



CENTRE HOSPITALIER DE VERSAILLES

**Comment je traite les infections graves à BGN:
en bithérapie avec un aminoside**

JP Bedos, Journée de Claude Bernard 2015

Dans quel cadre nous situons nous ?

► **Infections GRAVES à BGN.....**

- **GRAVE** = Le pronostic vital est en jeu par l'importance de l'inoculum bactérien et de son retentissement immuno/inflammatoire chez l'hôte

→ **Sepsis sévère** → **Choc septique (Qqle origine)**

- **BGN** = « Gravité/difficulté » par (leur virulence) ET l'augmentation de leurs résistances

« communautaires et nosocomiales »: *E. coli*, *Kp*,
Entérobactéries Gr 3, *Pyo*...

- **BGN** = examen direct → **Traitement PROBABILISTE**

Qu'attend t'on d'une antibiothérapie dans ce cadre complexe?

▶ **Adéquation** de l'antibiothérapie probabiliste (= efficacité *in vitro* sur le BGN documenté en culture)

sinon SURMORTALITE → « **golden hour** »

→ *Il y a plus de chances qu'au moins 1 antibiotique soit actif quand il y en a 2* (= élargissement du spectre)

▶ **Efficacité in vivo rapide** → Bactéricidie rapide +++

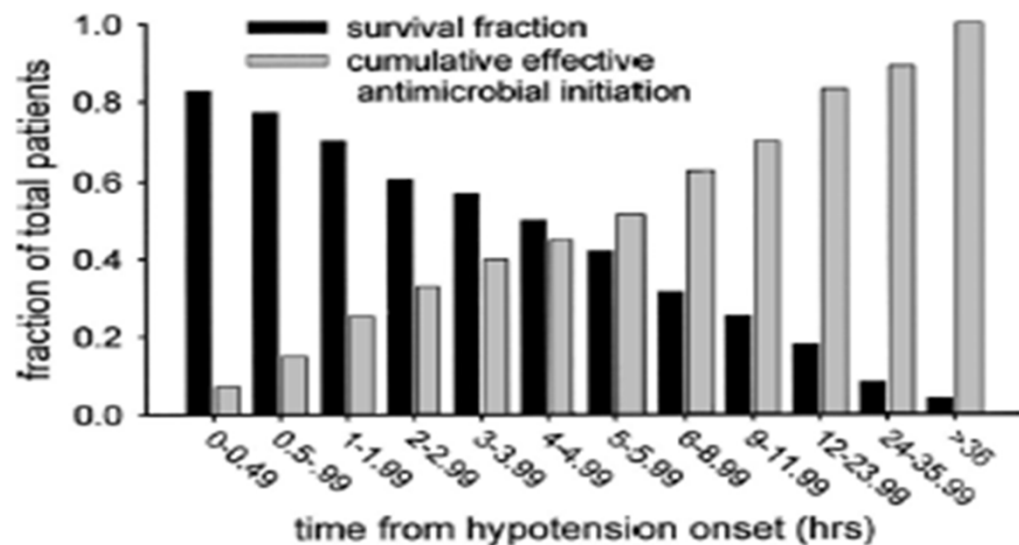
→ Il faut associer à la β - lactamine lentement bactéricide

(T-dépendance, effet inoculum) à un antibiotique rapidement bactéricide

(C-dépendance, non sensible à l'effet inoculum) = « **Complémentarité d'action** »

Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock*

Kumar et al CCM 2006



THE GOLDEN HOUR !!!!

Etude rétrospective de cohorte Canada et US, 14 ICU = **2154 patients**

► **Chaque heure qui passe sans ABpie adéquate pendant les 6^{eres} h = ↓ de 7,6 % de probabilité de survie !!!**

