après ablation du cathéter
- C'est du *Pseudomonas*, une bithérapie est nécessaire pendant 14 jours

Jacques 69 ans: traitement

Son traitement

- Ablation de son picline
- PIPERACILLINE-TAZOBACTAM

+ une injection d'AMIKLIN

- NORADRENALINE
- Soins locaux intertrigo
- 7 jours de traitement au total

Pseudomonas aeruginosa

Ticarcilline	Sensible
Pipéracilline	Sensible
Ticarcilline+ac.clavulanique	Sensible
Pipéracilline+Tazobactam	Sensible
Ceftriaxone	Résistant
Ceftazidime	Sensible
Céfépime	Sensible
Aztreonam	Sensible
Imipénème	Résistant
Méropénème	Résistant

AMINOSIDES

Tobramycine	Sensible
Gentamicine	Sensible
Amikacine	Sensible

QUINOLONES

Ciprofloxacine	Sensible
Lévofloxacine	Sensible

Commentaires:.

Béta-lactamines: Perte de porine OprD2.

Facteurs de risque d'infection à *Pseudomonas*

PATIENT RISK FACTORS

**CRITICALLY ILL
OR
SEPTIC SHOCK**

**AND/
OR**

Associated Comorbidities:

- Diabetes
- COPD
- Moderate/severe renal/liver disease
- Immunosuppression/neutropenia
- Elderly
- Solid tumor
- Structural lung disease
- Trauma
- Organ transplantation
- Hemodialysis

**AND/
OR**

Risk factors for *P. aeruginosa*

- Receipt of broad-spectrum antimicrobial therapy in last 90 days (mainly cephalosporines, fluoroquinolones or carbapenems)
- History of prolonged hospitalization and/or LTCFs
- Invasive devices
- Immunosuppression
- current or prior ICU admission

**Message n°2
Connaitre les
FDR liés à l'hôte**



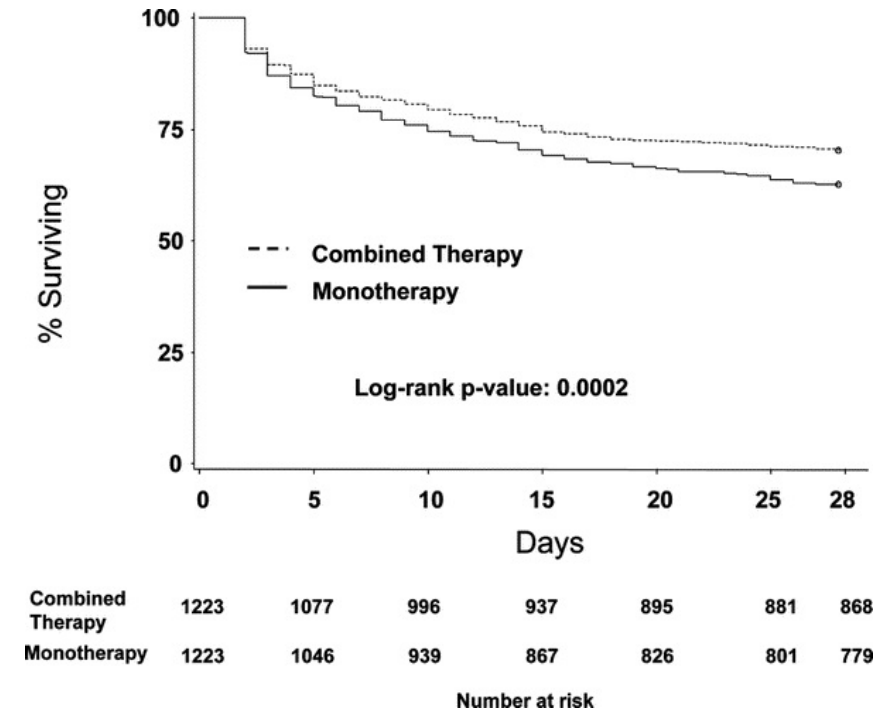
Traitement empirique : mono ou bithérapie?

Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: A propensity-matched analysis*

Anand Kumar, MD; Ryan Zarychanski, MD; Bruce Light, MD; Joseph Parrillo, MD; Dennis Maki, MD; Dave Simon, MD; Denny Laporta, MD; Steve Lapinsky, MD; Paul Ellis, MD; Yazdan Mirzanejad, MD; Greg Martinka, MD; Sean Keenan, MD; Gordon Wood, MD; Yaseen Arabi, MD; Daniel Feinstein, MD; Aseem Kumar, PhD; Peter Dodek, MD; Laura Kravetsky, BSc; Steve Doucette, MSc; the Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group 2010



- Etude rétrospective multicentrique de cohorte: 28 ICU, 3 Pays
- Inclusion: 1996-2007
- 4662 chocs septiques documentés traités en mono ou bithérapie
- Appariés à 1223 cas recevant une bithérapie
- Documentation : G+ ou G-
- Objectif principal : mortalité à J28
- Résultats: **réduction de mortalité**
 - ✓ mortalité J28 = 29% si combinaison vs 36,3% si monothérapie
 - ✓ mortalité hospitalière= 37,4% si combinaison vs 47,8 % si monothérapie



Traitement empirique : mono ou bithérapie?

Pseudomonas aeruginosa Bloodstream Infection: Importance of Appropriate Initial Antimicrobial Treatment

Scott T. Micek,¹ Ann E. Lloyd,¹ David J. Ritchie,^{1,2} Richard M. Reichley,³
Victoria J. Fraser,⁴ and Marin H. Kollef^{5*} 2005

- Etude rétrospective de cohorte américaine
- Inclusion : 6 ans: 1997-2002
- 305 patients ayant une bactériémie à *Pseudomonas*
- Mortalité hospitalière 21%
- Mortalité plus élevée en cas d'antibiothérapie initiale inadaptée : 30,7% vs 17,8%, p=0,018
- Antibiothérapie adaptée plus fréquente en cas de bithérapie que monothérapie: 79,4% vs 65,5%; p=0,011

Multivariate analysis of independent risk factors for hospital mortality^a

Predictor	Adjusted odds ratio	95% CI	P value
Inappropriate initial antimicrobial treatment	2.04	1.42–2.92	0.048
Respiratory failure	5.18	3.30–8.13	<0.001
Circulatory shock	4.00	2.71–5.91	<0001

Traitement empirique : mono ou bithérapie?



Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016

Andrew Rhodes^{1*}, Laura E. Evans², Waleed Alhazzani³, Mitchell M. Levy⁴, Massimo Antonelli⁵, Ricard Ferrer⁶, Anand Kumar⁷, Jonathan E. Sevransky⁸, Charles L. Sprung⁹, Mark E. Nunnally², Bram Rochwerf³, Gordon D. Rubenfeld¹⁰, Derek C. Angus¹¹, Djillali Annane¹², Richard J. Beale¹³, Geoffrey J. Bellinghan¹⁴, Gordon R. Bernard¹⁵, Jean-Daniel Chiche¹⁶, Craig Coopersmith⁸, Daniel P. De Backer¹⁷, Craig J. French¹⁸, Seitaro Fujishima¹⁹, Herwig Gerlach²⁰, Jorge Luis Hidalgo²¹, Steven M. Hollenberg²², Alan E. Jones²³, Dilip R. Karnad²⁴, Ruth M. Kleinpell²⁵, Younsuk Koh²⁶, Thiago Costa Lisboa²⁷, Flavia R. Machado²⁸, John J. Marini²⁹, John C. Marshall³⁰, John E. Mazuski³¹, Lauralyn A. McIntyre³², Anthony S. McLean³³, Sangeeta Mehta³⁴, Rui P. Moreno³⁵, John Myburgh³⁶, Paolo Navalesi³⁷, Osamu Nishida³⁸, Tiffany M. Osborn³¹, Anders Perner³⁹, Colleen M. Plunkett²⁵, Marco Ranieri⁴⁰, Christa A. Schorr²², Maureen A. Seckel⁴¹, Christopher W. Seymour⁴², Lisa Shieh⁴³, Khalid A. Shukri⁴⁴, Steven Q. Simpson⁴⁵, Mervyn Singer⁴⁶, B. Taylor Thompson⁴⁷, Sean R. Townsend⁴⁸, Thomas Van der Poll⁴⁹, Jean-Louis Vincent⁵⁰, W. Joost Wiersinga⁴⁹, Janice L. Zimmerman⁵¹ and R. Phillip Dellinger²²



