Place des associations antibiotiques

Dr Ikbel KOOLI
Service des Maladies Infectieuses.
Institut Mohamed T Kassab d'orthopédie

Introduction

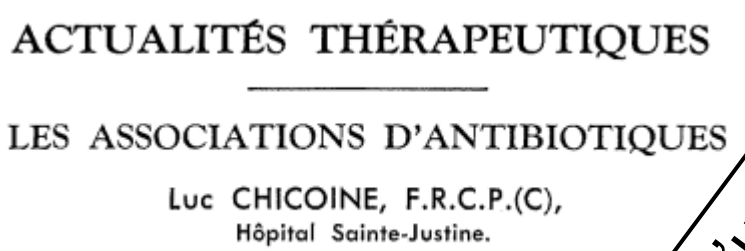
Impasse thérapeutique

Plusieurs solutions

Lutter contre l’antibiorésistance

- ✓ Raccourcir les durées
- ✓ Dose efficace adéquate
- ✓ Association réviser

Introduction : un peu d'histoire..



ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES

LES ASSOCIATIONS D'ANTIBIOTIQUES

Luc CHICOINE, F.R.C.P.(C),
Hôpital Sainte-Justine.

Un seul antibi[illegible]ue suffit.

Indications de l'emploi d'une association

- Traiter une infection sévère en attente de l'antibiogramme
- Prévenir l'apparition de la résistance bactérienne
- Traiter les infections mixtes
- Réduire la dose d'un antibiotique toxique
- Obtenir un effet synergique

Pourquoi associer?

F. BRICAIRE

Pourquoi une association antibiotique ?

Si la monothérapie reste la règle principale en matière d'utilisation des antibiotiques, il peut paraître logique de considérer qu'à deux, voire plus, il est possible d'être plus efficace. Il est des raisons importantes, en pratique courante, de devoir associer. Comme toujours, en matière d'antibiothérapie, il importe en toute circonstance de pouvoir justifier une prescription d'association antibiotique. C'est quelques-uns des éléments essentiels de ces justifications que nous évoquerons ici, vus par le clinicien.

Critères bactériologiques
Critères pharmacocinétiques
Autres critères justifiant une association

Les Associations Antibiotiques En Réanimation En 1997

Pourquoi associer?

