

Indications des bithérapies, focus sur les aminosides et les associations anti-staphylococciques

Diplôme Universitaire d'Antibiothérapie et Chimiothérapie
Anti-Infectieuse 2022 - 2023 Université de Lille

Dr Benoit Gachet
CH Tourcoing



PLAN

I. Introduction

II. Focus anti-staphylococcique

- Bactériémies CG+ en amas
- Bactériémie SAMS et SARM
- EI SA sur VN et VP

III. Focus aminosides et BGN

- PNA et infection intra abdominales
- PAVM et infection à *Pseudomonas aeruginosa*

IV. Conclusion

3 situations – utilisation d'associations

1. Elargir le spectre
2. Augmenter l'efficacité
 - Bactéricidie (synergie)
 - Etats métaboliques (biofilm)
3. Prévention émergence R
 - Rifampicine, acide fusidique...

Recommandations

- **Elargir spectre :**
 - Infections non documentées avec nécessité de couvrir plusieurs pathogènes
 - Infections graves en probabiliste :
 - PAVM
 - Pneumonies à *Pseudomonas aeruginosa*
 - PNA
 - Infections intra abdominales

Recommandations

- **Augmenter efficacité :**
 - Endocardites
 - *Enterococcus spp.*
 - Valve prothétique/infection sur sonde
 - Relais oral
 - Méningite à *Listeria spp*
 - Dermohypodermite nécrosante,
 - Infection sur matériel prothétique à CG+ ??

Recommandations

- **Prévenir émergence des résistances :**
 - Tuberculose,
 - Infection sur matériel prothétique à CG+

Association associations anti-staphylococciques

Vignette avis

- Vous recevez un appel pour un patient de 60 ans hospitalisé une exploration d'une hyperthermie sans point d'appel infectieux sans signe de gravité.
- Le laboratoire a appelé le clinicien pour une bactériémie à CG+.
- Quelle antibiothérapie initiez-vous ?

Vignette avis

- Vous recevez un appel pour un patient de 85 ans hospitalisé en gériatrie pour chute.
- Il présente une veinite associée à une bactériémie à CG+.
- Quelle antibiothérapie initiez-vous ?

Bactériémie *Staphylococcus aureus*

- Faut-il cibler toujours cibler spécifiquement les SAMS même lorsque l'on utilise une molécule anti SARM ?

Bactériémie *Staphylococcus aureus*

- Rationnel :
 - *Maladies très graves (> 1/3 de décès à M3)*
 - Le **choix initial** de l'ATB est **associé à la survie**
 - En cas de SAMS, le mieux = anti-staphylococcique (**péniM, ou céfazoline**)
 - En cas de SARM, il faut un anti-SARM (vanco)
- **Vancomycine + Bétalactamines anti-staph= optimal sur SAMS & SARM**

Bactériémie *Staphylococcus aureus*

- Bactériémie SAMS

GOLD STANDARD : pénicilline M en IV à forte dose

Oxacilline (BRISTOPEN®) ou cloxacilline (ORBENINE®)

150-200 mg/kg

2-3 semaines

Bactériémie *Staphylococcus aureus*

Table 1. Summary of Published Studies Evaluating Empirical Therapy for Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia

Study	Year	Design	Study Size, No.	Outcome	Vancomycin vs β -Lactam	Result ^a
Vancomycin therapy vs β-lactam therapy^b						
Chang et al [19]	2003	Prospective cohort	505	Bacteriologic failure ^c	19% vs 0%	OR, 6.5 (1.0–53)
Khatib et al [20]	2006	Prospective cohort	120	Overall mortality	27% vs 12%	HR, 2.3 (1.1–4.9)
Stryjewski et al [21] ^d	2007	Prospective cohort	123	Treatment failure	31% vs 13%	OR, 3.5 (1.2–13)
Lodise et al [6] ^e	2007	Retrospective cohort	84	Infection-related mortality	39% vs 11%	OR, 6.5 (1.4–29)
Kim et al [22]	2008	Retrospective case-control	27	Infection-related mortality	37% vs 11%	OR, 3.3 (1.2–9.5)
Schweizer et al [23]	2011	Retrospective	267	30-day in-hospital mortality	20% vs 3%	HR, 4.8 (2.1–11) ^f
Chan et al [24]	2012	Retrospective cohort	293 094	Hospitalization rate	12.5 vs 7.2 ^g	HR, 1.6 (1.2–2.2) ^f
Vancomycin therapy vs vancomycin therapy de-escalated to β-lactam						
Lodise et al [6] ^e	2007	Retrospective cohort	84	Infection-related mortality	33% vs 41%	NS
Schweizer et al [23]	2011	Retrospective cohort	267	30-day in-hospital mortality	20% vs 7%	HR, 3.2 (1–10)
Vancomycin therapy de-escalated to β-lactam therapy vs β-lactam therapy						
Khatib et al [25]	2006	Prospective cohort	168	Persistent bacteremia	56% vs 37%	<i>P</i> = .03
Lodise et al [6] ^e	2007	Retrospective cohort	84	Infection-related mortality	41% vs 11%	Not reported

Bactériémie *Staphylococcus aureus*

Table 1. Summary of Published Studies Evaluating Empirical Therapy for Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia

Study	Year	Design	Study Size, No.	Outcome	Vancomycin vs β -Lactam	Result ^a
Vancomycin therapy vs β-lactam therapy^b						
Chang et al [19]	2003	Prospective cohort	505	Bacteriologic failure ^c	19% vs 0%	OR, 6.5 (1.0–53)
Khatib et al [20]	2006	Prospective cohort	120	Overall mortality	27% vs 12%	HR, 2.3 (1.1–4.9)
Stryjewski et al [21] ^d	2007	Prospective cohort	123	Treatment failure	31% vs 13%	OR, 3.5 (1.2–13)
Lodise et al [6] ^e	2007	Retrospective cohort	84	Infection-related mortality	39% vs 11%	OR, 6.5 (1.4–29)
Kim et al [22]	2008	Retrospective case-control	27	Infection-related mortality	37% vs 11%	OR, 3.3 (1.2–9.5)
Schweizer et al [23]	2011	Retrospective	267	30-day in-hospital mortality	20% vs 3%	HR, 4.8 (2.1–11)
Chan et al [24]	2012	Retrospective cohort	293,094	Hospitalization rate	12.5 vs 7.2 ^g	HR, 1.6 (1.2–2.2)
Vancomycin therapy vs vancomycin therapy de-escalated to β-lactam						
Lodise et al [6] ^e	2007	Retrospective cohort	84	Infection-related mortality	33% vs 41%	NS
Schweizer et al [23]	2011	Retrospective cohort	267	30-day in-hospital mortality	20% vs 7%	HR, 3.2 (1–10)
Vancomycin therapy de-escalated to β-lactam therapy vs β-lactam therapy						
Khatib et al [25]	2006	Prospective cohort	168	Persistent bacteremia	56% vs 37%	<i>P</i> = .03
Lodise et al [6] ^e	2007	Retrospective cohort	84	Infection-related mortality	41% vs 11%	Not reported

Bactériémie *Staphylococcus aureus*

Comparative Effectiveness of Beta-Lactams Versus Vancomycin for Treatment of Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections Among 122 Hospitals

- Cohorte - Multicentrique
- 5784 patients – Mortalité à 30 jours
 - Betalactamine (N=4698) – 14%
 - Vancomycine (N=935) – 12%
- Limite : Betalactamine non spécifique
 - nafcillin (35%), cefazolin (30%), oxacillin (9%)
 - piperacillin/tazobactam (15%), ceftriaxone (14%)

Bactériémie *Staphylococcus aureus*

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 17, 2006

VOL. 355 NO. 7

Daptomycin versus Standard Therapy for Bacteremia
and Endocarditis Caused by *Staphylococcus aureus*

Bactériémie *Staphylococcus aureus*

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 17, 2006

VOL. 355 NO. 7

Daptomycin versus Standard Therapy for Bacteremia
and Endocarditis Caused by *Staphylococcus aureus*