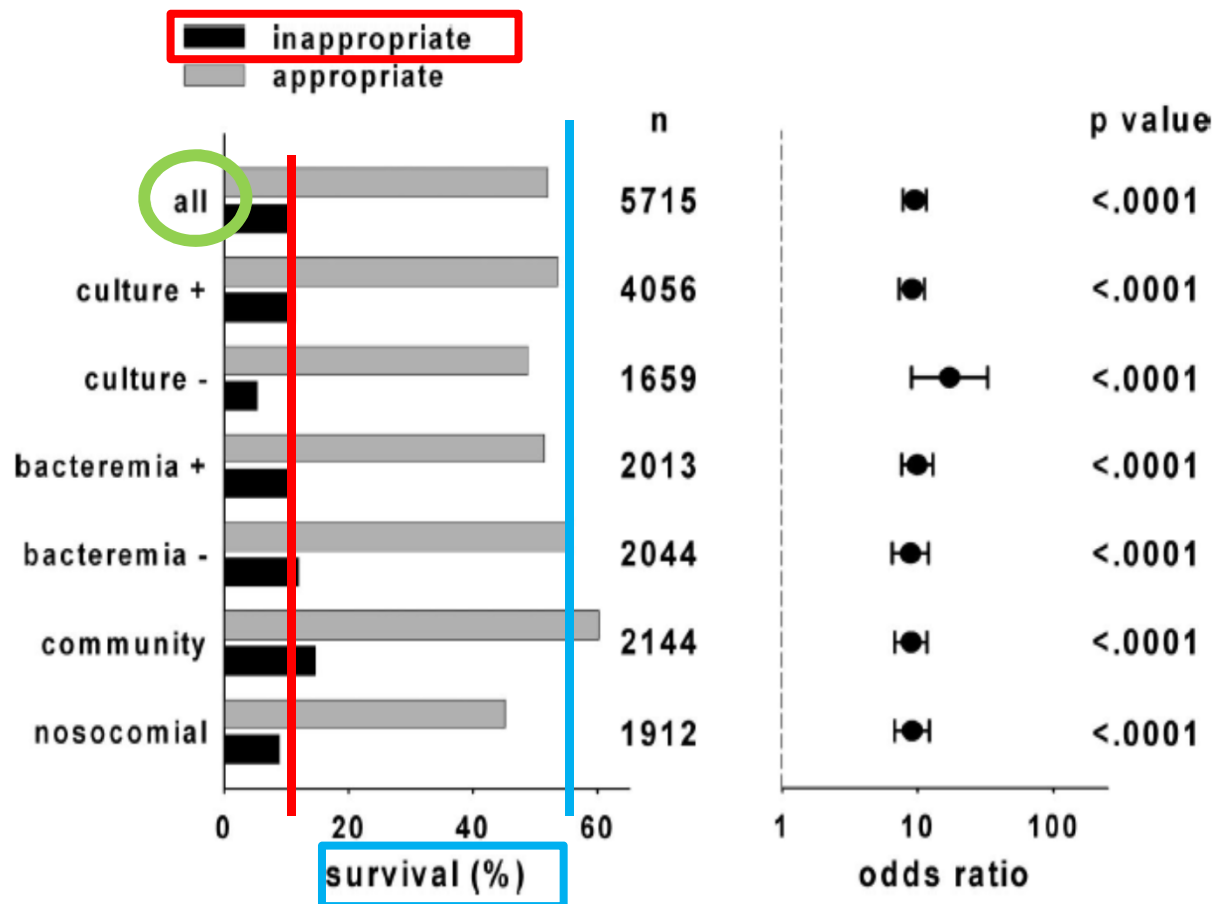
► 80% de survie si ABpie dans la 1^{ère} versus 42% à la 6^{ème} h !!!

► Délai médian d'une ABpie efficace = 6h

Initiation of Inappropriate Antimicrobial Therapy Results in a Fivefold Reduction of Survival in Human Septic Shock

