Infection à pyocyanique des DDB(mucoviscidose exclue) et des BPCO

Laurence Bassinet

Service de Pneumologie

CRCM mixte

CENTRE HOSPITALIER INTERCOMMUNAL CRETEIL

SPIF
15 Novembre 2014

UPEC UNIVERSITÉ PARIS-EST CRÉTEIL FACULTÉ DE MÉDECINE

RespiRare

Infection à pyocyanique (Pa) des DDB et des BPCO

- ✓ **Données épidémiologiques**
- ✓ Effet du pyocyanique
- ✓ Primo infection à Pa
- ✓ Traitement des exacerbations
- ✓ Traitement de fond

Fréquence de l'infection à Pa dans les DDB

Références	Cohorte	Age moyen (ans)	Isolement	Colonisation chronique
King 2007 *Australie*	n = 89	57	12 %	18 %
Schoemark 2007 *UK*	n = 165	49	22 %	NA
Pasteur 2000 *UK*	n = 150	53	31 %	24%
Angrill 2002 *Espagne*	n = 77	58	NA	26 %
Nicotra 1995 *USA*	n = 123	57	31 %	NA

Infection à Pa dans les BPCO

- ✓ **1 à 18% des exacerbations aigues** de BPCO

  Woodhead Clin Microbiol Infect 2010

- ✓ Taux de **colonisation chronique** à Pa ? **5 à 12%**

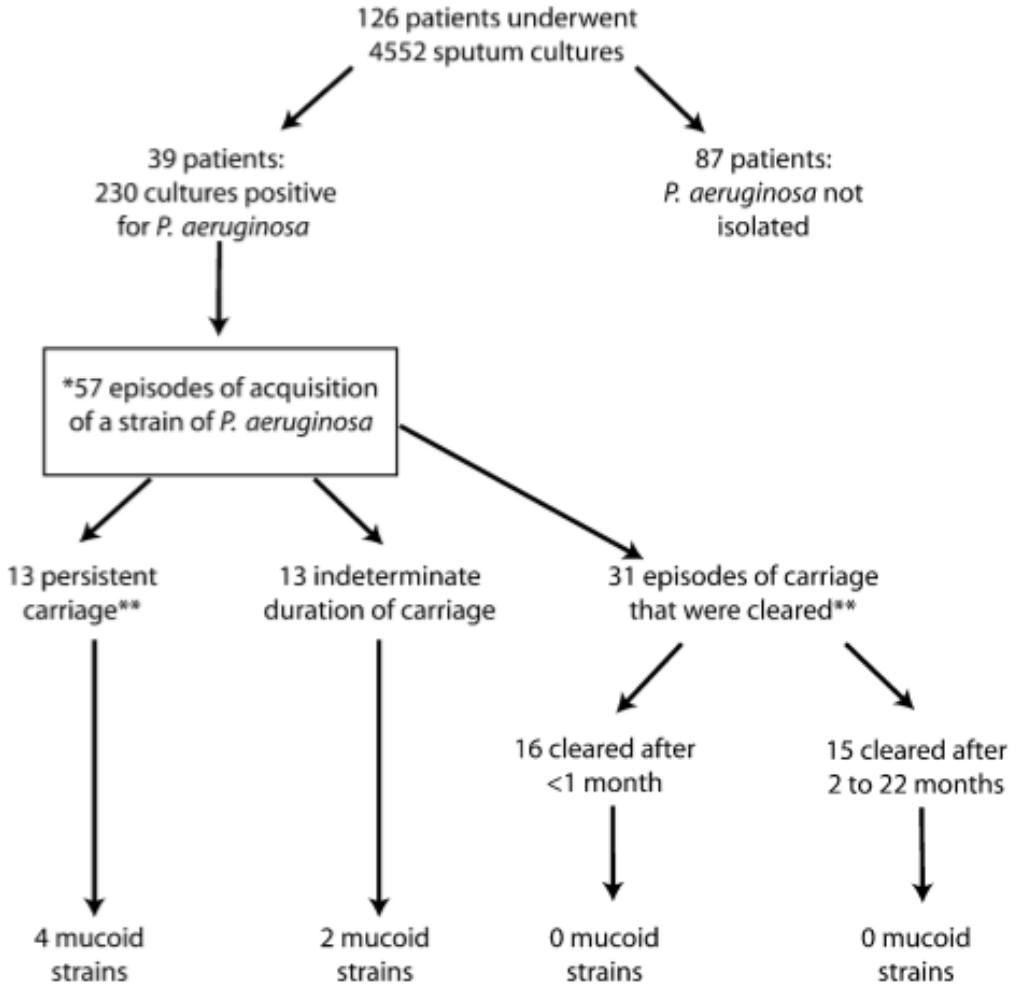
  Garcia-Vidal, ERJ 2009; Murphy AJRCCM 2008, Gallego BMC 2014

- ✓ **Facteurs de risque d'infection à Pa :**

  - ➢VEMS < 35%
  - ➢corticosteroïdes oraux à l'admission
  - ➢Antibiotiques dans les 3 mois, hospitalisation récente

