



Modalités de prise en charge
d'une infection
à *Pseudomonas aeruginosa*
chez le patient BPCO
(hospitalisation et domicile)

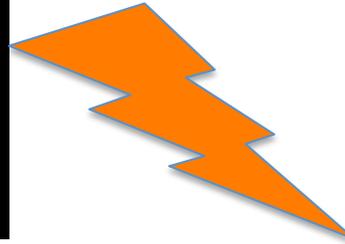
Jean-François Boitiaux, service de Pneumologie, Pontoise (95)

Pas de conflit d'intérêt en rapport avec
le sujet traité

Plan

- De qui parle-t-on?
 - *Pseudomonas aeruginosa*
 - Patient BPCO
 - Comment détecter le *Pseudomonas aeruginosa*
- Rencontre patient BPCO-*Pseudomonas aeruginosa*: un événement grave?
- Infection chronique à *Pseudomonas aeruginosa* et BPCO: une réalité?
- Traitement
 - Kinésithérapie respiratoire
 - Antibiotiques efficaces sur le *Pseudomonas aeruginosa*
 - PNP à *Pseudomonas aeruginosa*
 - Surinfection bronchique à *Pseudomonas aeruginosa*
 - Que faire en cas de problème d'abord veineux périphérique
 - AB utilisables par voie SC
 - PICC Line
 - Retour à domicile et perfusion continue
 - Colonisation à *Pseudomonas aeruginosa*
 - Les aérosols?

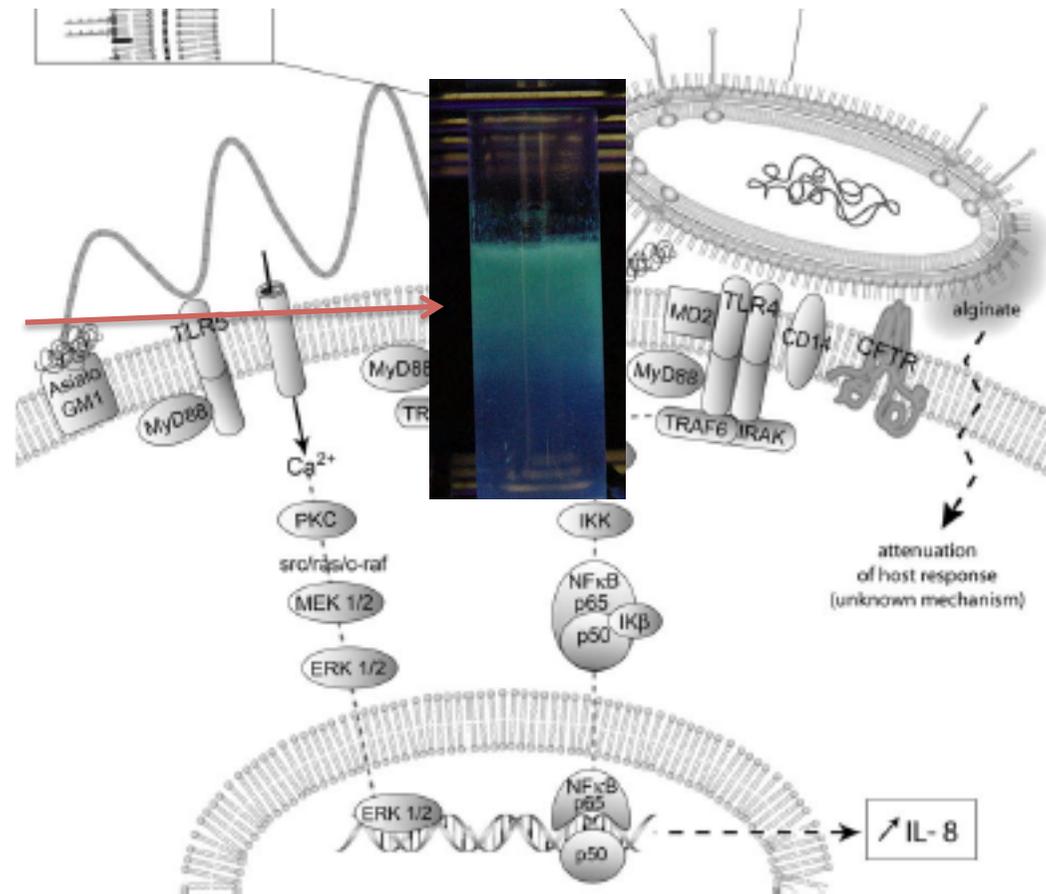
De qui parle-t-on?





Pseudomonas aeruginosa

- Bacille Gram négatif
- Aussi appelé bacille pyocyanique en raison de la sécrétion d'un pigment (pyocyanine) pouvant donner un aspect bleuté au pus
- Doté d'un flagelle et de pili
- Doté de différents systèmes de sécrétion
- Capable de sécréter un biofilm, dont le rôle est important dans la colonisation chronique



Pathogen–Host Interactions in *Pseudomonas aeruginosa* Pneumonia

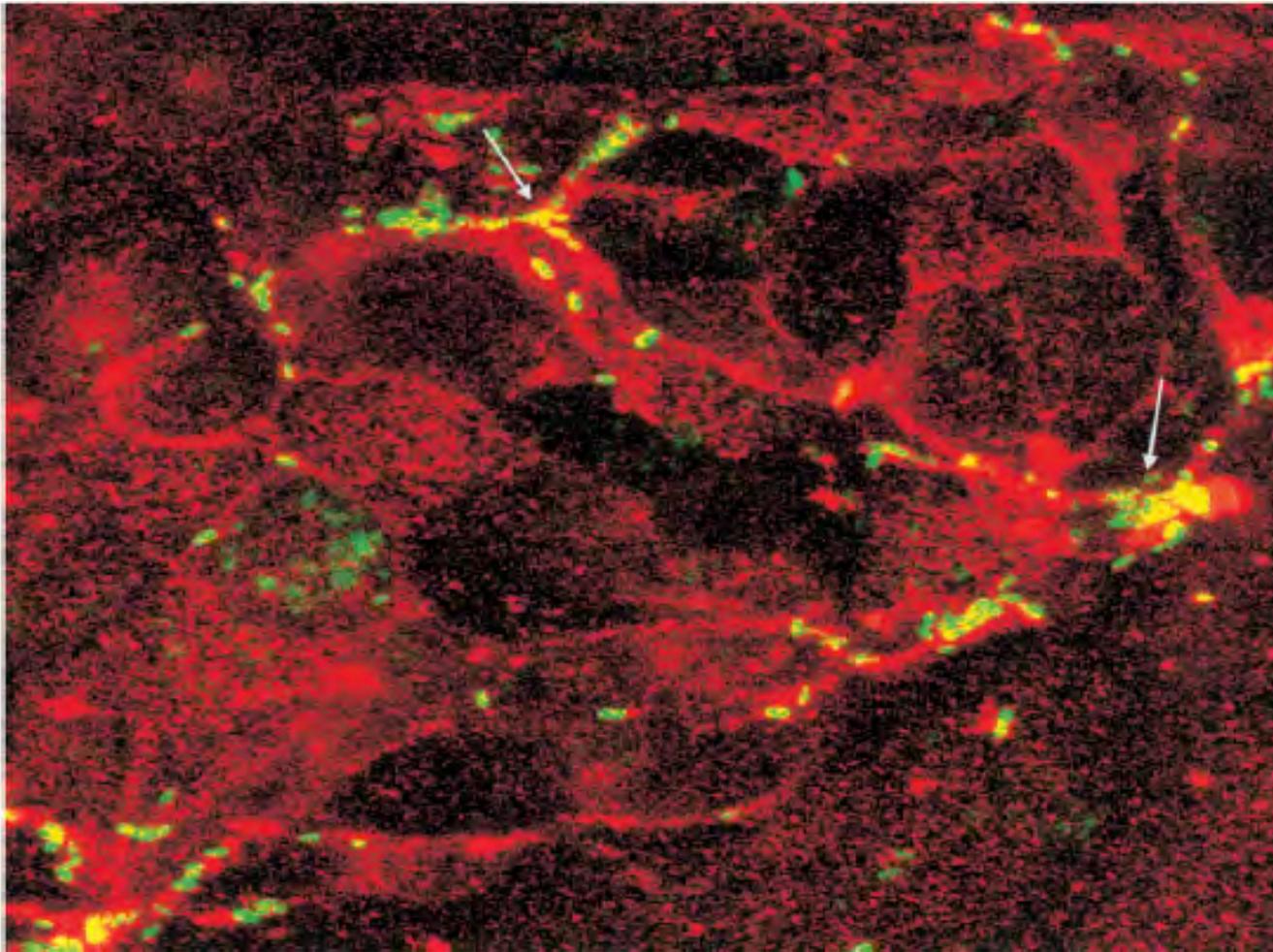


Figure 6. Distribution of bacterial receptors. AsialoGM1 (*red*) and green fluorescent protein–labeled *P. aeruginosa* (*green*) colocalize (*yellow*; see *arrows*) at regions of cell–cell contact in polarized airway epithelial cells.

Définition de la BPCO



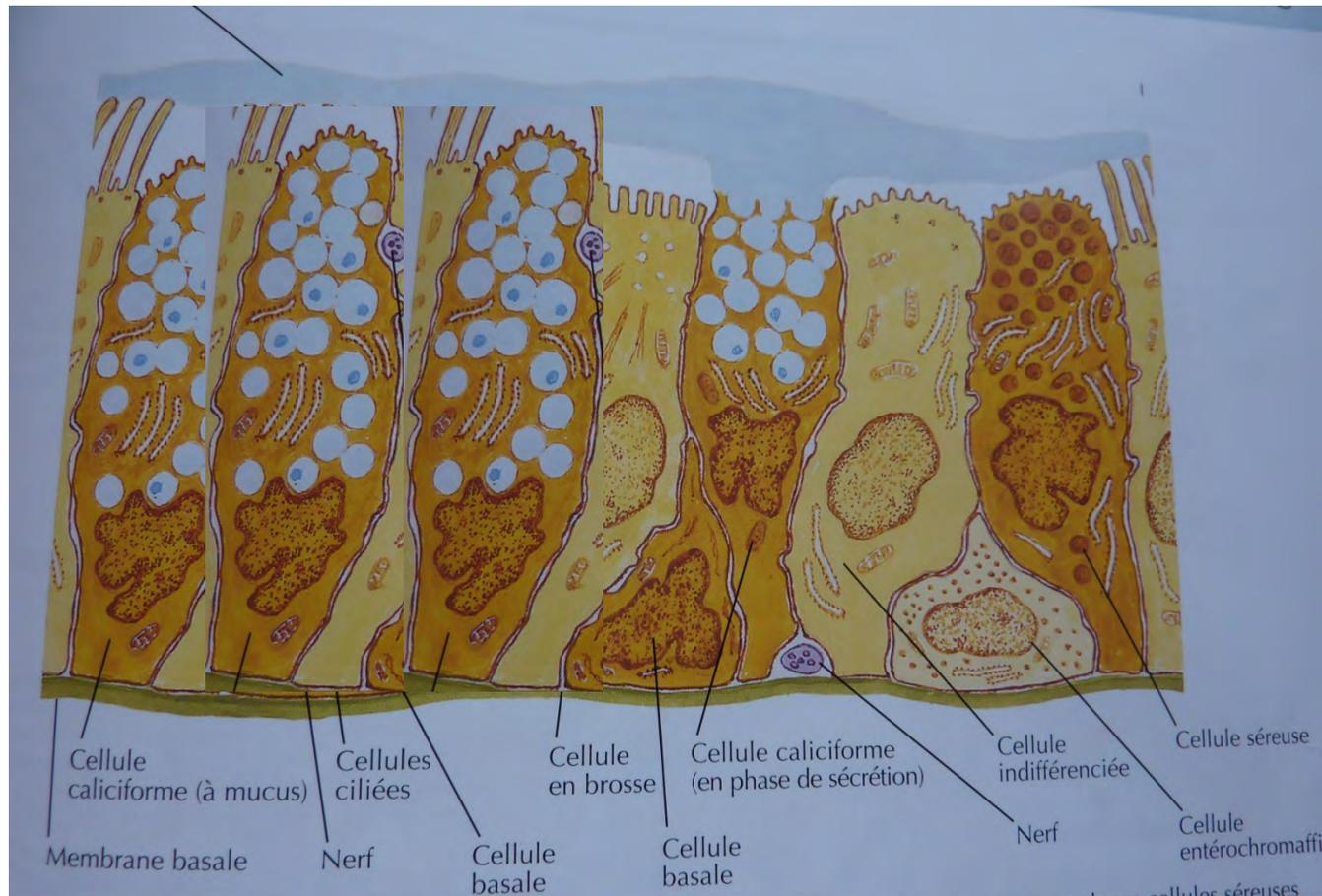
- Maladie évitable et traitable
- Caractérisée par une limitation persistante des débits aériens
- D'évolution progressive
- Avec une réponse inflammatoire augmentée dans les bronches et les poumons contre les particules et gaz toxiques
- Exacerbations et co-morbidités contribuent à la gravité du patient