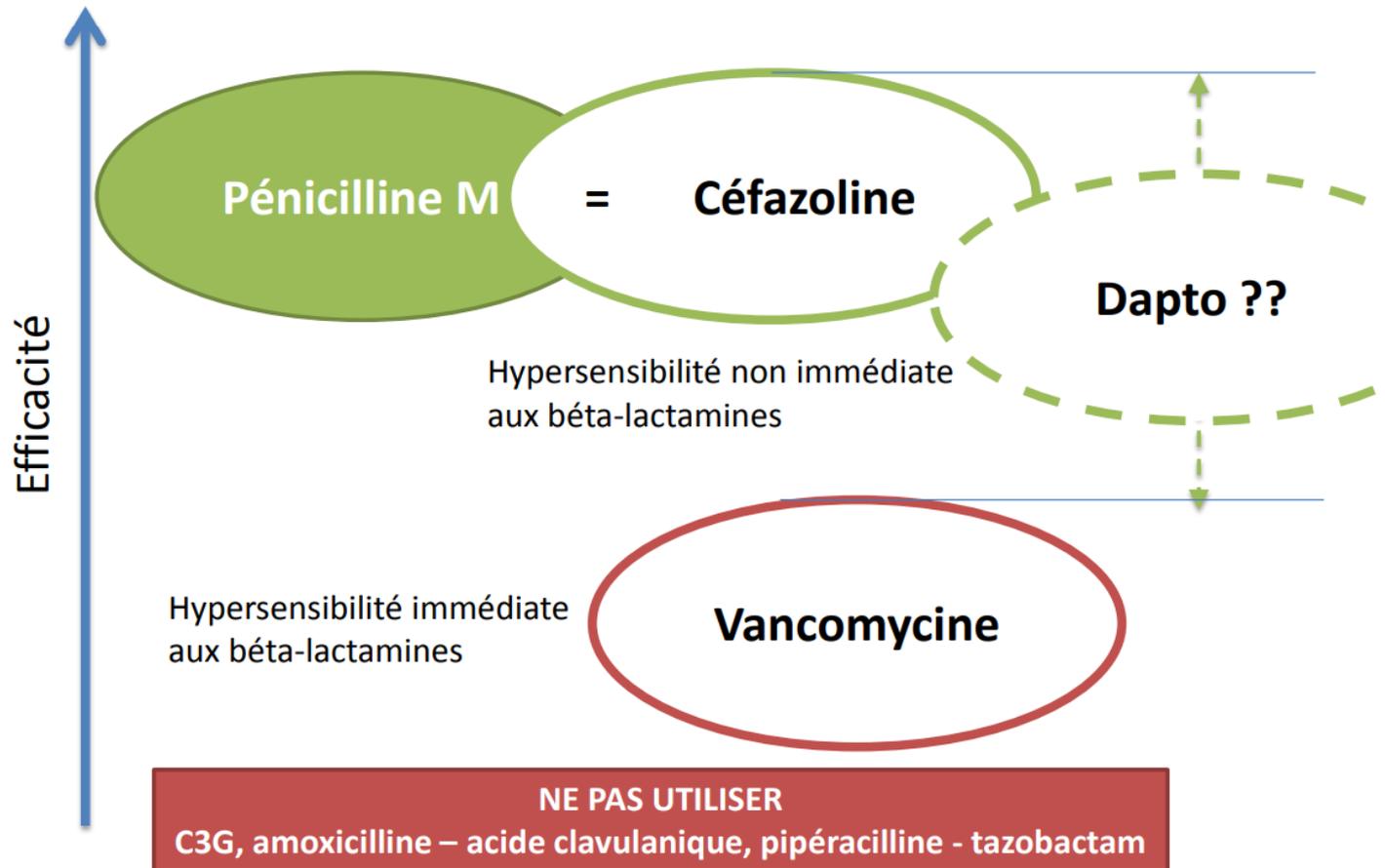
Population : 236 patients, SARM 40%, EI 22%

Traitement :

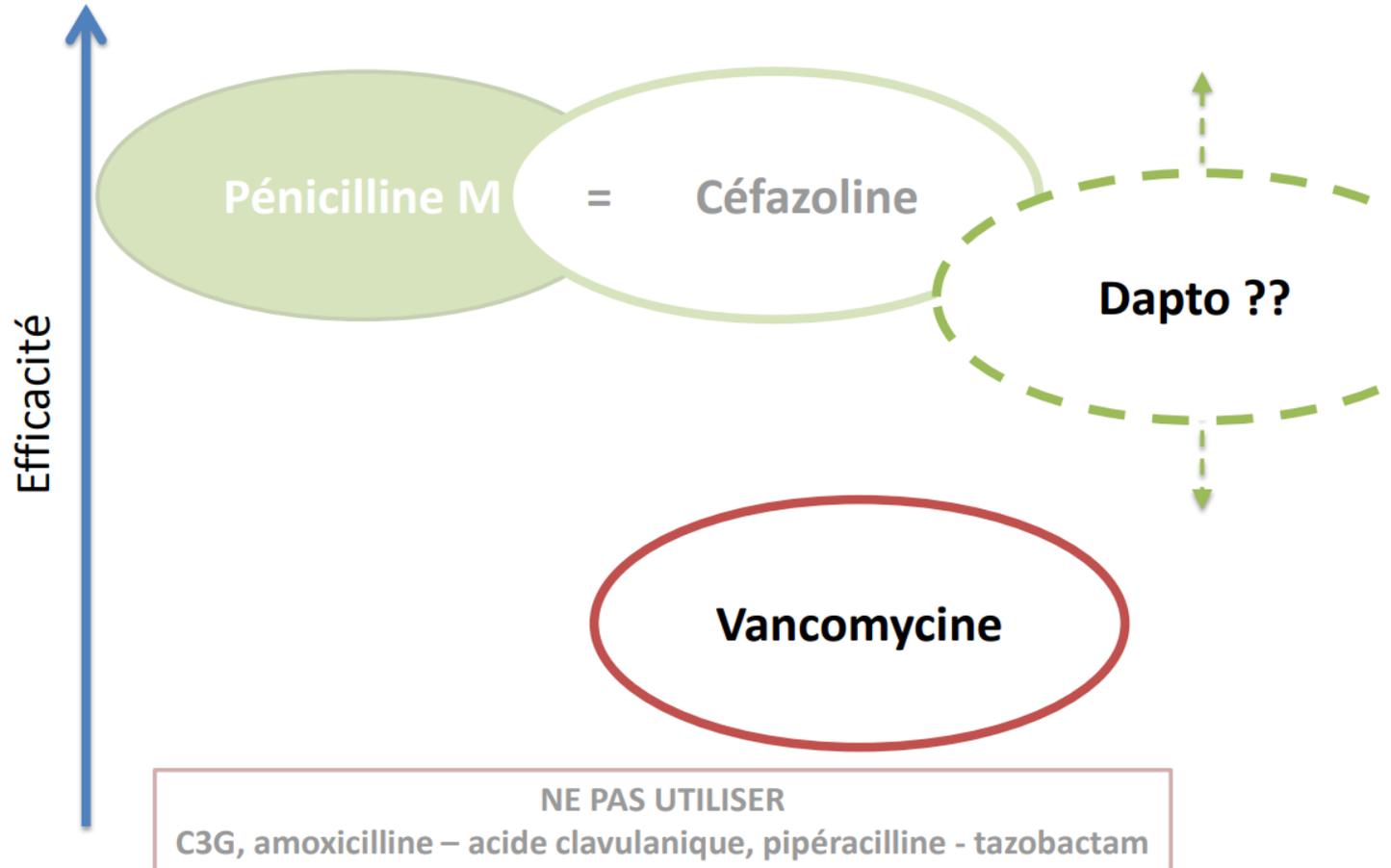
- Daptomycine (6 mg/kg/j)
- Vanco 1g/12h puis selon TR ou péni M (2g/4h)

- NON INFERIORITE (toute bactériémie et MRSA, EI)

Bactériémie à SAMS



Bactériémie à SARM



Faut-il une bithérapie initiale pour les infections graves à *Staphylococcus aureus* ?

