

Nouvelles stratégies dans la prise en charge

Infections complexes en médecine intensive

Philippe Eggimann, Jean-Luc Paganì, Laurent Seravalli, Jean-Pierre Revelly, Yok-Ai Que

Service de Médecine Intensive Adulte, CHUV, 1011 Lausanne

Quintessence

- L'émergence au niveau mondial de souches bactériennes résistantes aux antibiotiques menace les progrès de la médecine, et l'absence de perspectives de mise sur le marché de nouvelles molécules nous projette brutalement dans une ère postantibiotique.
- Depuis une dizaine d'années, ces souches multirésistantes à l'origine d'infections souvent complexes, ne se cantonnent plus à l'hôpital, mais se disséminent également au sein de la communauté.
- Face à ces bactéries difficiles à éradiquer, nous proposons les stratégies suivantes:
 - l'optimisation de l'utilisation des molécules existantes en modifiant leurs modalités de prescription (perfusion prolongée, administration continue) ou leur mode d'administration (aérosols);
 - le recours systématique à une adaptation des posologies en fonction des dosages sériques obtenus en temps réel;
 - l'immunothérapie passive (sérothérapie) dirigée contre les pathogènes;
 - la phagothérapie.



Introduction

La dissémination de germes multirésistants constitue un véritable enjeu de santé publique puisque des infections bactériennes, autrefois aisément curables, vont rapidement devenir incurables. Longtemps confinées aux hôpitaux, ces souches multirésistantes se disséminent même dans la communauté. Cette problématique est déjà une réalité pour les services de médecine intensive qui prennent en charge des patients polymorbides, multidéfaillants, au bénéfice de procédures interventionnelles ou chirurgicales de plus en plus complexes, présentant pour la plupart une immunosuppression fonctionnelle ou thérapeutique. Plus de 50% des patients admis dans ces services présentent une ou plusieurs infections. Au CHUV, entre 2008 et 2013, deux tiers des états de choc (1710/2777) pris en charge par le Service de Médecine Intensive Adulte (SMIA) étaient d'origine septique. Ces chiffres sont comparables à ceux décrits dans l'étude de prévalence EPIC 2 conduite en mai 2007 dans 1265 services de soins intensifs répartis dans 75 pays [1]. Si l'on considère que la mortalité des chocs septiques

oscille entre 20 et 40% selon la littérature [2, 3], avec un taux encore plus élevé en présence de germes résistants, on imagine les coûts humains et financiers exorbitants de cette pathologie de médecine intensive.

Parallèlement, le nombre de nouveaux antibiotiques arrivant sur le marché a, quant à lui, fortement diminué depuis les années 1980 [4]. Les sociétés savantes européennes et américaines ont clairement identifié ce problème depuis plus de dix ans: l'inquiétude est particulièrement grande pour les bactéries du groupe «ESKAPE» (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella species*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, et *Enterobacter species*) pour lesquelles le nombre de molécules encore actives et disponibles est extrêmement limité (colistine, tigecycline, tobramycine). Ces éléments confirment le retour à un ère pré-antibiotique et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en appelle à une réaction vigoureuse de la communauté scientifique.

Parmi les propositions discutées [5], nous implémentons actuellement les stratégies résumées dans la table 1 et détaillées ci-après. L'utilisation de ces nou-



