

RIFAMPICINE-COLISTINE INTRAVEINEUSE POUR LE TRAITEMENT DES INFECTIONS À ACINETOBACTER BAUMANNII MULTIRÉSISTANT

RIFAMPICIN AND COLISTIN IN THE TREATMENT OF INFECTIONS FROM MULTIRESISTANT ACINETOBACTER BAUMANNII

W. Naija*, H. Chemchikh*, I. Farhat*,
O. Bouallegue**, M. Toumi*,
B. M'barek*, A. Ben Salma*,
S. Chelbi*, A. Chaouch*, R. Saïd*

*Service d'Anesthésie Réanimation CHU Sahloul Sousse

**Service de Microbiologie CHU Sahloul Sousse

Correspondance :

Dr Naija Walid
Service d'anesthésie réanimation.
Hôpital Sahloul Sousse.
Tel : 96 162 001, Fax : 73 367 451
Email : walidnaija@yahoo.fr

Résumé :

Les infections nosocomiales à *Acinetobacter baumannii* sont responsables d'une augmentation de la mortalité et d'une majoration de la durée d'hospitalisation. L'imipénème a constitué pendant des années le traitement des infections à *Acinetobacter baumannii*, cependant l'émergence de résistances vis-à-vis de cette molécule dans de nombreux centres hospitaliers constitue un important challenge thérapeutique. La bonne sensibilité de ce germe in vitro à la colistine, sensiblement augmentée par l'association de la rifampicine a favorisé l'utilisation intraveineuse de ces antibiotiques in vivo. Nous rapportons notre expérience concernant l'association rifampicine-colistine pour le traitement des infections à *Acinetobacter baumannii* multiresistant dans l'unité de réanimation chirurgicale du CHU Sahloul de Sousse.

Mots clés : *Acinetobacter baumannii* – Resistance – Infection – Antibiotic.

Abstract:

Nosocomial infections by *Acinetobacter baumannii* are responsible for an increase in mortality and the duration of hospitalization. Imipenem represented during many years the "Gold standard" in the treatment of infections due to *Acinetobacter baumannii*, however the emergence of resistances to this molecule in many hospitals constitutes a significant therapeutic challenge. The good sensitivity of this germ in vitro to colistine, increased by the association of rifampicine supported the intravenous use of these antibiotics in vivo. We report our experience with rifampicine-colistine association for the treatment of infections due to *Acinetobacter baumannii* multiresistant in the surgical resuscitation unit of the CHU Sahloul of Sousse.

Key words: *Acinetobacter baumannii* – Resistance – Infection – Antibiotic.

I - INTRODUCTION

Acinetobacter baumannii (*A. baumannii*) est l'un des germes les plus incriminés dans les infections nosocomiales dans le monde entier [1, 2, 3]. Ce germe présente une résistance aux β -lactamines modernes non carbapénèmes, aux aminoglycosides et aux fluoroquinolones [4, 5]. L'imipénème a été pendant des années considéré comme « Gold standard » dans le traitement des infections à *A. baumannii* [6]. Depuis quelques années, une émergence d'*A. baumannii* multirésistant a été notée dans de nombreux pays [1, 6, 8, 9] et en particulier dans notre structure hospitalière où le pourcentage de résistance de ces souches est passé de 44 % en 2002 à 51,5 % en 2004, ces souches ont un seul profil génotypique témoignant d'une dissémination clonale du même germe au sein des différents services de l'hôpital et sur plusieurs épisodes épidémiques [10]. La bonne sensibilité de ce germe in vitro à la colistine, sensiblement augmentée par l'association de rifampicine a favorisé l'utilisation intraveineuse de ces antibiotiques in vivo [1, 9, 11, 12]. Les premières constatations de Montero et al [13] sur modèle animal plaident en faveur de cette association. Cependant l'expérience clinique de cette association reste limitée. Nous rapportons notre expérience concernant l'association rifampicine-colistine pour le traitement des infections à *A. baumannii* multirésistant dans l'unité de réanimation chirurgicale du CHU Sahloul de Sousse.

