

Antibiothérapie
des infections à *Pseudomonas aeruginosa*
chez le patient mucoviscidosique

Dominique Hubert - CRCM adultes Cochin

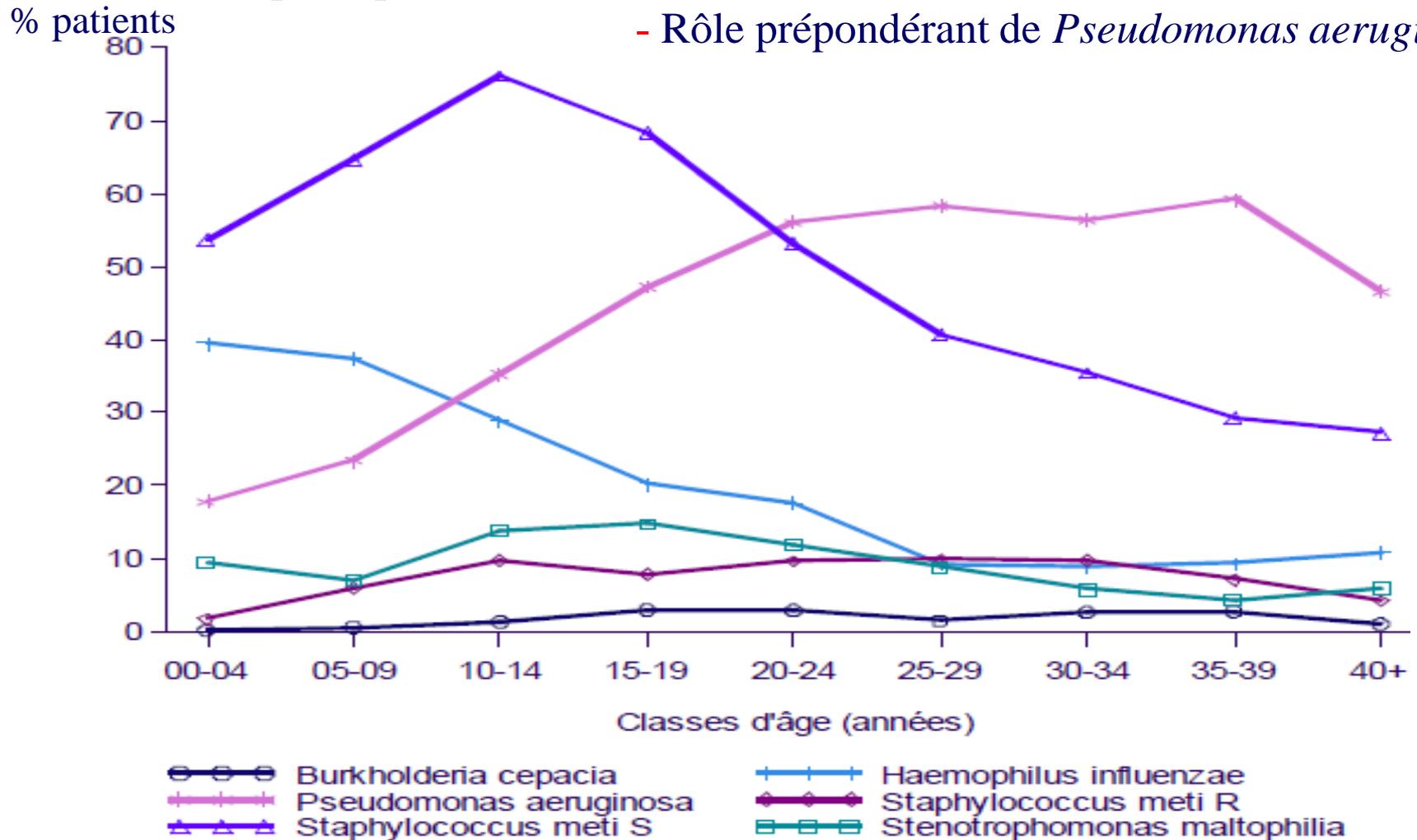
Déclaration de conflits d'intérêts

- Investigateur principal d'essais cliniques (Novartis)
- Invitation au congrès européen de mucoviscidose (Novartis)
- Orateur dans des symposiums (Novartis, GILEAD)
- Membre du Comité scientifique français pour la mucoviscidose (Novartis, GILEAD)
- Expertise (GILEAD)

- Introduction
- Pathophysiologie de l'infection à *Pseudomonas aeruginosa* dans la mucoviscidose
- Antibiothérapie de la primo colonisation à *Pseudomonas aeruginosa*
- Antibiothérapie de l'exacerbation respiratoire à *Pseudomonas aeruginosa*
- Antibiothérapie de l'infection bronchique chronique à *Pseudomonas aeruginosa*
- Conclusion

Introduction (1)

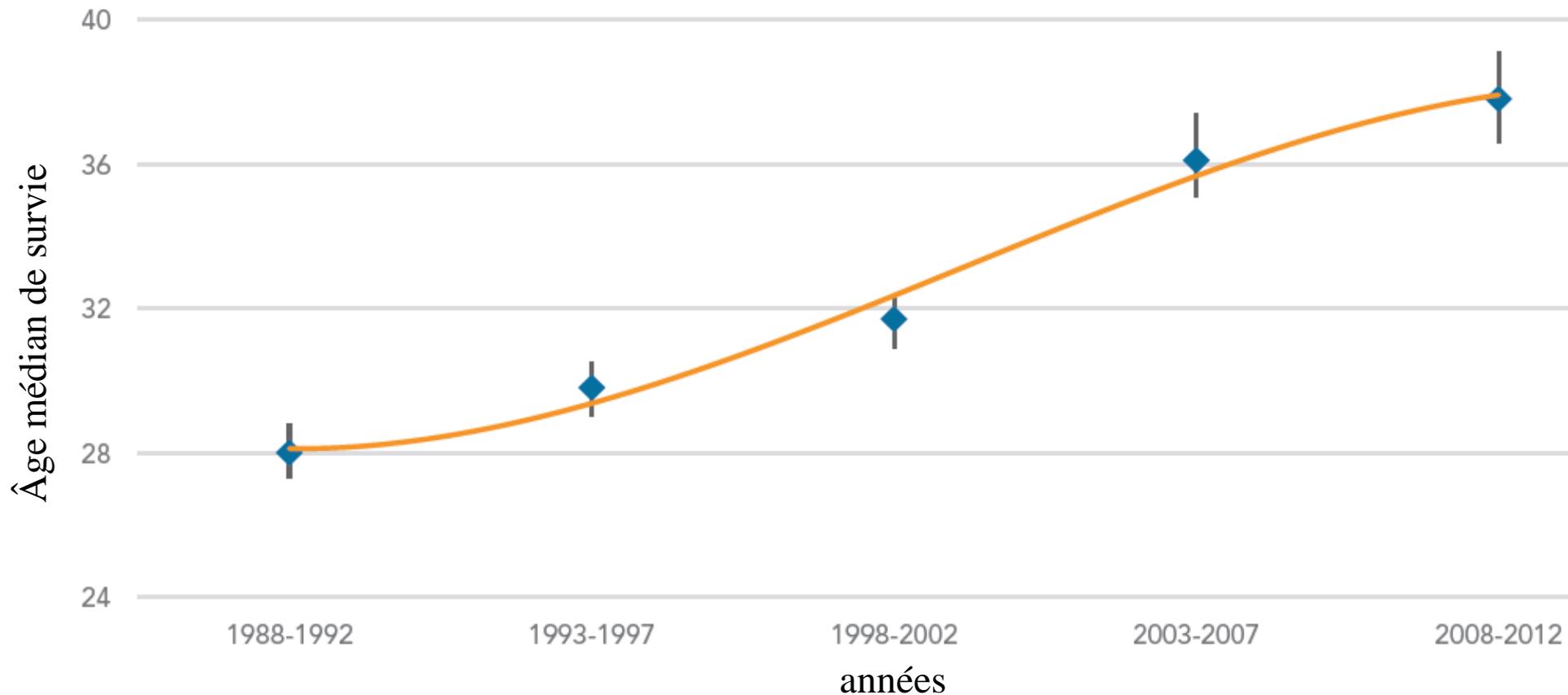
- L'atteinte respiratoire secondaire à l'infection bronchique chronique est le principal facteur de morbidité et de mortalité dans la mucoviscidose
- Rôle prépondérant de *Pseudomonas aeruginosa*



Introduction (2)

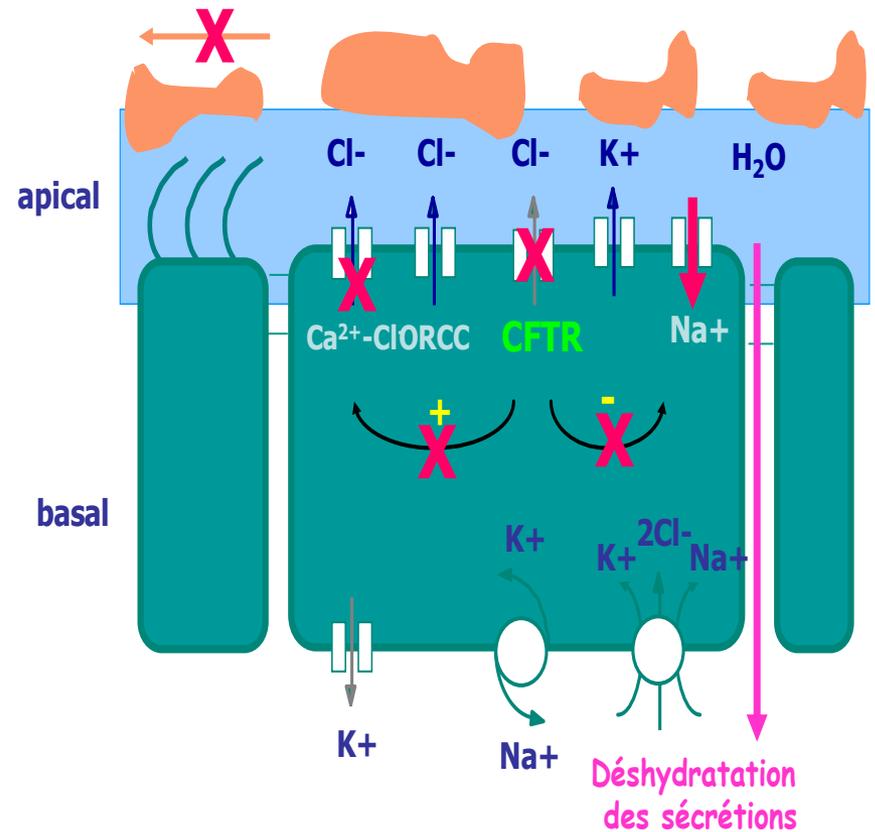
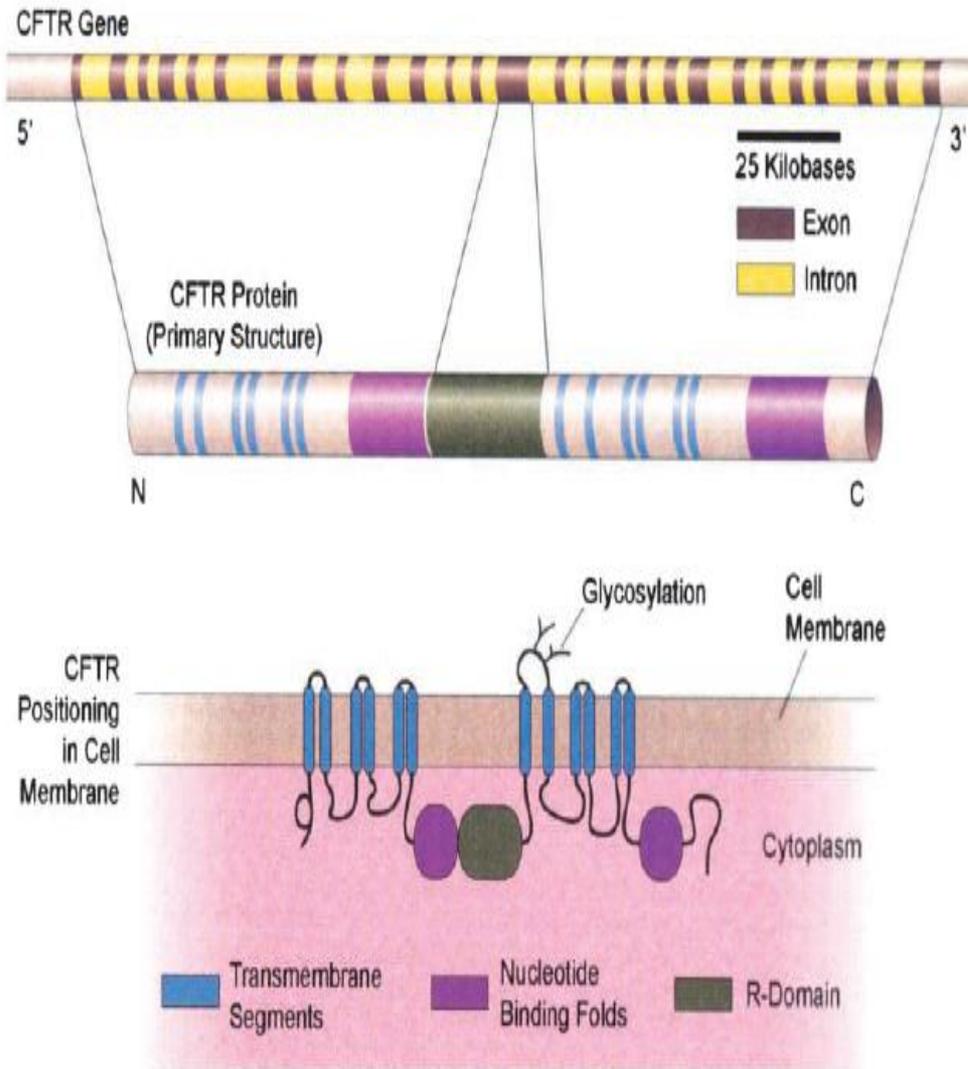
L'amélioration de la médiane de survie s'explique en partie:

- par le traitement agressif de la primo colonisation à *Pseudomonas aeruginosa*
- par la meilleure gestion de l'infection chronique *Pseudomonas aeruginosa*

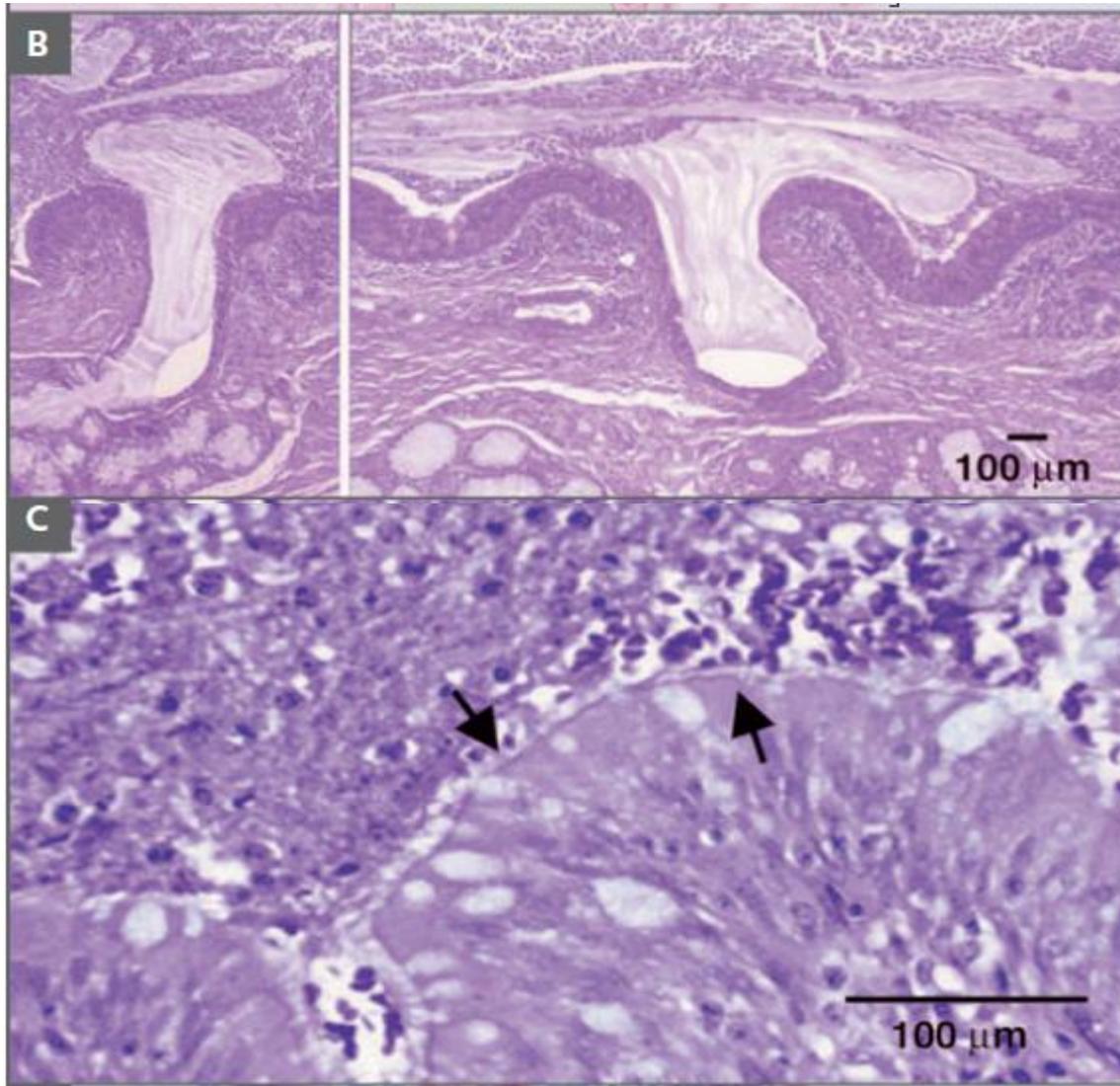


- Introduction
- Pathophysiologie de l'infection à *Pseudomonas aeruginosa* dans la mucoviscidose
- Antibiothérapie de la primo colonisation à *Pseudomonas aeruginosa*
- Antibiothérapie de l'exacerbation respiratoire à *Pseudomonas aeruginosa*
- Antibiothérapie de l'infection bronchique chronique à *Pseudomonas aeruginosa*
- Conclusion

Pathophysiologie: Gène et protéine CFTR



Pathophysiologie: Augmentation de la sécrétion de mucus



- au niveau des glandes sous muqueuses

- au niveau de la surface épithéliale

Etapes de l'infection à *Pseudomonas aeruginosa* au cours de la mucoviscidose

- **Primo colonisation** : éradication possible
- **Colonisation intermittente**
<50% des ECBC positifs à *P. aeruginosa* dans les 12 mois précédents
- **Colonisation chronique** avec apparition de colonies mucoïdes
>50% des ECBC positifs à *P. aeruginosa* dans les 12 mois précédents
Eradication impossible
Exacerbations respiratoires
Absence de dissémination en dehors des voies respiratoires

- Introduction
- Pathophysiologie de l'infection à *Pseudomonas aeruginosa* dans la mucoviscidose
- Antibiothérapie de la primo colonisation à *Pseudomonas aeruginosa*
- Antibiothérapie de l'exacerbation respiratoire à *Pseudomonas aeruginosa*
- Antibiothérapie de l'infection bronchique chronique à *Pseudomonas aeruginosa*
- Conclusion

Primo colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* (1)

Colimycine inhalée + ciprofloxacine

Protocole danois

-1^{ère} identification PA:

Coli 1Mux2/j + cipro orale 3 semaines

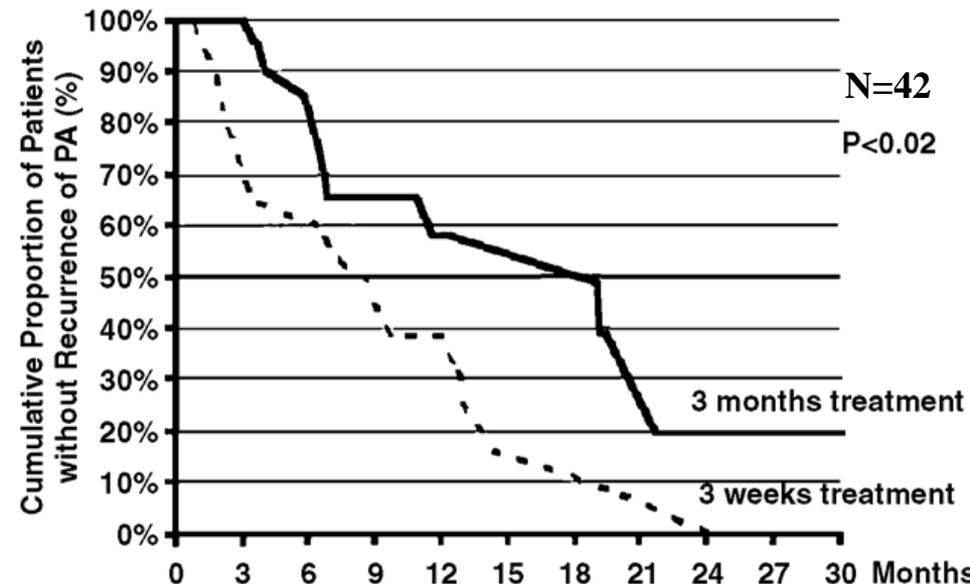
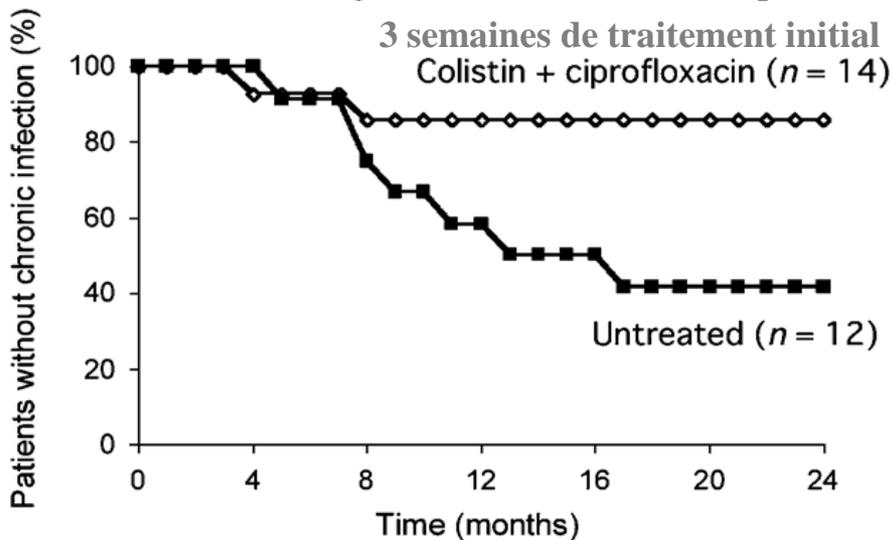
-2^{ème} identification PA:

Coli 2Mux3/j + cipro orale 3 semaines

-3^{ème} identification PA et suivantes:

Coli 2Mux3/j + cipro orale 3 mois

Effect of early antibiotic treatment on development of chronic *P. aeruginosa* infection in CF patients