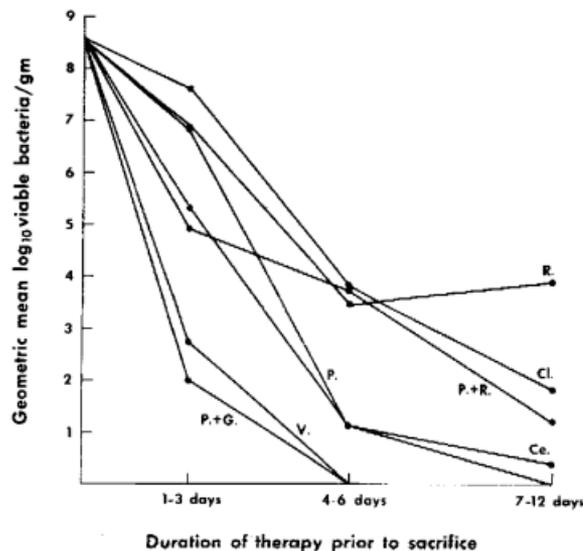


Figure 2. Results of cultures of vegetations from rabbits treated with various antibiotics, expressed as the geometric mean \log_{10} viable *Staphylococcus aureus* per g of vegetation for three treatment periods. R = rifampin, Cl = clindamycin, P = penicillin, Ce = cefazolin, V = vancomycin, G = gentamicin.

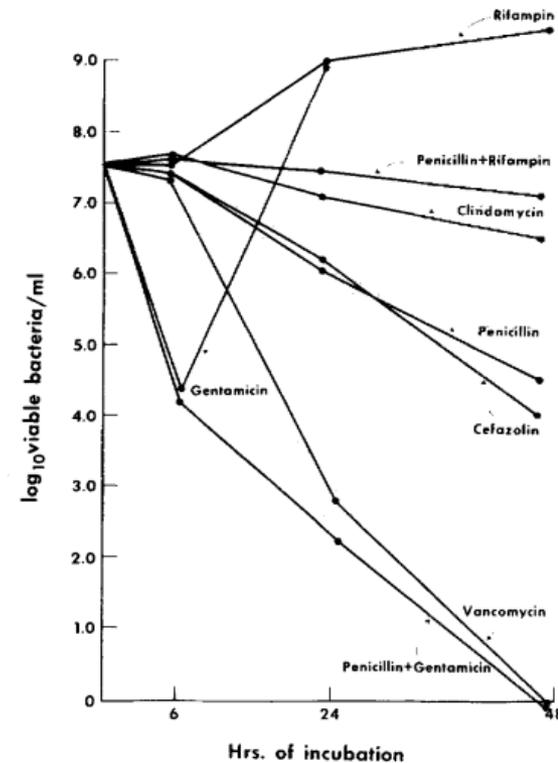


Figure 3. Rate of killing of *Staphylococcus aureus* by antibiotics in broth (rifampin, 2 $\mu\text{g/ml}$; penicillin, 2 $\mu\text{g/ml}$; cefazolin, 2 $\mu\text{g/ml}$; clindamycin, 2 $\mu\text{g/ml}$; vancomycin, 10 $\mu\text{g/ml}$; gentamicin, 0.7 $\mu\text{g/ml}$).

Vignette avis

- Vous recevez un appel pour un patient de 60 ans hospitalisé une exploration d'une hyperthermie sans point d'appel infectieux sans signe de gravité.
- Le laboratoire a appelé le clinicien pour une bactériémie à CG+.
- *Le patient est en sepsis.*
- Quelle antibiothérapie initiez-vous ?

Faut-il une bithérapie initiale pour les infections graves à *Staphylococcus aureus* ?

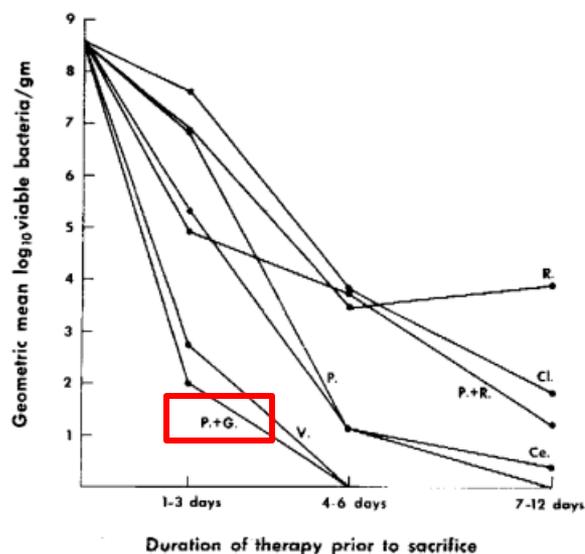


Figure 2. Results of cultures of vegetations from rabbits treated with various antibiotics, expressed as the geometric mean \log_{10} viable *Staphylococcus aureus* per g of vegetation for three treatment periods. R = rifampin, Cl = clindamycin, P = penicillin, Ce = cefazolin, V = vancomycin, G = gentamicin.

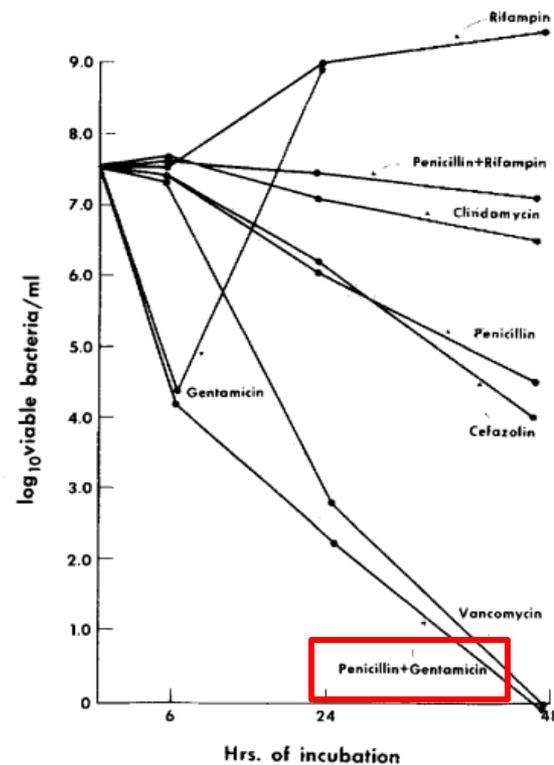


Figure 3. Rate of killing of *Staphylococcus aureus* by antibiotics in broth (rifampin, 2 μ g/ml; penicillin, 2 μ g/ml; cefazolin, 2 μ g/ml; clindamycin, 2 μ g/ml; vancomycin, 10 μ g/ml; gentamicin, 0.7 μ g/ml).