Kumar et al CHEST 2009

- Etude rétrospective de cohorte, Canada USA, 22 ICU= 5715 patients

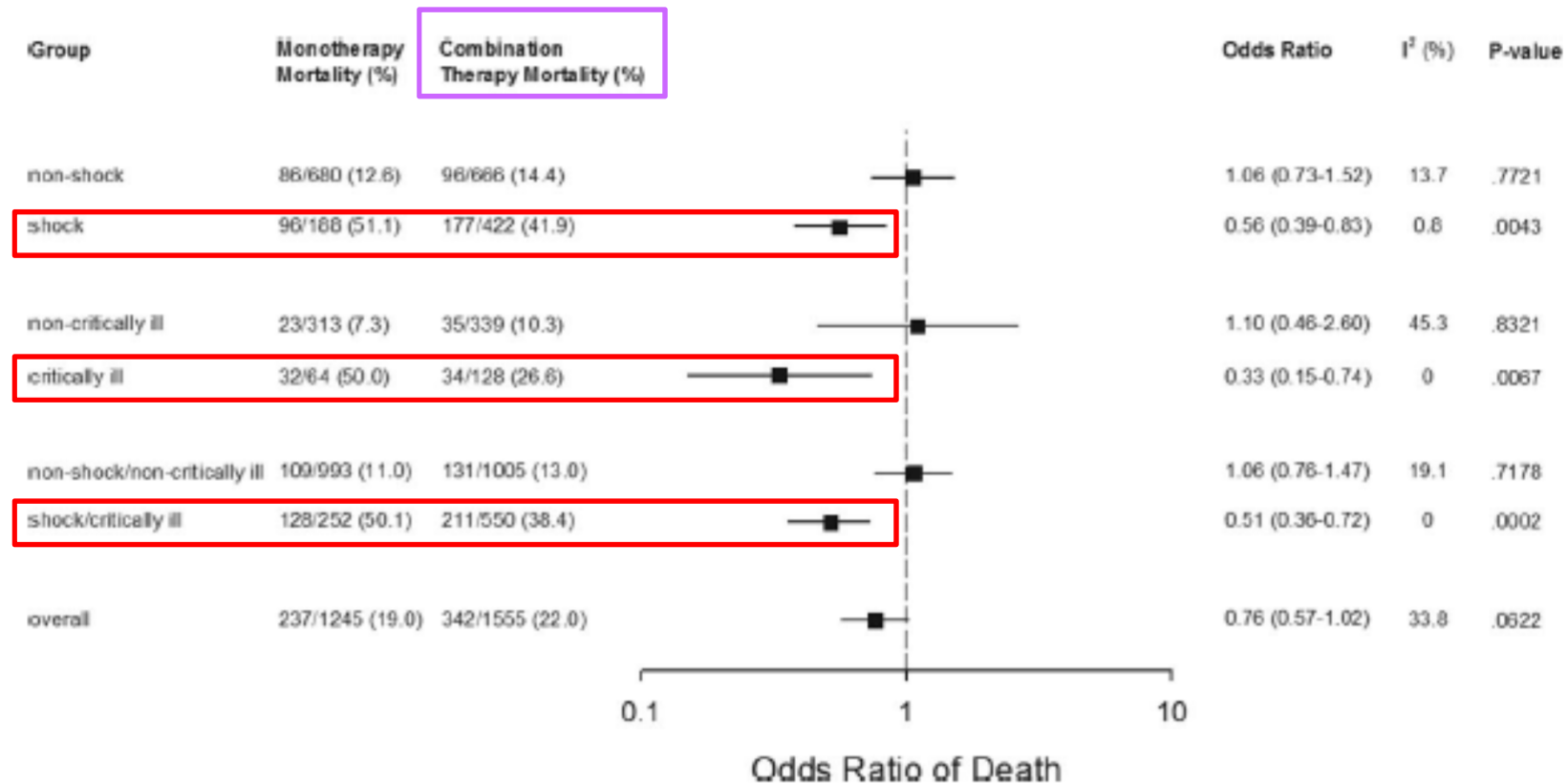


► 52% de survie si adapté10% de survie si inadéquate !!!! (OR: 9,5)...dans tous les sous groupes (sites infectés, bactéries)

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

CCM 2010



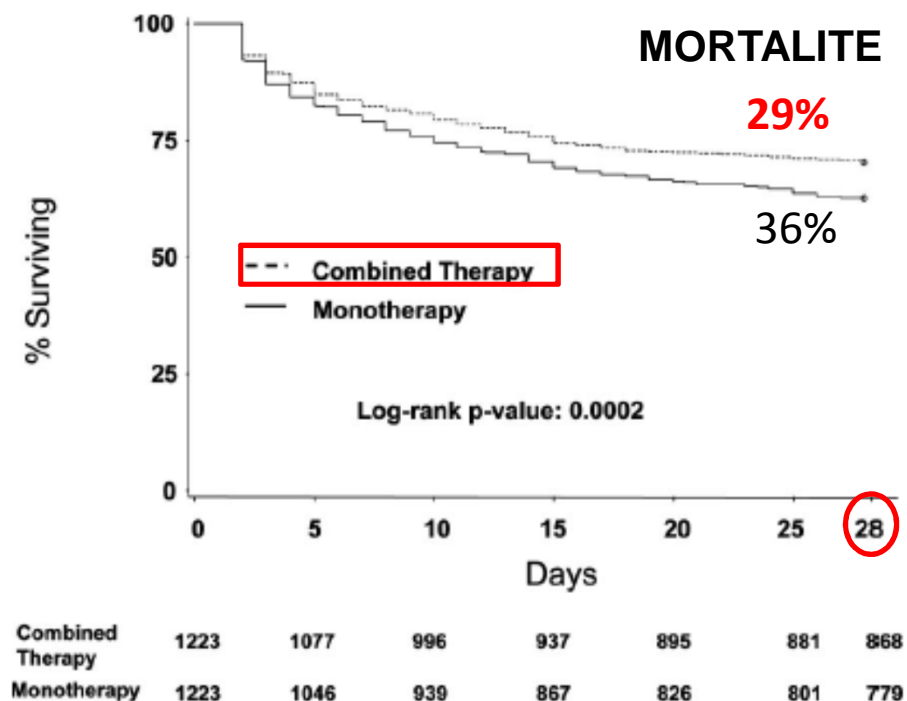
→ Seules les patients les plus graves, en état de choc doivent avoir une association d'antibiotiques

Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: A propensity-matched analysis*

- Etude rétrospective de cohorte ,
28 ICU = **4662 patients** (2498
Mono/1714 Combi

▶ **2446 Pts** matchés par score de
propensité

▶ **Monothérapie adéquate vs
combinaison adéquate avec AB
de mécanisme d'action différent**
dans les 24h après le 1^{er} AB ou
dans les 24h du choc ++++



→ **Efficacité additive : 2 > 1!!**

▶ **Diminution significative de la mortalité à 28j** : OR:
0,77 (0,67-0,88) p: 0,0002

Pourquoi un aminoside et **PAS** une fluoroquinolone dans cette association probabiliste?

