

Associations d'antibiotiques dans les Infections Graves



Quelles indications ?
Quels Résultats ?

Pr. Christian Brun-Buisson
Service de Réanimation Médicale
CHU Henri Mondor, Créteil
www.reamondor.aphp.fr

Association vs. monothérapie : Objectifs

1. Obtenir une synergie (variable) et accroître l'effet bactéricide
2. Réduire le risque d'échec par sélection de mutants résistants
3. Elargir le spectre (en traitement empirique « probabiliste »)
4. (réduire la toxicité?)
 - Meilleure efficacité,
 - Améliorer le pronostic?

Association vs. monothérapie : Objectifs

1. Obtenir une synergie (variable) et accroître l'effet bactéricide
2. Réduire le risque d'échec par sélection de mutants résistants
3. Elargir le spectre (en traitement empirique « probabiliste »)
4. (réduire la toxicité)

Les modèles « classiques » de Synergie (1): Entérocoque

- La synergie in vitro et in vivo: le modèle endocardite à entérocoque (id. *Listeria*)
 - Seule démonstration sans équivoque d'une synergie in vitro traduite dans les modèles expérimentaux et en clinique
 - Deux antibiotiques individuellement peu actifs
 - CMI amoxicilline : 2
 - CMI gentamicine: 32-64
 - Des cibles différentes (paroi et PLP, ribosome)
 - Pénétration de l'Ag facilitée par bL
 - Association synergique (FIC index <0,5), avec faibles doses d'Ag
 - Inoculum bactérien élevé (végétations: 10^9 - 10^{10}), mais bactéries « dormantes »
 - Eradication bactérienne supérieure dans les modèles d'endocardites et en clinique (*Moellering, JID 1971*).
- Recommandation AHA: Association 4-6 sem.
 - Association 2 sem. semble aussi efficace (*Olaison, CID 2002*)

Application et extension du modèle endocardite à entérocoque

- De nombreux exemples de synergie in vitro et dans les modèles expérimentaux d'endocardites
 - Strep. viridans (Peni G+ Ag)
 - S.aureus (Peni M + Ag)
 - SCN (Van + Rif + Gen)
- Traduction clinique ?
- Transposabilité des modèles en clinique pour les infections à germes naturellement peu sensibles ou de sensibilité variable ?
 - PSDP
 - Pseudomonas et autres BGN aérobies
 - ...

Données Cliniques dans les endocardites à germes (Gram +) autres que entérocoques

□ Strep. viridans

- PeniG monothérapie 4 sem. Aussi efficace que l'association Peni + Streptomycine (souches sensibles)
- Monothérapie CRO 4 sem. efficace (*Francioli, JAMA 1992*)
- Association permet de **réduire la durée** de traitement de 4 à 2 sem. (*Wilson, JAMA 1981*).
- Equivalence de:
 - CRO seule (4 sem.) vs. CRO-Gen (2 sem.) (*Francioli, CID 1995; Sexton, CID 1998*)
- En pratique : association recommandée seulement **si souche de sensibilité diminuée** (AHA, 1998)

Essais Cliniques dans les endocardites à germes (Gram +) autres que entérocoques

□ *S. aureus*

■ Endocardites gauches

- Naf seule = Naf + Gen (non-RCT; *Sande, Annals 1982*)
 - Négativation des hémocultures plus rapide, mais pas de différence de survie et plus de toxicité)

■ Endocardites droites

□ Equivalence des traitements

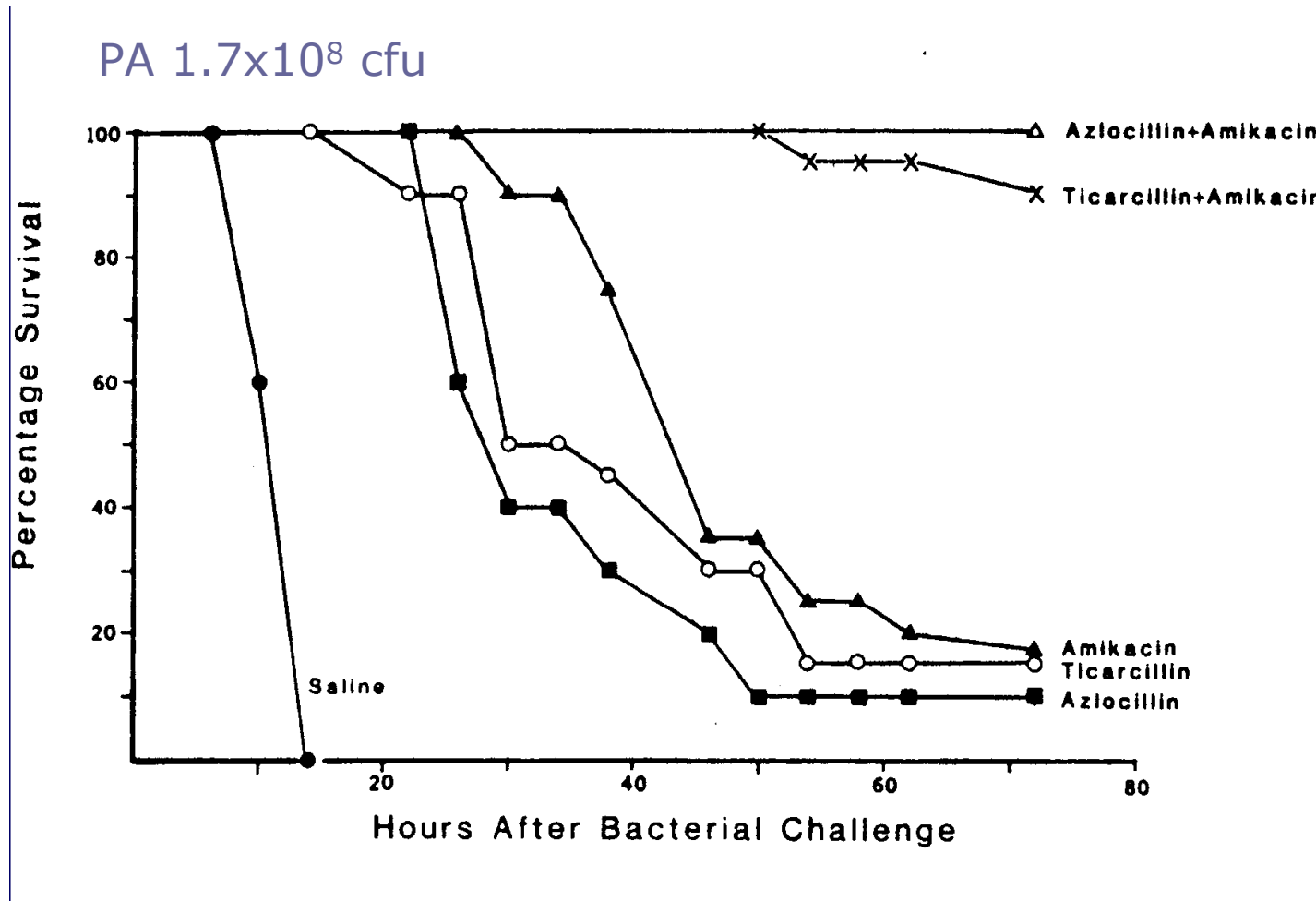
- Monothérapie 4 sem. vs. association 2 sem.+ monoth. 2 sem (*Sande, Annals 1982*)
- Monothérapie 4 sem. vs. association 2 sem. (*Abrams, Annals 1979*)
- Monoth 2 sem. (cloxa) = association cloxa + gen (*Ribera, Annals 1996*)

- En pratique: pas de preuve de supériorité des associations
Recommandation AHA: **association PeniM + Ag les 3-5 premiers jours du traitement** (endocardites G)

Les modèles « classiques » de synergie (2): le neutropénique (Gram -)

- L'éradication bactérienne repose sur les seuls antibiotiques
- Bactéricidie indispensable
- Renforcée par une association (synergique)
- *D'autant que les antibiotiques sont intrinsèquement peu actifs individuellement*

Effect of Combined Antimicrobial Therapy on Survival of Neutropenic Rats Challenged Intraperitoneally with *P. aeruginosa*

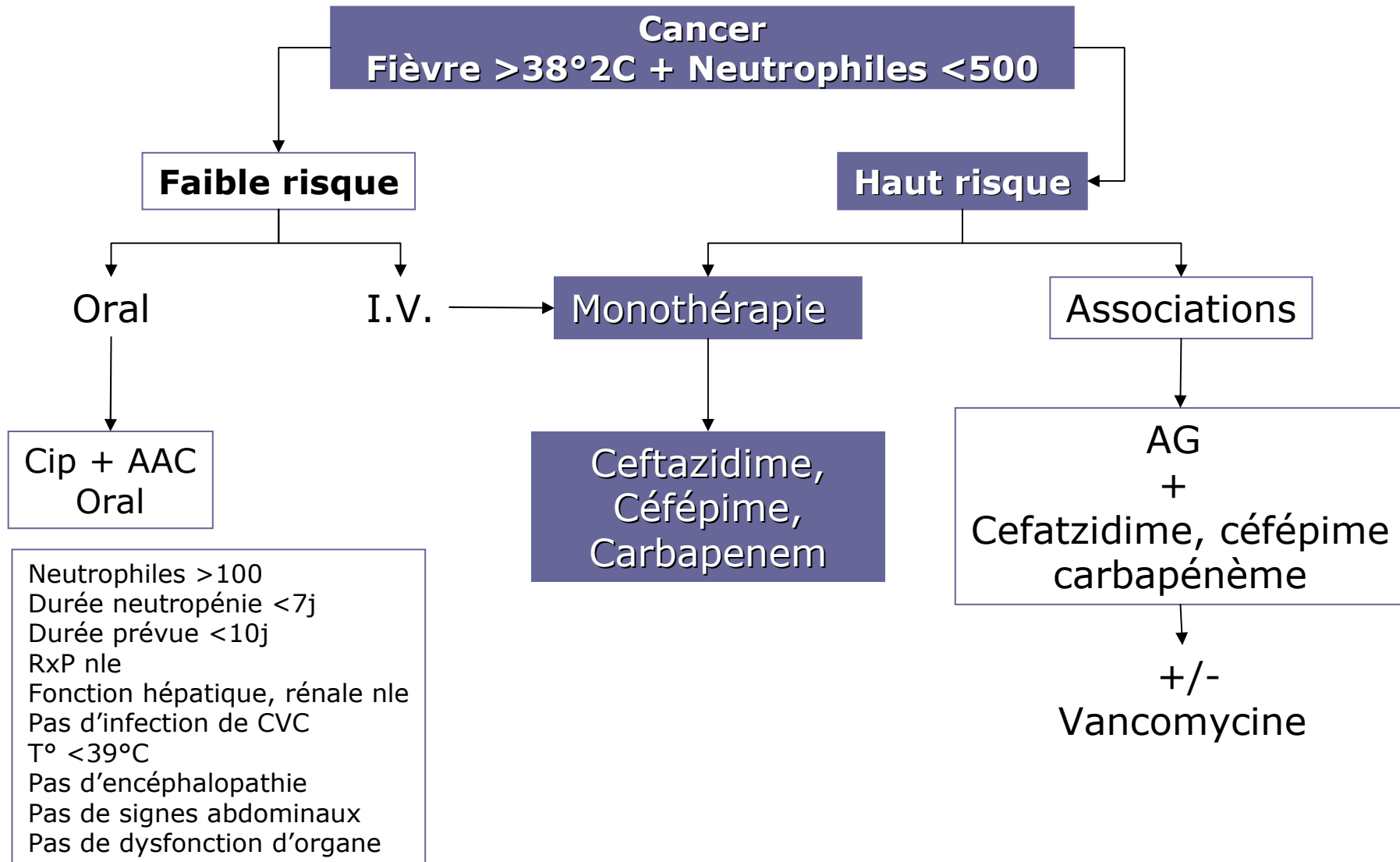


Johnson and Thompson, *Am J Med* 1986

Les Monothérapies (+récentes) sont aussi efficaces ...

