

**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 Boutolle**

Maladies Infectieuses et Tropicales – CHU de Nantes  
EA3826 : « Thérapeutiques cliniques et expérimentales des infections »



## Déclaration d'intérêts de 2012 à 2015

- **Boards** : Astellas, MSD
- **Interventions rémunérées** : Astellas, Astra-Zeneca, Gilead, MSD, Novartis
- **Invitations congrès** : Astellas, Astra-Zeneca, Gilead, MSD, Novartis, Pfizer, ViiV
- **Grants** : Astellas, Novartis, Pfizer

- Pas de conflit d'intérêt pour cette présentation.

# 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



Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008

**Recommandation 2c** : « We suggest combination therapy for patients with known or suspected *Pseudomonas aeruginosa* infections as a cause of severe sepsis **(grade 2D)**.

**Grade 2 D :**

2 = niveau de recommandation faible

D = niveau de preuve très faible

« Combination therapy for suspected or known *Pseudomonas* **pending** sensitivities increases the likelihood that **at least one drug is effective against that strain and positively affects outcome.** »

Mêmes recos dans la version 2012

- 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

937 bactériémies

27,2 % d'antibiothérapies probabilistes inadéquates

	Adequate antibiotics (n = 682)	Inadequate antibiotics (n = 255)	<i>p</i> <sup>a</sup>
<b>Outcome</b>			
30 day mortality, n (%)	62 (9.1)	97 (38.0)	<0.001
length of hospital stay (days), median (IQR)	14 (6–28)	13 (7–23)	0.404



## 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
<b>Single agent</b>		
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
<b>Combined</b>		
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 ?



## Etude de la corrélation du pronostic avec les paramètres bactériologiques suivants :

- CMI
- Tests de synergie en cas de bithérapie (méthode de l'échiquier)
- Cinétiques de bactéricidie

- 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

**TABLE II**  
Correlation of Results of *in Vitro* Synergy Testing with Outcome

	Percent Died	Percent Survived	p Value*
<b>Checkerboard</b>			
Synergistic†	3 (4/123)	11 (13/123)	NS
Nonsynergistic	24 (29/123)	63 (77/123)	
<b>Kill curve</b>			
Synergistic	12 (15/123)	46 (56/123)	NS (0.10)
Nonsynergistic	15 (18/123)	28 (34/123)	

NS = not significant.

\* Fisher exact test (two-tailed).

† Defined as FIC index  $\leq 0.5$ . If synergy was defined as FIC index  $\leq 1.0$ , the p value still would not have been significant.

**TABLE I**

**Clinical Parameters and Outcome in 143 patients with Bacteremia Receiving Combination Therapy (Patients Receiving Monotherapy or No Antipseudomonal Agent Therapy Are Excluded from This Analysis)**

Clinical Parameter	Number of Patients	Percent Mortality	p Value
Neutrophils <100/mL	26	31 (8/26)	NS (0.08)*
Neutrophils 100–3,000/mL	17	47 (8/17)	
Neutrophils >3,000/mL	100	22 (22/100)	
<b>McCabe criteria [57]</b>			
Non-fatal	63	21 (13/63)	NS*
Ultimately fatal	57	28 (16/57)	
Rapidly fatal	23	39 (9/23)	
<b>Severity of illness</b>			
Critical‡	37	47 (18/37)	0.001†
Noncritical	106	19 (20/106)	
<b>Portal§</b>			
Pneumonia	20	35 (7/20)	NS (0.09)*
Urinary tract	16	13 (2/16)	
Intravascular	7	43 (3/7)	
Other	100	26 (26/100)	

NS = not significant.

\* Chi-square test (two-tailed).

† Fisher exact test (two-tailed).