Critères bactériologiques

Elargissement du spectre

- Infection polymicrobienne/ traitement probabiliste

Augmenter l'efficacité des antibiotiques

- Phénomène additif/ phénomène synergique

Associations et mécanismes de résistance

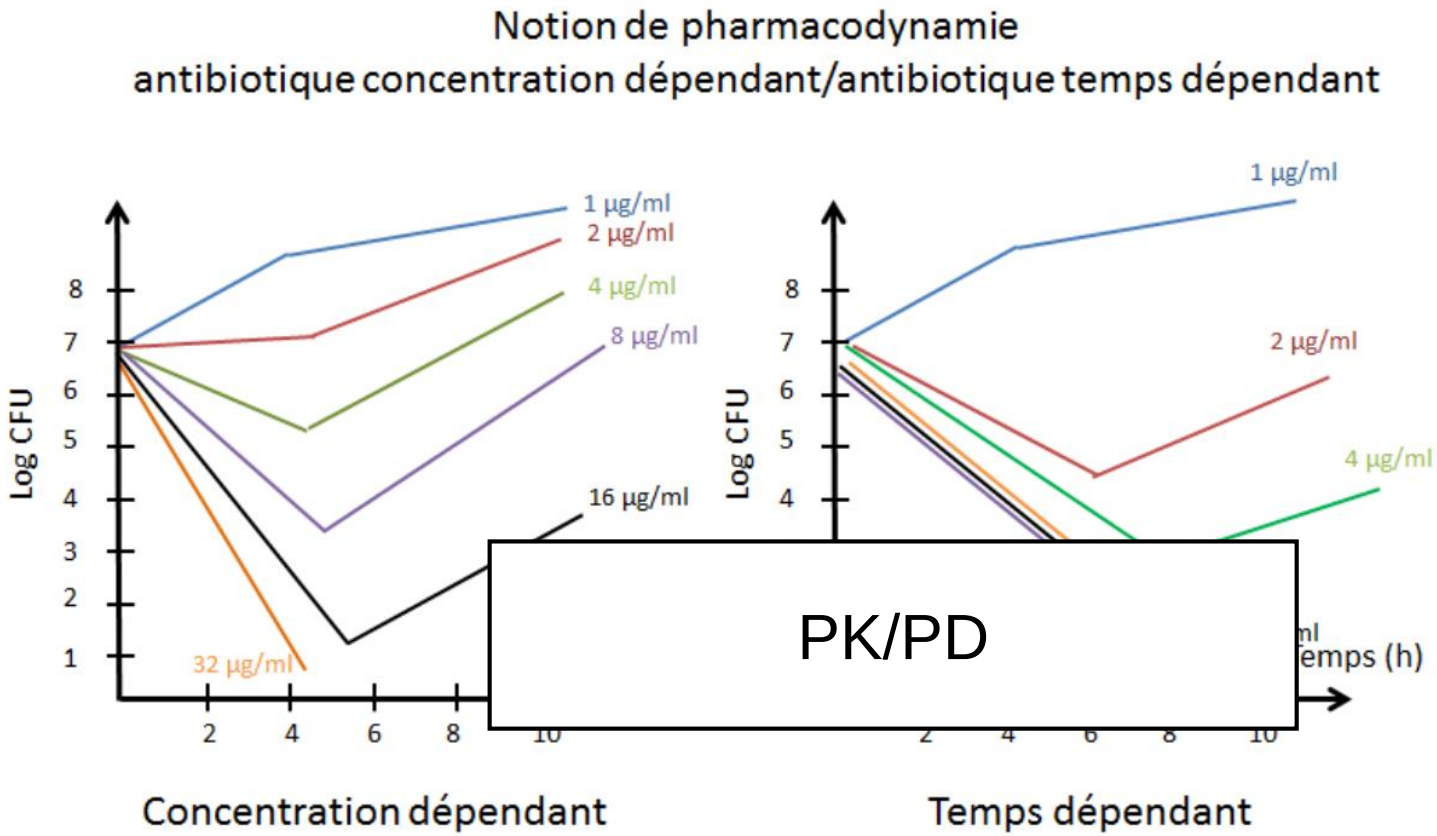
- Pression de sélection

Pourquoi associer?

Critères Pharmacocinétiques

Concentration efficace

Dose efficace



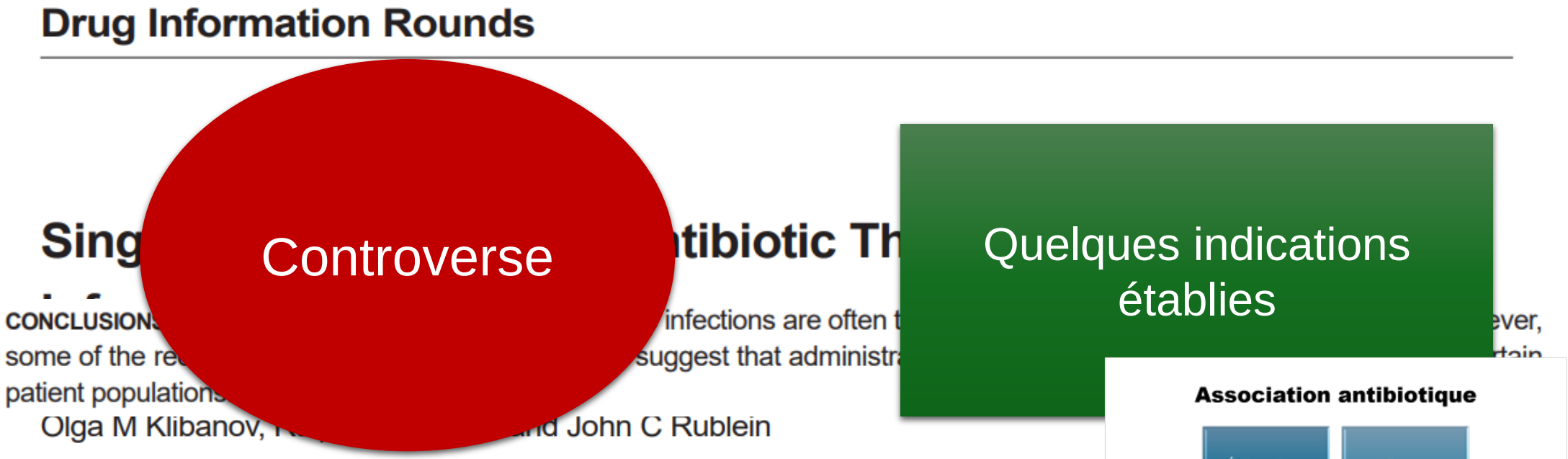
Pourquoi associer?

