

PRISE EN CHARGE DES PNEUMONIES LIEES A PSEUDOMONAS AERUGINOSA

TAKEN IN CHARGE OF PSEUDOMONAS AERUGINOSA PNEUMONIAS

K. FAURE^{1,2}, E. KIPNIS^{2,3}, B. GUERY^{1,2}

1- Service de Gestion du Risque Infectieux et des Vigilances - CHRU Lille

2- Laboratoire Régional de Recherche en Pathologie Infectieuse, EA 2689 - Faculté de Médecine de Lille

3- Réanimation Chirurgicale, Pôle d'Anesthésie-Réanimation Huriez - CHRU Lille

Correspondance :

Pr. Benoit Guery

Service de Gestion du Risque Infectieux et des Vigilances.

CHRU Lille, Hôpital Calmette, Pavillon Christiaens, 59037 Lille Cedex – France.

I- INTRODUCTION

Pseudomonas aeruginosa (*P. aeruginosa*) est une bactérie à Gram négatif environnementale présente dans les sols, les plantes, les habitats aqueux et les environnements humides. L'acquisition du pathogène, fréquente dans les structures de soins, est due à sa présence dans les sources d'eaux mais aussi potentiellement dans les solutions aqueuses, les équipements de ventilation mécanique, les nébuliseurs réutilisables, etc. Par ailleurs, la transmission entre patients ou manuportée par le biais des soins qui leur sont prodigués est un facteur non négligeable [1]. Cette bactérie opportuniste se caractérise par sa pathogénicité relativement importante à l'égard des sujets immunodéprimés (diabète, mucoviscidose, cancer, VIH, ventilation mécanique) et sa résistance à de nombreux antibiotiques [2, 3]. Elle est à l'origine d'infections nosocomiales fréquentes, notamment respiratoires, pour lesquelles la morbi-mortalité reste importante malgré l'administration d'antibiotiques jugés efficaces *in vitro* [4, 5]. En 2000, la séquence complète du génome de *P. aeruginosa* a été publiée et révélait le plus large génome bactérien séquencé à ce jour (6,3 Mb). Ce génome contient un nombre important de gènes régulateurs impliqués dans le métabolisme, le transport, l'efflux de composés organiques et différents systèmes de sécrétion et de mobilité. Ces données reflètent la capacité de *P. aeruginosa* à s'adapter, à survivre dans divers environnements et à résister aux actions d'agents antimicrobiens [6].

II- APPROCHE DIAGNOSTIQUE : COLONISATION OU INFECTION ?

La présence de *P. aeruginosa* dans la flore bactérienne n'est pas nécessairement associée à une symptomatologie clinique. L'infection se définit

par l'isolement d'une souche en présence de signes de réponse inflammatoire systémique et d'un foyer pulmonaire individualisé. Il n'y a pas de critères cliniques spécifiques de la pneumonie nosocomiale à *P. aeruginosa*. Seul le contexte amène à considérer *P. aeruginosa* comme agent étiologique potentiel, à savoir antibiothérapie préalable, ventilation mécanique d'au moins une semaine, pneumopathie chronique sévère et immunodépression.

La définition de la pneumonie est celle de la pneumonie nosocomiale. Il s'agit de la présence d'une ou plusieurs opacités parenchymateuses, récentes et évolutives, à la radiographie du thorax ou au scanner, associée :

- Soit à l'identification d'un germe isolé à partir d'un des prélèvements suivants : expectorations, aspiration endotrachéale quantitative chez le patient intubé ($> 10^5$ UFC.ml⁻¹), lavage broncho-alvéolaire avec au moins 5% de cellules contenant des bactéries à l'examen direct après centrifugation, ou plus de 10^4 UFC.ml⁻¹, prélèvement par brosse télescopique protégée ou prélèvement trachéal distal par cathéter protégé avec plus de 10^3 UFC.ml⁻¹ (en l'absence d'antibiothérapie récente), ponction d'un abcès pulmonaire ou de plèvre, pneumonie ou un abcès authentifié par un examen histologique.

- Soit à la présence d'au moins l'un des signes suivants : purulence de l'expectoration (des sécrétions trachéales chez des malades ventilés), température $> 39^\circ\text{C}$ d'apparition récente, hémocultures positives en l'absence de tout autre foyer, et en l'absence d'infection sur cathéter.

La colonisation est définie par défaut comme la présence du germe en l'absence de signes de réponse inflammatoire systémique et de foyer définis selon les critères précités.

Le score CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score) a été élaboré afin de disposer d'un outil aidant au diagnostic positif de pneumonie. Il est basé sur sept critères, chacun pondéré de 0 à 2 points

(température corporelle, leucocyte, aspect des sécrétions trachéales, PaO₂/FiO₂, infiltrat pulmonaire radiologique et progression de l'infiltrat, culture des sécrétions trachéales). Un score supérieur à 6 est en faveur d'une pneumonie ; cependant, ce score ne peut être utilisé que rétrospectivement du fait de la nécessité des résultats de culture bactérienne.

Même si les définitions semblent claires, il n'est pas aisé en pratique clinique de trancher entre colonisation et infection ; il s'agit de définitions arbitraires qui ne permettent que de s'accorder sur ce qu'est consensuellement considéré une pneumonie sans qu'aucune méthode de référence ou « gold standard » ne puisse le confirmer ou l'infirmier [7]. Ceci pose deux problèmes, celui de traiter à tort une colonisation, ce qui sera sanctionné par l'émergence de souches multi-résistantes et celui de ne pas traiter précocement une pneumonie avec un impact sur le pronostic.

III- LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

La mortalité élevée au cours des pneumonies sévères à *P. aeruginosa* traduit à la fois la précarité du terrain sur lequel elles surviennent, la production de facteurs de virulence par la bactérie et les difficultés thérapeutiques engendrées par une sensibilité médiocre aux antibiotiques. Le bacille pyocyanique est notoirement connu pour sa résistance naturelle élevée à la plupart des antibiotiques actifs sur les bacilles à Gram négatif comme les aminopénicillines, les céphalosporines de 1^{ère}, 2^{ème} ou 3^{ème} génération (céfotaxime, ceftriaxone), les anciennes fluoroquinolones (péfloxacin, norfloxacine), mais aussi les tétracyclines, le cotrimoxazole, etc... En plus de la résistance naturelle, *P. aeruginosa* se singularise par son aptitude à développer une résistance à pratiquement toutes les molécules antibiotiques disponibles en thérapeutique et auxquelles il est exposé. La multirésistance ou « totorésistance » est complexe et repose avant tout sur l'accumulation de plusieurs mécanismes. En effet, la résistance acquise fait appel à tous les processus de résistance connus, imperméabilité membranaire, enzymatique, mutation de cible et efflux actif. Les plus courants sont l'hyperexpression de la céphalosporinase chromosomique constitutive, l'acquisition d'enzymes plasmidiques (pénicillinases et β -lactamases à spectre étendu, métallo- β -lactamases, enzymes modifiants les aminoglycosides), la modification de perméabilité membranaire (porine D2 pour l'imipénème et OprF pour les fluoroquinolones), l'hyperproduction de la PLP3 (protéines liant les pénicillines : PLP), la perturbation des systèmes de transport actifs des aminoglycosides), la mutation de cible des fluoroquinolones (sous unités A et B de l'ADN

gyrase : gyrA et gyrB, sous unité parC de la topoisomérase IV) et les phénomènes d'efflux actifs pouvant conduire à une résistance croisée entre fluoroquinolone et β -lactamines ou aminoglycosides [8].

1- Etat et évolution de la résistance

La surveillance de l'évolution de la résistance aux antibiotiques est un élément important pour définir les stratégies thérapeutiques, au plan national comme au plan local. Entre 1999 et 2002, une étude menée aux USA, avec la participation de 29 laboratoires, a analysé la sensibilité de 52 637 souches de *P. aeruginosa* à 10 molécules différentes [9]. Les taux de résistance les plus élevés concernaient les souches issues des secteurs de réanimation, des patients du groupe d'âge 18-39 ans, et/ou les souches isolées des voies respiratoires inférieures. La multirésistance, définie dans cette étude comme une résistance à trois des agents testés ou plus, concernait 24,9% des souches. Elle était maximale parmi les isolats des maisons de retraite (29,9%) et de réanimation (29,5%). En France, une revue récente de la littérature a confirmé que l'imipénème, la ceftazidime, l'association pipéracilline-tazobactam, la tobramycine et l'amikacine sont les molécules les plus régulièrement actives in vitro sur la bactérie, avec des taux d'activité variant de 64 à 87 % selon les établissements et les malades considérés [2]. Toutefois, en dépit d'une stabilisation dans l'évolution de la résistance, les signalements de souches multirésistantes se sont multipliés ces dernières années, conduisant à une estimation d'environ 2% d'isolats totorésistants présents actuellement dans les CHU français [2].

2- Facteurs de risque de résistance

L'acquisition de résistance est liée en grande partie à la politique antibiotique des services concernés. Cependant, les données de la littérature soulignent la complexité du phénomène de sélection des bactéries multirésistantes en milieu hospitalier. Toute molécule va occasionner l'acquisition d'une résistance, certaines ont plus de poids que d'autres dans ces phénomènes [10].

L'utilisation des fluoroquinolones a fréquemment été associée à l'émergence de résistance chez *P. aeruginosa*. Dans une étude cas témoins réalisée en France sur une période de 2 ans dans une unité de réanimation, Paramythiotou et al. ont recherché les facteurs de risque d'acquisition d'une souche multirésistante [11]. Trente-quatre patients colonisés ou infectés ont été comparés à des contrôles ; l'étude multivariée a permis d'individualiser une exposition préalable à la ciprofloxacine comme facteur de risque

indépendant d'acquisition d'une souche multirésistante. Le lien avec l'administration préalable d'imipénème était fort mais non significatif. Dans cette étude, la multirésistance était définie comme la combinaison d'une résistance ou d'une sensibilité intermédiaire du pathogène à la pipéracilline, la ceftazidime, l'imipénème et la ciprofloxacine. Une étude américaine réalisée sur 2 ans a montré que l'augmentation de la consommation des fluoroquinolones dans 24 hôpitaux et la communauté environnante s'accompagnait d'une augmentation des taux de résistance à ces molécules chez *P. aeruginosa* (29% à 36%) [12]. Dans cet exemple, la résistance était clairement associée à la prescription accrue de lévofloxacine, une molécule à faible activité anti-Pseudomonas. Un autre travail portant sur 239 patients de réanimation s'est intéressée aux facteurs de risque d'émergence de bactéries multirésistantes : 108 pathogènes multirésistants dont 15 bacilles pyocyaniques ont été isolés chez 77 malades [12]. Là encore, l'analyse multivariée a permis de montrer que la prescription de fluoroquinolones était un facteur de risque indépendant d'émergence de bactéries multirésistantes.