Philippe Eggimann

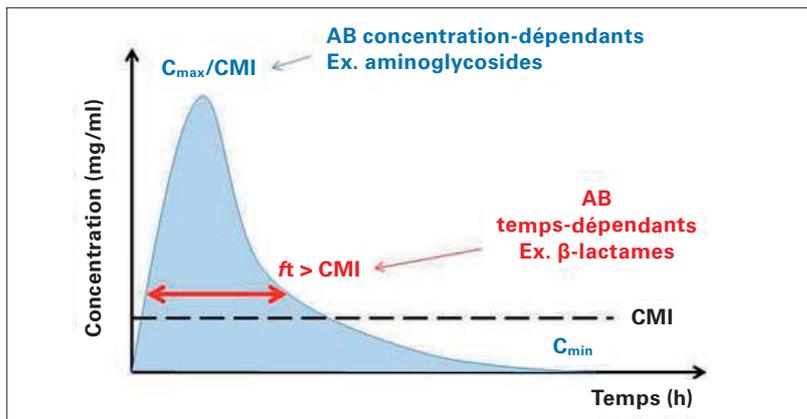


Figure 1: Paramètres pharmacocinétiques/pharmacodynamiques (PK/PD) corrélés avec l'activité in vivo des antibiotiques. Pour les antibiotiques (AB) à profil de bactéricidie concentration-dépendant, le paramètre PK/PD le plus important est le rapport entre la concentration au pic (C_{max}) et la concentration minimale inhibitrice (CMI) du germe; pour les AB à profil de bactéricidie temps-dépendant, il s'agit du pourcentage de temps entre deux administrations successives pendant lequel les concentrations de la fraction libre (fT) d'AB se situent au-dessus de la valeur de la CMI ($fT > CMI$). C_{min} : concentration d'AB avant la dose suivante.

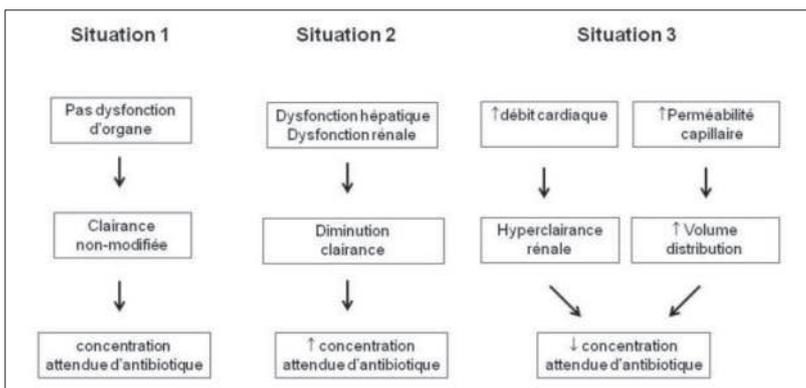


Figure 2: Changements physiopathologiques survenant au cours du sepsis et leurs conséquences sur la pharmacocinétique des antibiotiques. A noter que la dernière situation peut être à l'origine d'échecs thérapeutiques. Adapté d'après [7].

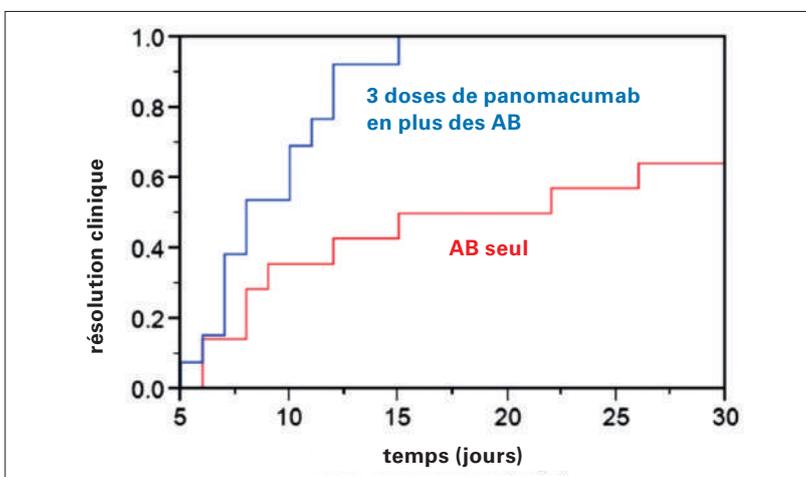


Figure 3: Comparaison de la rapidité de résolution clinique d'une pneumonie nosocomiale à *P. aeruginosa* O11 entre un groupe de patients ayant reçu 3 doses d'un anticorps monoclonal dirigé contre le LPS et un groupe de patients n'ayant pas reçu d'anticorps. Adapté de [16].

velles stratégies ne se justifie pour le moment pas à l'extérieur des services de médecine intensive et ces dernières ne doivent pas occulter les fondements de la prise en charge anti-infectieuse conventionnelle, comprenant documentation microbiologique, administration rapide d'antibiotiques, contrôle interventionnel si possible de la source infectieuse, et discussions multidisciplinaires avec le spécialiste en maladies infectieuses pour les prises en charge non habituelles (endocardite infectieuse, neutropénie fébrile, transplantation, etc).