  Lode Infection 2007; Garcia Vidal ERJ 2009

Pertinence clinique de l'isolement respiratoire d'une souche de Pa dans la BPCO



1- portage court de Pa avec clairance spontanée

2- colonisation à Pa

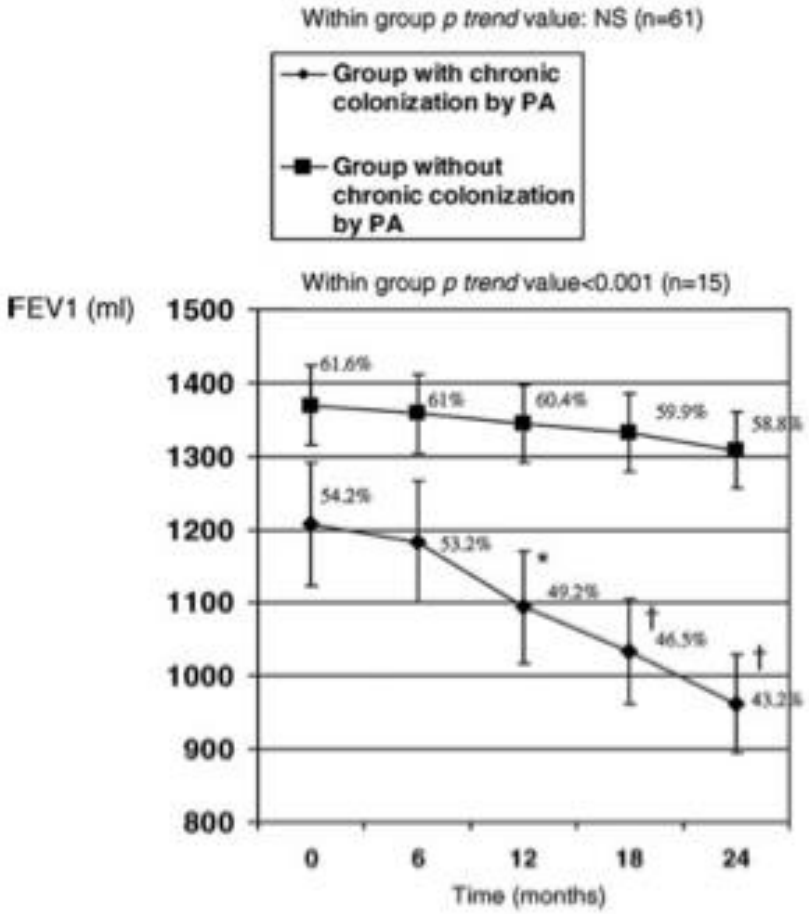
3- exacerbation aigue (acquisition d'une nouvelle souche)

Murphy, AJRCCM, 2008

Infection à pyocyanique (Pa) des DDB et des BPCO

- ✓ Données épidémiologiques
- ✓ **Effet du pyocyanique**
- ✓ Primo infection à Pa
- ✓ Traitement des exacerbations
- ✓ Traitement de fond

Effet du Pa sur la fonction pulmonaire (DDB)



En analyse multivariée, l'infection chronique à Pa est associée à un **déclin accéléré** de la **fonction pulmonaire** avec **OR : 30,4**

(3,8 - 39,4 ; p = 0,005)

Martinez Garcia, Chest, 2007

Pa marqueur de sévérité de la DDB ?

Au début de l'étude :

	Pa neg. n = 67	Pa intermittent n = 82	Pa chronique n = 14	*p*
VEMS (%)	77 ± 24	67 ± 25	55 ± 18	0.005
VEMS / CVF	69 ± 13	63 ± 17	58 ± 12	0.02

Suivi évolutif :

La diminution du VEMS au cours du temps n'est pas liée statistiquement à la présence de Pa

- **Pa : marqueur de sévérité de la maladie**

Davies, ERJ, 2006

Pa : facteurs de risque de mortalité (DDB)

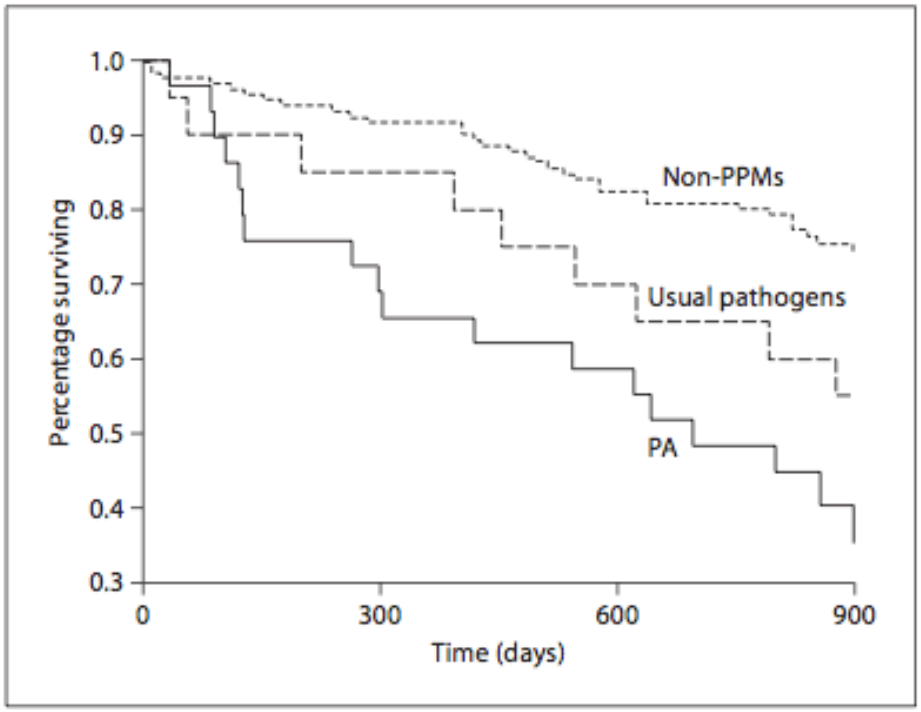
TABLE 3 Multivariate Cox proportional hazard stepwise analysis