Des molécules autres que les fluoroquinolones ont été impliquées dans l'émergence ou l'acquisition de souches multirésistantes. Ainsi, Harris et al. [13] rapportent les résultats d'une étude cas contrôles sur 662 patients porteurs de souches de *P. aeruginosa* sensibles à l'imipénème et 120 patients colonisés/infectés par des souches résistantes à cet antibiotique. L'isolement d'une souche résistante à l'imipénème était, dans ce travail, associé à l'administration antérieure d'imipénème (OR : 4.96), de pipéracilline-tazobactam (OR : 2.39), de vancomycine (OR : 1.8) ou d'aminosides (OR : 2.19).

IV- LES OPTIONS THÉRAPEUTIQUES

Les études de bonne qualité (prospectives randomisées) comparant une monothérapie versus une combinaison d'antibiotiques sont extrêmement rares ; par conséquent, les données cliniques sont insuffisantes pour aboutir à une attitude consensuelle [14, 15]. Malgré la publication récente d'une méta analyse suggérant la non prévention d'émergence de résistance par l'association β -lactamines et aminosides versus β -lactamines seules (Cochrane), il est bien établi que la thérapeutique anti-pyocyanique dans les cas sévères repose sur un petit nombre de molécules anti-infectieuses devant être administrées en associations, pour en potentialiser l'action, et minimiser l'émergence de mutants résistants : des céphalosporines de 3^{ème} génération (ceftazidime, cefépime), des pénicillines (ticarcilline,

pipéracilline), des carbapénèmes (imipénème), des fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine) et des aminosides (tobramycine, amikacine). La durée de traitement s'avère, par ailleurs, souvent plus longue que celle des pneumonies dues à d'autres germes. Une étude récente a montré que lorsque l'antibiothérapie initiale était adaptée, une durée de traitement de 8 jours n'était pas inférieure, en terme de succès, à une durée de 15 jours, à l'exception de *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* et *Stenotrophomonas maltophilia* où le taux de rechute était plus élevé (40% dans le bras 8 jours versus 25,4 % dans le bras 15 jours) [16].

L'émergence et la diffusion au niveau hospitalier de souches multirésistantes ont compliqué récemment la prise en charge des patients infectés par cette bactérie [17]. En tout état de cause, la multirésistance, et a fortiori la totorésistance, aboutit à une diminution drastique des options thérapeutiques. En pratique, des traitements non conventionnels ont été tentés par différents auteurs afin d'éviter les impasses thérapeutiques mais les effectifs particulièrement faibles n'autorisent pas de recommandations de pratique clinique [18-20]. Des isolats résistants à toutes les molécules anti-pyocyaniques traditionnelles sont apparus (« totorésistants ») contre lesquels seule une molécule reste active in vitro : la colistine. Cette molécule très peu utilisée par voie parentérale en raison de sa faible diffusion tissulaire et de sa toxicité rénale redevient, par la force des choses, une option thérapeutique intéressante, seule ou en association avec d'autres antibiotiques [18, 21]. Il est important de rappeler que l'inadéquation du traitement se traduit, au mieux, par une mauvaise réponse clinique, et au pire, par une issue fatale chez les patients infectés par *P. aeruginosa* [22-24]. Face à ce problème, il n'existe pas dans la littérature de recommandations claires sur la prise en charge des patients infectés par les souches totorésistantes et aucun schéma thérapeutique n'a été validé. Il n'apparaît pas justifié d'administrer une antibiothérapie anti-pyocyanique dans le traitement empirique des pneumonies aiguës communautaires (PAC) en règle générale. Par contre, cette option peut être discutée dans le traitement d'une PAC sévère nécessitant une hospitalisation en réanimation chez un patient présentant des facteurs de risque de pneumonie à *P. aeruginosa* (BPCO, bronchiectasies, hospitalisation récente avec antibiothérapie). La conférence de consensus française 2006 sur la prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'adulte immunocompétent mentionne qu'il peut être nécessaire de prendre en compte le bacille pyocyanique dans le traitement probabiliste initial des PAC du sujet âgé avec

comorbidités et ayant reçu des β -lactamines dans les 30 jours [25].

Dans le traitement des pneumonies nosocomiales, le retard à la mise en route de l'antibiothérapie et/ou une antibiothérapie inappropriée (même avec réadaptation ultérieure) ont un retentissement sur la mortalité. Il faut donc traiter au plus tôt avec une antibiothérapie adéquate mais ne traiter que lorsque les critères diagnostiques sont présents et en connaissance des facteurs de risque orientant vers certains pathogènes. Les antécédents de pathologies pulmonaires chroniques (BPCO, bronchectasies), ventilation mécanique de plus de 7 jours, séjour hospitalier prolongé, antibiothérapie sont des facteurs orientant vers une implication potentielle de *P. aeruginosa*. Cependant, la meilleure approche demeure la bonne connaissance de l'épidémiologie locale. Le traitement anti-pyocyanique, si celui-ci doit être instauré, sera nécessairement une bi-antibiothérapie par voie intraveineuse associant une β -lactamine anti-pseudomonas (ticarcilline-acide clavulanique, pipéracilline-tazobactam, céfépime, ceftazidime, aztréonam, imipénème) à un aminoside, voire la ciprofloxacine en cas d'insuffisance rénale. Dès obtention d'une documentation microbiologique, il conviendra de réadapter l'antibiothérapie sans négliger la désescalade thérapeutique (par exemple, les souches sauvages de *P. aeruginosa* sont sensibles à la ticarcilline sans inhibiteur de β -lactamases).

