



Traitement des infections à *Pseudomonas aeruginosa*

David Boutoille

Maladies Infectieuses et Tropicales – CHU de Nantes



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

L'orateur ne
souhaite
pas répondre

☐

- **Intervenant** : Boutoille David
- **Titre** : Traitement des infections à *Pseudomonas aeruginosa*

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

☒ OUI ☐ NON

☒ OUI ☐ NON

☒ OUI ☐ NON

☒ OUI ☐ NON



Déclaration d'intérêt de 2014 à 2024

- Intérêts financiers : Non
- Liens durables ou permanents : Non
- Interventions ponctuelles : Advanz, Astra-Zeneca, Gilead, MSD, Pfizer, Shionogi, Tillotts
- Intérêts indirects : Non

Cas clinique

❖ Patient de 17 ans

- AVP : fracture ouverte jambe gauche (Cauchoix 2)
20/11
- Réduction et ostéosynthèse par clou centro-médullaire
- Désunion cicatricielle et écoulement
- Reprise chirurgicale : le **18/12** (changement de matériel, lavage, alésage, couverture par lambeau).
- Antibiothérapie probabiliste post-opératoire :
Pipéracilline-tazobactam + Linézolide



Résultats des prélèvements per-opératoires

	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
	Interprétation	CMI (mg/L)
Pipéracilline + Tazobactam	SFP (Sensible forte posologie)	8
Aztréonam	SFP	4
Ceftazidime	SFP	2
Céfépime	SFP	2
Imipénème	SFP	2
Méropénème	S	2
Tobramycine	S	≤ 1
Amikacine	S	4
Ciprofloxacine	SFP	0,12
Lévofloxacine	SFP	1
Colistine	S	1

3/5 prélèvements positifs

❖ On est à J7 à la RCP IOA

- L'évolution est favorable : cicatrice propre
- Le patient est toujours sous Pipéracilline-Tazobactam + Linézolide
- Vous décidez d'arrêter le Linézolide

Question 1 (QCS) : Stratégie antibiotique sur *P. aeruginosa* ?

1. Monothérapie Méropénème
2. Monothérapie Fluoroquinolone
3. Bithérapie Ceftazidime + Fluoroquinolone
4. Bithérapie puis monothérapie Fluoroquinolone
5. Vous demandez à tester des nouvelles Bêta-lactamines ou associations

[Voter](#)

Question 1 (QCS) :

Stratégie antibiotique sur *P. aeruginosa* ?

1. Monothérapie Méropénème
2. Monothérapie Fluoroquinolone
3. Bithérapie Ceftazidime + Fluoroquinolone
4. Bithérapie puis monothérapie Fluoroquinolone
5. Vous demandez à tester des nouvelles Bêta-lactamines ou associations

2 questions principales ?

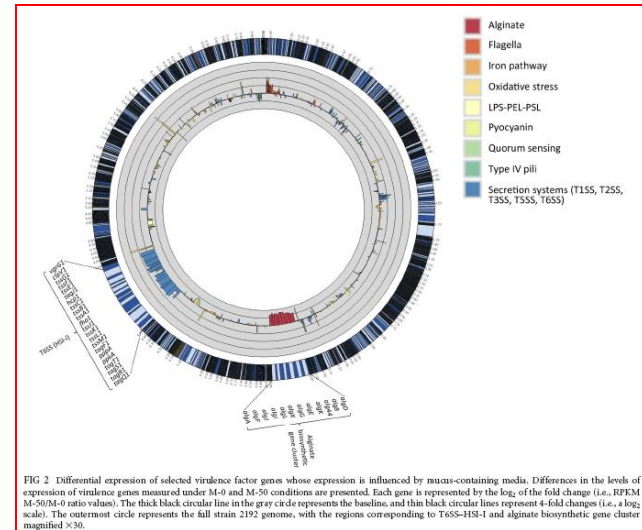
- ❖ A-t-on une synergie avec la bithérapie ?
- ❖ Evite-t-on l'émergence de résistances avec la bithérapie

Mécanismes de résistance chez *P. aeruginosa*

Génome de *Pseudomonas aeruginosa*

:

- Core stable : 90 %
- **10 % hypervariable :**
 - virulence,
 - adaptation à l'environnement,
 - adaptations métaboliques,
 - biofilm...
- **Et résistances aux antibiotiques**
(céphalosporinase inductible,
dérépression des systèmes
d'efflux...)