II - PATIENTS ET MÉTHODES

- **Etude** : il s'agit d'une étude prospective qui porte sur une série de patients hospitalisés au service d'anesthésie réanimation du CHU Sahloul de Sousse ayant développé au cours de leur hospitalisation une infection à *A. baumannii* multirésistant traités par rifampicine-colistine avec ou sans imipénème.
- **Sélection des patients** : Tous les patients présentant une infection à *A. baumannii* sensible uniquement à la colistine et à la rifampicine ayant bénéficié d'une antibiothérapie comportant rifampicine-colistine par voie intraveineuse ont été sélectionnés. Les patients présentant une insuffisance rénale aiguë ou chronique

ont été exclus, de même que les patients considérés comme ayant une colonisation.

- **Souches bactériennes et sensibilité aux antibiotiques** : l'identification de ces souches provenant de divers prélèvements a été réalisée par les techniques conventionnelles de bactériologies et l'étude de leur sensibilité aux antibiotiques a obéi aux recommandations du Comité de

nos patients était de 52 ans (extrêmes 21-93 ans). Ils ont tous développé au cours de leur hospitalisation un sepsis grave à *A. baumannii* résistant à l'imipénème. *A. baumannii* a été isolé trois fois sur prélèvement distal protégé au niveau pulmonaire, deux fois dans du pus péritonéal, deux fois dans le cadre d'une infection sur cathéter central. Pour tous les patients précédemment cités toutes les

Tableau I : Infection à *Acinetobacter baumannii* multirésistant chez 8 patients de Réanimation.
Table I : multiresistant *Acinetobacter baumannii* infection at 8 patients in intense care unit

| Patient | Sexe | Age | Motifs d'admission | Site infectieux | Antibiothérapie | Durée (j) | Evolution | Effets indésirables |
|---------|------|-----|--------------------|---------------------------|-----------------|-----------|-----------|-------------------------|
| 1 | F | 60 | Traumato | HC positive et Cathéter | Rifa-Coli | 10 | Favorable | Aucun |
| 2 | F | 46 | Traumato | HC positive et Cathéter | Rifa-Coli-Imip | 7 | Favorable | Aucun |
| 3 | M | 21 | Traumato | HC positive et PDP | Rifa-Coli | 10 | Favorable | Aucun |
| 4 | M | 53 | Pancréatite | HC positive et Abdominal | Rifa-Coli-Imip | 20 | Fatale | Aucun |
| 5 | F | 53 | PPO | HC positive et Abdominal | Rifa-Coli-Imip | 15 | Favorable | Créat = 135 μ mol/l |
| 6 | M | 47 | Traumato | HC positive et Pulmonaire | Rifa-Coli | 10 | Favorable | Aucun |
| 7 | M | 93 | AVC | HC positive et Pulmonaire | Rifa-Coli-Imip | 10 | Favorable | Créat = 153 μ mol/l |
| 8 | M | 45 | Traumato | Urinaire | Rifa-Coli | 11 | Favorable | Aucun |

Rifa : Rifampicine, Coli : Colistine, Imip : Imipénème, M : masculin, F : féminin, Créat : Créatinine plasmatique, PPO : péritonite postopératoire, HC : Hémo-culture, PDP : prélèvement distale protégé

l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie CA-SFM [14]

- **Modalités de traitement** : Les patients sélectionnés ont bénéficié de l'administration de rifampicine, 600 mg/j en IVL en une seule prise, et de colistine, 1 million d'unités toutes les 6 heures en IVL. Une surveillance de la fonction rénale et hépatique a été effectuée. L'efficacité thérapeutique a été jugée sur des critères cliniques (disparition des signes cliniques d'infection), biologiques et bactériologiques.

III - RÉSULTATS

Depuis août 2005 jusqu'à décembre 2006, 8 patients ont bénéficié d'une antibiothérapie par rifampicine-colistine pour infection à *A. baumannii* multirésistant. La moyenne d'âge de

hémocultures étaient positives au même germe.