L'aztréonam est un inhibiteur puissant de AmpC, β -lactamase chromosomique constitutionnelle produite à bas niveau par les souches sauvages, mais dont la surexpression est l'un des principaux mécanismes de résistance aux β -lactamines [26, 27]. Il a été proposé d'associer cette molécule à une autre β -lactamine (céfépime, pour en restaurer l'activité sur des mutants dérégulés résistants [28, 29].

L'effet antibactérien de diverses combinaisons d'antibiotiques a été évalué pour déterminer des options thérapeutiques de souches multirésistantes. Les associations aztréonam-amikacine, pipéracilline-ceftazidime-amikacine et ceftazidime-aztréonam-amikacine se sont avérées particulièrement efficaces in vitro [30, 31]. Au total, la ceftazidime, l'aztréonam et les aminosides ont un intérêt réel et contribuent à une diminution de la mortalité dans les infections à *P. aeruginosa* multirésistant [32].

Des associations incluant un carbapénème et une fluoroquinolone ont été évaluées sur 32 bacilles pyocyaniques multi-résistants [33]. Une synergie entre le méropénème et la ciprofloxacine a été observée sur 2 souches, entre l'imipénème et la ciprofloxacine sur une seule ; la lévofloxacine n'était, quant à elle, synergique avec aucun des

carbapénèmes. L'émergence de la multirésistance a eu pour conséquence de relancer l'intérêt pour la colistine (> 98 % de souches sensibles in vitro en dehors de la mucoviscidose) tombée en désuétude. Quelques études réalisées in vitro ont analysé les effets de diverses associations dont colistine-rifampicine (qui présentait un effet synergique sur 2 des 5 souches multirésistantes sélectionnées), colistine-méropénème, colistine-doxycycline ou colistine-azithromycine présentaient une synergie partielle, un effet additif ou indifférent [34]. L'activité bactéricide (à la 24^{ème} heure) de la colistine serait potentialisée en présence de ceftazidime mais non de ciprofloxacine chez des souches hautement résistantes à ces produits [35]. La plupart des traitements proposés dans le cadre des infections à *Pseudomonas* totorésistants font intervenir la colistine. D'après les données de la littérature, la colistine semble apporter un avantage thérapeutique en termes de mortalité et/ou d'évolution favorable dans les infections à bacilles pyocyaniques multirésistants par rapport aux autres antibiotiques, mais il faut souligner d'une part qu'aucune étude n'indique la nature des schémas anti-infectieux hors colistine, et d'autre part qu'il s'agit d'études non randomisées [18-20, 36, 37]. De ces études, il apparaît que l'insuffisance rénale était plus fréquente chez les patients ayant initialement des créatinémies anormales. Une évaluation prospective de la néphrotoxicité a été effectuée par Falagas et al. sur un groupe de 21 patients infectés par des Gram négatif multirésistants [38]. Trois patients seulement ont présenté une altération de leur fonction rénale liée à la dose cumulative de colistine. L'ensemble de ces données semble indiquer que la colistine est un antibiotique de recours intéressant pouvant être administré lors d'une infection à *Pseudomonas* multirésistant. Sa toxicité rénale antérieurement considérée comme un frein à son utilisation paraît, dans la balance bénéfice-risque, acceptable et nécessite une adaptation posologique dans l'insuffisance rénale ou en cas d'hémodiafiltration [18, 39].

V- PRÉVENTION

De nombreux facteurs de risque de pneumonie associée à la ventilation mécanique (PAVM) liés à la physiopathologie de l'infection ont été identifiés [40] et de nombreuses études ont évalué diverses mesures de prévention en rapport. De ces mesures, celles qui sont au moins de grade B sont : l'utilisation de gants et de casaques, l'hygiène des mains, la position semi-assise, la prévention de la surdistension gastrique, la limitation de la prophylaxie d'ulcère de stress hormis le sucralfate, les rinçages oropharyngés à la chlorhexidine, la décontamination digestive sélective, l'utilisation de

filtres humidificateurs et l'aspiration des sécrétions sous-glottiques [41]. Toutefois, aucun de ces facteurs ne sont spécifiques au pathogène causal et peu d'études se sont focalisés sur les facteurs de risque propres à la PAVM à *P. aeruginosa* et leur prévention. Il est donc intéressant de noter qu'une étude récente ne mettait en évidence comme facteurs de risque de PAV à *P. aeruginosa* statistiquement significatifs en analyse multivariée que : l'absence de coma et le délai d'apparition de la pneumonie de plus de 4 jours d'intubation, autrement dit des facteurs peu accessibles à la prévention en dehors du but toujours souhaitable de minimiser la durée d'intubation [42].