Message n°3
Importance de l'ATB
initiale adaptée
Donc bithérapie



D. ANTIMICROBIAL THERAPY

1. Administration of effective IV antimicrobials within the first hour of recognition of septic shock (grade 1B) and severe sepsis without septic shock (grade 1C) as the goal of therapy.
2. Initial empiric antiinfective therapy of one or more drugs that have activity against all likely pathogens (bacterial and/or fungal or viral) and that penetrate in adequate concentrations into tissues presumed to be the source of sepsis (grade 1B).
3. Antimicrobial regimen should be reassessed daily for potential de-escalation (grade 1B).
4. Use of low procalcitonin levels or similar biomarkers to assist the clinician in the discontinuation of empiric antibiotics in patients who initially appeared septic, but have no subsequent evidence of infection (grade 2C).
5. **Combination empirical therapy for neutropenic patients with severe sepsis (grade 2B) and for patients with difficult-to-treat, multidrug-resistant bacterial pathogens such as *Acinetobacter* and *Pseudomonas* species (grade 2B). For patients with severe infections associated with respiratory failure and septic shock, combination therapy with an extended-spectrum β -lactam and either an aminoglycoside or a fluoroquinolone for *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia (grade 2B). A combination of β -lactam and macrolide for patients with septic shock from bacteremic *Streptococcus pneumoniae* infections (grade 2B).**
6. Empiric combination therapy should not be administered for more than 3 to 5 days. De-escalation to the most appropriate single therapy should be performed as soon as the susceptibility profile is known (grade 2B).
7. Duration of therapy typically 7 to 10 days; longer courses may be appropriate in patients who have a slow clinical response, undrainable foci of infection, bacteremia with *Staphylococcus aureus*, some fungal and viral infections, or immunologic deficiencies, including neutropenia (grade 2C).
8. Antiviral therapy initiated as early as possible in patients with severe sepsis or septic shock of viral origin (grade 2C).
9. Antimicrobial agents should not be used in patients with severe inflammatory states determined to be of noninfectious cause (UG).

Choix de l'antibiothérapie initiale?

- Le choix de la bêta-lactamine dépend des données d'épidémiologie locale, des données microbiologiques du patient et des antibiothérapies déjà reçues par celui-ci .
- Il est recommandé de choisir un antibiotique n'ayant pas été prescrit dans le mois précédent et d'éviter les carbapénèmes si d'autres molécules sont possibles.
- Les carbapénèmes ne sont pas recommandés en probabiliste chez un patient traité par un carbapénème (y compris l'ertapénème) dans le mois précédent.
- Il est recommandé de débiter une bithérapie (avec un aminoside) jusqu'à réception de l'antibiogramme en cas d'infection à *P. aeruginosa* avec signes de gravité .
- Les associations ceftazidime-avibactam et ceftolozane-tazobactam ne sont pas recommandées en traitement probabiliste.

Monothérapie – bithérapie ?

Effectiveness of Combination Antimicrobial Therapy for *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia

Eric Chamot,^{1†} Emmanuelle Boffi El Amari,² Peter Rohner,³ and Christian Van Delden^{4*}

Institute of Social and Preventive Medicine¹ and Department of Microbiology and Genetics,⁴ University of Geneva, and Department of Medicine² and Laboratory of Clinical Microbiology,³ University Hospital Geneva, Geneva, Switzerland

2003

-Etude rétrospective

-115 bactériémies à *Pseudomonas aeruginosa*

-Période d'inclusion: 1988-1998

-Résultats:

Amélioration

- ✓ Survie à J30 si ATB adéquat vs inadéquat
- ✓ Bithérapie initiale vs monothérapie adaptée
- ✓ Après obtention de l'antibiogramme (J3-J5): pas d'avantage à la bithérapie

TABLE 5. Results of a stratified Cox proportional hazard model describing independent relations between both empirical and definitive antimicrobial therapy and risk of death during late follow-up^a

Characteristic	Hazard ratio	95% CI	P value
Empirical antimicrobial therapy			
Adequate combination therapy	1.0		
Adequate monotherapy	3.7	1.0–14.1	0.05
Inadequate therapy	5.0	1.2–20.4	0.02
Definitive antimicrobial therapy			
Adequate combination therapy	1.0		
Adequate monotherapy	0.70	0.30–1.7	0.42
Inadequate therapy	2.6	1.1–6.7	0.04
Hospitalization on the surgical intensive care unit			
No	1.0		
Yes	3.2	1.2–8.9	0.02
Bacteremia of urinary or vascular origin			
No	1.0		
Yes	0.21	0.05–0.94	0.04

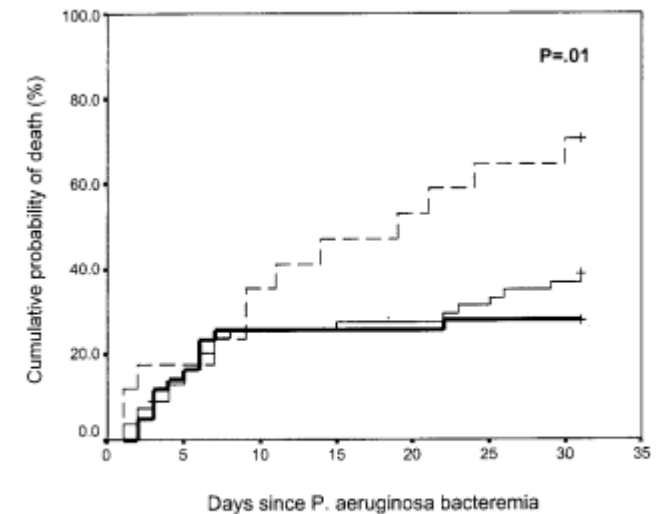


FIG. 1. Cumulative risk of death for patients who received adequate empirical combination therapy (bold solid line), adequate empirical monotherapy (narrow solid line), and inadequate empirical therapy (broken line).

Durée de traitement : 7 ou 14 jours ?

Recommandations Formalisées d'Experts

Gestion des abords vasculaires en réanimation

RFE sous l'égide de la SRLF

Société de Réanimation de Langue Française

R3.13 - La durée de traitement adéquate d'une bactériémie liée au cathéter est de 7 jours.