Définition fonctionnelle



- TVO fixé
- Défini par
 - $VEMS/CVF < 0,70$
 - Après broncho-dilatateurs

Patient BPCO



Patient BPCO



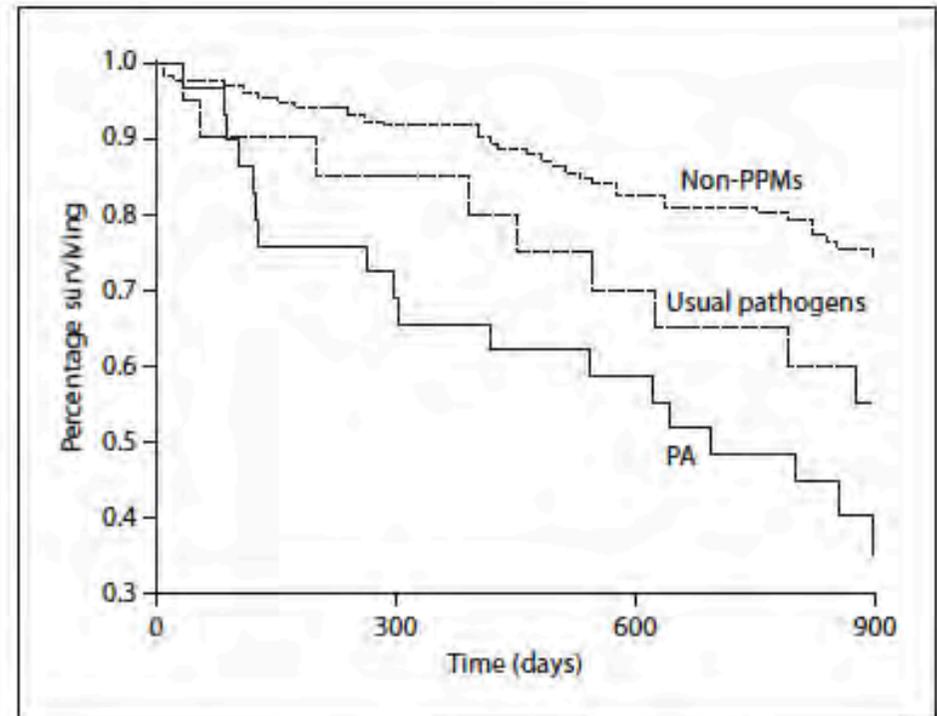
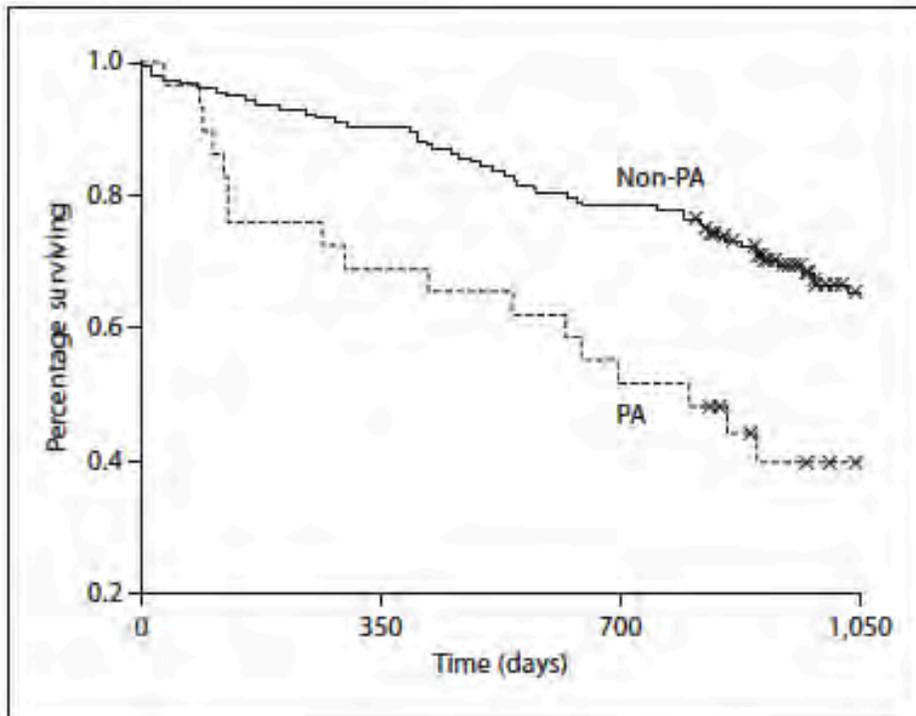
- Altération des défenses locales:
 - Majoration des sécrétions avec mauvais drainage bronchique
 - Epithélium lésé
- Contamination à partir de l'environnement du patient (présent dans eau, air, sur particules de poussières, adhère facilement aux surfaces)
- Données dans la littérature sur épidémiologie de la colonisation à *Pseudomonas aeruginosa* chez le BPCO peu importantes
- 5 à 10% des exacerbations seraient liées à *Pseudomonas*
- Facteurs favorisants
 - Présence de DDB
 - Sévérité de la BPCO
 - Fréquence des hospitalisations
 - Utilisation antérieures d'AB et de CTC

Comment détecter le *Pseudomonas aeruginosa*?

- **ECBC:**
 - Risque de contamination par la flore buccale
 - Lavage antiseptique, rinçage de la cavité buccale et recueil au cours d'un effort de toux (kiné++)
 - Interprétation valide si:
 - PNN > 25/champ
 - Cellules épithéliales < 10/champ
 - Flore dominante à l'examen direct
 - Culture: flore monomorphe > 10⁷ UFC/ml
- **Aspiration endotrachéale**
 - Interprétation valide si:
 - PNN nombreux
 - Cellules épithéliales < 10/champ
 - Flore dominante à l'examen direct
 - Culture: flore monomorphe > 10⁵ UFC/ml

Rencontre *Pseudomonas aeruginosa* et BPCO:
un événement grave?

***Pseudomonas aeruginosa* and Mortality after Hospital Admission for Chronic Obstructive Pulmonary Disease**



Mortality of COPD Patients Infected with Multi-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: A Case and Control Study

Table 1

General characteristics of patients with COPD and acute exacerbation (comparison of case-patients and controls).

	With MDRP (n = 50)	Without MDRP (n = 50)	p-value
Age (years) ($x \pm SD$)	69 \pm 10	73 \pm 7	0.07
Male gender (N, %)	42 (84)	42 (84)	1
FEV ₁ , % pred. ($x \pm SD$)	33 \pm 11	31 \pm 13	0.4
Number of admissions, prior to inclusion median (range)	4.5 (0-17)	4 (0-15)	0.07
Number of admissions after inclusion, median (range)	4 (0-16)	2.9 (0-20)	0.03

Table 2

Multiple logistic regression analysis of factors associated with mortality.

	OR	95% CI	p-value
MDPR isolation	6.2	1.7-22.1	0.005
Age (years)	0.9	0.9-1	0.8
FEV ₁ (% pred.)	1.05	0.99-1.11	0.09
Previous admissions (n)	0.9	0.8-1	0.1

Infection chronique à *Pseudomonas aeruginosa* et BPCO: une réalité?

Chronic *Pseudomonas aeruginosa* Infection
in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

- 13 patients avec BPCO et *P. aeruginosa* dans ECBC
- 8 d'entre eux présentent une infection chronique

Traitement

Kinésithérapie respiratoire pour drainage bronchique

++++

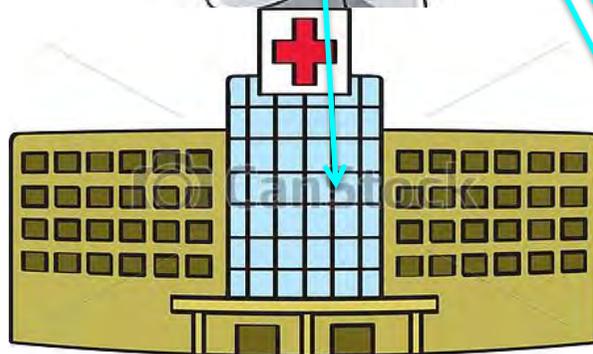
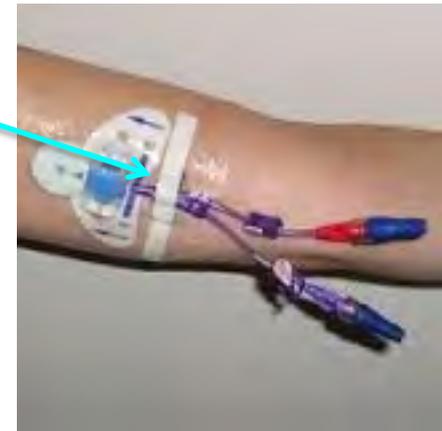
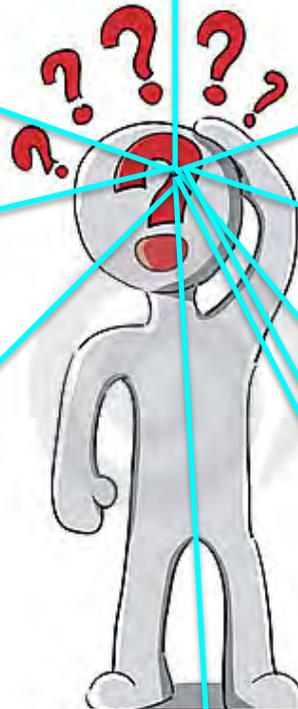
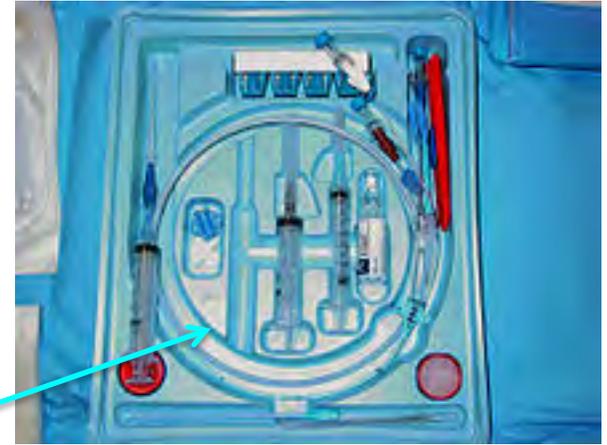
Antibiotiques actifs sur *Pseudomonas aeruginosa*

VOIE INJECTABLE

- Béta-lactamines:
 - Pénicillines
 - Carboxypénicilline: Ticarcilline (TICARPEN)
 - Ticarcilline+acide clavulanique (CLAVENTIN)
 - Uréidopénicilline (Pipéracilline)
 - Pipéracilline+ tazobactam(TAZOCILLINE)
 - C3G:
 - Ceftazidime (FORTUM)
 - Céfépime (AXEPIM)
 - Monobactames: Aztréonam (AZACTAM)
 - Carbapénèmes: imipénème (TIENAM)
- Aminosides
 - Gentamycine
 - Tobramycine
 - Amikacine
- Polymyxines: Colimycine

VOIE PER OS

- Fluoroquinolones
 - Ciprofloxacine (CIFLOX)
 - Lévofloxacine (TAVANIC)



Voie sous-cutanée?