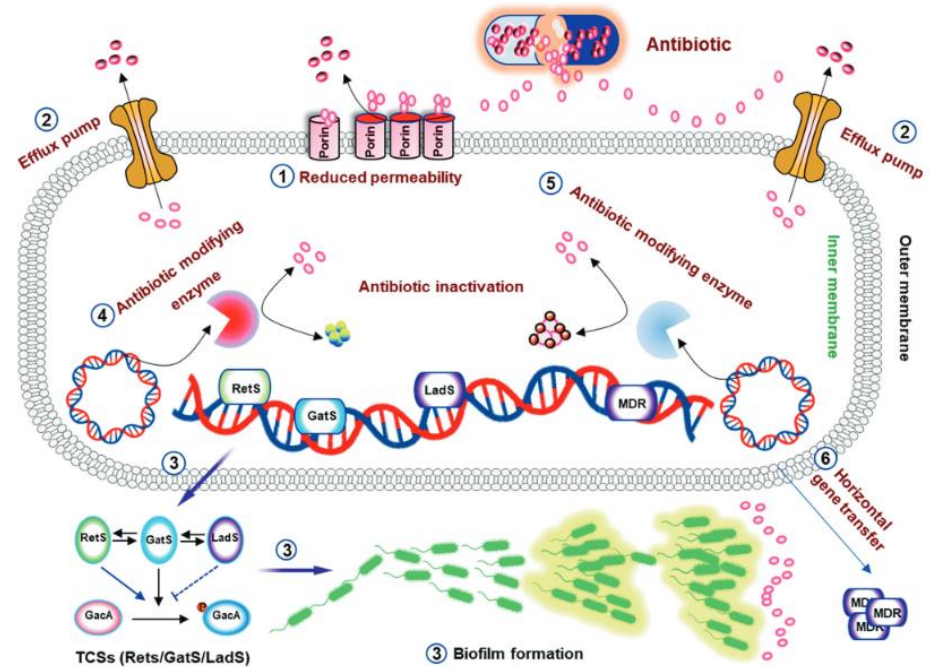
Clones hypermutateurs

- ❖ Variants présentant un taux de mutation spontanée significativement accru par rapport aux souches sauvages,
 - - déficiences dans les systèmes de réparation de l'ADN, en particulier le système de réparation des mésappariements (mismatch repair).
 - - fréquemment retrouvées chez les patients atteints de mucoviscidose ou d'infections chroniques

P. aeruginosa : principaux mécanismes de résistance

Principaux mécanismes de résistance

- Imperméabilité
- Pompes d'efflux
- Céphalosporinase inductible AmpC
- Biofilm (infections chroniques)



Qin *et al.* Nature 2022

Efficacité : contre la bithérapie

MAJOR ARTICLE

Effect of Adequate Single-Drug vs Combination Antimicrobial Therapy on Mortality in *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infections: A Post Hoc Analysis of a Prospective Cohort

Carmen Peña,¹ Cristina Suarez,¹ Alain Ocampo-Sosa,² Javier Murillas,³ Benito Almirante,⁴ Virginia Pomar,⁵ Manuela Aguilar,⁶ Ana Granados,⁷ Esther Calbo,⁸ Jesús Rodríguez-Baño,⁹ Fernando Rodríguez,¹⁰ Fe Tubau,¹ Antonio Oliver,⁹ and Luis Martínez-Martínez¹¹, for the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI)

CID 2013

Analyse post-hoc cohorte de 593 bactériémies à *P. aeruginosa*

Exclusion des monothérapies adéquates d'aminosides.

Pas de différence entre monothérapie et bithérapie adéquate sur la mortalité à J30.