Parameters	RR (95% CI)#	p-value
Age	1.10 (1.06–1.15)	<0.0005
PSA	3.61 (1.35–9.62)	0.010
Male sex	3.42 (1.34–8.77)	0.010
LF criteria % pred		
RV/TLC	1.03 (1.01–1.04)	<0.0005
TLC	0.95 (0.93–0.98)	<0.0005
*K*CO	0.96 (0.94–0.98)	<0.0005
Health-related quality of life questionnaire scores		
SGRQ activities	1.05 (1.02–1.08)	<0.0005

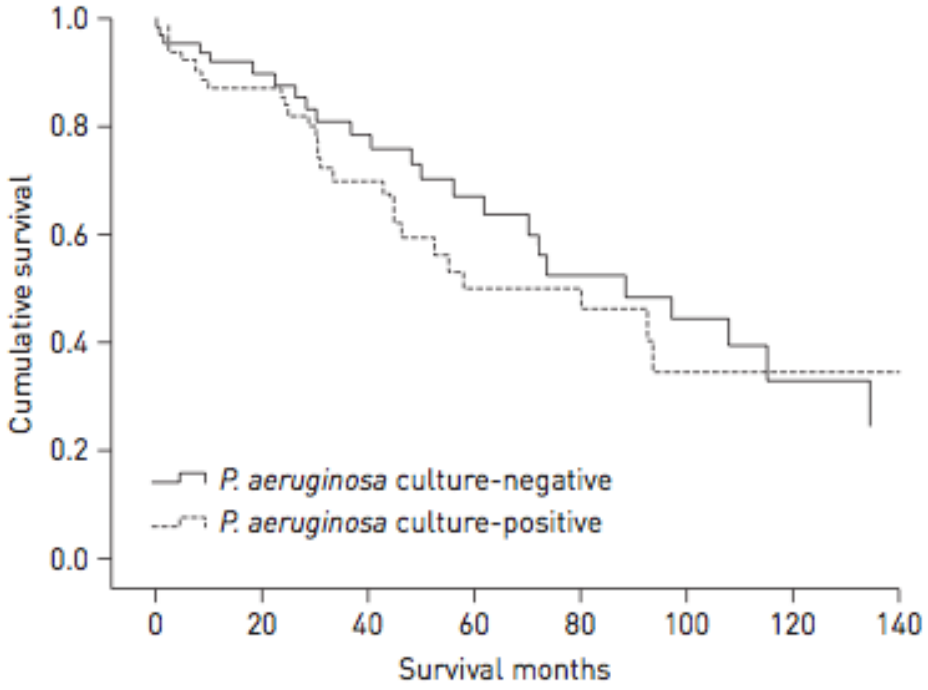
Colonisation à Pa : **facteur de risque de mortalité**

Loebinger, ERJ, 2009

Effet du Pa sur la mortalité (BPCO)



Almagro, Respiration 2012



Boutou ERJ 2014

Au total : Effet de l'infection à Pa sur les DDB et les BPCO

- ✓ **Effet délétère sur la fonction respiratoire**
- ✓ Mais surtout **marqueur de sévérité de la maladie**
- ✓ **Facteur de risque de mortalité ?**