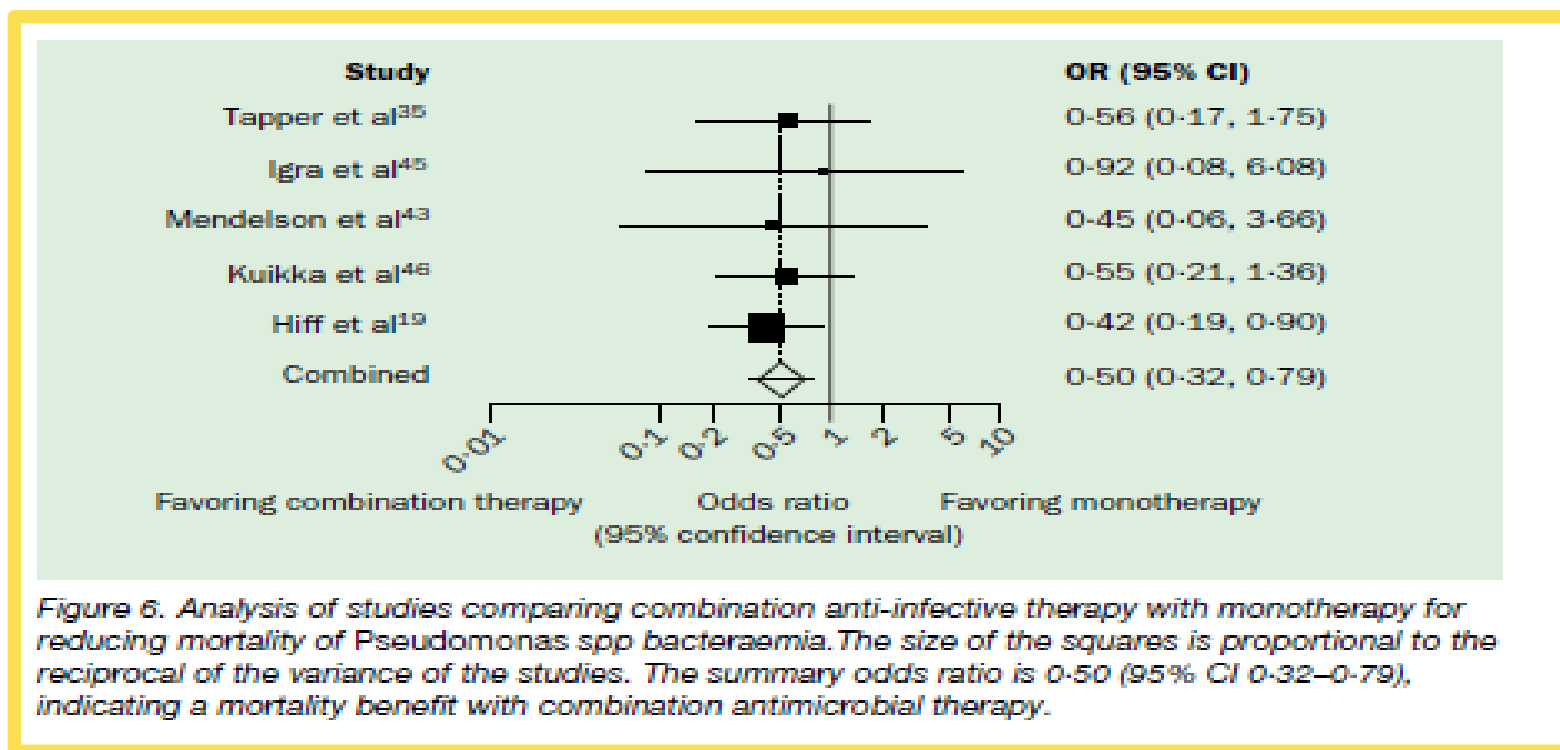
‡ As defined by mechanical respiratory assistance, acute hypotensive episode, or coma.

§ Portal defined by physician using clinical criteria and *Pseudomonas* isolated simultaneously from site of infection.

Pas de corrélation avec la clinique.  
Seul facteur pronostic : la sévérité initiale...

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.

Neutropénies fébriles. Sous-groupe infections *P. aeruginosa*.

