



Les Associations

Agnès Riche, Angoulême
Benoit Guery, Lille

Merci à JP Bedos!

Cas clinique 1

2

Emile...né en 51

- ATCD :
 - Cirrhose alcoolique
 - Tabac = 50 PA
 - Angioplastie + stent iliaque externe G en 2001
 - IDM en 2001
 - Accident de chasse en 1984...

Emile scintille...



Emile...est vu en HDJ en 2005

- Suppuration chronique en regard tibia droit...
- Prélèvement superficiel : strepto F et E Coli
- AB : Augmentin* 3g/j + Tavanic* /20 j
- Ostéite chronique ; CRP= 4 ;
- Biopsie prévue en juillet...

Emile ...revient en Oct 2008

- Suppuration ...
- Prélèvements superficiels :
E Coli + strepto intermédiaire R Bactrim
- AB : Augmentin* 3g/j / 1mois
- Programmé en cs...

Emile ...est opéré le 18/12/08

- Mise à plat abcès + évidement cavité
- 6 Prélèvements osseux :
 - E Coli R Bactrim*
 - Pseudomonas aeruginosa sero 1
- I cefepim I aztreonam

Question n°1

Quelle antibiothérapie ?

8

Facile... Emile ...sort le 24/12/08

- Portacath
- Fortum à 6g/24h en IV continue + CIFLOX 750 mg X2
- Durée : 6 sem
- ...et revient le 03/02/09 :
 - Bourgeonnement de cavité, CRP= 5
 - Une greffe osseuse est prévue...

Emile ...revient le 02/04/09

- Staphylococcie cutanée diffuse visage, torse
- Chondrite oreille gauche
- Hemoc X 3 negatives
- Prélèvements superficiels X 3 : SAMS
- Curetage chirurgical cavité
- 5 prélèvements osseux : SAMS + enterococcus faecalis
- 1 prélèvement osseux : enterococcus avium
- CRP = 28

ANTIBIOGRAMME testé sur : <i>Enterococcus avium</i>		ANTIBIOGRAMME testé sur : <i>Enterococcus faecalis</i>	
Antibiotiques	Résultats	Antibiotiques	Résultats
Pénicilline G	Intermédiaire	Pénicilline G	Intermédiaire
Oxacilline	Résistant	Ampicilline	Sensible
Amoxicilline	Sensible	Céfotaxime	Résistant
Pipracilline	Résistant	Imipénème	Sensible
Cefalotine	Bas niveau de résis	Kanamycine HC	Bas niveau de résis
Gentamicine HC	Bas niveau de résis	Streptomycine HC	Bas niveau de résis
Kanamycine HC	Bas niveau de résis	Gentamicine HC	Sensible
Streptomycine HC	Résistant	Chloramphenicol	Intermédiaire
Doxycycline	Sensible	Erythromycine	Résistant
Chloramphenicol	Intermédiaire	Clindamycine	Sensible
Erythromycine	Résistant	Pristinamycine	Sensible
Clindamycine	Sensible	Vancomycine	Sensible
Pristinamycine	Sensible	Teicoplanine	Intermédiaire
Vancomycine	Sensible	Triméthoprim/Sulfaméthoxazole	Résistant
Teicoplanine	Intermédiaire	Norfloxacine	Sensible
Triméthoprim/Sulfaméthoxazole	Résistant	Moxifloxacine	Intermédiaire
Norfloxacine	Sensible	Rifampicine	Résistant
Moxifloxacine	Intermédiaire	Tétracycline	Sensible
Fidoximecine	Intermédiaire	Triméthoprim/Sulfaméthoxazole	Sensible
Rifampicine	Sensible	Teicoplanine	Sensible
		Vancomycine	Sensible
		Linezolid	Sensible
		Nitrofuranes	Sensible

Question n°2

Quelle antibiothérapie ?

12

-

Vous faites quoi?

15



- Bactrim * forte 2cp X 2 + Ciflox* 750 mg X 2 + Tazocilline* 4g X 3
- + VAC
- + RCP os CHU
- + Avis plasticien

- 

- Amaigrissement de 8 kg
- Amputation programmée le 24/05/09
- Emile craque !
- Et sort le 25/05/09 sur ses 2 jambes ...
- Greffe spongieuse selon Papineau le 02/06/09

Emile ...

- 1 prélèvement +
- Staphylococcus epidermidis Méti-R R Oflo R Bactrim*
- + corynebacterium propinquum R Bactrim*, RAM, clinda

Question n°4

Vous faites quoi?

20

Cas clinique 2

21

- Michel R..., 43 ans
- Admis le 16 décembre 2003 pour détresse respiratoire

M. R... / ATCD

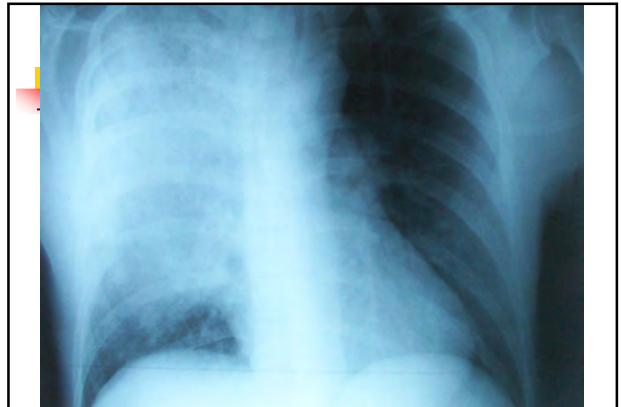
- Lymphome non hodkinien (Burkitt), EBV +. Chimiothérapie de Nov 2000 à Nov 2001. Rémission complète
- Zona en 1975 et 1998,
- Syphilis traitée en 1992
- Hépatite B
- HIV négatif (dernière sérologie réalisée il y a un mois)
- ... mais à part cela en grande forme!

M. R... / HDM

- 11 Décembre: fièvre à 39°C avec frissons, résistance au paracétamol. Pas d'appel de son médecin traitant.
- 14 Décembre: toux, dyspnée, fièvre à 39°C.
- 16 Décembre: appel le 15, admis aux urgences
 - Vitaux
 - PA: 120-80 mmHg ;
 - RR : 40/min ;
 - SPO₂ : 90 %,
 - Fc: 130b/min
 - Température : 40,1 °C
 - Glasgow coma score : 15
 - Crépitations diffus du champ pulmonaire droit, cyanose
 - Pas d'autres anomalies cliniques

M. R... / Biologie

- GDS (O_2 : 6 l/min) :
 - pH : 7,49 ; PCO_2 : 34 mmHg ; PaO_2 : 56 mmHg ; HCO_3^- : 24 mmol/l
- Urée : 4 mmol/l (0.24 mg/L) ; créatinine : 75 μ mol/l (8mg/L)
- Ionogramme (mmol/l) :
 - Na : 120 ; K : 3,5 ; Cl : 84 ; protéines (g/l) : 61; ASAT-ALATx2/normale
- NFS:
 - Hb : 8 g/dl ; leuco : 3,9 G/l (85 % PMN), plaquettes : 130 G/l
- Lactate : 3,4 mmol/l ; pas d'anomalies de coagulation
- ECG : tachycardie



Question n°1

1^{ère} ligne de traitement ?