Par ailleurs, un de nos malades avait développé une infection urinaire bactériologiquement confirmée à *A. baumannii* (tableau I).

Tous les patients avaient une prescription d'imipénème et d'aminoside de façon empirique dès le diagnostic de l'infection pour couvrir les bacilles à Gram négatif avant la confirmation bactériologique. La durée moyenne de traitement par rifampicine-colistine était de 11 jours (extrêmes de 7-20 jours). Une altération modérée et transitoire de la fonction rénale a été observée chez deux malades sachant qu'elle était normale chez tous les patients avant le début du traitement. Aucun autre effet indésirable n'a été observé. Sept de nos patients ont évolué favorablement de cette infection alors qu'un seul patient a présenté un choc septique qui lui a été fatal.

IV - DISCUSSION

Les infections nosocomiales à *A. baumannii* sont responsables d'une augmentation de la mortalité [2, 15] et d'une majoration de la durée d'hospitalisation ainsi que de son coût. L'imipénème a constitué pendant des années le « Gold standard » dans le traitement des infections à *A. baumannii* [6], cependant l'émergence de résistances vis-à-vis de cette molécule dans de nombreux centres hospitaliers y compris le notre constitue un important challenge thérapeutique [2, 3, 16, 10].

L'*A. baumannii* garde encore une bonne sensibilité in vitro à la colistine [3]. En revanche sa diffusion médiocre au niveau du tissu pulmonaire et sa néphrotoxicité ont fait que ce produit a été délaissé pendant des années [9, 17]. La colistine par voie veineuse a été utilisée avec succès par Jiminez et al. pour le traitement d'une méningite à *A. baumannii* [18] puis pour diverses autres infections nosocomiales [19].

L'étude de Montero et al. se rapportant à l'efficacité de la colistine dans le traitement des infections pulmonaires à *A. baumannii* est l'une des rares études publiées [13]. En 2004, Michalopoulos et al. [20] ont recommandé l'utilisation de la colistine pour le traitement des infections dues à des bacilles à Gram négatif multirésistants. Toutes ces études ont montré l'efficacité de l'utilisation de la colistine en monothérapie. In vitro, la rifampicine est active sur *A. baumannii*, cette activité est plus importante en association avec la colistine [11, 12]. Cette association a été prescrite par Motaouakkil et al pour traiter des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique à *A. baumannii* multirésistant [17] et par Petrosilli et al [21]. La colistine, utilisée seule est active sur *A. baumannii* pendant les six premières heures suivant l'administration, délai au-delà duquel on observe une recroissance des germes, ce phénomène est nettement inhibé par l'adjonction de la rifampicine [11, 12]. Récemment, des études in vitro ont suggéré une hétérorésistance de certain phénotype d'*A. baumannii* à la colistine [22, 23]. Lorsque la rifampicine est indiquée pour le traitement d'un *A. baumannii* multirésistant, un éventuel développement de résistances doit être pris en considération. Contre les bacilles à Gram positif, la rifampicine

ne doit pas être utilisée en monothérapie en raison de l'émergence rapide des mutants résistants. Les bacilles à Gram négatif semblent aussi être capable de développer des résistances précoces à la rifampicine [12]. Ainsi, trois associations semblent être recommandées : rifampicine - aminoglycoside, rifampicine - colistine et rifampicine - imipénème [13]. Dans notre série, l'imipénème a été associée avec la rifampicine et la colistine dans les cas de sensibilité intermédiaire à la première molécule. D'autres études aideront à identifier l'association la plus bénéfique qui permettra aussi de prévenir la survenue de résistances.