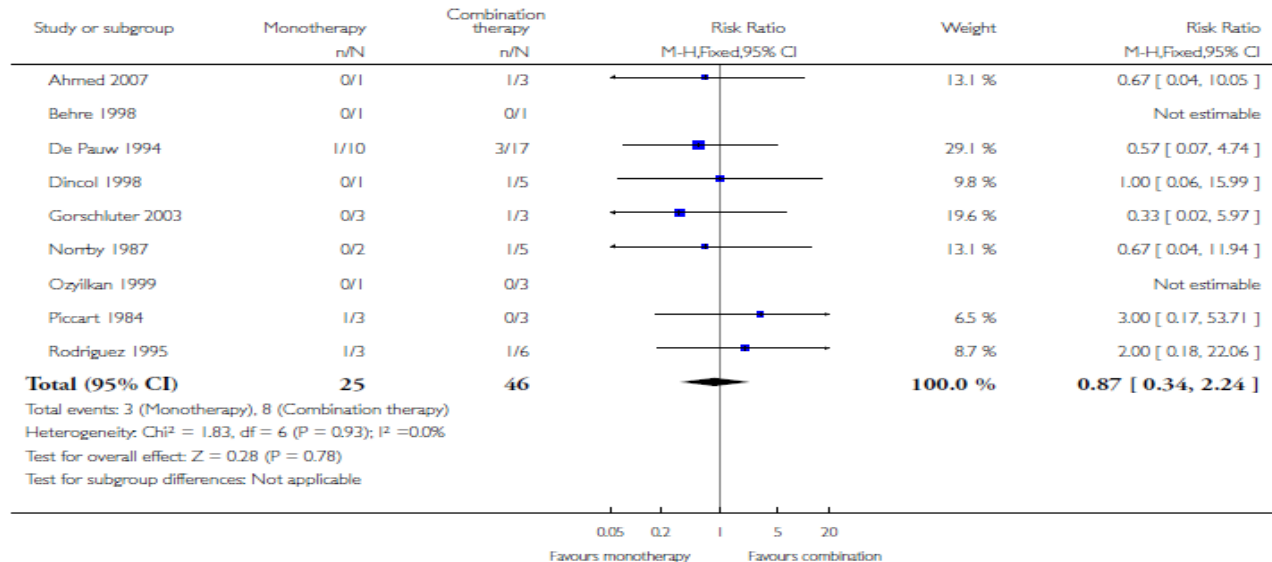
Critère : mortalité

**Analysis 7.1. Comparison 7 Pseudomonas infections (subgroup analysis), Outcome 1 All cause mortality.**

Review: Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia

Comparison: 7 Pseudomonas infections (subgroup analysis)

Outcome: 1 All cause mortality



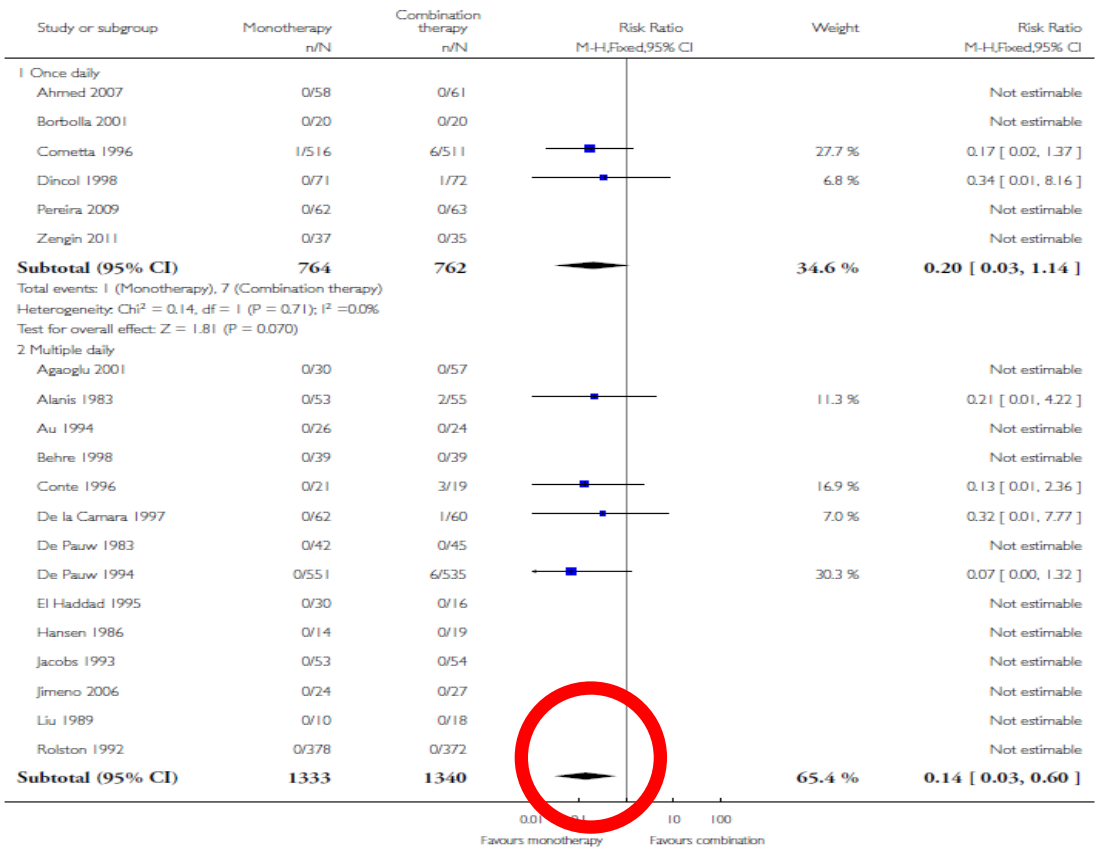
9 études.  
71 épisodes...

