

LES ASSOCIATIONS D'ANTIBIOTIQUES

Christian AUBOYER



Déclaration de conflits d'intérêts de 2009 à 2011 Christian AUBOYER

- Intervenant au titre de consultant :
 - ASTRA-ZENECA
- Intervenant au titre d'orateur:
 - SANOFI-AVENTIS
- Invitations à des congrès ou des journées scientifiques
 - NOVARTIS, PFIZER
- Etudes cliniques
 - MERCK, PFIZER

Objectifs recherchés dans une association d'antibiotiques

- **Élargissement du spectre**
- Efficacité supérieure d'une association
 - Effet additif
 - Synergie
- Prévention de l'apparition de résistances ?
- ...Sédatif
- **MAIS** au dépend
 - d'une augmentation de la pression de sélection

Elargissement du spectre et antibiothérapie probabiliste

- Effet favorable d'une adéquation sur la mortalité/morbidité
- Effet d'une association pour améliorer l'adéquation
 - En l'absence de documentation
 - En l'absence de sensibilité connue
 - Contexte d'augmentation de la fréquence des germes résistants
 - Facteurs de risques de résistances souvent présents
 - Antibiothérapie antérieure
 - Séjour prolongée en réanimation et milieu hospitalier
 - Terrain
- *Kollef. Chest 1999 et 2006 (réanimation)*
- *Montravers. CID 1996 (péritonites)*
- *Luna. Chest 1997 (pneumoapthies)*
- *Leibovici. J Intern Med 1998 (bactériémies)*
- *Valles. Chest 2003 (bactériémies)*
- *Rello. Chest 2003 (pneumopathies)*
-

Mortalité en rapport avec la résistance des germes ?

- *Lambert LM. Lancet Inf Dis. 2011.*
 - Réseau de surveillance européen. Réanimation
 - Bactériémies, pneumopathies liées aux soins; 119 699 pts
 - Résistances: SARM, *P. ae* et *Acinetobacter* Ceftaz R, *E. coli* BLSE.
 - **Survenue d'une infections LS:**
 - **augmentation de la mortalité (2 à 4),**
 - **peu accrue si germe résistant (1.2 à 1.6)**

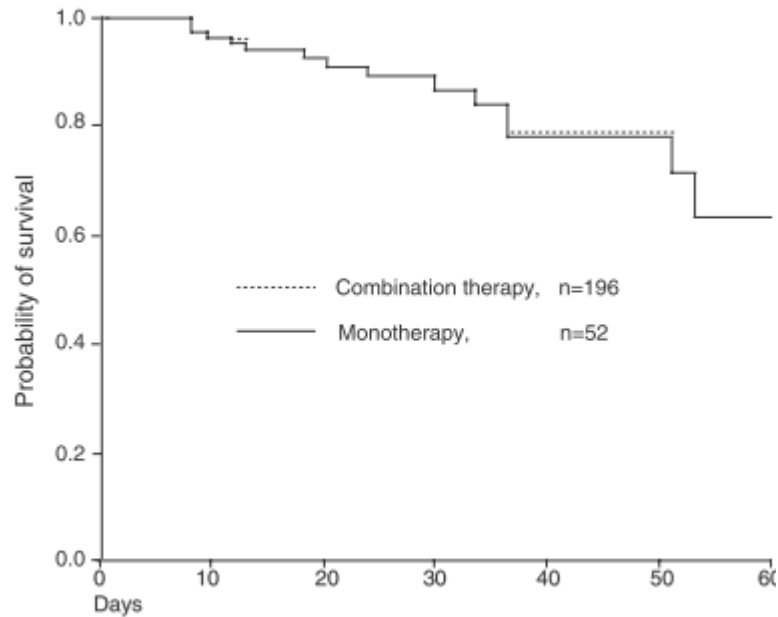
PRATIQUES ET RESULTATS

Pneumopathies sous ventilation mécanique

- *Trouillet AJRCCM 1998.*
 - **3 atb pour avoir 80 % d'adéquation si > 7 j de VM + atb antér.**
- *Kollef M, Chest 2006.*
 - TTT initial: monoth:27.9 %, **2 atb: 46.2 %**, **3 atb: 22.6 %**
- *Leone M. Crit Care Med 2007*
 - Spectre ± large selon antécédents. 80 % de tt adéquat.
 - Mortalité 47 % si ttt inadéquat vs 20 % vs P=0.04
- *Kett DH. Lancet Inf Dis 2011:*
 - *Recom. ATS 2005 si risque de BMR: **2 anti P.ae + 1 anti SARM***
 - **Mortalité: gr Compliance: 34 % vs non compliance: 24 %**
 - **Résultats maintenus après ajustement selon la gravité**