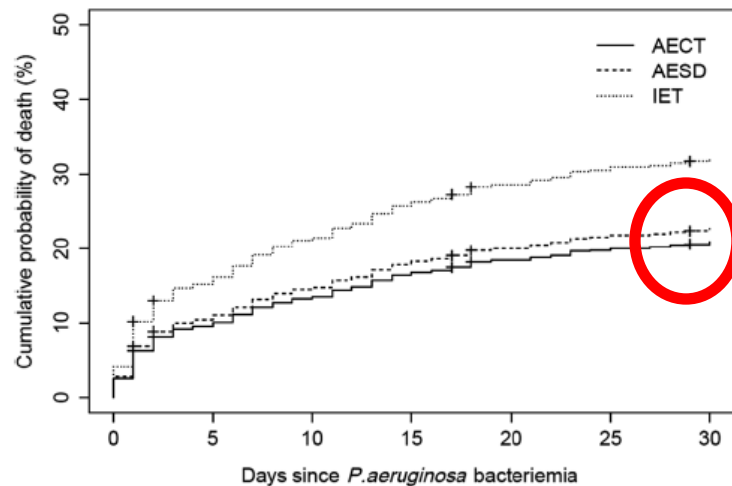
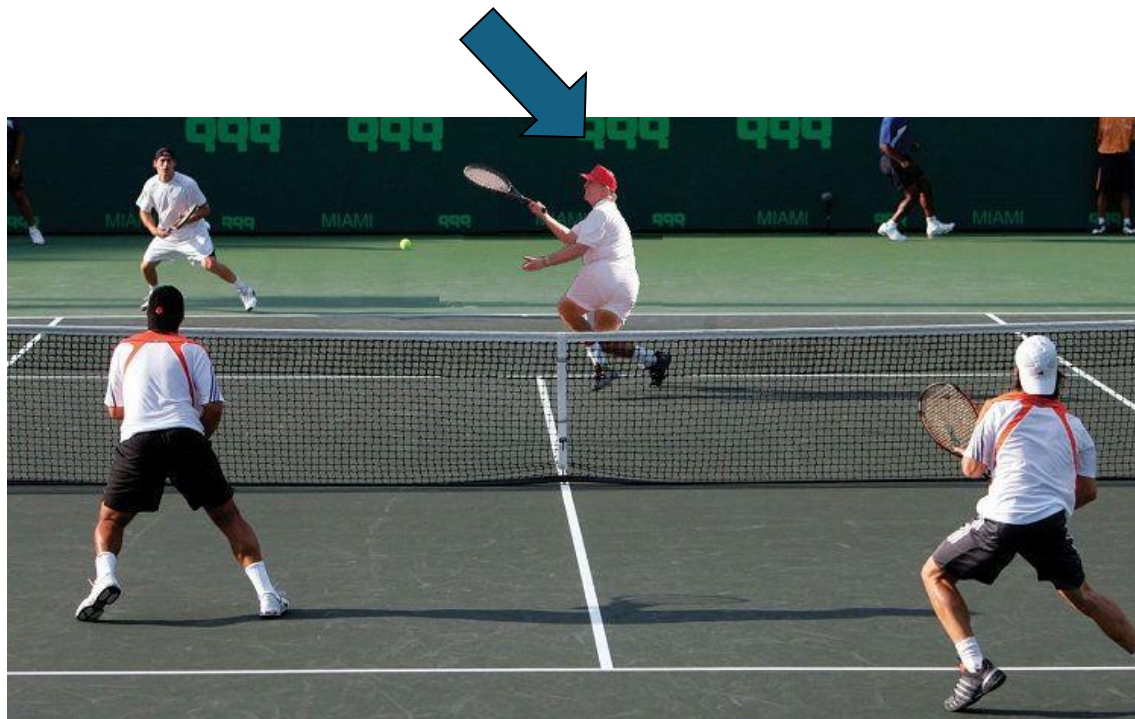


Figure 2. Cumulative risk of death for patients receiving adequate empirical antimicrobial therapy adjusted by Pitt score. Abbreviations: AECT, adequate empirical combination therapy; AESD, adequate empirical single-drug therapy; IET, inadequate empirical therapy.

Le problème du partenaire ?...

A part les fluoroquinolones (et la fosfomycine),
on dispose pour les associations,
d'antibiotiques
- soit qui diffusent mal
(aminosides)
- Soit moins efficaces (colimycine)



Ciprofloxacin + beta-lactam > beta-lactam alone

Combination antibiotic therapy versus monotherapy in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: an open-label randomized trial

Phuong Nguyen Thi Thu^{1,2}, Minh Ngo Thi Huong³, Ngan Tran Thi^{1,2}, Hoi Nguyen Thanh^{1,2} and Khue Pham Minh^{1*}

Thu et al. *BMC Infect Dis* (2021) 21:1019

- ❖ 139 patients with exacerbation of BPCO
- ❖ Beta-lactam alone vs Beta-lactam + Ciprofloxacin
 - No difference in clinical cure
 - No difference in microbiological eradication
 - Except for 2 bacteria:
 - *Pseudomonas aeruginosa*
 - *Acinetobacter baumannii*