Perfusion discontinue?

Perfusion continue?

DOMICILE

COLONISATION BRONCHIQUE

PAS D'AB?
VOIE INHALÉE?

HOPITAL/
DOMICILE

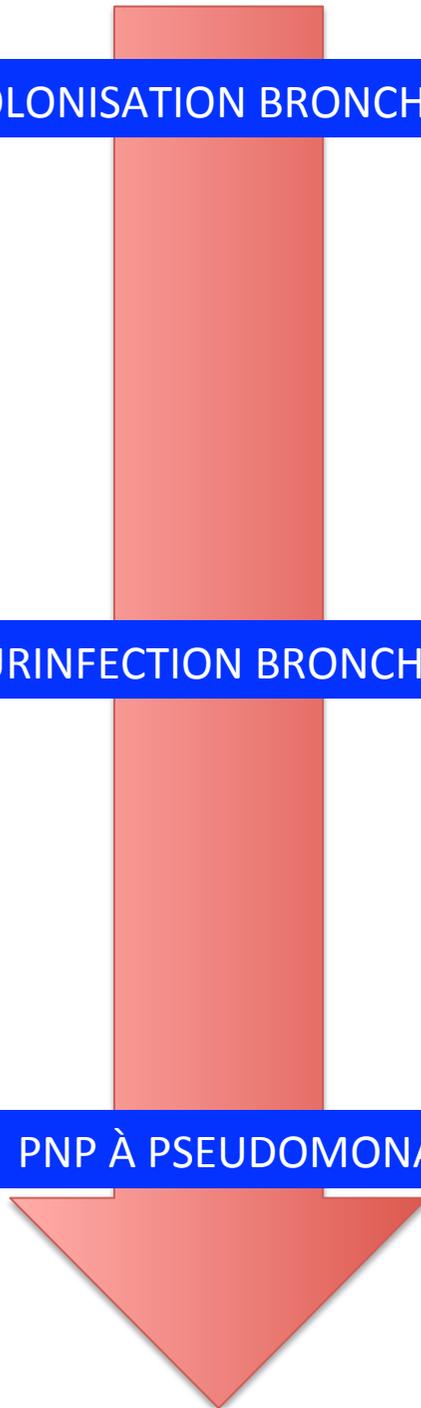
SURINFECTION BRONCHIQUE

AB PER OS?
IV?
INHALÉ?

HOPITAL

PNP À PSEUDOMONAS

AB PAR VOIE IV



PNP à *Pseudomonas aeruginosa*

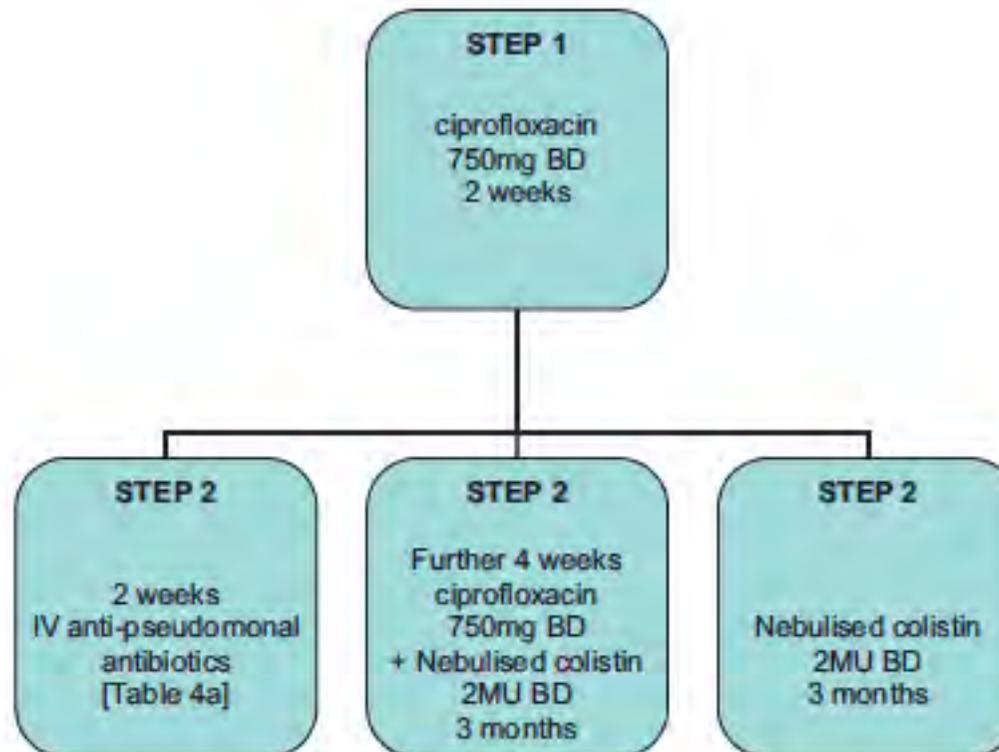


- Bi-antibiothérapie pendant au moins 5 jours, 14 jours de traitement au total
- Association bétalactamine+aminoside
- Surveillance du pic et du résiduel d'aminoside

Surinfection bronchique à *Pseudomonas aeruginosa*



British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis



Que faire en cas de problème d'abord veineux périphérique?

- Voie sous-cutanée
- Voie IV centrale
 - KT central: utilisation intrahospitalière exclusive
 - Chambre implantable: ne peut pas être retirée de façon itérative
 - PICC line
- Voie aérosol

Antibiotiques injectables par voie sous-cutanée

Anti-infectieux injectables par voie sous-cutanée

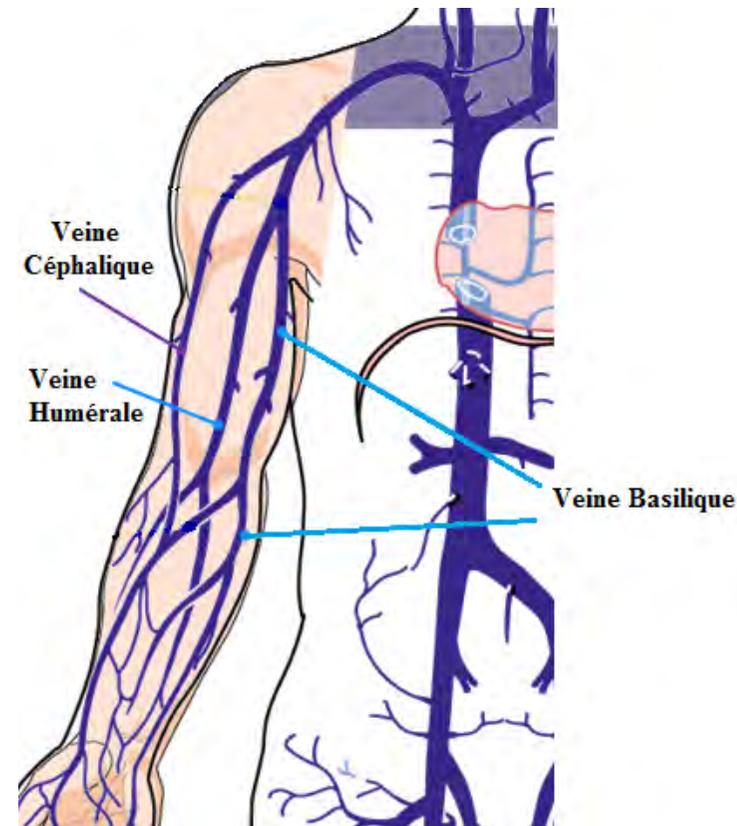
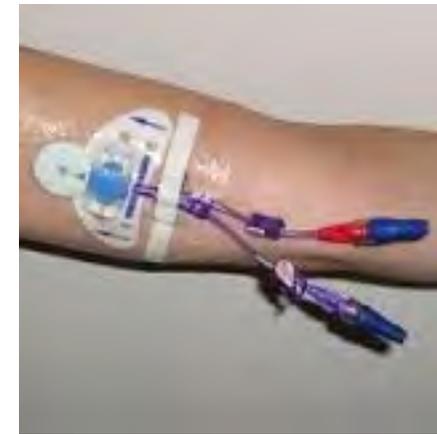
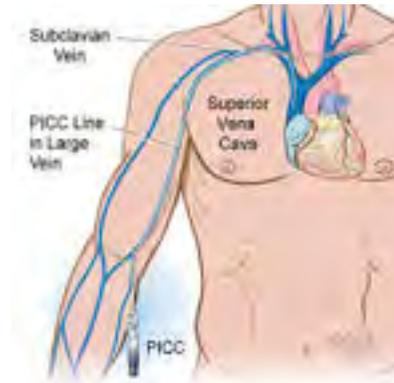
Nom de spécialité	DCI	AMM
AMPICILLINE	Ampicilline	NON
AXEPIM®	Cefepime	NON
CEFTRIAZONE – ROCEPHINE®	Ceftriazone	OUI
FUZEON®	Enfuvirtide	OUI
INVANZ®	Ertapenem	NON
NEBCINE®	Tobramycine	NON
TARGOCID®	Teicoplanine	NON
THIOPHENICOL	Thiamphenicol	OUI

Que faire en cas de problème d'abord veineux périphérique?

- Voie sous-cutanée
- Voie IV centrale
 - KT central: utilisation intrahospitalière exclusive
 - Chambre implantable: ne peut pas être retirée de façon itérative
 - PICC line
- Voie aérosol

Le PICC Line

Peripheral Inserted central catheter: cathéter inséré par une voie veineuse périphérique du bras puis avancé jusqu'à ce que sa terminaison atteigne la partie distale de la veine cave supérieure



Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in patients with cystic fibrosis

Table 4 PICC line removals

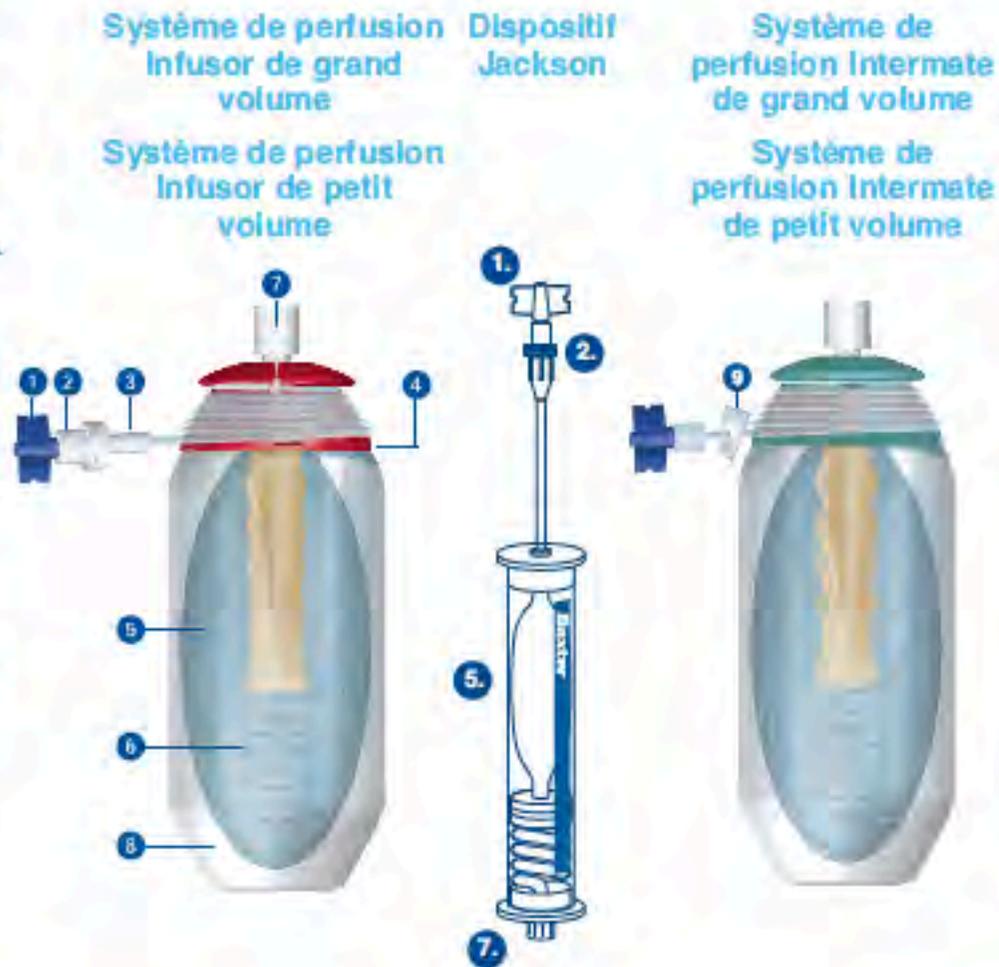
Reason for removal (<i>n</i> = 9)	No. (%)
Infection	2 (22.2)
Pain	2 (22.2)
No return flow	1 (11.1)
Occlusion of the catheter	1 (11.1)
Dislocation	1 (11.1)
Line breakage	1 (11.1)
Patient asked for removal	1 (11.1)

Retour à domicile : Perfusion en continu pour simplifier la prise en charge?