Nécessitant une expertise et une technologie spécifiques, ces stratégies coûteuses doivent être réservées aux patients atteints d'infections dites «complexes», définies comme des infections sévères associées à au moins une des conditions suivantes:

- menace vitale immédiate par la présence de défaillance multiple d'organes nécessitant une assistance;
- maladies chroniques invalidantes à l'origine d'une immunosuppression fonctionnelle;
- micro-organismes multirésistants ou ne répondant pas au traitement standard.

Amélioration de l'utilisation des antimicrobiens existants

Plusieurs études ont récemment suggéré que l'on pouvait améliorer l'efficacité simplement en modifiant le mode d'administration de molécules existantes [6–8].

A) Perfusion prolongée pour les β-lactames

Les données de pharmacocinétique et de pharmacodynamique démontrent que le meilleur prédicteur de l'efficacité de la bactéricidie induite par les β-lactames est la durée pendant laquelle la concentration de la fraction libre d'antibiotique (fT) demeure au-dessus de la concentration minimale inhibitrice (CMI) du pathogène (fig. 1). La perfusion continue permet de maintenir un effet bactéricide soutenu par l'obtention de taux équivalents à plusieurs fois la valeur de la CMI pendant toute la durée du traitement.

Cette stratégie a récemment été évaluée dans un collectif de patients de médecine intensive par une étude prospective randomisée contrôlée en double aveugle qui a comparé une perfusion continue/prolongée de piperacilline-tazobactam, meropenem ou ticarcillin/clavulanate à une perfusion conventionnelle intermittente, au sein de 5 unités de médecine intensive en Australie et à Hong Kong [9]. Pour la première fois dans une population de patients nécessitant une prise en charge en médecine intensive, cette étude a démontré que les perfusions prolongées de

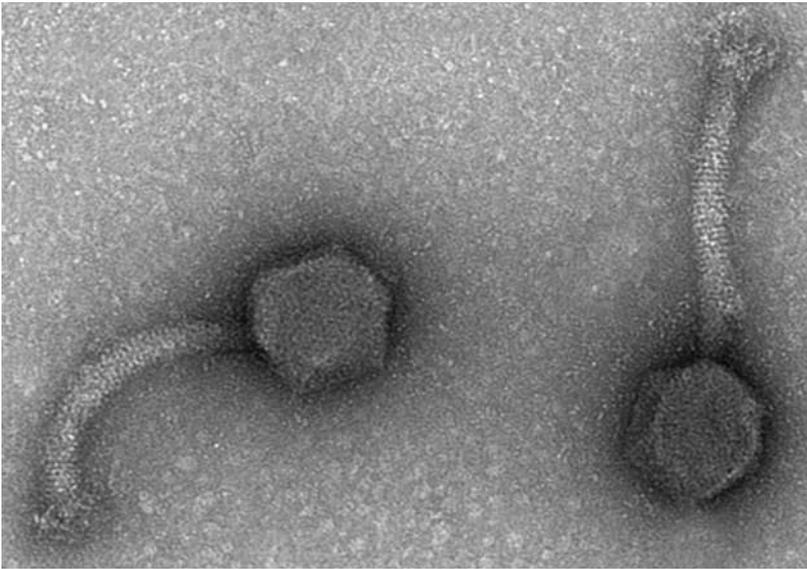


Figure 4: Microscopie électronique de deux bactériophages de *Staphylococcus aureus* (Frank Oechslin).