27

M. R... / First line treatment

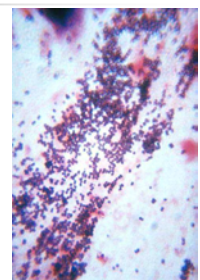
- Echec de la VNI → Ventilation mécanique 17/12 : PaO_2 = 96 mmHg/ FiO_2 : 0,6
- ATB: ceftriaxone (2g IV) + ofloxacin (200 mg IV x 2)
- Antigène urinaire de *Legionella pneumophila* : positif
- LBA : IF positive (culture positive le 4^{ème} jour)

Changez vous les antibiotiques?

29

M. R... / Evolution

- 18 Décembre: modification par levofloxacin (500 mg IV x 2) + rifampicin (600 mg IV x 2)
- Stabilité hémodynamique et respiratoire jusqu'au 21.
- 21 Décembre: aggravation respiratoire, PaO_2/FiO_2 = 97 with an FiO_2 = 1
- Choc septique (noradrénaline)
- AET: direct





Question n°2

Changez vous votre antibiothérapie?

Je dirais ... oui...

32

M. R... /Adaptation

- Vancomycine : bolus 15 mg/kg puis 30 mg/kg en perfusion continue..?
- Imipénème : 50mg/kg IV
- Levofloxacin : id
- Rifampicine : id

M. R... / Evolution

- 22 Décembre : 10^7 CFU *S aureus*, 1 hémoculture positive à cocci Gram positif
- 23 Décembre : Identification d'un MRSA résistant à rifampicine, genta et quinolones
- Traitement inchangé en dehors de l'arrêt de l'imipénème
- Dans les qq jours suivants le patient est resté instable sur le plan hémodynamique avec des besoins importants en oxygène et une fièvre importante (40°C).
- Hémocultures positives à *S. aureus* à J 2, 3, 4 après l'initiation de la vancomycine

Question n°3

Vous faites quoi?

35

M. R... / Analyse de l'échec

- Hypothèse endovasculaire
 - Cathéters changés (cultures négatives)
 - Echocardiographie Transoesophagienne normale
- Echec pharmacodynamique
 - CMI:
 - vancomycine : 2 mg/l,
 - teicoplanine : 6 mg/l
 - Concentrations (mg/l)
 - J2 : 20
 - J3 : 20
 - J4 : 42
 - J5 : 50

M. R... / Fin de l'histoire...

- Vancomycine + quinupristine/dalfopristine (7,5 mg/kg x 3) de J4 à J9
- J9 : AET quantitative 10^4 MRSA...
- Linezolid IV (600 mg x 2) (CMI = 0,5 mg/l) entre J9 et J11
- J 11 : hémoculture positive à MRSA
- SDMV et décès à J11
- Autopsie : pneumonie bilatérale avec abcès multiples, pas de localisation vasculaire ou abdo associées.



Pourquoi associer?

- Elargir le spectre
- Obtenir une synergie
- Diminuer l'émergence de souches résistantes
- Diminuer la toxicité du traitement

Pourquoi associer?

- Elargir le spectre
- Obtenir une synergie
- Diminuer l'émergence de souches résistantes
- Diminuer la toxicité du traitement

Elargir le spectre

- objectif recherché le plus facile à atteindre
 - antibiothérapie probabiliste
 - traitement des infections polymicrobiennes à flore mixte aéro et anaérobie
- particulièrement justifié avec des antibiotiques à spectre étroit

Pourquoi associer?

- Elargir le spectre
- Obtenir une synergie
- Diminuer l'émergence de souches résistantes
- Diminuer la toxicité du traitement

Synergie

- Essentiellement en associant deux antibiotiques bactéricides
- Bénéfice individuel et collectif
- Complémentarité PK/PD
 - Une molécule temps dépendante
 - Une molécule concentration dépendante
- justifiée dans les situations où la bactéricidie est difficile à obtenir
 - index thérapeutique faible
 - défenses locales ou générales inopérantes
 - Complémentarité de diffusion (os...)

Synergie

Endocardite à *S. aureus* chez le lapin

Numération bactérienne (log UFC/g)		Numération bactérienne (log UFC/g)	
Contrôle	9.1 ± 0.7	Contrôle	8.6 ± 0.4
Linézolide	6.4 ± 1.0 ^a	Linézolide	6.1 ± 0.4 ^a
Imipénème	9.4 ± 0.4	Imipénème	8.0 ± 0.3
Liné + IMP	3.8 ± 0.9 ^{ab}	Liné + IMP	3.7 ± 0.5 ^{ab}

^a p<0.05 vs contrôle

^b p<0.05 vs tous groupes

^a p<0.05 vs contrôle

^b p<0.05 vs tous groupes

COL

HGISA

Jacqueline et al, AAC 2005

Synergie

Outcome of experimental endocarditis caused by MRSA expressed as log10 cfu/g of vegetation after 3-day treatment

Regimen	Mean ± S.D. log10 cfu/g of vegetation (no. of sterile vegetations/total no. of vegetations)	Strain NAB	Strain PP
Control	9.1 ± 0.7 (0/9)	8.9 ± 0.6 (0/9)	
Linezolid	7.2 ± 1.1 (6/8) ^a	7.5 ± 0.4 (6/8) ^a	
Gentamicin	4.7 ± 1.3 (0/5) ^a	3.1 ± 0.8 (2/5) ^a	
Linezolid + gentamicin	≤2.4 ± 0.1 (5/5) ^{ab}	≤2.6 ± 0.2 (5/5) ^a	

- Antagonisme in vitro.
- Réduction de 4 log₁₀ cfu/g en association in vivo....