Diagramme 1

- 1 **L'adaptateur Luer à ailettes** protège l'ouverture et arrête l'écoulement du médicament.
- 2 **Le raccord Luer verrouillant** à l'extrémité du tube raccorde le système de perfusion Infusor/Intermate au cathéter/site.
- 3 **Le régulateur de débit** contrôle le débit de perfusion du médicament.
- 4 **La tubulure** résistante au pliage transporte le médicament depuis le système de perfusion jusqu'au patient.
- 5 **Le ballonnet/réservoir** renferme le médicament.
- 6 **L'indicateur de progression** peut être placé à l'horizontale ou à la verticale sur le boîtier en plastique. Les lignes indiquent la progression de la perfusion.
- 7 **Le capuchon du site de remplissage** protège le système de perfusion Infusor/Intermate.
- 8 **Boîtier en plastique**
- 9 **Pince à glissière**



Intérêt de la perfusion continue d'AB sur le plan scientifique

- 2 types d'AB:
 - Concentration-dépendants: aminosides
 - Temps-dépendant: bêtalactamines, glycopeptides
- Pour les AB temps dépendants, l'augmentation de la fréquence des administrations diminue le risque de l'apparition de résistances

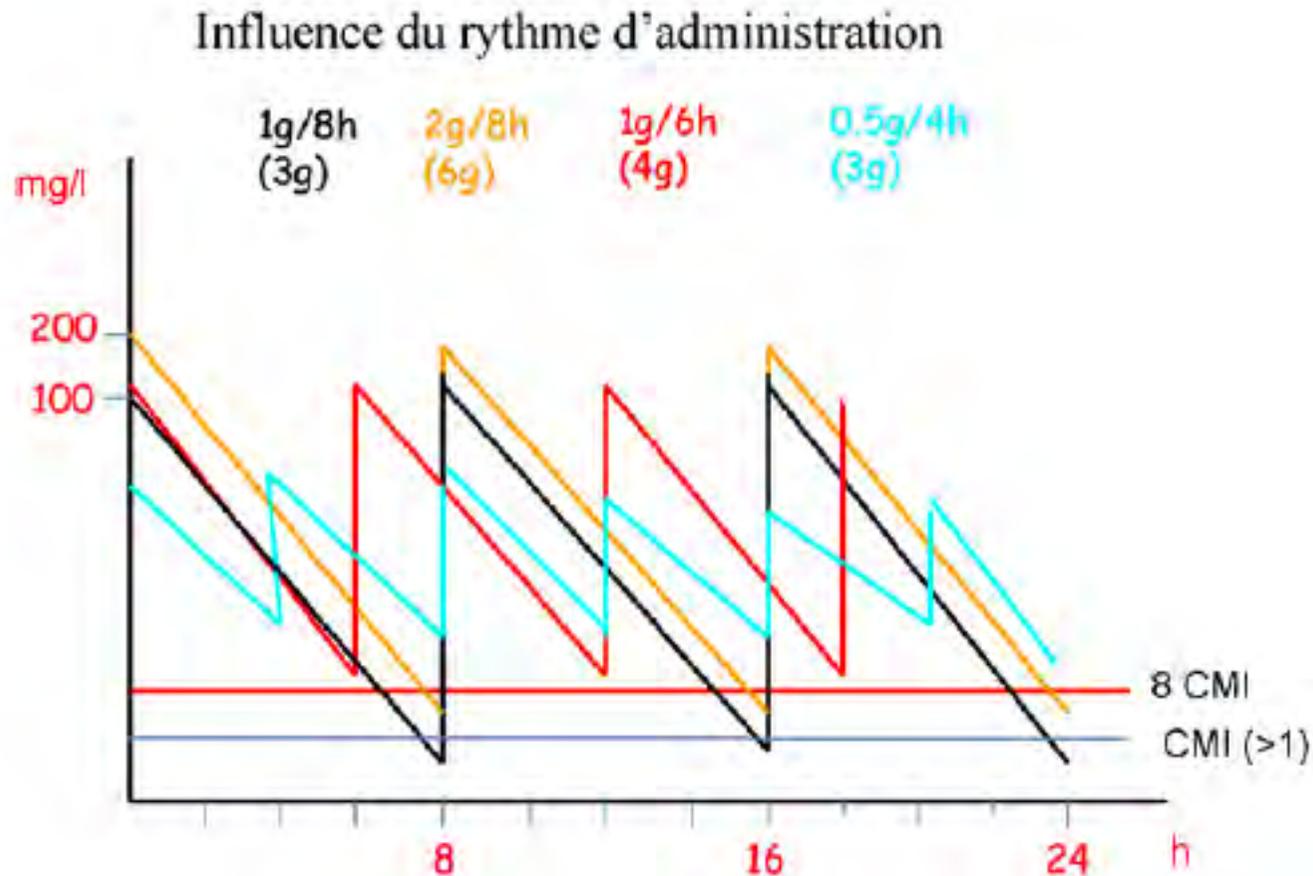


Tableau 6 Stabilité de différentes bêta-lactamines en fonction de la température.

Durée de stabilité (heures) : dégradation < 10%

	37 °C	25 °C
Aztréonam	> 24	—
Pipéracilline	21	30
PIP + tazobactam	> 24	72
Ceftazidime	8	24
Céfépime	13	20
Cefpirome	7	23
Imipénème	3	3,5
Méropénème	1,5	5

Colonisation à *Pseudomonas aeruginosa*



BL. Laube et al - ERS/ISAM TASK FORCE CONSENSUS STATEMENT
« What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. »
European Respiratory Journal, 2011, 37:1308-1331.

- 2 grands groupes de dispositif:
 - aérosols doseurs (ou inhalateurs)
 - Appareils de nébulisation (nébuliseurs)
- Différents types de nébuliseurs
 - Nébuliseurs pneumatiques (jet-nebulizers en anglais)
 - Nébuliseurs ultrasoniques
 - Nébuliseurs à tamis

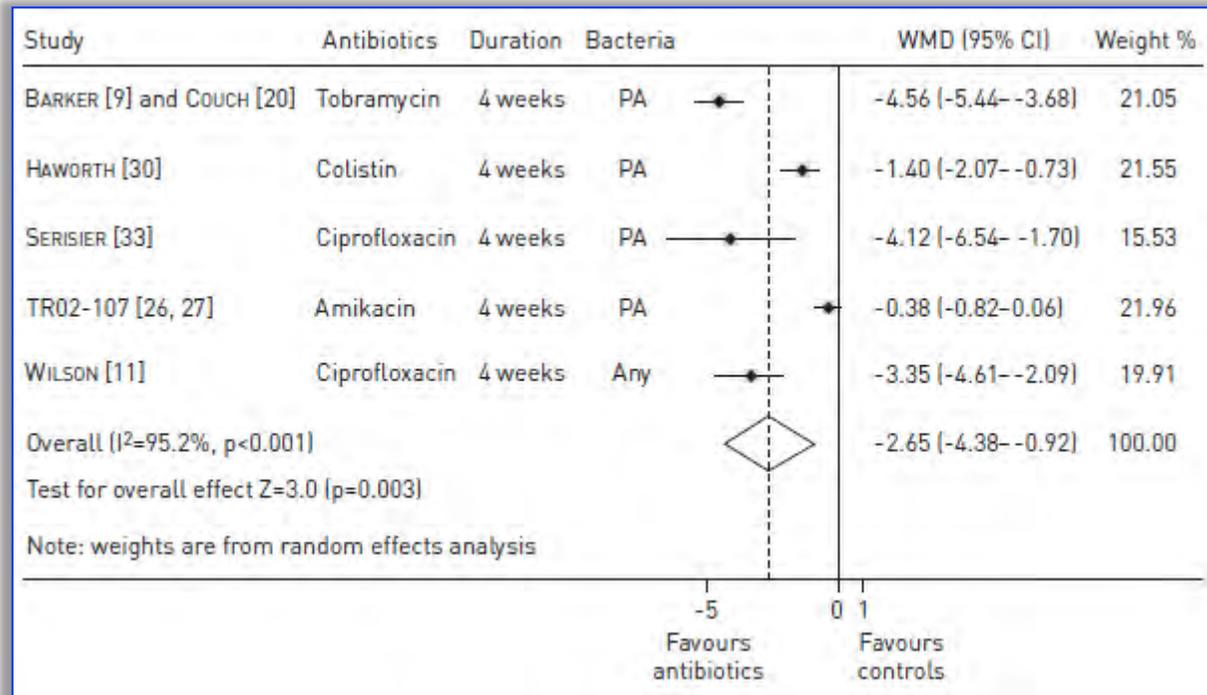
Les différents AB testés par voie inhalée

	Dispositif	Mucoviscidose	DDB non muco
Tobramycine	PARI-LC PLUS/Podhaler	+	+
Colimycine	Porta-Neb Ventstream/ i-Flow/Colobreathe	+	+
Aztréonam	e-Flow	+	+
Lévofloxacine	e-Flow	+	
Amikacine	e-Flow	+	
Gentamycine	Porta-Neb Ventstream		+
Ciprofloxacine simple	Inhalateur de poudre		+
Ciprofloxacine liposomale	PARI-LC Sprint		+