Toutefois, les experts suggèrent de prolonger cette durée dans les situations suivantes :

a-En cas de bactériémie à *Staphylococcus aureus* ou *Candida albicans*, cette durée pourra être prolongée de 7 à 14 jours en l'absence de localisation secondaire ou de complication.

b-En cas de localisations secondaires (endocardite, métastases septiques, ostéomyélite), ou de complications (i.e. thrombophlébite suppurée définie par la découverte d'une thrombose au regard de la voie veineuse cathétérisée et la persistance d'une bactériémie au-delà de la 72^{ème} heure), la durée du traitement devra être de 4 à 6 semaines (Tableau 3).

Cathéter retiré dans un contexte fébrile et microbiologie positive	Antibiothérapie et durée
<i>Staphylococcus aureus, Candida spp</i>	
Hémoculture négative	3-5 jours
Hémoculture positive sans complication à distance	7-14 jours
Hémoculture positive et complication à distance	4 à 6 semaines
<i>Entérobactéries, Entérocoques, Staphylococcus coagulase negative</i>	
Hémoculture négative	Pas d'antibiothérapie*
Hémoculture positive sans complication à distance	7 jours
Hémoculture positive et complication à distance	4 à 6 semaines
<i>Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii</i>	
Hémoculture négative	3-5 jours*
Hémoculture positive sans complication à distance	7 jours
Hémoculture positive et complication à distance	4 à 6 semaines

(* ces propositions sont basées sur des données épidémiologiques de qualité médiocre et elles sont données à titre indicatif. Elles doivent être modulées en fonction de la présence de signes de sepsis clinique, de la présence de dispositifs intra-vasculaires, et d'une immunodépression sous-jacente.

Cas n°2: Christian, 56 ans

- Hospitalisé le 17/01/2020 pour SDRA sur grippe
- Antécédents: LLC non traitée, spondylarthrite ankylosante
- Il est intubé ventilé en SDRA réfractaire , antibiothérapie initiale par C3G
- A J15 de son admission : il est toujours intubé , devient fébrile, hypoxémique
- PAVM à *Pseudomonas aeruginosa*

Cas n°2: Christian, 56 ans

Concernant cette PAVM

- Je le traite par bithérapie avant antibiogramme
- Je le traite en monothérapie avant antibiogramme
- La durée de traitement est de 14 jours
- La durée de traitement est de 10 jours
- La durée de traitement est de 7 jours

Pseudomonas aeruginosa

Ticarcilline	Sensible
Pipéracilline	Sensible
Ticarcilline+ac.clavulanique	Sensible
Pipéracilline+Tazobactam	Sensible
Ceftriaxone	Résistant
Ceftazidime	Sensible
Céfépime	Sensible
Aztreonam	Sensible
Imipénème	Sensible
Méropénème	Sensible
<u>AMINOSIDES</u>	
Tobramycine	Sensible
Gentamicine	Sensible
Amikacine	Sensible
<u>QUINOLONES</u>	
Ciprofloxacine	Sensible
Lévofloxacine	Sensible

Cas n°2: Christian, 56 ans

Concernant cette PAVM

- Je le traite par bithérapie avant antibiogramme
- Je le traite en monothérapie avant antibiogramme
- La durée de traitement est de 14 jours
- La durée de traitement est de 10 jours
- La durée de traitement est de 7 jours

Pseudomonas aeruginosa

Ticarcilline	Sensible
Pipéracilline	Sensible
Ticarcilline+ac.clavulanique	Sensible
Pipéracilline+Tazobactam	Sensible
Ceftriaxone	Résistant
Ceftazidime	Sensible
Céfépime	Sensible
Aztreonam	Sensible
Imipénème	Sensible
Méropénème	Sensible
<u>AMINOSIDES</u>	
Tobramycine	Sensible
Gentamicine	Sensible
Amikacine	Sensible
<u>QUINOLONES</u>	
Ciprofloxacine	Sensible
Lévofloxacine	Sensible

PAVM: mono ou bithérapie?

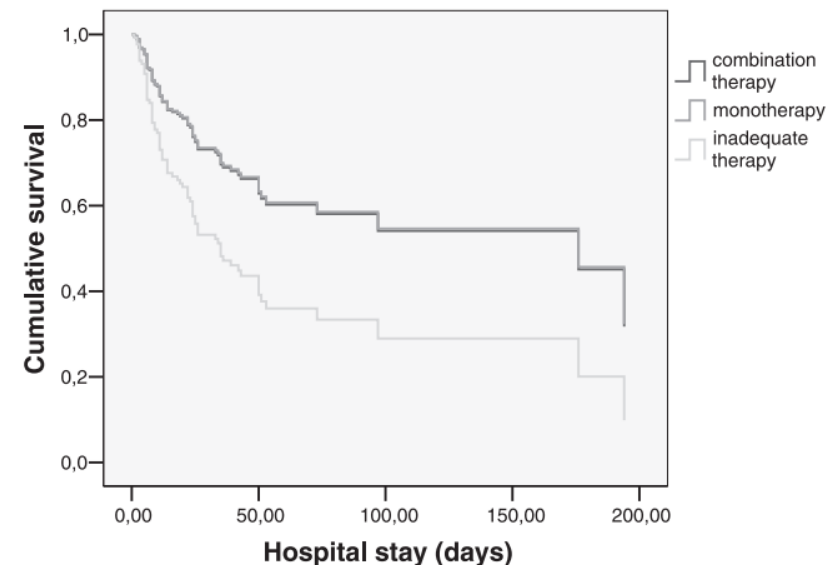
Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: An observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy*

2007

Jose Garnacho-Montero, MD, PhD; Marcio Sa-Borges, MD; Jordi Sole-Violan, MD; Fernando Barcenilla, MD; Ana Escobresca-Ortega, MD; Miriam Ochoa, MD; Aurelio Cayuela, MD, PhD, MPH; Jordi Rello, MD, PhD



- Etude rétrospective multicentrique
- 5 services de réanimation espagnols
- 183 PAVM documentée à *Pseudomonas*
- Monothérapie 33,1% -Bithérapie 66,9%
- Résultats
 - ✓ Antibiothérapie empirique inappropriée 90,5% si monothérapie vs 56,7% si bithérapie, $p < 0,001$
 - ✓ Traitement empirique inadapté = plus de mortalité 13,6%
 - ✓ **Après antibiogramme: pas d'avantage à la bithérapie en terme de mortalité, durée d'hospitalisation, développement de résistance, récurrence**



Cumulative survival curves of patients with inappropriate empirical antibiotic therapy compared with patients with effective monotherapy or effective combined therapy in the empirical therapy.

PAVM: les recommandations pour le traitement probabiliste



Recommandations formalisées d'experts

PNEUMONIES ASSOCIÉES AUX SOINS DE RÉANIMATION



R3.2 – Il faut traiter par monothérapie en probabiliste les pneumonies associées aux soins du patient immunocompétent sous ventilation mécanique, en dehors de la présence de facteurs de risque de bactéries multirésistantes, de bacilles à Gram négatif non fermentants, et/ou de facteurs de risque élevé de mortalité (choc septique, défaillances d'organes).

GRADE 1+, ACCORD FORT

3) des études observationnelles et quelques études contrôlées ont suggéré qu'en présence de bactéries multirésistantes (103) ou des bacilles à Gram négatif non fermentants (108-111), une antibiothérapie probabiliste inappropriée était associée à un risque augmenté de mortalité, de durée de séjour en réanimation et à l'hôpital. La bithérapie probabiliste augmente la proportion d'antibiothérapie probabiliste appropriée dans les PAVM causées par des bactéries multirésistantes (103,110). Il faut rechercher systématiquement la présence de facteurs de risque de développer une infection à ou le portage d'une bactérie multirésistante ou d'un bacille à Gram négatif non fermentant, notamment *Pseudomonas aeruginosa*.

