

Exploration de l'utilisation de la thérapie combinée antimicrobienne contre les infections Gram négatif multirésistantes

Jacinda C. Abdul-Mutakabbir, PharmD, MPH, AAHIVP

Professeure adjointe de pratique pharmaceutique, école de pharmacie de l'université de Loma Linda



LOMA LINDA
UNIVERSITY

School of Pharmacy

MANY STRENGTHS. ONE MISSION.

A Seventh-day Adventist Organization

Abréviations

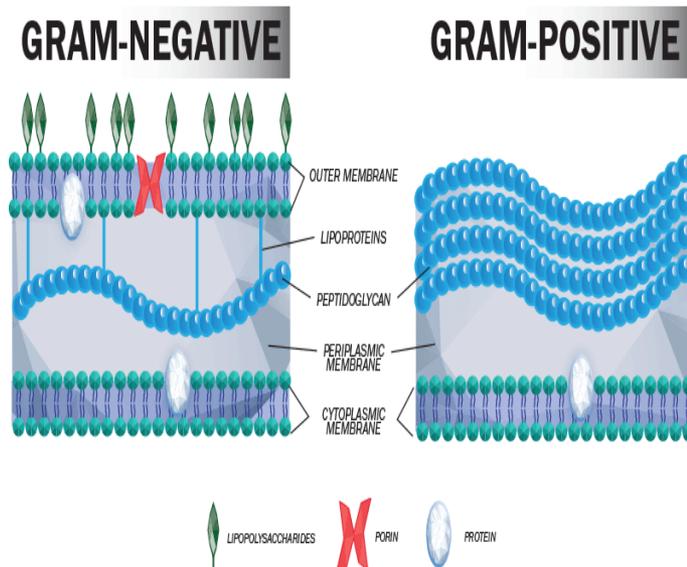
- » Bactéries à Gram négatif : BGN
- » Combinaison : Combo
- » Multirésistant aux médicaments : MRM
- » Extrêmement résistant aux médicaments : ERM
- » Entérobactéries résistantes aux carbapénèmes : ERC
- » Acinetobacter baumannii résistant aux carbapénèmes : ABRC
- » Pseudomonas aeruginosa résistant aux carbapénèmes : PARC
- » Constipation, urée, fréquence respiratoire, tension artérielle, 65 ans et plus
= CUFT-65

Objectifs

- » Discuter des mécanismes de la résistance aux médicaments des pathogènes à Gram négatif
- » Identifier les pathogènes à Gram négatifs multirésistants typiques
- » Décrire les schémas thérapeutiques antimicrobiens précédemment étudiés
- » Expliquer les états pathologiques dans lesquels l'utilisation d'une polythérapie antimicrobienne serait avantageuse



Bactéries à Gram négatif¹



- » L'enveloppe des bactéries à Gram négatif (BGN) se compose des trois couches principales suivantes :
- » La membrane externe (lipopolysaccharide/endotoxine)
- » La paroi cellulaire du peptidoglycane avec des chaînes peptidiques
- » La membrane interne cytoplasmique

Les BGN multirésistantes aux médicaments⁴⁻⁷



Les BGN multirésistantes aux médicaments (MRM)