## Analysis 3.4. Comparison 3 Adverse events, Outcome 4 Severe nephrotoxicity - Ag dosing regimen.

Review: Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients with neutropenia

Comparison: 3 Adverse events

Outcome: 4 Severe nephrotoxicity - Ag dosing regimen



(Continued ...)

Critère :  
néphrotoxicité sévère

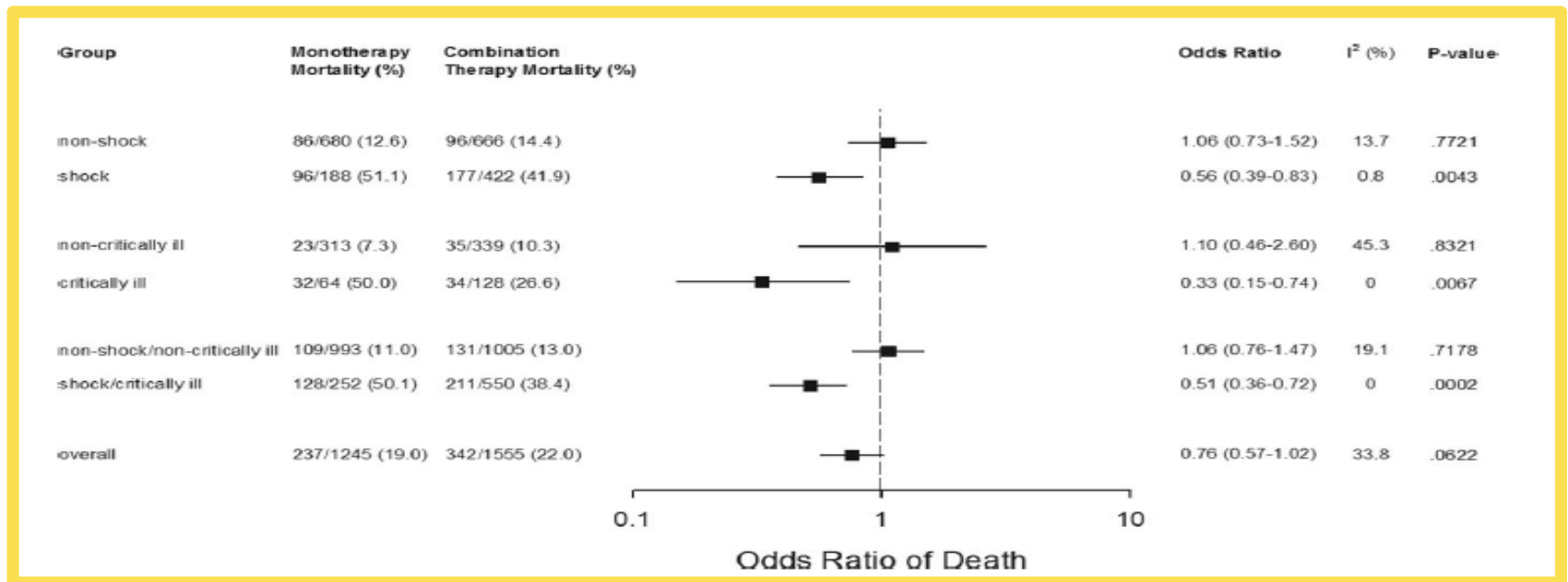
Méta-analyse 1950 – 2009

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

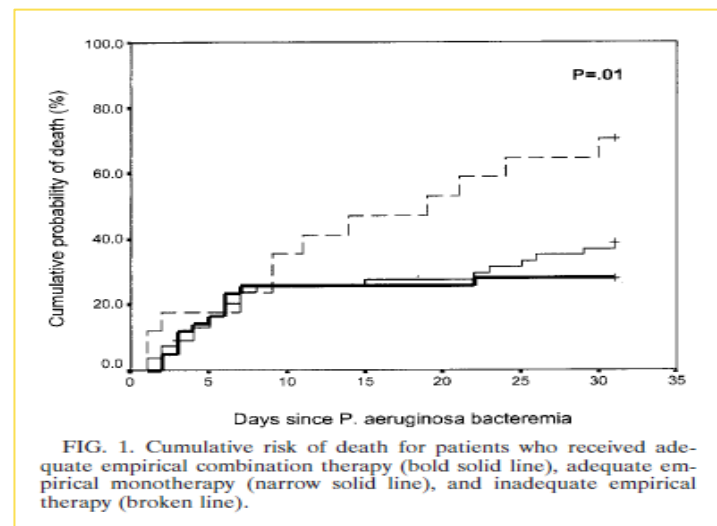
## Résultats :