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

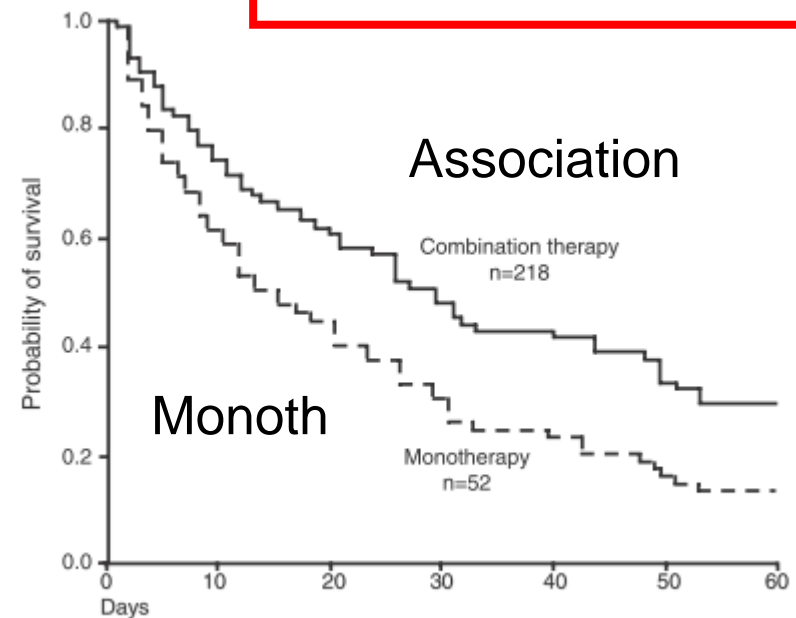
Rodriguez. Crit Care. Med 2007



Survival graph for patients without shock stratified by severity of illness (censored at 60 days)

Patients sans choc

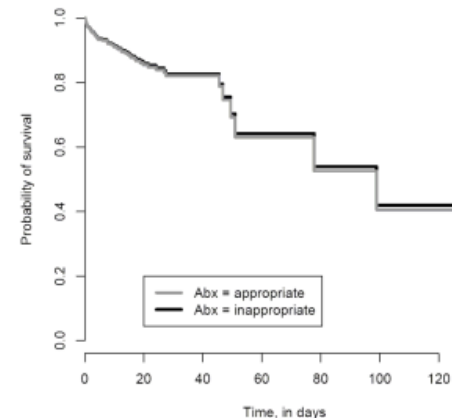
Patients avec choc



Survival graph for patients with shock stratified by severity of illness (censored at 60 days)

Bactériémies

- *Micek ST, AAC 2005: P. aeruginosa*
 - Mortalité doublée si traitement initial inadéquat (30.7% vs 17.8 % p=0.018)
 - **Association initiale: facteur de traitement adéquat: P= 0.01**
 - Pas d'effet bénéfique de l'association pour le traitement définitif
- *Thom AK; BMC Infect Dis 2008*
 - **Pas de différence**
entre adéquation ou non
(mortalité et durée de séjour)
 - **37 % réa et 16 % sous VM**



Péritonites pip/tazo ± amikacine

- *Dupont H. AAC. 2000.*
- *Multicentr. Random.*
- *1 sur 2 d'origine communautaire*
- *159 pts PP*
- ***Pas de bénéfice***
- ***Échec clinique***
 - *49 vs 49 %. OR 1.03*
 - *Mortalité*
 - *19 vs 21 %*

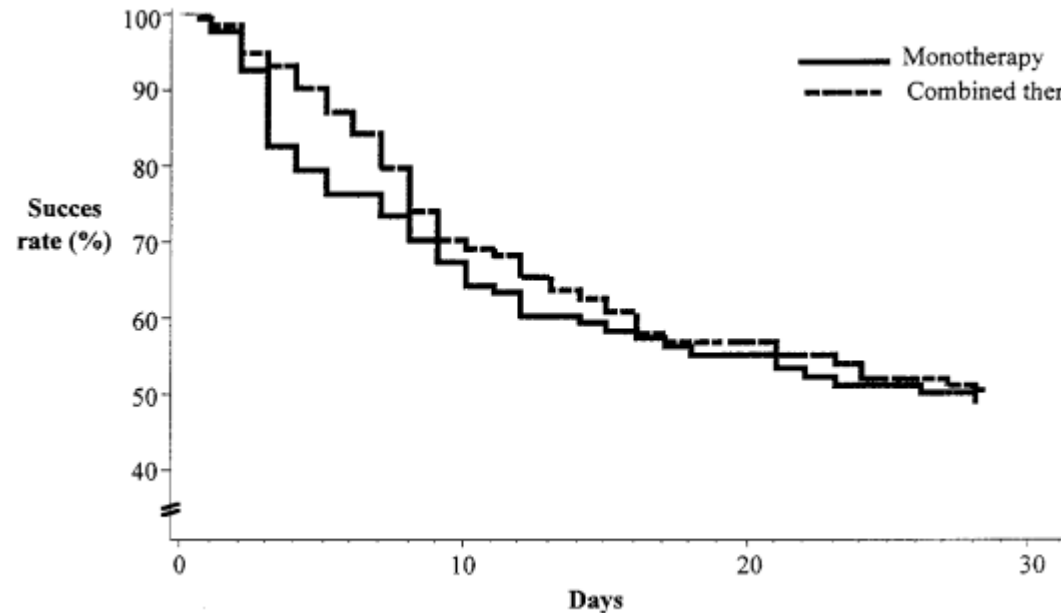


FIG. 2. Delay of failure by treatment group (Kaplan-Meier estimates, 0.93; $P = 0.69$).

Méta-analyses?