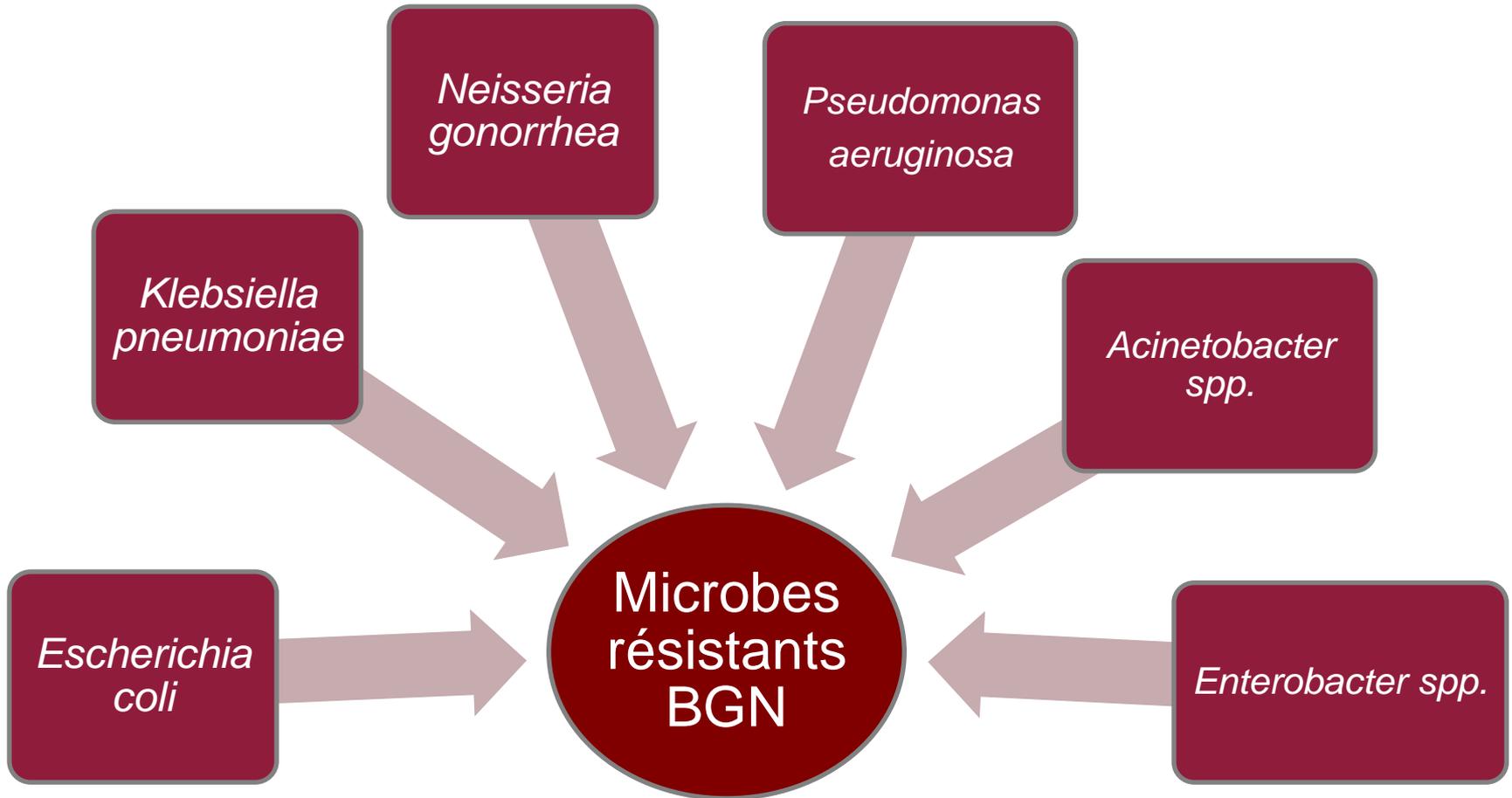
Les BGN extrêmement résistantes aux médicaments