British Thoracic Society guideline for non-CFbronchiectasis

M C Pasteur, D Bilton and A T Hill

Thorax 2010 65: i1-i58

Recommandations en rose dans les diapos

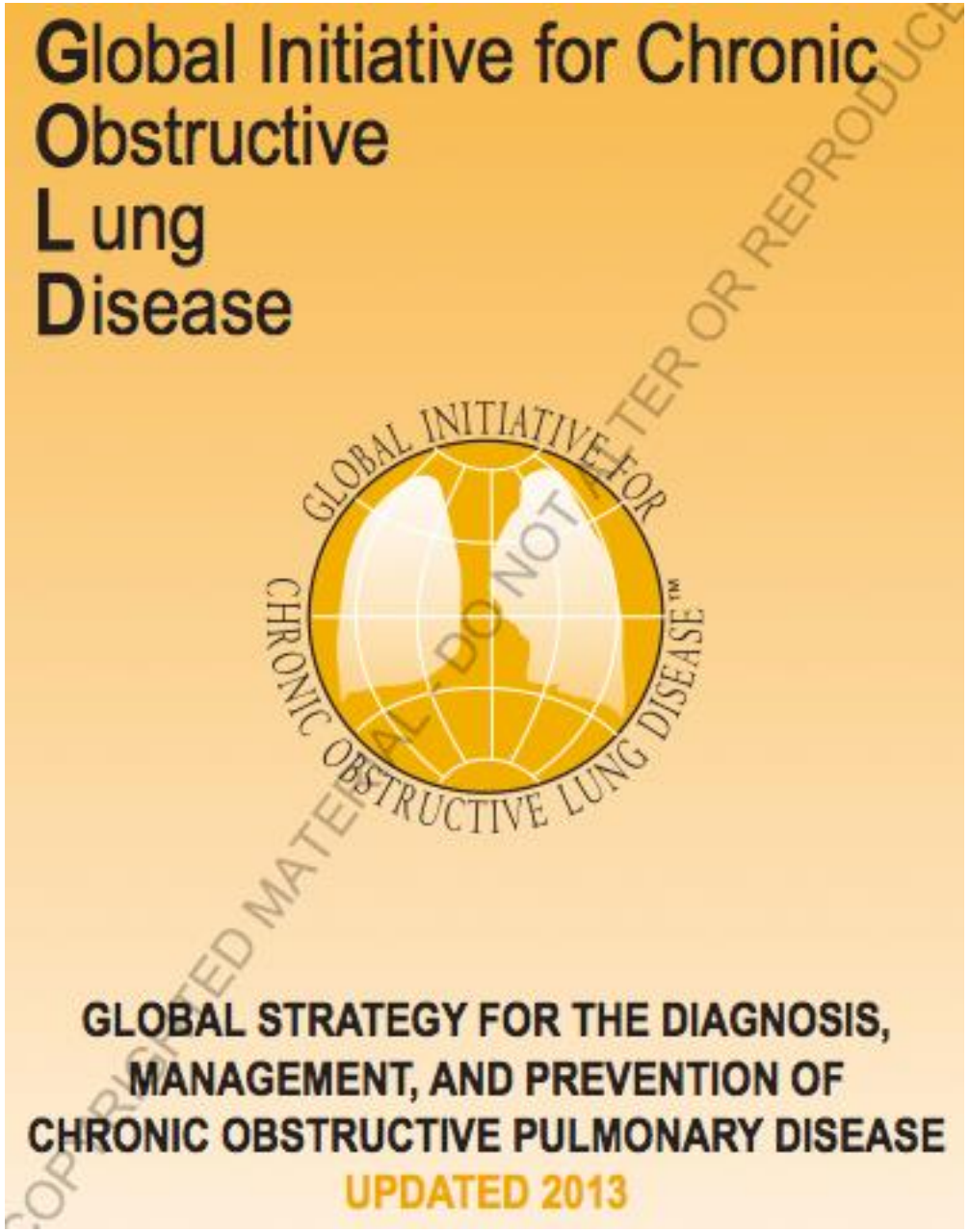
ORIGINAL ARTICLE 10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x

Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections - Full version

M. Woodhead[1], F. Blasi[2], S. Ewig[3], J. Garau[4], G. Huchon[5], M. Ieven[6], A. Ortqvist[7], T. Schaberg[8], A. Torres[9], G. van der Heijden[10], R. Read[11] and T. J. M. Verheij[12] Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Clin Microbiol Infect 2011 ; 17 (Suppl 6) E1-E59

Recommandations en vert dans les diapos



Recommandations en vert dans les diapos

Infection à pyocyanique (Pa) des DDB et des BPCO

- ✓ Données épidémiologiques
- ✓ Effet du pyocyanique
- ✓ **Primo infection à Pa**
- ✓ Traitement des exacerbations
- ✓ Traitement de fond

Primo infection à Pa dans la DDB

- ✓ **Pas d'études randomisées prospectives** de l'impact de l'éradication du Pa sur la clinique, le nombre d'exacerbations, la fonction respiratoire et/ou la survie des patients dans les DDB non muco

- ✓ Néanmoins, il **semble pragmatique de tenter d'éradiquer le Pa.** Ceci est basé sur l'expérience de la mucoviscidose

Protocole d'éradication en cas de primoinfection à Pa pour les DDB (BTS)