- ❑ **Pizzo PA**, Hathorn JW, Hiemenz J, et al. A randomized trial comparing **ceftazidime** alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. N Engl J Med **1986**; 315:552–8.
- ❑ **de Pauw BE**, Deresinski SC, Feld R, et al. **Ceftazidime** compared with piperacillin and tobramycin for the empiric treatment of fever in neutropenic patients with cancer: a multicenter randomized trial. Ann Intern Med **1994**; 120:834–44.
- ❑ **Cometta A**, Calandra T, Gaya H, et al. Monotherapy with **meropenem** versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. Antimicrob Agents Chemother **1996**; 40:1108–15.
- ❑ **Behre G**, Link H, Maschmeyer G, et al. **Meropenem** monotherapy versus combination therapy with ceftazidime and amikacin for empirical treatment of febrile neutropenic patients. Ann Hematol **1998**; 76:73–80.
- ❑ **Del Favero A**, Menichetti F, Martino P, et al. A multicenter, doubleblind, placebo-controlled trial comparing **piperacillin-tazobactam** with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. Clin Infect Dis **2001**; 33:1295–301.

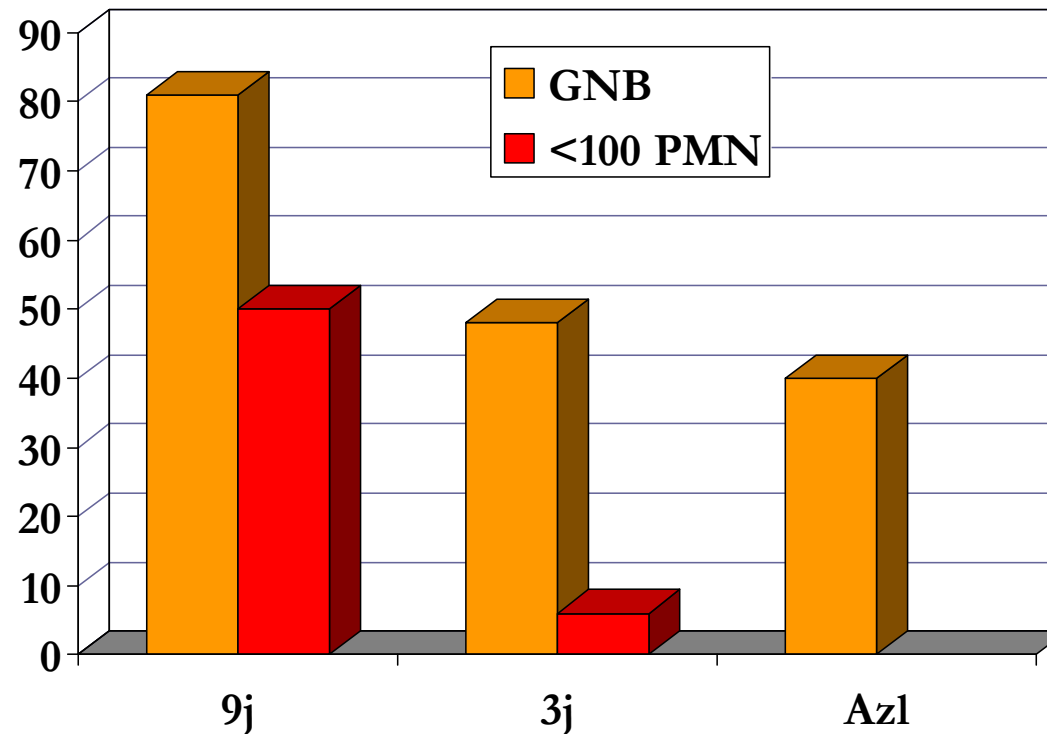
Recommandations actuelles (IDSA, 2002): Neutropénies post-chimiothérapie des tumeurs solides ou lymphomes



... Mais pas chez les leucémiques ou ceux ayant une neutropénie prolongée

- RCT 872 pts (bactériémie BGN 129)
 - Cefta + Akn court (3j) vs. long (9j)
 - vs. Azlo + Akn 9j

Taux de succès



EORTC *NEJM* 1987; 317: 1692-98.

Degré d'activité et pharmacologie

- Le modèle pneumocoque et PSDP
- Souches peu sensibles:
 - CMI 0.5 – 2 (peni G, amox, CTX)
- Efficacité du traitement fonction :
 - Du niveau de résistance
 - De la pharmacodynamie au site de l'infection
 - Infections respiratoires: pas de difficulté avec les bêta-lactamines seules jusqu'à CMI=2
 - Infections neuro-méningées: problèmes dès CMI=0.5: justification d'une association « synergique » (CTX-Van ou CTX-Rif)

Association vs. monothérapie : Objectifs

1. Obtenir une synergie (variable) et accroître l'effet bactéricide
2. Réduire le risque d'échec par sélection de mutants résistants
3. Elargir le spectre (en traitement empirique « probabiliste »)
4. (réduire la toxicité)

Les modèles microbiologiques classiques

- Prévention de la sélection (émergence) de résistance
- Le modèle tuberculose
 - Inoculum élevé
 - Antibiotiques non bactéricides
 - Taux de mutation élevé (10^{-6})
 - Bactéries intra-cellulaires
- Transposable aux infections à pyogènes ?
 - Abscess collecté non drainable ?
 - Infections à germes intra-cellulaires ?
 - Germes de sensibilité modérée ?
 - Taux de mutation élevé +++

Rappel: Les couples à risque

- Antistaphyloccociques « mineurs »
 - Rifampicine
 - Fosfomycine
 - Fucidine
- Quinolones
- *Pseudomonas* et bL (Imp)
- Entérobactéries Gr II et C3

Les Entérobactéries « à risque »

- ❑ 129 épisodes de bactériémies à *Enterobacter sp.*
- ❑ 37/129 (29%) souches multirésistantes (beta-lactames)

Relation avec l'administration préalable d'antibiotiques

	Ceph-ase	Sensible	<i>P</i>
<i>Antibiothérapie préalable</i>			
Tout antibiotique	36 / 103 (35%)	1 / 26 (4%)	0.002
Cephalosporine SE	22 / 32 (69%)	14 / 71 (20%)	0.001

Chow et al, *Ann Intern Med* 1991; 115: 585-90.

Conclusions préliminaires

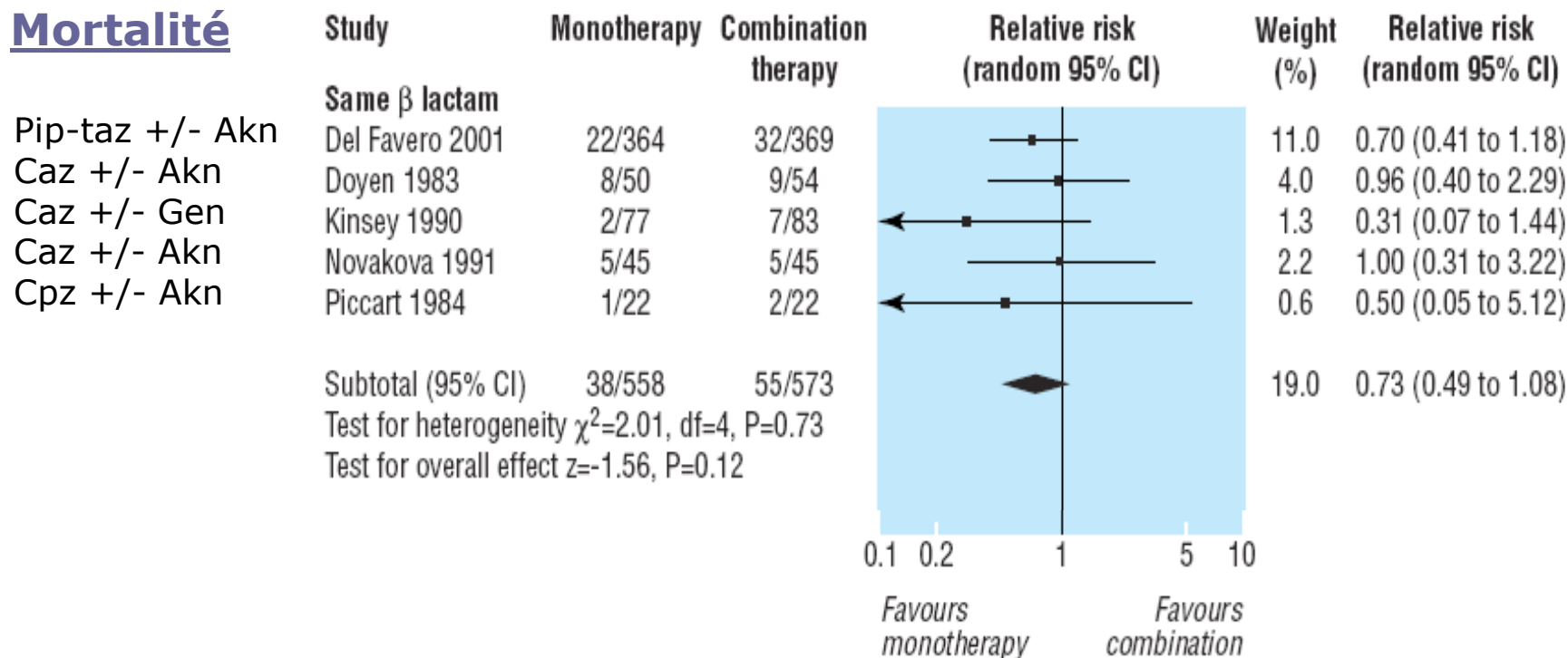
- Associations potentiellement utiles:
 - Germes de sensibilité réduite
 - Naturellement (Entérocoque)
 - Secondairement acquise (Pneumocoque)
 - Autres germes « peu sensibles » (*P. aeruginosa*)
 - Pénétration insuffisante des antibiotiques +/- inoculum élevé +/- antibiotique bactériostatique +/- taux de mutation élevé
 - Tuberculose
 - Pneumocoque et méningites
 - Neutropénies prolongées, à haut risque
 - Entérobactéries Gr II, *Pseudomonas*