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

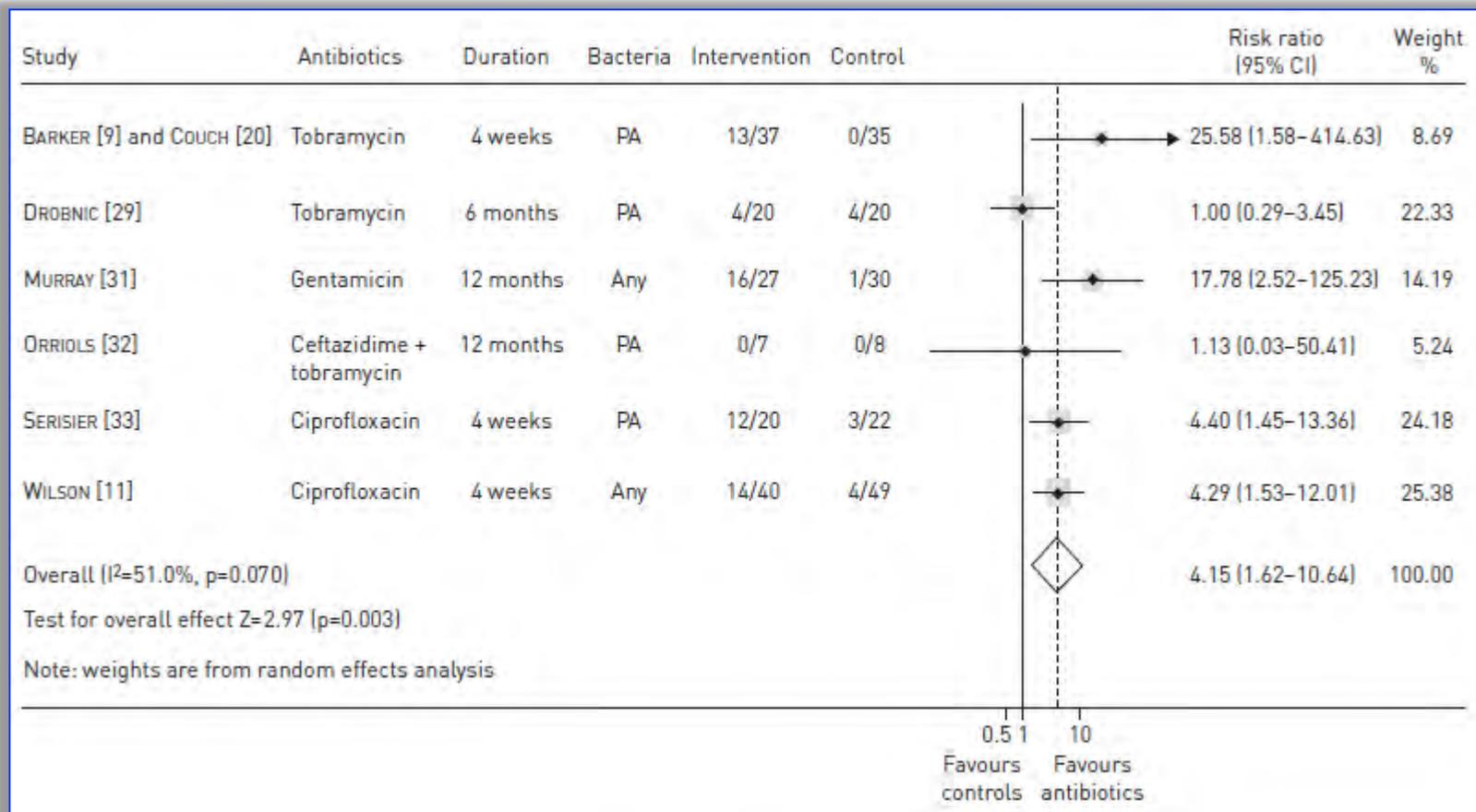
- Revue de la littérature et méta-analyse
- 8 études dans la méta-analyse
 - Randomisées
 - Patients stables
 - Traitement antibiotique inhalé
 - 590 patients
 - 304 dans le groupe antibiotique
 - 286 dans le groupe contrôle

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



5 études (302 patients):
Effet positif sur la quantité de
bactéries dans les prélèvements
à 4 semaines

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



6 études (315 patients): effet positif (RR=4.2) sur l'éradication bactérienne en fin de traitement

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

- Patients présentant au moins 1 exacerbation
 - 5 études, 406 patients
 - **Réduction significative du risque d'exacerbations dans le groupe antibiotique (RR=0,72, p=0.02)**
 - Nombre de patients à traiter=5
- Durée avant 1^{ère} exacerbation: pas de données évaluables en méta-analyse
- Fréquence des hospitalisations non programmées:
 - 4 études, 275 patients
 - Pas de différence significative (RR=0.59, p=0.48)
 - Nombre de patients à traiter=21
- Nombre d'hospitalisations et nombre de jours passés à l'hôpital par patient
 - 2 études, 77 patients
 - **Réduction significative du nombre d'hospitalisations (-0,61, p=0.006) et du nombre de jours d'hospitalisation (-10.8 jours, p=0.008)**
- Qualité de vie (SGRQ): 5 études, pas de différence

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

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
	Antibiotic group	Control group			
Death	7/304 (2.3)	4/286 (1.4)	8	1.28 (0.44–3.71)	0.65
Withdrawal due to adverse events	37/304 (12.2)	35/286 (12.2)	8	1.00 (0.67–1.50)	0.99
Bronchospasm	26/260 (10.0)	6/266 (2.3)	7	2.96 (1.30–6.73)	0.01
Cough	15/97 (15.5)	14/101 (13.9)	2	0.54 (0.03–0.52)	0.69
Haemoptysis	6/97 (6.2)	5/101 (4.9)	2	1.26 (0.39–4.01)	0.70

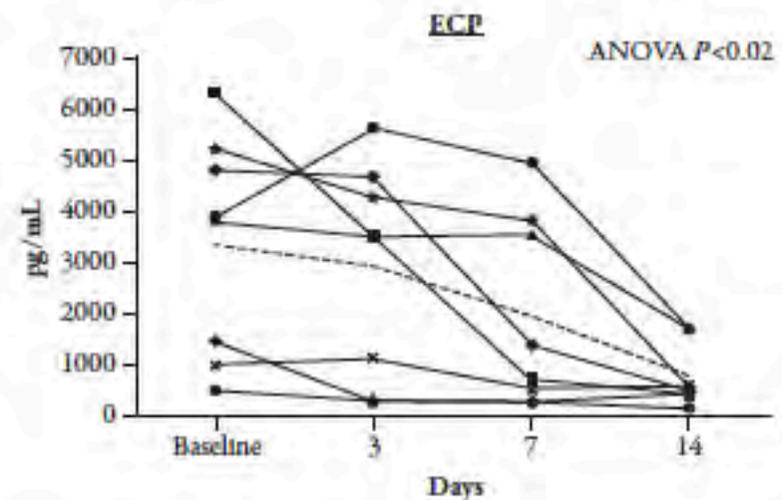
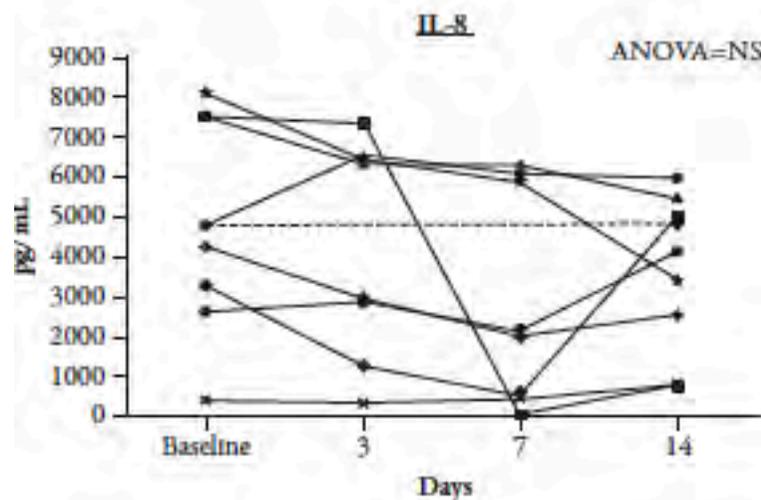
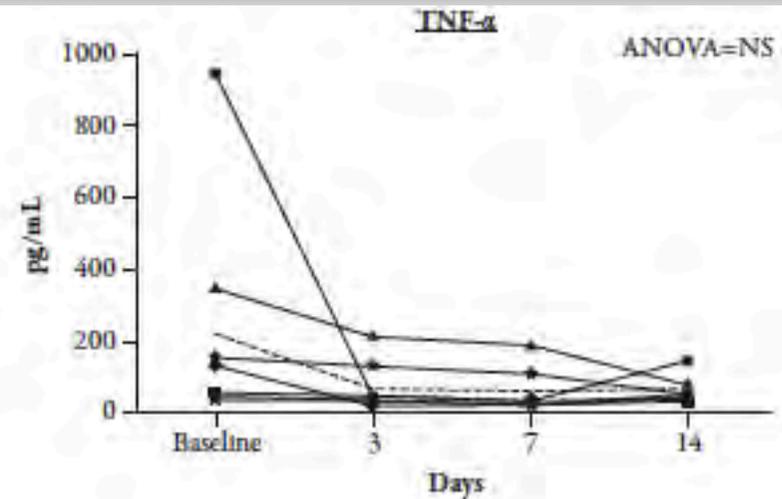
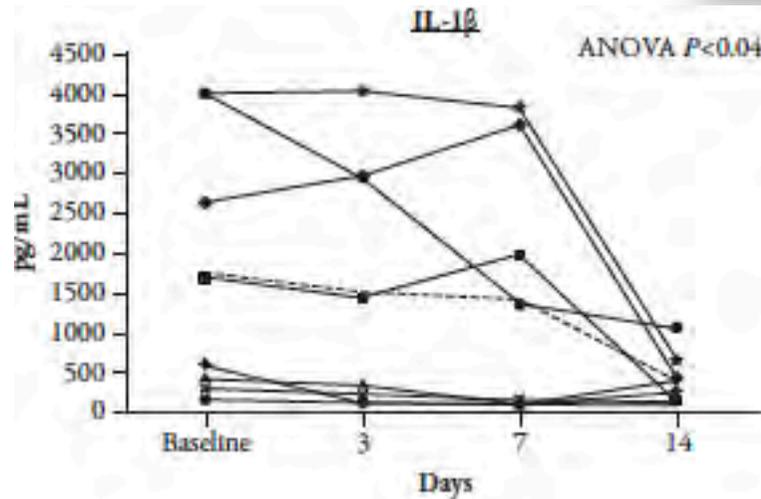
Data are presented as n/N (%), unless otherwise stated.

Apparition d'une résistance: pas de différence entre AB et contrôle

dûs aux aminosides

Un seule étude sur AB inhalés,
Pseudomonas et BPCO

Tobramycin Nebulizer Solution in Severe COPD Patients Colonized with *Pseudomonas Aeruginosa*: Effects on Bronchial Inflammation

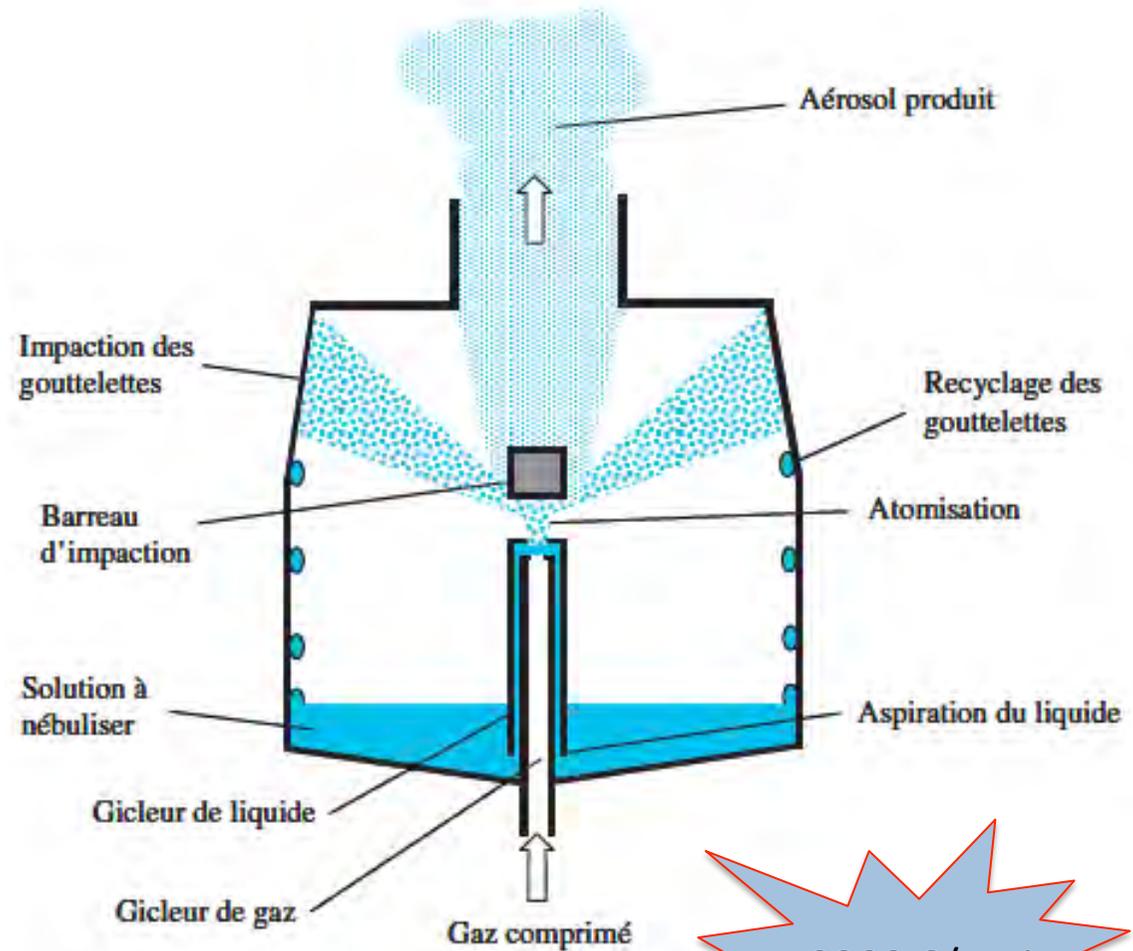


Tobramycine nébulisée

300 mg 2 fois par jour avec alternance de phases off et on de 28 jours.