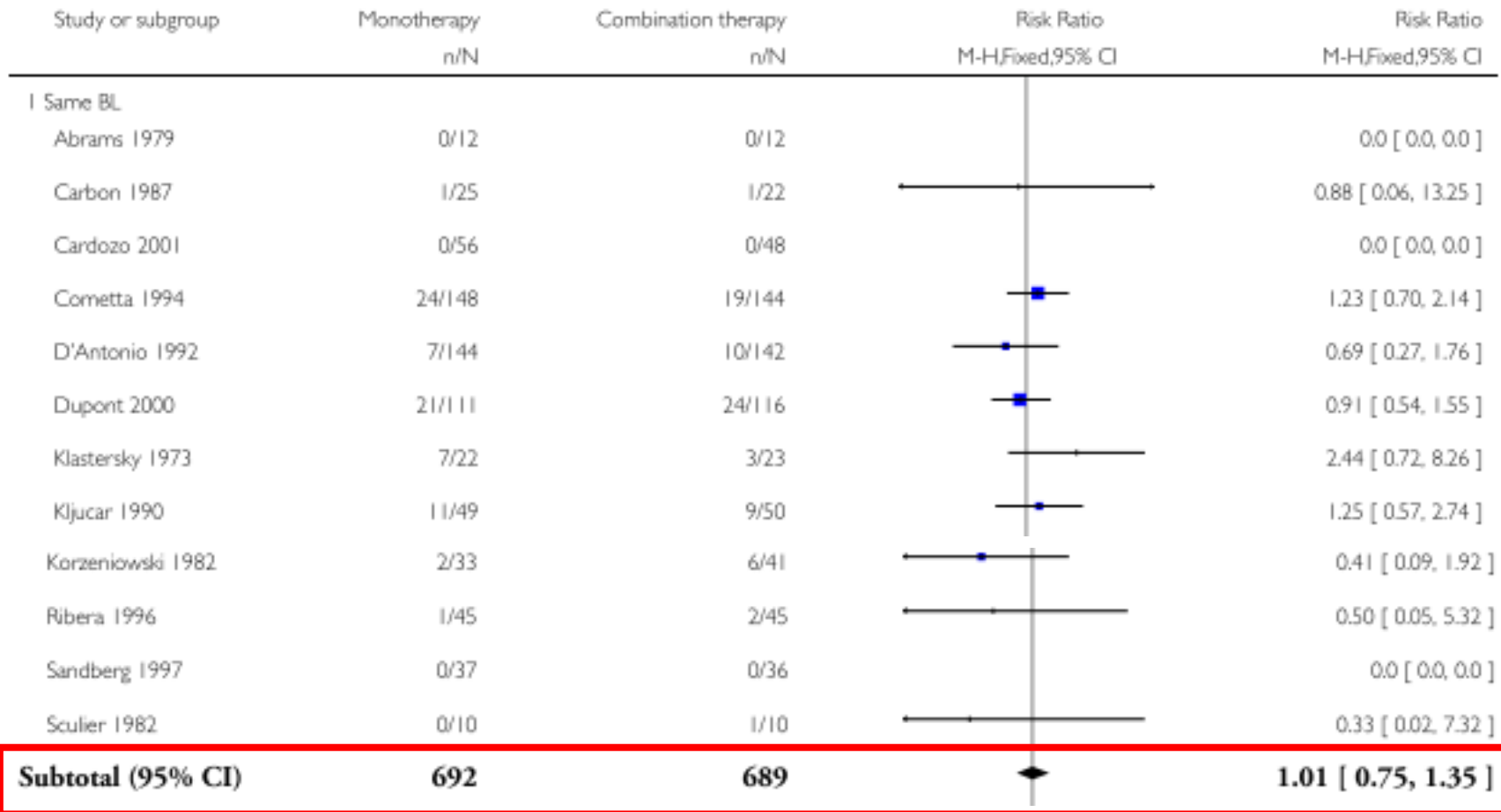
- *Paul M. BMJ 2004*
 - *Pas de bénéfice à l'adjonction d'un aminoside à une bétalactamines*
 - *Plus d'effets toxiques*
- *Safdar N. Lancet Infect Dis; 2004*
 - *Méta-analyse: bactériémies à gram négatif*
 - *Pas de différence sauf pour P. aeruginosa*
- *Nombreuses difficultés d'interprétation*

Méta-analyses?