Les données cliniques



Monothérapie vs. association dans les épisodes fébriles des neutropéniques: Méta-analyse

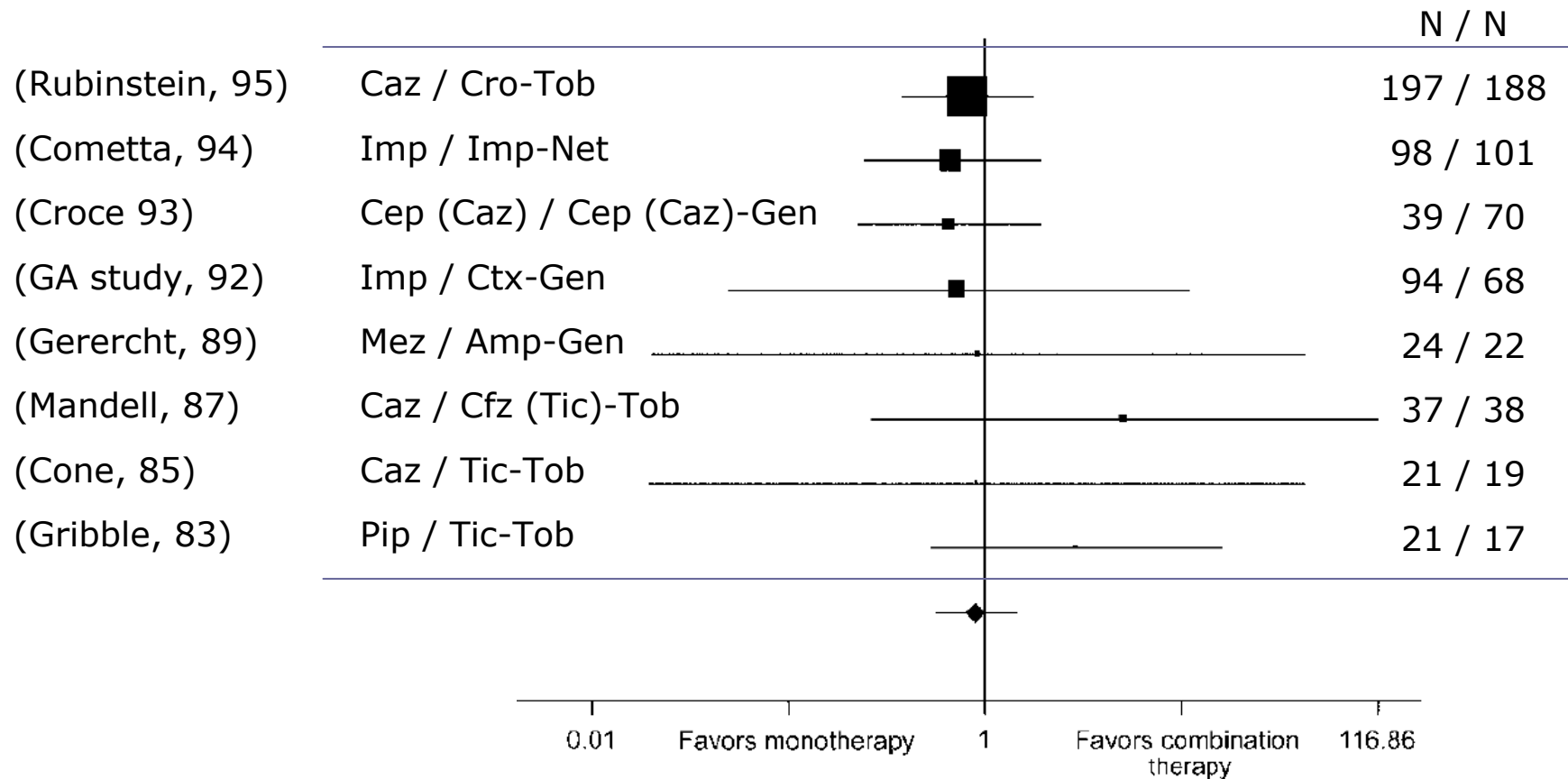
Mortalité



Aucun avantage des associations sur l'efficacité thérapeutique dans les sous-groupes testés, sauf celui "neutropénie sévère" (RR monothérapie 1.5 [1.13-1.97])

Paul & al, BMJ 2003; 326: 1111

Les Associations bêta-lactamines-aminosides préviennent-elles l'émergence de résistance (Gram -) ?



Monothérapie associée à moins de surinfections (OR, 0.62; 95% CI, 0.42-0.93) et moins d'échecs (OR, 0.62; 95% CI, 0.38-1.01).

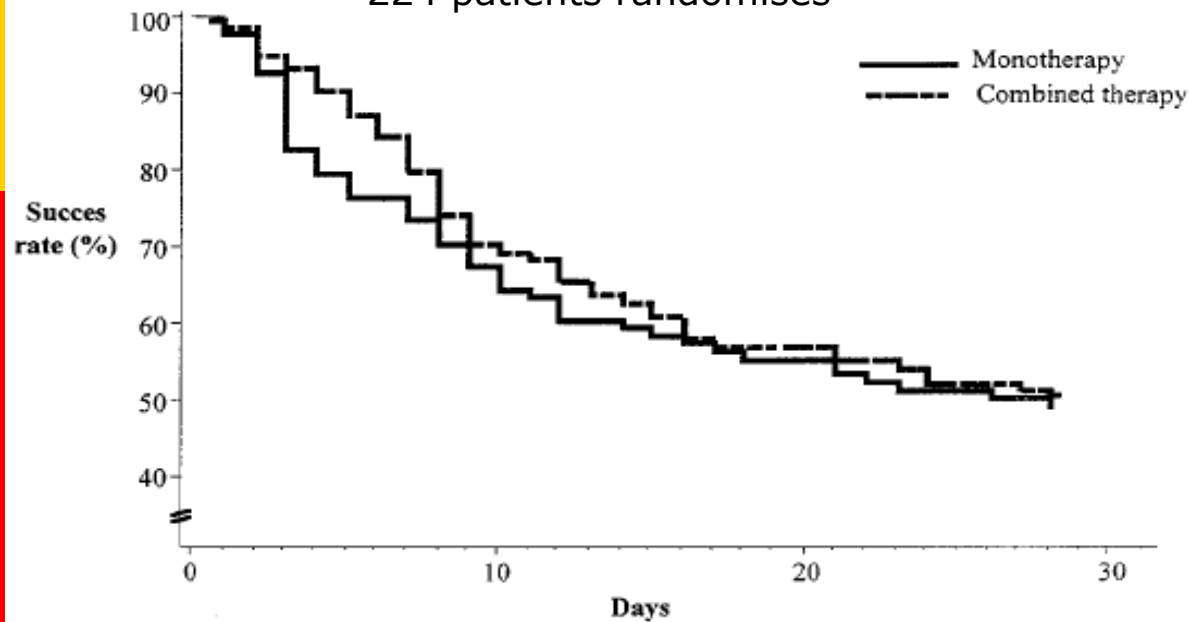
IA. Bliziotis & al, *CID* 2005; 41: 149-58.

Comparaison des Associations à la Monothérapie dans le traitement des Pneumonies nosocomiales

Reference	Monotherapy			Combination Therapy		
	Success rate	Super-infection	Coloni-zation	Success rate	Super-infection	Coloni-zation
Schentag,1985	92	37	41	50	36	21
Mangi,1988	87	3	ND	72	18	ND
Rapp,1984	88	ND	ND	83	ND	ND
Mandell,1983	88	4	17	92	8	19
Mouton,1990	86	17	23	76	24	27
Total	88	13	26	76	20	23

Péritonites: Comparaison Pip-Taz avec et sans aminoside

224 patients randomisés



Adverse event	No. (%) of patients		P
	MT group (n = 111)	CT group (n = 116)	
Any adverse event	58 (52)	66 (57)	0.48
Acute renal failure	3 (5)	3 (5)	0.87
Serious adverse event	5 (5)	2 (2)	0.23
Mortality	21 (19)	24 (21)	0.86

B. Dupont & al, AAC 2000; 44: 2028-33.

Bactériémies à *Klebsiella*

Prospective Observational Study of Klebsiella Bacteremia in 230 Patients: Outcome for Antibiotic Combinations versus Monotherapy.

Monothérapies (n=118)

Therapy	No. of patients	% Mortality ^b
Beta-lactam	56	
Cephalosporin ^c		
First generation	17	6 (1/17)
Second generation	9	11 (1/9)
Third generation	21	19 (4/21)
Imipenem	5	0 (0/5)
Penicillin		
Piperacillin	3	67 (2/3)
Ticarcillin-clavulanate	1	0 (0/1)
Aminoglycoside	60	
Gentamicin	46	22 (10/46)
Tobramycin	8	50 (4/8)
Amikacin	6	0 (0/6)
Trimethoprim-sulfamethoxazole	2	100 (2/2)

^a A total of 118 patients received monotherapy.

^b Values in parentheses are number of patients who died/total number of patients in subgroup.

Associations (n=112)

Therapy	No. of patients	Mortality ^b
Beta-lactam plus aminoglycoside^c		
Cephalosporin ^d		
First generation	26	12 (3/26)
Second generation	21	14 (3/21)
Third generation	17	29 (5/17)
Imipenem	4	25 (1/4)
Penicillin ^e	42	19 (8/42)
Other		
Rifampin plus gentamicin	1	0 (0/1)
Piperacillin plus ceftazidime	1	0 (0/1)

^a A total of 112 patients received combination therapy.

^b Values in parentheses are number of patients who died/total number of patients in subgroup.

Prospective Observational Study of Klebsiella Bacteremia in 230 Patients: Outcome for Antibiotic Combinations versus Monotherapy.

Korvick & al, AAC 1992; 36: 2639-44.