Durée d'une séance: environ 15 minutes

- La tobramycine s'administre à l'aide d'un nébulisateur pneumatique de type PARI LC PLUS
- Les nébuliseurs pneumatiques utilisent un compresseur, source d'air comprimé pour aspirer le liquide à administrer par effet venturi et le fractionner en plusieurs gouttelettes
- Les particules les plus fines sortent du nébulisateur, les plus grosses sont recyclés dans le réservoir

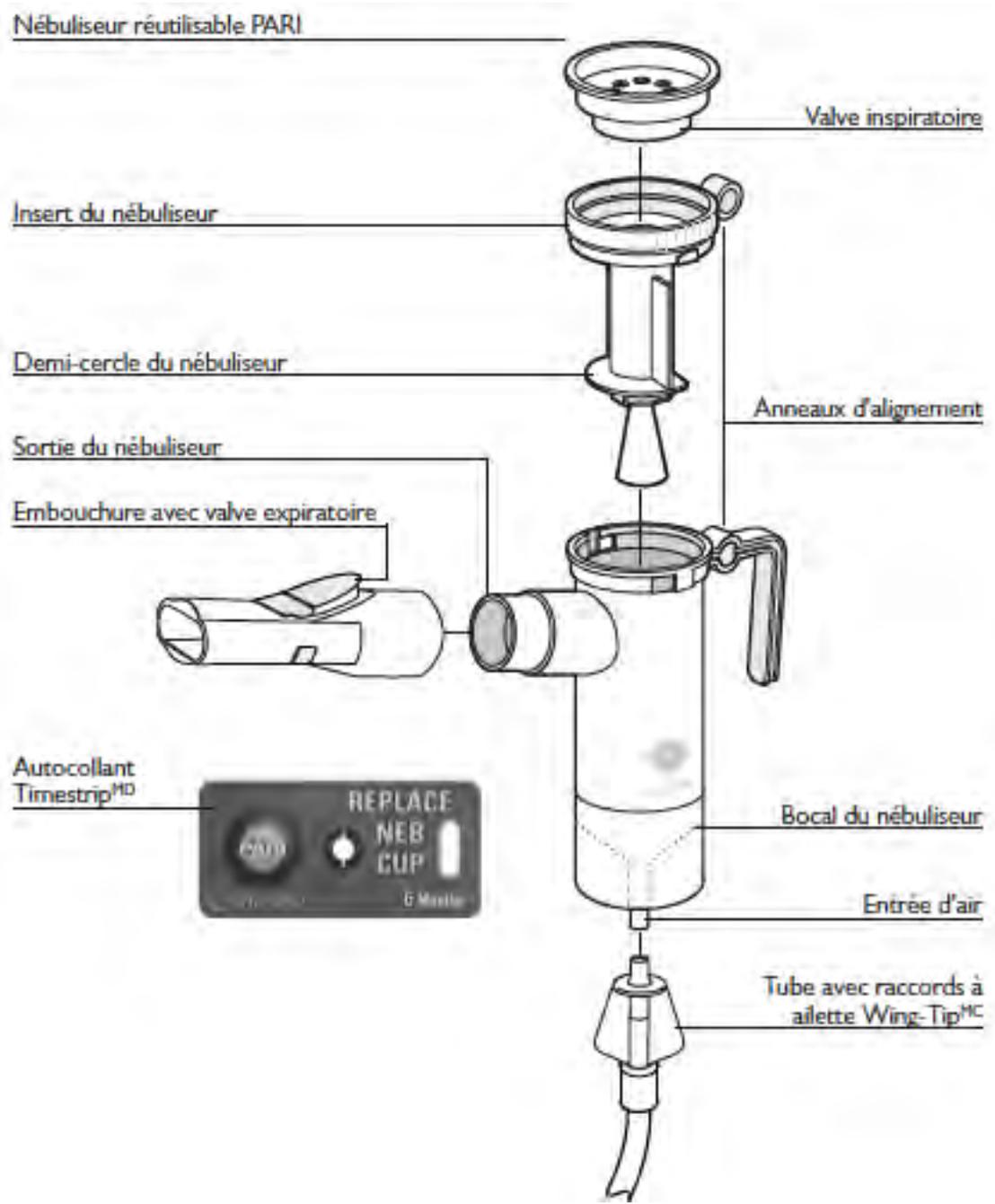


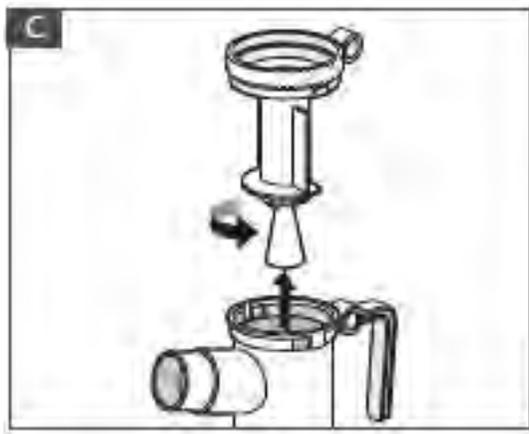
2200 €/mois

Tobramycine nébulisée

- Le nébuliseur PARI LC PLUS est un nébuliseur pneumatique à effet venturi actif permettant la pénétration d'un flux d'air additionnel dans la cuve du nébuliseur pendant la phase d'inhalation ce qui permet d'augmenter la quantité
- L'air expiré ne pénètre pas dans la cuve à aérosol, dévié par des chicane
- Amélioration de la rapidité de l'administration du traitement par rapport aux nébuliseurs pneumatiques standards







- Le nébuliseur PARI LC PLUS doit être changé tous les 6 mois
- Doit être nettoyé après chaque utilisation, à l'eau tiède et séché avec un chiffon non pelucheux
- Pour stérilisation tous les 2 jours: laisser tremper pendant 1 heure dans 1 volume de vinaigre blanc distillé pour 3 volumes d'eau chaude
- Un étiquette à apposer sur le compresseur permet de signaler au patient lorsqu'il doit changer son nébuliseur

Tobramycine inhalée avec inhalateur de poudre

2200 €/mois

112 mg matin et soir, alternance de périodes off et on tous les 28 jours.
Administration en 4 à 6 minutes.



La tobramycine peut aussi être administrée par voie inhalée sous forme de poudre à l'aide du dispositif Podhaler (AMM dans la mucoviscidose)

Colimycine nébulisée (1)

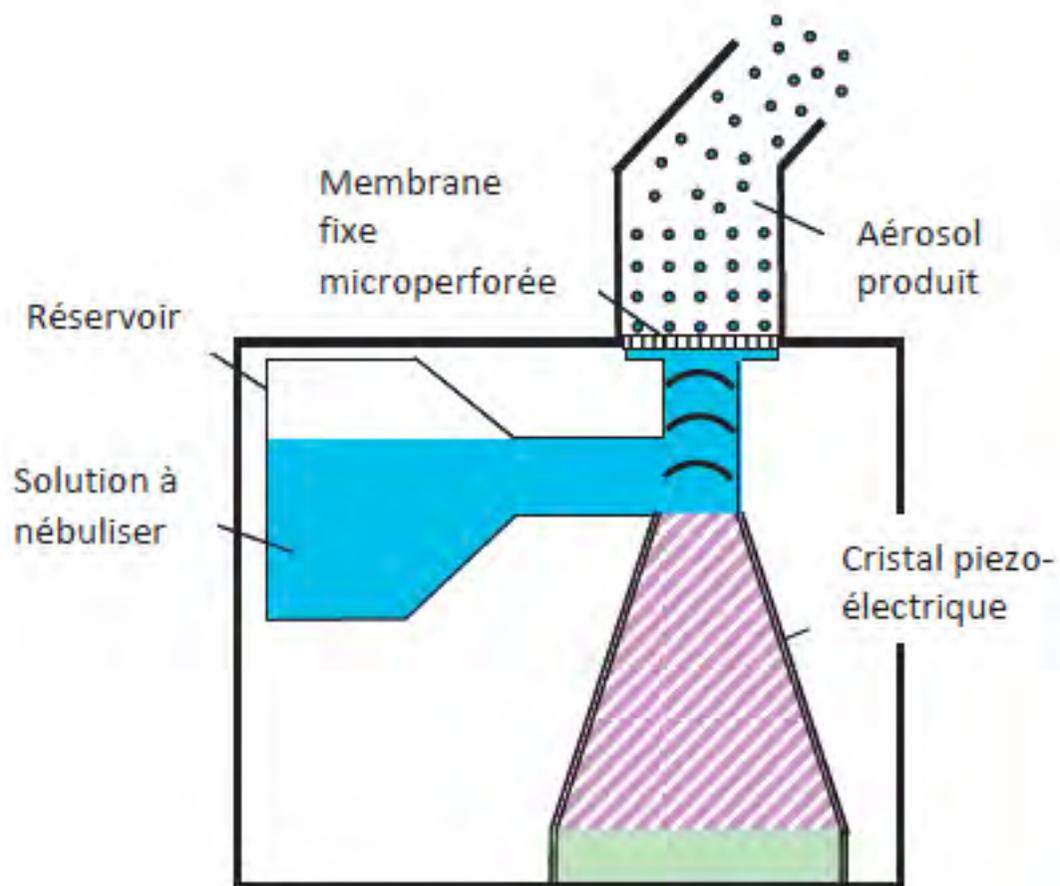
910 €/mois

- La colimycine inhalée peut être administrée par l'intermédiaire d'un nébuliseur pneumatique à effet venturi actif de type VENTSTREAM

80 mg (=1 million d'UI)
2 fois par jour en continu.
Durée d'une séance: 5 à 10 minutes



Colimycine nébulisée (2)



- La colimycine peut aussi être administrée à l'aide d'un nébuliseur à tamis fixe (ou membrane=mesh nebulizer en anglais) de type i-neb.
- Un cristal piezzo-électrique crée des vibrations qui poussent la nébulisation à administrer vers le haut avec création de l'aérosol à travers le tamis



I-neb

A Embout buccal

Compartiment pour le médicament avec :

B Couvercle du compartiment

- membrane micropore

C Crochet

D Compartiment pour le médicament

E Couvercle de l'orifice du détecteur
(laissez en place)

F Vibreur ultrasonique

G Disque

H Emplacement du disque

I Bouton marche

J Écran d'affichage

K Boîtier

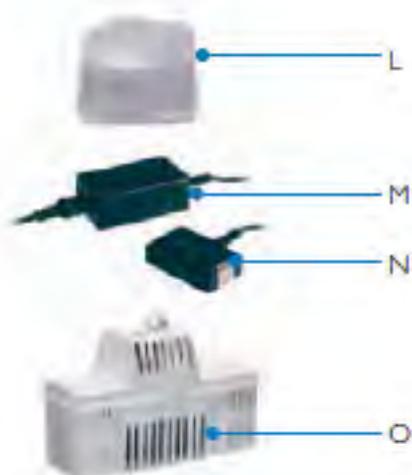
Compris dans l'emballage

L Guide du médicament

M Cordon d'alimentation

N Chargeur de batterie

O Panier de lavage



Également compris

• 2 guides de médicament

• 2 ensembles de compartiments du médicament

Pour plus d'information, reportez-vous au
tableau d'informations sur les compartiments

(section 7.1). Votre prestataire de soins de santé
vous indiquera quel compartiment utiliser.