1- Risque d'échec « épidémiologique » avec une FQ +++

► *Le risque de résistance d'un « BGN » (entérobactéries/Pyo) est toujours plus important avec une fluoroquinolone (ciprofloxacine) qu'avec un aminoside (amikacine) : « Epidémiologie patient »*

→ Epidémiologie CH Versailles REA 2014

% sensible	Cipro	Genta	Amika
K.Pn (48 souches)	75%	71%	100%
E.Cloacae (72)	89%	92%	93%
Pyo (96)	77%	97%	99%

E-BLSE françaises : sensibilité aux alternatives

A. Lefort

Bert et al.: 400 souches de E-BLSE, Hôpital Beaujon, Nov 11-Août 12
215 *E. coli*, 104 *K. pneumoniae*, 67 *E. cloacae*, 14 autres

Fournier et al.: 100 *E. coli* BLSE, inf urinaires, CHU Besançon, Juin 09-Sept 10

	Bert 400 E-BLSE	Fournier 100 <i>E. coli</i> BLSE
≥ 1 C3G/ATM	27%	CAZ 27%
AMX/Clav	21,7%	40%
PIP/TAZ	70,5%	80%
Céfoxitine	65,3%	90%
Amikacine	87% !!	90% !!
Tétracycline	33,7%	Tigé 99%
Ciprofloxacine	23,7%	28%
Cotrimoxazole	37,3%	28%
Fosfomycine		99%

*CTX, CAZ, FEP, conc. critiques CASFM 2013

Bert, RICAI 2012

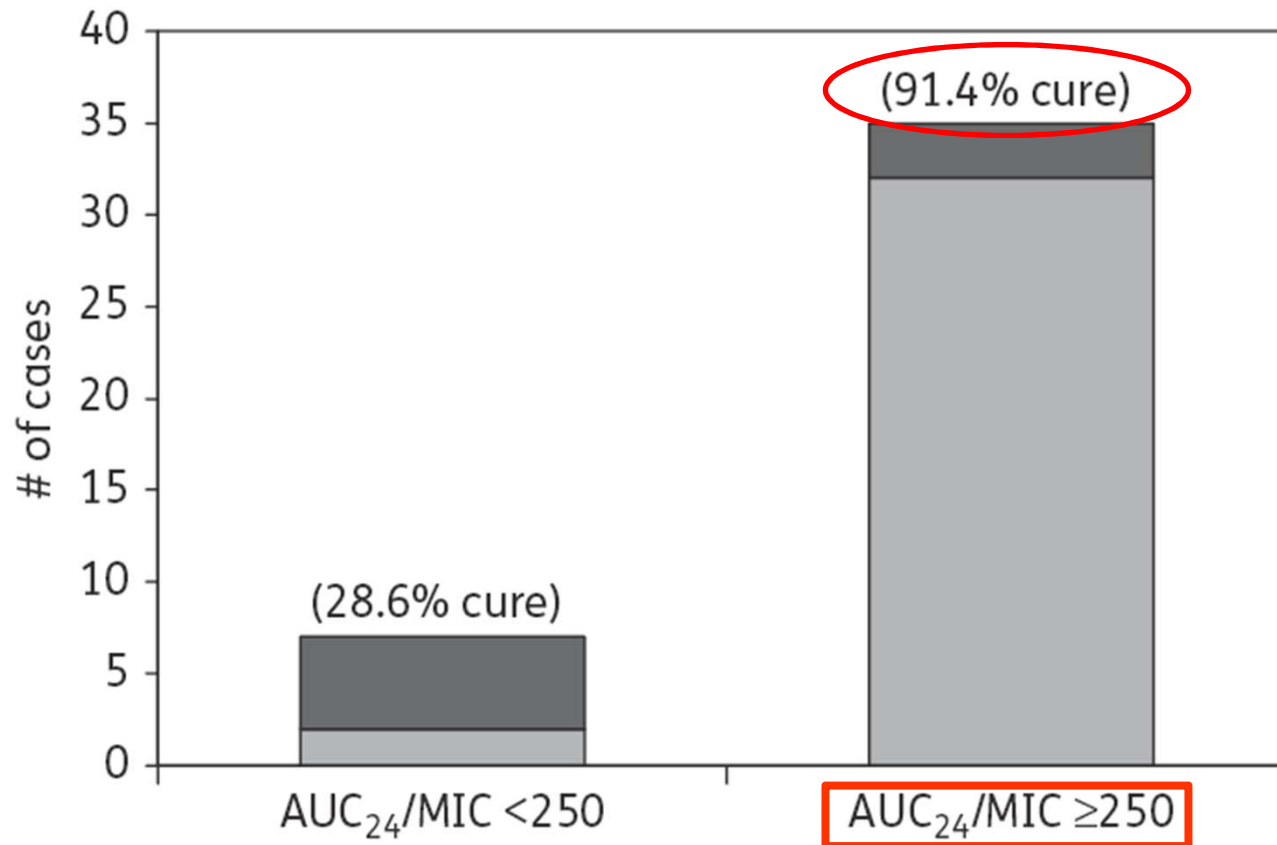
Fournier, MMI 2013

2- Risque d'échec « Pk/Pd » avec une FQ !!

