



HAL
open science

Colimycin therapy for multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* cholangitis

Y N'guyen, M Hentzien, F Goehringer, V Vernet Garnier, C Strady

► **To cite this version:**

Y N'guyen, M Hentzien, F Goehringer, V Vernet Garnier, C Strady. Colimycin therapy for multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* cholangitis. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 2012, 42 (8), pp.366 - 369. 10.1016/j.medmal.2012.06.002 . hal-03267220

HAL Id: hal-03267220

<https://hal.science/hal-03267220>

Submitted on 28 Jun 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Utilisation de la colimycine pour le traitement d'angiocholites à *Pseudomonas aeruginosa* multi résistants.

Colimycin therapy for multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* cholangitis.

Y. N'Guyen^{1,2*}, M. Hentzien¹, F. Goehringer^{1,3}, , V. Vernet Garnier⁴, C. Strady^{1,2,5}.

¹ *Service de Médecine Interne, Maladies Infectieuses et Immunologie Clinique. Hôpital Robert Debré. CHU Reims.*

² *EA 4684. Université de Reims Champagne Ardenne.*

³ *Service de Maladies Infectieuses. Hôpital Brabois. CHU Nancy.*

⁴ *Laboratoire de Bactériologie. Hôpital Robert Debré. CHU Reims.*

⁵ *Groupe Courlancy Reims.*

** auteur correspondant. Tél : 03 26 78 94 22, fax 03 26 78 40 90.*

Mail : yohan.nguyen@wanadoo.fr.

Poster soumis à la 32^e RICAI.

Sources de financement et conflits d'intérêt : soutien financier des laboratoires Sanofi pour les 13^e JNI et la 32^e RICAI.

Remerciements : Dr Jean Michel Garnier, Dr Rémy Gauzit, Pr Benoît Guéry, Dr Patrick Mura, Dr Benoît Royer.

Mots clés : *Pseudomonas aeruginosa*, toto résistant, colimycine.

Keywords : *Pseudomonas aeruginosa*, multi drug resistant, colimycin

Introduction :

Les souches de *Pseudomonas aeruginosa* sont dites pan ou toto résistantes lorsqu'elles sont résistantes conjointement à l'association pipéracilline+tazobactam, aux carbapénèmes et aux céphalosporines, fluoroquinolones, et aminosides à activité anti pyocyanique [1]. Ces souches sont émergentes [2], mais la prise en charge d'infections dues à de telles souches est peu codifiée [3]. Nous rapportons deux observations successives de bactériémies à *P. aeruginosa* toto résistantes (PATR), dans le cadre d'angiocholites nosocomiales suite à une sphinctérotomie endoscopique (SE). Pour ces deux patients, la source de l'infection était le même endoscope et le traitement a consisté en une polyantibiothérapie incluant de la colimycine intraveineuse en plus d'un traitement interventionnel/chirurgical.

Présentation des cas :

Cas n°1 : Un homme de 77 ans (97 kg) ayant pour antécédent une hyperthyroïdie, est hospitalisé pour bactériémie à *P. aeruginosa* (J1). Il a bénéficié 7 jours avant d'une SE pour lithiase biliaire. Le patient était à l'admission en sepsis sévère (température 38.3°C, pouls 122/min, fréquence respiratoire 22/min, leucocytes 21 200/mm³ dont 19 600 polynucléaires neutrophiles (PNN), créatininémie 485µmol/l), hémodynamiquement stable avec un ictère franc.

Les hémocultures isolaient un *P. aeruginosa* de sérotype O12, résistant à la pipéracilline+tazobactam, au céfépime, à l'imipénème, au méropénème, à la tobramycine, la ciprofloxacine, la rifampicine et à la fosfomycine d'après l'antibiogramme réalisé par technique de diffusion sur milieu de Mueller-Hinton. Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de l'aztréonam, la ceftazidime, l'imipénème, du doripénème, de l'amikacine et la colimycine ont été mesurées par E-test respectivement à 16, 32, 32, 2, 16 et 3 mg/l. Les données du pouvoir bactéricide des associations (PBA) retrouvaient moins de 0.01% de survivants pour les associations doripénème/colimycine, aztréonam/colimycine, doripénème/aztréonam/colimycine et doripénème/amikacine/colimycine.