• 2 embouts buccaux

• 2 disques (2,5 et 5,0 microgrammes)

• Un étui de protection

• Un mode d'emploi

Colimycine nébulisée (3)

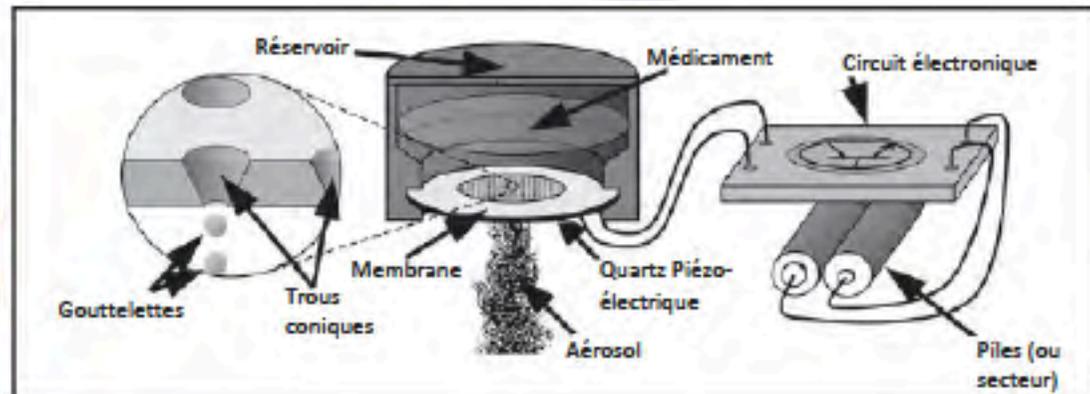
949 €/mois



120 mg
2 fois par jour en continu.
Poudre en gélule

Aztréonam/Lévofloxacine/ Amikacine nébulisées

- Ces 3 antibiotiques peuvent s'administrer à l'aide d'un nébuliseur à tamis vibrant de type e-Flow
- Le tamis oscille à haute fréquence entraînant un mouvement oscillatoire entraînant le liquide vers le haut



Démonter le nébuliseur



* La chambre du nébuliseur et la cuve de médicaments sont prémontées et ne peuvent pas être démontées!

1.



Nettoyer immédiatement

Eau chaude,
détergent

2.



Désinfecter

Désinfecter 15 minutes dans
le vaporisateur ou faire bouillir
dans l'eau distillée

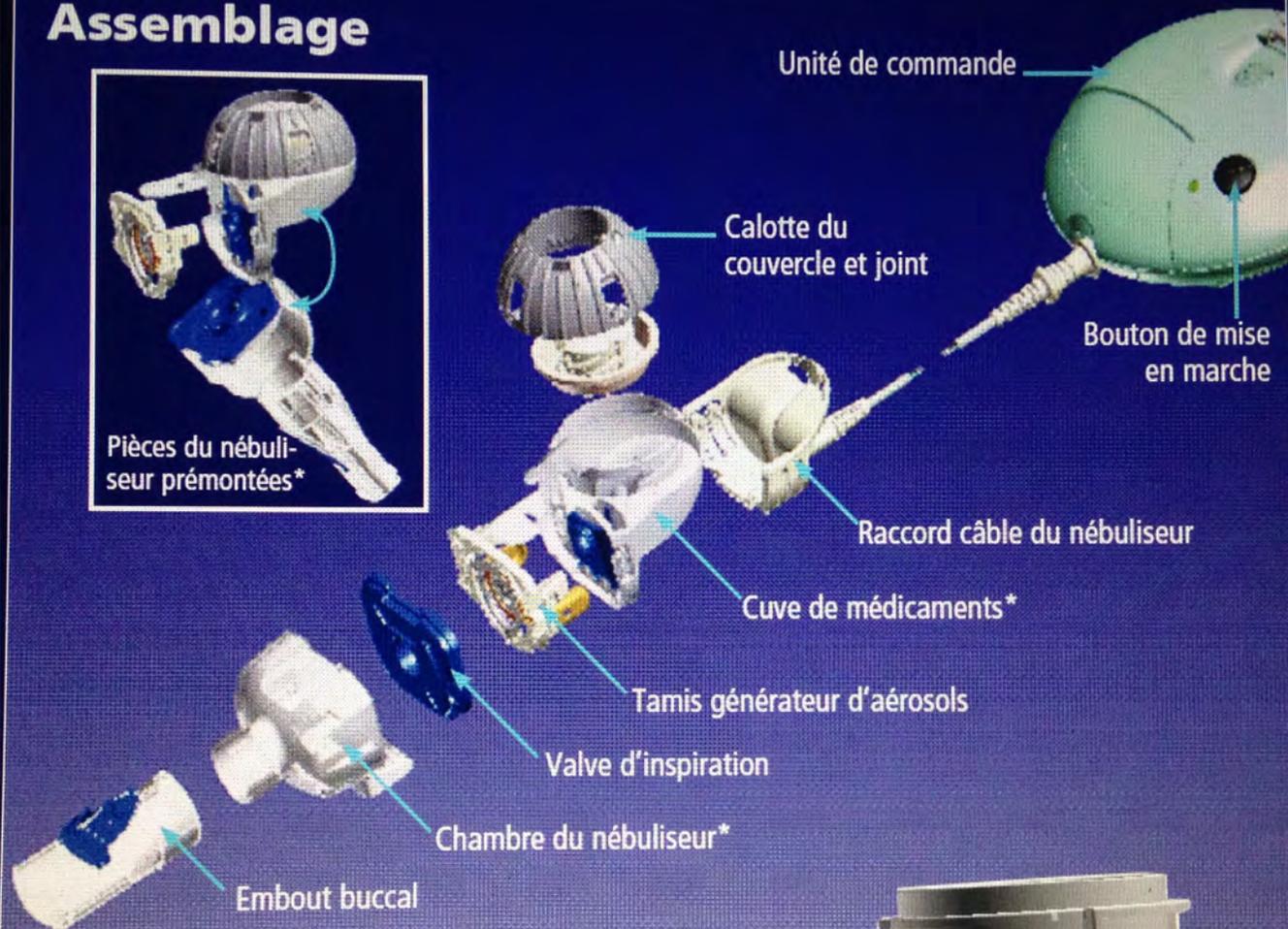
3.



Séchage

Sécher à l'air (env. 4 heures)
ou au sèche-cheveux. Conserver
dans un endroit sec et propre

Assemblage



* La chambre du nébuliseur et la cuve de médicaments sont prémontées et ne peuvent pas être démontées!

Indication à propos de la cuve de médicaments:
Il subsiste un petit reste du médicament qui ne peut pas être nébulisé et qui doit être jeté. Des quantités de médicament comparables subsistent dans le nébuliseur PARI LC PLUS®.