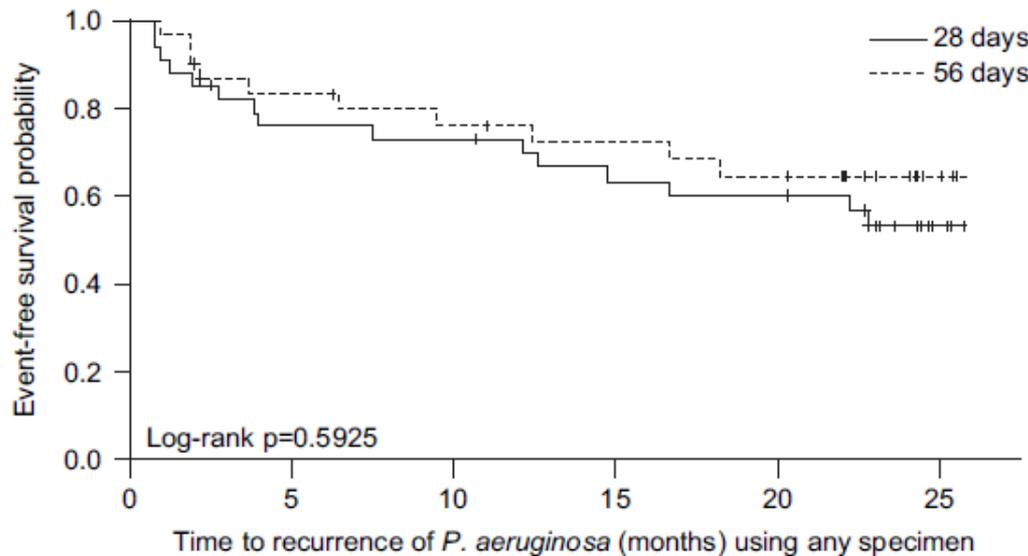
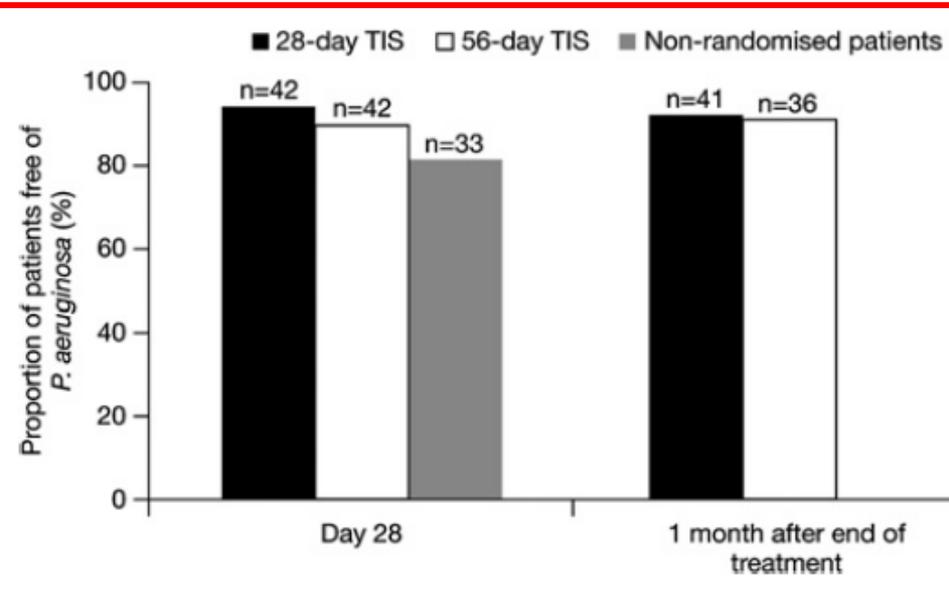
Primo colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* (2)

Etude ELITE

TOBI inh 300 mgx2/j

28 jours vs 56 jours

Patients muco âgés de plus de 6 mois



Pas de différence pour:

- Eradication un mois après la fin du traitement (93 et 92%)
- Délai médian de récidence de PA (26,1 vs 25,8 mois)

Bonne tolérance.

Primo colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* (3)

Etude EPIC

Cycles de TOBI
+cipro orale
(n=76)

Cycles de TOBI
+placebo oral
(n=76)

TOBI selon cultures
+cipro orale
(n=76)

TOBI selon cultures
+ placebo oral
(n=76)

TOBI 300 mgx2/j 28 jours, soit tous les 3 mois, soit lors de positivité de culture pour PA
Ciprofloxacine ou placebo 14 jours, soit tous les 3 mois, soit lors de positivité de culture pour PA

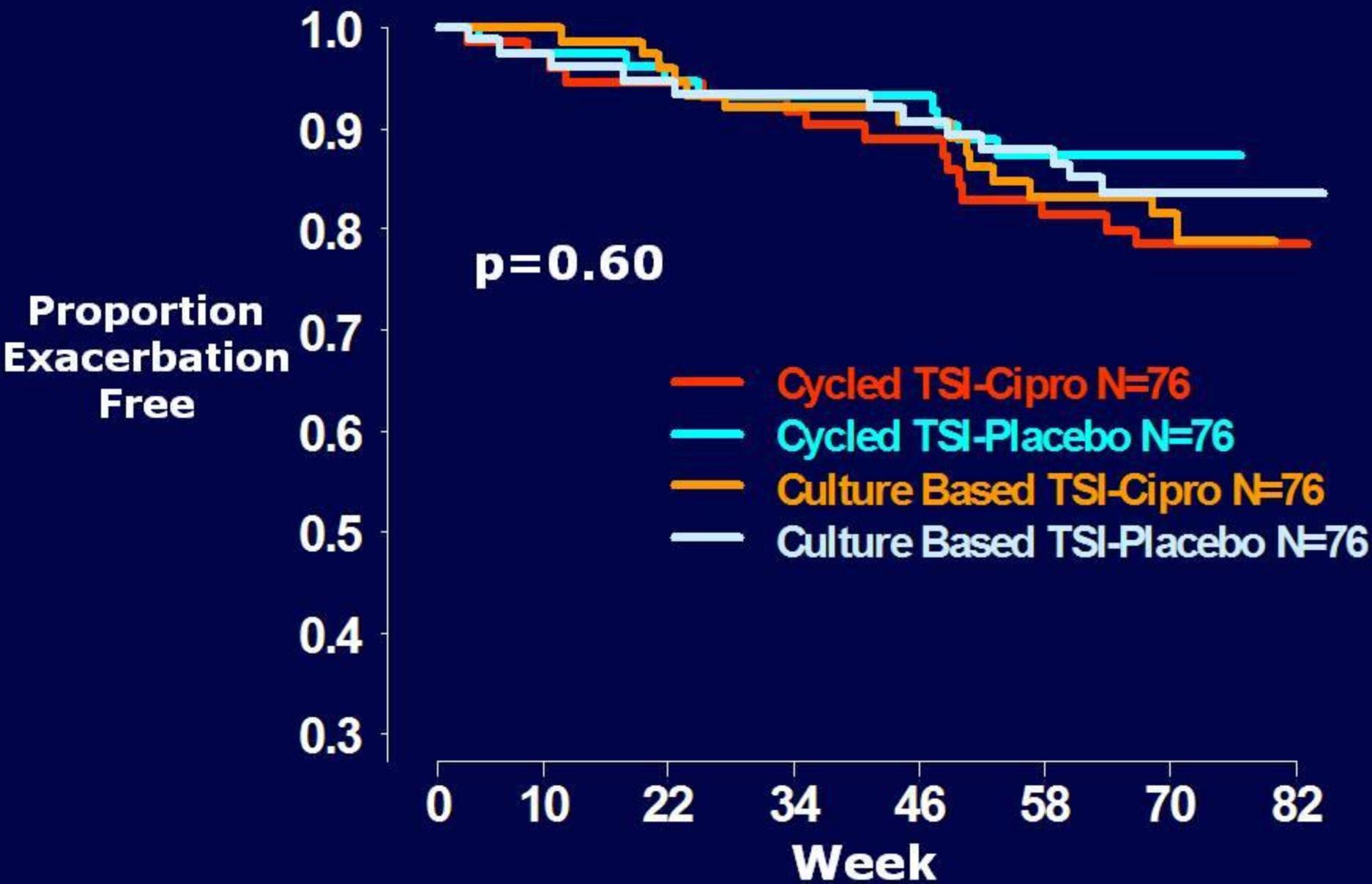
Etude américaine - Enfants muco 1 à 12 ans - 18 mois de suivi par patient

Pas de différence entre:

- TOBI cyclique ou en fonction des cultures
- ciprofloxacine et placebo oral

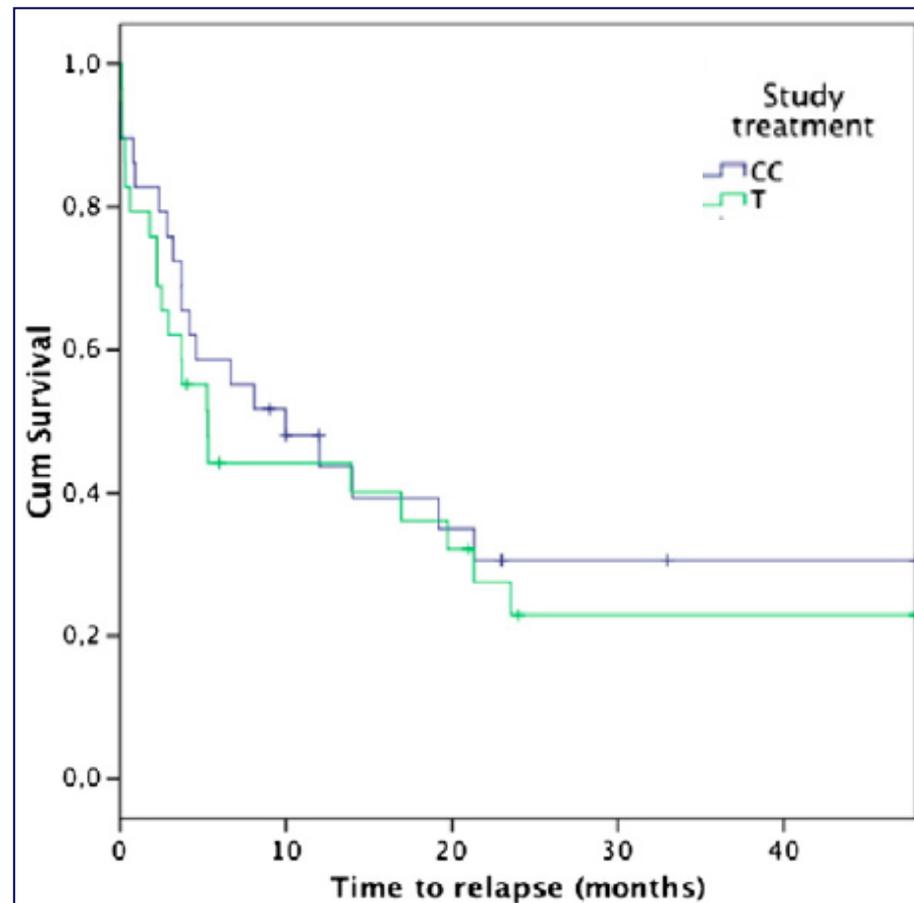
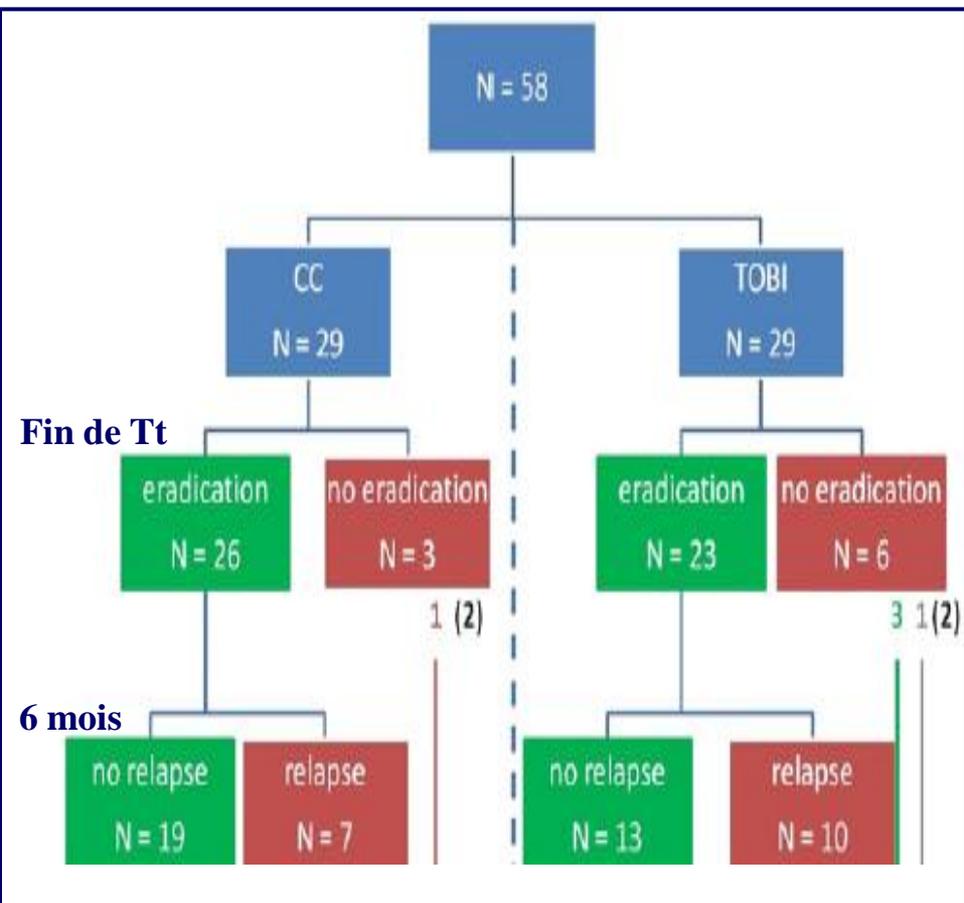
Bonne tolérance.