Bactériémies à *Klebsiella*

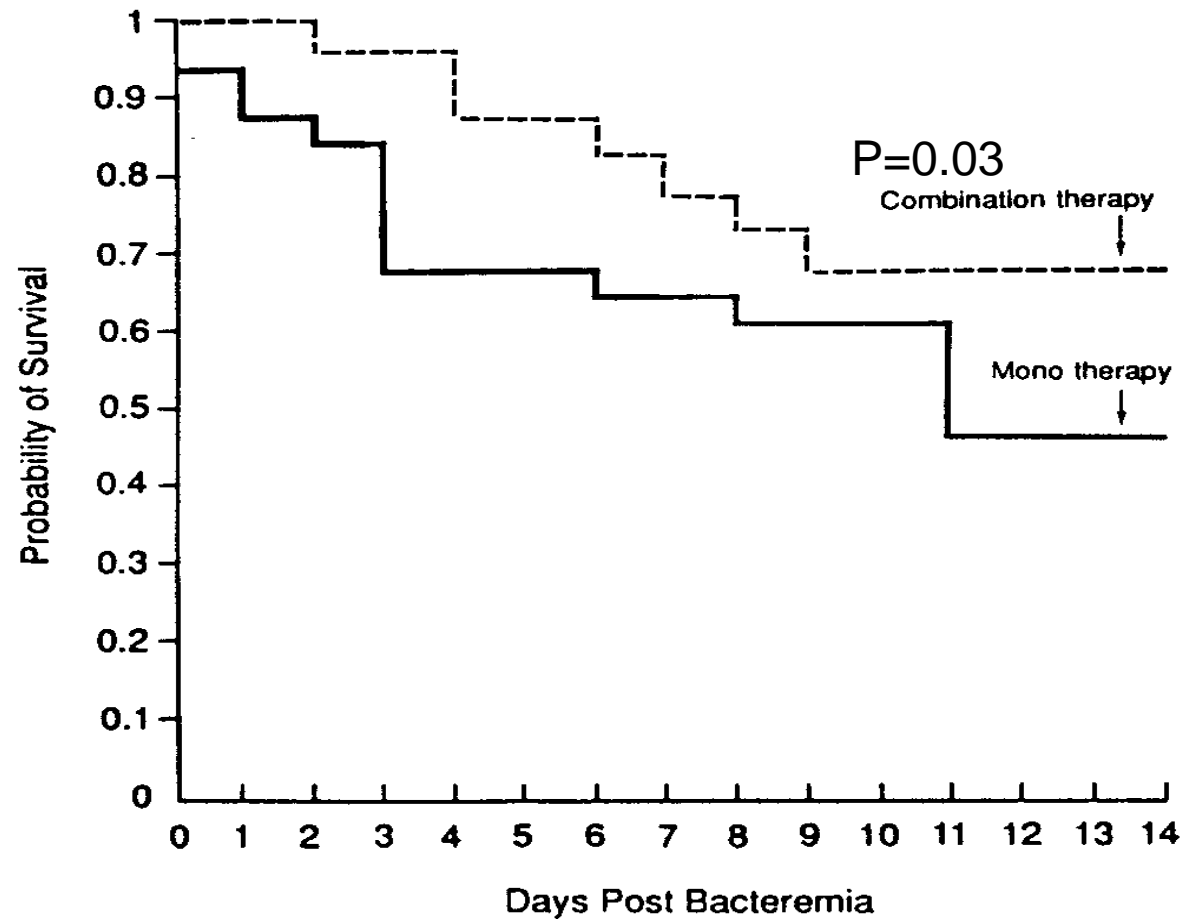
	Monothérapie	Association	P
Gravité (Pitt)			
0 - 3	8 / 86 (9%)	13 / 90 (14%)	
≥4	16 / 32 (50%)	7 / 22 (32%)	
Choc			0.056
Normotension	11 / 92 (12%)	13 / 83 (16%)	
Hypotension	13 / 26 (50%)	7 / 29 (24%)	
Immuno-Dépression			
Absente	16 / 87 (18%)	11 / 70 (16%)	
Presente	8 / 31 (26%)	9 / 41 (22%)	
Ensemble pts (n= 230)	24 / 118 (20%)	20 / 112 (18%)	NS

Prospective Observational Study of Klebsiella Bacteremia in 230 Patients: Outcome for Antibiotic Combinations versus Monotherapy.

Korvick & al, AAC 1992; 36: 2639-44.

Prospective Observational Study of *Klebsiella* Bacteremia in 230 Patients: Outcome of Antibiotic Combination vs. Monotherapy

Pts who experienced hypotension within 72 h, n=55



Korvick & al, AAC 1992; 36: 2639-44.

Bactériémies à BGN

- Cohorte monocentrique, 8 ans
- 2 165 cas; inf. nosocomiale 833 (39%)
- Mortalité globale 24%
 - 34% si traitement empirique inapproprié (n=670)
 - 24% si traitement définitif approprié
 - 18% si traitement initial approprié

Monotherapy versus b-Lactam–Aminoglycoside Combination Treatment for Gram-Negative Bacteremia: a Prospective, Observational Study.

Leibovici & al, *AAC* 1997; 41:1127-33

Etiologies et sites d'infection

Pathogen or source of bacteremia	% of patients with the following source of infection:		
	Community acquired (n = 1,344)	Hospital acquired (n = 821)	Total (n = 2165)
Pathogen			
<i>Escherichia coli</i>	52	19	39
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	12	25	17
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12	22	16
<i>Enterobacter</i> sp.	4	11	6
<i>Acinetobacter</i> sp.	3	11	6
<i>Proteus mirabilis</i>	7	2	5
Others	10	10	11
Source of bacteremia			
Urinary tract	60	18	44
Unknown	11	38	21
Intra-abdominal	6	12	9
Neutropenic fever	5	7	6
Lower respiratory tract	3	6	4
Intravenous line related	3	5	3
Soft tissue and bone	3	3	3
Others	9	11	10

Leibovici & al, AAC 1997; 41:1127-33

Traitements administrés

Drug	% of patients	
	Empirical treatment (n = 2,124)	Definitive treatment (n = 1,878)
Ampicillin	4.3	1.2
Ureidopenicillins ^b	7.5	1.6
Narrow-spectrum cephalosporins	0.8	0.4
Expanded-spectrum cephalosporins ^c	30.9	24.1
Broad-spectrum cephalosporins ^d	8.3	20.0
Ceftazidime	5.5	8.4
Imipenem	2.5	6.2
Aztreonam	1.8	1.9
Ciprofloxacin	1.8	4.6
Gentamicin	24.3	25.7
Amikacin	7.8	17.2
Others	18.8	15.3

^a The total is greater than 100% because patients were given more than one drug.

^b Mainly piperacillin.

^c Mainly cefuroxime.

^d Ceftazidime was excluded.

Leibovici & al, AAC 1997; 41:1127-33

Bactériémies à BGN: Mortalité selon le traitement initial

	Ttmt approprié			Ttmt inapproprié
	Monothérapie B-lactam	aminoside	Association	
Ttmt empirique	131 / 789 (17 %)	59 / 249 (24 %)*	62 / 327 (19%)	228 / 670 (34 %)
<i>Pseudomonas</i>	21 / 61 (34%)	24%	11 / 39 (28%)	-
Neutropénie	17 / 63 (27%)	50%	17 / 74 (23%)	-
Choc	40 / 63 (64%)	81%	31 / 40 (78%)	-
Ttmt secondaire	109 / 816 (13 %)	44 / 193 (23 %)	67 / 442 (15%)	52 / 205 (25 %)

Leibovici & al, AAC 1997; 41:1127-33

Monotherapy versus betalactam-aminoglycoside combination treatment for Gram-negative bacteremia : a prospective observational study (n=2124 pts)

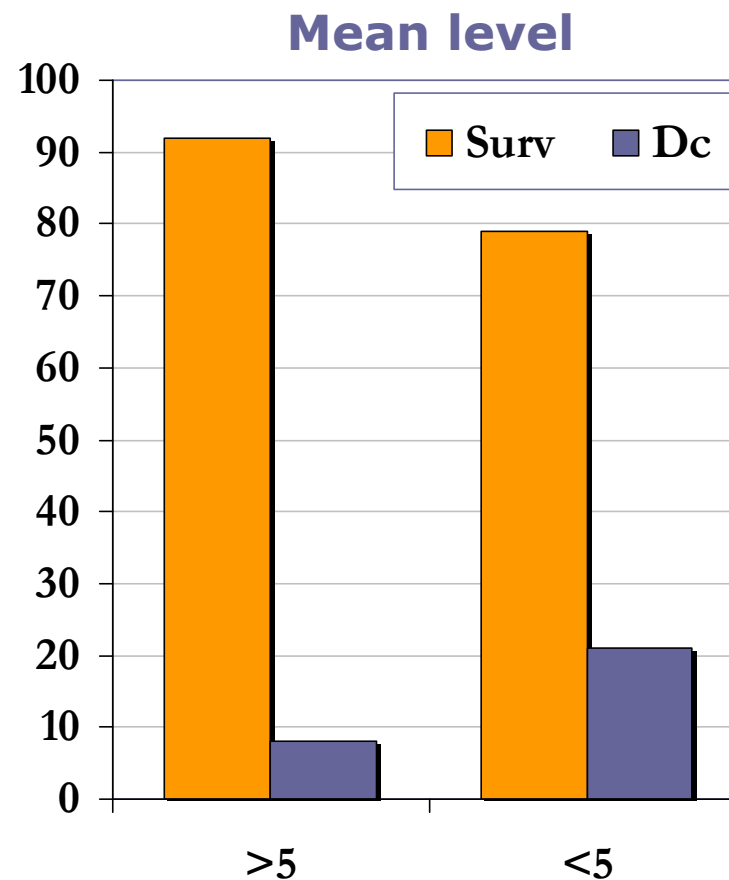
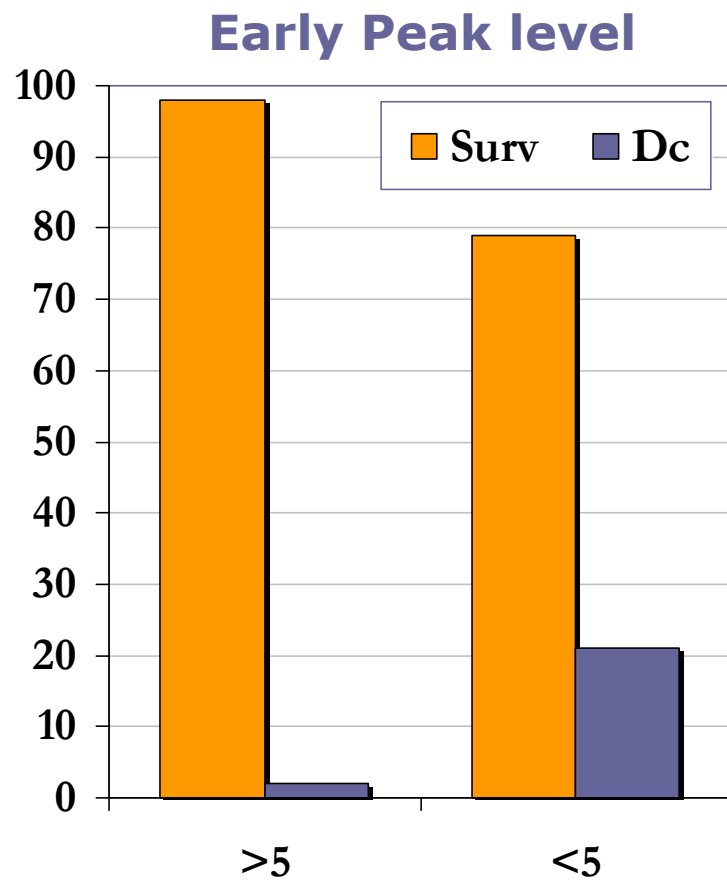
- Mortalité ABT inappropriée ABT appropriée
 228/670 (34 %) 268/1454 (18.4 %)
- **Le caractère approprié ou non du traitement pèse le plus lourd**
- Pas de bénéfice évident des associations BL + AG
sauf peut-être NEUTROPENIE et *P. aeruginosa*

Mais:

Etude observationnelle non randomisée

Il manque des informations (posologies, dosages...)