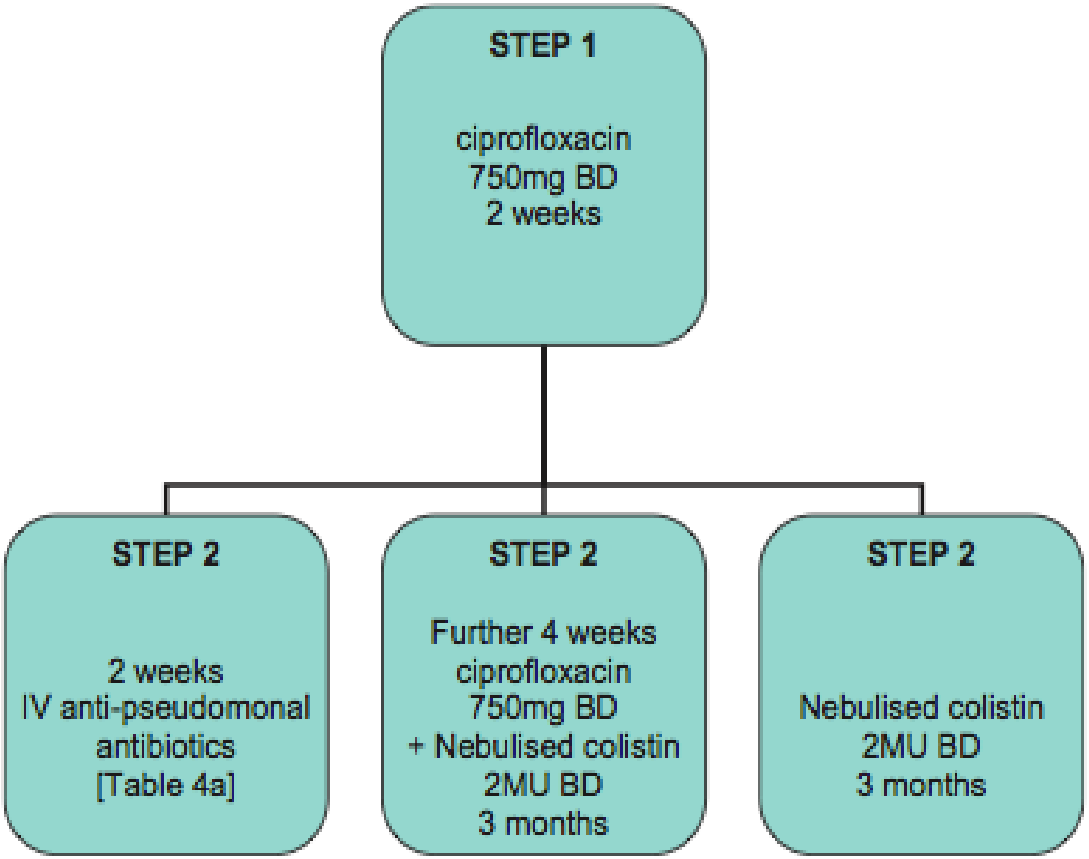


Figure 4 Eradication algorithm for *Pseudomonas aeruginosa* in adults. Attempt to eradicate with a 2-week course of oral ciprofloxacin (step 1). If step 1 fails, further regimens may be considered (step 2).

Pasteur, Thorax, 2010

Primo infection : quel pourcentage d'éradication?

- ✓ Etude **rétrospective** de 30 patients sur 6 ans (dont 25 cures IV), éradication post cure immédiate dans 80% des cas
- ✓ Diminution du nombre d'exacerbation après éradication: 2,09 versus 3,93 (p=0,002)
- ✓ Pas de changement sur les EFR

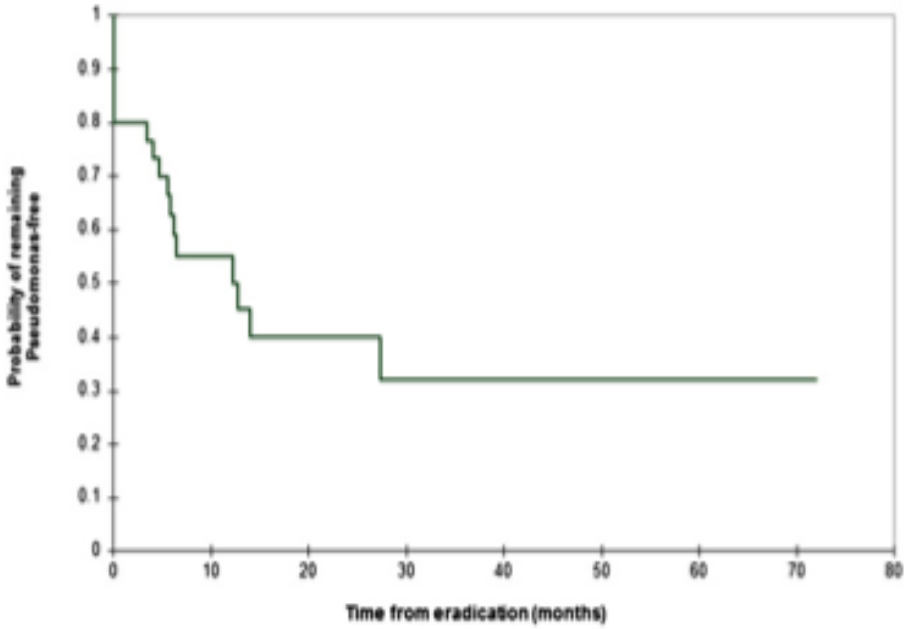


Figure 1 Kaplan–Meier curve showing Pseudomonas-free time following eradication therapy.

White, Respir Med, 2012

En cas d’échec de l’éradication

- ✓ **Colonisation** : présence du même germe sur 3 ECBC successifs sur une période minimale de 6 mois

Infection à pyocyanique (Pa) des DDB et des BPCO

- ✓ Données épidémiologiques
- ✓ Effet du pyocyanique
- ✓ Primo infection à Pa
- ✓ **Traitement des exacerbations**
- ✓ Traitement de fond

Traitement des exacerbations

- ✓ Définition de l'**exacerbation** nécessitant **une cure d'antibiotiques :**

- ✓ Détérioration aigue (généralement sur plusieurs jours) avec aggravation des symptômes : augmentation de la toux, augmentation de l'expectoration en volume, en purulence, en viscosité +/- associée à une majoration de la dyspnée, des wheezing, une hémoptysie

Traitement des exacerbations

Quelles molécules? DDB et BPCO

- **Ciprofloxacine** per os seule en 1ère intention (! personnes âgées) (grade B)
- Cure IV d'emblée si formes sévères, Pa résistant ou échec de la ciprofloxacine (grade C)
- Cure IV :

tazocilline	4,5 g x 3/j
aztreonam	2 g x 3/j
ceftazidime	2 g x 3/j
meropenem	2 g x 3/j