Les BGN résistantes à tous les médicaments

Les BGN multirésistantes aux médicaments⁵⁻⁷

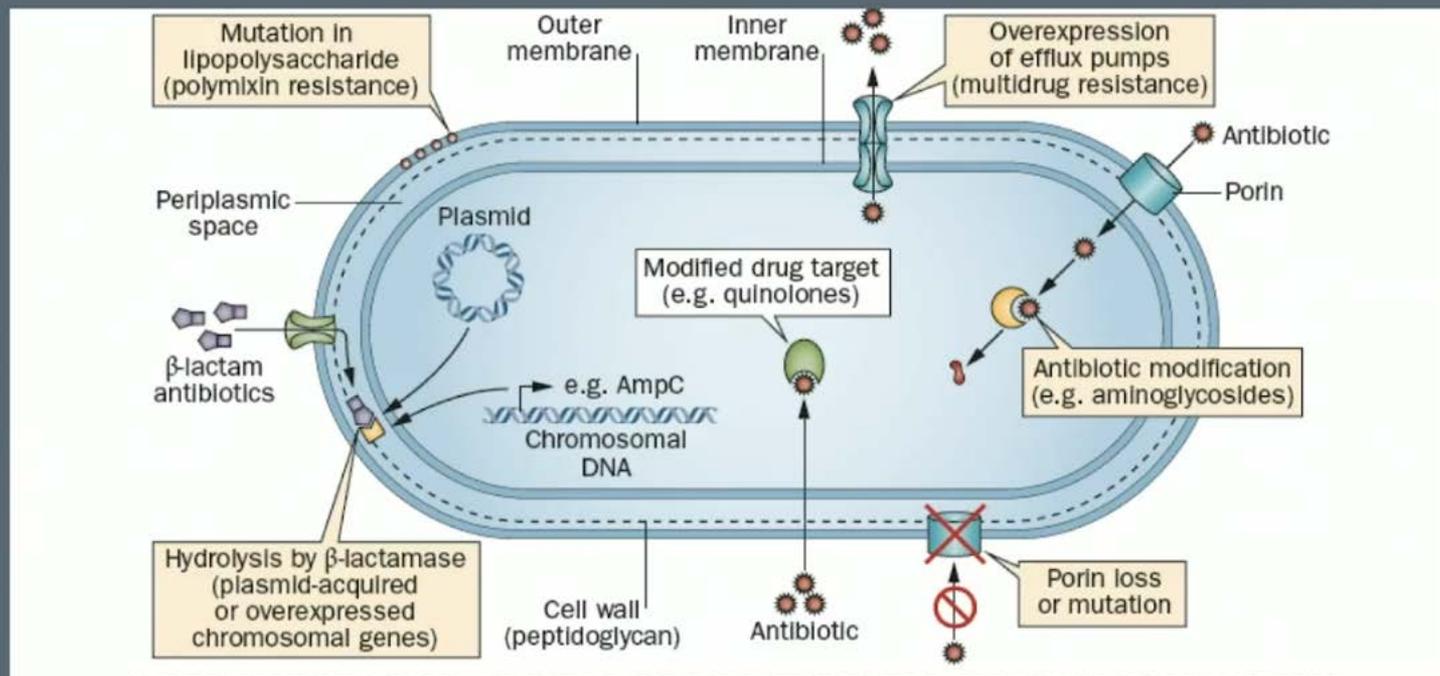
- » Les BGN MRM sont une menace majeure pour les patients hospitalisés
 - Le taux de mortalité varie de 30 à 70 %
- » L'utilisation inappropriée d'agents à large spectre contribue aux BGN MRM
- » Il existe un nombre limité d'agents pour traiter les infections BGN MRM
- » Il est important d'équilibrer la nécessité d'une large couverture empirique avec la nécessité de préserver les antibiotiques

Résistance BGN³⁻⁷



Mécanismes de résistance²

ANTIBIOTIC RESISTANCE MECHANISMS IN GRAM-NEGATIVE BACTERIA



Résistance des BGN au carbapénèmes⁷⁻⁸

- » Les carbapénèmes ont été largement utilisés contre les BGN MRM
- » La résistance acquise ou la dégradation des enzymes (carbapénémases) a limité leur efficacité
- » Les « cinq carbapénémases » suivantes sont particulièrement pertinentes :
 1. *Klebsiella pneumonia carbapénémases (KPC ; Ambler Classe A)*
 2. *Métallo bêta-lactamase de New Delhi (MND ; Ambler Classe B)*
 3. *Métallo Imipénémase bêta-lactamase (IMP; Ambler Classe B)*
 4. *Métallo bêta-lactamase codée par intégrons de Vêrone (MIV ; Ambler Classe B)*
 5. *Oxacilline carbapénémases (OXA ; Ambler Classe D)*