Une antibiothérapie par doripénème/aztréonam/colimycine a été prescrite dès J3 pour une

durée de 30 jours, à posologie adaptée à la fonction rénale, avec monitoring régulier des résiduelles de colistine (figure 1). L'échographie abdominale réalisée à J10 retrouvait une vésicule biliaire à parois épaissies avec épanchement péri-vésiculaire. Il n'y avait pas de dilatation des voies biliaires ou pyélocalicielles. Aucune localisation secondaire n'a été retrouvée par les examens cliniques et complémentaires.

Une cholécystectomie systématique après 3 semaines d'antibiothérapie a retrouvé une cholécystite gangréneuse pré-perforative asymptomatique avec isolement dans la bile d'un variant du PATR initial. Les suites ont été marquées par la découverte d'une sténose de la voie biliaire principale lors de la migration d'une lithiase résiduelle, sans récurrence bactériémique **Cas n°2** : Une femme de 77 ans (77 kg), hypertendue, dyslipémique, diabétique, cholécystectomisée en 1993, est hospitalisée pour bactériémie à *P. aeruginosa* (J1). Elle a bénéficié 9 jours avant l'admission d'une SE pour empiement cholédocien. La patiente à l'admission était subictérique et apyrétique. Il existait une profonde altération de l'état général et une douleur lombosacrée, permanente et confinant au lit.

L'hémogramme retrouvait une leucocytose à 16 100/mm³ dont 13 000 PNN et une thrombopénie à 100 000 /mm³. Le bilan biologique objectivait un syndrome inflammatoire marqué (protéine C réactive 229mg/l, fibrinogène 8.90g/l), une hépatite cytolitique et cholestatique à 3N, une bilirubinémie à 60µmol/l et une créatininémie à 70µmol/l. L'hémoculture isolait un *P. aeruginosa* de sérotype O12, résistant à la pipéracilline+tazobactam, à l'imipénème, au méropénème, à la tobramycine, l'amikacine, la ciprofloxacine, la rifampicine et sensible à la fosfomycine d'après l'antibiogramme. Les CMI de l'aztréonam, la ceftazidime, du doripénème et de la colimycine ont été mesurées par E-test à 12, 16, 3 et 3 mg/l respectivement. Le PBA retrouvait moins de 0.01% de survivants pour les associations colimycine/fosfomycine, colimycine/rifampicine, colimycine/fosfomycine/rifampicine, 1% de survivants pour les associations doripénème/fosfomycine/rifampicine, doripénème/fosfomycine/aztréonam et 10% pour l'association doripénème/aztréonam/colimycine.

Le scanner abdominopelvien confirmait la présence d'un abcès du segment IV (figure 2) associée à une dilatation modérée des voies biliaires. L'IRM lombaire retrouvait une spondylodiscite L5-S1 et l'échographie cardiaque était sans particularité.

L'antibiothérapie probabiliste par doripénème, aztréonam et colimycine (9 millions d'unités/jour : 9MU/j), démarrée à J3 d'après le PBA du cas n°1, a été réadaptée secondairement. L'association doripénème, fosfomycine et rifampicine a été démarrée à J17 afin d'éviter de poursuivre davantage la colimycine. Le diagnostic d'angiocholite a été de nouveau retenu devant un ictère fébrile et la majoration du calibre des voies biliaires. Une nouvelle SE réalisée à J24 après administration d'une dose de charge de colimycine (12MU) a permis l'extraction d'une lithiase non vue au scanner. Un variant du PATR résistant à la fosfomycine a été retrouvé sur une hémoculture et sur le prélèvement bactériologique de la bile réalisés avant et pendant SE respectivement. L'antibiothérapie par doripénème, fosfomycine, rifampicine et colimycine (9MU/j) a été poursuivie, avec monitoring régulier des résiduelles de colistine (figure 1). L'abcès du segment IV a été drainé par voie percutanée sous contrôle échographique à J34.