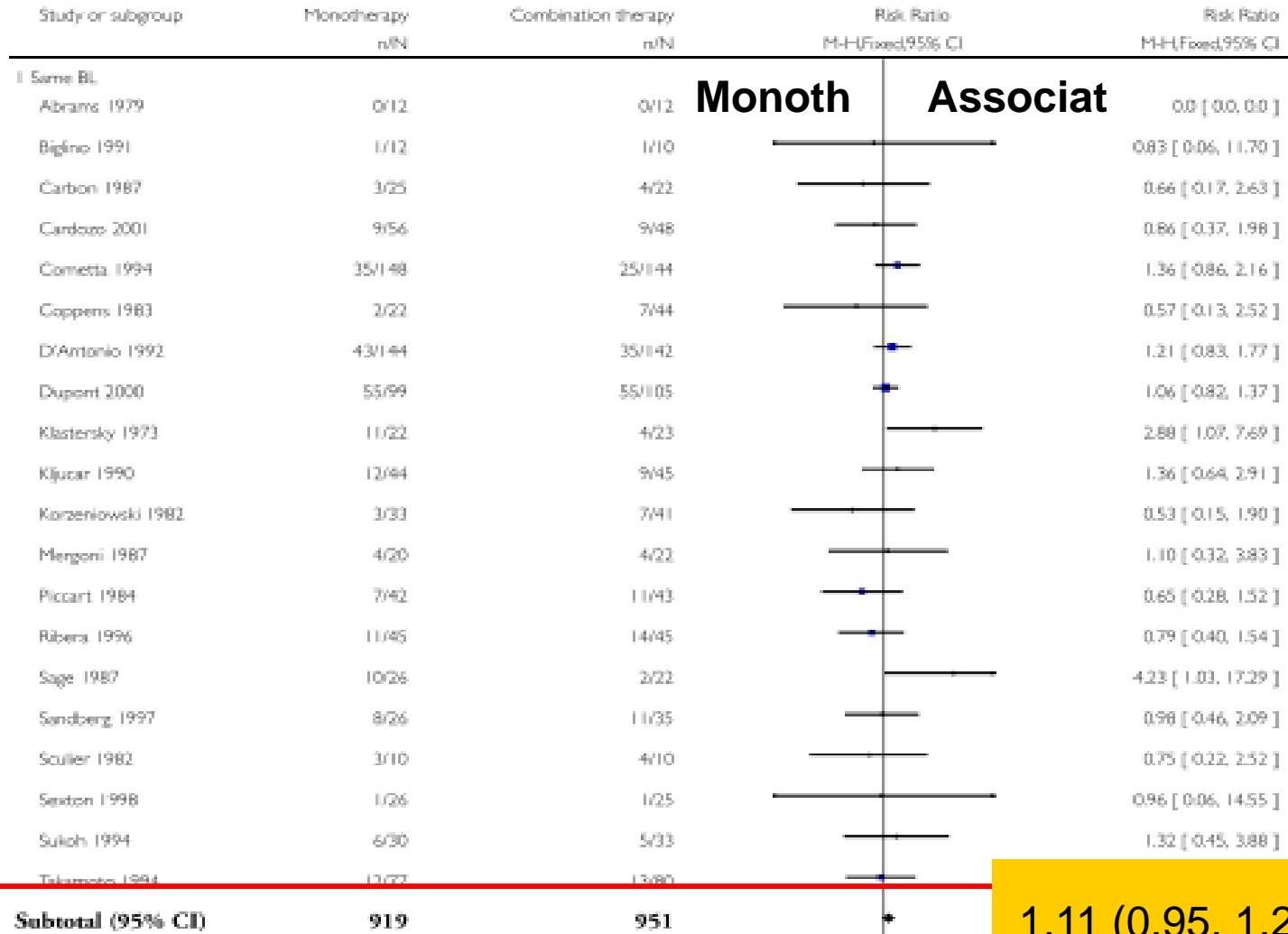
- *Paul M. Cochrane Library 2009*

***Monothérapie avec bétalactamines
Versus
association de la même bétalactamine
avec un aminoglycoside***

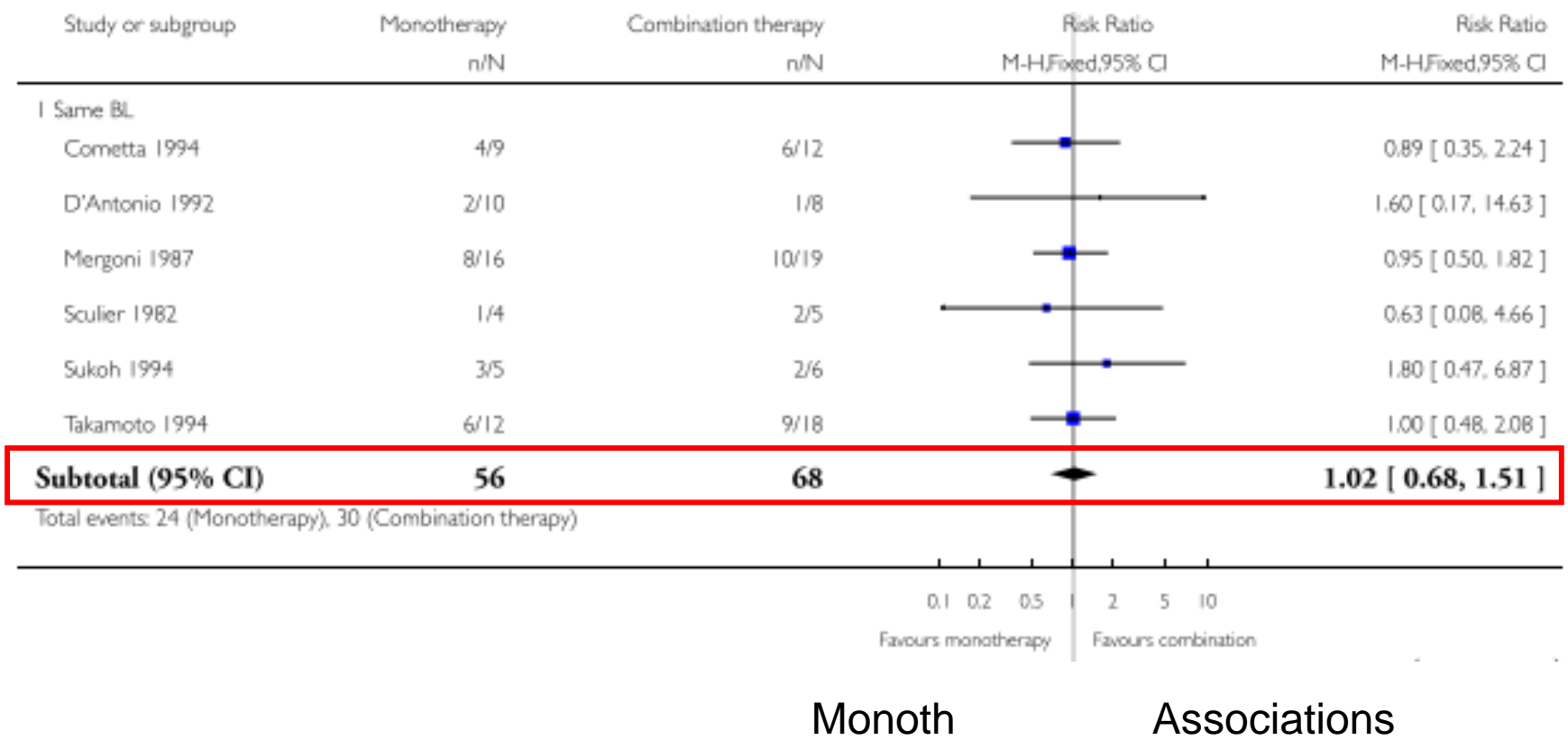
Mortalité: pas de différence (selon cause ou germe)