Agents antimicrobiens alternatifs

- » En présence de BGN MRM, y compris celles résistantes aux carbapénèmes, les agents suivants ont été utilisés :
- » Polymyxines (Polymyxine B et colistine)
- » Glycylcycline (tigécycline)
- » Aminosides (amikacine, plazomicine)
- » Céphalosporine de sidérophore nouveau (céfidérocol)
- » Monobactame (aztréonam ; stabilité contre les bêta-lactamases Ambler de classe B)
- » Associations inhibitrices bêta-lactame/bêta-lactame :
 - Ceftolozane / tazobactam
 - Ceftazidime /avibactam
 - Méropénem /vaborbactam
 - Imipénem /relebactam

Thérapie combinée antimicrobienne⁹⁻¹²

- » La propagation de BGN MRM, y compris celles avec carbapénémases, a minimisé l'efficacité d'un agent unique
- » La littérature actuelle rapporte qu'il peut être utile d'utiliser plusieurs agents avec différents mécanismes d'activité
- » Des études d'observations montrent qu'entre 25 et 50 % des patients atteints des infections suivantes reçoivent une polythérapie :
 - Bactériémie, infections du site opératoire ou pneumonie

Thérapie combinée antimicrobienne³⁻¹²

- » La question de savoir si la polythérapie antimicrobienne est plus efficace que la monothérapie reste controversée

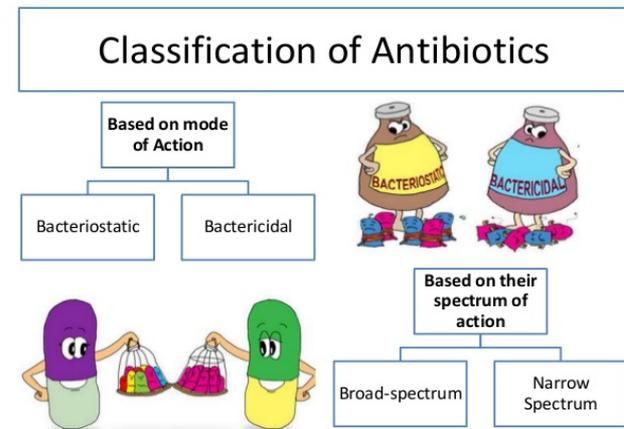
- » La polythérapie antimicrobienne BGN MRM est généralement utilisée contre les organismes suivants :
 - *Klebsiella pneumoniae* (ERC)
 - *Escherichia coli* (ERC)
 - *Enterobacter* spp. (ERC)
 - *Serratia marcescens* (ERC)
 - *Acinetobacter baumannii* (ABRC)
 - *Pseudomonas aeruginosa* (PARC)

Thérapie combinée antimicrobienne^{9, 13-16}

- » L'utilisation initiale d'une polythérapie antimicrobienne pour les infections par BGN MRM est souvent justifiée par l'une des raisons suivantes :
- Élargissement de la couverture empirique avec deux agents ayant des spectres d'activité différents
 - Synergie observée in vitro entre deux agents
 - Prévenir ou retarder l'apparition de résistances