- Les FQ sont C-dépendante, avec un EPA modéré
- Les objectifs Pk/Pd prédictifs de l'activité *in vivo* sont « dures »:
 - **Pic/CMI > 10**
 - **ASC24h/CMI = 125 à 250 sur BGN**
- Limitation émergence résistance sous traitement si **AUC/CMI > 100**

Support for higher ciprofloxacin AUC_{24}/MIC targets in treating Enterobacteriaceae bloodstream infection

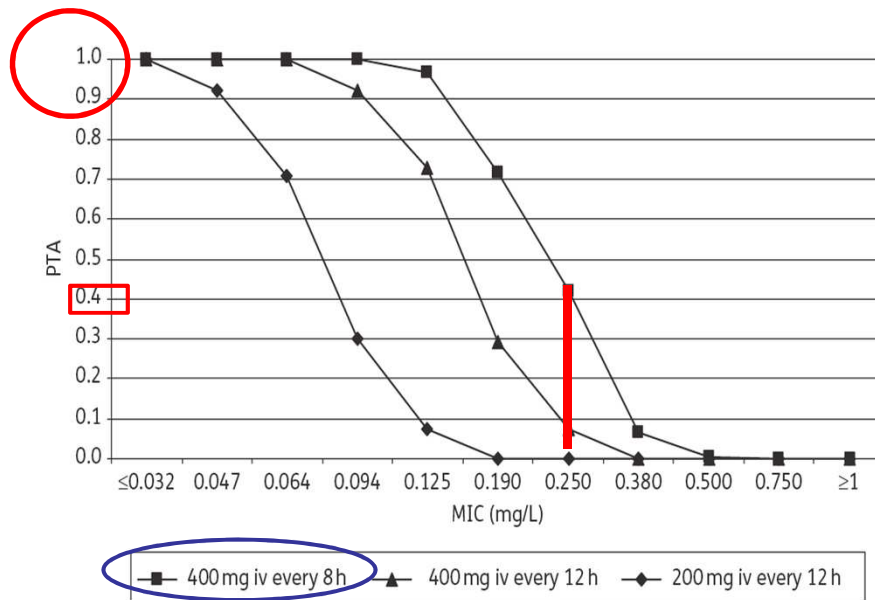
Sheryl A. Zelenitsky^{1,2*} and Robert E. Ariano^{1,2}



Support for higher ciprofloxacin AUC₂₄/MIC targets in treating Enterobacteriaceae bloodstream infection

Sheryl A. Zelenitsky^{1,2*} and Robert E. Ariano^{1,2}

Probabilités d'atteindre AUC/CMI > 250 stratifiées sur la CMI (Monte Carlo 5000 pts)



Avec 400 mg/8 h : objectif atteint dans < 50 % des cas si CMI = 0,25!!