L'association rifampicine-colistine n'est pas dénuée d'effets indésirables. Les soucis majeurs sont en rapport avec la colistine. La toxicité de la colistine est essentiellement rénale [20]. Dans une étude publiée en 1970 relatives à des patients traités par colistine, l'insuffisance rénale était réversible dans 20,2% des 288 cas [24]. La néphrotoxicité de la colistine aurait même été surestimée d'après les données d'un travail récemment conduit [25]. Dans deux travaux menés exclusivement sur des patients hospitalisés en réanimation, ayant reçu des doses de 3 x 106 UI de colistine intraveineuse administrées toutes les huit heures, l'incidence de néphrotoxicité était respectivement de 18,6% et 14,3% [20], par contre dans le travail mené par Kallel et al [26], il a été montré une bonne tolérance rénale chez les patients traité par colistine seul. Dans notre série, nous avons constaté une élévation transitoire et modérée des chiffres de créatinine sanguine, chez deux patients, totalement réversible après l'arrêt du traitement. Cependant, le dysfonctionnement rénal ne doit pas être attribué uniquement à l'utilisation de colistine, il est le plus souvent multifactoriel. Le développement d'un choc septique ou d'une défaillance multi viscérale est aussi incriminé dans la genèse d'une insuffisance rénale. Ceci est à prendre en considération car l'instauration d'un traitement par colistine pourrait coïncider avec la présence d'une insuffisance rénale due à un choc septique. Les facteurs favorisant la survenue d'insuffisance rénale sont l'âge avancé, le sepsis sévère, la chirurgie majeure, le syndrome de bas débit cardiaque et l'hypovolémie [20].

Notre travail comporte des limites : (i)

l'échantillon est réduit ; (ii) ce travail ne permet pas d'élucider la contribution réelle de la colistine dans la survenue d'une insuffisance rénale ; (iii) notre étude ne comporte pas de groupe contrôle où des patients infectés par *A. baumannii* multirésistant qui auraient bénéficié d'un traitement classique par imipénème - aminoglycosides. Cependant, il semblerait que l'association colistine - rifampicine soit une alternative thérapeutique pour des patients infectés par *A. baumannii* multirésistant.

V - CONCLUSION

Il s'agit de notre première expérience clinique d'utilisation de la rifampicine associée à la colistine intraveineuse dans le traitement des infections nosocomiales dues à *A. baumannii* multirésistant. Malgré le nombre limité de patients et l'absence de groupe contrôle les résultats semblent être encourageants et incitent à une étude plus large visant en particulier à vérifier l'innocuité de la colistine aux doses habituellement prescrites.

Références

- 1- Munoz-Price LS, Weinstein RA. *Acinetobacter* infection. *N Engl J Med* 2008 ; 358: 1271-81.
- 2- Basustaoglu AC, Kisa O, Sacilik SC, ozyurt M, Yildiran ST. *Epidemiological characterization of hospital-acquired Acinetobacter baumannii* isolates from a 1500-bed teaching hospital by phenotypic and genotypic methods. *J Hosp Infect* 2001 ; 47 (3): 246-7.
- 3- Manikal VM, Landman D, Saurina G, Oydna E, Lal H, Quale J. *Endemic carbapenem-resistant Acinetobacter species in Brooklyn, New York: Citywide prevalence, interstitial spread, and relation to antibiotic usage.* *Clin Infect Dis* 2000 ; 31 (1): 101-6.
- 4- Appleman MD, Belzberg H, Citron DM et al. *In vitro activities of non traditional antimicrobials against multiresistant Acinetobacter baumannii strains isolated in an intensive care unit outbreak.* *Antimicrob Agents Chemother* 2000 ; 44 (4): 1035-40.
- 5- Ruiz J, Nunez ML, Perez J, et al. *Evolution of resistance among clinical isolates of Acinetobacter over a 6 year period.* *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999 ; 18 (4): 292-5.