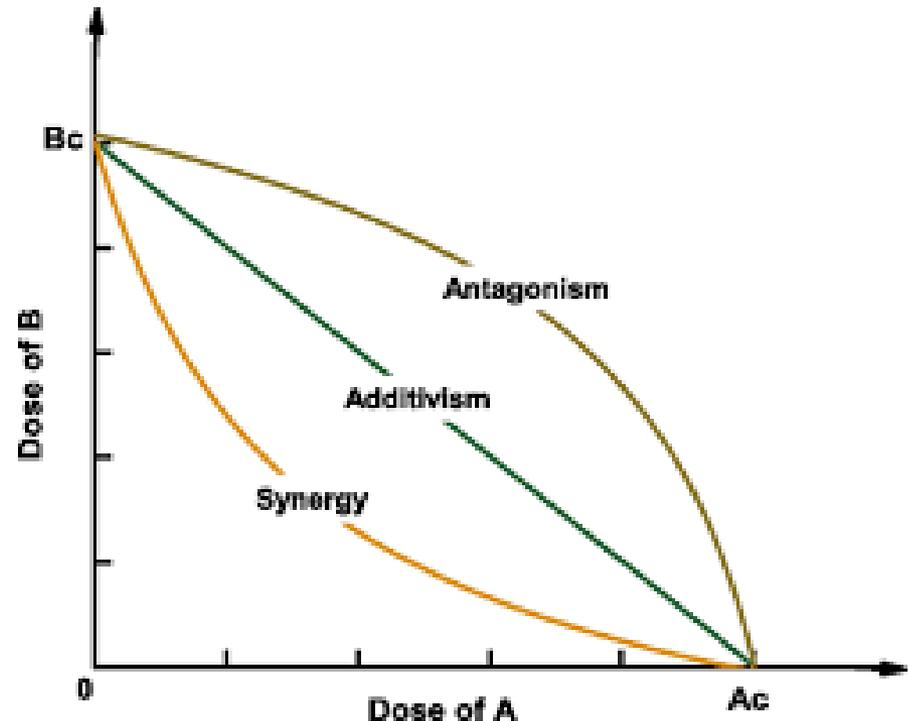
Large spectre d'activité¹¹

- » Une couverture empirique accrue des BGN MRM réduit la mortalité
- » Lorsque la thérapie combinée est utilisée :
 - Utiliser un antibiogramme local pour éclairer les décisions empiriques
 - Personnaliser la thérapie empirique en fonction des caractéristiques des patients
 - Désescalade du traitement antimicrobien lorsque les résultats de sensibilité sont connus



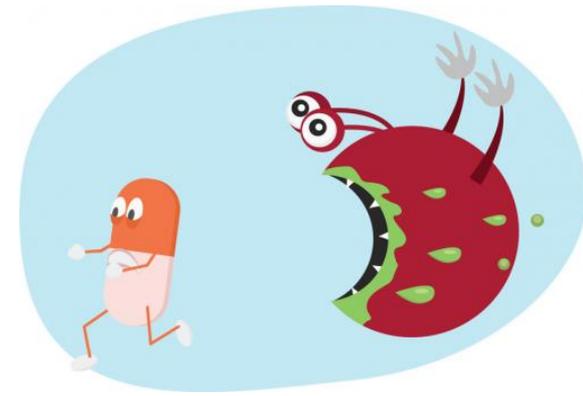
Synergie^{9, 13}

- » La thérapie combinée antimicrobienne peut entraîner une destruction plus rapide d'un organisme
- » La synergie est définie comme :
 - une augmentation supérieure à 2-log de l'activité bactéricide
- » Le taux d'activité bactéricide peut être montré dans des agents MULTIPLES par :
 - test « time-kill » (concentration fixe)
 - test en damier (concentrations diverses)
 - E-test (concentrations diverses)



Prévention de la résistance¹²

- » Il a été démontré que l'utilisation de plusieurs agents ralentit le taux de résistance
- » Cela peut être démontré par une augmentation de la sensibilité à un antibiotique individuel
- » Cela exige généralement que les antibiotiques appartiennent à des classes de médicaments différentes (par ex. : la lévofloxacine et l'imipénème)