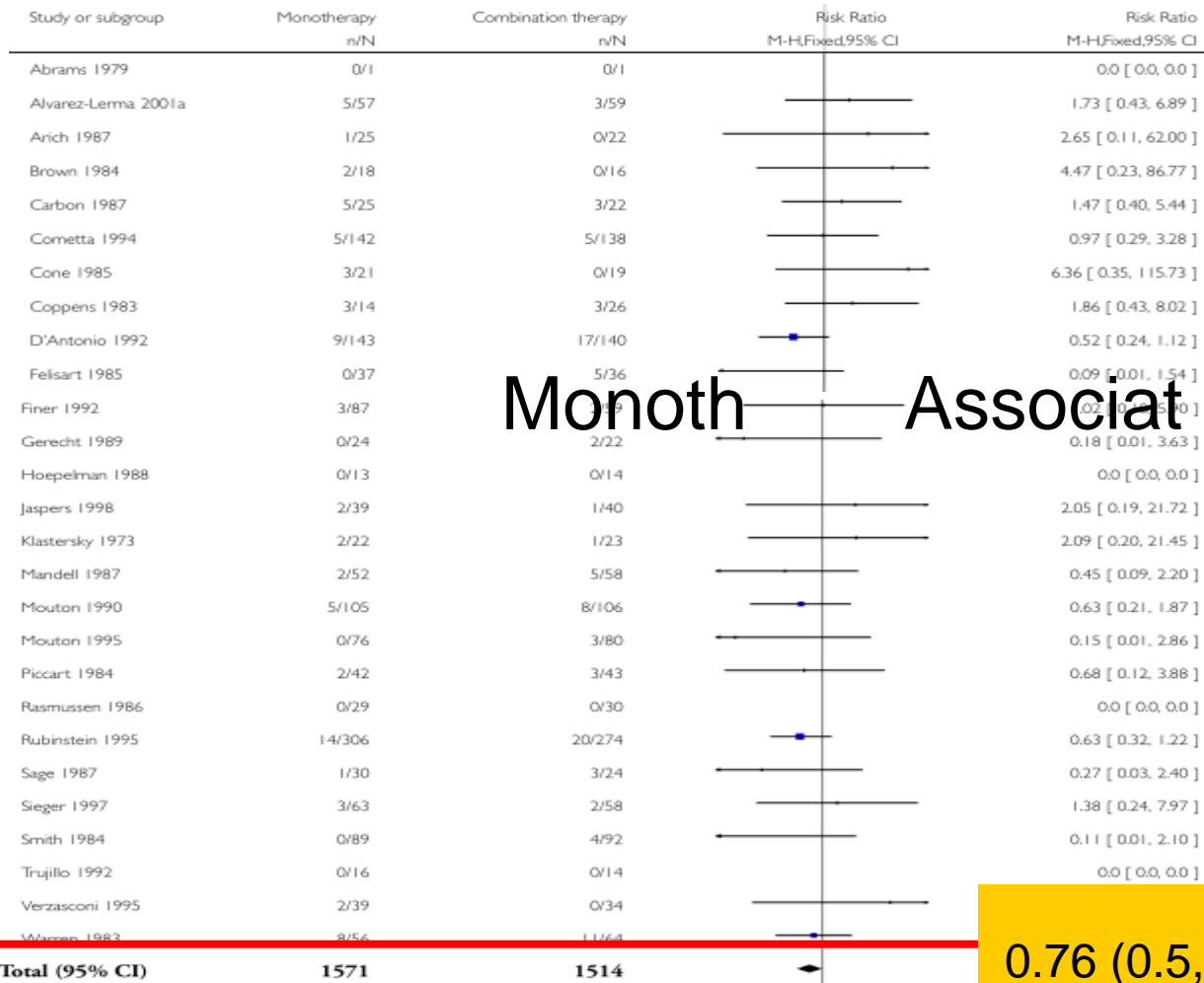
Echec clinique: pas de différence



***Pseudomonas aeruginosa*: pas de différence (échec clinique)**









Surinfections: pas de différence significative



Monoth Associat

0.76 (0.5, 1.01)

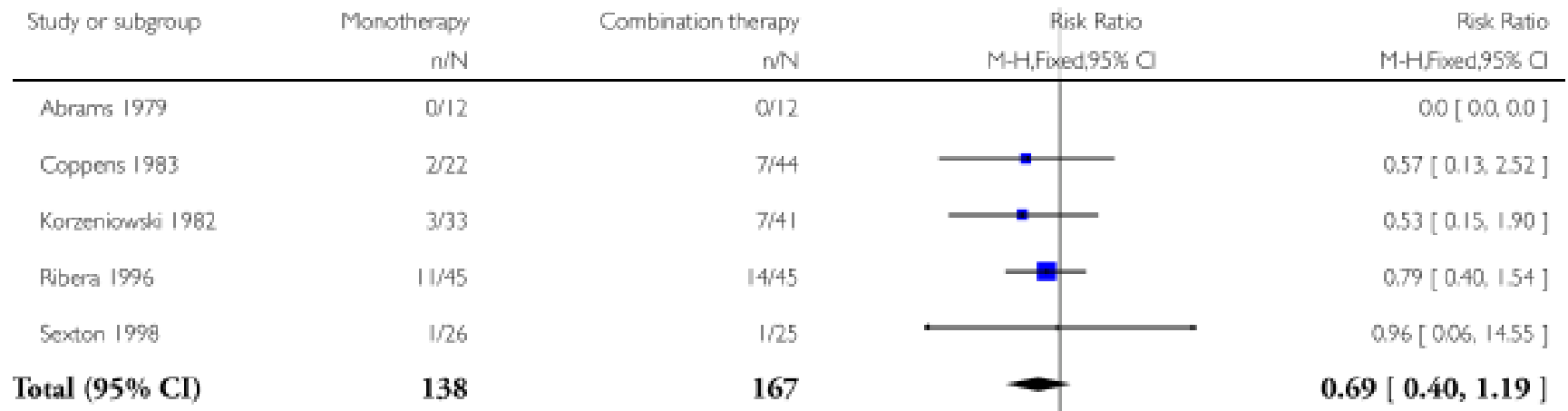
Néphrotoxicité: différence favorable à la monothérapie