Bactériémie SAMS

- Cohorte VIRSTA
 - Prospective,
 - Observationnelle,
 - France, 2009-2011,
 - 2091 bactériémies

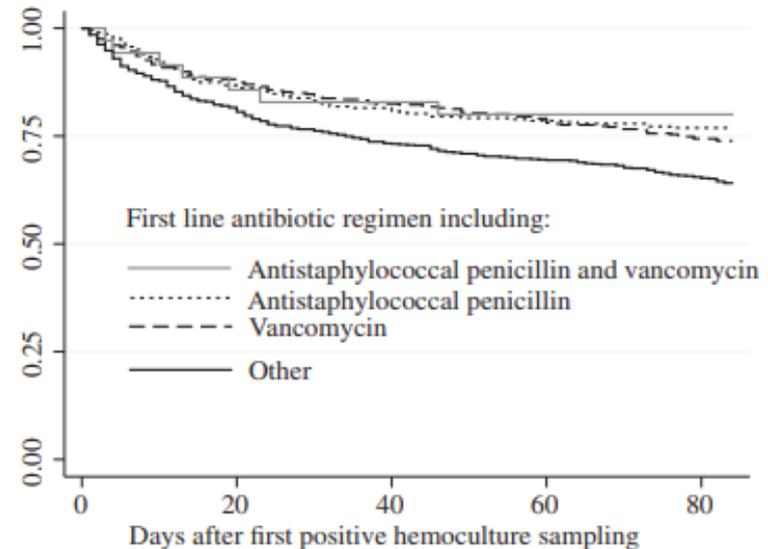
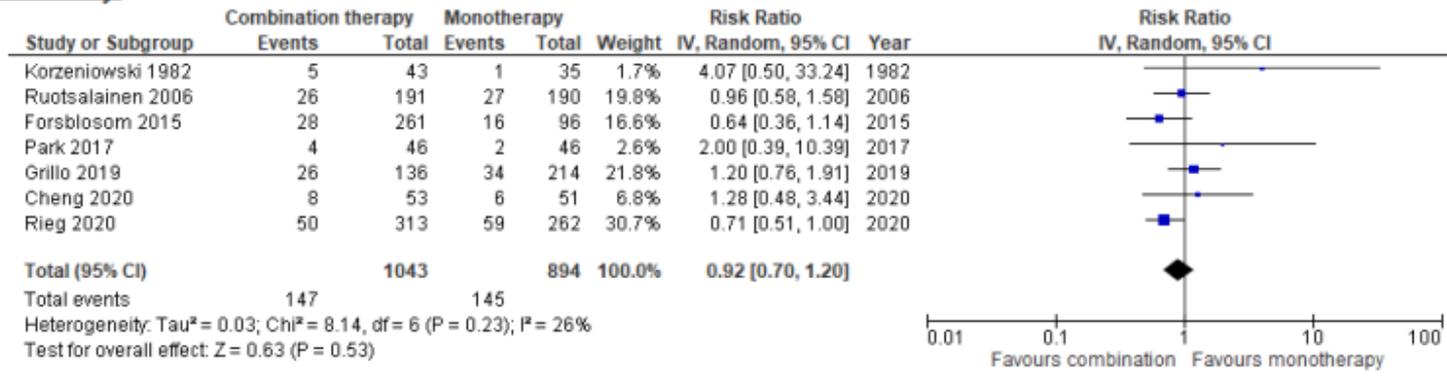


Fig. 1. Kaplan-Meier survival estimates according to first-line antibiotic use in patients with methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) bacteraemia in the VIRSTA study ($n = 1538$). Log-rank test $p < 0.001$. Case-fatality rates at 12 weeks among these first-line antibiotics groups were 20.0% (7/35) for regimens including an antistaphylococcal penicillin and vancomycin, 23.1% (70/303) for regimens including an antistaphylococcal penicillin, 26.1% (106/406) for regimens including vancomycin, and 35.9% (285/794) for any other regimen.

Bactériémie SAMS

30-day mortality



Vignette avis

- Vous recevez un appel pour un patient de 85 ans hospitalisé en gériatrie pour chute.
- Il présente une veinite associée à une bactériémie à CG+
- *Le patient est en sepsis*
- Quelle antibiothérapie initiez-vous ?

Bactériémie SARM

- Etude CAMERA
 - Multicentrique, sans insu, Australie (2011-2014)
 - Bactériémie à SARM
 - Randomisation dans les 48 h après 1^{ère} hémoc+
 - Vancomycine (cc cible > 15 mg/L)
 - Vancomycine + Flucloxacilline (2 g x 4/j x 7 j)
 - Etude pilote (n=60); critère principal = durée bactériémie

Bactériémie SARM

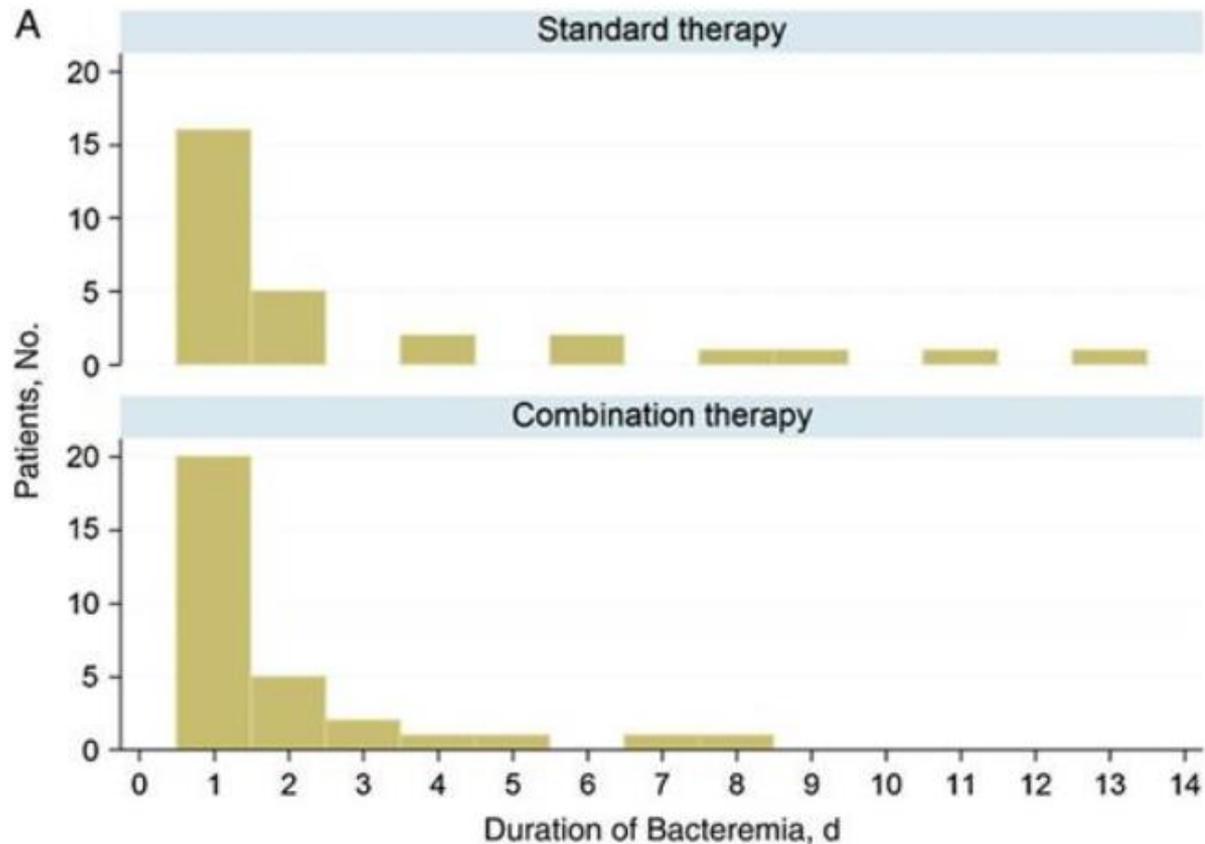
Table 3. Primary Outcome Measure

Population ^a	Duration of Bacteremia, d ^b		Ratio of Means (95% CI)	P Value
	Standard Therapy	Combination Therapy		
ITT population				
Mean (SD)	3.00 (3.35)	1.94 (1.79)	0.65 (0.41–1.02)	.06
Median (IQR)	1 (1–2)	1 (1–4)
Per-protocol population				
Mean (SD)	2.92 (3.37)	1.82 (1.59)	0.62 (0.38–1.01)	.055
Median (IQR)	1 (1–2)	1 (1–4)

Abbreviations: CI, confidence interval; IQR, interquartile range; ITT, intention-to-treat; SD, standard deviation.

Bactériémie SARM

Figure 1.