Jacqueline et al, IJAA 2004

Synergie

- Pneumonie à *Acinetobacter* multirésistant chez le cochon d'inde
- Imipénème + amikacine moins efficace que l'imipénème seul
 - ↓ C max, ↓ AUC, ↓ delta MIC
 - Réduction moins importante du compte bactérien
- Malgré la synergie observée in vitro

Bernabeu-Wittel et al, CMI 2005

Comparison of *in vivo* intrinsic activity of cefepime and imipenem in a *Pseudomonas aeruginosa* rabbit endocarditis model: effect of combination with tobramycin simulating human serum pharmacokinetics

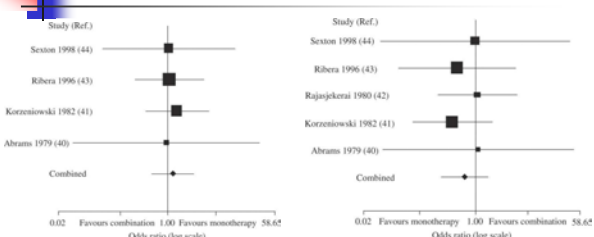
Dominique Nayat, Jovelyne Collin, Christine Grav-Le Guen, Fabrice Jacquemont, Marie-France Kappeler, Dominique Huguenin and Gilles Pétel

Regimen (mg/kg/24h)	n (no. of rabbits)	log10 cfu/g of vegetation (mean ± s.d.)	IC ₅₀ (mg/L, mean ± s.d.)
Control	22	7.1 ± 1.1	-
IPM (10)	11	6.4 ± 1.5	ND ^a
IPM (15)	19	5.1 ± 1.7 ^a	0.3 ± 0.2 ^a
IPM (25)	5	4.5 ± 1.4 ^a	0.3 ± 0.3
IPM (100)	7	4.1 ± 1.5 ^a	2.3 ± 0.9
IPM (15) + TOB (13)	8	4.3 ± 1.7 ^b	0.3 ± 0.1
CEP (10)	7	5.8 ± 1.4	1.6 ± 0.4
CEP (25)	11	4.6 ± 1.5 ^a	3.8 ± 1.3 ^a
CEP (40)	11	4.4 ± 1.8 ^a	5.7 ± 1.5
CEP (100)	8	4.4 ± 1.8 ^a	14.1 ± 12.5
CEP (25) + TOB (13)	12	4.4 ± 1.6 ^a	5.1 ± 1.5
TOB (13) alone	5	7.5 ± 0.9	-

Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2004) 54, 767-774

The role of aminoglycosides in combination with a β-lactam for the treatment of bacterial endocarditis: a meta-analysis of comparative trials

Manfred E. Falgout^{1,2}, Dorothea K. Skarlatos¹ and James A. Billewicz¹



Odds ratios of clinical cure (treatment success) between patients who received β-lactam monotherapy and those who received β-lactam/aminoglycoside combination therapy.

... pas d'endocardites à entérocoques ...

Journal of Antimicrobial Chemotherapy

Synergie

- Extrapolation in vivo délicate +++ conditions différentes
 - conditions physico-chimiques du foyer infectieux, liaison protéique
 - inoculum, état métabolique des bactéries
 - concentrations de 2 antibiotiques sériques et in situ ...
 - état immunitaire de l'hôte
 - corps étranger
 - souche dépendante ...
- Seule synergie « vraie » bactéricide in vitro // in vivo = amoxicilline (bactériostatique) + gentamicine (bas niveau de résistance) au cours des infections sévères à entérocoques ou streptocoques tolérants
- Synergie in vitro ≈ in vivo: endocardites expérimentales+++
 - Staphylocoques MS/MR (péni M + genta; vanco + genta +/- rifampicine);
 - P.aeruginosa* (β-lactamine anti-pyo + aminoside);
 - Acinetobacter*; Enterobactéries Gr3...

Pourquoi associer?

- Elargir le spectre
- Obtenir une synergie
- Diminuer l'émergence de souches résistantes
- Diminuer la toxicité du traitement

Diminuer l'émergence de souches résistantes

- au sein de la population bactérienne, elle varie selon l'espèce et l'antibiotique
 - proportion de mutants résistants aux β-lactamines par hyper production de céphalosporinase: *Enterobacter cloacae* 10⁻⁶; *Escherichia coli* 10⁻¹⁰
- émergence conditionnée par les paramètres pharmacodynamiques
 - CMI de la sous-population sensible < Concentration de l'antibiotique < CMI de la sous-population résistante

Diminuer l'émergence de souches résistantes

- Risque de sélection élevé pour
 - certaines antibiotiques: rifampicine, fluoroquinolones, acide fusidique, fosfomycine
 - certaines bactéries: *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacter sp*, *Serratia sp*, staphylocoques résistants à la méticilline.
- Recommandations: association de deux antibiotiques non affectés par un même mécanisme de résistance et pénétrant tous deux correctement au site de l'infection (bithérapie effective)

National surveillance of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates obtained from intensive care unit patients from 1993 to 2002

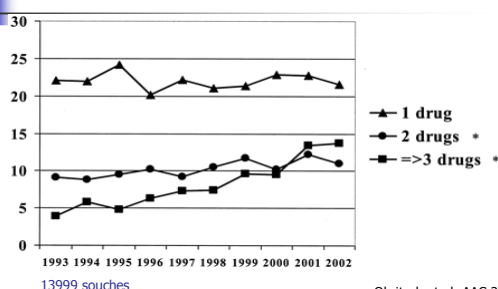


TABLE 5. R. resistance of *P. aeruginosa* isolates to both gentamicin and ceftazidime, respectively

Yr	Ceftazidime			Gentamicin			Piperacillin-tazobactam			Acetaminophen		
	CLP	TIG	A.E.	CLP	TIG	A.E.	CLP	TIG	A.E.	CLP	TIG	A.E.
1993	NA	NA	NA	5	3	2	NA	NA	NA	1	4	4
1994	NA	NA	NA	8	3	5	NA	NA	NA	11	8	3
1995	NA	NA	NA	40	3	5	NA	NA	NA	10	5	5
1996	NA	NA	NA	8	4	5	NA	NA	NA	10	8	8
1997	NA	NA	NA	8	4	5	5	2	2	11	8	5
1998	10	5	4	8	5	2	7	4	3	NA	8	5
1999	13	10	8	10	8	4	8	6	5	NA	8	8
2000	16	8	8	10	6	3	3	4	2	17	7	8
2001	18	11	9	11	5	5	5	5	4	10	8	8
2002	17	11	6	10	9	3	4	4	17	11	7	7
P value ^a	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0002	0.013	<0.0001	<0.0001	<0.0001

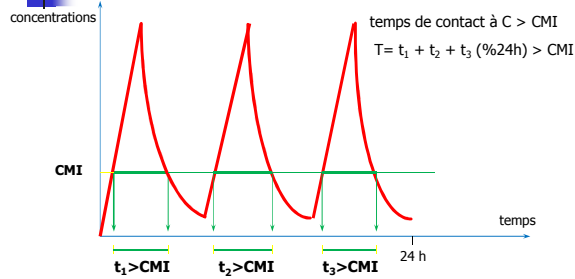
^a All isolates are *P. aeruginosa* isolates; TIG is gentamicin; NA, not available. Data presented in percentages.

^b P values represent the difference in resistance rates over the 10-year period.