Études cliniques évaluant les avantages de la polythérapie antimicrobienne¹⁵⁻¹⁷

Infection (organisme évalué)	Combinaisons de médicaments évaluées	Résultat(s) évalué(s)	Conclusion
BGN MRM (fermenteurs et non fermenteurs)	Colistine vs colistine plus méropénem, ampicilline / sulbactam ou piperacilline / tazobactam	Réponse clinique; néphrotoxicité; mortalité	Aucune différence de réponse; résultats favorables avec monothérapie ou avec thérapie combinée
<i>P. aeruginosa</i> MRM (sites multiples)	Colistine vs colistine plus aztréonam, bêta-lactame anti-pseudomonale, rifampicine ou fluroquinolone	Réponse clinique; néphrotoxicité	Aucune différence de réponse ni de néphrotoxicité
<i>K. Pneumoniae</i> résistante aux carbapénèmes	Colistine vs carbapénem plus colistine ou aminoside, polymyxine B plus tigécycline	Mortalité; augmentation avec polymyxine (CMI)	Les patients traités par carbapénème avaient une survie plus élevée, la polymyxine associée à la tigécycline peut prévenir la résistance
<i>A. Baumannii</i> résistante aux carbapénèmes	Tigécycline vs tigécycline plus aminoside	Échec clinique	Amélioration des résultats grâce à l'utilisation de la thérapie combinée

Inconvénients de la polythérapie antimicrobienne¹⁵⁻¹⁷

» Les inconvénients/effets indésirables suivants ont été rapportés avec une association d'antimicrobiens :

- Néphrotoxicité
- Ototoxicité
- Infection avec *Clostridium difficile*

Application de thérapie combinée antimicrobienne

- » La thérapie combinée peut être utile dans les conditions suivantes :
 - Thérapie ciblée pour les patients atteints d'infections à ERC potentiellement mortelles
 - Thérapie pour les patients atteints de septicémie avec insuffisance multiorganique
 - Traitement de la pneumonie sévère acquise dans la communauté avec bactériémie

Thérapie ciblée pour les patients atteints d'infections à ERC potentiellement mortelles¹⁵⁻¹⁸

- » Les infections à ERC peuvent inclure une ou plusieurs carbapénémases
- » Plusieurs de ces infections sont également résistantes à d'autres antimicrobiens
- » Des études ont révélé qu'il y a plus d'échecs de traitement associés à la monothérapie antimicrobienne qu'avec la polythérapie
- » Le traitement combiné de ces infections comprend le plus souvent de la colistine ou une base de polymyxine B
- » Malgré leur résistance et leur sensibilité réduite, les carbapénèmes sont souvent utilisés en association avec la base de polymyxine