β -lactames permettait d'atteindre la cible thérapeutique (concentration de la fraction libre d'antibiotique au-dessus de la CMI) chez 81,8% des patients du groupe avec perfusion continue/prolongée contre seulement 28,6% des patients du groupe avec perfusion standard discontinue.

B) Adaptation posologique en fonction du dosage systématique des médicaments

Le dosage des médicaments (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) est pratiqué depuis longtemps dans le contexte des médicaments à marge thérapeutique étroite (vancomycine, aminosides par exemple). L'amélioration rapide au cours des dernières années des techniques analytiques permet de doser un nombre toujours croissant d'antibiotiques. Ces dosages dont les résultats s'obtiennent en 2 à 4 heures sont maintenant effectués quotidiennement dans les situations complexes. Le TDM est particulièrement adapté à la médecine intensive: les patients présentent des variations quotidiennes des paramètres pharmacocinétique tels que volume de distribution, fraction libre, clairance rénale ou hépatique [7]. En fonction des combinaisons possibles d'altérations, trois situations sont possibles (fig. 2):

Situation 1: pas de modification de volume de distribution, ni de dysfonction d'organes: des concentrations plasmatiques d'antibiotiques habituelles sont attendues;

Situation 2: diminution ou absence de modification du volume de distribution associées à des dysfonctions rénale et/ou hépatique: cas de figure le plus favorable qui aboutit à des concentrations plasma-

tiques d'antibiotiques élevées, mais potentiellement toxiques;

situation 3: à l'inverse, dans la situation où le volume de distribution est augmenté (par ex. grands brûlés et états de choc) et où il existe une clairance rénale augmentée [10] (par ex. brûlés, polytraumatisés), les concentrations d'antibiotiques risquent d'être insuffisantes. Ces éléments justifient l'utilisation systématique du TDM afin d'adapter les posologies à la hausse. Comme les patients brûlés présentent souvent une hyperclairance rénale associée à une augmentation majeure du volume de distribution, le recours systématique au TDM pourrait aboutir à une amélioration de la prise en charge. Une étude prospective randomisée est actuellement en cours au Centre des brûlés du CHUV pour vérifier cette hypothèse.

C) Prescription des antibiotiques par inhalation

La prescription de l'antibiothérapie par inhalation est devenue courante chez les patients atteints de mucoviscidose. Depuis quelques années, ce mode d'administration a été introduit dans les services de médecine intensive dans le but d'atteindre de très hautes concentrations d'antibiotiques au niveau pulmonaire tout en réduisant les effets secondaires [11]. L'apparition d'une hyperréactivité bronchique, le potentiel de contamination des solutions avec transmission bactérienne nosocomiale et l'obstruction des filtres du respirateur par les molécules aérosolisées, sont les principaux risques de la méthode. Les modalités d'aérolisation et la compatibilité de l'appareillage avec le ventilateur sont par ailleurs cruciales. Des complications graves ont été rapportées consécutives à l'obstruction de la voie expiratoire du ventilateur, allant jusqu'à l'arrêt cardiaque [12], imposant la mise en place de directives détaillées.

La plupart des antibiotiques peuvent être aérosolisés. Les études portent spécialement sur des antibiotiques «dits de réserve» (par ex. colistine) destinés à combattre les bactéries à Gram négatif multirésistantes (*Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant). Une étude parisienne randomisée monocentrique de phase 2 a comparé chez 46 patients avec pneumonie sur ventilation mécanique (VAP) à *P. aeruginosa* (sensibles ou de résistance intermédiaire), l'administration par aérosol à l'administration intraveineuse de ceftazidime/amikacine [12]. Les 2 modes d'administration se sont révélés équivalents. Sur des patients avec VAP à *P. aeruginosa* ou *A. baumannii* résistants, la prescription de colistine par aérosol ne s'est pas montré inférieure à la prescription d'antibiothérapie dirigée par voie intraveineuse [13]. Ces 2 publications pion-

Tableau 1: Nouvelles stratégies de traitements de infections complexes implémentées au SMIA du CHUV.