Obritsch et al, AAC 2004

β-lactamines

Paramètres pharmacodynamiques

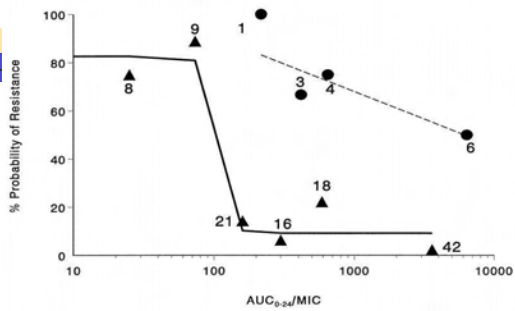


- 107 patients, 128 pathogènes, 37 *P. aeruginosa*
- 32 pathogènes / 128 ont développé une résistance sous Traitement
- P. aeruginosa* (CMI)

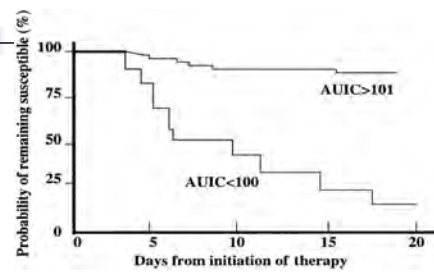
	Avant Tt	Après Tt
Cefta	6 (4)	>32 (1)
Cipro	0,5 (24)	5 (12)

- Facteurs univariés : *P. aeruginosa*, AUC/CMI <100

Thomas et al, AAC 1998

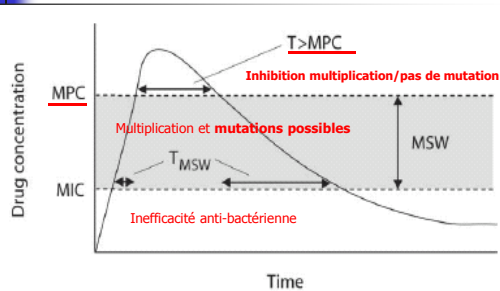


Thomas et al, AAC 1998



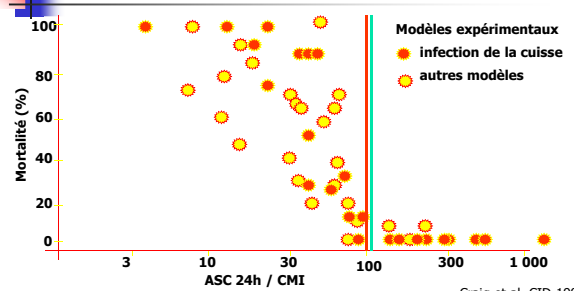
Shentag et al, CID 2001

Fenêtre de sélection de mutants résistants



Fluoroquinolones

Paramètres pharmacodynamiques



Craig et al, CID 1998

Table 1. Relationship of the ratio of 24-h area under the curve to MIC (24-h AUC/MIC ratio) and monotherapy and combination therapy to the emergence of resistant organisms during therapy with β -lactams and ciprofloxacin.

Therapy	24-h AUC/MIC ratio	Patients with resistance/ total patients (%)		
		All patients	Ciprofloxacin treatment	β -Lactam treatment
Monotherapy	<100	14/17 (82)	12/14 (86)	2/3 (67)
Monotherapy	>100	17/84 (20)	4/44 (9)	13/40 (31)
Combination	$\leq$ 100	1/27 (4)	0/16 (0)	1/27 (4)

Craig et al CID 2001

Diminuer l'émergence de souches résistantes

- en pratique, risque élevé pour les bactéries hospitalières en cause lors d'infections nosocomiales vis à vis des antibiotiques habituellement utilisés:
 - SARM et rifampicine, acide fusidique, fosfomycine
 - BGN producteurs naturellement de Cases chromosomiques inductibles
 - *P. aeruginosa* et imipénème
 - *S.aureus*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter sp*, *Serratia sp* et fluoroquinolones

Diminuer l'émergence de souches résistantes

- Élévation franche de la CMI quand la densité bactérienne augmente
- Diminuer l'inoculum initial par un Atb C-dépendant à forte dose:
 - réduction du risque de sélection de mutants R aux 2 AB
 - « restauration » de l'activité de la β -lactamine temps-dépendante (effet inoculum ++)
 - augmentation de l'EPA pour amino et FQ si inoculum < 10^8

Effet inoculum

- Collection : 10^9 bact/mL Atbg : 10^5 bact
- +++ ■ G1 : cefotax, pipéra
- G2 : Ticar, cefta, quinolones, cefépime
- + ■ G3 : Imipénème, aminosides

Pourquoi associer?

- Elargir le spectre
- Obtenir une synergie
- Diminuer l'émergence de souches résistantes
- Diminuer la toxicité du traitement

Diminuer la toxicité du traitement

- illusoire car
 - pas de diminution de posologie
 - addition des risques d'effets indésirables et risque de potentialisation de toxicité

Risques théoriques d'une association

- Antagonisme: $1 + 1 < 2$... = diminution de l'efficacité
- Cumul de toxicité
- Augmentation des coûts
- Interactions médicamenteuses
- Augmentation de l'impact sur l'écosystème bactérien ...résistance bactérienne

Pour quelles bactéries une association ?

- Bacilles à Gram négatif
 - quel que soit l'antibiotique utilisé
 - *P. aeruginosa*
 - *Acinetobacter sp.*, *Enterobacter sp.*, *Serratia sp.*
 - entérobactéries sécrétrices de beta lactamases à spectre étendu
 - entérobactéries ayant un niveau de résistance inhabituel par rapport à leur espèce
- Cocci à Gram positif
 - infection grave à streptocoques ou enterocoques
 - betalactamine + gentamicine (sauf si haut niveau de R aux aminosides)
 - infection à *S. aureus*
 - phase initiale du traitement
 - si souche gentamicine S, associer gentamicine à oxacilline ou glycopeptide

Pour quels antibiotiques une association ?

- Acide fusidique, fosfomycine, rifampicine
- Fluoroquinolones
 - phase initiale du traitement
 - infections à staphylocoques, *P. aeruginosa*

Pour quel terrain une association ?

- Chez l'adulte
 - l'antibiothérapie probabiliste dans les infections graves
 - neutropénie fébrile (neutropénie profonde, durable, récidive)
- Chez le nourrisson et l'enfant
 - rapidité d'évolution, risque de séquelles fonctionnelles importantes
 - nécessité d'une action rapidement bactéricide

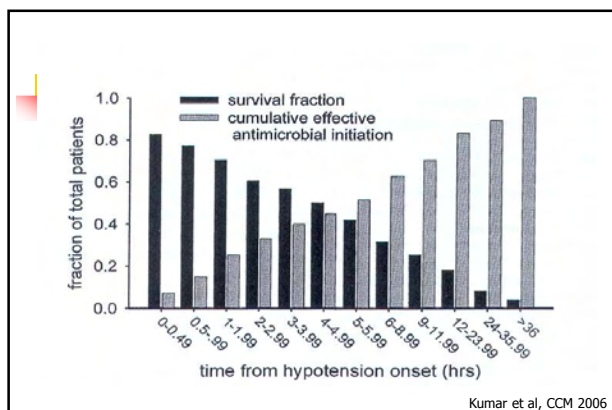
Pour quelles pathologies une association ?