Study or subgroup	Monotherapy n/N	Combination therapy n/N	Risk Ratio M-H,Fixed,95% CI	Risk Ratio M-H,Fixed,95% CI
I Once daily aminoglycoside				
Jaspers 1998	2/39	5/40		0.41 [0.08, 1.99]
Rubinstein 1995	0/306	9/274		0.05 [0.00, 0.81]
Sandberg 1997	0/33	0/33		0.0 [0.0, 0.0]
Sexton 1998	0/26	2/25		0.19 [0.01, 3.82]
Speich 1998	0/44	2/45		0.20 [0.01, 4.14]
Subtotal (95% CI)	448	417		0.17 [0.06, 0.53]

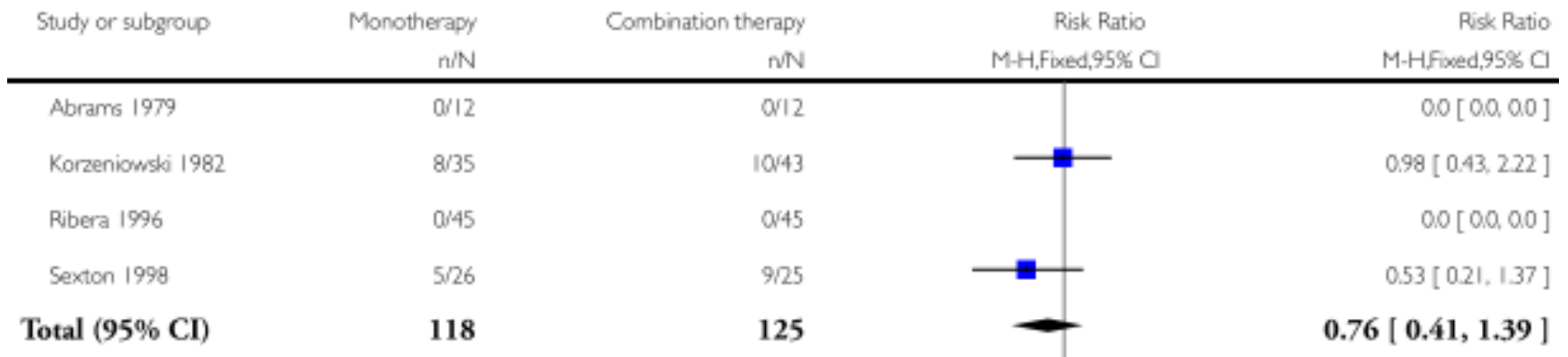
Monotherapie

Associations

Infection à Gram positif: échec clinique



Endocardite infectieuse à Gram positif: chirurgie



Monothérapie

Associations

Points de discussion ?

Paul M. Cochrane Library 2009

- Résultats similaires dans une autre méta-analyse (Cochrane Library 2010; 3) chez le patient cancéreux neutropénique
- Optimisation des aminoglycosides imparfaite: dose, durée ? (néphrotoxicité accrue ?)
- Interrogations pour le sous groupe des sepsis graves ?

A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: A meta-analytic/meta-regression study