Autres critères justifiant une association

Diminution des doses

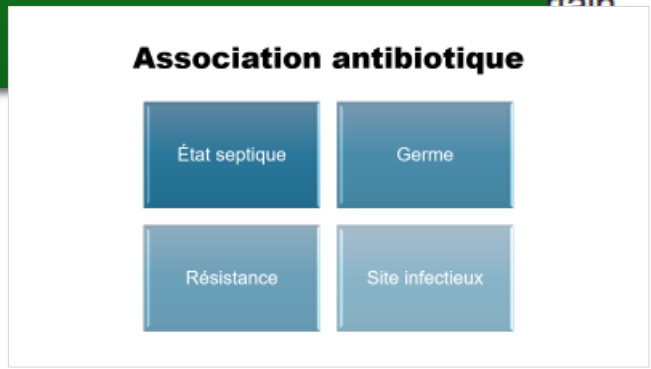
Diminution des durées

Association antibiotique



Controverse

Quelques indications établies



Association antibiotique

État septique

Germe

Résistance

Site infectieux

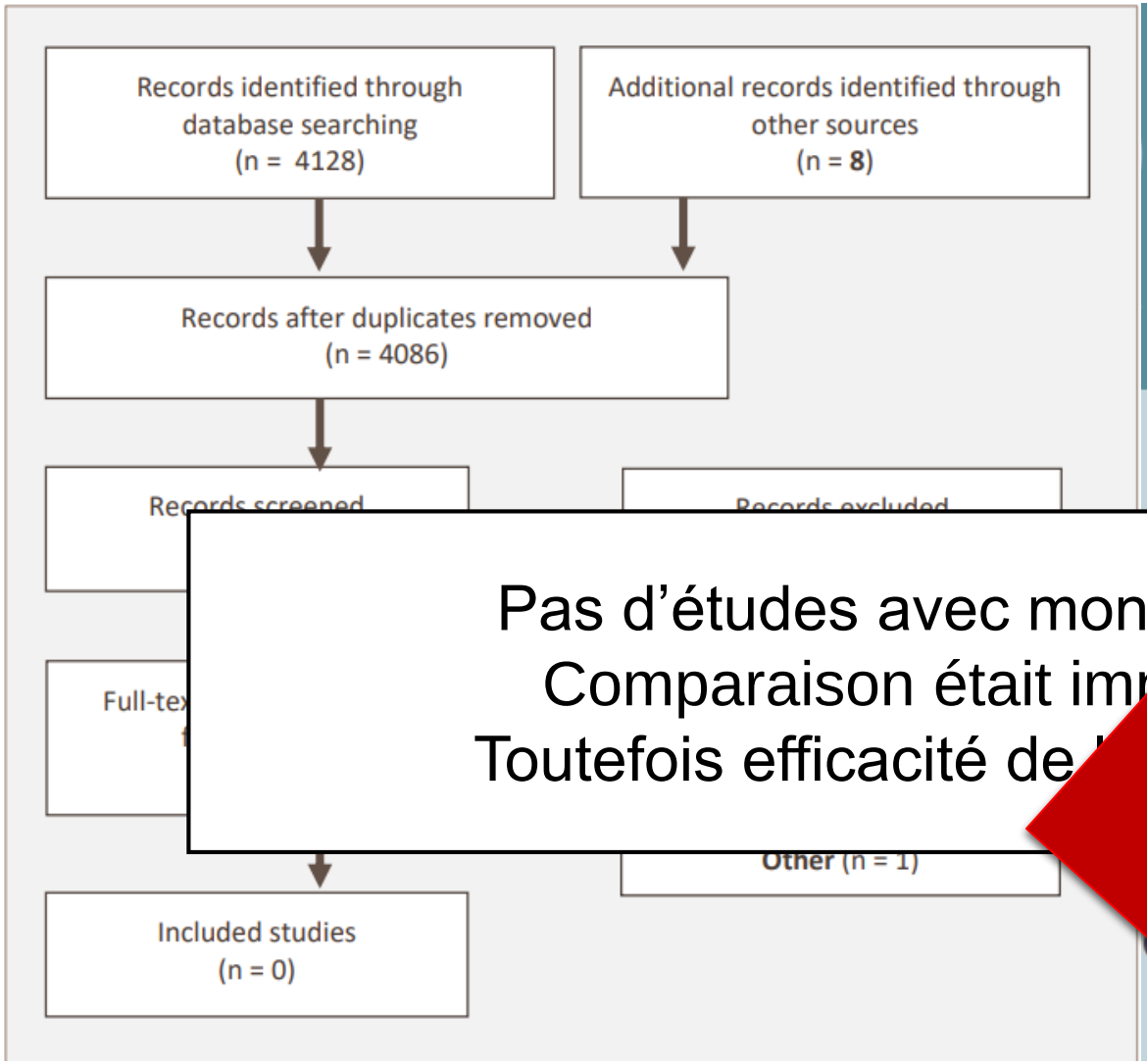
Association antibiotique

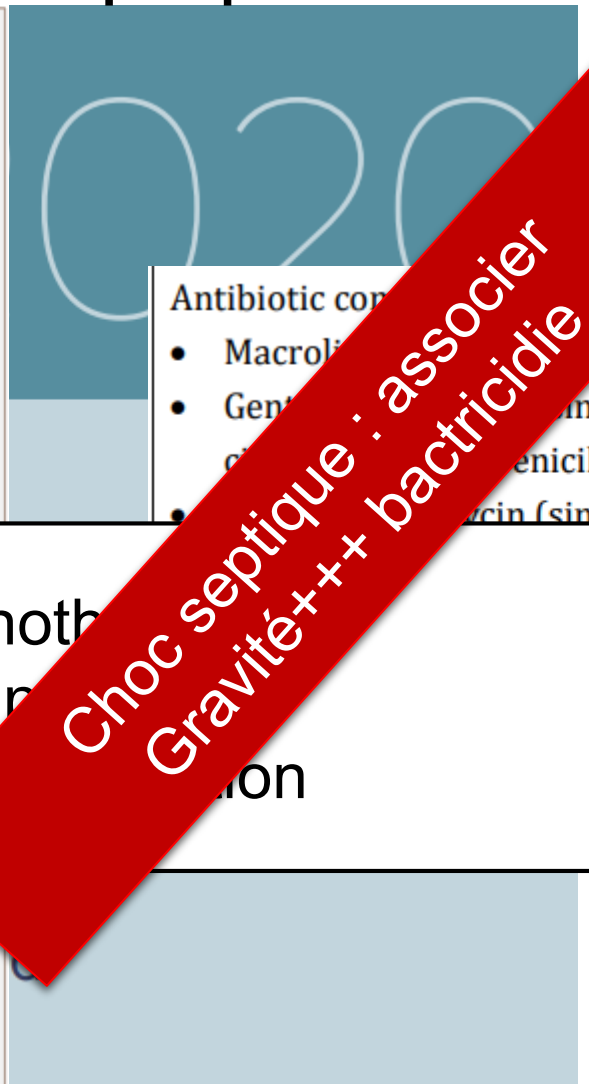
Etat septique

Association

Association antibiotique

Choc septique





Antibiotic co… including the following:

- Macroli… am
- Gen… ngle daily dose) + betalactam (ampi-… enicillin)
- …ycin (single daily dose) + betalactam (except … enicillin)
- …ose) + betalactam (ampicillin or …
- …ose) + betalactam (except ampicilli…
- …atment should include daily doses

Pas d'études avec monoth…
Comparaison était imp…
Toutefois efficacité de l… …ion

Choc septique : associer
Gravité+++ bactricidie

Association antibiotique

Résistance bactérienne

Association

Association antibiotique

Résistance bactérienne

Monotherapy versus combinatio therapy for multidrug-resistant Gram-negative infections: Systematic Review and Meta-