- PAC grave
- Pneumonies nosocomiales
- Méningites et abcès du cerveau
- Infections intra-abdominales
- Infections urinaires
- Endocardites et infections sur prothèses vasculaires
- Médiastinites
- Infections ostéo-articulaires
- Infections sur cathéters
- Infections de la peau et des tissus mous/FN
- Sepsis sévères ou choc septique

« 2 SITUATIONS »

- Antibiothérapie initiale probabiliste
 - potentiellement inadéquate
- Antibiothérapie secondaire documentée
 - toujours adéquate

→ Quel(s) intérêts des associations dans ces 2 situations?



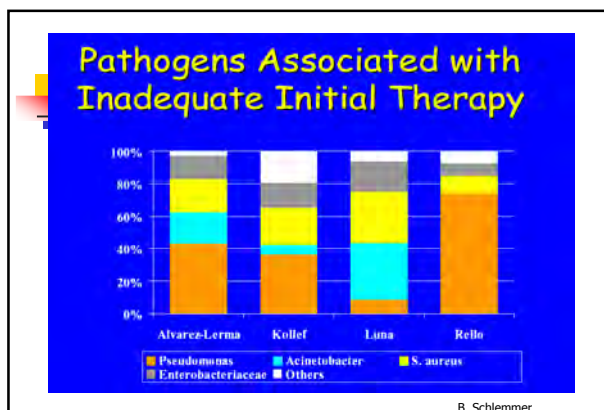
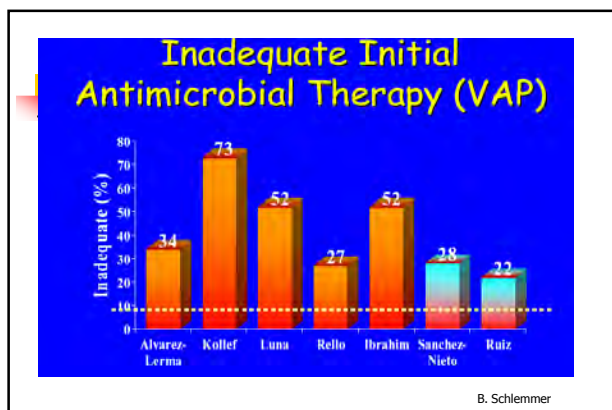
Pari antibiotique!

- Gravité infectieuse
 - sepsis sévère/choc septique
 - comorbidités = urgence
- Infections polymicrobiennes
 - péritonites,
 - pneumonies nosocomiales,
 - cellulites nécrosantes
- Incertitude diagnostique sur
 - diagnostic bactériologique
 - le site infecté
- Infection à BMR potentiels: avoir au moins 1 AB actif ...
 - Béta-lactamines à large spectre ou nouveaux antibiotiques ou association?

ETUDES CLINIQUES PAVM

Mortalité et antibiothérapie inadaptée

	Inadéquate	Adéquate	p
Luna	92.2% (n=34)	37.5% (n=15)	0.001
Alvarez	34.9% (n=146)	32.5% (n=284)	NS
Rello	63.0% (n=27)	41.5% (n=58)	0.06
Kollef	60.8% (n=51)	26.6% (n=79)	0.001
Sanchez	42.9% (n=14)	25.0% (n=24)	NS
Ruiz	50.0% (n=18)	39.3% (n=28)	NS
Dupont	60.7% (n=56)	47.3% (n=55)	NS



Appropriée aux bactéries suspectées ...

Pathologies	Références	Mortalité (%)		Fdr
		ATB adaptée	ATB inadaptée	
Choc septique	Leone, CCM 2003	56%	78%	NR
Sepsis sévère	Garnacho-Montero, CCM 2003	42%	65%	oui
Bactériémies	Leibovici, AAC 1997	18%	34%	oui
Méningites	Lu, Clin Neurol Neurosurg 2002	23%	100%	non
Infections en réanimation	Kollef, Chest 1999	12%	52%	oui
Péritonites post-opératoires	Montravers, CID 1996	26%	50%	oui

Randomized trial of combination versus monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia

Daren K. Heyland, MD; Peter Rodak, MD; John Muscedere, MD; Andrew Day, MSc; Deborah Cook, MD; for the Canadian Critical Care Trials Group

- 740 patients
 - Meropénème + ciprofloxacine vs Meropénème seul
- Pas de différence
 - mortalité à 28 jours
 - Durée séjour
 - Réponse clinique et microbiologique
 - Émergence de résistance
- Si *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, ou MDR
 - adéquation meilleure dans le groupe association mais pas de différence sur le pronostic
- Pour les patients à haut risque une association pourrait être meilleure

CCM 2008;36: 737- 745

Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: An observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy

Jose Garnacho-Montero, MD, PhD; Marco Sa-Borges, MD; Jordi Solé-Violan, MD; Fernando Barcenilla, MD; Ana Escobedo-Ortega, MD; Miriam Ochoa, MD; Aurelio Cayula, MD, PhD, MPH; Jordi Rello, MD, PhD

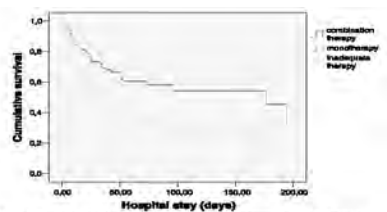


Figure 1. Cumulative survival curves of patients with *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia comparing monotherapy with combination therapy.

CCM 2007; 35: 1888-1895

Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: An observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy

Jose Garnacho-Montero, MD, PhD; Marco Sa-Borges, MD; Jordi Solé-Violan, MD; Fernando Barcenilla, MD; Ana Escobedo-Ortega, MD; Miriam Ochoa, MD; Aurelio Cayula, MD, PhD, MPH; Jordi Rello, MD, PhD

Table 5. Variables independently associated with mortality using Cox proportional regression analysis

	aHR	95% CI	p
Age	1.02	1.01-1.04	.005
Chronic cardiac failure	1.90	1.04-3.47	.035
Effective empirical therapy	1		.02
Combination therapy	0.90	0.50-1.63	.73
Monotherapy	1.85	1.07-3.10	.02
Inappropriate therapy			

Monothérapie adéquate = association adéquate → Switch monothérapie à J3

CCM 2007; 35: 1888-1895

Empiric antibiotic therapy for suspected ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis of randomized trials

Mary-Anne W. Aarts, MD, MSc, FRCSC; Jennifer N. Hancock, MD; Daren Heyland, MD, MSc, FRCPC; Robin S. McLeod, MD, FRCSC; John C. Marshall, MD, FRCSC

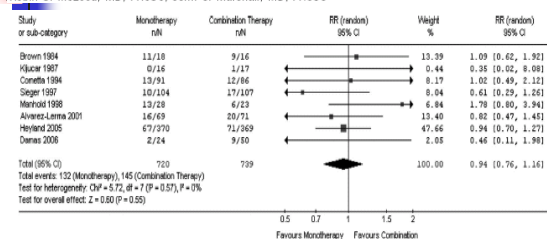


Figure 4. Mortality in pooled trials comparing monotherapy to combination therapy. There is no evidence that combination therapy improves survival when compared with monotherapy. RR, relative risk; CI, confidence interval.