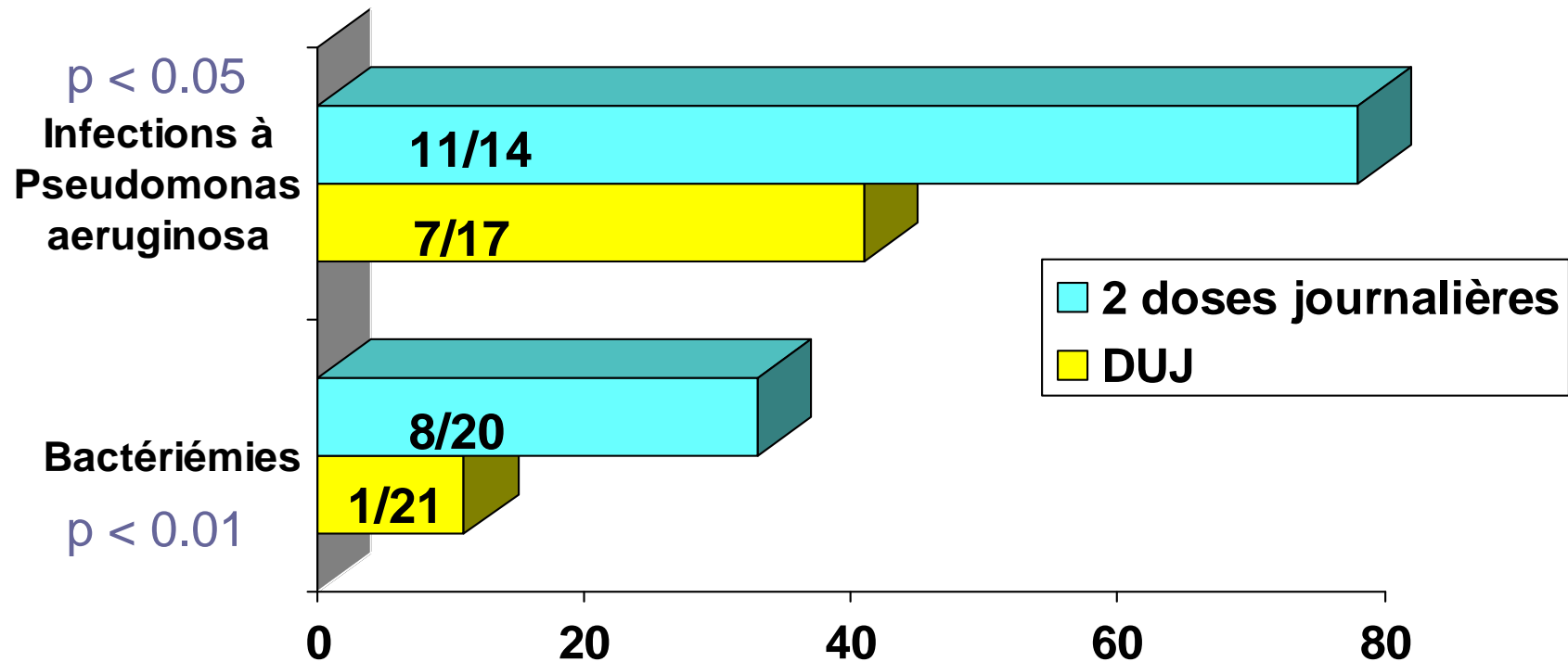
Pic d'aminosides et survie des bactériémies à BGN



Moore et al, *JID* 1984: 149: 483

Efficacité clinique de la DUJ d'aminoside

300 patients de réanimation; amikacine 15 ou 20 mg/kg/j
après dose de charge de 20 ou 25 mg/kg



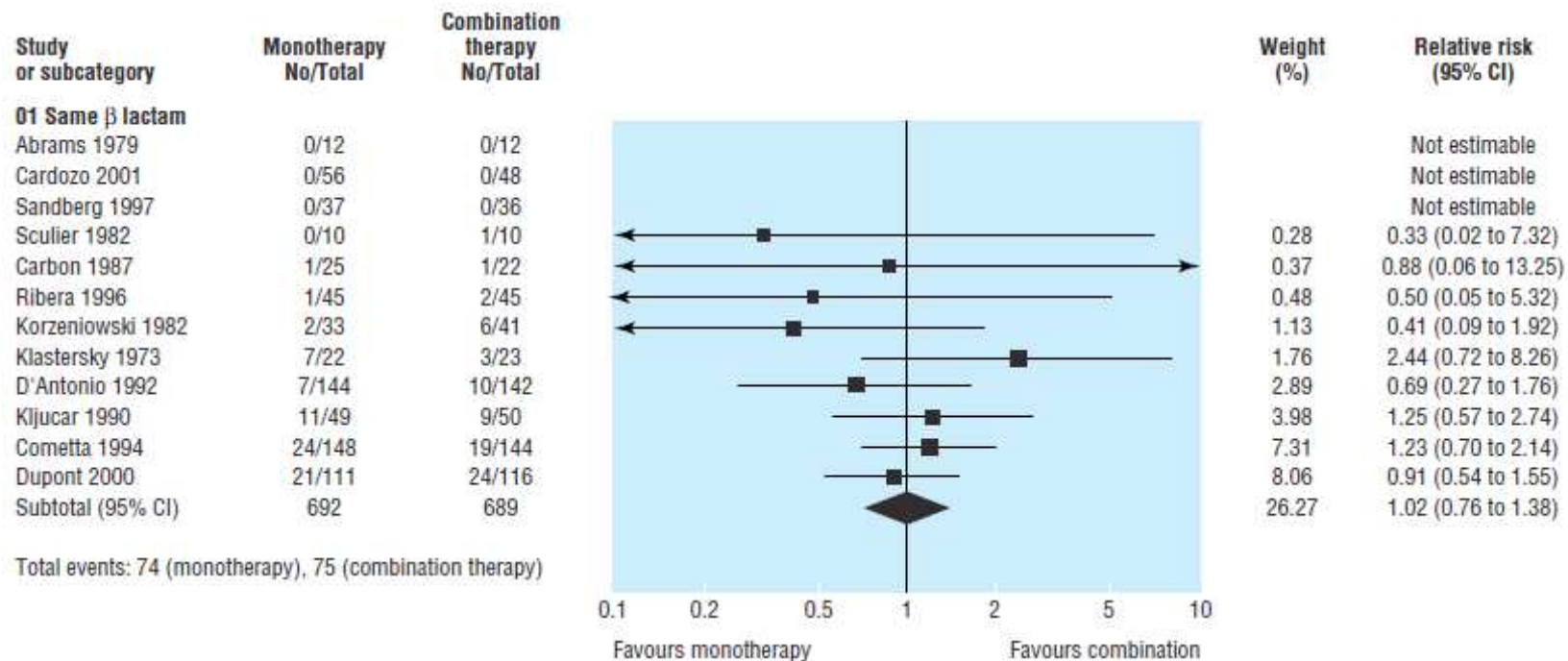
Marick , JAC 1991;28:753-64

Sepsis chez les immunocompétents: La Méta-analyse de Paul & al.

Beta-lactam monotherapy vs. b-lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials.

M. Paul, I.Benuri-Silbiger, K.Soaes-Weiser, L.Leibovici

Risque de mortalité (toutes causes)