Time to First Exacerbation Requiring IV Antibiotics &/or Hospitalization



Primo colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* (4)

Comparaison TOBI et Coli inhalés



Pas de différence chez des enfants (âge médian 9 ans) entre le traitement par:

- Coli inhalée 2Mx2 + ciprofloxacine 30 mg/kg/j - 3 mois
- ou TOBI 300 mgx2/j - 28 jours

Primo colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* (5)

Aztréonam Lysine (Cayston®)

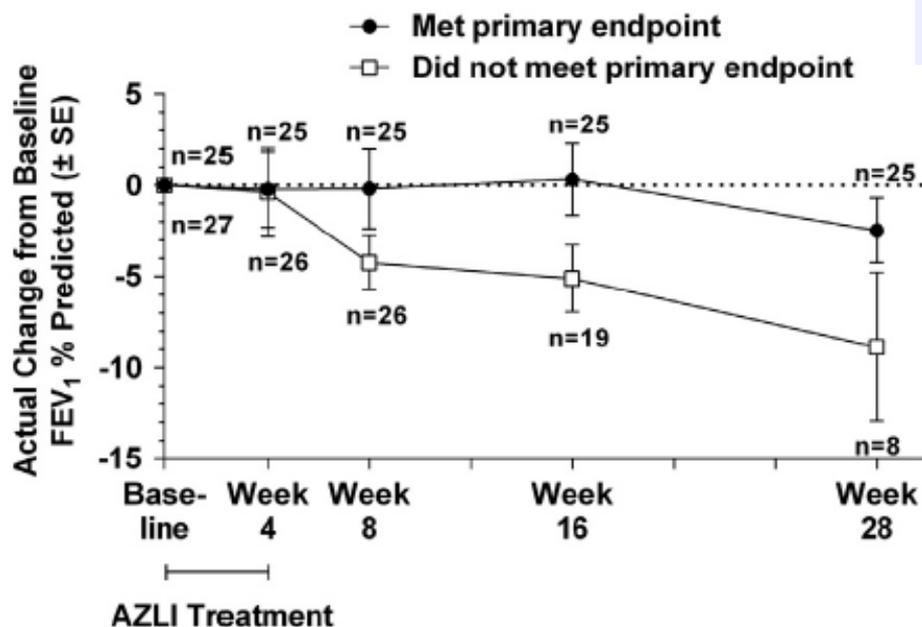
Etude ALPINE en ouvert d'éradication de PA chez des enfants de 3 mois à 18 ans primo-colonisés

ou nouveau colonisés (sans PA depuis 2 ans)

- AZLI 75 mgx3/j - 28 jours

- n= 105 (101 ont terminé le traitement)

Eradication de PA à:	N (%)
S4 (fin AZLI)	90 (89.1)
S8	76 (75.2)
S16	64 (63.2)
S28	48 (47.5)

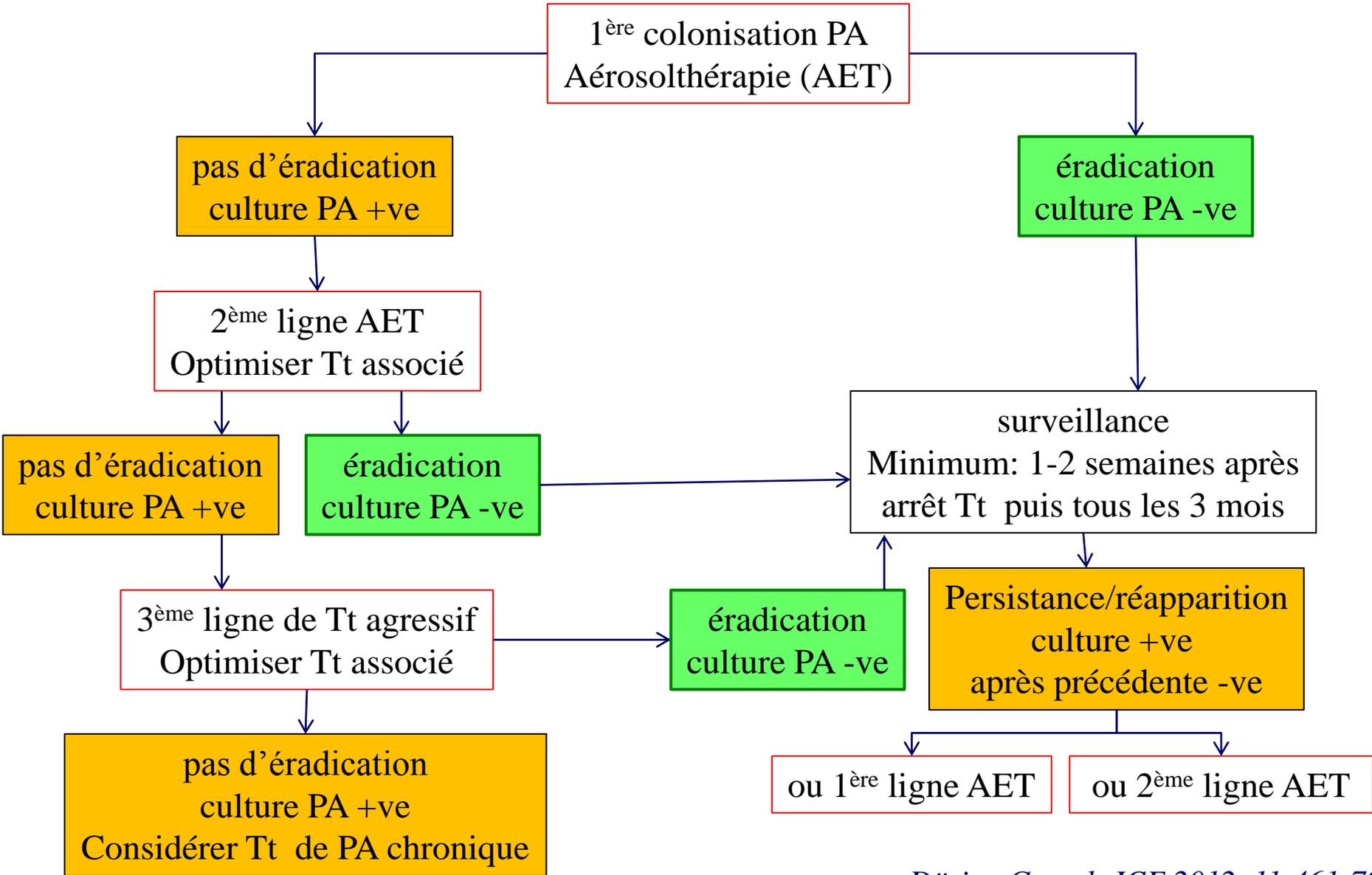


Diminution plus importante du VEMS en l'absence d'éradication

Primo colonisation à *Pseudomonas aeruginosa*

- **Un traitement antibiotique d'éradication est recommandé**
- Le taux d'éradication est élevé: 63 -100 % (moyenne 81%)
- La tobramycine inhalée seule sur 28 jours est efficace.
- Pas de recommandation sur le schéma préféré.
- Une cure d'antibiotiques IV peut être indiquée:
 - d'emblée en cas d'exacerbation respiratoire
 - ou en cas d'échec de l'antibiothérapie inhalée.

Traitement de primo colonisation à *Pseudomonas aeruginosa*



- Introduction
- Pathophysiologie de l'infection à *Pseudomonas aeruginosa* dans la mucoviscidose
- Antibiothérapie de la primo colonisation à *Pseudomonas aeruginosa*
- Antibiothérapie de l'exacerbation respiratoire à *Pseudomonas aeruginosa*
- Antibiothérapie de l'infection bronchique chronique à *Pseudomonas aeruginosa*
- Conclusion

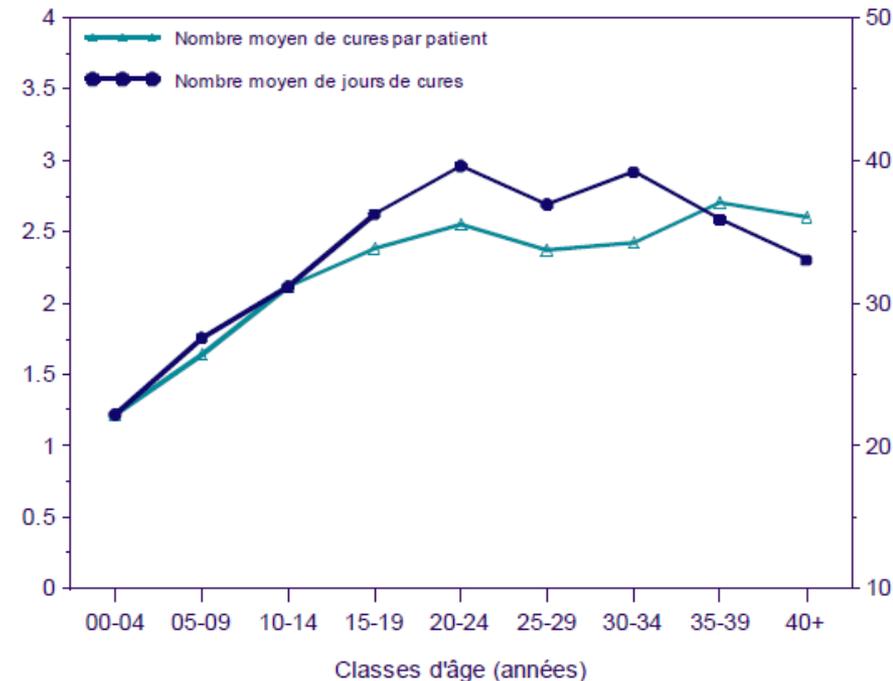
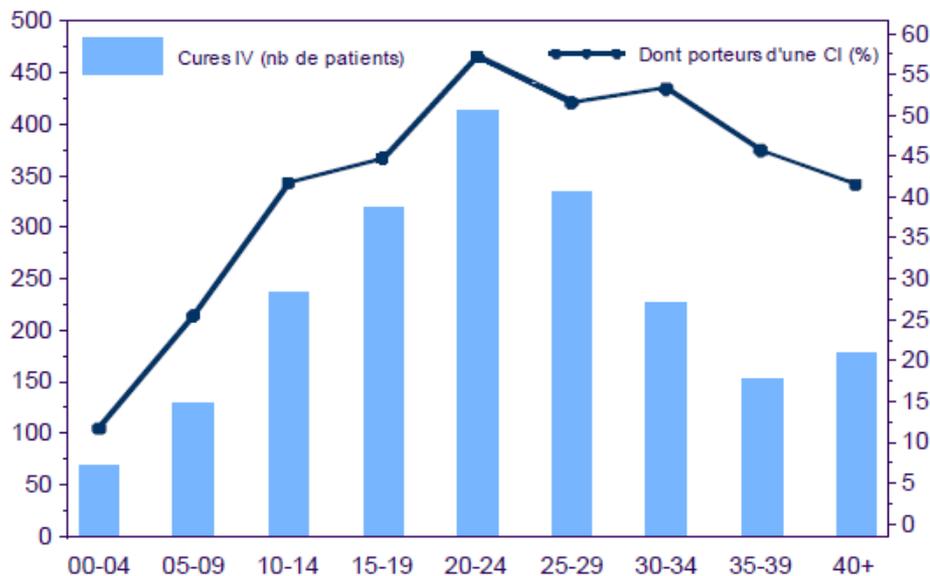
Exacerbation respiratoire chez le colonisé chronique à PA (1)

Cure d'antibiotiques IV

- 14 jours en moyenne (max 21 jours)
- association de 2 antibiotiques (β -lactamine et aminoside)
- à doses élevées
- aminosides en dose unique journalière (contrôle des taux sanguins)
- en hospitalisation ou à domicile

Döring G et al, JCF 2012, 11:461-79

Flume PA et al, AJRCCM 2009, 180:802-8



Exacerbation respiratoire chez le colonisé chronique à PA (2)