CCM 2008; 36: 108-117

Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia

- Combination therapy should be used if patients are likely to be infected with MDR pathogens (**Level II**) (21, 205). No data have documented the superiority of this approach compared with monotherapy, except to enhance the likelihood of initially appropriate empiric therapy (**Level I**) (262).
- If patients receive combination therapy with an aminoglycoside-containing regimen, the aminoglycoside can be stopped after 5–7 days in responding patients (**Level III**) (235).
- Monotherapy with selected agents can be used for patients with severe HAP and VAP in the absence of resistant pathogens (**Level I**) (240, 242–247). Patients in this risk group should initially receive combination therapy until the results of lower respiratory tract cultures are known and confirm that a single agent can be used (**Level II**).

Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 388-416

Effectiveness of Combination Antimicrobial Therapy for *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia

Eric Chamou,¹ Emmanuelle Boffi El Amari,² Peter Rohrer,³ and Christian Van Delden^{4*}

- 115 bactériémies à *P.aeruginosa*
 - 21% pulm /19% urin/50% inconnu
 - 40% neutropénique
 - résistance > 1AB anti-pyo: 35%
- Traitement initial et définitif, mono ou association, adéquate ou inadéquate
- 40% de décès J30 post-bactériémie

Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Sept. 2003, p. 2758-2764

Effectiveness of Combination Antimicrobial Therapy for *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia

Eric Chamou,¹ Emmanuelle Boffi El Amari,² Peter Rohrer,³ and Christian Van Delden^{4*}

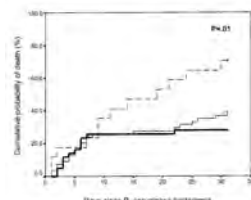


FIG. 1. Cumulative risk of death for patients who received empirical combination therapy (solid line) versus empirical monotherapy (dashed line).

TABLE 3. Results of a Cox proportional hazard model describing independent relations between empirical antimicrobial therapy and risk of death during early follow-up

Characteristic	Hazard ratio	95% CI	P value
Empirical antimicrobial therapy			
Adequate combination therapy	1.0		
Adequate monotherapy	0.81	0.31-2.1	0.66
Inadequate therapy	1.2	0.29-5.2	0.79
Age (yr)			
<65	1.0		
≥65	0.22	0.06-0.81	0.02
Clinical presentation			
Simple sepsis	1.0		
Severe sepsis	31.3	3.5-280.4	0.002
Shock	38.0	3.4-267.8	<0.001

Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Sept. 2003, p. 2758-2764

Effectiveness of Combination Antimicrobial Therapy for *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia

Eric Chamou,¹ Emmanuelle Boffi El Amari,² Peter Rohrer,³ and Christian Van Delden^{4*}

TABLE 5. Results of a stratified Cox proportional hazard model describing independent relations between both empirical and definitive antimicrobial therapy and risk of death during late follow-up

Characteristic	Hazard ratio	95% CI	P value
Empirical antimicrobial therapy			
Adequate combination therapy	1.0		
Adequate monotherapy	3.7	1.0-14.1	0.05
Inadequate therapy	5.0	1.2-20.4	0.02
Definitive antimicrobial therapy			
Adequate combination therapy	1.0		
Adequate monotherapy	0.70	0.30-1.7	0.42
Inadequate therapy	2.6	1.1-6.7	0.08
Hospitalization on the surgical intensive care unit			
No	1.0		
Yes	3.2	1.2-8.8	0.02
Bacteremia of urinary or vascular origin			
No	1.0		
Yes	0.27	0.05-0.94	0.08

Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Sept. 2003, p. 2758-2764

Effectiveness of Combination Antimicrobial Therapy for *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia

Eric Chamou,¹ Emmanuelle Boffi El Amari,² Peter Rohrer,³ and Christian Van Delden^{4*}

- Décès précoce:
 - Monothérapie ou association probabiliste initiale adéquate ...idem...
 - Sepsis sévère et choc septique (HR 30)
- Décès tardif:
 - Monothérapie probabiliste initiale adéquate < Association probabiliste initiale adéquate (HR 3,7)
 - pas de supériorité de l'association définitive adéquate vs la monothérapie définitive adéquate, mais supériorité vs ABpie définitive inadéquate (HR 2,6)

Traitements « spécifiques » des états septiques sévères + association probabiliste initiale adéquate courte (3/5 jours...)

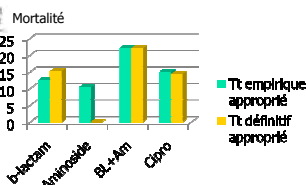
Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Sept. 2003, p. 2758-2764

Pseudomonas aeruginosa Bloodstream Infection: Importance of Appropriate Initial Antimicrobial Treatment

Scott T. Micek,¹ Ann E. Lloyd,¹ David J. Ritchie,^{1,2} Richard M. Reichley,³ Victoria J. Fraser,⁴ and Martin H. Kollef^{2*}

TABLE 5. Multivariate analysis of independent risk factors for hospital mortality

Predictor	Adjusted odds ratio	95% CI	P value
Inappropriate initial antimicrobial treatment	2.04	1.42-2.92	0.0005
Respiratory failure	5.18	2.30-8.13	<0.0001
Circulatory shock	4.09	2.71-5.91	<0.0001