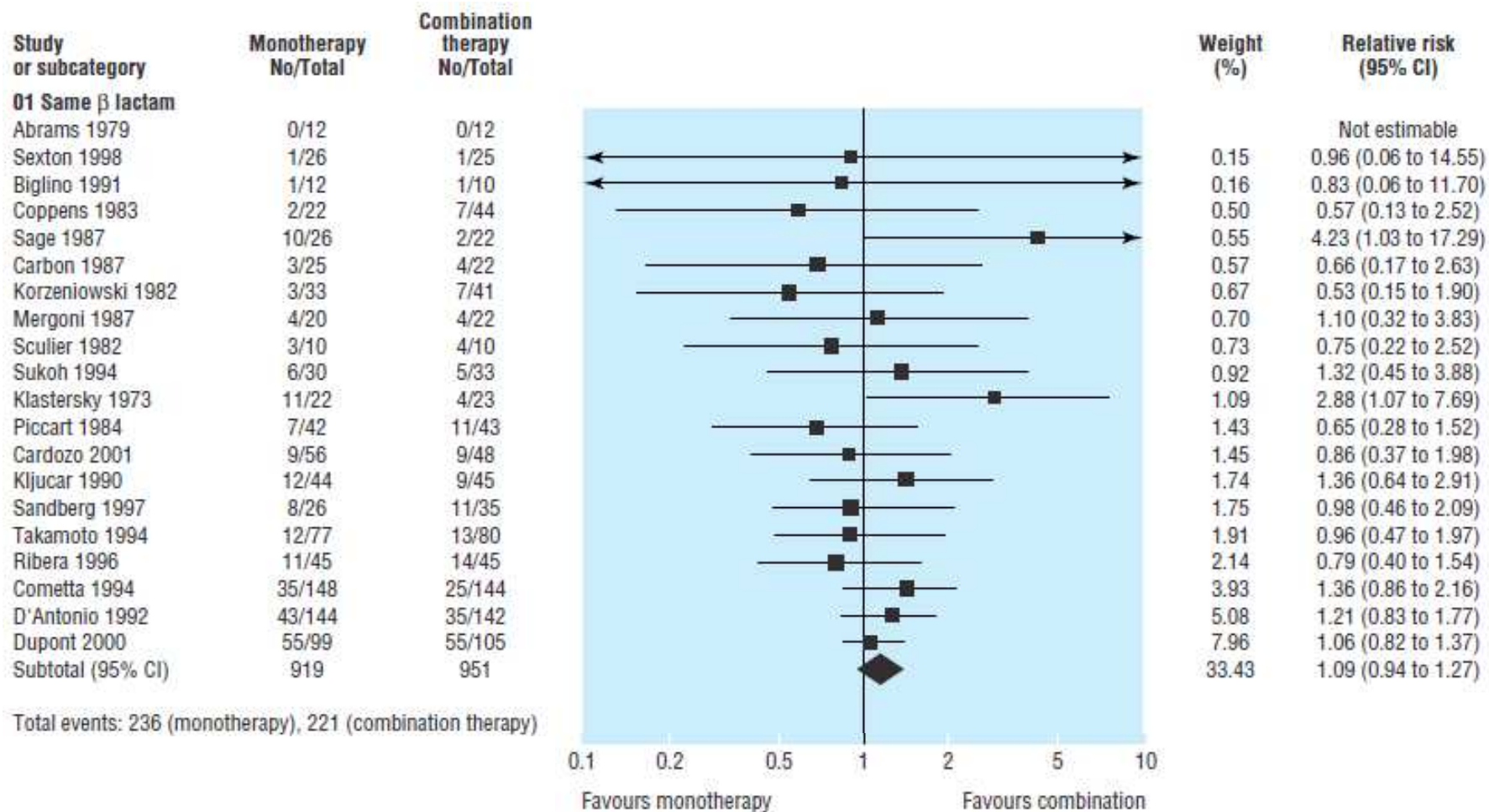


Néphrotoxicité (monothérapie): RR 0.30 (95% CI 0.23-0.39)

M. Paul & al, *BMJ* 2004


La Méta-analyse de Paul & al.

Risque d'échec clinique



M. Paul & al, *BMJ* 2004

Associations d'antibiotiques



Le 'modèle' pyocyanique

Activité des molécules anti-pyocyanique

	CMI mg/L
Ticarcilline	16
Piperacilline-tazobactam	4 : 2
Ceftazidime	1
Imipénème	1
Ciprofloxacine	0.25
Amikacine	4

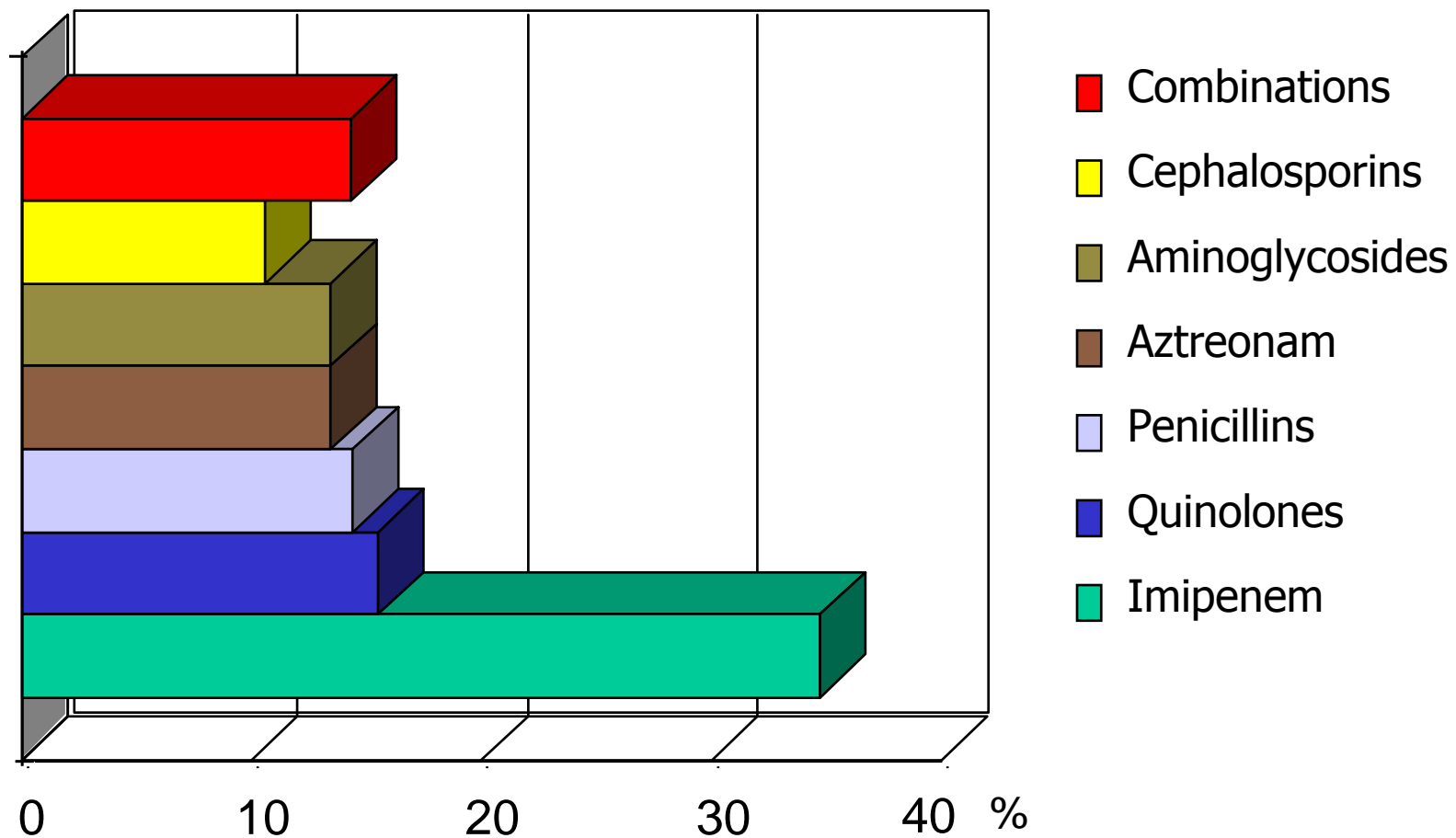
Monothérapies “à risque”

Pathogènes, % [Taux d'éradication]	CIP (n=152)	IMP (n=155)
<i>P. aeruginosa</i>	22 [33%]	17 [41%]
<i>H. influenzae</i>	16 [100%]	12 [100%]
SAMS	13 [65%]	11 [65%]
<i>Enterobacter sp.</i>	6.5 [100%]	13.5 [62%]
All, except <i>P. aeruginosa</i>	[88%]	[73%]

Facteurs associés à l'échec thérapeutique: VM (OR 8.5 [2.3-25];
Apache II (OR 1.05); Inf. à *P.aeruginosa* (OR 2.4 [1.2-4.6])

Fink et al, AAC 1994; 38: 547-57.

Emergence de résistance sous traitement



Fish et al 1995

Bactériémies à Pyocyanique: Association supérieure à monothérapie?

	Nb.Patients	Mortalité (%)		P
		Association	Monothérapie	
Inf. nosocomiale	143	32	51	0.04
Pneumonie	28	35	88	0.03
Sepsis sévère	49	47	92	0.016
Immunodépression	107	33	48	Ns
Cancer	85	32	47	Ns
Sepsis simple	137	19	29	Ns
Neutropénie <3000	49	37	57	Ns
Total	186	27%	47%	0.03

Hilf et al, *Am J Med* 1989; 87: 540-46

Endocardite expérimentale du lapin à *Ps.aeruginosa*

➤ Résultats après 4 jours de traitement

Regimen	T >MIC	Log10 cfu/g vegetation	Nb with mutants/total
Control	-	9.2 ± 0.4	0/12
CAZ 50 mg/kg x 18 h	50%	8.3 ± 0.4	3/15
CAZ idem + AKN	50%	7.9 ± 0.3	0/10
CAZ 50 mg/kg x 12 h	75%	7.7 ± 0.3	0/12

Fantin et al, *JAC* 1994; 33: 563-69

Pharmacodynamie

Famille	PK / PD	Conséquences
B-lactamines	T > CMI	Doses rapprochées (perf. continue + dose de charge)
Aminosides	Pic	DUJ (Akn 15 mg/kg.j) + dose de charge
Ciprofloxacine	ASC / CMI	400 mg / 8h