Les facteurs de risque classiquement reconnus pour développer une pneumonie à *Pseudomonas aeruginosa* sont la BPCO, la dilatation des bronches et la mucoviscidose. Les facteurs de risque associés au portage et donc au développement d'une pneumonie à germes multirésistants sont (71) :

- une antibiothérapie dans les 90 jours précédant l'épisode de pneumonie,
- une hospitalisation de plus de 5 jours précédant l'épisode de pneumonie,
- le recours à une séance d'épuration extra-rénale lors du diagnostic de pneumonie,
- le choc septique,
- le SDRA.

En présence d'au moins un de ces facteurs de risque, la bithérapie lors du traitement probabiliste est indiquée. Cependant, dès que l'antibiogramme est connu, aucune étude n'a démontré de bénéfice à poursuivre l'administration d'une bithérapie dans les PAVM, y compris à *Pseudomonas aeruginosa*.



PAVM: les recommandations pour la durée de traitement



R3.5 – Il ne faut pas prolonger plus de 7 jours la durée du traitement antibiotique pour les pneumonies associées aux soins, y compris pour les pneumonies à bacille à Gram négatif non fermentant en dehors de certaines situations (immunodépression, empyème, pneumonie nécrosante ou abcédée).

GRADE 1-, ACCORD FORT

Argumentaire :

Il existe deux méta-analyses comparant une durée de traitement inférieure ou égale à 8 jours *versus* une durée supérieure à 9 jours (129,130). Des données ne sont disponibles que dans le champ des PAVM. La première de ces méta-analyses repose sur six études randomisées contrôlées, incluant un résumé de congrès non reporté ici (131-135). Cette méta-analyse incluait 508 patients. La mortalité à J28, en réanimation et à l'hôpital et les durées de séjour et de ventilation mécanique ne différaient pas en fonction de la durée de traitement. Les patients dans le groupe de durée courte avaient une augmentation de leur nombre de jours vivants sans antibiotiques à J28 (différence moyenne de 4,02 j; IC 95 % = 2,26 à 5,78 j) et une réduction des épisodes infectieux secondaires documentés avec bactéries multirésistantes. En revanche, cette méta-analyse soulignait une tendance à l'augmentation du nombre de récurrences et à une augmentation significative du nombre de récurrences de pneumonies chez les patients ayant une infection à bacille à Gram négatif non fermentant. Le poids d'une étude multicentrique était essentiel pour expliquer ce résultat (131). L'augmentation des récurrences n'était pas associée à une surmortalité. La seconde méta-analyse retrouvait des résultats similaires en s'appuyant sur trois études randomisées représentant 883 patients (131,133,134). L'augmentation du risque de récurrences pour les PAVM liées aux bacilles à Gram négatif non fermentants n'était pas confirmée. Aucune étude médico-économique n'a comparé les coûts et efficacité des deux durées de traitement.

Au total, il n'existe pas de bénéfice à l'utilisation d'une antibiothérapie prolongée (supérieure à 7 jours) au cours des PAVM. Une durée de traitement réduite limite l'exposition aux antibiotiques et les récurrences infectieuses à bactéries multirésistantes. Il existe possiblement un risque potentiel de récurrence pour les PAVM liées aux bacilles à Gram négatif non fermentants. Les études ont exclu les patients immunodéprimés (virus de l'immunodéficience humaine, neutropénie, immunosuppresseurs, corticoïdes > 0,5 mg/kg/j pendant plus d'un mois, mucoviscidose) et les situations exigeant une antibiothérapie prolongée (empyème, pneumonie nécrosante ou abcédée) (131,133,135). Il ne faut donc pas étendre la recommandation à ces populations, une durée de traitement plus courte n'ayant pas été évaluée.

Message 6:
PAVM Pyo simple
= 7jours d'antibiotiques



PAVM: les recommandations pour le traitement documenté



R3.4 – Il faut probablement réduire le spectre et privilégier une monothérapie pour l'antibiothérapie des pneumonies associées aux soins après documentation, y compris pour les bacilles à Gram négatif non fermentants.

GRADE 2+, ACCORD FORT

Argumentaire :

Réduire le spectre et privilégier une monothérapie pour l'antibiothérapie des pneumonies associées aux soins après documentation est défini en routine par le terme « désescalader ». La désescalade est possible dès réception des résultats microbiologiques. Neuf études et une méta-analyse abordent cette question. La méta-analyse de Silva *et al.* n'apporte pas de conclusion quant à la sécurité et l'efficacité de la désescalade (120). Deux études randomisées contrôlées en ouvert ont comparé la mortalité dans un groupe « désescalade » *versus* un groupe « contrôle » (114,121). Ces deux études n'ont pas retrouvé de différence significative de mortalité globale entre les deux stratégies.

Kim *et al.* ont montré une augmentation de la mortalité dans le groupe désescalade pour les patients ayant une PAVM documentée à SARM. Sept études observationnelles ont également comparé la désescalade et le maintien de l'antibiothérapie initiale en termes de mortalité. Dans trois études prospectives (115,122,123) et une étude rétrospective (124), la mortalité diminuait dans le groupe désescalade. Enfin, trois études rétrospectives (125-128) ne retrouvaient pas de différence de mortalité entre les deux stratégies. La durée de séjour en réanimation était prolongée (non-infériorité non obtenue) dans le groupe désescalade d'une étude randomisée (121). Au contraire, une étude observationnelle prospective mettait en évidence une association entre une diminution de la durée de séjour en réanimation et la désescalade (123).

Le risque de récurrence associée à la désescalade était inchangé dans deux études observationnelles (127,128) et augmenté dans une étude randomisée (121) et une étude rétrospective (125). Dans une étude randomisée, la désescalade était associée à une augmentation du nombre jours de traitement par des antibiotiques, bien que moins d'antibiotiques actifs contre *Pseudomonas aeruginosa* aient été utilisés dans le groupe désescalade (121). Il faut cependant noter que dans cette étude les pneumonies représentaient 48 % des patients inclus (121). Une analyse de sous-groupe sur les 56 pneumonies ne retrouvait pas de différence sur ces objectifs.

Au total, aucune donnée ne permet d'affirmer qu'une stratégie de désescalade s'accompagne d'un risque de surmortalité. Il est impossible de conclure sur le risque d'augmentation de la durée de séjour, de consommation d'antibiotiques et de récurrences infectieuses. Néanmoins, dans une stratégie d'usage raisonné et d'épargne des antibiotiques à large spectre, de lutte contre l'émergence de bactéries multirésistantes, et en l'absence d'effet négatif sur la survie, une stratégie de désescalade semble raisonnable.



PAVM: les recommandations pour le traitement par voie nébulisée

R3.6 –Dans le cadre des pneumonies documentées à bacilles à Gram négatif multirésistants, définis comme sensibles à la colimycine et/ou aux aminosides et lorsqu’aucun autre antibiotique n’est efficace, il faut probablement administrer la colimycine (colistiméthate sodique) et/ou un aminoside par voie nébulisée.