Critique +++ :
No Ciprofloxacin arm

Table 3 Microbiological outcomes

End Point	No. success (%)	Monotherapy (n = 79)	Combination therapy (n = 60)	P-value
Overall success, no. (%)	128 (92.1)	70 (88.6)	58 (96.7)	0.11
Success per pathogen				
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (n = 50)	48	31/32 (96.9)	17/18 (94.4)	1
<i>Haemophilus influenzae</i> (n = 29)	27	20/21 (95.2)	7/8 (87.5)	0.48
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n = 18)	16	1/3 (33.3)	15/15 (100)	0.01
<i>Acinetobacter baumannii</i> (n = 12)	8	1/5 (20.0)	7/7 (100)	0.01
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (n = 10)	9	5/6 (100)	4/4 (100)	1
<i>Staphylococcus aureus</i> (n = 8)	8	4/4 (100)	4/4 (100)	1
<i>Escherichia coli</i> (n = 6)	6	4/4 (100)	2/2 (100)	1
<i>Moraxella catarrhalis</i> (n = 6)	6	4/4 (100)	2/2 (100)	1

A potential pathogen was identified in 128 exacerbations



Pseudomonas aeruginosa Implant-Associated Bone and Joint Infections: Experience in a Regional Reference Center in France

Matteo Cerioli¹, Cécile Batailler^{1,2,3}, Anne Conrad^{1,2,3,4}, Sandrine Roux^{1,2,3},
Thomas Perpoint^{1,2}, Agathe Becker^{1,2}, Claire Triffault-Fillit^{1,2}, Sébastien Lustig^{1,2,3},
Michel-Henri Foszy^{1,2,3}, Frédéric Laurent^{1,2,3,4}, Florent Valour^{1,2,3,4}, Christian Chidiac^{1,2,3,4}
and Tristan Ferry^{1,2,3,4*} on behalf of the Lyon Bone Joint Infection Study Group

Expérience des Hospices de Lyon.
Analyse rétrospective.
90 Patients.

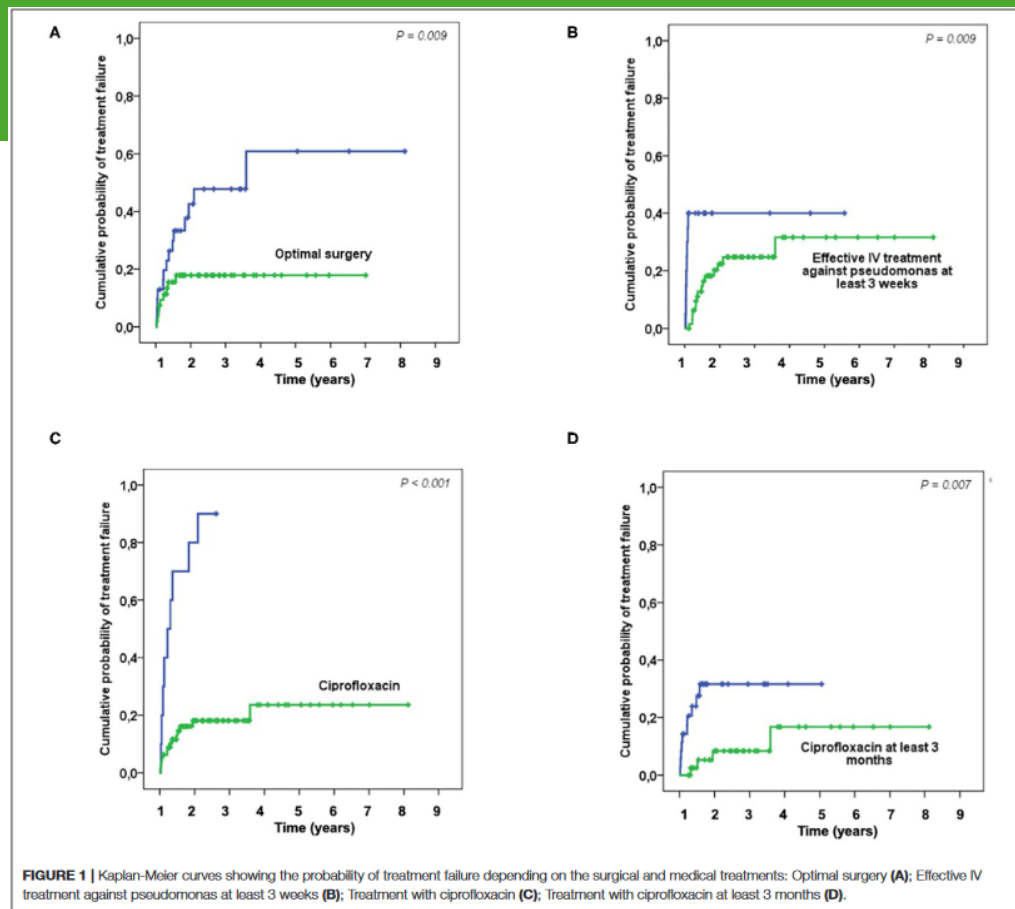
**Résistance à la ciprofloxacine =
facteur de risque d'échec.**
**Recevoir de la ciprofloxacine =
facteur de succès.**