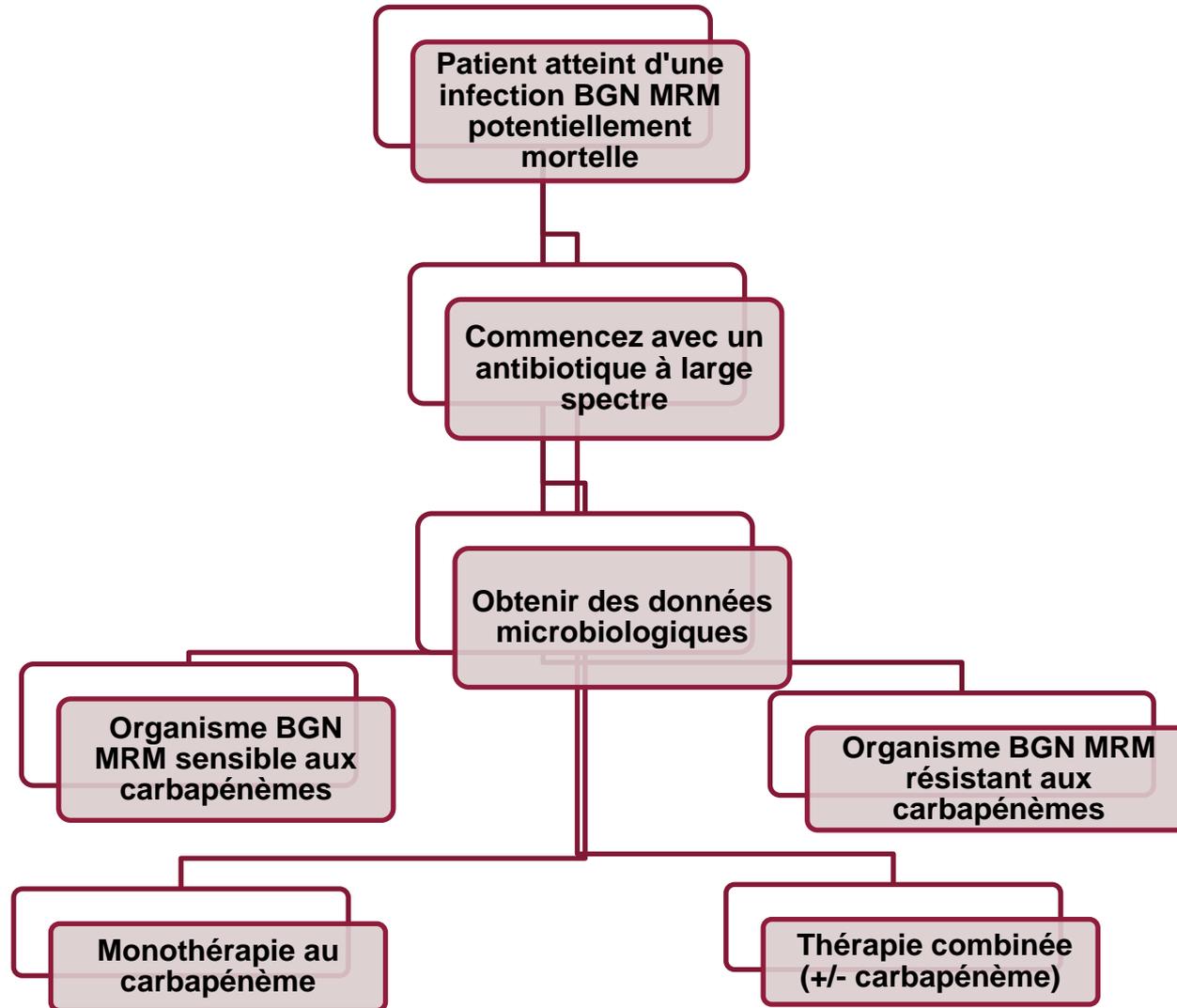
Thérapie pour les patients septiques présentant une insuffisance multiorganique¹⁵⁻¹⁸

- » Les lignes directrices pour la septicémie suggèrent l'utilisation de la thérapie combinée dans les schémas empiriques des patients septiques
- » Les patients gravement malades (score APACHE élevé, etc.) ont une charge microbiologique élevée
- » Kumar et al ont montré que la thérapie combinée avait le plus grand impact chez les personnes à haut risque de décès
- » Le bénéfice de la combinaison thérapeutique était perdu chez les patients présentant une diminution du risque de décès

Traitement de la pneumonie sévère acquise dans la communauté (PAC) avec bactériémie¹⁵⁻¹⁸

- » Les patients avec un score CUFT-65 élevé (3 ou plus) nécessitent des soins intensifs
- » Environ 10 % des patients atteints de PAC développent une bactériémie
- » Il a été démontré que les patients présentant une bactériémie secondaire à la PAC répondent bien à la polythérapie
- » L'association d'un bêta-lactame avec un macrolide s'est avérée supérieure à la monothérapie
- » Les macrolides inhibent la production de neurolyisine et l'action immunomodulatrice sur les neutrophiles

Algorithme de thérapie combinée



Résumé

- » La dissémination rapide des organismes BGN MRM est un problème de santé mondial
- » Les infections avec BGN MRM résistantes aux carbapénèmes continuent d'augmenter
- » Les options de monothérapie disponibles pour traiter les infections résistantes aux carbapénèmes sont limitées
- » Des preuves limitées montrent des résultats favorables dans certains sous-groupes de patients traités par des associations d'antibiotiques
- » Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour guider l'utilisation rationnelle des schémas d'association d'antimicrobiens