GRADE 2+, ACCORD FORT

Argumentaire :

Parmi les études publiées ces 10 dernières années, quatre études contrôlées et randomisées (136-139) (de qualité méthodologique faible à modérée) sur sept (136-142) ont conclu à un impact favorable de l’administration nébulisée d’aérosols d’antibiotiques en termes de guérison clinique (136,139) et microbiologique (137-139) dans le cadre des PAVM. Par la suite, trois méta-analyses (71,143,144) (de qualité méthodologique allant de très bas à modérée) ont conclu à un bénéfice de l’utilisation des antibiotiques en aérosol pour la guérison clinique ((RR : 1,29 IC 95 % [1,13-1,47]) (71); (RR : 1,57 ; IC 95% [1,14-2,15]) (143) ; (RR : 1,23 ; IC 95 % [1,05-1,43]) (144)). Une seule méta-analyse a conclu à une supériorité des antibiotiques nébulisés en termes de réponse microbiologique (143). Deux études positives (en termes de guérison clinique et microbiologique pour la première (139) et de guérison microbiologique uniquement pour la seconde (137)) n’étaient pas incluses dans les méta-analyses. Aucune des méta-analyses n’a démontré un effet favorable des antibiotiques inhalés sur la mortalité. Cependant, Valachis *et al.* ont montré un bénéfice sur la mortalité induite par le sepsis (RR : 0,58 ; IC 95 % [0,34-0,96] ; qualité méthodologique très faible).

- ✓ Difficulté à évaluer l’impact sur la mortalité
- ✓ Bénéfices en termes de réduction d’émergence : 5 études
- ✓ Hétérogénéité des études: posologie, ATB systémique associée
- ✓ Effet délétère chez les patients les plus hypoxémiques

**Message 8:
ATB nébulisés**



Cas n°3: Pierre, 19 ans

- Admission en réanimation pour choc septique avec défaillance multi-viscérale sur dans un contexte d'aplasie fébrile / LAL multiréfractaire à J15 d'une injection de CAR-T cells
- A l'examen : patient marbré, fébrile, hypotendu
- Point d'appel: petite ulcération anale, cathéter tunnelisé
- Le patient est intubé ventilé, épuré, nécessite des amines à fortes doses
- Vous modifiez son antibiothérapie par MEROPENEME, DAPTOMYCINE, AMIKACINE

Cas n°3: Pierre, 19 ans

Ses hémocultures sont positives à *Pseudomonas aeruginosa*

- C'est mal parti!
- Je ne peux pas le traiter
- D'autres molécules peuvent être testées

Pseudomonas aeruginosa

Ticarcilline	Résistant
Pipéracilline	Résistant
Ticarcilline+ac.clavulanique	Résistant
Pipéracilline+Tazobactam	Résistant
Ceftriaxone	Résistant
Ceftazidime	Résistant
Céfépime	Résistant
Aztreonam	Résistant
Imipénème	Résistant
Méropénème	Résistant
<u>AMINOSIDES</u>	
Tobramycine	Résistant
Gentamicine	Résistant
Amikacine	Résistant
<u>QUINOLONES</u>	
Ciprofloxacine	Résistant
Lévofloxacine	Résistant

Cas n°3: Pierre, 19 ans

Ses hémocultures sont positives à *Pseudomonas aeruginosa*

- C'est mal parti!
- Je ne peux pas le traiter
- D'autres molécules peuvent être testées

Pseudomonas aeruginosa

Ticarcilline	Résistant
Pipéracilline	Résistant
Ticarcilline+ac.clavulanique	Résistant
Pipéracilline+Tazobactam	Résistant
Ceftriaxone	Résistant
Ceftazidime	Résistant
Céfépime	Résistant
Aztreonam	Résistant
Imipénème	Résistant
Méropénème	Résistant
<u>AMINOSIDES</u>	
Tobramycine	Résistant
Gentamicine	Résistant
Amikacine	Résistant
<u>QUINOLONES</u>	
Ciprofloxacine	Résistant
Lévofloxacine	Résistant

Colistine	Sensible	0,500
<i>(CMI/dil.liq.système UMIC)</i>		
Ceftolozane + Tazobactam	<i>(CMI band.)</i> Résistant	6,000
Ceftazidime + Avibactam	Sensible	6,000

Comment optimiser le traitement des infections à *Pseudomonas*

- Utilisation de posologies élevées dans les infections sévères
- Administration par voie intraveineuse prolongée ou continue après doses de charge pour les molécules suivantes :
piperacilline-tazobactam, céfépime, ceftazidime, méropénème
- Ajustement posologique en fonction des dosages plasmatiques et de la CMI
 - ✓ mesure de la résiduelle si perfusion prolongée
 - ✓ équilibre si perfusion continue



Comment optimiser le traitement des infections à *Pseudomonas*

Clinical Pharmacodynamics of Antipseudomonal Cephalosporins in Patients with Ventilator-Associated Pneumonia

Shawn H. MacVane,^a Joseph L. Kuti,^a David P. Nicolau^{a,b}

Patient characteristics and dosing regimens by drug

Patient characteristic	Value
No. (%) of males	50 (68.5)
Mean (SD) age (yr)	52.8 (21.7)
Mean (SD) wt (kg)	78.4 (19.2)
Mean (SD) APACHE II score	16.6 (6.5)
Mean (SD) Cl _{CR} (ml/min)	106.6 (50.8)
No. (%) receiving the following ceftazidime regimen:	18 (24.7)
2 g every 24 h (0.5-h infusion)	1 (5.5)
2 g every 12 h (0.5-h infusion)	2 (11.1)
2 g every 8 h (0.5-h infusion)	7 (38.9)
3 g every 24 h (continuous infusion)	7 (38.9)
4.5 g every 24 h (continuous infusion)	1 (5.5)
No. (%) receiving the following cefepime regimen:	55 (75.3)
1 g every 12 h (0.5-h infusion)	15 (27.2)
1 g every 8 h (0.5-h infusion)	10 (18.2)
2 g every 12 h (0.5-h infusion)	2 (3.6)
2 g every 8 h (0.5-h infusion)	20 (36.4)
2 g every 8 h (3-h infusion)	8 (14.5)

Etude rétrospective américaine

- ✓ 73 patients ayant une PAVM à BGN
- ✓ 63% de *Pseudomonas*
- ✓ Objectif principal : réponse microbiologique
- ✓ Taux de succès= 68%
- ✓ C° ATB > CMI au moins 53% du temps : facteur significatif de succès

Results of the multivariate logistic regression analysis for predicting microbiological success

Model parameter	Odds ratio (95% confidence interval)	P
% fT > MIC > 53	10.3 (1.15–92.28)	0.04
APACHE II score	1.01 (0.93–1.09)	0.85
Combination therapy	0.74 (0.25–2.19)	0.59

Nouvelles thérapeutiques

New drugs and usual clinical dosage for new anti-*Pseudomonas* agents.

Drug	Current clinical indications	Usual clinical dosage for serious infections	Other comment
Cephalosporins			
Cefiderocol	Complicated UTI	2 g intravenous every 8 hours	-
Cephalosporin + β-lactamase inhibitor			
Ceftolozane-tazobactam	Complicated UTI and IAI	Loading dose 1.5 g or 3 g intravenous in 1 hour, followed by 1.5 g or 3 g intravenous every 8 hours	Extended infusion (over 3 h) 1.5 g or 3 g every 8 hours is recommended
Ceftazidime-avibactam	Complicated UTI and IAI, HAP and VAP and Gram-negative infections when other treatments might not work	Loading dose 2.5 g intravenous in 1 hour, followed by 2.5 g intravenous every 8 hours	Extended infusion (over 3 h) 2.5 g every 8 hours is recommended
Carbapenem + β-lactamase inhibitor			
Meropenem-vaborbactam	Complicated UTI	2 g/2 g intravenous every 8 hours	Not active against MDR strains
Imipenem-relebactam	Not yet approved by any regulatory authority	500 mg/250 mg intravenous every 6 hours	Not active against MDR strains
Aminoglycoside			
Plazomicin	Not yet approved by any regulatory authority	15 mg/kg every 24 hours	-

Advantages and disadvantages of new drugs for *P. aeruginosa* infections.