Stratégies	Description	Références
Optimisation de l'utilisation des antibiotiques existants	Perfusion prolongée des β -lactames et glycopeptides	[6, 7]
	Inhalation – aérosols d'antibiotiques pour les infections des voies respiratoires	[11–13, 19]
	Adaptation systématique de la posologie en fonction des taux sériques effectués en temps réel	[20]
	Désescalade systématique des traitements antibiotiques (réévaluation à 48h, restriction du spectre, arrêt précoce si pas d'évidence d'infection, durée basée sur l'évolution combinée de la clinique et des biomarqueurs [procalcitonine])	Revue extensivement dans un numéro précédent de Forum Médical Suisse [21]
Immunothérapie	Anticorps monoclonaux dirigés contre les déterminants de surface des bactéries pathogènes (Ex. anti-LPS, anti-adhésines...)	[14, 16]
Phagothérapie	Utilisation de virus de bactéries afin d'éradiquer ces micro-organismes	[22]

nières ont ouvert la voie à la prescription plus large d'antibiotiques par aérosol, en particulier dans le traitement des VAP causées par des germes multi-résistants.

Cette situation, de plus en plus fréquente, nous a conduit à implémenter ce mode d'administration dans le SMIA pour les trachéobronchites chez les patients immunocompromis ou trachéotomisés, ou pour traiter des pneumopathies nosocomiales, dès le deuxième épisode, lorsque ces dernières sont dues à des microorganismes difficiles à éradiquer.

Immunothérapie

Avant la découverte des antibiotiques, la sérothérapie était largement utilisée pour traiter les infections: des anti-séra ont été utilisés dès la fin du XIX^e siècle pour se protéger de maladies bactériennes ou virales, voire même de certaines toxines [14]. L'introduction, dans les années 1930, des sulfonamides, suivie, dans les années 1940, de la pénicilline, est responsable du déclin de la thérapie sérique. Grâce au développement de nouvelles techniques de production (anticorps monoclonaux), il est désormais possible d'utiliser des anticorps hautement spécifiques afin de s'attaquer à des pathogènes préalablement identifiés. Après quelques balbutiements à la fin des années 1990, plusieurs essais cliniques ont récemment été réalisés dans le sepsis. La thérapie sérique a comme avantages son extrême spécificité et son effet pléiotrope, et comme désavantages son mode d'administration uniquement intraveineux, son coût élevé et l'obligation d'une documentation microbiologique préalable précise [14].

Nous avons eu l'occasion de tester récemment dans un protocole clinique de phase II le panobacumab, une IgM/ κ humaine monoclonale dirigée contre le LPS O-polysaccharide de *P. aeruginosa* sérotype O11

pour traiter, en adjonction à l'antibiothérapie, des pneumonies nosocomiales. Les patients devaient recevoir 3 doses de panobacumab. L'administration était bien tolérée, sans réaction d'immunogénicité, et, après les 3 doses, des anticorps monoclonaux ont été détectés jusqu'à 30 jours dans les voies respiratoires des patients [15]. Comparés aux patients ayant reçu 3 doses de panobacumab, ceux qui n'avaient pas reçu le panobacumab présentaient une résolution clinique de l'infection moins rapide (100% versus 66% à J30) [16] (fig. 3). Ces résultats encourageants justifient la poursuite de l'évaluation clinique d'autres anticorps monoclonaux dirigés par exemple contre *S. aureus* et contre *P. aeruginosa* (études multicentriques européennes en cours).

Phagothérapie

La phagothérapie consiste à utiliser des virus pour traiter des infections bactériennes. Ces virus spécifiques des bactéries, appelés (bactério-)phages, ont été découverts entre 1915 et 1917 par Twort et d'Hérelle. C'est d'Hérelle qui utilisa le premier des phages pour traiter des enfants atteints de dysenterie. Son expérience a ouvert la voie à l'utilisation plus large des phages pour traiter les infections bactériennes courantes à une époque où les antibiotiques n'existaient pas [17].