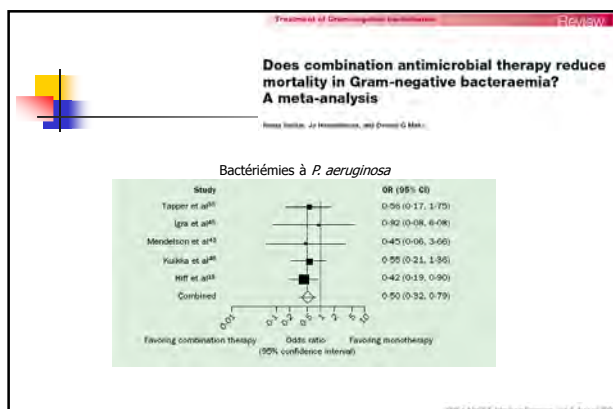
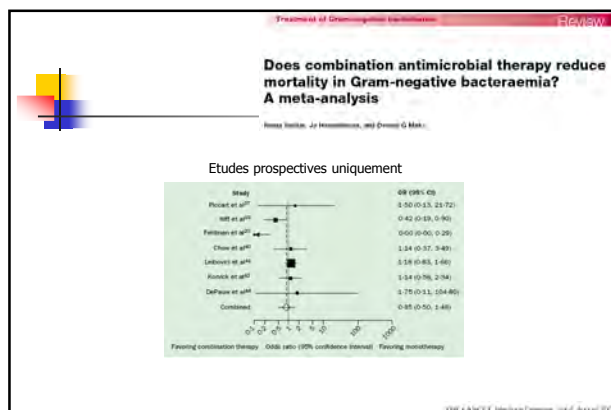
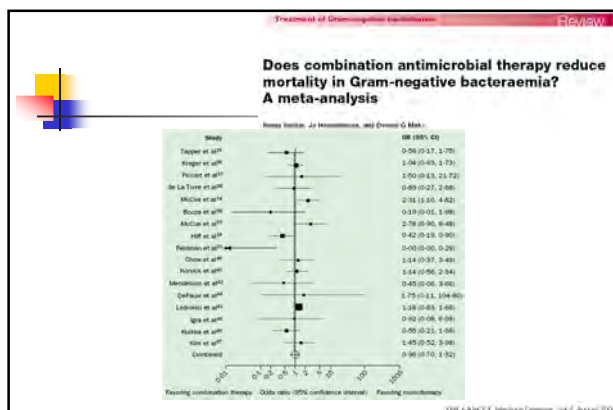
Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Apr. 2005, p. 1306-1311

Pseudomonas aeruginosa Bloodstream Infection: Importance of Appropriate Initial Antimicrobial Treatment

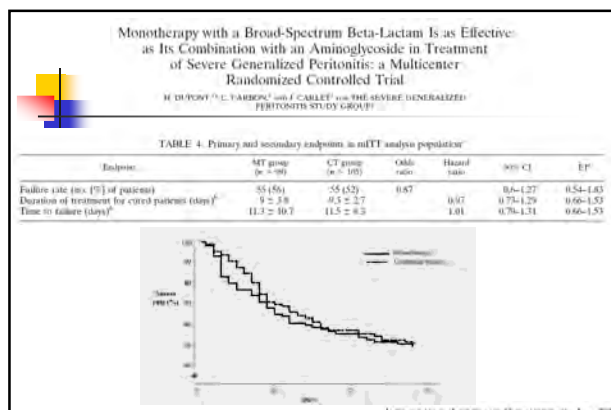
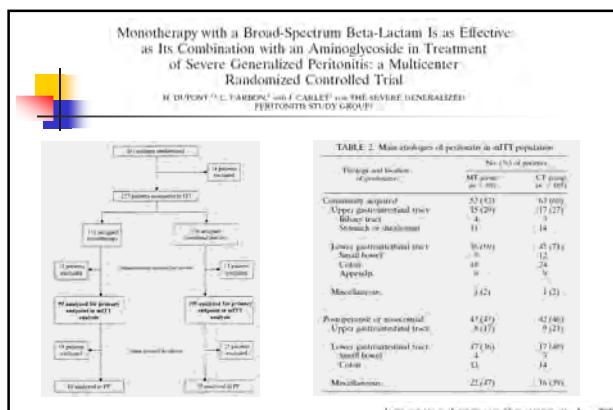
Scott T. Micek,¹ Ann E. Lloyd,¹ David J. Ritchie,^{1,2} Richard M. Reichley,³ Victoria J. Fraser,⁴ and Martin H. Kollef^{2*}

- Le Traitement inapproprié des bactériémies liées à *P. aeruginosa* pourrait être diminué par la réalisation d'une association jusqu'au retour des résultats de l'antibiogramme

Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Apr. 2005, p. 1306-1311



Péritonites



Monotherapy with a Broad-Spectrum Beta-Lactam Is as Effective as Its Combination with an Aminoglycoside in Treatment of Severe Generalized Peritonitis: a Multicenter Randomized Controlled Trial

H. DUPONT¹, C. YARBRO² and J. CARLET¹ on the SEVERE GENERALIZED PERITONITIS STUDY GROUP¹

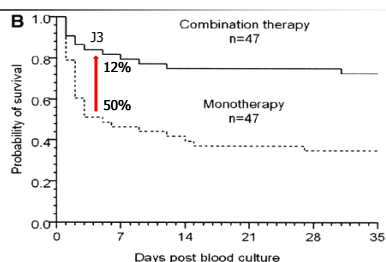
TABLE 5 Main causes of failures in mITT population

Cause of failure	No. (%) of patients	
	MT group (n = 90)	CT group (n = 107)
Primary failure	34 (38)	29 (33)
Serious adverse event	4 (12)	1 (3)
Death	10 (29)	10 (34)
Modification of treatment	10 (33)	11 (36)
Deterioration	6 (16)	6 (26)
Unexpected surgery	4 (12)	3 (10)
Miscellaneous	4 (12)	4 (14)
Recurrent	2 (13)	2 (4)
Serious adverse event	0	0
Death	3 (11)	2 (6)
Modification of treatment	0 (0)	16 (62)
Deterioration	1 (3)	1 (4)
Unexpected surgery	6 (29)	7 (7)
Miscellaneous	2 (14)	6 (11)

Antonie van Leeuwenhoek 2005; 88: 303

PAC

Combination Antibiotic Therapy Lowers Mortality among Severely Ill Patients with Pneumococcal Bacteremia



Baddour et al, AJRCCM 2004

S. Harbarth - J. Garbino - J. Pugin - J. A. Rouand - D. Pittet

Lack of effect of combination antibiotic therapy on mortality in patients with pneumococcal sepsis

- Review of a prospectively collected database of 1,840 patients with severe sepsis or septic shock enrolled in 2 placebo-controlled anti-TNF trials
- 107 evaluable patients with monobacterial pneumococcal illness
 - 25 (23%) received antibiotic monotherapy
 - 82 (77%) received different combination regimens
- Study power of 79% to detect a substantial increase in mortality (from 23% to 55%, Baddour et al) after pneumococcal sepsis treated by antibiotic monotherapy

Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2005) 24: 688-690

S. Harbarth - J. Garbino - J. Pugin - J. A. Rouand - D. Pittet

Lack of effect of combination antibiotic therapy on mortality in patients with pneumococcal sepsis

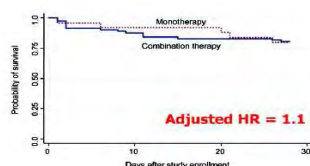


Figure 2. Survival curve for patients with severe pneumococcal sepsis, stratified by receipt of antibiotic monotherapy (n = 25) versus combination therapy (n = 82) [35]. The risk of death was almost identical after the number of organ dysfunctions and the severity of illness at baseline were adjusted for (adjusted hazard ratio [HR], 1.1; 95% CI, 0.4-3.1; P = .59).

Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2005) 24: 688-690

Does Antibiotic Selection Impact Patient Outcome?

Stephan Harbarth, Vandack Nobre, and Didier Pittet

Table 2. Potential mechanisms explaining the suggested benefit of combination therapy for severe, bacteremic pneumococcal pneumonia.

- Immunomodulating effect of macrolides
- Effect on atypical pathogens in mixed infections
- Improved bactericidal effect
- Decreased emergence of resistance
- Variable protein binding and decreased activity of ceftriaxone in severe sepsis

CID 2007; 44: 87-93

Association dans les PAC?

- 4 études non randomisées
 - 2 rétrospectives, 2 prospectives, régression logistique avec ajustements?
- Tt probabilistes
 - subjectifs, sélectionnés par le médecin, critères d'admission, de sévérité différents?, sensibilité des Sp aux macrolides?
- Qualité de la monothérapie:
 - molécule, dose, modalités d'administration, délai de mise en route..?
- Délai de mise en route de la bithérapie?
 - durée variable 24-72h, modifications de la bithérapie dans cette période, ABpie de 2ème intention?, durée totale de Ttr?, traitements adjuvants du sepsis sévère/choc septique (CS, PCA)?....
- Co-infections atypiques...? causes des décès ? Consignes de limitations de soins?

Comparison of β -Lactam and Macrolide Combination Therapy versus Fluoroquinolone Monotherapy in Hospitalized Veterans Affairs Patients with Community-Acquired Pneumonia

Thomas P. Lodise,^{1,2*} Andres Kwa,^{3,4} Leon Collet,⁵ Renu Gupta,⁶ and Raymond P. Smith⁷

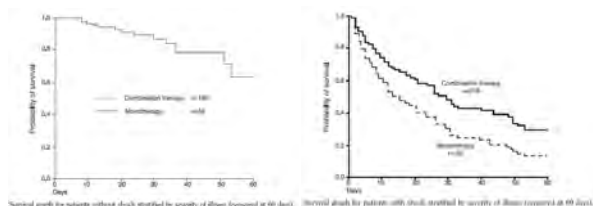
Group	14-day mortality*		
	BL + M	F	P
Overall	10/261 (3.9)	14/254 (5.5)	0.4
PS I	0/0	0/0	NA
PS II	0/32	0/32	NA
PS III	1/61 (1.6)	1/48 (2.1)	0.9
PS IV	2/19 (10.5)	5/12 (42.3)	0.2
PS V	4/49 (8.2)	11/41 (26.8)	0.02

Group	30-day mortality		
	BL + M	F	P
Overall	17/261 (6.5)	27/254 (10.6)	0.1
PS I	0/0	0/0	NA
PS II	0/32	0/32	NA
PS III	2/61 (3.3)	3/48 (6.3)	0.5
PS IV	6/19 (31.6)	6/12 (50.0)	0.6
PS V	9/49 (18.4)	15/41 (36.6)	0.05

Antimicrob Agents and Chemother May 2005

Combination antibiotic therapy improves survival in patients with community-acquired pneumonia and shock

Alejandro Rodriguez, MD, PhD; Angel Merida, MD; Josep-Maria Sirvent, MD, PhD; Fernando Barcenilla, MD; Maria Victoria de la Torre-Prados, MD, PhD; Jordi Solà-Vilà, MD, PhD; Jordi Rello, MD, PhD; for the CAPIC Study Group



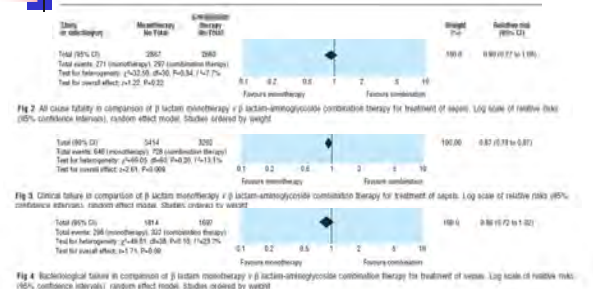
Crit Care Med 2007; Vol. 36, No. 8

ETUDES GLOBALES

β lactam monotherapy versus β lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials

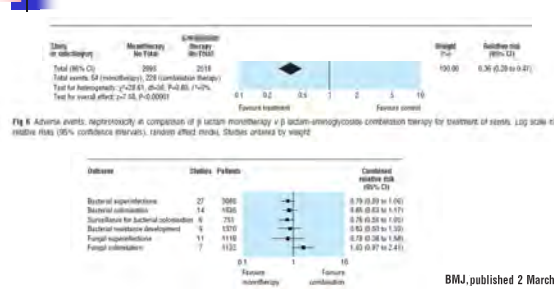
Mical Paul, Idan Benus-Silbiger, Karl Sauer-Wisser, Leonid L. Lohr

BMJ, published 2 March 2004



β lactam monotherapy versus β lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials

Mical Paul, Idan Benus-Silbiger, Karl Sauer-Wisser, Leonid L. Lohr



BMJ, published 2 March 2004

Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008

Antibiotic therapy

- Begin intravenous antibiotics as early as possible, and always within the first hour of recognizing severe sepsis and septic shock. (1B)
- Broad-spectrum: one or more agents active against likely bacterial/fungal pathogens and with good penetration into presumed source. (1B)
- Reassess antimicrobial regimen daily to optimise efficacy, prevent resistance, avoid toxicity & minimise costs. (1C)
- Consider combination therapy in *Pseudomonas* infections. (2D)
- Consider combination empiric therapy in neutropenic patients. (2D)
- Combination therapy no more than 3–5 days and deescalation following susceptibilities. (2D)
- Duration of therapy typically limited to 7–10 days; longer if response slow, undrainable foci of infection, or immunologic deficiencies. (1D)
- Stop antimicrobial therapy if cause is found to be non-infectious. (1D)

Conclusion

- Terrain
 - Comorbidités, atb antérieure
 - Matériel étranger
 - Neutropénie
- Clinique
 - Choc septique
- Antibiotique
 - Fosfomycine, rifampicine, acide fusidique,
 - Fluoroquinolones
- Pathogène
 - *P. aeruginosa*, *Acinetobacter*, BLSE, Entérobactéries Case,...

Conclusion

- Quelle association
 - Aminocyclitolides
 - Bactéricide
 - Synergie
 - FQ
 - Synergie non démontrée
 - Pb de la résistance
 - Autres