Bactériémie SARM

Table 4. Secondary Outcomes

Outcome	Patients, No. (%)		Relative Risk (95% CI)	P Value
	Standard Therapy	Combination Therapy		
ITT population				
Hospital mortality rate	5 (17)	5 (16)	0.96 (.48– 1.90)	.91
28 d	5 (17)	5 (16)	0.96 (.48– 1.90)	.91
90 d	6 (21)	5 (16)	0.86 (.46– 1.59)	.65

Bactériémie SARM

- Etude
 - Randomisée
 - Multicentrique, sans insu, 4 pays (2015-2018)
 - Bactériémie à SARM
 - Randomisation dans les 48 h après 1^{ère} hémoc+
 - Vancomycine ou Daptomycine
 - +/- Bétalactamine anti staphylocoque
 - n=352; critère principal = composite incluant mortalité, durée bactériémie, échec

Bactériémie SARM

Table 3. Primary and Secondary Outcomes

Outcomes	No./Total No. (%)		Risk Difference, % (95% CI)	P Value
	Combination Therapy	Standard Therapy		
Primary Outcome^{a,b}				
Primary analysis population	59/170 (35)	68/175 (39)	-4.2 (-14.3 to 6.0)	.42
Per protocol	47/144 (33)	68/175 (39)	-6.2 (-16.7 to 4.3)	.25

Bactériémie SARM

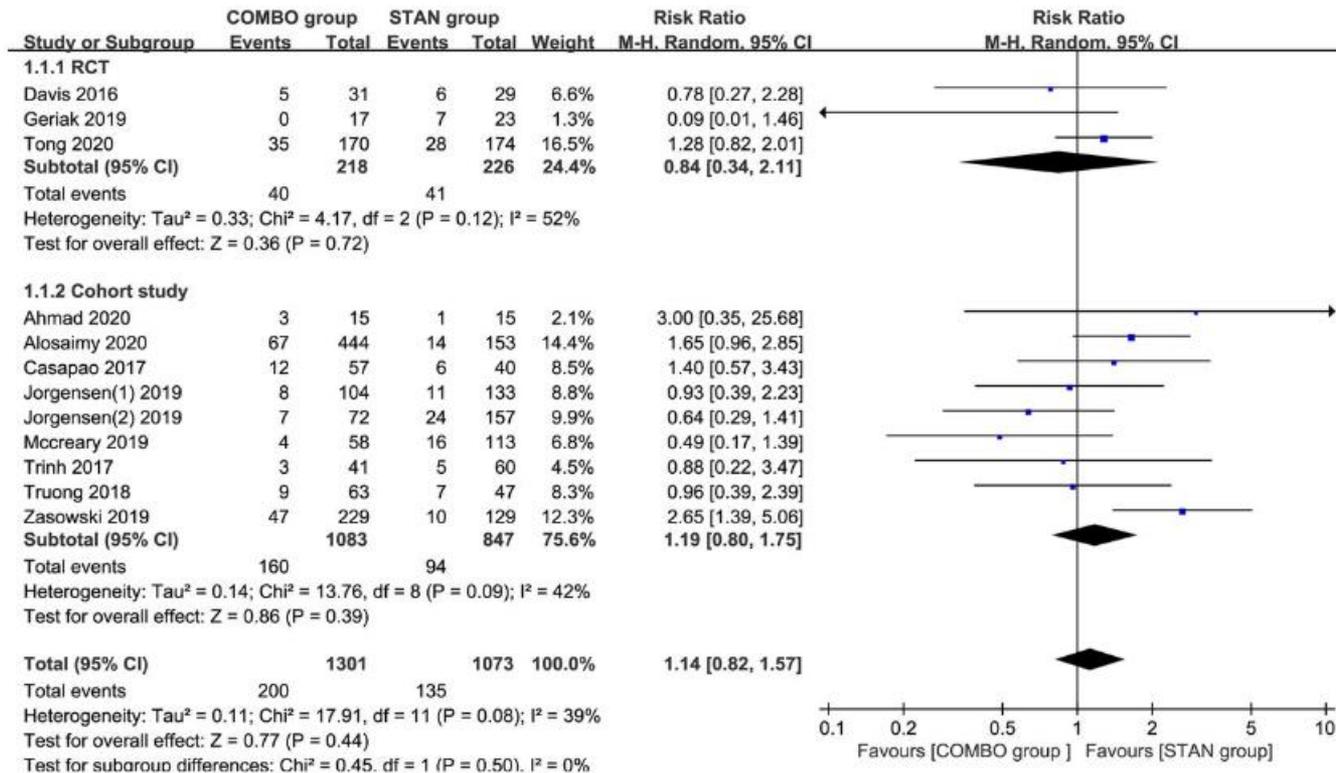


FIG 2 Forest plot of the risk ratio (RR) for crude mortality in patients with MRSA bacteremia.

Vignette avis

- Vous recevez un appel pour un patient de 60 ans hospitalisé une exploration d'une hyperthermie sans point d'appel infectieux sans signe de gravité.
- Le laboratoire a appelé le clinicien pour une bactériémie à CG+.
- *Le bilan d'endocardite retrouve une végétation de 5mm de la valve mitrale sur une valve native.*
- Adaptez-vous votre antibiothérapie ?

Endocardite VN *Staphylococcus aureus*

- **Effectiveness of cloxacillin with and without gentamicin in short-term therapy for right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis. A randomized, controlled trial**
 - Endocardites à *S. aureus* ($n=78$)
 - Nafcilline 2 g x 6/j x 42 j +/- gentamicine 1 mg/kg x 3/j x 14 j
 - Résultats :
 - Aucun bénéfice mortalité ou morbidité
 - Hémocultures négativées 24 h plus tôt avec gentamicine

Endocardite VN *Staphylococcus aureus*

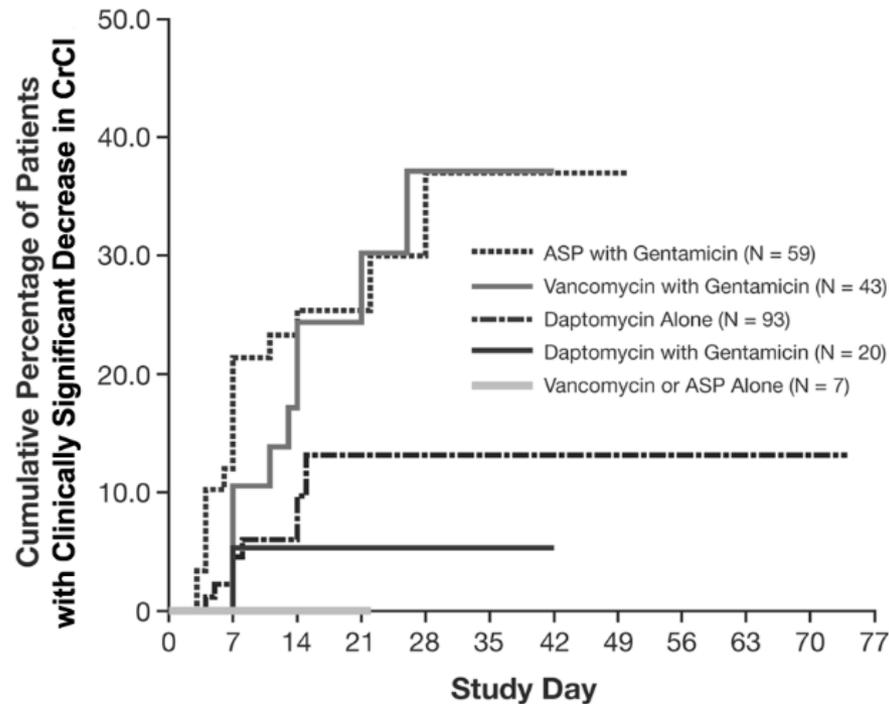


Figure 2. Time to a clinically significant decrease in creatinine clearance (CrCl). ASP, antistaphylococcal penicillin.