Advantages

High activity against *P. aeruginosa* including MDR strains

Predictable PK

Good safety profile and tolerability

Carbapenem sparing

Rapid tissue distribution

Disadvantages

Increased costs

No oral formulations to allow step-down therapy

Superinfection with even more resistant bacteria or fungi



Traitement des *Pseudomonas* R

Infectious Diseases Society of America Antimicrobial Resistant Treatment Guidance: Gram-Negative Bacterial Infections



A Focus on Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-*P. aeruginosa*)

Recommended antibiotic treatment options for difficult-to-treat (DTR) *Pseudomonas aeruginosa*, assuming *in vitro* susceptibility to agents in table

Source of Infection	Preferred Treatment	Alternative Treatment (when first-line options not available/tolerated)
Cystitis	Ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam, imipenem-relebactam, cefiderocol, or a single-dose of an aminoglycoside	Colistin
Pyelonephritis or cUTI ¹	Ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam, imipenem-cilastatin-relebactam, and cefiderocol	Once-daily aminoglycosides
Infections outside of the urinary tract	Ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam, or imipenem-cilastatin-relebactam	Cefiderocol Aminoglycoside monotherapy: limited to uncomplicated bloodstream infections with complete source control ²

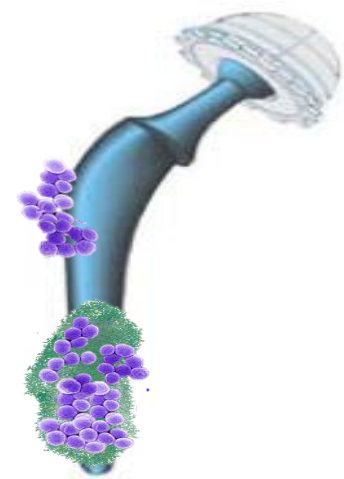
¹cUTI: Complicated urinary tract infections are defined as UTIs occurring in association with a structural or functional abnormality of the genitourinary tract, or any UTI in a male patient.

²Uncomplicated bloodstream infections include a bloodstream infection due to a urinary source or a catheter-related bloodstream infection with removal of the infected vascular catheter.

Suggested dosing of antibiotics for the treatment of extended-spectrum β -lactamase producing Enterobacterales (ESBL-E), carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE), and difficult-to-treat resistance (DTR)-*Pseudomonas aeruginosa* infections

Agent	Adult Dosage (assuming normal renal and liver function)
Amikacin	Cystitis: 15 mg/kg/dose ¹ IV once All other infections: 20 mg/kg/dose ¹ IV x 1 dose, subsequent doses and dosing interval based on pharmacokinetic evaluation
Amoxicillin-clavulanate	Cystitis: 875 mg (amoxicillin component) PO q12h
Cefiderocol	2 g IV q8h, infused over 3 hours
Ceftazidime-avibactam	2.5 g IV q8h, infused over 3 hours
Ceftazidime-avibactam and aztreonam Ceftazidime-avibactam should be infused concurrently with aztreonam.	Ceftazidime-avibactam: 2.5 g IV q8h, infused over 3 hours PLUS Aztreonam: 2 g IV q8h, infused over 3 hours
Ceftolozane-tazobactam	Cystitis: 1.5 g IV q8h, infused over 1 hour All other infections: 3 g IV q8h; infused over 3 hours
Ciprofloxacin	400 mg IV q8h or 750 mg PO q12h
Colistin	Refer to international consensus guidelines on polymyxins ¹

IPA à *Pseudomonas aeruginosa*



IOA à *P.aeruginosa*

- IOA sur matériel :

Difficile →

- Diagnostic microbiologique : quel tissu prélevé? Combien de prélèvements?
- Excision chirurgicale +++ : complète ?
 - matériel non changé, biopsie osseuse et os non cureté ☹️

Facile → Antibiothérapie optimale

IOA à *P.aeruginosa*

- Référents ATB de plus en plus sollicités pour les IOA...souvent après la bataille
 - le plus difficile reste le diagnostic microbio et l'excision chirurgicale, en dehors de nos compétences...
- se former en IOA, établir des collaboration avec les ortho en amont
- formation des chirurgiens par les microbio aux bons prélèvements perop
 - Exiger un diagnostic précis de l'IOA pour proposer un traitement adéquat et optimal

Cas n°1: Yvonne, 75 ans, 65 kg

- **ATCD : HTA, EP postop**
- **2014 PTH droite**
- **2016 IPTH postop chronique à SEMR : C2T + ATB 12 sem**
- **2017 Récidive IPTH droite → CRIOA**
- **Ponction hanche droite : 36000 leuco, 90% PNN, LA + 2 lavages (+) à P.aeruginosa sauvage**

Cas n°1: Yvonne, 75 ans, 65 kg

- Quel traitement proposez-vous ?

Cas n°1: Yvonne, 75 ans

- TTT médico-chirurgical :
 - **Changement complet PTH en 1 temps**
 - **ATB : 12 semaines**
 - TTT IV 4 semaines, bithérapie pendant 3 semaines
 - 4 sem: ceftazidime IVSE 6gr puis 8gr/24h selon dosages sériques 28j
 - 11 sem : ciprofloxacine per os 750 mg x3/j (débuté à J7)
- **Suites postop :** fracture fémorale à S6 ostéosynthésée
- **Suivi à 2 ans :** Succès TTT

IPA à *P.aeruginosa*

Pas si rare

Difficile à traiter

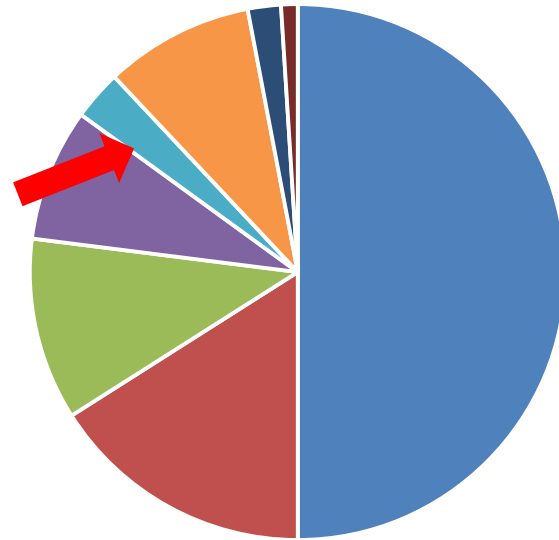
Biofilm
Nombreuses résistances
Moins bon pronostic que IPA CGP

Tornero, *JABFM* 2014
Ascione, *J Arthroplasty* 2017

Peu de données

IPA à
*Pseudomonas
aeruginosa*

Epidémiologie microbiologique



BGN 11-15%
P. aeruginosa
3-5,5%

■ Staphylococcus sp. ■ Streptococcus sp. ■ BGN ■ Anaérobies
■ Entérocooccus sp. ■ Polymicrobien ■ Autre ■ Stérile

Zeller, *J Inf* 2018

1 étude rétrospective 1969-2012 : 102 IPA à *P. aeruginosa*
Shah, *J Bone J Infect* 2016

→ quel traitement optimal?