TABLE 2 | Multivariate Cox analysis that includes significant determinants for failure identified in the univariate analysis.

	HR	95% CI	p
Optimal surgical treatment*	0.32	0.11–0.98	0.045
IV effective treatment of at least 3 weeks*	0.15	0.004–0.054	0.003
Ciprofloxacin for at least 3 months*	0.23	0.07–0.75	0.015

HR, Hazard ratio; 95% CI, 95% confidence interval.

*After exclusion of the five patients who finally received suppressive antimicrobial therapy.



A ce stade de la réflexion

- ❖ Pas d'argument fort pour les bithérapies
- ❖ Mais arguments pour la fluoroquinolone en termes d'efficacité et de diffusion
- ❖ Qui de la résistance ?

Fluoroquinolones : impact sur l'émergence de résistance

Cohorte 1994-1996

- 271 patients, toutes infections confondues
- 2 isollements successifs de *P. aeruginosa* (exclusion des bactériuries asymptomatiques)

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)

Carmeli Y *et al.* AAC 1999

Sélection de résistance : la théorie et la pratique

- ❖ En théorie, la probabilité de sélectionner des mutations conférant une résistance à deux familles différentes est plus faible que celle de sélectionner une résistance à un agent.
- ❖ Ça ne fonctionne que si on s'adresse à des mutations qui ne confèrent pas de résistances croisées.
- ❖ Donc, ce principe ne fonctionne pas avec l'efflux, mécanisme non spécifique de résistances à de multiples molécules.



Antibiotic combination therapy can select for broad-spectrum multidrug resistance in *Pseudomonas aeruginosa*

Martin Vestergaard^{a,1}, Wilhelm Paulander^{a,1}, Rasmus L. Marvig^b, Julie Clasen^c,
Nicholas Jochumsen^d, Søren Molin^d, Lars Jelsbak^d, Hanne Ingmer^d, Anders Folkesson^{c,*}

❖ Travail in vitro : impact de l'exposition à :

- Ceftazidime seule
- Ciprofloxacin seule
- Ceftazidime + ciprofloxacin
- Sur l'émergence de résistances



Table 2

Frequencies of antibiotic resistance mutations for strains selected on CAZ, CIP, the CAZ + CIP combination, or sequentially selected as CAZ → CIP or CIP → CAZ.

Antimicrobial agent (mg/L ^a)	Strain		
	PAO1	MV122 ^b	MV124 ^c
CAZ 4	1.9×10^{-7}	N/D	5.3×10^{-8}
CIP 1	3.7×10^{-8}	4.7×10^{-8}	N/D
CAZ 1.5 + CIP 0.2	3.9×10^{-8}	N/D	N/D

CAZ, ceftazidime; CIP, ciprofloxacin; N/D, not determined; MIC, minimum inhibitory concentration.