Traitement des exacerbations par voie IV

- ✓ Bithérapie si Pa résistant ou si plusieurs cures semblent indispensables au clinicien afin de diminuer la résistance antibiotique (grade D)

- ✓ Bithérapie : **β-lactamine +** gentamycine ou tobramycine ou colistine 2MUI X 3/J IV
- ✓ **Durée de l'antibiothérapie :**

  14 jours (recommandation d'experts)

Traitement des exacerbations par voie IV

- ✓ **Bon usage des aminosides administrés par voie injectable** : ***www.afssaps.fr*** *› Infos de sécurité › Recommandations*

  Aminosides en monodose pendant 5 jours

  Tobramycine, gentamycine : 3 à 8 mg/kg/j

  Amikacine : 15 à 30 mg/kg/j

  Dosage pic plasmatique en cas de situations sévères, si modification de la dose attendue

  Dosage du taux résiduel si durée > 5 jours ou en cas d'insuffisance rénale

Traitement des exacerbations par voie orale et inhalée?

- ✓ Etude randomisée, contrôlée, multicentrique dans DDB
- ✓ Exacerbation chez des patients colonisés à Pa chronique
  - ➢ Ciflox + tobi pendant 14 jours *vs.* ciflox + placebo pendant 14 jours
- ✓ 53 patients (64 ans / 62 ans), VEMS (51 % / 53 %)
- ✓ **Efficacité bactérienne seule**
- ✓ **Pas d'efficacité clinique ni EFR**
- ✓ **Dans bras tobi 50% de wheezing** versus 15% dans le bras placebo (p<0.01)

Bilton, Chest, 2006

Infection à pyocyanique (Pa) des DDB et des BPCO

- ✓ Données épidémiologiques
- ✓ Effet du pyocyanique
- ✓ Primo infection à Pa
- ✓ Traitement des exacerbations
- ✓ **Traitement de fond**
  - **Antibiotiques inhalés**
  - **Macrolides**

TOBI et COLI dans DDB non CF

	Barker 2000 Couch 2001	Drobnic 2005	Scheinberg 2005	Haworth 2014
Méthodologie	Randomisé placebo	Randomisé placebo cross over	Non randomisé	Randomisé placebo
Patients	N=74	N=30	N=41	N=144
Antibiotique	**TOBI** 28 j	**TOBI** 6mois on/ 6mois off	**TOBI** 3 cycles de 14j	**COLI 1 MUI X2/j** **I Neb 6 mois**
Efficacité	Clinique : 62%vs 38% Bactérienne	↓ nb et durée hosp Bactérienne	Clinique: score et QV	Clinique : Exacerbation (chez adhérents)et QV
Effets indésirables	Wheezing 16% (8% d'arrêts)	Bronchospasme avec 10% d'arrêts	dysphonie, toux: 27% 24% d'arrêts	Idem ds les 2 groupes
Eradication	35% à J42		22% à 12 sem	

Gentamycine inhalée dans les DDB

- ✓ Etude randomisée gentamycine injectable inhalée 80 mg x 2/j contre sérum salé pendant 1 an
- ➢ 65 patients avec colonisation bact. chronique (47% Pa)
- ➢ **Efficacité bactérienne** avec éradication Pa = 31%
- ➢ **Amélioration score QV, test d'effort et baisse du nb d'exacerbation** (genta 33% vs sérum salé 80%)
- ➢ Autant d'arrêts pour bronchospasme dans les 2 groupes (5%), avec 22 % de **bronchospasme** dans groupe genta
- ✓ **1683 $ pour 1 an** de gentamycine

Murray, AJRCCM, 2011

Ciprofloxacine liposomale dans les DDB (non CF)
ORBIT-2 : Once daily Respiratory Bronchiectasis Inhalation Treatment

Etude randomisée double aveugle multicentrique contrôlée placebo, (28j on/28j off, sur 24 sem) phase II de Pulmaquin™ 150 mg **UNE FOIS / j** (cipro liposomal + cipro libre)

DDB pyo chronique, 2 exacerbations en 1 an avec 1 souche de pyo ciflox S. Arrêt de l'aérosol si exacerbation infectieuse

N = 42 !

Efficacité bactérienne sans induction de résistance

Temps médian sans exacerbation infectieuse en faveur du bras ciflox mais p=0,057 en ITT vs p=0,046 per protocole

Bonne tolérance

Serisier, Thorax, 2013

Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review

Alessandra Monteiro Brodt[1], Elizabeth Stovold[2] and Linjie Zhang[1]

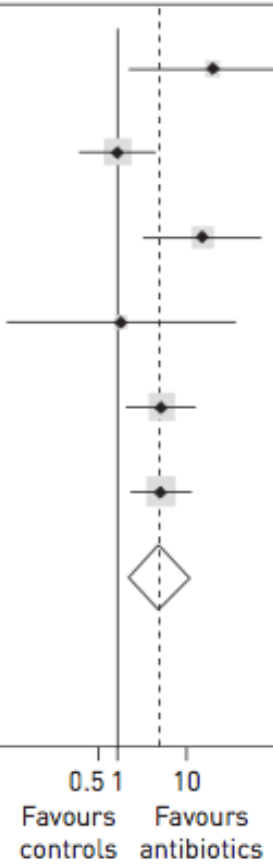
Revue de 12 articles (N= 1264) avec méta analyse de 8 essais de 590 patients stables avec traitement inhalé ≥4 semaines