Récemment, il semblerait que la colonisation de l'arbre trachéobronchique par *Candida spp.* constituerait un facteur de risque indépendant de PAVM à *P. aeruginosa* dont le lien de cause à effet ou l'éventuelle interaction entre pathogènes reste à préciser [43, 44]. Par conséquent, en prenant le problème dans l'autre sens, est-ce qu'il y a, dans les études de prévention des PAVM, des données sur l'efficacité dans le sous-groupe *P. aeruginosa* ? Une méta-analyse récente des essais, certes limités, comparatifs de traitement prophylactique de la PAVM par administration locale intrapulmonaire d'antibiotiques ne permettait pas de conclure sur la prévention des PAVM à *P. aeruginosa* mais semblerait en faveur d'une diminution de la colonisation des voies respiratoires par *P. aeruginosa* [45]. Le danger évident d'émergence de souches résistantes sous de tels régimes prophylactiques est mal identifié notamment concernant la colistine, aérosolisée ou non, qui n'a été incriminée que dans une publication récente [46].

Dans cette même optique de traitement prophylactique, mais s'agissant de diminuer non pas la colonisation des voies respiratoires mais de diminuer la colonisation digestive, la décontamination digestive sélective à été étudiée par de nombreuses équipes ; plus de 60 essais cliniques randomisés et/ou méta-analyses récemment reprises dans une méta-analyse du groupe Cochrane ont montré une diminution variable de l'incidence des PAVM mais surtout une diminution inconstante de la mortalité au prix d'une sélection de germes multirésistants difficilement évaluable [47].

Dépourvus de cette pression de sélection de résistance aux antibiotiques, des protocoles de décontamination oropharyngée par des antiseptiques tels que des solutions et/ou topiques à la chlorhexidine [48, 49] ou à la povidone iodée [50] ont montré une efficacité dans la prévention de la PAVM. Une seule étude a pu mettre en évidence une efficacité sur *P. aeruginosa* en plus de l'effet attendu notamment sur *Staphylococcus aureus* [48].

1- Prévention de la dissémination

La contamination par *P. aeruginosa* se fait par tous les modes décrits classiquement pour les pathogènes bactériens à partir de surfaces ou manuportée mais aussi à partir des circuits d'eau, d'éléments réutilisables de circuits ventilatoires, ou de fibroscopes bronchiques [1]. Face à ces modes de dissémination, il n'y a pas de mesures de prévention spécifiques à *P. aeruginosa* mais plutôt toute la gamme des mesures de prévention à respecter, allant de l'hygiène des mains avec récemment l'utilisation de solutions hydroalcooliques, jusqu'à la mise en place de protocoles de procédures de soins à risque tels que les aspirations endotrachéales et la mise en place de procédures de décontamination traçables de matériels tels que les endoscopes [1].

2- Prévention de l'émergence de la multirésistance

Nous avons vu que l'utilisation des fluoroquinolones [11, 24, 51] sont des facteurs d'émergence de *P. aeruginosa* multirésistants. Mais ce risque s'est révélé également élevé avec l'utilisation de β -lactamines et céphalosporines [24, 51]. A ce jour, aucune stratégie fixe d'utilisation d'antibiotiques type « cycling » ou « mixing » n'a montré son efficacité dans la prévention de l'émergence de *P. aeruginosa* multirésistant [53-55] ; on ne peut que plaider pour une utilisation rationnelle des antibiotiques en fonction de l'écologie locale, reposant donc sur un programme de surveillance, en insistant sur la nécessité d'une réévaluation de l'antibiothérapie avec les données de l'antibiogramme pour adaptation si nécessaire et désescalade si possible.

VI- CONCLUSION

P. aeruginosa remplit toutes les conditions pour demeurer longtemps un pathogène « à problème », par sa virulence, sa prédilection pour les patients fragiles, ses multiples mécanismes de résistance, et son adaptabilité à l'hôte, à l'environnement et aux traitements du fait de son génome [56]. Malgré la mise en place souhaitable de mesures de prévention, il est probable que nous aurons longtemps à faire face à ce pathogène pour lequel les traitements d'une efficacité certaine s'amenuisent au fur et à mesure de notre utilisation d'un arsenal antibiotique ne se renouvelant qu'au ralenti. La concentration de l'industrie pharmaceutique, le caractère coûteux de la recherche et développement dans le secteur antibiotique, la faible rentabilité des nouvelles méthodes génomiques de screening d'activité antibiotique et surtout la difficulté de développer

des essais cliniques permettant d'obtenir une indication phare rentable d'un antibiotique ont entraîné un désinvestissement de l'industrie pharmaceutique et des perspectives pauvres en innovation antibiotique [57]. Le rapport « Bad bugs, no drugs » de l'Infectious Diseases Society of America, classant *P. aeruginosa* dans sa liste des bactéries posant le plus de défis, était dès sa diffusion en 2004 destiné à faire prendre conscience aux pouvoirs publics de ce problème et faire pression sur l'industrie [58]. De ce fait, il est très improbable de voir apparaître de nouveaux antibiotiques dirigés contre les souches multirésistantes, dont *P. aeruginosa*, pour les cinq prochaines années.