A J63, la patiente a présenté des vertiges, une confusion et une bradypnée compliquée d'hypercapnie en rapport avec un effet neurotoxique de la colimycine. Ce dernier est survenu après une dose cumulée 363MU-jours lors de la dernière cure de colimycine et une dose cumulée de 489MU-jours toutes cures confondues, sans aucune élévation de la créatininémie associée. Les symptômes neurologiques ont été tous résolutifs à l'arrêt de la colimycine.

L'antibiothérapie a ensuite consisté en une association doripénème, fosfomycine, rifampicine et aztréonam jusque J104. Les suites immédiates ont été marquées par une dénutrition majeure, une grabatisation, une thrombose surale, une thrombopénie induite par l'héparine et une fongémie sur cathéter central à *Candida kefyr* sensible au fluconazole. L'évolution a été très lentement favorable après 6 mois d'hospitalisation, tant sur le plan clinique que scanographique (figure 2). Cinq mois après arrêt de toute antibiothérapie, elle a présenté à nouveau une angiocholite sur lithiase biliaire associée à une bactériémie à *Enterobacter cloacae* de phénotype sauvage,

Enterococcus spp et PATR. La patiente a bénéficié d'une SE sous couvert d'une nouvelle antibiothérapie par doripénème, fosfomycine, rifampicine, vancomycine et colimycine (9MU/j) pour une durée de 14 jours en l'absence de localisation secondaire. Aucun effet neurotoxique n'a été relevé après réintroduction d'une dose cumulée de 126MU-jours de colimycine.

Discussion :

Des épidémies de bactériémies à *P. aeruginosa* ont déjà été rapportées après SE [5] et les souches du sérotype O12 sont reconnues comme fréquemment multirésistantes [6].

L'échec initial de l'antibiothérapie probabiliste du cas n°2, guidée par les données du PBA du cas n°1 plus ancien et de même source, démontre l'importance de réaliser un PBA pour chaque patient devant une souche de PATR, comme cela a été suggéré dans les mucoviscidoses [7].

Ces deux observations soulignent la difficulté d'avoir des résiduelles de colistine supérieures à la CMI de ces souches de PATR, malgré l'utilisation des posologies élevées actuellement recommandées de colimycine [8]. Ceci est d'autant plus gênant que le paramètre pharmacocinétique/pharmacodynamique corrélé à la bactéricidie est l'aire sous la courbe sur CMI [9]. Les posologies de colimycine que l'on peut juger comme initialement trop faible (cas n°1) et non adaptée aux vues des résiduelles (cas n°2) sont liées à une sous estimation de la fonction rénale et une perte de poids majeure respectivement. La colimycine a également été administrée dans notre service de médecine en 3 injections à 3MU après charge à 12MU, alors que certaines données suggèrent une supériorité pharmacocinétique de 2 injections à 4,5MU unités sur 12 heures chacune après dose de charge [10]. L'efficacité clinique partielle de l'antibiothérapie dans ces deux observations plaide par contre pour une réduction agressive de l'inoculum bactérien par des moyens non médicamenteux comme la chirurgie ou un drainage per cutané.

Nous rapportons enfin un vraisemblable effet neurotoxique de la colimycine à type de bradypnée, après une dose cumulée de 363MU-jours lors d'une cure de 39 jours, sans récurrence lors d'une cure ultérieure de colimycine plus courte (126MU-jours sur 14 jours). Il n'y a pas à notre connaissance de données analogues dans la littérature.

Conclusion :

Nous rapportons deux cas de bactériémies à PATR sur angiocholite après SE traitées par une polyantibiothérapie incluant de la colimycine. Cette antibiothérapie a été couplée à des moyens non médicamenteux de réduction de l'inoculum bactérien, du fait d'une incapacité à stériliser les prélèvements malgré adaptation de l'antibiothérapie selon les données du PBA. Cette incapacité à stériliser les prélèvements doit être interprétée sous réserve des difficultés à obtenir des résiduelles de colistine supérieures à la CMI des PATR malgré des posologies élevées de colimycine.