***P.aeruginosa* :**

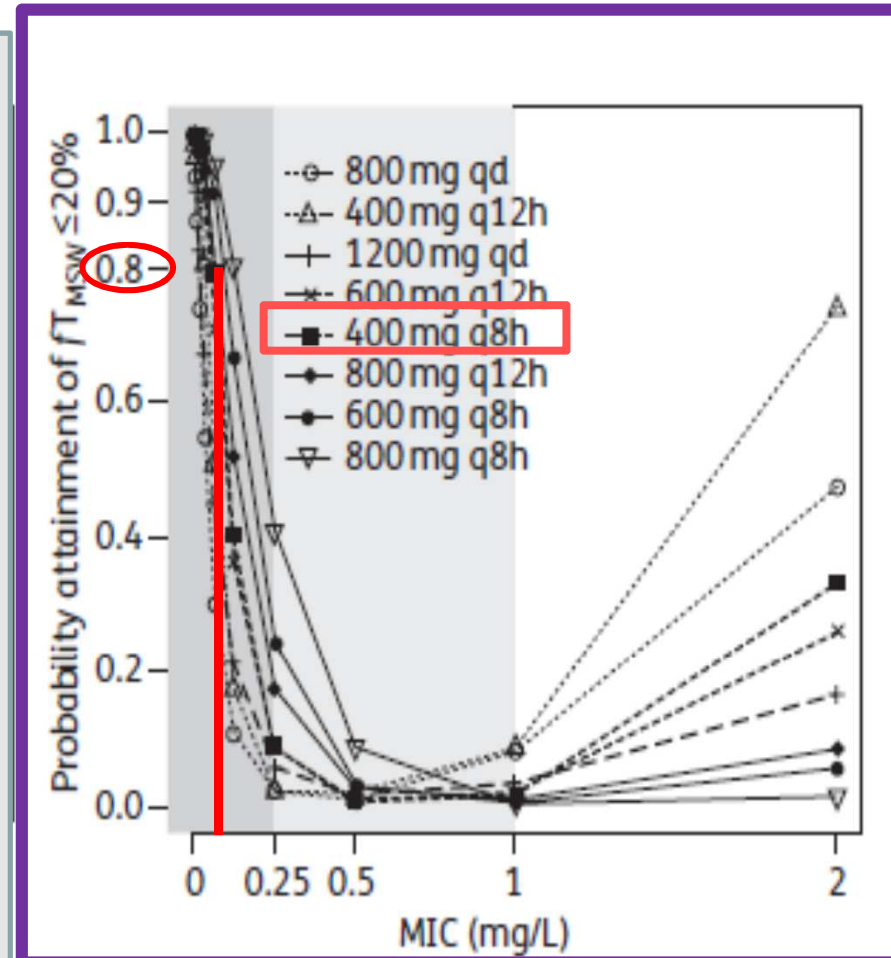
CMI 50% : 0,25 mg

CMI 90% = 2 mg/l

► **Nécessité de mesurer la CMI**
(le plus souvent non fait et résultat trop tardif ..)

Optimizing ciprofloxacin dosing in intensive care unit patients through the use of population pharmacokinetic–pharmacodynamic analysis and Monte Carlo simulations

JAC 2011; 66: 1798



Probabilité de $fT_{MSW} \leq 20\%$

→ Moins de risque de sélection de mutants résistants (= faible temps dans la fenêtre de sélection)

En résumé,

→ Pour que la **ciprofloxacine soit efficace** en terme de bactéricidie et ne sélectionne que peu de mutants résistants, il faut que **la CMI des BGN soit au mieux < 0,125 mg/L au pire à 0,25 mg/L !!...** ce qui est très inconstant et rare...

- Les concentrations critiques du CASFM pour la ciprofloxacine sont:
 - **$S \leq 0,5 \text{ mg/L}$** et **$R > 1 \text{ mg/L}$** ????

→ Ainsi l'impact de **toute élévation « fréquente et minime » de la CMI** d'un BGN à la ciprofloxacine est **« à haut risque d'externalités négatives » ...**

→ **Impossibilité « toxique » de monter les doses** unitaire... 800 mg 1ère dose de ciprofloxacine??, dose supérieure à 1200 mg/j ??...

Back to the Future: Using Aminoglycosides Again and How to Dose Them Optimally

CID 2007

George L. Drusano, Paul G. Ambrose, Sujata M. Bhavnani, Joseph S. Bertino, Ann N. Nafziger, and Arnold Louie
Orndway Research Institute, Albany, New York

→ So what in practice?

- **Objectif Pk/Pd (Pic/CMI > 8) facile à atteindre**, car il est possible de faire une dose unique élevée = 8/30 mg/kg en 30 mn
- **Pic attendu à 30-40/60-80 mg/L, facile à doser** avec objectif Pk/Pd atteint jusqu'à CMI élevée à 4/8 mg/L = bactéricidie maximum
- **Dosage de la ciprofloxacine impossible en temps réel** alors que les pires conditions sont réunies.....
- **Dosage facile de la C résiduelle d'aminoside:** < 0,5 mg/L (G) et < 2,5 mg/L (A)
- La toxicité rénale est **saturable** → Un pic élevé diminue d'autant la fraction toxique...résiduelle et durée de Ttr toxique
- Impact écologique sur les microbiotes ++++ FQ (diffusion ++)

Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012

CCM 2013

→ Association antibiotiques probabiliste β L + AG ou FQ dans:

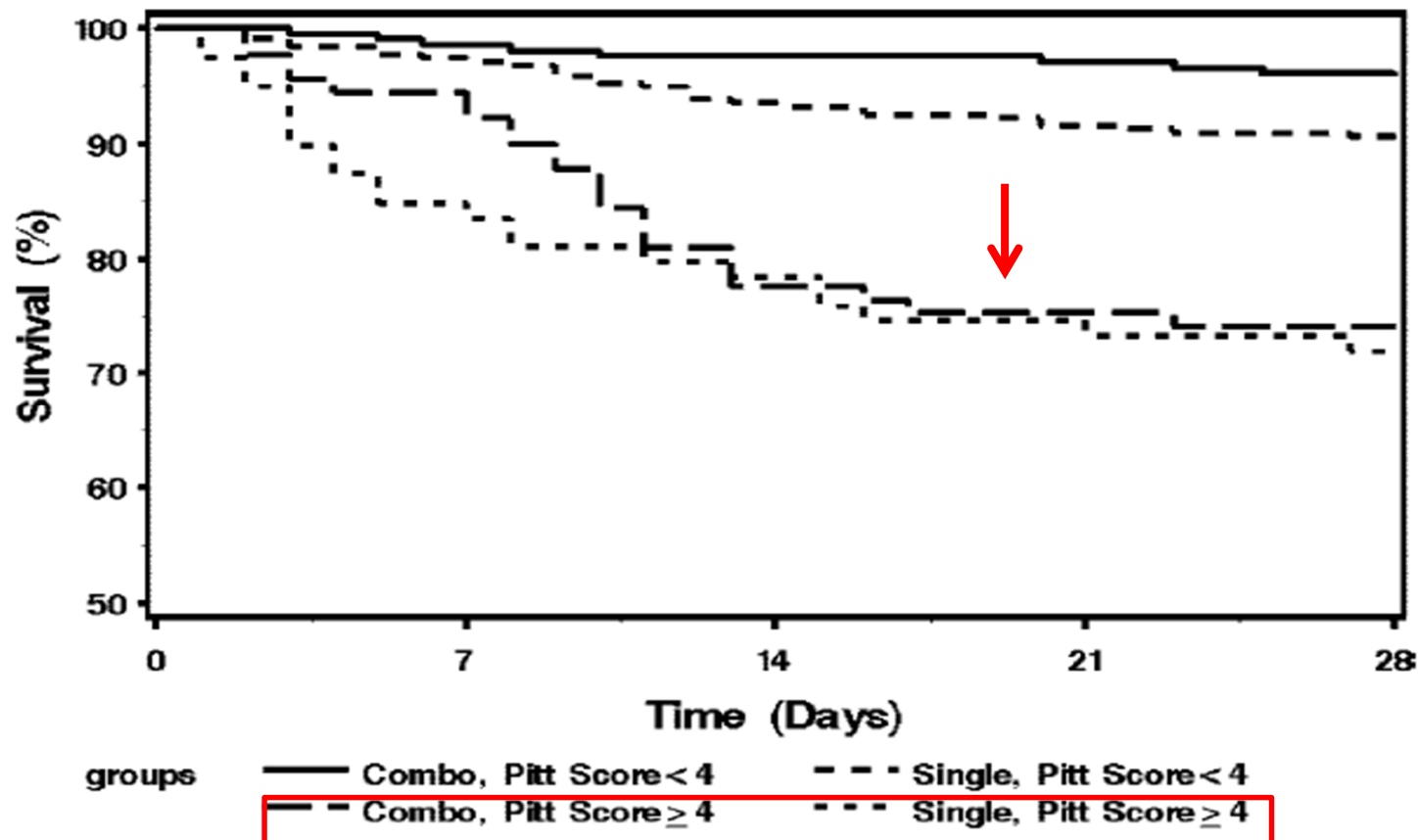
- Neutropénie fébrile ET sepsis sévère/choc septique
- Neutropénie fébrile avec forte suspicion de BMR (Pyo, Acinéto, Enterobactéries Gr3.....)
- TOUT patient en sepsis sévère/choc septique

▶ **Stop association dès résultats de sensibilités (J3)**

β -Lactam and Fluoroquinolone Combination Antibiotic Therapy for Bacteremia Caused by Gram-Negative Bacilli[∇]

Majdi N. Al-Hasan,^{1,2*} John W. Wilson,² Brian D. Lahr,³ Kristine M. Thomsen,³
Jeanette E. Eckel-Passow,³ Emily A. Vetter,⁴
Imad M. Tleyjeh,^{2,5} and Larry M. Baddour²

AAC 2009



→ PAS de réduction de mortalité β Lact + FQ vs β Lact seule chez les Pts graves !!

Que nous suggèrent les « Guidelines »
français récents??

Pyélonéphrite grave

Traitement probabiliste

- C3G IV (céfotaxime ou ceftriaxone) **+ amikacine**
 - si allergie : aztréonam **+ amikacine**
- si [sepsis grave ou geste urologique] ET [antécédent d'IU ou colonisation urinaire EBLSE dans les 6 mois]
- carbapénème (imipénème, méropénème) **+ amikacine**
 - en cas d'allergie aux carbapénèmes : aztréonam **+ amikacine**
- si [choc septique] ET [IU ou colonisation urinaire BLSE dans les 6 mois, ou antibiothérapie par péni + inhibiteur, C2G, C3G ou fluoroquinolones dans les 6 mois, ou voyage récent en zone d'endémie d'EBLSE ou hospitalisation < 3 mois, ou vie en long séjour] :
- carbapénème (imipénème, méropénème) **+ amikacine**
 - en cas d'allergie aux carbapénèmes : aztréonam **+ amikacine**

Prise en charge des infections intra-abdominales

RFE 2015

Guidelines for management of intra-abdominal infections

3.10. Quel traitement anti-infectieux probabiliste et chez quel patient ?

R17 - En première intention, il faut probablement utiliser l'un des schémas antibiotiques suivants : 1) amoxicilline/acide clavulanique + gentamicine ; 2) céfotaxime ou ceftriaxone + imidazolés. (Grade 2+) Accord FORT

Argumentaire :

En première intention et dans les formes peu sévères, le traitement probabiliste doit cibler les entérobactéries et les germes anaérobies. Dans les péritonites communautaires de l'adulte en France, les entérobactéries isolées sont sensibles à l'amoxicilline/acide clavulanique (AMC) pour >75 % des souches naturellement sensibles (1,2). Les entérobactéries résistantes à l'AMC restent sensibles dans 90 à 100 % des cas aux aminosides et aux céphalosporines de troisième génération (2,4). En France, la prévalence des entérobactéries sécrétrices de bêtalactamase à spectre élargi (EBLSE) dans les prélèvements des péritonites communautaires de l'adulte est faible et ne doit pas être prise en compte dans le traitement initial, sauf conditions épidémiologiques locorégionales particulières. Les fluoroquinolones ne sont pas recommandées en première intention du fait d'une fréquence de résistance plus importante (2).