Dans ce contexte, c'est probablement vers d'autres thérapeutiques innovantes qu'il faudra se tourner. La vaccinologie anti-pyocyanique représente un domaine de recherche en plein essor avec des essais cliniques en cours [59, 60] et la majorité des thérapeutiques ciblant les mécanismes de virulence de *P. aeruginosa* sont apparentés [56]. Une autre voie thérapeutique possible est celle d'utiliser les propriétés antibactériennes des bactériophages surtout développés en Europe de l'Est, mais connaissant actuellement un regain d'intérêt [61, 62]. Des adjuvants thérapeutiques très spécifiques comme des inhibiteurs des pompes à efflux qui permettraient des diminutions de doses ou restauration de sensibilités sont actuellement en développement [57]. La voie thérapeutique connaissant actuellement le plus grand essor est celui des peptides antimicrobiens et de synthèse ribosomique (RAMPs) apparentés aux défensines de l'immunité innée. Toutefois, comme pour les antibiotiques, l'émergence de résistances n'est pas exclue et pourrait présenter le danger extrême de possiblement entraîner une résistance à une composante de notre immunité [63, 64].

REFERENCES

- 1- Cnrich CJ, Safdar N, Maki DG. The role of the intensive care unit environment in the pathogenesis and prevention of ventilator-associated pneumonia. *Respir Care* 2005 ; 50(6) : 813-36.
- 2- Jeannot K, Plesiat P. Therapeutic implications of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Lettre de l'infectiologue* 2005 ; XX : 7-15.
- 3- Navon-Venezia S, Ben Ami R, Carmeli Y. Update on *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* infections in the healthcare setting. *Curr Opin Infect Dis* 2005 ; 18(4) : 306-13.
- 4- Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Gibert C. Mortality due to ventilator-associated pneumonia or colonization with *Pseudomonas* or *Acinetobacter* species : assessment by quantitative culture of samples obtained by a protected specimen brush. *Clin Infect Dis* 1996 ; 23(3) : 538-42.
- 5- Weinstein MP, Towns ML, Quartey SM, Mirrett S, Reimer LG, Parmigiani G *et al.* The clinical significance of positive blood cultures in the 1990s : a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adults. *Clin Infect Dis* 1997 ; 24(4) : 584-602.
- 6- Stover CK, Pham XQ, Erwin AL, Mizoguchi SD, Warriner P, Hickey MJ *et al.* Complete genome sequence of *Pseudomonas aeruginosa* PA01, an opportunistic pathogen. *Nature* 2000 ; 406(6799) : 959-64.
- 7- Georges H, Leroy O, Guery B. Soluble TREM-1 and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med* 2004 ; 350(18) : 1904-5.
- 8- Bert F, Lambert-Zechovsky N. Résistance aux antibiotiques et problèmes thérapeutiques posés par *Pseudomonas aeruginosa*. *Presse Med* 1999 ; 28(8) : 451-8.
- 9- Flamm RK, Weaver MK, Thornsberry C, Jones ME, Karlowsky JA, Sahm DF. Factors associated with relative rates of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates tested in clinical laboratories in the United States from 1999 to 2002. *Antimicrob Agents Chemother* 2004 ; 48(7) : 2431-6.
- 10- El Amari EB, Chamot E, Auckenthaler R, Pechere JC, Van Delden C. Influence of previous exposure to antibiotic therapy on the susceptibility pattern of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremic isolates. *Clin Infect Dis* 2001 ; 33(11) : 1859-64.
- 11- Paramythiotou E, Lucet JC, Timsit JF, Vanjak D, Paugam-Burtz C, Trouillet JL *et al.* Acquisition of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients in intensive care units : role of antibiotics with antipseudomonal activity. *Clin Infect Dis* 2004 ; 38(5) : 670-7.
- 12- Polk RE, Johnson CK, McClish D, Wenzel RP, Edmond MB. Predicting hospital rates of fluoroquinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa* from fluoroquinolone use in US hospitals and their surrounding communities. *Clin Infect Dis* 2004 ; 39(4) : 497-503.
- 13- Harris AD, Smith D, Johnson JA, Bradham DD, Roghmann MC. Risk factors for imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* among hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2002 ; 34(3) : 340-5.
- 14- Cometta A, Baumgartner JD, Lew D, Zimmerli W, Pittet D, Chopart P *et al.* Prospective randomized comparison of imipenem monotherapy with imipenem plus netilmicin for treatment of severe infections in non neutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1994 ; 38(6) : 1309-13.
- 15- Fink MP, Snyderman DR, Niederman MS, Leeper KV, Jr., Johnson RH, Heard SO *et al.* Treatment of severe pneumonia in hospitalized patients : results of a multicenter, randomized, double-blind trial comparing intravenous ciprofloxacin with imipenem-cilastatin. The Severe Pneumonia Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1994 ; 38(3) : 547-57.
- 16- Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D *et al.* Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults : a randomized trial. *JAMA* 2003 ; 290(19) : 2588-98.
- 17- Rossolini GM, Mantengoli E. Treatment and control of severe infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Microbiol Infect* 2005 ; 11 (Suppl 4) : 17-32.
- 18- Linden PK, Kusne S, Coley K, Fontes P, Kramer DJ, Paterson D. Use of parenteral colistin for the treatment of serious infection due to antimicrobial-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2003 ; 37(11) : e154-e160.
- 19- Markou N, Apostolakis H, Koumoudiou C, Athanasio M, Koutsoukou A, Alamanos I *et al.* Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multiresistant Gram-negative bacilli in critically ill patients. *Crit Care* 2003 ; 7(5) : R78-R83.
- 20- Michalopoulos AS, Tsiodras S, Rellos K, Mentzelopoulos S, Falagas ME. Colistin treatment in patients with ICU-acquired infections caused by multiresistant Gram-negative bacteria : the renaissance of an old antibiotic. *Clin Microbiol Infect* 2005 ; 11(2) : 115-21.
- 21- Falagas ME, Kasiakou SK. Colistin : the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis* 2005 ; 40(9) : 1333-41.
- 22- Carmeli Y, Troillet N, Karchmer AW, Samore MH. Health and economic outcomes of antibiotic resistance in