Endocardites à staphylocoque : valve native



Antibiotique	Dosage et voie	Durée (semaine)	Commentaires
Valves natives			
Staphylocoque sensible à méticilline			
(Cl)oxacilline ou Céfazoline	150 mg/kg/j, IV, en 6 injections 80-100 mg/kg/j en perfusion continue	4-6	Pas d'indication des aminosides pour l'endocardite à staphylocoques sur valve native
Allergie vraie à la pénicilline sans réaction anaphylactique			
Céfazoline	80-100 mg/kg/j en perfusion continue	4-6	La SPILF et l'AEPEI ne recommandent pas l'usage du céfotaxime dans cette situation
Allergie vraie à la pénicilline avec réaction anaphylactique ou allergie aux céphalosporines ou staphylocoque résistant à méticilline			
Vancomycine	30-60 mg/kg/j, IV en perfusion continue (après dose de charge de 15 à 30 mg/kg)	4-6	Adapter la posologie aux dosages (concentration à l'équilibre = 15-20 mg/l)
Daptomycine	10 mg/kg/j, IV, une fois par jour	4-6	Alternative à la vancomycine pour les endocardites sur valve native surtout si : <ul style="list-style-type: none"> • CMI vancomycine >1 mg/l (daptomycine en bithérapie) ¹ • Echec thérapeutique sous vancomycine (daptomycine en bithérapie) ¹ • Insuffisance rénale non dialysée

1. Prendre avis spécialisé

Vignette avis

- Vous recevez un appel pour un patient de 75 hospitalisé en cardiologie. Un TAVI a été mis en place il y a 3 semaines.
- Monsieur est hospitalisé pour une bactériémie à *Staphylococcus epidermidis* et l'ETO retrouve une végétation sur son TAVI de 7mm.
- Le patient était sous DAPTOMCYINE en probabiliste
- Quelle antibiothérapie mettez-vous en place ?

Endocardite VP *Staphylococcus aureus*

Table 2. Efficacy Outcomes

Study [Reference]	Primary Outcome Definition	Primary Outcome				Relapse/ Recurrence, No. (%)	Hospital LOS, d
		Group 4: BL/Gly Alone, No. (%)	Group 1: Gent + BL/Gly, No. (%)	Group 2: Rif + BL/Gly, No. (%)	Group 3: Rif + Gent + BL/Gly, No. (%)		
Karchmer et al, 1983 [27]	Failure	NR	NR	5/15 (33.3)	2/8 (25)	NR	NR
Karchmer et al, 1983 [24]	Failure	5/10 (50)	3/13 (23.1)	5/15 (33.3)	2/8 (25)	NR	NR
Ramos-Martínez et al, 2018 [26]	1-y all-cause mortality	NR	NR	8/17 (47.1)	38/77 (49.4)	No Gent: 0/17 (0) Gent: 0/77 (0)	NR
Le Bot et al, 2021 [25]	1-y all-cause mortality	NR	25/79 (31.6)	NR	38/101 (37.6)	No Rif: 7/79 (8.9) Rif: 6/101 (5.9)	No Rif: 31.3 ^a Rif: 42.3 ^a

No study reported repeat surgery outcomes. "Failure" was defined as composite of recurrence and death at up to 3 months. Abbreviations: BL, β -lactam; Gent, gentamicin; Gly, glycopeptide; LOS, length of stay; NR, not reported; Rif, rifampin.

^aThis outcome was significantly different between the 2 groups ($P < .001$ by exact t test).

Intérêt de la gentamicine ?

- Espagne (GAMES)
- Janvier 2008 – Septembre 2016
- 3467 patients screenés, 334 PVE à staphylocoque
- 94 patients avec PVE à staphylocoque qui ont reçu Rifampicine + (vanco/ β lactamine):
 - 77 patients (81,9%) ont reçu traitement par aminosides
 - 17 patients (18,1%) n'ont pas reçu d'aminosides
- *S. aureus* 40 cas (42,6%), SCN 54 cas (57,4%)
- 40 décès (40,6%)

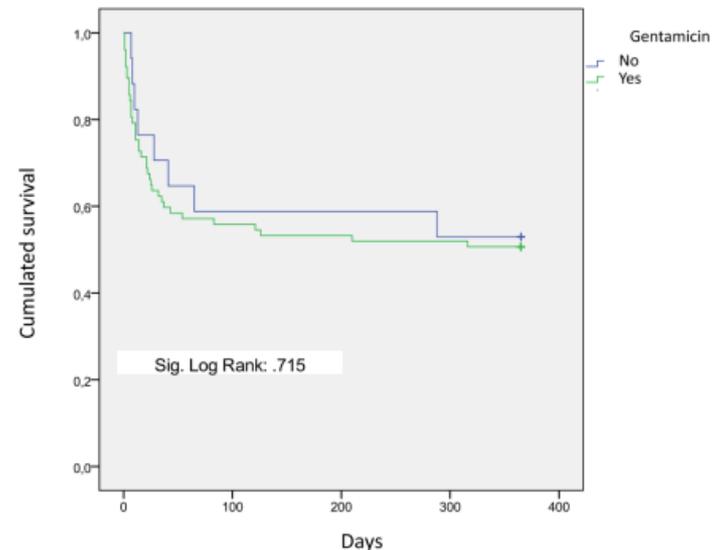


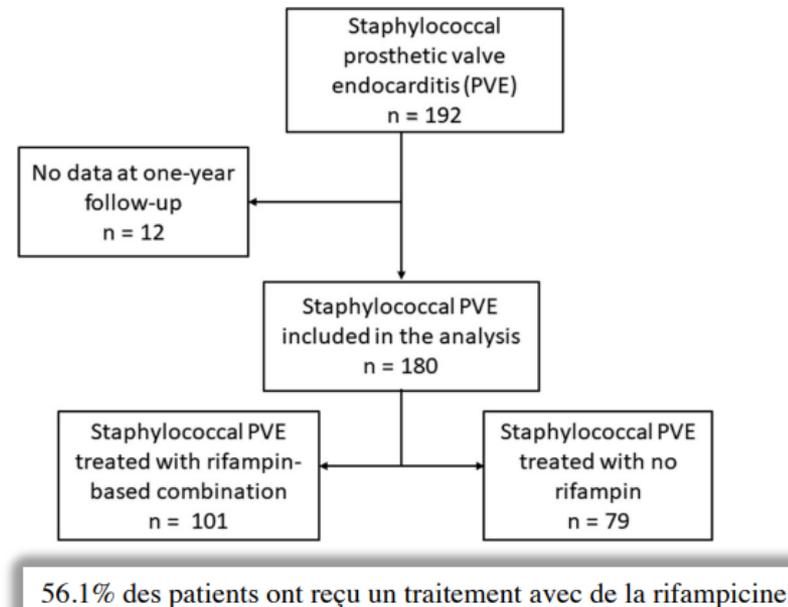
Fig. 2. One-year survival according to therapy with gentamicin in a cohort of staphylococcal prosthetic valve endocarditis (Cox regression model).

Intérêt des aminosides

- Prise en charge du sepsis
- Limiter l'émergence de résistance:
 - Céfazoline - Rifampicine – Daptomycine
- Arrêt du traitement une fois l'inoculum maîtrisé

Intérêt de la rifampicine?

- Etude observationnelle
- PVE à staphylocoque
- 2000-2018
- CJP : mortalité à 1 an
- 3 centres : Brest Nantes Rennes



Intérêt de la rifampicine?

Table 2. Outcomes of 180 Episodes of Staphylococcal Prosthetic Valve Endocarditis Treated With or Without Rifampin

Variable	Total (n = 180)	Rifampin-based Combination (n = 101)	No Rifampin (n = 79)	Odds Ratio (95% CI)	PValue
Mortality					
In-hospital mortality	42 (23.6)	26 (25.7)	16 (20.3)	1.4 (.67–2.77)	.49
6-month mortality	58 (32.6)	36 (35.6)	22 (27.8)	1.4 (.76–2.72)	.34
1-year mortality	63 (35.4)	38 (37.6)	25 (31.6)	1.2 (.66–2.28)	.62
Relapse	13 (7.3)	6 (5.9)	7 (8.9)	.64 (.21–2.02)	.65
Vitamin K antagonist imbalance during endocarditis	21 (33.9)	15 (42.9)	6 (22.2)	2.63 (.85–8.11)	.15
Bleeding complication	23 (12.9)	13 (12.8)	10 (12.7)	1.02 (.42–2.46)	.85
Length of stay, days	37 ± 17.6	42.3 ± 18.6	31.3 ± 14.0	...	<.0001

Quantitative variables are expressed as mean ± standard deviation; qualitative variables are expressed by numbers (%).