Les mécanismes d'action des phages sont différents de ceux des antibiotiques. Contrairement à ces derniers, ils sont extrêmement spécifiques et infectent uniquement une souche particulière d'une espèce de bactérie. Leur spectre est donc extrêmement étroit, mais il est possible de contourner ce problème en administrant des cocktails de plusieurs phages. Contrairement aux antibiotiques, aucun effet secondaire lié aux phages n'a encore été décrit. L'arrivée en Occident de la pénicilline, sa facilité d'utilisation et

son spectre d'action extrêmement large, permettant de plus le traitement empirique sans nécessité d'identification microbiologique préalable, a plongé la phagothérapie dans l'oubli. A l'opposé, pour des raisons historiques, elle était toujours activement utilisée dans les pays de l'Ex-Union soviétique ou en Pologne. Dans le contexte de l'antibiorésistance, qui résulte en grande partie de la surutilisation des antimicrobiens, la phagothérapie apparaît comme une alternative séduisante. Toutefois, les éléments scientifiques accumulés dans les pays de l'Europe de l'Est, ne lui permettent pas d'être validée en Occident car les études à disposition ne répondent pas aux critères requis par la médecine fondée sur les preuves. C'est dans ce contexte, que nous participons à la première grande étude clinique multicentrique de phase I/II financée par la Commission Européenne dans le cadre du 7^e programme cadre de recherche et développement et coordonnée par le Service de Santé des Armées Françaises (*Phagoburn*). Ce premier essai clinique évaluera la tolérance et l'efficacité de la phagothérapie pour traiter les infections cutanées brûlées à *Escherichia coli* et à *P. aeruginosa*. Les phages seront administrés de manière topique directement au niveau des plaies infectées. Nous espérons que cette étude va ouvrir la voie à l'utilisation à plus large de la phagothérapie et va permettre d'établir le cadre réglementaire nécessaire au développement de cette alternative séduisante.

Autres stratégies en développement

L'efficacité des antibiotiques dépend de leur capacité à atteindre leur cible. Les molécules anti-infectieuses doivent alors, dans la plupart des cas, franchir plusieurs membranes relativement imperméables, soit par diffusion, soit par transport actif. Différentes

stratégies sont explorées afin de surmonter ce problème de transport. Le couplage des antibiotiques avec des sidérophores permet d'utiliser le système de transport du fer pour acheminer l'antibiotique sur son lieu d'action. Ce concept du cheval de Troie aurait l'avantage de surmonter la résistance intrinsèque de germes comme le *P. aeruginosa* et de restaurer l'efficacité des molécules déjà existantes [18].

Conclusion

Afin de lutter contre l'émergence de souches multi-résistantes responsables d'infections complexes qui menacent les progrès de la médecine et qui concerne principalement les patients nécessitant une prise en charge de médecine intensive, l'approche doit être multimodale. Différentes stratégies existent déjà. A côté de l'utilisation encore expérimentale de la phagothérapie ou d'anticorps monoclonaux anti-pathogènes, il est possible d'agir rapidement sur la prescription des antibiotiques afin d'optimiser l'utilisation de molécules déjà existantes. Dans ce contexte, la perfusion prolongée des bêta-lactames, le recours à l'utilisation systématique du dosage des médicaments ou la prescription d'antibiotiques par inhalation sont des alternatives incontournables pour traiter les infections complexes. Les services de médecine intensive sont devenus un des moteurs principaux de la recherche clinique sur la prise en charge de ces infections.

Financement / conflits d'intérêts

YAQ est soutenu par des fonds de la Commission Européenne (FP7-Phagoburn), de SystemsX (MicroscapesX), de la CRUS (Swisstrans-med - Plateforme B5), du FNS (#CRAGP3-151512 et #IZ73Zo-152319) et de la Loterie Romande.

Références

La liste complète des références numérotées se trouve sous www.medicalforum.ch.