- Pseudomonas aeruginosa*. Arch Intern Med 1999 ; 159(10) : 1127-32.
- 23- Harris A, Torres-Viera C, Venkataraman L, DeGirolami P, Samore M, Carmeli Y. Epidemiology and clinical outcomes of patients with multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. Clin Infect Dis 1999 ; 28(5) : 1128-33.
- 24- Zavascki AP, Barth AL, Fernandes JF, Moro AL, Goncalves AL, Goldani LZ. Reappraisal of *Pseudomonas aeruginosa* hospital-acquired pneumonia mortality in the era of metallo-beta-lactamase-mediated multidrug resistance : a prospective observational study. Crit Care 2006 ; 10(4) : R114.
- 25- 15ème conférence de consensus sur la prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'adulte immunocompétent. Med Mal Infect 2006 ; 36(5) : 235-44.
- 26- Bush K, Freudenberger JS, Sykes RB. Interaction of aztreonam and related monobactams with beta-lactamases from gram-negative bacteria. Antimicrob Agents Chemother 1982 ; 22(3) : 414-20.
- 27- Sakurai Y, Yoshida Y, Saitoh K, Nemoto M, Yamaguchi A, Sawai T. Characteristics of aztreonam as a substrate, inhibitor and inducer for beta-lactamases. J Antibiot (Tokyo) 1990 ; 43(4) : 403-10.
- 28- Lister PD, Sanders WE, Jr., Sanders CC. Cefepime-aztreonam : a unique double beta-lactam combination for *Pseudomonas aeruginosa*. Antimicrob Agents Chemother 1998 ; 42(7) : 1610-19.
- 29- Sader HS, Jones RN. Comprehensive in vitro evaluation of cefepime combined with aztreonam or ampicillin/sulbactam against multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. Int J Antimicrob Agents 2005 ; 25(5) : 380-4.
- 30- Oie S, Uematsu T, Sawa A, Mizuno H, Tomita M, Ishida S et al. In vitro effects of combinations of antipseudomonal agents against seven strains of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. J Antimicrob Chemother 2003 ; 52(6) : 911-4.
- 31- Oie S, Sawa A, Kamiya A, Mizuno H. In-vitro effects of a combination of antipseudomonal antibiotics against multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*. J Antimicrob Chemother 1999 ; 44(5) : 689-91.
- 32- Zelenitsky SA, Harding GK, Sun S, Ubhi K, Ariano RE. Treatment and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia : an antibiotic pharmacodynamic analysis. J Antimicrob Chemother 2003 ; 52(4) : 668-74.
- 33- Erdem I, Kaynar-Tascioglu J, Kaya B, Goktas P. The comparison of the in vitro effect of imipenem or meropenem combined with ciprofloxacin or levofloxacin against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains. Int J Antimicrob Agents 2002 ; 20(5) : 384-6.
- 34- Timurkaynak F, Can F, Azap OK, Demirbilek M, Arslan H, Karaman SO. In vitro activities of non-traditional antimicrobials alone or in combination against multidrug-resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolated from intensive care units. Int J Antimicrob Agents 2006 ; 27(3) : 224-8.
- 35- Gunderson BW, Ibrahim KH, Hovde LB, Fromm TL, Reed MD, Rotschafer JC. Synergistic activity of colistin and ceftazidime against multiantibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in an in vitro pharmacodynamic model. Antimicrob Agents Chemother 2003 ; 47(3) : 905-9.
- 36- Kasiakou SK, Michalopoulos A, Soteriades ES, Samonis G, Sermaidis GJ, Falagas ME. Combination therapy with intravenous colistin for management of infections due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. Antimicrob Agents Chemother 2005 ; 49(8) : 3136-46.
- 37- Levin AS, Barone AA, Penco J, Santos MV, Marinho IS, Arruda EA et al. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. Clin Infect Dis 1999 ; 28(5) : 1008-11.
- 38- Falagas ME, Fragoulis KN, Kasiakou SK, Sermaidis GJ, Michalopoulos A. Nephrotoxicity of intravenous colistin : a prospective evaluation. Int J Antimicrob Agents 2005 ; 26(6) : 504-7.
- 39- Li J, Rayner CR, Nation RL, Deans R, Boots R, Widdecombe N et al. Pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and colistin in a critically ill patient receiving continuous venovenous hemodiafiltration. Antimicrob Agents Chemother 2005 ; 49(11) : 4814-5.
- 40- Cook DJ, Kollef MH. Risk factors for ICU-acquired pneumonia. JAMA 1998 ; 279(20) : 1605-1606.
- 41- Rello J, Diaz E, Rodriguez A. Advances in the management of pneumonia in the intensive care unit: review of current thinking. Clin Microbiol Infect 2005 ; 11 (Suppl 5) : 30-8.
- 42- Rello J, Allegri C, Rodriguez A, Vidaur L, Sirgo G, Gomez F et al. Risk factors for ventilator-associated pneumonia by *Pseudomonas aeruginosa* in presence of recent antibiotic exposure. Anesthesiology 2006 ; 105(4) : 709-14.
- 43- Azoulay E, Timsit JF, Tafflet M, de Lasseuse A, Darmon M, Zahar JR et al. *Candida* colonization of the respiratory tract and subsequent *Pseudomonas* ventilator-associated pneumonia. Chest 2006 ; 129(1) : 110-7.
- 44- Nseir S, Jozefowicz E, Cavestri B, Sendid B, Di Pompeo C, Dewavrin F et al. Impact of antifungal treatment on *Candida-Pseudomonas* interaction : a preliminary retrospective case-control study. Intensive Care Med 2007 ; 33(1) : 137-42.
- 45- Falagas ME, Siempos II, Bliziotis IA, Michalopoulos A. Administration of antibiotics via the respiratory tract for the prevention of ICU-acquired pneumonia: a meta-analysis of comparative trials. Crit Care 2006 ; 10(4) : R123.
- 46- Denton M, Kerr K, Mooney L, Keer V, Rajgopal A, Brownlee K et al. Transmission of colistin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* between patients attending a pediatric cystic fibrosis center. Pediatr Pulmonol 2002 ; 34(4) : 257-61.
- 47- Liberati A, D'Amico R, Pifferi, Torri V, Brazzi L. Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. Cochrane Database Syst Rev 2004 ; (1) : CD000022.
- 48- Koeman M, van der Ven AJ, Hak E, Joore HC, Kaasjager K, de Smet AG et al. Oral decontamination with chlorhexidine reduces the incidence of ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2006 ; 173(12) : 1348-55.
- 49- Segers P, Speekenbrink RG, Ubbink DT, van Ogtrop ML, de Mol BA. Prevention of nosocomial infection in cardiac surgery by decontamination of the nasopharynx and oropharynx with chlorhexidine gluconate: a randomized controlled trial. JAMA 2006 ; 296(20) : 2460-6.
- 50- Seguin R, Godwin M, MacDonald S, McCall M. E-mail or snail mail? Randomized controlled trial on which works better for surveys. Can Fam Physician 2004 ; 50 : 414-9.
- 51- Nouer SA, Nucci M, de Oliveira MP, Pellegrino FL, Moreira BM. Risk factors for acquisition of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing SPM metallo-beta-lactamase. Antimicrob Agents Chemother 2005 ; 49(9) : 3663-7.
- 52- Georges B, Conil JM, Dubouix A, Archambaud M, Bonnet E, Saivin S et al. Risk of emergence of *Pseudomonas aeruginosa* resistance to beta-lactam antibiotics in intensive care units. Crit Care Med 2006 ; 34(6) : 1636-41.
- 53- Martinez JA, Nicolas JM, Marco F, Horcajada JP, Garcia-Segarra G, Trilla A et al. Comparison of antimicrobial cycling and mixing strategies in two medical intensive care units. Crit Care Med 2006 ; 34(2) : 329-36.
- 54- Merz LR, Warren DK, Kollef MH, Fridkin SK, Fraser VJ. The impact of an antibiotic cycling program on empirical therapy for gram-negative infections. Chest 2006 ; 130(6) : 1672-8.
- 55- Warren DK, Hill HA, Merz LR, Kollef MH, Hayden MK, Fraser VJ et al. Cycling empirical antimicrobial agents to prevent emergence of antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria among intensive care unit patients. Crit Care Med 2004 ; 32(12) : 2450-6.
- 56- Kipnis E, Sawa T, Wiener-Kronish J. Targeting mechanisms of *Pseudomonas aeruginosa* pathogenesis. Med Mal Infect 2006 ; 36(2) : 78-91.
- 57- Fox JL. The business of developing antibacterials. Nat Biotechnol 2006 ; 24(12):1521-1528.
- 58- Talbot GH, Bradley J, Edwards JE, Jr., Gilbert D, Scheld M, Bartlett JG. Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the Antimicrobial Availability Task