Fluoroquinolone Prophylaxis Selects for Meropenem-nonsusceptible *Pseudomonas aeruginosa* in Patients With Hematologic Malignancies and Hematopoietic Cell Transplant Recipients

Morgan Hakki,¹ Romney M. Humphries,² Peera Hemarajata,³ Gregory B. Tallman,⁴ Ryan K. Shields,⁵ Roberta T. Mettus,⁵ Yohei Doi,^{5,6} and James S. Lewis II⁷

❖ 55 épisodes de bactériémies chez patients d'hématologie

- Comparaison des antibiogrammes selon prophylaxie ou pas par FQ
- La prophylaxie par fluoroquinolones sélectionne des souches résistantes au méropénème par dérégulation du système d'efflux MexCD-OprJ

CID 2019:68 (15 June) •

Table 2. Susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* Isolates According to Antibiotic Use at Time of Bacteremia

Antibiotic	Antibiotic		P Value
	FQ (n = 26)	Non-FQ or None (n = 29)	
	Susceptible isolates, n (%)	Susceptible isolates, n (%)	
Ciprofloxacin	0	21 (72.4)	<.0001
Meropenem	4 (15.4)	21 (72.4)	<.0001
Cefepime	21 (80.8)	26 (89.6)	.4
Ceftazidime	19 (73.1)	25 (86.2)	.3
Gentamicin	21 (80.8)	28 (96.5)	.1
P/T	19 (73.1)	25 (86.2)	.3
Tobramycin	25 (96.1)	29 (100)	.5

Abbreviations: FQ, fluoroquinolone; P/T, piperacillin-tazobactam.

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, ceftazidime, meropenem
	Quinolones
	Macrolides
MexEF-OprN	Tetracyclines
	Chloramphenicol
	Carbapenems
	Quinolones
MexXY-OprM	Penicillin, cefepime, ceftazidime, meropenem
	Aminoglycosides
	Quinolones
	Macrolides
	Tetracyclines
	Chloramphenicol

- ❖ Les fluoroquinolones sont un substrat de l'ensemble des systèmes d'efflux et surtout un facteur inducteur +++, susceptible d'engendrer des multirésistances.
- ❖ Usage raisonné, notamment si risque d'infections ultérieures à *P. aeruginosa* (ex. réanimation)
- ❖ Fluoroquinolones = « One shot » sur le pyocyanique

Question 2 (QCM) :

Quand introduire la Fluoroquinolone ?

- ❖ Chez ce patient, vous introduisez une fluoroquinolone (plusieurs réponses possibles) :
 1. Dès réception de l'antibiogramme
 2. Entre J7 et J14
 3. Si évolution favorable (absence de fièvre, cicatrice propre...)
 4. Uniquement en cas d'évolution défavorable

[Voter](#)

Question 2 (QCM) :

Quand introduire la Fluoroquinolone ?

- ❖ Chez ce patient, vous introduisez la fluoroquinolone (plusieurs réponses possibles) :
 1. Dès réception de l'antibiogramme
 2. Entre J7 et J14
 3. Si évolution favorable (absence de fièvre, cicatrice propre...)
 4. Uniquement en cas d'évolution défavorable

Dans l'os

Journal of Infection (2017) 75, 198–206



ELSEVIER

BIAA
British Infection Association

www.elsevierhealth.com/journals/jinf

Successful treatment of *Pseudomonas aeruginosa* osteomyelitis with antibiotic monotherapy of limited duration



Nadir Laghmouche^a, Fabrice Compain^{b,c},
Anne-Sophie Jannot^e, Pierre Guigui^{a,b}, Jean-Luc Mainardi^{b,c,d},
Guillaume Lonjon^{a,b}, Benjamin Bouyer^{a,b},
Marie-Paule Fernandez-Gerlinger^{b,c,d,e}

- 67 patients
- Les auteurs suggèrent un traitement IV de 15 j le temps de baisser l'inoculum, avec un relai oral dès que possible par fluoroquinolone en cas de sensibilité.

Table 2 Antibiotic treatment of *P. aeruginosa* osteomyelitis.

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		23 (34)
Antipseudomonal penicillin		10
Cephalosporin		9
Carbapenem		3
Colimycin		1
Bithérapie (second drug ≤ 5 days)		34 (51)
Antipseudomonal penicillin + aminoglycoside		13
Cephalosporin + aminoglycoside		14
Carbapenem + aminoglycoside		1
β-lactam + ciprofloxacin		5
Ciprofloxacin + gentamicin		1
Full-course bithérapie ^c		4 (6)
Treatment comprising a fluoroquinolone		54 (81)

Et dans les urines ?

❖ Pas d'études...

❖ Bon sens :

- Excellente diffusion des bêta-lactamines et des fluoroquinolones (hors abcès ou matériel)
- Attendre amélioration sous bêta-lactamines (48-72h)
- Changement matériel le cas échéant (biofilm)
- Puis switch vers fluoroquinolones

Question 3 (QCS) : Quelle fluoroquinolone ?