1- ERADICATION BACTERIENNE

Study	Antibiotics	Duration	Bacteria	Intervention	Control	Risk ratio (95% CI)	Weight %
Barker [9] and Couch [20]	Tobramycin	4 weeks	PA	13/37	0/35	25.58 (1.58–414.63)	8.69
Drobnic [29]	Tobramycin	6 months	PA	4/20	4/20	1.00 (0.29–3.45)	22.33
Murray [31]	Gentamicin	12 months	Any	16/27	1/30	17.78 (2.52–125.23)	14.19
Orriols [32]	Ceftazidime + tobramycin	12 months	PA	0/7	0/8	1.13 (0.03–50.41)	5.24
Serisier [33]	Ciprofloxacin	4 weeks	PA	12/20	3/22	4.40 (1.45–13.36)	24.18
Wilson [11]	Ciprofloxacin	4 weeks	Any	14/40	4/49	4.29 (1.53–12.01)	25.38
Overall (I^2=51.0%, p=0.070)						4.15 (1.62–10.64)	100.00

Test for overall effect Z=2.97 (p=0.003)

Note: weights are from random effects analysis



Inhaled antibiotics for stable non-cystic fibrosis bronchiectasis: a systematic review

Alessandra Monteiro Brodt[1], Elizabeth Stovold[2] and Linjie Zhang[1]

2- DIMINUTION DU RISQUE D'EXACERBATION (OR = 0,72)

3- VEMS

4 - QV

5- EFFETS SECONDAIRES :

TABLE 2 Adverse events of inhaled antibiotics in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis

Adverse events	Events/patients		Trials n	Risk ratio (95% CI)	p-value	I^2 %
	Antibiotic group	Control group				
Death	7/304 (2.3)	4/286 (1.4)	8	1.28 (0.44–3.71)	0.65	0
Withdrawal due to adverse events	37/304 (12.2)	35/286 (12.2)	8	1.00 (0.67–1.50)	0.99	0
Bronchospasm	26/260 (10.0)	6/266 (2.3)	7	2.96 (1.30–6.73)	0.01	0
Cough	15/97 (15.5)	14/101 (13.9)	2	0.54 (0.03–0.52)	0.69	76.3
Haemoptysis	6/97 (6.2)	5/101 (4.9)	2	1.26 (0.39–4.01)	0.70	0

Data are presented as n/N (%), unless otherwise stated.

ERJ 2014

Indication des antibiotiques inhalés en 2014 dans les DDB ?

- ✓ **Pas d'AMM**
- ✓ Etudes avec petits effectifs et schémas différents. Peu d'amélioration EFR mais impact clinique. Effets indésirables
- ✓ Peut être réservé à un **groupe de patients sélectionnés**
- ✓ **Coût annuel:** Tobi = 13.338 €, Coli (2 MU x 2/j) = 18.940 €

- ✓ **Indication à discuter pour patients ayant ≥ 3 exacerbations / an nécessitant des antibiotiques, ou < 3 exacerbations avec morbidité sévère**
- ✓ **1ère dose** testée en milieu **hospitalier** (bronchospasme) avec VEMS pré et post dose

Indication des antibiotiques inhalés en 2014 dans la BPCO?

- ✓ 1 étude publiée de tobi pendant 14 jours chez 13 BPCO colonisés à Pa….

  Dal Negro Adv Ther 2008

- ✓ Pas de recommandation de ce traitement par les sociétés savantes

MACROLIDES

- ✓ **Triple action** :
  - ➢ immunomodulatrice
  - ➢ anti inflammatoire
  - ➢ anti infectieuse