Principaux antibiotiques IV

Nom	Posologie proposée en mg/kg par jour	Nombre d'injections par jour
Ticarcilline (± acide clavulanique)	250 (E) 400 (A) Maxi 15 g/j (A) (Maxi 20/kg/j acide clav (E) Maxi 1 200 mg/j acide clav (A))	3 à 4
Pipéracilline (± tazobactam ; AMM si âge >12 ans)	300 (E) 200 (A) Maxi 12 g/j (A)	3 à 4
Ceftazidime	200-250 Maxi 12 g/j	3 ou perfusion continue (dose de charge)
Aztréonam (AMM chez l'adulte)	150-200 Maxi 12 g/j	3
Imipenem	75 à 100 Maxi 4 g/j	3
Meropenem (indication horsAMM chez l'enfant)	120 à 160 Maxi 6 g/j	3 à 4
Tobramycine	8 à 10	1 à 3
Amikacine	20-30 Maxi 20 mg/kg/j (A) Dose totale < 1,5g	1 à 3
Ciprofloxacine (AMM si âge > 5 ans)	30 (E) 400 à 1 200 mg/j (A) Maxi 1 200 mg/j (E) (A)	2 à 3
Colistine	0,1-0,15 million d'unités/kg/j	2 à 3

Exacerbation respiratoire chez le colonisé chronique à PA (3)

Tobramycine en dose unique journalière

Etude TOPIC

- 244 patients randomisés
- Tobramycine une vs 3 inj. IV/j (avec ceftazidime)
- même efficacité
- moins de toxicité rénale chez l'enfant

	Mean change in creatinine (SD) % baseline		Adjusted mean difference (95% CI)	p
	Once daily treatment	Three-times daily treatment		
Per protocol				
All	-1.5% (15.0) (n=97)	1.7% (19.1) (n=106)	-3.1% (-8.0 to 1.7)	0.21
Children	-4.5% (16.5) (n=52)	3.7% (22.2) (n=62)	-8.0% (-15.7 to -0.4)	0.04
Adults	2.0% (12.4) (n=45)	-1.1% (13.4) (n=44)	4.1% (-1.3 to 9.5)	0.14
Intention to treat				
All	-0.8% (15.4) (n=107)	1.5% (18.9) (n=111)	-2.1% (-6.8 to 2.6)	0.4
Children	-3.7% (16.2) (n=57)	3.1% (22.0) (n=65)	-6.5% (-13.7 to 0.8)	0.08
Adults	2.5% (13.8) (n=50)	-0.8% (13.3) (n=46)	4.2% (-1.3 to 9.7)	0.13

	Once daily treatment		Three-times daily treatment		Adjusted mean difference (95% CI)
	Mean (SD) change	n	Mean (SD) change	n	
Per protocol					
% predicted FEV ₁ from start of treatment					
All	10.4% (13.8)	107	10.0% (14.0)	112	0.4% (-3.3 to 4.1)
Children	9.9% (15.7)	61	9.9% (14.8)	64	-0.1% (-5.6 to 5.5)
Adults	11.1% (10.8)	46	10.2% (13.1)	48	0.8% (-4.1 to 5.8)
FEV ₁ % of baseline					
All	21.9% (30.5)	107	22.1% (30.1)	112	-0.1% (-8.0 to 7.9)
Intention to treat					
% predicted FEV ₁ from start of treatment					
All	9.8% (13.4)	119	9.8% (14.4)	120	0.2% (-3.3 to 3.8)

Exacerbation respiratoire chez le colonisé chronique à PA (4)

Ceftazidime en perfusion continue

- étude randomisée croisée – 71 patients inclus -
- Ceftazidime en 3 inj./j ou en perf. Continue (avec tobramycine)

Gain de VEMS en fin de cure comparable

Population	SIs of ceftazidime			CI of ceftazidime			Mean difference (90% CI ^b)	P
	Initial FEV ₁ ^a	Final FEV ₁	Mean change	Initial FEV ₁	Final FEV ₁	Mean change		
ITT (n = 69)	44.3 (18.6)	49.8 (21.6)	5.5 (10.6)	42.7 (19.1)	50.3 (21.8)	7.6 (12.1)	2.1 (-0.3 to 5.2)	0.15
PP (n = 49)	44.4 (18.4)	50.0 (22.9)	5.6 (10.1)	42.8 (19.2)	52.4 (22.9)	9.6 (10.6)	4.0 (1.2 to 6.7)	0.02

Gain de VEMS meilleur après perf. continue en cas de souches R

Ceftazidime regimen	Susceptible strains		Intermediate strains		Resistant strains	
	No. of patients	Change in mean % of predicted FEV ₁ (SD)	No. of patients	Change in mean % of predicted FEV ₁ (SD)	No. of patients	Change in mean % of predicted FEV ₁ (SD)
SIs	28	8.1 (8.4)	11	6.4 (7.6)	15	1.7 (5.6)
CI	26	7.9 (9.7)	10	6.0 (8.6)	18	6.2 (6.6) ^a

Allongement du délai entre les cures après perf. continue

Population	Mean (SD) duration between treatments (mo) for ceftazidime administered as:		Mean difference (90% CI ^a)	P
	SIs	CI		
ITT (n = 69)	2.8 (1.7)	3.2 (1.9)	0.4 (0.08 to 0.71)	0.04
PP (n = 49)	2.7 (1.6)	3.1 (1.8)	0.4 (0.06 to 0.7)	0.05

- Effets indésirables comparables
- Retentissement hépatique comparable

Exacerbation respiratoire chez le colonisé chronique à PA (5)

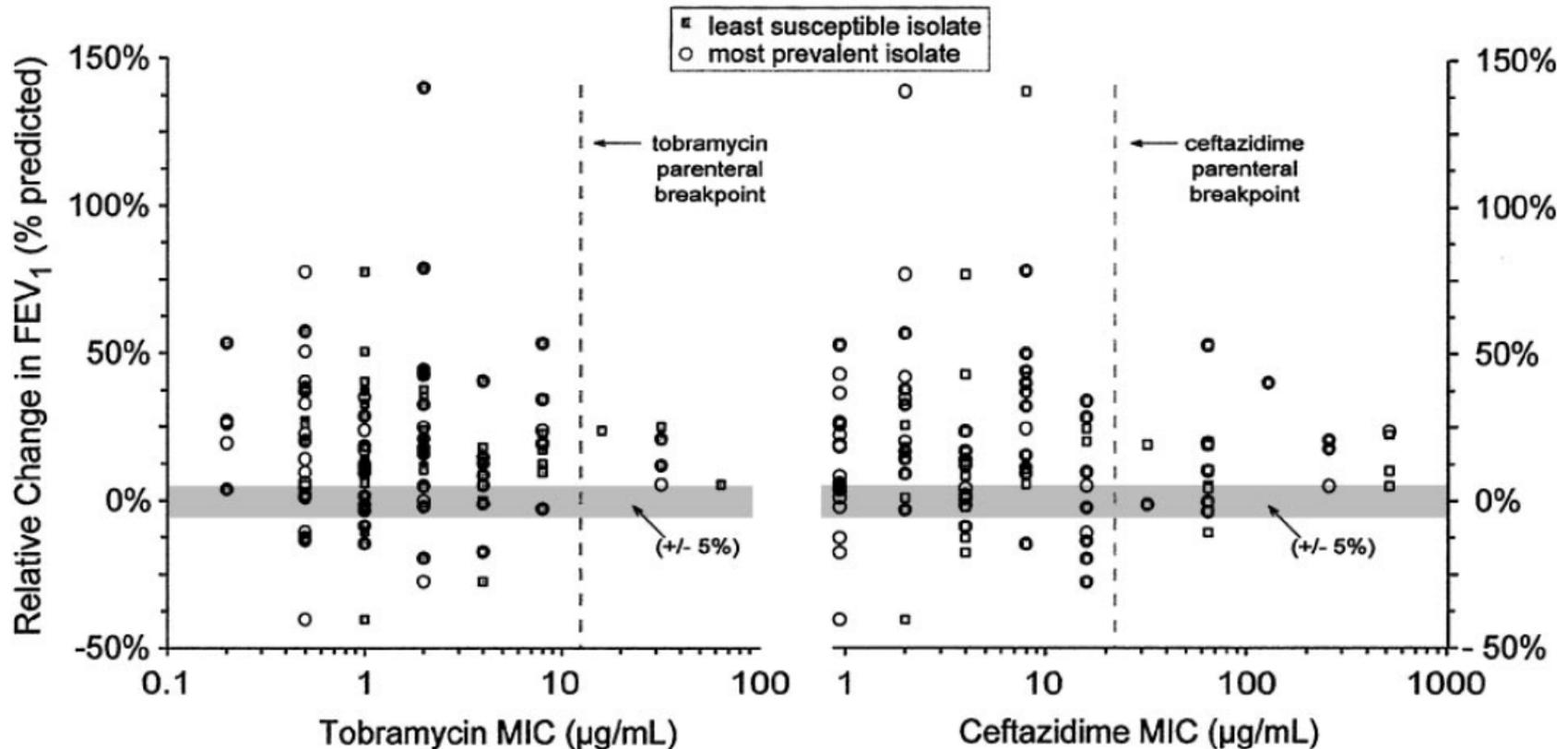
Difficultés inhérentes à l'antibiothérapie au cours de la mucoviscidose

- Variation des profils de sensibilité aux antibiotiques, même au sein d'un morphotype de *Pseudomonas aeruginosa* (*Foweraker JE et al. JAC 2005, 55: 921-7*)
- Association fréquente de plusieurs bactéries, dont seulement certaines sont connues
- Fréquence de souches résistantes aux antibiotiques
- Absence de corrélation entre la réponse clinique et la sensibilité des germes aux antibiotiques

Exacerbation respiratoire chez le colonisé chronique à PA (6)

Sensibilité aux antibiotiques et efficacité de cure IV

- 77 patients colonisés à *P. aeruginosa* ont reçu une cure d'antibiotiques IV par ceftazidime et tobramycine
- amélioration: 54 - stabilité: 14 - aggravation: 9
- pas de corrélation entre la sensibilité de PA à la tobramycine ou à la ceftazidime et la réponse clinique



Variations du VEMS pendant la cure d'antibiotiques IV selon l'antibiogramme

Exacerbation respiratoire chez le colonisé chronique à PA (7)

- indication à une cure d'antibiotiques IV en cas d'exacerbation
- pas d'indication à une antibiothérapie inhalée, avec ou sans antibiotiques IV

- le choix de l'antibiothérapie est davantage fonction de la réponse clinique que de l'antibiogramme
- intérêt limité des antibiogrammes de routine pour PA
- pas d'indication en clinique à des méthodes de diagnostic bactériologique autres que la culture

- Introduction
- Pathophysiologie de l'infection à *Pseudomonas aeruginosa* dans la mucoviscidose
- Antibiothérapie de la primo colonisation à *Pseudomonas aeruginosa*
- Antibiothérapie de l'exacerbation respiratoire à *Pseudomonas aeruginosa*
- Antibiothérapie de l'infection bronchique chronique à *Pseudomonas aeruginosa*
- Conclusion