Abbreviation: CI, confidence interval.

Place de la rifampicine

- Etudes contradictoires
- Si une bithérapie semble nécessaire,
 - pas de certitude sur la molécule
 - Intérêt d'un essai randomisé+++ (avec RMP/Clinda?)
- Introduction une fois l'inoculum maîtrisé (plus qu'un délai comme recommandé)

Endocardites à staphylocoque : valve prothétique

Antibiotique	Dosage et voie	Durée (semaine)	Commentaires
Valves prothétiques			
Staphylocoque sensible à méticilline			
(Cl)oxacilline ou Cefazoline	150 mg/kg/j, IV, en 6 injections 80-100 mg/kg/j en perfusion continue	6 6	
Avec Rifampicine et Gentamicine ¹	10 mg/kg/j, IV ou PO en 1 ou 2 injections /prises 3 mg/kg/j, IV en 1 injection	6 2	Il est possible de démarrer la rifampicine sans délai En 1 injection/j (réduction toxicité rénale)
Allergie vraie à la pénicilline avec réaction anaphylactique ou allergie aux céphalosporines ou staphylocoque résistant à la méticilline			
Vancomycine ou Daptomycine Avec Rifampicine et Gentamicine ¹	30-60 mg/kg/j IV, en perfusion continue (après une dose de charge de 15 à 30 mg/kg) 10 mg/kg/j, IV, une fois par jour 900 mg (< 70 kg) ou 1200 mg (> 70 kg), IV ou PO en 1 ou 2 injections ou prises 3 mg/kg/j, IV en 1 injection	6 6 6 2	Adapter la posologie aux dosages (concentration à l'équilibre = 15-20 mg/l) Alternative à la vancomycine surtout si : • CMI vancomycine >1 mg/l • Echec thérapeutique sous vancomycine • Insuffisance rénale non dialysée Il est possible de démarrer la rifampicine sans délai En 1 injection/j (réduction toxicité rénale)

1. Fonction rénale et résiduelle sérique de gentamicine (< 1 mg/l) à évaluer 1 fois/semaine

Traitement des PVE à Staphylocoque

Stérilisation de la bactériémie

ATB 1

Gentamicine

ATB 2

Bétalactamine (Céfazoline ou pénicilline M)

Céfazoline

- Données rassurantes sur l'efficacité et effets indésirables moins fréquents
- Effet inoculum : bithérapie à la phase initiale

Aminosides

- Traitement de la phase initiale jusqu'à contrôler l'inoculum
- Prévention de l'émergence de résistance pour certains traitements

Rifampicine

- Intérêt d'un essai thérapeutique
- Introduction une fois l'inoculum maîtrisé: place d'autres molécules?

Relai per os

- Pour des patients sélectionnés
- Bithérapie

Traitement des PVE à Staphylocoque

Stérilisation de la bactériémie



Céfazoline

- Données rassurantes sur l'efficacité et effets indésirables moins fréquents
- Effet inoculum : bithérapie à la phase initiale

Aminosides

- Traitement de la phase initiale jusqu'à contrôler l'inoculum Prévention de l'émergence de résistance pour certains traitements

Rifampicine

- Intérêt d'un essai thérapeutique
- Introduction une fois l'inoculum maîtrisé: place d'autres molécules?

Relai per os

- Pour des patients sélectionnés
- Bithérapie

Question ouverte

- Votre patient de 60 ans avec une bactériémie présente une bactériémie à SAMS persistante à 72 heures.
- Que faites-vous ?

Question ouverte

- Votre patient de 60 ans avec une bactériémie présente une bactériémie à SAMS persistante.
- Que faites-vous ?
 - Intérêt d'une Bithérapie CLOXACILLINE – DAPTOMYCINE ?

Association (avec un aminoside) au cours des infections sévères à bacilles à Gram négatif ?

Bithérapie avec amikacine est recommandée au moins pour les malades les plus graves

Situation	Recommandation
Pyélonéphrite grave	Céfotaxime ou Ceftriaxone + Amikacine
Infection intra-abdominales associée aux soins	Piperacilline-Tazobactam + Amikacine

L'amikacine sauve très souvent la mise si erreur sur la β -lactamine

Tableau 5. *Escherichia coli* : évolution de la sensibilité (%) aux antibiotiques, tous prélèvements cliniques (Réseau REUSSIR)

Antibiotique / Antibiotic	2000 N=16423	2001 N=16011	2002 N=16022	2003 N=16674	2004 N=31831	2005 N=33687	2006 N=34683	2007 N=36041	2008 N=36908	2009 N=37226	2010 N=29581	2011 N=35628	2012 N=38333	2013 N=40317	2014	2015 n=48436	2016 n=42713	2017 n=41206	2018 n=41207
Amoxicilline ou ampicilline	55	54	54	54	54	53	52	50	50	49	48	47	44	45	-	49		50	49
Amoxicilline + clavulanate	65	65	66	68	68	66	66	65	-	64	63	63	59	59	-	69	70,3	75	70
Céphalosporine 1G*	66	64	65	70	67	66	65	66	67	68	67	67	62	64	-	63	71,4	81	89
Céfotaxime	100	99	99	99	98	98	97	97	95	94	92	92	92	92	-	92	96,1	92	92
Imipénème	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	100	100	-	100	100,0	100	100
Gentamicine	97	97	97	96	98	96	95	95	95	95	94	94	94	95	-	95	94,8	95	95
Amikacine	100	100	100	99	99	99	99	99	99	99	98	98	98	98	-	99	99,4	99	99
Cotrimoxazole	79	79	79	78	79	78	77	76	76	76	76	76	75	75	-	76	76,5	77	76
Ciprofloxacine	95	94	93	92	91	90	88	87	86	86	86	85	85	85	-	87	87,2	88	87

- : non disponible / not available

* Céphalosporine 1G : Cefalotine/Cefadroxil/cefalexine

L'amikacine sauve très souvent la mise si erreur sur la β -lactamine

Tableau 5. *Escherichia coli* : évolution de la sensibilité (%) aux antibiotiques, tous prélèvements cliniques (Réseau REUSSIR)

Antibiotique / Antibiotic	2000 N=16423	2001 N=16011	2002 N=16022	2003 N=16674	2004 N=31831	2005 N=33687	2006 N=34683	2007 N=36041	2008 N=36908	2009 N=37226	2010 N=29581	2011 N=35628	2012 N=38333	2013 N=40317	2014	2015 n=48436	2016 n=42713	2017 n=41206	2018 n=41207
Amoxicilline ou ampicilline	55	54	54	54	54	53	52	50	50	49	48	47	44	45	-	49		50	49
Amoxicilline + clavulanate	65	65	66	68	68	66	66	65	-	64	63	63	59	59	-	69	70,3	75	70
Céphalosporine 1G*	66	64	65	70	67	66	65	66	67	68	67	67	62	64	-	63	71,4	81	89
Céfotaxime	100	99	99	99	98	98	97	97	95	94	92	92	92	92	-	92	96,1	92	92
Imipénème	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100	100	100	-	100	100,0	100	100
Gentamicine	97	97	97	96	98	96	95	95	95	95	94	94	94	95	-	95	94,8	95	95
Amikacine	100	100	100	99	99	99	99	99	99	99	98	98	98	98	-	99	99,4	99	99
Cotrimoxazole	79	79	79	78	79	78	77	76	76	76	76	76	75	75	-	76	76,5	77	76
Ciprofloxacine	95	94	93	92	91	90	88	87	86	86	86	85	85	85	-	87	87,2	88	87

- : non disponible / not available

* Céphalosporine 1G : Cefalotine/Cefadroxil/cefalexine

Les aminosides : de gros progrès dans leur maniement

- Dose unique journalière
- Cible de pic de 60 à 80 mg/L
- Durée très courte (en règle une seule dose)