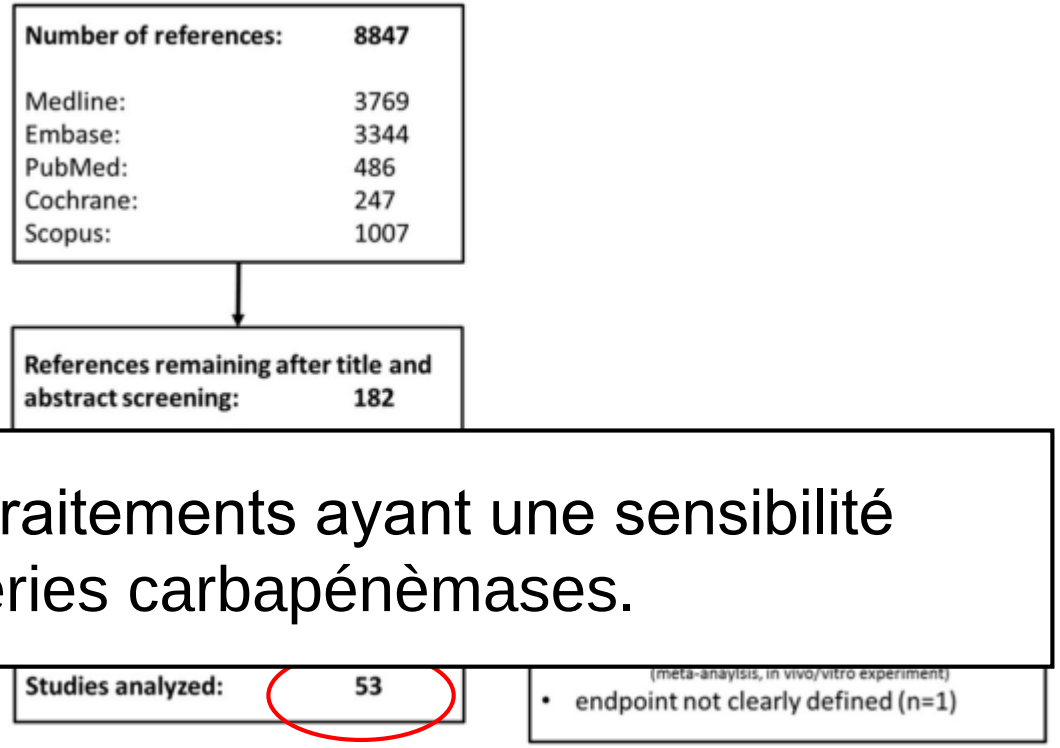
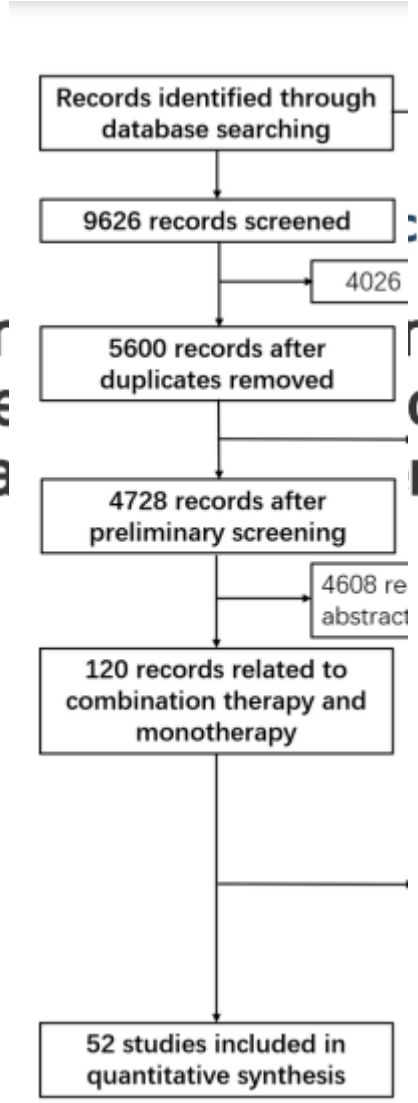


Figure 1. Study selection.

L'utilisation d'une bi antibiothérapie (deux traitements ayant une sensibilité démontrée) : efficace/ entérobactéries carbapénèmases.

Association antibiotique

Résistance bactérienne



Preprints are preliminary reports that have not undergone peer re
They should not be considered conclusive, used to inform clini
or referenced by the media as validated information.