- ✓ Indication validée dans la **panbronchiolite diffuse et la mucoviscidose**

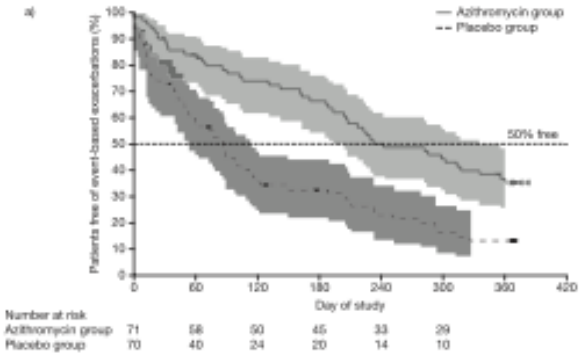
Southern Cochrane Database 2011

3 études randomisées contrôlées *vs*. Placebo DDB

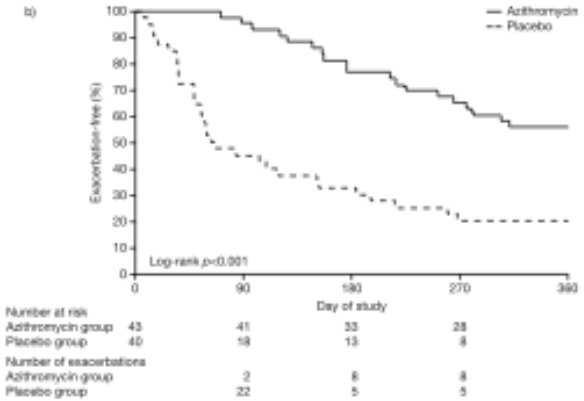
	EMBRACE Wong lancet 2012	BAT AltenburgJAMA2013	BLESS Serisier JAMA 2013
Antibiotique **Durée**	**Azythro** 500 mg/2j 6 mois	**Azythro** 250mg/j 12 mois	**Ery** 250mgx2/j 12 mois
Inclusion	≥ 1 exacerbation ds l'année	≥ 3 exacerbations ds l'année +ECBC+	≥ 2 exacerbations ds l'année
N	141	83	117
VEMS	67 % / 67 %	77 % / 82 %	67 % / 70 %
Pa	12 %	15 %	35 %
Critère principal	**EXACERBATION**	**EXACERBATION**	**EXACERBATION**

Le macrolide diminue les exacerbations

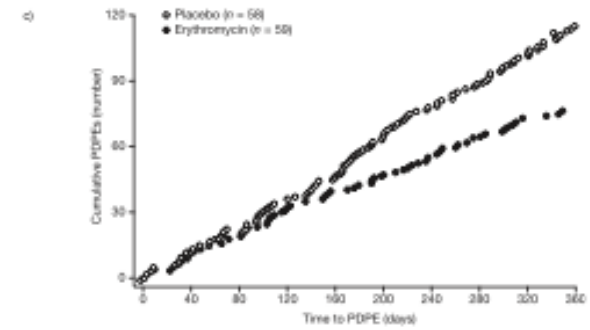
EMBRACE



BAT



BLESS



3 études randomisées contrôlées placebo

	EMBRACE Wong lancet 2012	BAT AltenburgJAMA2013	BLESS Serisier JAMA 2013
Antibiotique **Durée**	Azythro 500 mg/2j 6 mois	Azythro 250mg/j 12 mois	Ery 250mgx2/j 12 mois
Effet sur le VEMS	non	oui	oui
Effet sur la QV	non	oui	non
Effets secondaires	digestifs	digestifs	non
Induction de résistance streptocoques	oui	oui	oui

Macrolides dans les DDB en 2014 ?

- ✓ **Indication à discuter pour patients ayant ≥ 3 exacerbations / an nécessitant des antibiotiques ou < 3 exacerbations avec morbidité sévère**

Serisier, respirology, 2014. Haworth, resp Med, 2014

Macrolides dans les DDB en 2014 ?

- ✓ Quel macrolide ? Quelle posologie ? Quelle durée ?

Prix de l'ery. inférieur aux prix de l'azythromycine

- ✓ Effets secondaires : digestifs, cutanés, hépatiques mais aussi ototoxicité et risques cardiovasculaires (QT, **interactions médicamenteuses**)
- ✓ **ECG**
- ✓ Penser à rechercher mycobactéries atypiques avant de débuter un traitement par macrolides
- ✓ Pertinence clinique de la résistance bactérienne?

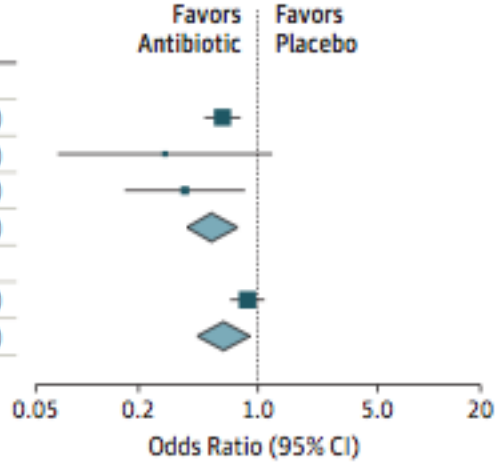
Macrolides dans les BPCO en 2014?

- ✓ Méta analyse de 4 études (3 avec macrolides continu) : diminution des exacerbations

Herath JAMA 2014

Figure. Association of Prophylactic Antibiotic Therapy With the Incidence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations

	Antibiotic Therapy		Placebo		
Study or Subgroup	Exacerbations, No.	Total No. of Participants	Exacerbations, No.	Total No. of Participants	Odds Ratio (95% CI)
Continuous antibiotics					
Albert, 2011	317	558	380	559	0.62 (0.49-0.79)
He, 2010	9	18	14	18	0.29 (0.07-1.21)
Seemungal, 2008	28	53	42	56	0.37 (0.17-0.84)
Subtotal	354	629	436	633	0.55 (0.39-0.77)
Pulsed antibiotics					
Sethi, 2010	269	569	295	580	0.87 (0.69-1.09)
Total	623	1198	731	1213	0.64 (0.45-0.90)



- ✓ Mais macrolides non recommandés par sociétés savantes, car balance bénéfice / effets indésirables penche vers les effets indésirables (évidence B)

CONCLUSIONS

- ✓ **Pa n’a pas le même impact chez DDB et BPCO**
- ✓ Tenter une **éradication pour les primo infections de DDB**
- ✓ Traiter les **exacerbations par bithérapie**
- ✓ Discuter d’un **traitement de fond** dans les formes les plus sévères (les « exacerbateurs » fréquents?)
- ✓ **Intérêt de** nouvelles formes d’aérosol (liposomal, orbit 4..)