### 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

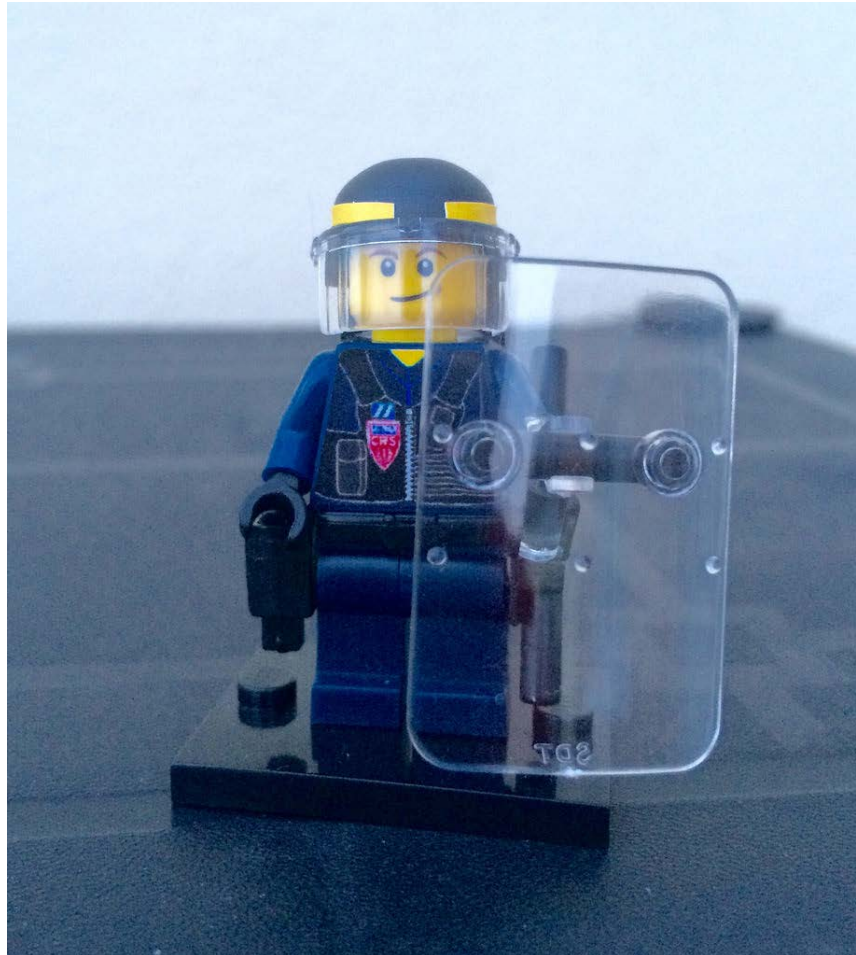
**Mais avantage à la bithérapie :**

- 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)**

## 4- Diminuer les rechutes et surinfections



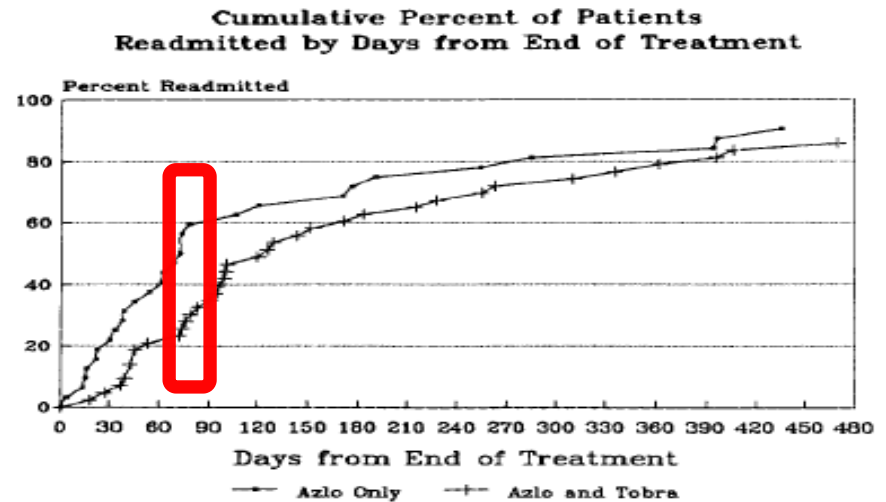
Azlocilline + PCB vs Azlocilline + Tobramycine IV

Randomisation.

76 patients atteints de mucoviscidose.

Pas de différence sur :

- Amélioration clinique
- Densité bactérienne dans les crachats
- Paramètres fonctionnels pulmonaires



A J80, 30 % réadmissions dans le groupe combinaisons vs 62 % dans le groupe monothérapie

Réseau OUTCOMEREA  
12 réanimations françaises

393 VAP à *P. aeruginosa*

Analyse des 112 échecs

Traitement initial adapté : n = 261

54,7 % combinaisons :

- $\beta$ -lactamine + AMG : 60 %
- $\beta$ -lactamine + FQ : 33 %

**Pas de différence entre combinaison et monothérapie sur le pronostic.**

**Impact ambigu des fluoroquinolones :**

- Si utilisation dans les 3 jours précédant la PA-VAP :  
FDR de rechute (sHR 2,1 ; 95% CI, 1,4 – 3,2)

**Impact écologique**

- Si 1<sup>ère</sup> utilisation lors de l'épisode de PA-VAP :  
**Diminution des rechutes** (sHR 0,5 ; 95% CI, 0,3- 0,7)

**PK-PD favorable**

Alors finalement, 2 c'est mieux qu'1 ?



★ Note du traducteur :

« Cha dépin. »



# Est-ce que 2 font forcément mieux qu'1 : considérations PK-PD ?

## Site de l'infection :

- Accessibilité (abcès, cerveau...)
- Vascularisation locale (abcès, os...)