Ar … nation therapy versus monotherapy fo…
tre… ctions due to carbapenem-resistan… gative
ba… matic review and meta-analysis

L'utilisation de la bithéran… BGN carbapénèmase **>** monothérapie
… sévère / grave

Résistance bactérienne: associer
Antibiothérapie efficace

Chengcheng Lai, Research square 2022

Association antibiotique

Germe

Association

Association antibiotique

Pseudomonas aeruginosa

J Antimicrob Chemother
doi:10.1093/jac/dkab13

Combinat
Pseudomona

1119 pa

843 Monothérapie

Bêtalactamines

fluoroquinolones

Journal of

Variable	Monotherapy N = 843	Combination therapy N = 276	
Outcomes, *n* (%)			
30 day mortality			
In-hospital mortality			0.604
14 day mortality		30 (10.9)	
Days of hospital stay (alive at Day 30), median (IQR), *N* = 831	13 (8–24)		
Microbiological failure, *n*/*N* (%)			
Late septic shock, *n*/*N* (%)			
Fever duration, among patients alive at Day 30, median (IQR), *N* = 779			<0.001
Blood pressure within normal ranges without vasopressor treatment Day 7, *n*/*N* (%)	659/737 (89.4)	222/244 (91)	0.483
Saturation >90% RA or as baseline without respiratory support Day 7, *n*/*N* (%)	528/652 (81)	171/200 (85.5)	0.145
Clinical failure Day 7, *n*/*N* (%)	296/684 (43.3)	84/221 (38)	
Components of clinical failure			
Temperature <38°C, *n*/*N* (%)			
Blood pressure within normal ranges without vasopressor treatment, *n*/*N* (%)			
7 day mortality, *n*/*N* (%)	50/843 (5.9)	21/276 (7.6)	0.321
Saturation >90% or as baseline without respiratory support, *n*/*N* (%)	528/652 (81)	171/200 (85.5)	0.145
Recurrent/persistent bacteraemia, *n*/*N* (%)	61/803 (7.6)	18/273 (6.6)	0.583