❖ Vous décidez d'introduire une fluoroquinolone ; laquelle choisissez-vous ?

1. Lévofoxacine
2. Ofloxacine
3. Ciprofloxacine
4. Moxifloxacine
5. Délafoxacine

Voter

	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
	Interprétation	CMI (mg/L)
Pipéracilline + Tazobactam	SFP (Sensible forte posologie)	8
Aztréonam	SFP	4
Ceftazidime	SFP	2
Céfépime	SFP	2
Imipénème	SFP	2
Tobramycine	S	≤ 1
Amikacine	S	4
Ciprofloxacine	SFP	0,12
Lévofloxacine	SFP	1
Colistine	S	1

Question 3 (QCS) : Quelle fluoroquinolone ?

❖ Vous décidez d'introduire une fluoroquinolone ; laquelle choisissez-vous ?

1. Lévofoxacine
2. Ofloxacine
3. **Ciprofloxacine**
4. Moxifloxacine
5. Délafloxacine

	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
	Interprétation	CMI (mg/L)
Pipéracilline + Tazobactam	SFP (Sensible forte posologie)	8
Aztréonam	SFP	4
Ceftazidime	SFP	2
Céfépime	SFP	2
Imipénème	SFP	2
Tobramycine	S	≤ 1
Amikacine	S	4
Ciprofloxacine	SFP	0,12
Lévofoxacine	SFP	1
Colistine	S	1

Paramètres PK/PD : fluoroquinolones

- ❖ Résistance naturelle à l'ofloxacin et la moxifloxacin.
- ❖ Prévention de la sélection de mutations de résistance par respect de :
 - $C_{max}/CMI > 8$
 - $AUC_{24H}/CMI > 100$
- ❖ MPC Ciprofloxacin = 2
- ❖ MPC Levofloxacin = 8

Privilégier Ciprofloxacin > Lévofoxacin

:

- CMI plus basses (1 à 2 dilutions)
- Posologies supérieures (1200-1500 vs 1000)
- MPC plus basse

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

Ciprofloxacin-susceptible but levofloxacin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* clinical strains with Vitek® 2: which mechanism involved and consequences in case of fluoroquinolone treatment?

Research | Published: 20 December 2024

(2024) [Cite this article](#)



[European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases](#)

[Aims and scope](#) →

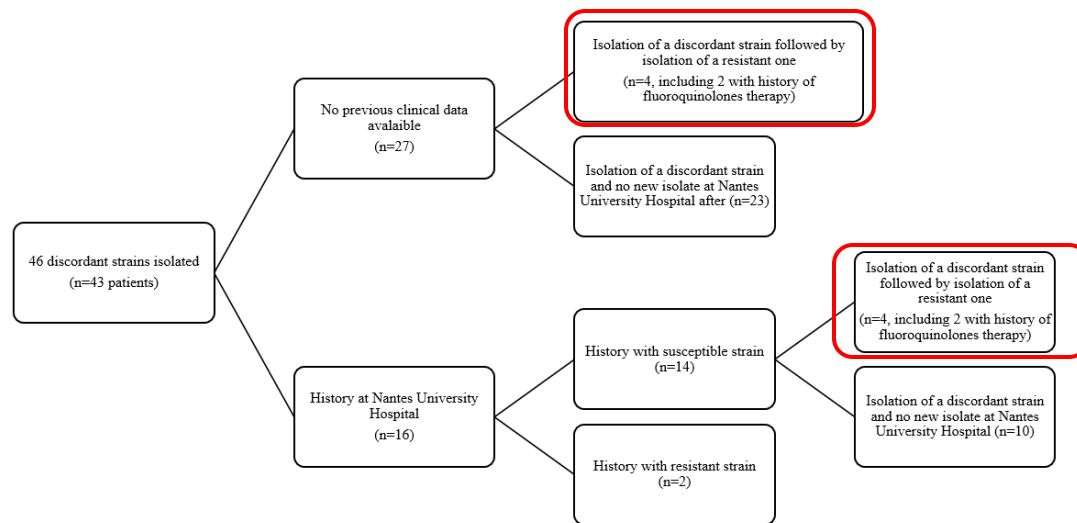
[Submit manuscript](#) →

Manon Robert, [Louise Ruffier d'Epenoux](#), [Axelle Paquin](#), [David Boutoille](#), [Aurélie Guillouzouic](#) &

[Stéphane Corvec](#)

❖ 46 souches

- 91 % hyperexpression MexAB-OprM
- Risque majeur d'échec de la ciprofloxacine



Question 4 (QCS)

❖ Quelle posologie de ciprofloxacine utilisez-vous per os ?