Références :

1- Barbier F, Wolff M. Multirésistance chez *Pseudomonas aeruginosa* : vers l'impasse thérapeutique? Med Sci (Paris) 2010;26:960-68.

2- European antimicrobial resistance surveillance system-EARSS annual report 2008.

<http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS->

Net/Documents/2008_EARSS_Annual_Report.pdf (accédé le 29 mars 2012).

3- Sanchez A, Gattarello S, Rello J. New treatment options for infections caused by multiresistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* and other non fermenting gram negative bacilli. *Semin Respir Crit Care Med* 2011;32:151-8.

4- Gobin P, Lemaître F, Marchad S, Couet W, Olivier JC. Assay of colistin and colistin methanesulfonate in plasma and urine by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:1941-8.

5- Struelens MJ, Rost F, Deplano A, Maas A, Schwam V, Serruys E et al. *Pseudomonas aeruginosa* and *Enterobacteriaceae* bacteremia after biliary endoscopy : an outbreak investigation using DNA macrorestriction analysis. *Am J Med* 1993;95:489-498.

6- Bert F, Lambert-Zechovsky N. Antibiotic resistance patterns in *Pseudomonas aeruginosa*: an 8-year surveillance study in a French hospital. *Int J Antimicrob Agents* 1997;9:107-112.

7- Lang BJ, Aaron SD, Ferris W, Hebert PC, Mc Donald ME. Multiple combination bactericidal antibiotic testing for patients with cystic fibrosis infected with multiresistant strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2241-45.

8- Haute autorité de santé. Avis de la commission de transparence du 26 novembre 2008. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-12/colimycine_-_ct-4947.pdf (consulté le 29 mars 2012).

9- Dudhani RV, Turnidge JD, Coulthard K, Milne RW, Rayner CR, Li J et al. Elucidation of the pharmacokinetic/pharmacodynamic determinant of colistin activity against *Pseudomonas aeruginosa* in murine thigh and lung infection models. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:1117-1124.

10 Dalfino L, Puntillo F, Mosca A, Monno R, Spada ML, Copolecchia S et al. High Dose, Extended-Interval Colistin Administration in Critically Ill Patients: Is this the Right Dosing Strategy? A Preliminary Study . *Clin Infect Dis*. 2012 ;54:1720-6.

Légende des figures :

Figure 1: Cinétique des dosages de colistine et de la créatininémie pour les 2 cas.

Dosage de colimycine par spectroscopie de masse en tandem après chromatographie liquide (LC/MS/MS) [4].

Pic colistine : dosage 1 heure après injection. Colistine résiduelle : dosage juste avant injection.

CMI : concentration minimale inhibitrice (E-test).

Posologie colimycine cas n°1 : 1,2 millions d'unités (MU) J3 (clairance 9 ml/min mdrd) ; 0,6MUX3/jour (J8-J12) (clairance 15ml/min mdrd) ; 0,8MUX3/jour (J12-J15) (clairance 41ml/min mdrd) ; 2.4MUX2/jour (J15-J29) (clairance 65 ml /min mdrd) ; 2MUX3/jour (J29-J33).

Figure 1 : Kinetics of colistin and creatinine in both cases.

Colistin methanesulfonate concentration determination by liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC/MS/MS) [4].

Colistin peak concentration determined 1 hour after injection. Colistin residual concentration determined just before next injection.

CMI : Minimal inhibitory concentration (E-Test)

Colistin methanesulfonate dosage in case n°1 : 1,2 Million Unit (MU) day 3 ; 0,6 MU tid (day8-day 12) ; 0,8 MU tid (day 12-day 15) ; 2,4MU bid (day 15-day29) ; 2MU tid (day 29-day 33).

Figure 2 : Evolution scanographique de l'abcès du segment IV.

Figure 2 : Ct scans showing resorption of the liver abscess involving segment IV.