Correspondance:
Dr Yok-Ai Que, Privat-Docent
et Maître d'enseignement et
de Recherche
Médecin adjoint, BH 08-624
CH-1011 Lausanne
[yok-ai.que\[at\]chuv.ch](mailto:yok-ai.que[at]chuv.ch)

Neue Therapiestrategien gegen antibiotikaresistente Bakterienstämme

Die Behandlung komplexer Infektionen in der Intensivmedizin

Nouvelles stratégies dans la prise en charge:

Infektions complexes en médecine intensive

Literatur / Référence

1. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. JAMA. 2009;302(21):2323-9.
2. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. N Engl J Med. 2013;369(9):840-51.
3. Que YA, Delodder F, Guessous I, Graf R, Bain M, Calandra T, et al. Pancreatic stone protein as an early biomarker predicting mortality in a prospective cohort of patients with sepsis requiring ICU management. Crit Care. 2012;16(4):R114.
4. Boucher HW, Talbot GH, Benjamin DK, Jr., Bradley J, Guidos RJ, Jones RN, et al. 10 x '20 Progress--development of new drugs active against gram-negative bacilli: an update from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2013;56(12):1685-94.
5. Spellberg B, Bartlett JG, Gilbert DN. The future of antibiotics and resistance. N Engl J Med. 2013;368(4):299-302.

6. Drusano GL, Lodise TP. Saving lives with optimal antimicrobial chemotherapy. *Clin Infect Dis*. 2013;56(2):245-7.
7. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med*. 2009;37(3):840-51; quiz 59.
8. Chant C, Leung A, Friedrich JO. Optimal dosing of antibiotics in critically ill patients by using continuous/extended infusions: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2013;17(6):R279.
9. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SA, Bellomo R, Gomersall C, et al. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2013;56(2):236-44.
10. Udy AA, Roberts JA, Boots RJ, Paterson DL, Lipman J. Augmented renal clearance: implications for antibacterial dosing in the critically ill. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(1):1-16.
11. Clavel M. Indications des aérosols d'antibiotiques chez les patients sous ventilation mécanique. *Réanimation*. 2014;23:271-7.
12. Lu Q, Yang J, Liu Z, Gutierrez C, Aymard G, Rouby JJ, et al. Nebulized ceftazidime and amikacin in ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(1):106-15.

13. Lu Q, Luo R, Bodin L, Yang J, Zahr N, Aubry A, et al. Efficacy of high-dose nebulized colistin in ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Anesthesiology*. 2012;117(6):1335-47.
14. Casadevall A, Dadachova E, Pirofski LA. Passive antibody therapy for infectious diseases. *Nat Rev Microbiol*. 2004;2(9):695-703.
15. Lu Q, Rouby JJ, Laterre PF, Eggimann P, Dugard A, Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. Pharmacokinetics and safety of panobacumab: specific adjunctive immunotherapy in critical patients with nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* O11 pneumonia. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(5):1110-6.
16. Que YA, Lazar H, Wolff M, Francois B, Laterre PF, Mercier E, et al. Assessment of panobacumab as adjunctive immunotherapy for the treatment of nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014.
17. Dublanchet A, Fruciano E. A short history of phage therapy. *Medecine et maladies infectieuses*. 2008;38(8):415-20.
18. Mislin GL, Schalk IJ. Siderophore-dependent iron uptake systems as gates for antibiotic Trojan horse strategies against *Pseudomonas aeruginosa*. *Metallomics: integrated biometal science*. 2014;6(3):408-20.

19. Rouby JJ, Bouhemad B, Monsel A, Brisson H, Arbelot C, Lu Q, et al. Aerosolized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: lessons from experimental studies. *Anesthesiology*. 2012;117(6):1364-80.
20. McKenzie C. Antibiotic dosing in critical illness. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66 Suppl 2:ii25-31.
21. Schuetz P, Haubitz S, Albrich W, Müller B. Moins, c'est souvent mieux: une antibiothérapie sur mesure grâce au dosage de la procalcitonine. *Forum Med Suisse*. 2012;12(46):887-92.
22. Knoll BM, Mylonakis E. Antibacterial bioagents based on principles of bacteriophage biology: an overview. *Clin Infect Dis*. 2014;58(4):528-34.