- Force of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2006 ; 42(5) : 657-68.
- 59- Cripps AW, Peek K, Dunkley M, Vento K, Marjason JK, McIntyre ME et al. Safety and immunogenicity of an oral inactivated whole-cell *Pseudomonas aeruginosa* vaccine administered to healthy human subjects. Infect Immun 2006 ; 74(2) : 968-74.60- Sedlak-Weinstein E, Cripps AW, Kyd JM, Foxwell AR. *Pseudomonas aeruginosa* : the potential to immunise against infection. Expert Opin Biol Ther 2005 ; 5(7) : 967-82.
- 61-Sulakvelidze A, Alavidze Z, Morris JG. Bacteriophage therapy. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45(3) : 649-59.
- 62- Watanabe R, Matsumoto T, Sano G, Ishii Y, Tateda K, Sumiyama Y et al. Efficacy of bacteriophage therapy against gut-derived sepsis caused by *Pseudomonas aeruginosa* in mice. Antimicrob Agents Chemother 2007 ; 51(2) : 446-52.
- 63- Bell G, Gouyon PH. Arming the enemy : the evolution of resistance to self-proteins. Microbiology 2003 ; 149(Pt 6) : 1367-75.
- 64- Perron GG, Zasloff M, Bell G. Experimental evolution of resistance to an antimicrobial peptide. Proc Biol Sci 2006 ; 273(1583) : 251-6.