Posologies de Ceftazidime et T > CMI

Posologie	T > CMI (%)
-----------	-------------

Perf. Continue

4 g/24h	100
---------	-----

3g /24h	100
---------	-----

Iv Discontinuu

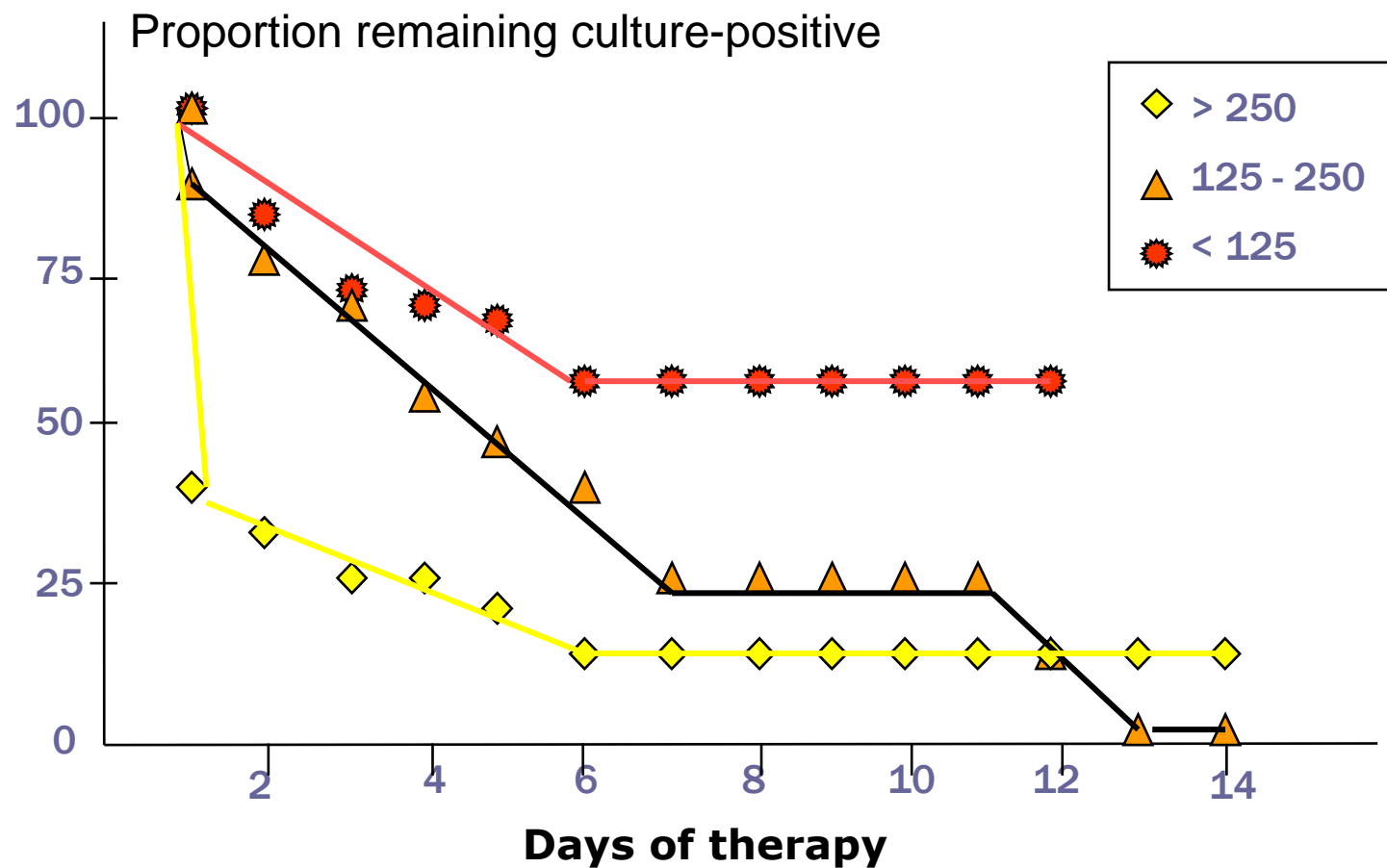
2g/8h	92
-------	----

1g/8h	82
-------	----

1g/12h	52
--------	----

Benko (1996), Nicoleau (1996), Houlihan (1997)

Ciprofloxacin: ASC / CMI et efficacité



Variations inter-individuelles des PK/PD en clinique

Paramètre	Mean	Coeff.V%	Range
Age	68	16	24 - 91
Poids (kg)	70	24	33 - 115
ClCr (mL/min)	63	48	17 - 151
Cmax (mg/L)	4.8	50	1.9 - 15.4
Cmax/MIC	100	174	0.9 - 769
AUC24 (mg.h/L)	49	77	9.0 - 229
AUC/MIC	802	167	6.2 - 5541

Benko (1996), Nicoleau (1996), Houlihan (1997)

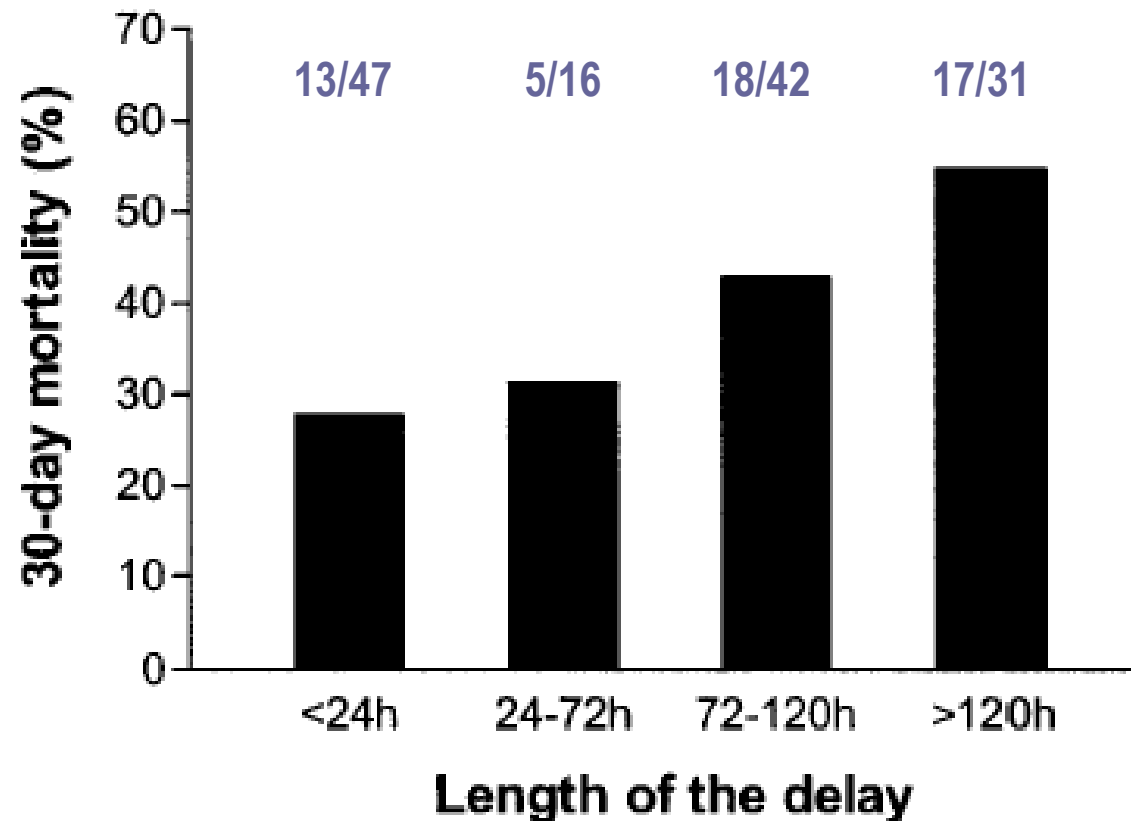
Bactériémies à *P.aeruginosa*: Facteurs associés au décès (J30)

Risk factor	OR (95% CI)	P
Ineffective definitive antibiotic treatment	11.68 (2.51–54.38)	.002
Ineffective empirical antibiotic treatment *	4.61 (1.18–18.09)	.028
Presentation with septic shock	45.37 (10.19–201.93)	<.001
Pneumonia	11.43 (2.60–50.19)	.001
Increasing APACHE II score ^a	1.31 (1.15–1.50)	<.001

* ≤ 24h de la 1^o hémoculture positive

^a per 1 point

Bactériémies à *P. aeruginosa* : Mortalité selon le délai d'administration d'une ABT adéquate



Kang et al, CID 2003; 37 : 745-51

Bactériémies à *Pyocyanique*: Facteurs associés au décès hospitalier (N=305)

Predictor	Adjusted odds ratio	95% CI	P value
Inappropriate initial anti-microbial treatment	2.04	1.42–2.92	0.048
Respiratory failure	5.18	3.30–8.13	<0.001
Circulatory shock	4.00	2.71–5.91	<0001

^a CI, confidence interval. Note: other covariates not presented in the table had a *P* value of >0.05, including race, infection source, acute renal failure, patient location, and SAP score. Hosmer-Lemeshow deciles of risk statistic, *P* = 0.33.

	Appropriée	Inappropriée	<i>P</i>
No Resp. failure (n=198)	7.1%	18.6%	0.02
No circ. Failure (n=197)	7.7%	16.7%	0.08

Taux ABt inappropriée, mono vs. bithérapie: 34.5% vs. 20.6% (P= 0.01)

Micek & al, *AAC* 2005; 49: 1306-11.

Etude multicentrique espagnole

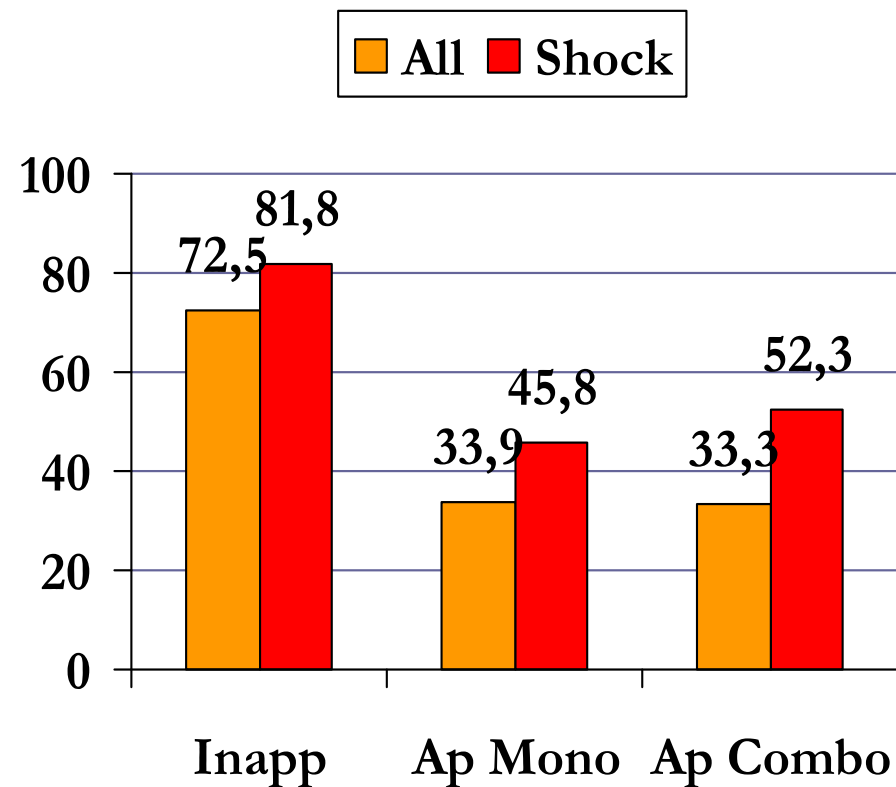
- ❑ Retrospective, 5 ICUs, 183 épisodes PAVM à *Pseudomonas* (monomicrobiens)
- ❑ Diagnostic quantitatif PSB (10^3)/LBA (10^4) /QTA (10^6)
- ❑ Évaluation de la mortalité hospitalière selon le caractère approprié de l'antibiothérapie initiale et définitive, et mono/bi thérapie.