- Efficacité supérieure (selon PK-PD)
- Faible risque de néphrotoxicité
- Pas de résistance adaptative

Les aminosides : de gros progrès dans leur maniement

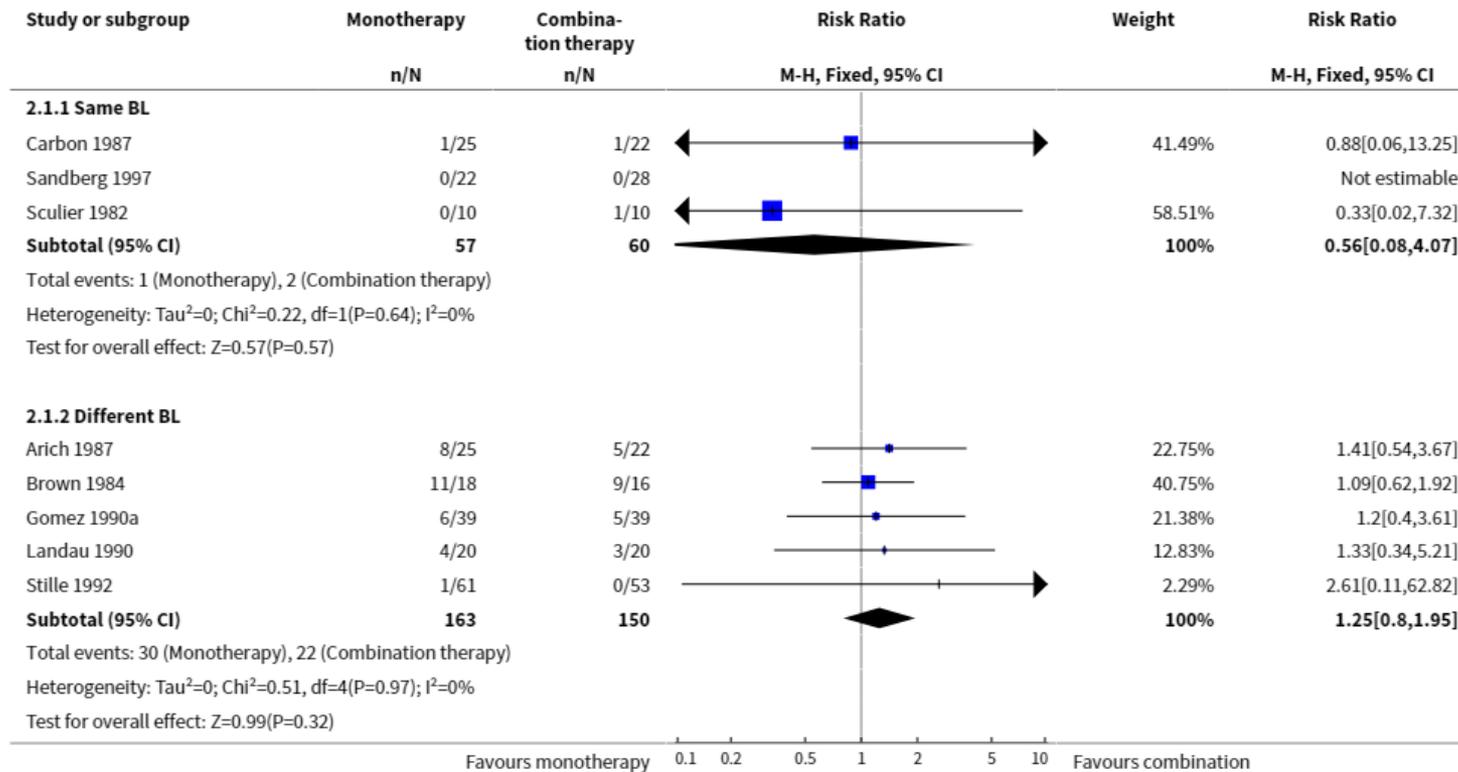
- Dose unique journalière **25-30mg/kg**
- Cible de pic de 60 à 80 mg/L
- Durée très courte (en règle une seule dose)



- Efficacité supérieure (selon PK-PD)
- Faible risque de néphrotoxicité
- Pas de résistance adaptative

Méta-analyse 2014

Analysis 2.1. Comparison 2 Monotherapy versus combination therapy (subgroup analyses), Outcome 1 All-cause mortality (Gram-negative infection).



Pneumonies associées aux soins

R3.2 – Il faut traiter par monothérapie en probabiliste les pneumonies associées aux soins du patient immunocompétent sous ventilation mécanique, en dehors de la présence de facteurs de risque de bactéries multirésistantes, de bacilles à Gram négatif non fermentants*, et/ou de facteurs de risque élevé de mortalité (choc septique, défaillances d'organes)

GRADE 1+, ACCORD FORT

* FdR non-fermentants (*Pseudomonas aeruginosa*...)

- antibiothérapie dans les 90 jours précédant l'épisode de pneumonie
- hospitalisation de plus de 5 jours précédant l'épisode de pneumonie
- séance d'épuration extra-rénale lors du diagnostic de pneumonie
- choc septique, SDRA

<http://sfar.org/pneumonies-associees-aux-soins-de-reanimation/>

Leone Anaesth Crit Care Pain Med 2018

PAVM – Mono vs combinaison

Table 6. Subgroup analysis of patients with difficult-to-treat Gram-negative bacilli on enrollment (*Pseudomonas* species, *Acinetobacter* species, and other multidrug-resistant Gram-negative bacilli)

	Combination Therapy (n = 39)	Monotherapy (n = 17)	Combo/Mono RR (95% CI) ^e
Adequacy of empiric therapy, n (%) ^b	32 (84.2)	3 (18.8)	
Clinical resolution at 28 days, n (%)	20 (51.3)	5 (29.4)	
Microbiological resolution at 28 days, n (%) ^c	25 (64.1)	5 (29.4)	
Duration of mechanical ventilation ^d	10.7 (3.3, .)	15.0 (9.3, .)	
Duration of ICU stay ^d	14.2 (8.1, .)	21.2 (14.1, .)	
Duration of hospital stay ^d	55.0 (33.0, .)	111.4 (27.8, .)	
28-day mortality, n (%)	10 (25.6)	5 (29.4)	
ICU mortality, n (%)	9 (23.1)	5 (29.4)	
Hospital mortality, n (%)	13 (33.3)	7 (41.2)	

<p>Pneumonie tardive ≥ 5 jours</p> <p><i>Ou autre facteur de risque de bacille à Gram négatif non fermentant</i></p>	<p>Béta-lactamine active contre <i>P. aeruginosa</i></p> <p>+ Aminoside ^b ou Fluoroquinolone</p>	<p>Ceftazidime ou Céfépime ou Pipéracilline-tazobactam ou si portage de BLSE ^c Imipenem-cilastatine ou Méropénème + Amikacine ^d ou Ciprofloxacine</p> <p>Si allergie aux Béta-lactamines Aztréonam + Clindamycine</p>	<p>6 g/j</p> <p>4 à 6 g/j</p> <p>16 g/j</p> <p>3 g/j</p> <p>3 à 6 g/j</p> <p>30 mg/kg/j</p> <p>400 mg x 3/j</p> <p>3 à 6 g/j</p> <p>600 mg x 3 à 4/j</p>
--	--	--	--

<http://sfar.org/pneumonies-associees-aux-soins-de-reanimation/> Leone

Anaesth Crit Care Pain Med 2018

Recommandation

- El sur valve prothétiques à SA
- Infections graves à BGN
 - Pyélonéphrite : Betalactamine + Aminosides
 - Infection intra abdominale : Betalactamine + Aminosides
 - PAVM : FR BMR, infection BGN non fermentant, graves
 - Infection pulmonaire grave à *Pseudomonas aeruginosa*
- Faible niveau de preuve
- Bien manier les antibiotiques
 - Rifampicine après diminution de l'inoculum
 - Bonnes doses d'Aminosides – arrêt rapide