Aucune différence sur la mortalité

Aucune différence sur l'éradication bactérienne

Aucune différence sur l'évolution clinique

J Antimicrob Chemother 2021; 76: 2172–2181

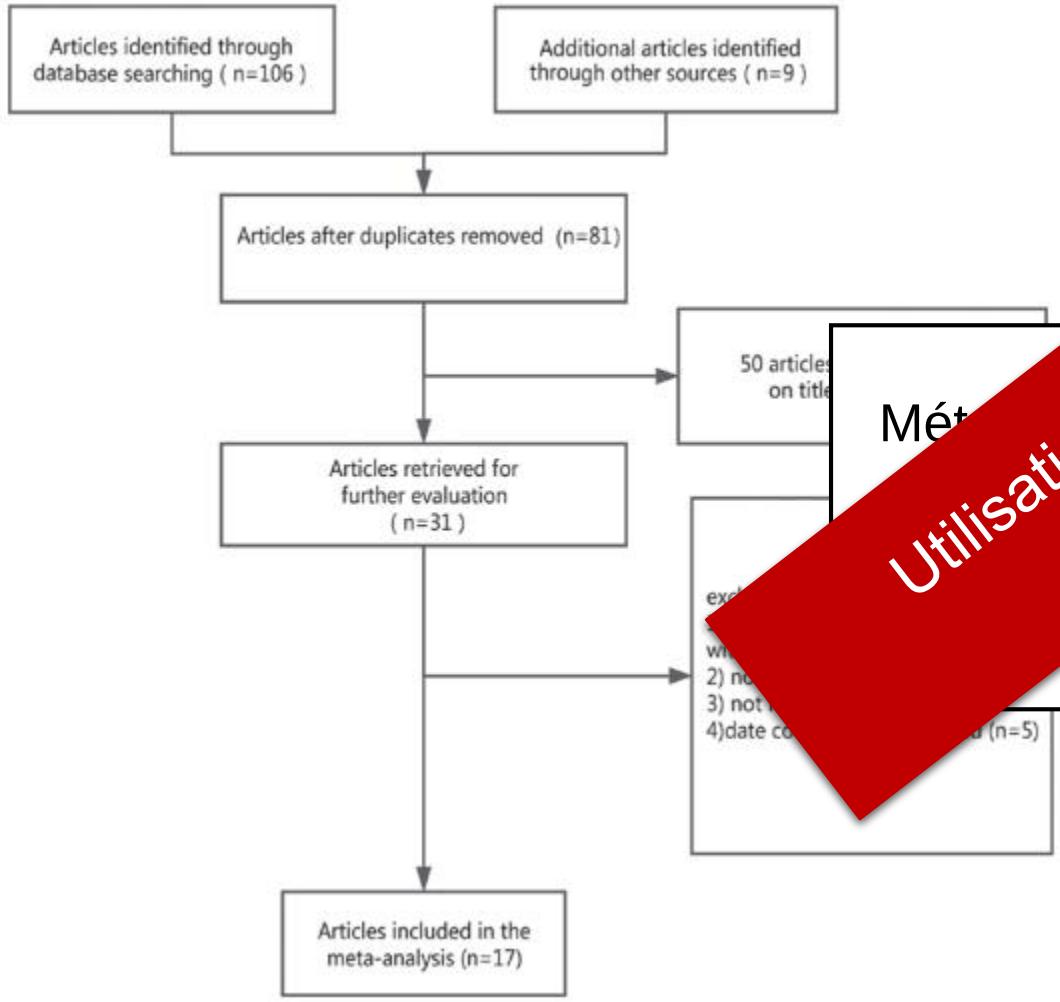
Association antibiotique

Pseudomonas aeruginosa

Co
for

ic therapy
cteraemi
dies

SU YU T



Mét ies sur la bactériémie à
eudomonas
othérapie / bithérapie
ne différence sur la mortalité

Utilisation d'une monothérapie++
Clinique+++

EXPERIMENTAL AND THERAPEUTIC MEDICINE 15: 2418-2428, 2018

Association antibiotique

Pseudomonas aeruginosa

HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Antibiothérapie des infections à entérobactéries et à *Pseudomonas aeruginosa* chez l'adulte : place des carbapénèmes et de leurs alternatives

Mai 2019

Mise à jour mars 2023

Antibiothérapie après réception de l'antibiogramme

Il est recommandé de mettre en place une désescalade de l'antibiothérapie pour le traitement des infections à *P. aeruginosa* en épargnant les carbapénèmes (AE).

Mono ou bithérapie

Une fois l'antibiogramme disponible, une bithérapie active sur *P. aeruginosa* n'est pas recommandée (grade B).

Certaines situations cliniques ou microbiologiques (évolution défavorable, profil de résistance particulier) ainsi que le type d'infection (infection non ou insuffisamment drainée, matériel étranger) peuvent conduire à discuter la poursuite d'une bithérapie (AE).

Table 2. Combination Regimens Against *Enterococcus faecalis* for Future Animal and Human Studies

Synergistic Combination[a]	Study Design	Result	Author (Year)
Human data			
Daptomycin + ampicillin	Patient case report of infective endocarditis	Successful treatment up to follow-up	Sierra-Hoffman et al (2012) [26]
Daptomycin + ceftaroline	Patient case report of infective endocarditis	Successful treatment	Sakoulas et al (2013) [24]
In vitro and in vivo data			
Ampicillin + ceftaroline	Two-compartment simulated endocardial vegetation model	Synergy for dual β-lactam combinations	Werth and Shireman (2017) [23]
Ampicillin + cefepime; ampicillin + ceftaroline	In vitro high-inoculum *Enterococcus faecalis* endocarditis model	Synergy for dual β-lactam combinations	Luther et al (2016) [22]
Ampicillin + ceftaroline	In vitro time-kill experiments	Synergy for dual β-lactam combinations	Werth (2015) [41]
Daptomycin + ceftaroline; daptomycin + ampicillin; daptomycin + ertapenem; daptomycin + ceftriaxone; daptomycin + cefepime	Combination minimum inhibitory concentrations and in vitro time-kill experiments	Synergy demonstrated between daptomycin and β-lactam combinations	Smith et al (2015) [25]
Daptomycin + gentamicin	Stationary-phase in vitro pharmacodynamics model with simulated endocardial vegetation and *Galleria mellonella* survival assays	Synergy demonstrated between daptomycin and gentamicin	Lut
Fosfomycin[b] + rifampin; fosfomycin[b] + tigecycline; fosfomycin[b] + teicoplanin[c]	In vitro time-kill experiments and biofilm assays	Synergy demonstrated betwee various fosfomycin combi against planktonic an ing bacteria	
Tigecycline + daptomycin; tigecycline + rifampin	In vitro time-kill experiments and in vivo mouse models	Synergy demon tigecyclin dapto	2) [40]
Fosfomycin[b] + daptomycin; fosfomycin[b] + gentamicin	In vitro time-kill experiments and foreign-body infection model in guinea pigs	Synerg variou against ing isolates	et al (2014) [36]
Fosfomycin[b] + ceftriaxone	In vitro assays evaluating fractional inhibitory concentration	Synergy demons cin and ceftriaxo	my- Farina et al (2011) [32]
Ciprofloxacin + rifampin; linezolid + rifampin	In vitro biofilm eradication determined via Calgary Biofilm Device method	Ciprofloxacin and line with rifampin demonstrated antibiofilm activity	Holmberg et al (2012) [38]
Ceftobiprole[c] + gentamicin or streptomycin	In vitro time-kill synergism experiments	Demonstrated synergy between ceftobiprole and aminoglycosides	Arias et al (2007) [37]