1. 500 mg x 2/j
2. 750 mg x 2/j

[Voter](#)

Question 4 (QCS)

❖ Quelle posologie de ciprofloxacine utilisez-vous per os ?

1. 500 mg x 2/j
2. 750 mg x 2/j

Table 2. Usual antimicrobial dosing in critically ill patients

Antibiotics	Antimicrobial dosing in normal hepatic and renal function
Amikacin	25–30 mg/kg/day single dose
Tobramycin	7–8 mg/kg/day single dose
Levofloxacin	500mg every 12 h
Ciprofloxacin	400mg every 8 h i.v. 750mg every 12 h p.o.
Piperacillin-tazobactam	4.5 g loading dose 4.5 g every 6 h, infused over 4 h
Ceftazidime	2 g loading dose 2 g every 8 h, infused over 3 h
Cefepime	2 g loading dose 2 g every 8 h, infused over 3 h
Aztreonam	2 g loading dose 2 g every 6 h, infused over 3 h
Meropenem	2 g loading dose 2 g every 8 h, infused over 3 h
Imipenem-cilastin	1 g loading dose 1 g every 6 h, infused over 3 h
Ceftolozane-tazobactam	2 g/1 g; loading dose 2 g/1 g every 8 h, infused over 3 h
Ceftazidime-avibactam	2.5 g loading dose 2.5 g every 8 h, infused over 3 h
Imipenem-cilastin-relebactam	1 g loading dose 1 g every 6 h, infused over 3 h

Aztreonam + ceftazidime-avibactam	(2 g loading dose) and 2 g every 6 h, infused over 3 h + (2.5 g loading dose) and 2.5 g every 8 h, infused over 3 h (Caution: both drugs should be administered simultaneously)
Cefiderocol	2 g loading dose 2 g every 8 h, infused over 3 h
Colistin (CMS)	9 MUI (300 mg) loading dose 4.5 MUI (150 mg) every 12 h
Polymyxin B	20 000–25 000 UI/kg (2–2,5 mg/kg) loading dose 12 500–15 000 IU/kg (1.25–1.5 mg/kg) every 12 h
Fosfomycin	6–8 g every 8 h
Inhaled colistin	4 MUI every 8 h
Inhaled amikacin	400mg every 8 h
Inhaled tobramycin	300mg every 12 h

MUI, million units.

H Do Rego, JF Timsit. Curr Opin Infect Dis 2023

Q5 (QCS) : Combien de temps gardez-vous la bithérapie ?

1. < 2 semaines
2. 2 semaines
3. 3 semaines
4. 6 semaines
5. Toute la durée du traitement

[Voter](#)

Q5 (QCS) : Combien de temps gardez-vous la bithérapie ?

1. < 2 semaines
2. **2 semaines**
3. 3 semaines
4. 6 semaines
5. Toute la durée du traitement

En conclusion (1)

- ❖ Les fluoroquinolones sont très actives sur *P. aeruginosa*
- ❖ Mais sélection de résistances (efflux +++)

- ❖ Intérêt ++ dans :
 - les sites difficiles d'accès : ostéo-articulaires, le cerveau, l'oeil
 - Les infections sur matériel
 - Les infections chroniques
 - Les abcès ± (à double tranchant : diffusion mais risque de sélection)
 - Ou quand l'évolution est défavorable sous bêta-lactamines (sauvetage)
 - Dans les urines (pour des raisons pratiques)

En conclusion (2)

- ❖ Introduire quand l'inoculum a été diminué (par la chirurgie, par une bêta-lactamine anti-pyocyanique)
 - Pour les infections osseuses, attendre au moins une semaine d'évolution favorable
- ❖ Intérêt de maintenir une bithérapie ?
 - Dans l'os, recommandations actuelles de 2-3 sem d'association
 - Dans les urines : probablement pas d'intérêt si pas d'abcès et évolution favorable obtenue sous bêta-lactamine