Antibiothérapie inhalée de l'infection chronique à PA

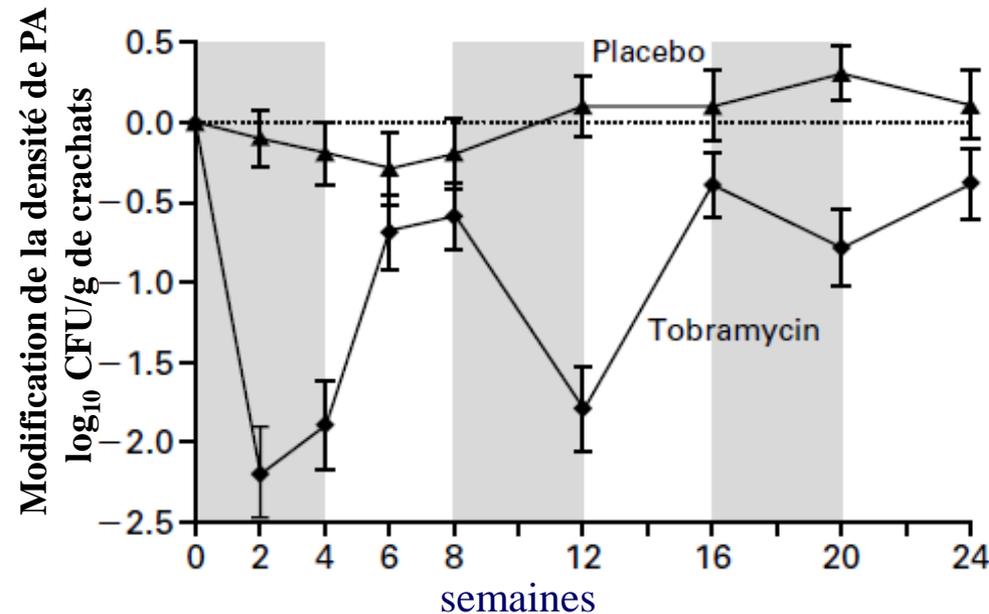
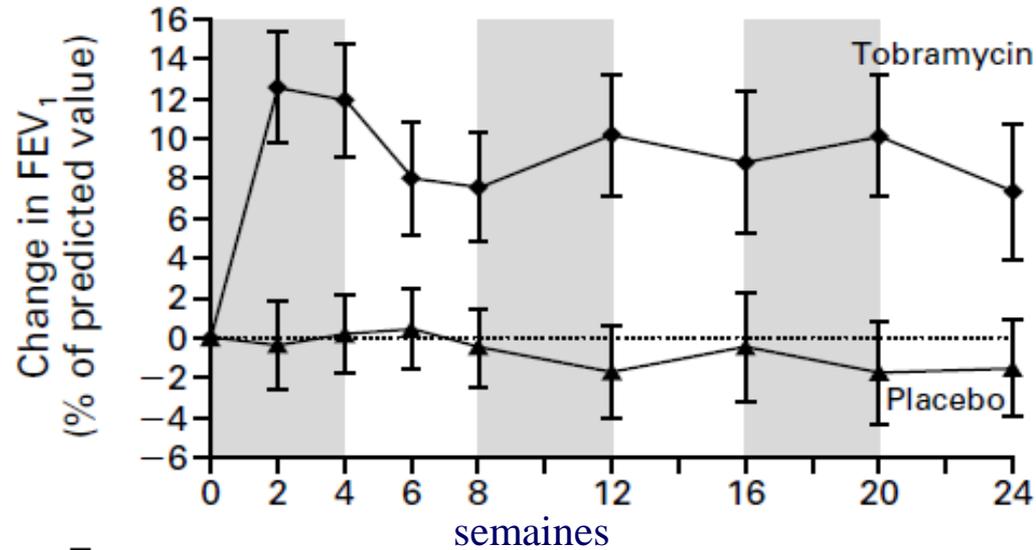
COLIMYCINE solution inhalée

- Préconisée par les Danois dans les années 1990
- Très utilisée en Europe
- Peu d'études cliniques
- Dose moyenne 2 Mux2/j

Antibiothérapie inhalée de l'infection chronique à PA

Tobramycine inhalée (TOBI®)

Etude randomisée contrôlée
520 patients (âge moyen: 21 ans)
Tobramycine inh. 300 mgx2/j
Cycles de 28 jours on-off
24 semaines

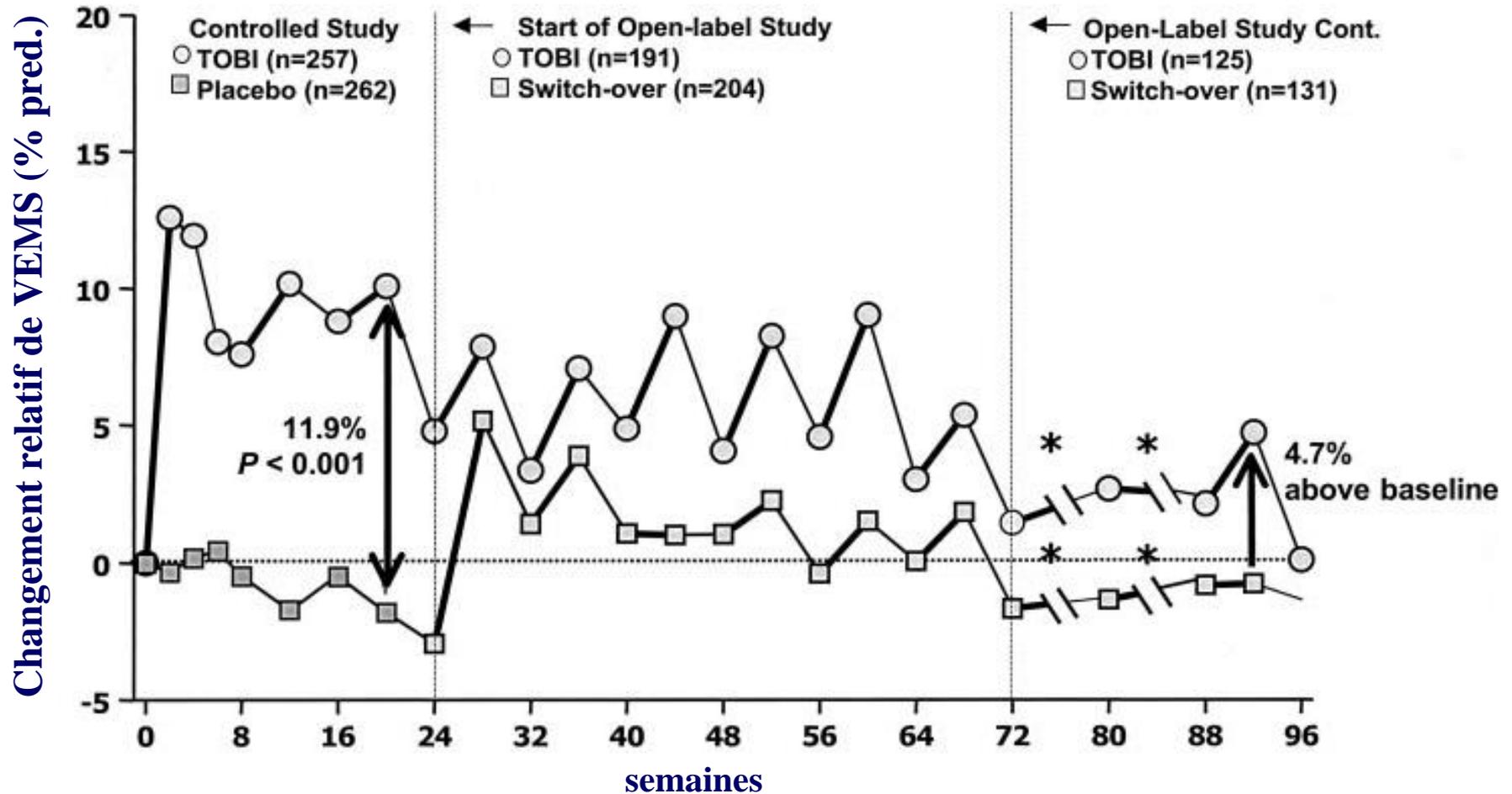


Groupe TOBI/placebo

- augmentation VEMS (moyenne 10%)
- diminution hospitalisations (de 26%)
- diminution de la densité de PA

Antibiothérapie inhalée de l'infection chronique à PA

Efficacité de TOBI® à long terme



Antibiothérapie inhalée de l'infection chronique à PA

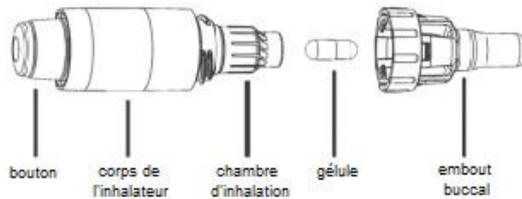
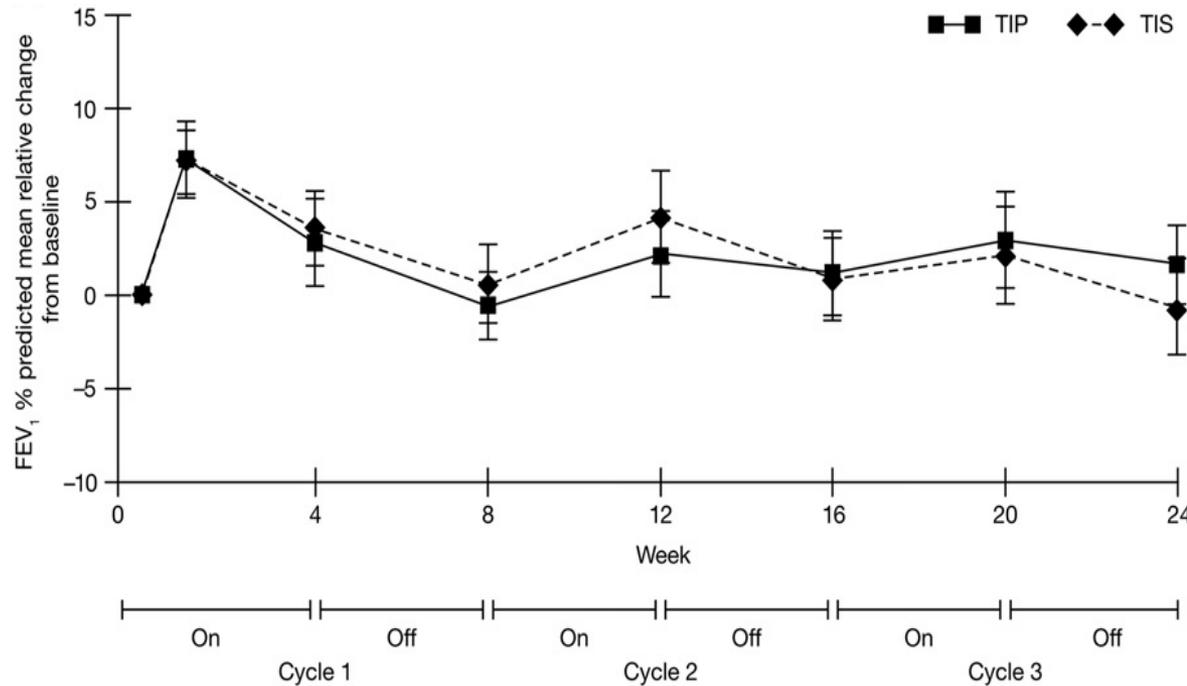
TOBI® Podhaler®

TOBI poudre sèche

Dose recommandée:

112 mg (4 capsules de 28 mg) x2/j
équivalente à TOBI 300 mgx2/j

Cycles de 28 jours on/off



Essai clinique EAGER: 553 patients

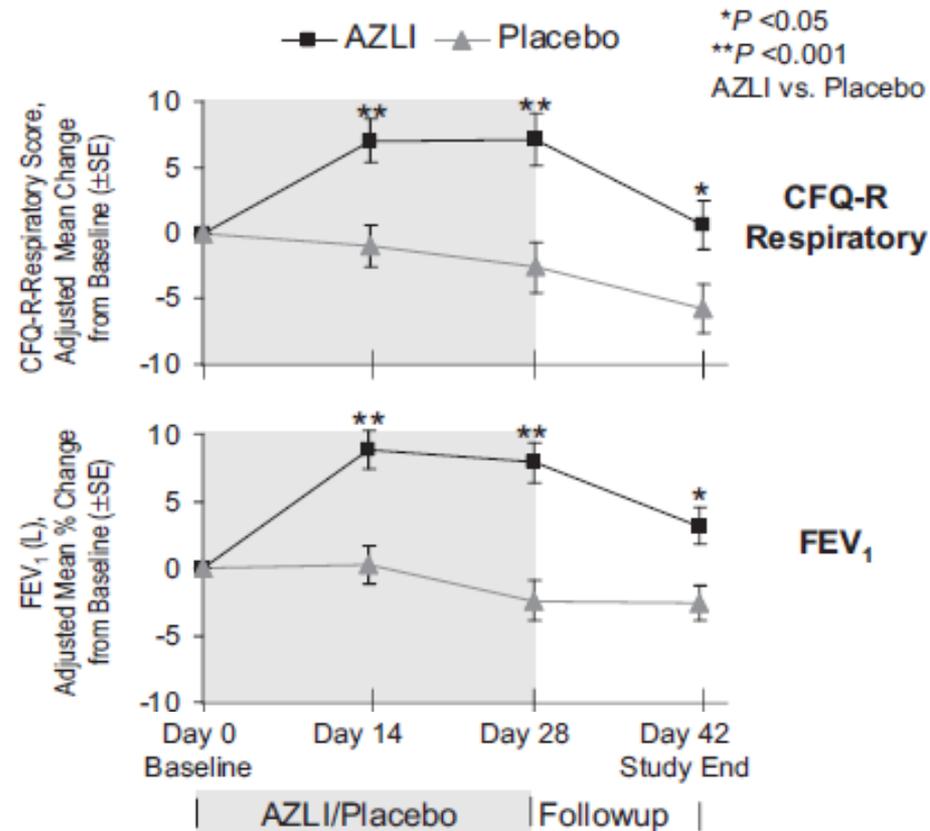
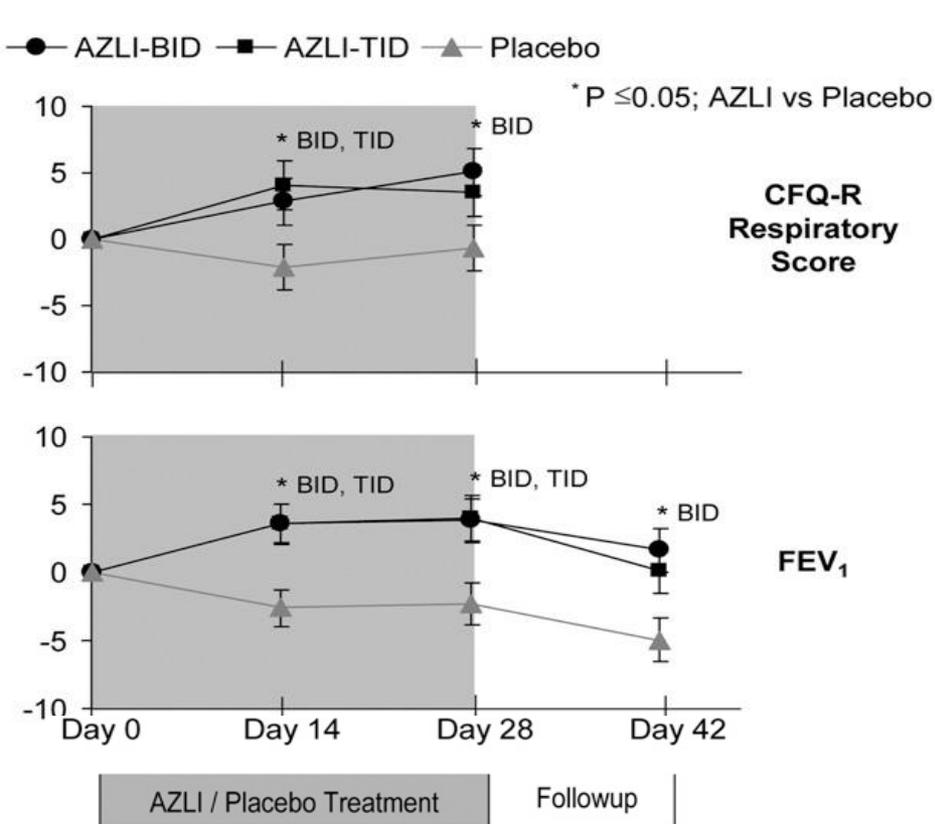
Efficacité TIS et TIP identique

Effets indésirables: toux plus fréq. sous TIP

Satisfaction des patients: TIP > TIS

Antibiothérapie inhalée de l'infection chronique à PA

Aztréonam lysine, AZLI, Cayston®

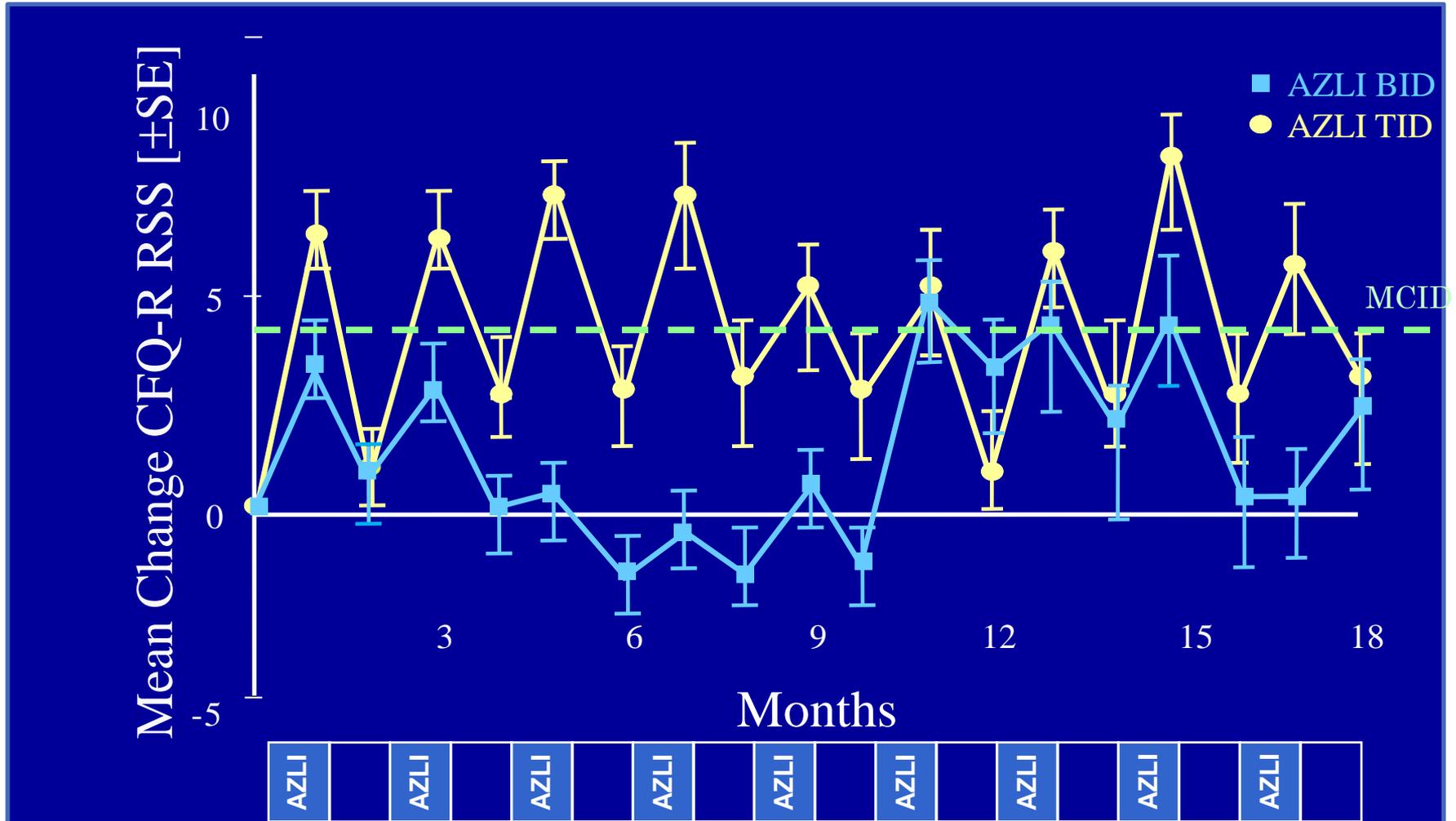


McCoy KS *et al*, AJRCCM 2008;178:921-8

Retsch-Bogart GZ *et al*, Chest 2009;135:1223-32

Antibiothérapie inhalée de l'infection chronique à PA

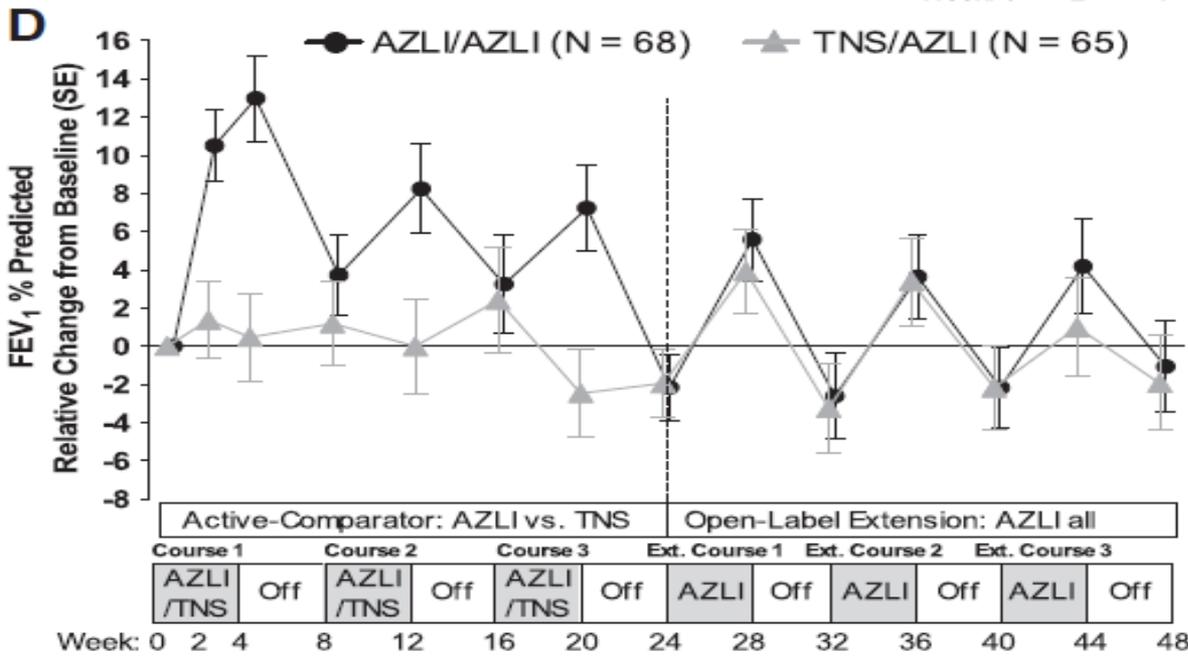
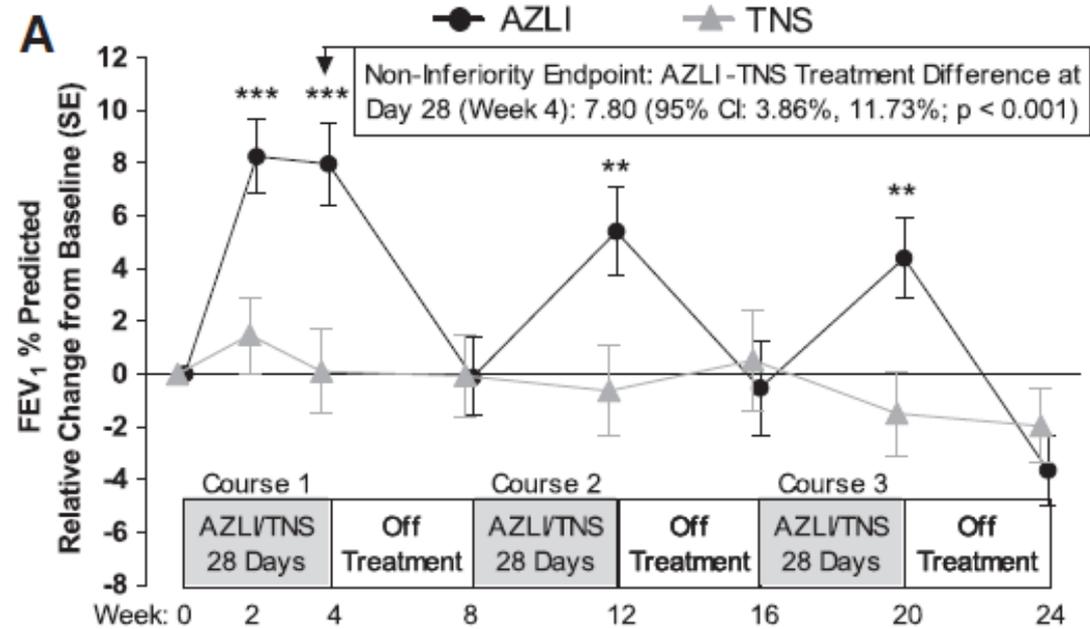
Aztréonam lysine, AZLI, Cayston®



Antibiothérapie inhalée de l'infection chronique à PA

AZLI versus TOBI

Etude ouverte – n=268
(AZLI 136/TNS 132)