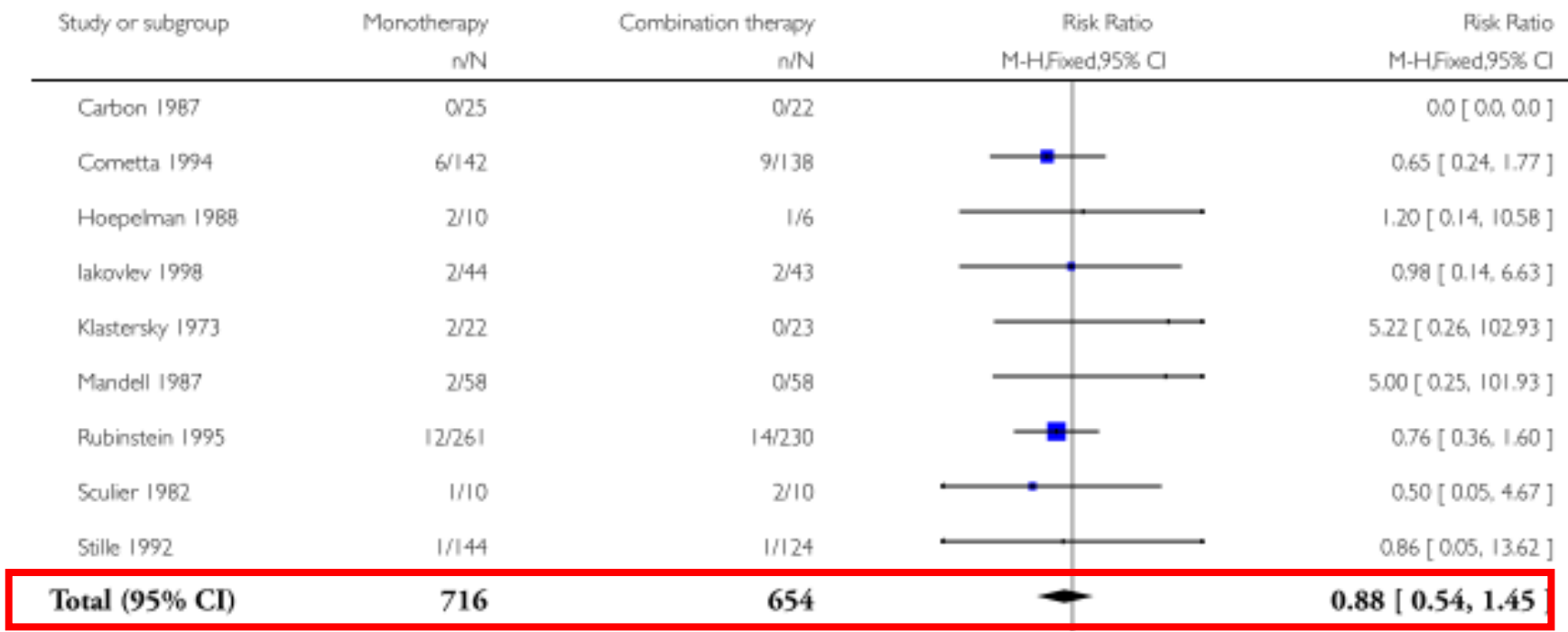
Anand Kumar, MD; Nasia Safdar, MD; Shravan Kethireddy, MD; Dan Chateau, PhD

Crit Care Med 2010

- **Une association d'antibiotique:**
 - apporte un bénéfice significatif chez les patients ayant un risque de mortalité par échec de traitement atb supérieur à 25 %
 - n'apporte pas de bénéfice si le risque est entre 15 et 25 %
 - paraît associée à une aggravation lorsque le risque est en dessous de 15 %
 - Effet toxique ?, antagonisme ?, apparition de résistances ?
- **Association si patient en état de choc septique**

Association et prévention des résistances

Développement de résistances: monothérapie vs association



Monoth

Associations

Conditions de l'efficacité d'une association

- **Sont-elles toujours réunies ?**
- Pénétration satisfaisante pour les deux molécules
 - Association présente au lieu de l'infection
- Conditions pharmacocinétique et dynamiques satisfaisantes pour les deux molécules
- **Effets imprévus ?**
 - *Gandelman K. J Clin Pharmacol. 2011*
 - Rifampicine diminue les taux de Linezolid (-30 %)

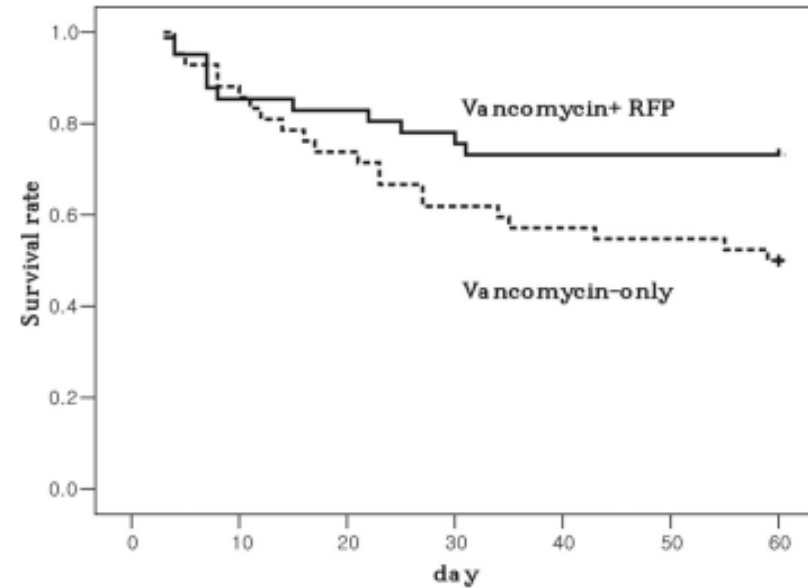
Synergie ?

- Assez rarement obtenue
 - Certains germes
 - Entérocoque,...
 - Niveaux de résistance élevée
- Antagonisme in vitro, et association favorable in vivo ?
 - Vanco+rifamp (SARM)