- pH local (abcès, os...)
- Biofilm (infection chronique, matériel, mucoviscidose)

## Caractéristiques du patient :

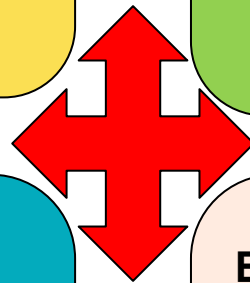
- Immunodépression
- Modifications pharmacocinétiques liées au sepsis (VD, Clairance...)

## Antibiotique :

- Diffusion
- Potentiel de sélection de résistances (colistine, fluoroquinolones...)
- Puissance intrinsèque (CMI)
- Critères PK/PD d'efficacité et possibilité de les obtenir au site de l'infection

## Bactérie :

- Taille de l'inoculum
- Hétérogénéité de la population (mucoviscidose)
- Etat métabolique (biofilm, infection chronique...)





Posologies définies d'après les études chez le volontaire sain.

Critères PK/PD minimum  
(ex.  $T > CMI > 30\%$  pour les  $\beta$ -lactamines)

## Sepsis sévère :

- Augmentation du VD
- Augmentation de la clairance
- Variabilité allant jusqu'à un facteur 14 pour la piperacilline !  
(Shikuma LR *et al.* Crit Care Med 1990)

## Optimizing dosing of antibiotics in critically ill patients

*Suzanne L. Parker<sup>a</sup>, Fekade B. Sime<sup>a</sup>, and Jason A. Roberts<sup>a,b,c</sup>*

### Solutions :

- Adapter les posologies à l'état clinique du patient (et au foyer...)
- Privilégier la perfusion continue pour les  $\beta$ -lactamines
- Utiliser les aminosides en dose unique journalière et forte posologie
- Doser

# 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...**

# Combien de temps d'association ?

La réponse avec le Dr Gauzit !