J. Garnacho-Montero & al, *Crit Care Med* 2007; 35: 1888-95.

Etude multicentrique espagnole

- Sev sepsis/ shock: 73 (39.9%) /90 (49.2%)
- Empiric monother / combo:
67 (36.6) / 116 (63.4%)
 - **Appropriate: 38 (56.7%)**
 - **Inapprop.: 105 (90.5%)**
- Recurrence:
 - Monother: 3/34 (8.8%)
 - Combo: 8/144 (5.5%)
- Overall hosp. Mortality:
 - 77 (42.1%)

Mortality re Adequacy Empiric Rx



J. Garnacho-Montero & al, *Crit Care Med* 2007; 35: 1888-95.

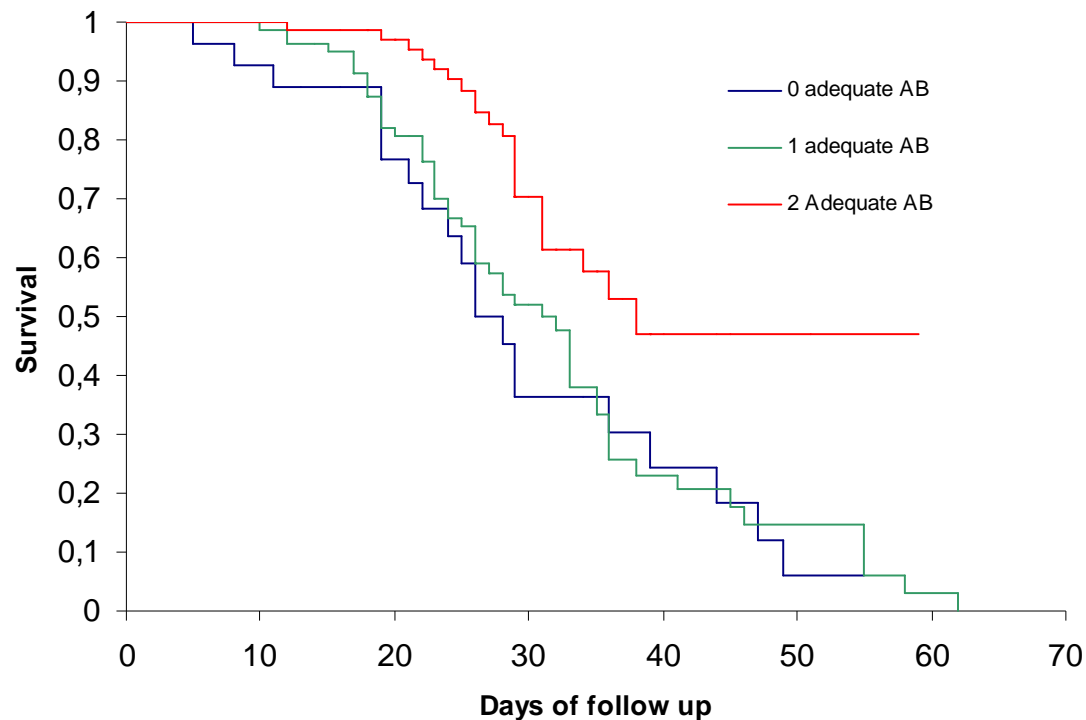
Etude multicentrique espagnole

	aHR	OR	P
Age	1.02	1.01-1.04	0.005
Insuffisance cardiaque	1.09	1.04-3.47	0.005
<i>Traitement empirique</i>			
Association active in vitro	1	-	0.02
Monothérapie seule	0.9	0.50-1.63	
Inactif	1.85	1.07-3.10	

J. Garnacho-Montero & al, *Crit Care Med* 2007; 35: 1888-95.

Intérêt de la bithérapie dans le traitement des PAVM

176 pneumopathies à *P. aeruginosa*; 54% décès en réa

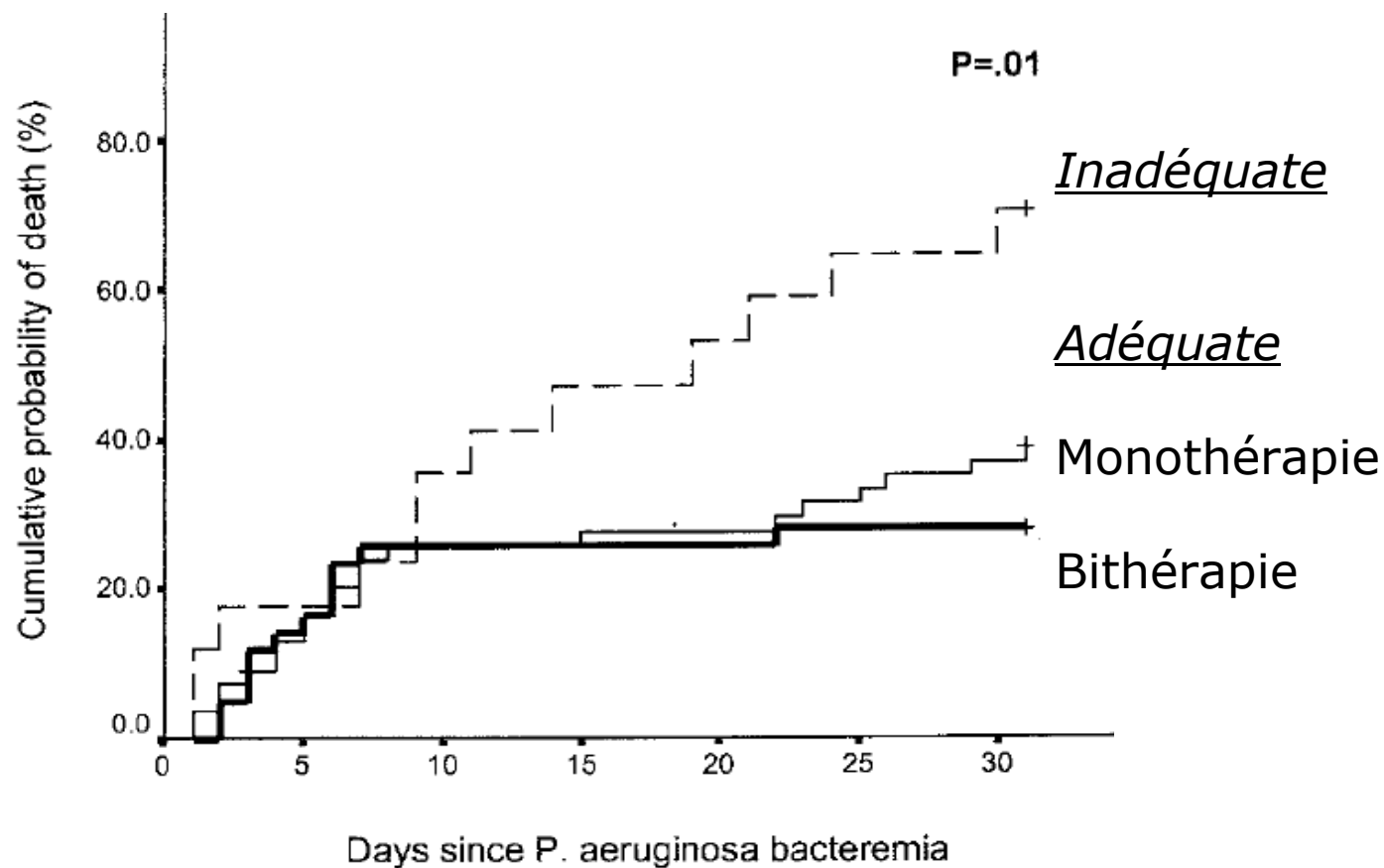


Nb d'ATB empiriques efficaces	aOR
0 (15%)	1
1 (46%)	1.0 (0.56-1.75)
2 (39%)	0.5 (0.24-0.86)

F. Vargas, ... D. Gruson, *SRLF 2007*

Risque de décès selon l'antibiothérapie initiale

- 99 pts ayant une bactériémie à *P.aeruginosa*;
- analyse de l'adéquation de l'antibiothérapie et mortalité à J30



Chamot et al, AAC 2003; 47: 2756

Relation entre Traitement Empirique et 'définitif' et survie dans les bactériémies à *P. aeruginosa*

Analyse multivariée du risque de décès

<u>Antibiothérapie initiale</u>		aHR	IC	P
Association adéquate		1	-	—
Monothérapie adéquate		3.7	1.0 - 14.1	0.05
Inadéquate		5.0	1.2 - 20.4	0.02
<u>Antibiothérapie finale</u>		aHR	IC	P
Association adéquate		1	-	—
Monothérapie adéquate		0.7	0.3 - 1.7	0.42
Inadéquate		2.6	1.1 - 6.7	0.04
Surgical ICU	Non	1.0	1.2 - 8.9	0.02
	Oui	3.2		
Urinary or vascular source	No	1.0	0.05-0.94	0.04
	Yes	0.21		

Chamot et al, AAC 2003; 47: 2756

Conclusion: Pseudomonas

« En cas de suspicion d'infection bactériémique à *P. aeruginosa* , nous suggérons de débiter l'antibiothérapie par deux molécules anti-pyocyaniques.

Si la bactériémie à *P. aeruginosa* est confirmée, l'antibiothérapie peut néanmoins être rapidement limitée à une monothérapie selon le profil de sensibilité de la souche initialement isolée.

Cette approche devrait permettre de limiter le risque d'antibiothérapies initialement inappropriées, tout en réduisant le risque de sélection de souches résistantes, et de toxicité. »

Associations en pratique: pour quels *antibiotiques*?

- Fluoroquinolones :
 - infections à *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*...
 - infections à BGN-R à l'acide nalidixique (Negram)
+++
- Bêtalactamines :
 - C3G et bactéries céphalosporinase (+) (*Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *P. aeruginosa*)
 - *P. aeruginosa* et imipénème et FQ...

En pratique, dans les infections graves

- L'incertitude diagnostique et la gravité pèsent lourd...
- Le risque est à l'échec plus qu'à la toxicité
- Il est maximal en début de traitement
- La PK est souvent modifiée
- La diffusion tissulaire doit être « estimée »
- Les CMI ne sont pas toujours basses...

- Les associations empiriques (brèves) sont justifiées dans les situations à risque (de sensibilité réduite)
- Modalités particulières d'administration
 - POSOLOGIES FORTES
 - DOSES DE CHARGE
 - du « once-a-day » d'aminosides à la perfusion continue de ceftazidime (ou vanco...)

Indications Potentielles des Associations: Conclusions

- Traitement empirique des infections graves, sans orientation étiologique (= élargissement du spectre)
 - Mais les molécules récentes ont bien souvent un spectre suffisant
- Les autres indications sont liées d'abord à la sensibilité:
 - Infections à germes de traitement difficile
 - Résistance difficile à prévoir en traitement empirique
 - Sensibilité modérée naturelle ou acquise
 - Localisation d'accès difficile
 - Mais modalités d'administration à discuter...
- Durée brève (3-5 j) dans tous les cas
 - Sauf endocardites à entérocoque
 - Réduction de durée de traitement
 - (et quelques cas particuliers: abcès cérébraux, inf osseuses...)