PNEUMOPATHIES à SARM

Vanco ± Rifampicine

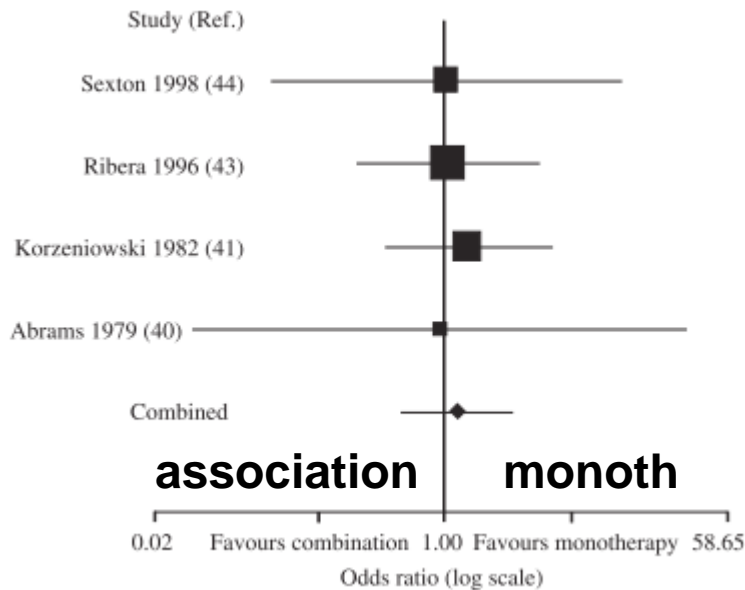
- *Jung, CCM 2010*
- *Prospective randomisée*
- **600 mg de Rifamp./j.**
- *Gravité élevée (> 70 % ss VM)*
(> 60 % sous vasopr.)



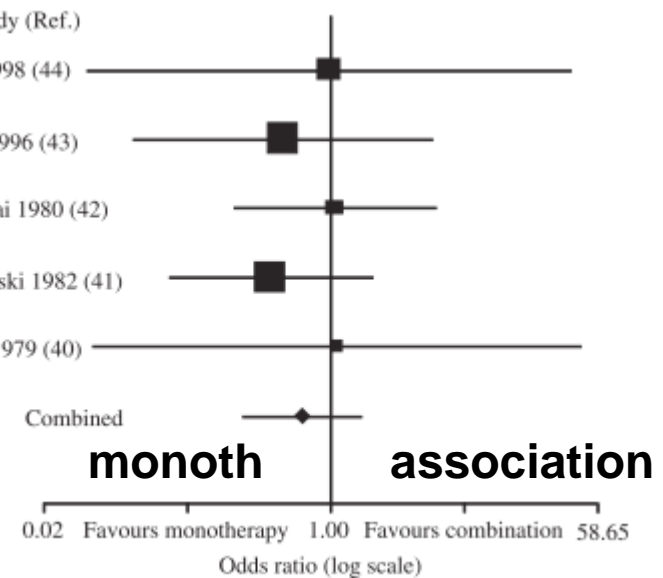
- **Guérison clinique**
 - ITT: V+R: 53.7 %; V: 31 % $p=0.47$
 - PP: 63.3 % 38.2 % $p=0.79$
- **Mortalité:** 22 % 38.1 % $p=0.15$

ENDOCARDITES INFECTIEUSES ?

- Recommandations: association \pm longue avec de la gentamicine.
- *Falagas ME, JAC 2006; 57*
 - *Métanalyse avec effectifs limités*



guérison



mortalité

BMR et ASSOCIATIONS

- **Résistances aux carbapénèmes**
 - *Acinetobacter baumannii*
 - *Pseudomonas aeruginosa*
- *Saballs M. JAC. 2006*
- *Song JY. Inter J. Antimicrob Agents 2008*
- *Sun HY. Transpl Infect Dis. 2010*
-
 - Imipénème+rifampicine
 - Colistine + rifampicine....
 - Colistine + doripénème+tobramycine
 - Tygécycline +
 - ????

Une association

– Combien de temps ?

- Rarement pendant toute la durée du traitement
- Prolongée:
 - » infection sur matériel
 - » Foyer difficilement accessible
 - » Germes à sensibilité diminuée...

– Désescalade

Désescalade

- **Dès la connaissance des résultats bactériologiques**
 - Identification bactérienne (24 à 48 h)
 - Antibiogramme (72 h)
- **Supprimer une des molécules de l'association**
- **«Simplifier » un traitement après antibiogramme en fonction du niveau de résistances**
 - Carbapénème remplacée par une céphalosporine
 - Remplacer un atb actif sur les SARM

Désescalade

- ***Eachempati SR. J Trauma 2009: PAVM***
 - **Désesc(DE): 55 %** (atb init adéq: 93%)
 - Mortalité: DE +: 33.8 % DE -: 42.1 %
 - Récidive: DE +: 27.3 % DE -: 35.1 %
- ***Morel J. Crit Care 2010. sepsis divers, réanim.***
 - **DE: 45 % (3.5 ± 0.7 J.)**
 - Mortalité: pas de différence: 18.3 % (DE+) vs 24.6 %
 - **Récidive ou surinf.: 5 % (DE+) vs 19 % P<0.01**
- ***Leone M. Crit Care Med 2007: PAVM, protocole***
 - Désescalade : 42 %
- **Souvent possible**

Conclusions

- Interprétation difficile des études
 - Méthodologie, Sous groupes
 - Traitements variables
 - Peu de données sur l'optimisation en terme de PK/PD
- **Les associations sont favorables dans des situations de gravité élevée**, en antibiothérapie probabiliste et dans la phase initiale du traitement
- Les associations sont probablement nécessaires pour des germes à haut niveau de résistance, sans « bonne solution » en monothérapie: à évaluer
- **Beaucoup d'associations sont probablement inutiles**
- **Beaucoup sont trop prolongées**

A discuter et à évaluer

- **Devant des facteurs de risques de résistances:**
 - **Est-il nécessaire de vouloir « couvrir », en antibiothérapie probabiliste, des germes résistants avec une épidémiologie rare en situation de gravité modérée ou moyenne?**
 - **Faut-il proposer:**
 - Un antibiotique de spectre très large (carbapénèmes... pip/tazo..) ± associé
 - Ou un antibiotique à spectre plus étroit associé par sécurité à un aminoside (ou une quinolone), jusqu'à documentation
- **Associations traditionnelles:** endocardites, os, vasculaires.....