Quelque soit le germe en cause :

- **Changement complet en 1 temps >> 2 temps >> DAIR**

- IPA P.a : succès 80% (C1T) vs 25% (DAIR)

Shah, *J Bone J Infect* 2016

- **Durée totale ATB ??**

- **6 semaines si changement complet**

Conf consensus ICM 2018, EBM =0



→ quel ATB optimale?

- mono ou bi-antibiothérapie ? durée IV?
- Pas de donnée robuste

Données démographiques	Résultats
Total patients	44
Age médian au diagnostic, an. (min - max)	72 (35 - 90)
Site infection (% du total)	27 hanche (61%) 16 genoux (36%) 1 épaule (3%)
Genre (% du total)	29 femmes (66%) 15 hommes (34%)
Comorbidités (% du total)	
Obésité IMC > 30 kg/m2	14 (32%)
Diabète	7 (16%)
Immunodépression*	5 (11%)
Insuffisance rénale**	9 (20%)
Rhumatisme inflammatoire	3 (7%)
Atcd d'infection extra-articulaire à <i>P. aeruginosa</i>	5 (11%)
Atcd d'IPA au même site	12 (27%)

Caractéristiques de l'IPA

Type d'infection

Post-opératoire précoce	10 (23%)
Chronique	33 (75%)
Hématogène aiguë	1 (2%)

Polymicrobienne	12 (27%)
Fistule	16 (36%)

Phénotype *P. aeruginosa*

- Sauvage n = 19
- cipro-R n = 7
- MDR n = 3

* traitement immunosuppresseur, cancer actif, VIH non contrôlé

** DFG < 60 mL/min/1,73m2 selon MDRD

TTT chirurgical n = 41

Traitement chirurgical		Durée d'évolution**
Excision-lavage-synovectomie	3 (7%)	6 [5-20]
Changement en 1 temps	27 (61%)	156 [58-357]
Changement en 2 temps	5 (11%)	338 [240-450]
Arthrodèse	2 (4,5%)	NA
Autres*	2 (4,5%)	NA

* résection, amputation, ...

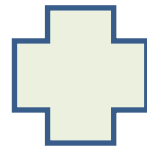
* durée d'évolution des symptômes jusqu'à la prise en charge, en jours [IQR]

Antibiothérapie suppressive n=3

Antibiothérapie postopératoire n=41

Durée totale 84 [77-85] jours

**BI-THERAPIE IV initiale 40/41
40 [31-43] j**



**MONO-THERAPIE 40/41
42 [22 – 47] j**

bêta-lactamine

- ceftazidime 29 (70%)
- pipéracilline/tazobactam 6
- méropénème 5, céfépime 1

+

- amikacine 19 (46%)
- fosfomycine 8 (18%), colimycine 3
- ciprofloxacine per os 31 (70%)

IV 43 [41 – 78] j

ciprofloxacine per os 31 (75%)

bêta-lactamine 10 (25%)

- 7 souches cipro-R
- 3 CI FQ

Survie sans échec à 2 ans : n = 33, soit 85 % (2 perdus de vue)

Tableau 1. Détail des 6 patients ayant présenté un évènement dans les 2 ans de suivi

Cas	Age	Type d'IPA	Traitement chirurgical initial	Antibiothérapie initiale				Evènement	Détail*	Délai**
				Bithérapie		Monothérapie				
				Molécules	Durée (j)	Molécules	Durée (j)			
1	86	monomicrobien	C1T	MEM + CIP	47	CIP	44	décès lié	syndrome de glissement	123
2	77	plurimicrobien	amputation	MEM + AN puis CIP	40	CIP	20	décès lié	choc septique	60
3	83	plurimicrobien	ELS	TZP + AN puis CIP	41	-	0	rechute	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	710
4	67	plurimicrobien	résection	CAZ + CL	33	CAZ	57	nouvelle IPA	<i>E. faecium, E. gallinarum</i>	7
5	53	plurimicrobien	résection	CAZ + CIP	23	CIP	61	nouvelle IPA	<i>Finegoldia magna, SAMS</i>	133
6	66	monomicrobien	C2T	CAZ + CIP	62	CAZ	22	nouvelle IPA	<i>E. faecalis, SAMS</i>	168

C1T, changement en un temps; C2T, changement en deux temps; ELS, excision-lavage-synovectomie

MEM, méropénème; CIP, ciprofloxacine; AN, amikacine; TZP, pipéracilline-tazobactam; CAZ, ceftazidime; CL, colistine

*Détail : étiologie du décès, germe en cause dans la récurrence (rechute ou nouvelle infection)

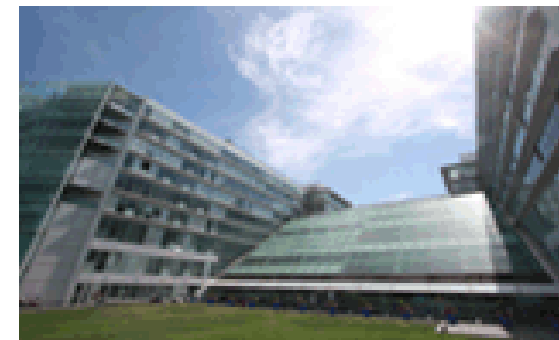
**Délai entre le traitement chirurgical et la survenue de l'évènement, en jours

IPA à *P.aeruginosa*

- **Protocole CRIOA GH DCSS depuis janvier 2019:**
- Relai per os \geq J14 si :
 - évolution favorable, bonne tolérance digestive, patient observant, concentrations sériques de ciprofloxacine efficace
- Monothérapie par ciprofloxacine pour compléter 6 semaines (IP chronique avec changement) ou 12 semaines (IP aiguë traitée par DAIR).



Corentin-Celton
Hôpital européen Georges-Pompidou
Vaugirard - Gabriel-Pallez



Une monothérapie et une durée de traitement réduite est-elle suffisante pour les ostéites à *Pseudomonas aeruginosa* ?

Congrès CRIOAC Tours 2017

Nadir Laghmouche, Fabrice Compain, Anne-Sophie Jannot, Pierre Guigui, Jean-Luc Mainardi, Guillaume Lonjon,
Benjamin Bouyer et **Marie-Paule Fernandez-Gerlinger**

Unité mobile de microbiologie clinique, Service de Microbiologie

Service de chirurgie orthopédique et de traumatologie

Service d'informatique médicale, de biostatistique et de Santé Publique

Résultats: Patients

Variable/category	No. patients (%), n = 67	
Age (yr)		
≤40	11 (16)	
>40–60	24 (36)	
>60–80	24 (36)	
>80	8 (12)	
Gender, male sex	45 (67)	
Comorbidity		
Diabetes	27 (40)	
Smoking history	17 (25)	
Immunosuppression ^a	9 (13)	
Characteristics of osteomyelitis		
Chronic (>1 month)	38 (57)	←
Surgical device		
Prosthesis	5 (7)	←
Osteosynthesis	21 (31)	←
Polymicrobial infection	42 (63)	
Infection location		
Foot ^b	23 (34)	
Lower limbs	29 (43)	
Upper limbs	9 (13)	
Other ^c	6 (9)	
Initial surgical procedure		
Debridement	37 (55)	
Removal of devices	12 (18)	←
Amputation	10 (15)	
Revascularization	7 (10)	
None	1 (1)	

^a Including: cases of systemic malignancy, organ transplantation, chronic renal insufficiency, scleroderma.

^b Including 20 (87%) cases of diabetic feet.

^c Other infection sites including: spine, hip, knee, shoulder, ankle.