R20 - Chez un patient grave souffrant d'une IIA communautaire, il faut probablement utiliser la piperacilline/tazobactam plus ou moins associée à la gentamicine. (Grade 2+)

Accord FORT

Argumentaire : En cas de choc septique ou de sepsis sévère, le caractère inapproprié (ne couvrant pas tous les micro-organismes isolés) d'une thérapeutique anti-infectieuse est régulièrement associé à une aggravation du pronostic vital et fonctionnel (1-3). Le pourcentage de sensibilité à l'amoxicilline/acide clavulanique (AMC) des entérobactéries isolées dans les péritonites communautaires de l'adulte en France dans >75 % des souches naturellement sensibles tandis que l'activité de la piperacilline-tazobactam est de 96 à 100 % (4). La justification d'une bithérapie est l'élargissement du spectre d'activité dans le but de minimiser le risque d'impasse microbiologique (par exemple résistance de *E. coli* à l'amoxicilline/acide clavulanique). Il n'existe aucun travail spécifiquement dans les péritonites en choc septique. Une seule étude de bonne qualité a concerné des infections intra-abdominales communautaires sévères en sepsis sévère (5). Ce travail ne montre pas de bénéfice à l'association. Dans le cadre du choc septique, l'adjonction d'un aminoside pourrait permettre d'élargir le spectre des germes traités.

R42 - Lors du traitement probabiliste du premier épisode d'IIA associée aux soins et en l'absence de facteurs de risque de BMR, il faut probablement utiliser une association piperacilline/tazobactam + amikacine (optionnel en l'absence de signes de gravité). Si le patient présente deux critères parmi les six énoncés ci-dessous, il est à risque de BMR et il faut probablement utiliser un carbapénème à large spectre (imipénème ou méropénème ou doripénème) + amikacine (optionnel en l'absence de signes de gravité). Si le patient est en choc septique, 1 seul critère parmi les six énoncés ci-dessous suffit à justifier l'association carbapénème à large spectre + amikacine. Les six critères suivants sont des facteurs de risque d'infection à BMR : 1) Traitement antérieur par céphalosporine de 3^o génération ou fluoroquinolone (dont monodose) dans les 3 mois; 2) Portage d'une entérobactérie porteuse d'une bêta-lactamase à spectre élargi, ou *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la ceftazidime, sur un prélèvement de moins de 3 mois, quel que soit le site; 3) Hospitalisation à l'étranger dans les 12 mois précédents ; 4) Patient vivant en EHPAD médicalisé ou soins de longue durée ET porteur d'une sonde à demeure et/ou d'une gastrotomie; 5) Echec de traitement par une antibiothérapie à large spectre par céphalosporine de 3^o génération ou fluoroquinolone ou piperacilline-tazobactam; 6) Récidive précoce (< 15 jours) d'une infection traitée par piperacilline-tazobactam pendant au moins 3 jours).

(Grade 2+) Accord FORT

Strategies to reduce curative antibiotic therapy in intensive care units (adult and paediatric)

RFE SPILF/SRLF/SFAR, ICM 2015

Quand et comment diminuer l'utilisation des quinolones ?

1- Il ne faut pas prescrire de fluoroquinolones (FQ) quand d'autres antibiotiques peuvent être utilisés (*Accord faible*).

Néanmoins, les FQ peuvent être utilisées dans les indications suivantes :

- légionelloses graves prouvées (en association avec un macrolide ou de la rifampicine) (*Accord faible*),
- infections osseuses et pied diabétique APRES antibiogramme (*Accord faible*),
- prostatites APRES antibiogramme (*Accord fort*).

2- Il ne faut pas prescrire de FQ de façon répétée chez un même patient (prendre en compte les prescriptions antérieures de FQ dans les 6 mois précédents quelle qu'en soit l'indication) (*Accord fort*).

3- Il ne faut pas prescrire en probabaliste de FQ en monothérapie dans les infections nosocomiales sévères (*Accord fort*).

4- Il ne faut pas prescrire de FQ sur les souches d'entérobactéries ayant acquis une résistance de 1er niveau (résistance à l'acide nalidixique et/ou acide pipémidique) (*Accord fort*).

5- Dans le choc septique, en cas d'association avec une bêtalactamine, il faut préférer les aminosides plutôt qu'une FQ (*Accord fort*) y compris chez l'insuffisant rénal (*Accord faible*).

Vive les aminosides!

Debout la France!

#PARIS13N

FLUCTUAT
NEC MERGITUR