Aztréonam inhalé: CAYSTON

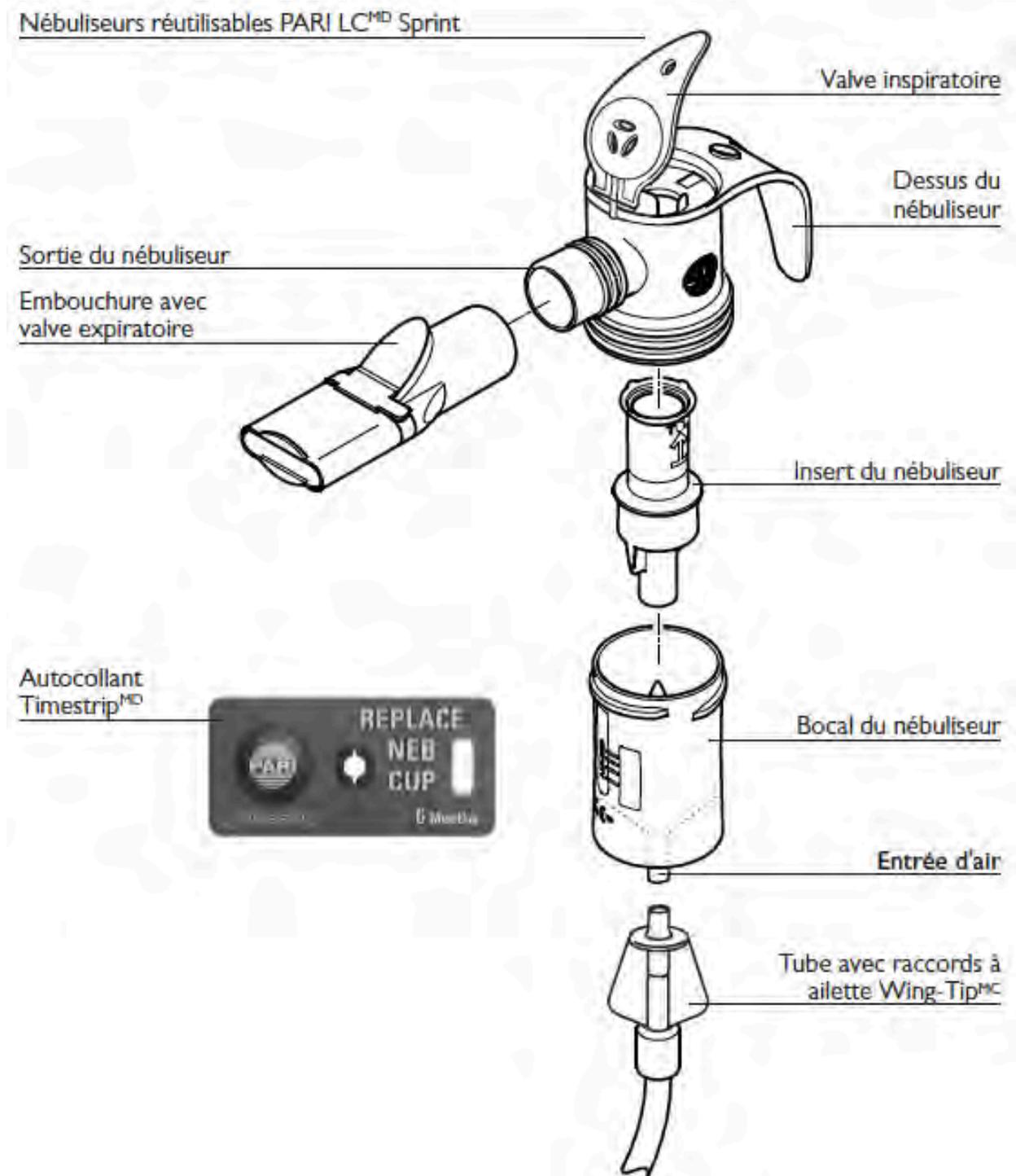


1050 €/mois

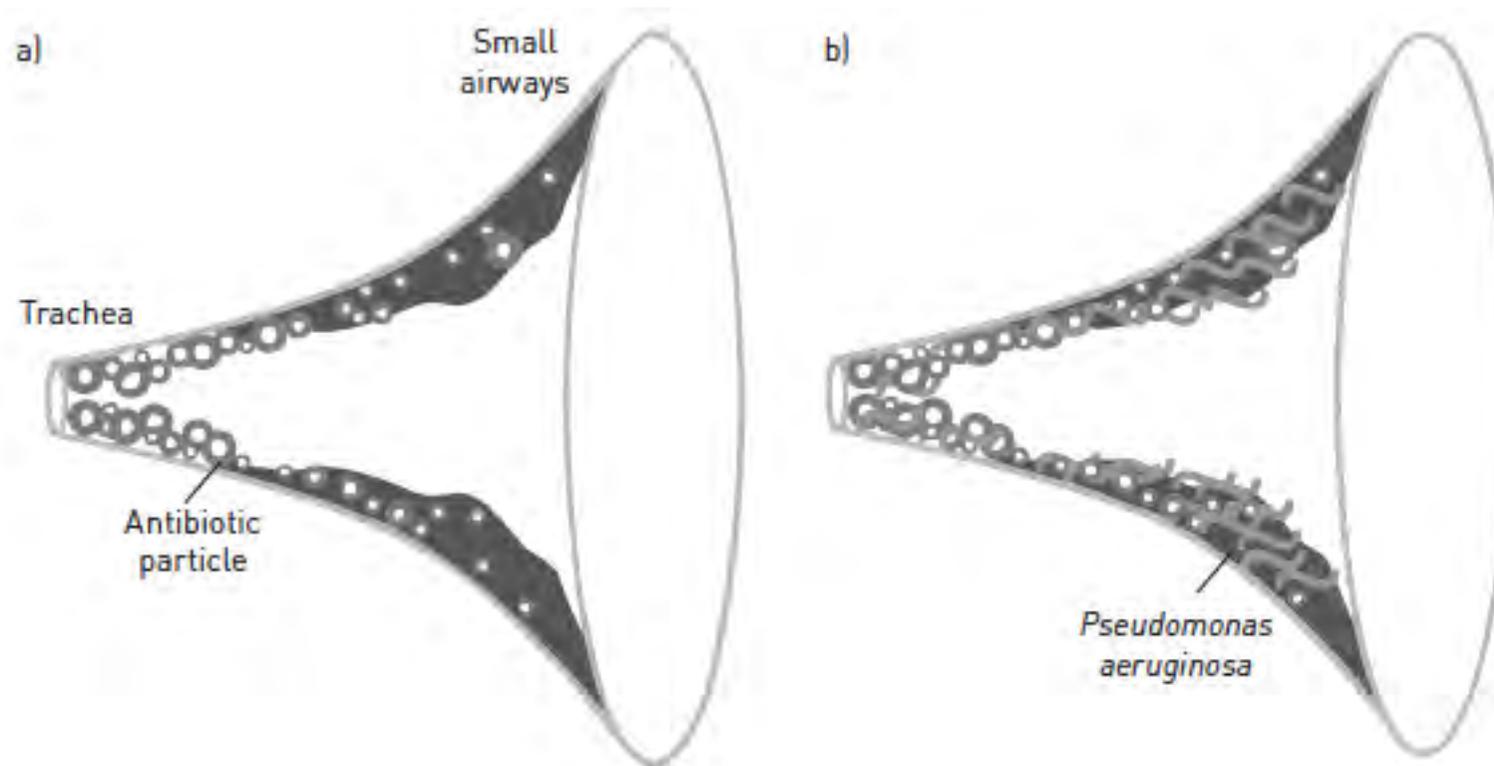
- 3 prises par jour
- Cycles de 28 jours on alternant avec 28 jours off

Ciprofloxacine liposomale

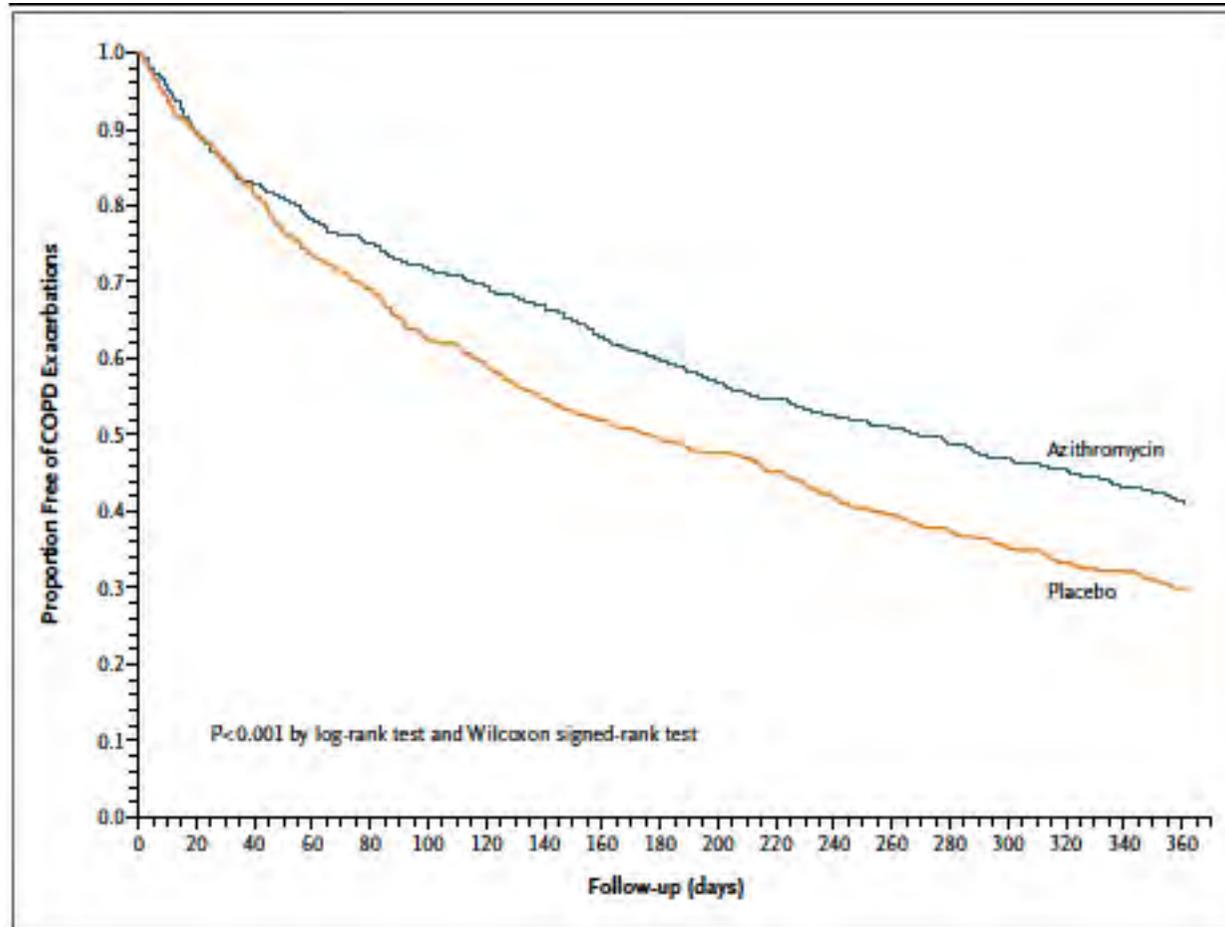
- La ciprofloxacine liposomale est administrée à l'aide d'un PARI LC Sprint
- La différence avec le PARI LC PLUS est la facilité d'utilisation: le traitement est placé dans le nébuliseur en ouvrant la valve inspiratoire



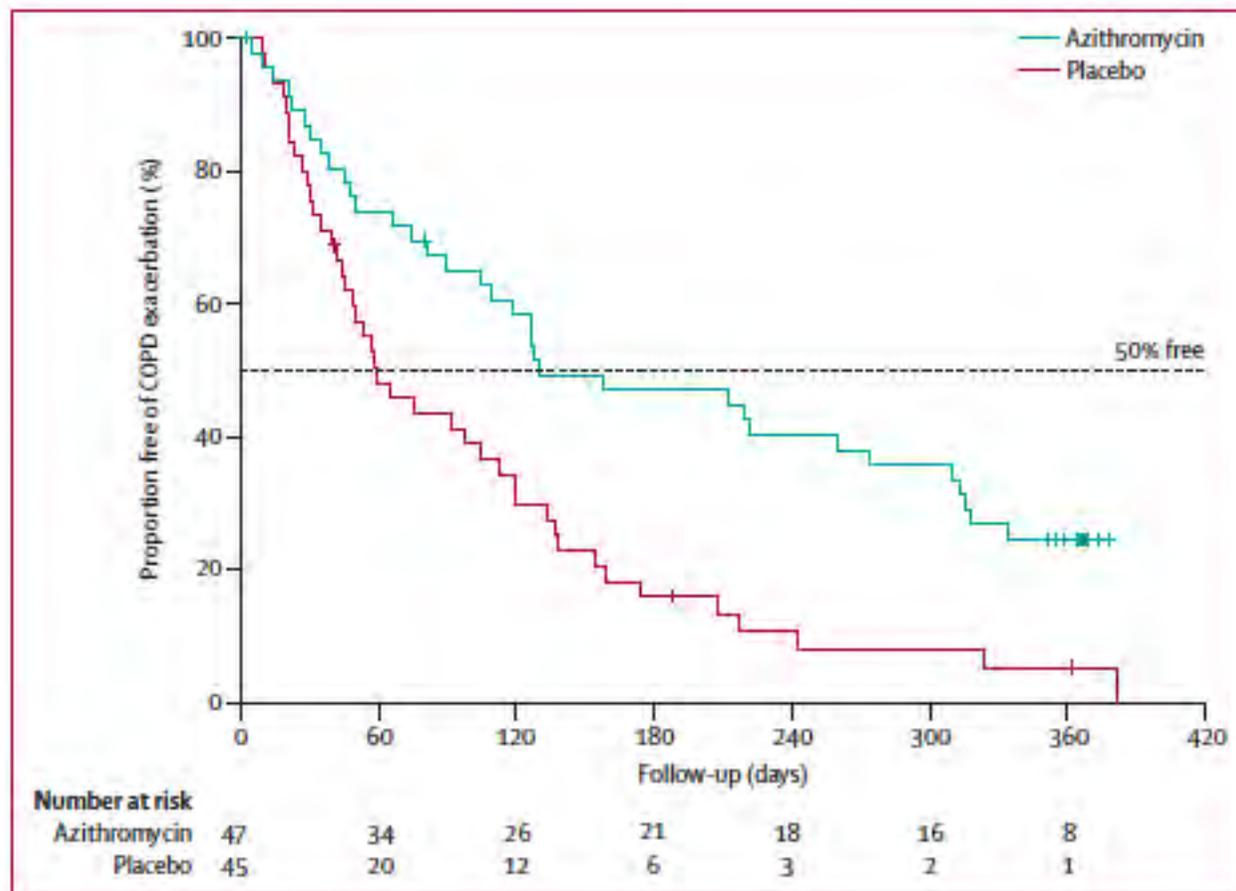
Inhaled antibiotics: dry or wet?



Azithromycin for Prevention of Exacerbations of COPD



Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial



Conclusions

- Événement relativement fréquent (5 -10% des exacerbations) et grave
- Colonisation chronique possible
- PNP à *Pseudomonas aeruginosa*: traitement IV à l'hôpital
- Surinfection bronchique à *Pseudomonas*
 - Initiation du traitement per os à domicile puis éventuel relais par aérosol (hors AMM)
 - Initiation du traitement par voie IV à l'hôpital puis relais à domicile IV, SC ou per os +/- aérosols (hors AMM)
- Colonisation bronchique
 - Surveillance
 - Aérosols (hors AMM)