Références

1. Oliveira J, Reygaert WC. Gram negative bacteria. InStatPearls [Internet] 9 mars 2019. StatPearls Publishing.
2. MDR Resistance in Gram-negative bacteria. Grand Rounds in Urology. Site de web consulté en août 2020. <https://grandroundsinurology.com/multi-drug-resistance-bacteria-recent-trends-in-uropathogens/>
3. Bustamante CI, Wharton RC, Wade JC. In vitro activity of ciprofloxacin in combination with ceftazidime, aztreonam, and azlocillin against multiresistant isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrobial agents and chemotherapy. 1er sept. 1990 ; 34(9) : 1814-5.
4. Bush K. Alarming β -lactamase-mediated resistance in multidrug-resistant Enterobacteriaceae. Current opinion in microbiology. 1er oct. 2010 ; 13(5) : 558-64.
5. Bonomo RA, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*. Clinical infectious diseases. 1er sept. 2006 ; 43(Supplement_2) : S49-56.
6. Bryan CS, Reynolds KL, Brenner ER. Analysis of 1,186 episodes of gram-negative bacteremia in non-university hospitals: the effects of antimicrobial therapy. Reviews of infectious diseases. 1er juillet 1983 ; 5(4) : 6
7. Smith HZ, Kendall B. Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae (CRE). InStatPearls [Internet] 10 déc. 2019. StatPearls Publishing.
8. Codjoe FS, Donkor ES. Carbapenem resistance: a review. Medical Sciences. Mars 2018 ; 6(1) : 1.
9. Tamma PD, Cosgrove SE, Maragakis LL. Combination therapy for treatment of infections with gram-negative bacteria. Clinical microbiology reviews. 1er juillet 2012 ; 25(3) : 450-70.
10. Ahmed A, Azim A, Gurjar M, Baronia AK. Current concepts in combination antibiotic therapy for critically ill patients. Indian journal of critical care medicine: peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine. Mai 2014 ; 18(5) : 310.
11. Niederman MS. Use of broad-spectrum antimicrobials for the treatment of pneumonia in seriously ill patients: maximizing clinical outcomes and minimizing selection of resistant organisms. Clinical infectious diseases. 15 janv. 2006 ; 42(Supplement_2) : S72-81.
12. Ebbing L, Metlay JP, Bilker WB, Edelstein PH, Fishman NO. Association between fluoroquinolone resistance and mortality in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* infections: the role of inadequate empirical antimicrobial therapy. Clinical infectious diseases. 1er oct. 2005 ; 41(7) : 923-9.
13. De Jongh CA, Joshi JH, Newman KA, Moody MR, Wharton R, Standiford HC, Schimpff SC. Antibiotic synergism and response in gram-negative bacteremia in granulocytopenic cancer patients. The American journal of medicine. 30 mai 1986 ; 80(5C) : 96.
14. Spellberg B, Powers JH, Brass EP, Miller LG, Edwards Jr JE. Trends in antimicrobial drug development: implications for the future. Clinical infectious diseases. 1er mai 2004 ; 38(9) : 1279-86.
15. Daikos GL, Petrikos P, Psychogiou M, Kosmidis C, Vryonis E, Skoutelis A, Georgousi K, Tzouveleki LS, Tassios PT, Bamia C, Petrikos G. Prospective observational study of the impact of VIM-1 metallo- β -lactamase on the outcome of patients with *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. Antimicrobial agents and chemotherapy. 1er mai 2009 ; 53(5) : 1868-73.
16. Conway SP, Pond MN, Watson A, Etherington C, Robey HL, Goldman MH. Intravenous colistin sulphomethate in acute respiratory exacerbations in adult patients with cystic fibrosis. Thorax. 1er nov. 1997 ; 52(11) : 987-93.
17. Falagas ME, Rafailidis PI, Ioannidou E, Alexiou VG, Matthaiou DK, Karageorgopoulos DE, Kapaskelis A, Nikita D, Michalopoulos A. Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients. International journal of antimicrobial agents. 1er févr. 2010 ; 35(2) : 194-9.
18. Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, Chateau D. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: a meta-analytic/meta-regression study. Critical care medicine. 1er août 2010 ; 38(8) : 1651-64.

Merci !

Veillez envoyer toutes vos questions
et préoccupations à :
jabdulmutakabbir@llu.edu