Résultats: traitement antibiotique

Treatment	Median duration, days (range)	Patients n (%)
All antibiotic treatments		67 (100)
Long-term treatment (>6 weeks)	90 (56–90)	12 (18)
Short-term treatment (<6 weeks)	45 (21–45)	55 (82)
Administration modalities		
Full-course IV treatment (no oral follow-on) ^a		15 (22)
Full-course oral treatment		6 (9)
Early IV and oral follow-on treatment		46 (69)
Time to oral treatment ^b	15 (4–56)	
Initial IV treatment		61 (91)
Monotherapy		
Antipseudomonal penicillin		10
Cephalosporin		9
Carbapenem		3
Colimycin		1
Bitherapy (second drug ≤ 5 days)		
Antipseudomonat penicillin + aminoglycoside		13
Cephalosporin + aminoglycoside		14
Carbapenem + aminoglycoside		1
β-lactam + ciprofloxacin		5
Ciprofloxacin + gentamicin		1
Full-course bitherapy ^c		4 (6)
Treatment comprising a fluoroquinolone		54 (81)

IV, intravenous.

^a Oral fluoroquinolone was associated to the IV treatment in two cases.

^b Initial IV treatment duration was unknown for three patients.

^c Ceftazidime + levofloxacin, meropenem + piperacillin, piperacillin + ciprofloxacin, meropenem + ceftazidime, meropenem + colimycin.

Résultats: succès et échecs

- Succès = 80 %
- Echecs n = 14
 - 4/14 à *P. aeruginosa* (2/4 bithérapie tout le long du traitement)
 - Pas de résistance acquise si rechute

- Nous préconisons une **monothérapie** pour la durée totale de traitement après l'obtention de l'antibiogramme.
- La durée de traitement ne devrait pas dépasser **6 semaines**.

Laghmouche *et al*, J infect 2017

IPA à *P.aeruginosa*

- **Intérêt bithérapie sur succès TTT??**

- GH DCSS : succès bithérapie HEGP : succès monothérapie

- Pas d'émergence de BMR en cas d'échec septique

- *Shah et al* (14% biATB): pas de données sur émergence BMR

- Si souche BMR : succès bithérapie avec colimycine 73%, N = 34 patients
Ribera, JAC 2017

- petites cohortes, pas de groupe contrôle (pb récurrent dans les publi IOA)

- **souche sauvage ou cipro-S** : monothérapie? si excision chir complète → OUI

- **souche BMR** : bithérapie avec colimycine, données avec cefta-avibactam ou ceftolozane-tazobactam ?

IPA à *P.aeruginosa*

- **Intérêt prolongation du TTT?**

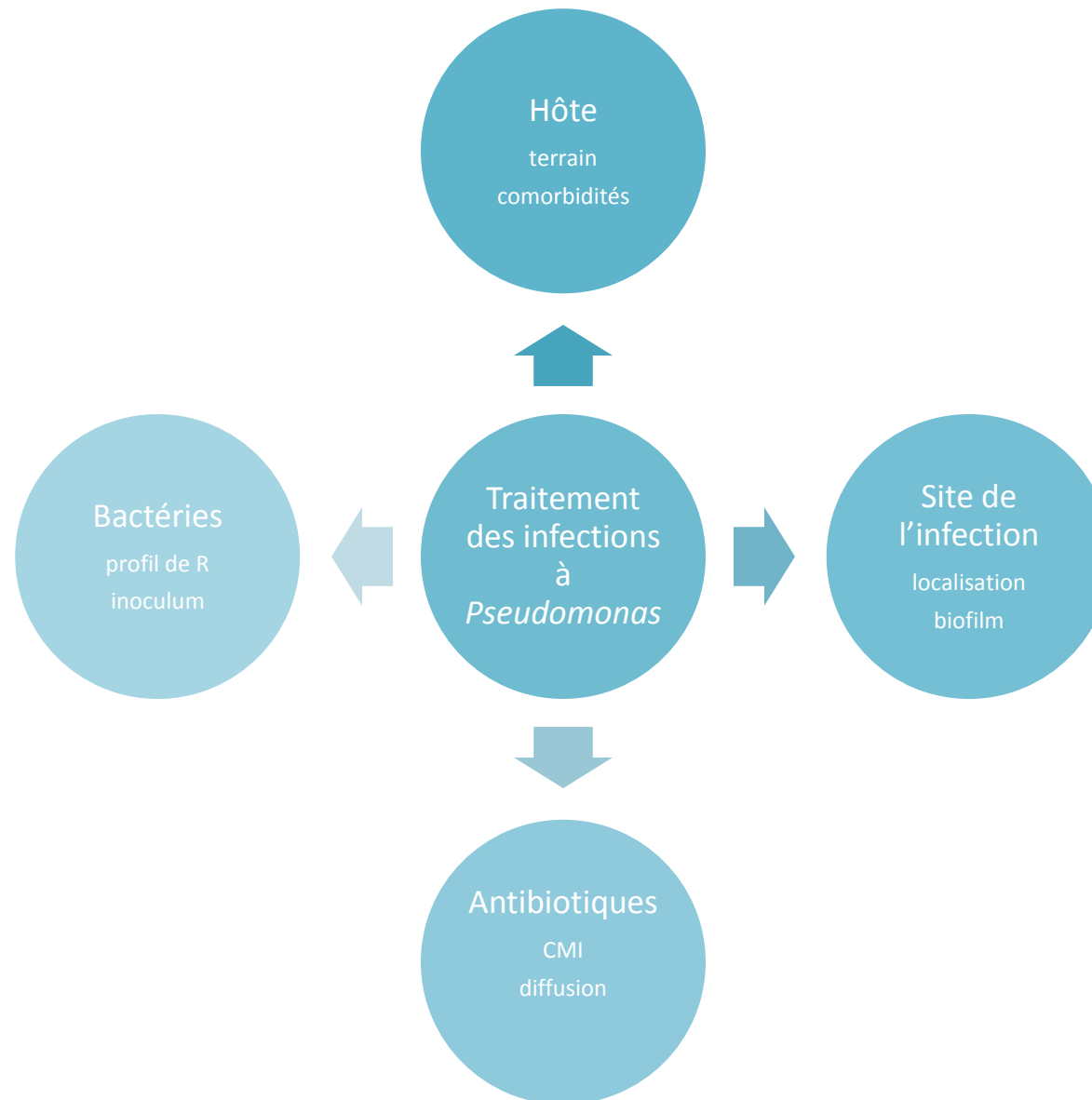
- Etude DATIPO, pas d'IPA à *P.aeruginosa*
- Cohorte COPINS : 6 sem systématique si C1T depuis 2017
 - en cours d'évaluation

→ Si excision chirurgicale optimale, la durée ATB ne sera plus le problème

IPA à *P.aeruginosa*

- Documenter l'infection : ponction préopératoire ++
- Optimiser le TTT ATB
- Bithérapie systématique avec aminoside (amikacine) si non documentée
- Posologie élevée et dosage ATB ++
- si souche cipro-S, relai per os en monothérapie \geq J14

Traitement des infections à *Pseudomonas*: en conclusion



15^e Journée des Référents en Antibiothérapie

POITIERS mercredi 9 septembre 2020 • PLAZA (site du Futuroscope)

INFECTIO DPC



Bon antibiotique

Bon moment

Bonne dose

Bonne durée

15^e Journée des Référents en Antibiothérapie

POITIERS mercredi 9 septembre 2020 • PLAZA (site du Futuroscope)

INFECTIO DPC

Merci de votre attention