- 6- Fierobe L, Lucet JC, Decré D et al. An outbreak of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in critically ill surgical patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001 ; 22 (1): 35–40.
- 7- Bou G, Cervero G, Dominguez MA, Quereda C, Martinez-Beltran J. Characterization of a nosocomial outbreak caused by a multiresistant *Acinetobacter baumannii* strain with a carbapenem hydrolyzing enzyme: high-level carbapenem resistance in *A. baumannii* is not due solely to the presence of beta-lactamases. *J Clin Microbiol* 2000 ; 38 (9) : 3299–305.
- 8- Forster DH, Daschner FD. *Acinetobacter* species as nosocomial pathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998 ; 17 (2): 73-7.
- 9- Marrakchi Ch. Infection à *Acinetobacter*. *Rev Tun Infectiol*. 2008 ; 2 (2) : 28–30
- 10- Mansour W, Bouallegue O, Jeday S, Naïja W, Boujaafar N. Caractérisation clinico-épidémiologique des infections à *Acinetobacter baumannii* résistant à l'imipénème au CHU Sahloul, Tunisie. *Ann Biol Clin* 2007; 65 (6) : 593-9
- 11- Giamarellou-Bourboulis EJ, Xirouchaki E, Giamarellou H. Interactions of colistin and rifampicin on multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001 ; 40 (3): 117–20.
- 12- Hogg GM, Barr JG, Webb CH. In vitro activity of the combination of colistin and rifampicin against multidrug resistant strains of *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother* 1998 ; 41 (4): 494–5.
- 13- Montero A, Ariza J, Corbella X et al. Antibiotic combinations for serious infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in a mouse pneumonia model. *J Antimicrob Chemother* 2004 ; 54 (6): 1085-91.
- 14- Société Française de Microbiologie. Comité de l'Antibiogramme. Paris, 2008.
- 15- Montero A, Corbella X, Ariza J. Clinical relevance of *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2003 ; 31: 2557–9.
- 16- Rahal JJ, Urban C, Segal-Maurer S. Nosocomial antibiotic resistance in multiple Gram negative species: Experience at one hospital with squeezing the resistance balloon at multiple sites. *Clin Infect Dis* 2002 ; 34 (4): 499–503.
- 17- Motaouakkil S, Charra B, Hachimi A, Nejmi H, Benslama A, Elmdaghri N, Belabbes H, Benbachir M. colistin and Rifampicin in the treatment of nosocomial infection from multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Infection* 2006 ; 53: 274 – 8.
- 18- Jiminez-Mejias ME, Becerril B, Marquez-Rivas FJ, Pichardo C, Cuberos L, Pachon J. Successful treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* meningitis with intravenous colistin sulfomethate sodium. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000 ; 19 (12) : 970-1.
- 19- Levin AS, Barone AA, Penco J 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.
- 20- Michalopoulos AS, Tsiodras S, Rellos K, Mentzelopoulos S, Falgas 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- Petrosillo N, Chinello P, Proietti MF, Cecchini L, Masala M, Franchi C, Venditti M, Esposito S, Nicastrì E. Combined colistin and rifampicin therapy for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infection : clinical outcome and adverse events. *Clin Microbiol Infect* 2005 ; 11 (8) : 682-3.
- 22- Owen RJ, Li J, Nation RL, Spelman D. In vitro pharmacodynamics of colistin against *Acinetobacter baumannii* clinical isolates. *J Antimicrob Chemother* 2007 ; 59: 473-7.
- 23- Li J, Rayner CR, Nation RL, et al. Heteroresistance to colistin in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006 ; 50: 2946-50.
- 24- Koch-Weser J, Sidel VW, Federman EB, Kanarek P, Finer DC, Eaton AE. Adverse effects of sodium colistimethate. Manifestations and specific reaction rates during 317 courses of therapy. *Ann Intern Med*. 1970 ; 72 (6): 857-68.
- 25 - Markou N, Apostolakis H, Koumoudiou C et al. Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multiresistant Gram negative bacilli in critically ill patients. *Crit Care* 2003 ; 7 (5): R78 – 83.
- 26- Kallel H, Hergafi L, Bahloul M, Hakim A, Dammak H, Chelly H, Hamida CB, Chaari A, Rekik N, Bouaziz M. Safety and efficacy of colistin compared with imipenem in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a matched case-control study. *Intensive Care Med* 2007 ; 33 (7): 1162-7.