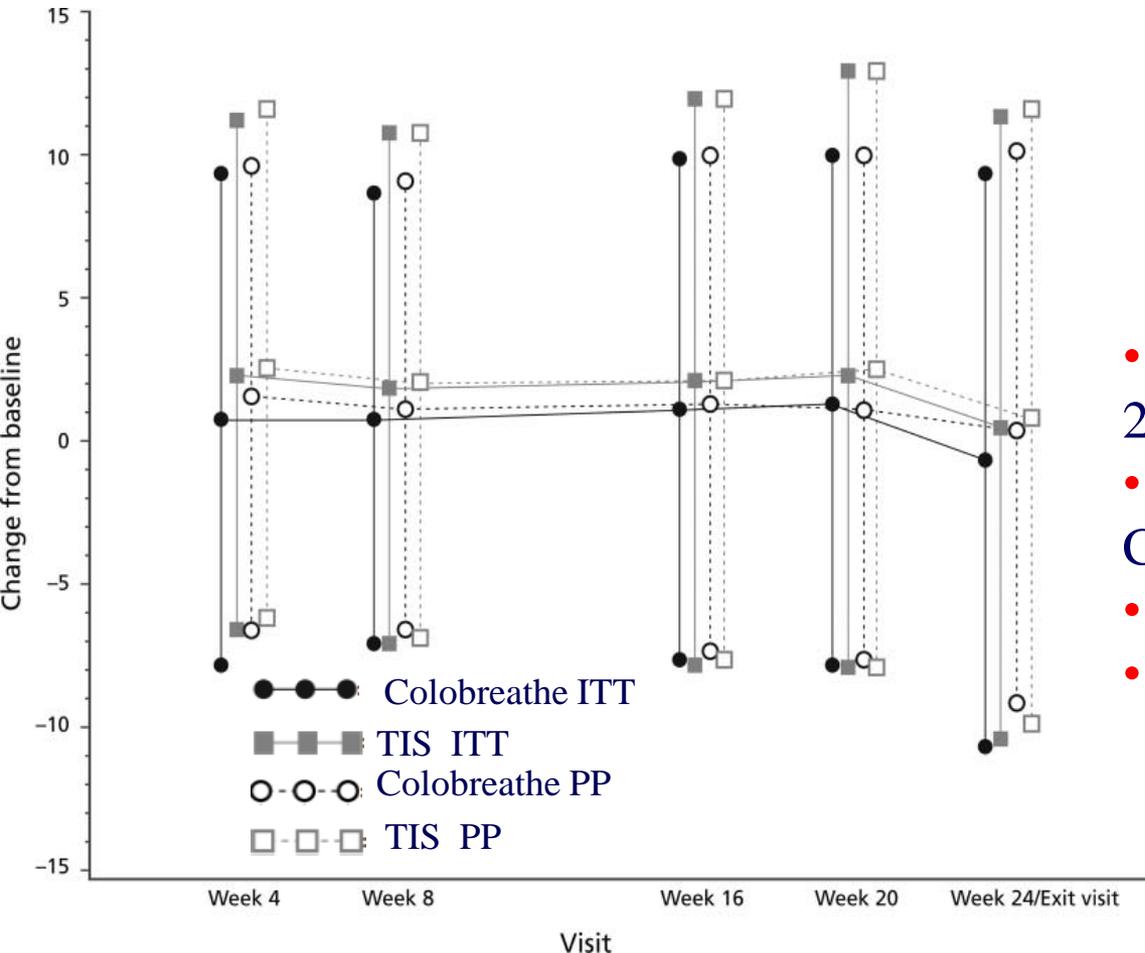
Antibiothérapie inhalée de l'infection chronique à PA

COLIMYCINE poudre inhalée (Colobreathe[®])

essai clinique phase 3 - n=380

Colistimethate 1 662 500 UI x2/j vs TIS 300 mgx2/j

24 semaines (3 cycles de 28 jours on/off)



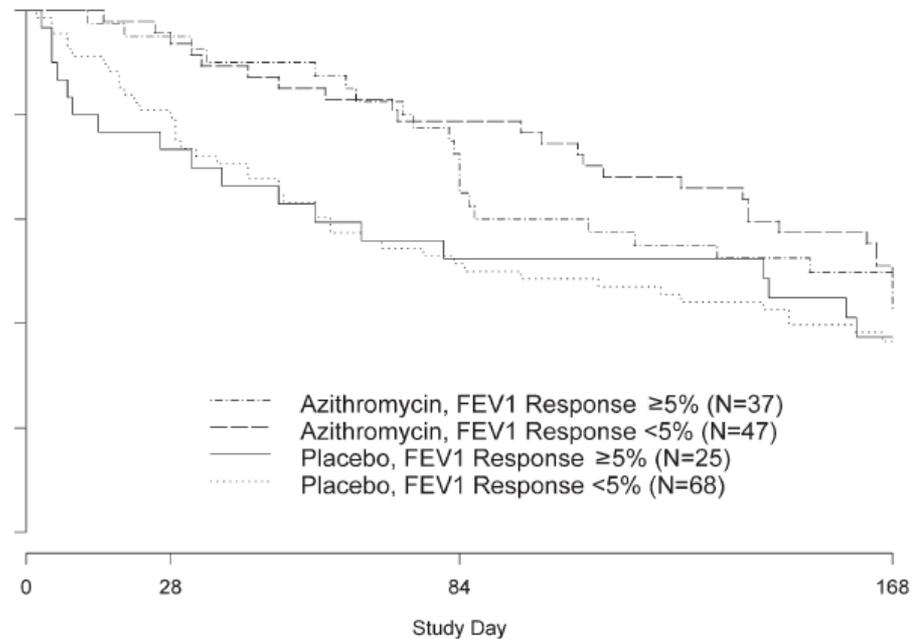
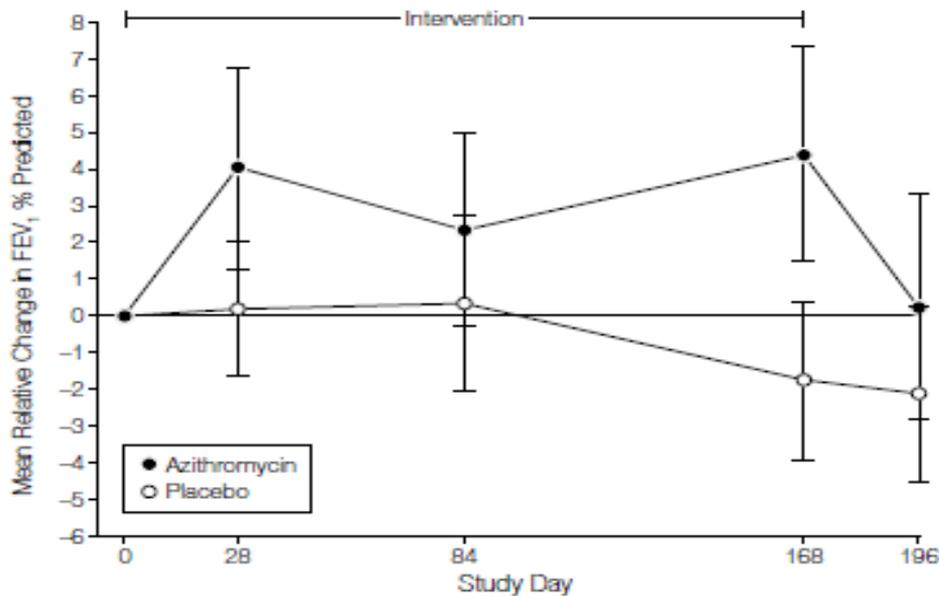
- Colobreathe[®] non inférieur à TIS à 24 semaines (VEMS)
- pas d'émergence de R à Colobreathe[®]
- satisfaction pour dispositif poudre
- effets indésirables identiques

Pas encore commercialisé en France

Place de l'**AZITHROMYCINE** dans l'infection chronique à PA

Etude randomisée contre placebo - N=185 patients randomisés
azithro 250 mg/j (<40 kg) ou 500 mg/j 3jours/semaine

Amélioration de VEMS



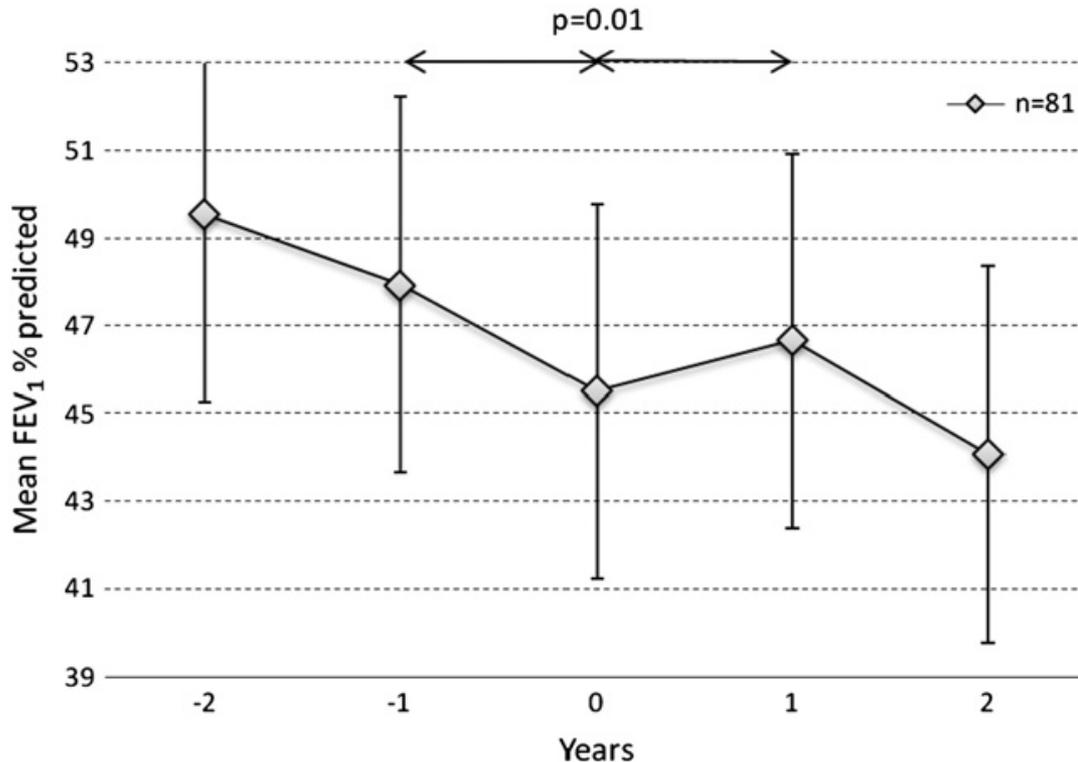
Diminution des exacerbations respiratoires, indépendamment du gain de VEMS

Saiman L *et al*, JAMA 2003; 290:1749-56

Saiman L *et al*, AJRCCM 2005; 172:1008-1012

Place de l'**AZITHROMYCINE** dans l'infection chronique à PA

Étude rétrospective (n=81 adultes) avant/après
Pas d'évidence de maintien d'efficacité sur le long terme



- Diminution de VEMS:
-2,02%/an l'année d'avant
+1,58% /an un an après
-2,58% /an 2 ans après
- Pas de différence sur le recours aux cures IV

- Introduction
- Pathophysiologie de l'infection à *Pseudomonas aeruginosa* dans la mucoviscidose
- Antibiothérapie de la primo colonisation à *Pseudomonas aeruginosa*
- Antibiothérapie de l'exacerbation respiratoire à *Pseudomonas aeruginosa*
- Antibiothérapie de l'infection bronchique chronique à *Pseudomonas aeruginosa*
- Conclusion

Conclusion

- L'acquisition de *Pseudomonas aeruginosa* est un facteur de mauvais pronostic dans la mucoviscidose: *il faut traiter efficacement la primo colonisation.*
- Le traitement de la primo colonisation fait essentiellement appel à une antibiothérapie inhalée , souvent efficace.
- Le traitement de la colonisation chronique repose sur un traitement d'entretien par antibiothérapie inhalée et azithromycine, et sur le traitement des exacerbations respiratoires par des cures d'antibiotiques IV.
- *Le choix des antibiotiques* (inhalés ou IV) *dépend plus de la réponse clinique du patient* (efficacité et tolérance) que des résultats bactériologiques.
- La meilleure gestion de l'infection à *Pseudomonas aeruginosa* a contribué à l'amélioration de l'espérance de vie des patients atteints de mucoviscidose.