Combinaison en cas d'infection grave à inoculum élevé
(endocardite)
Association des bêtalactamines+++

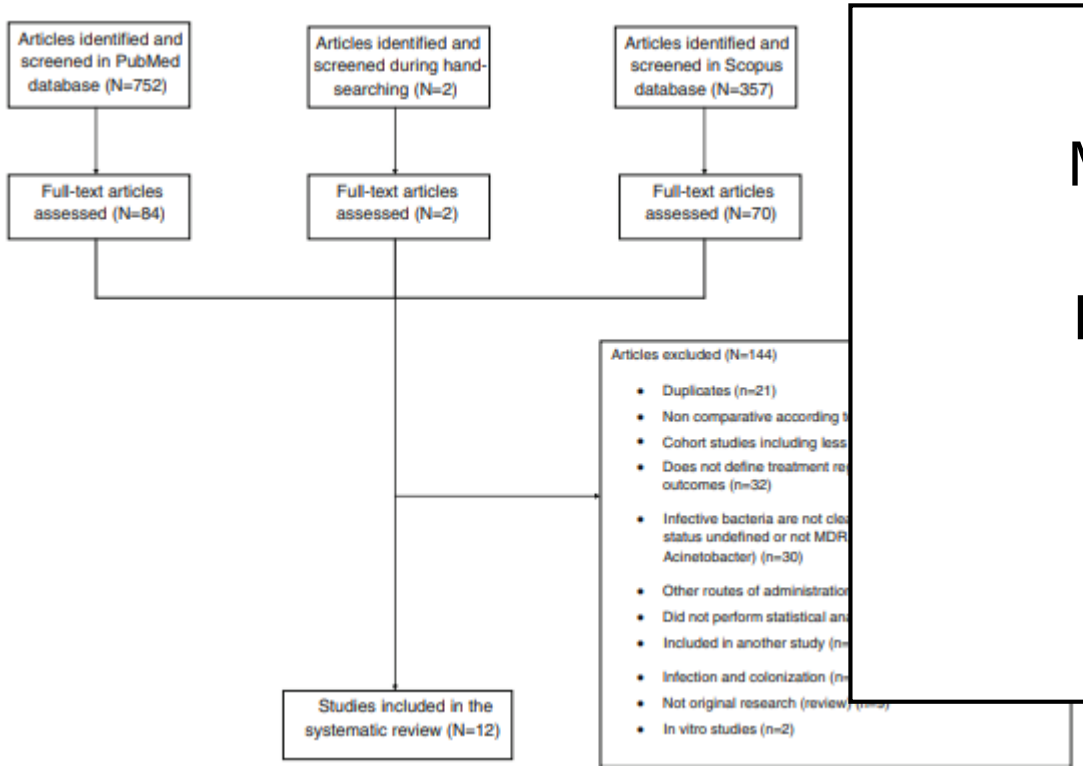
Association antibiotique

Acinetobacter spp

REVIEW

Comb
for m
and p
a syst

P. Poulika

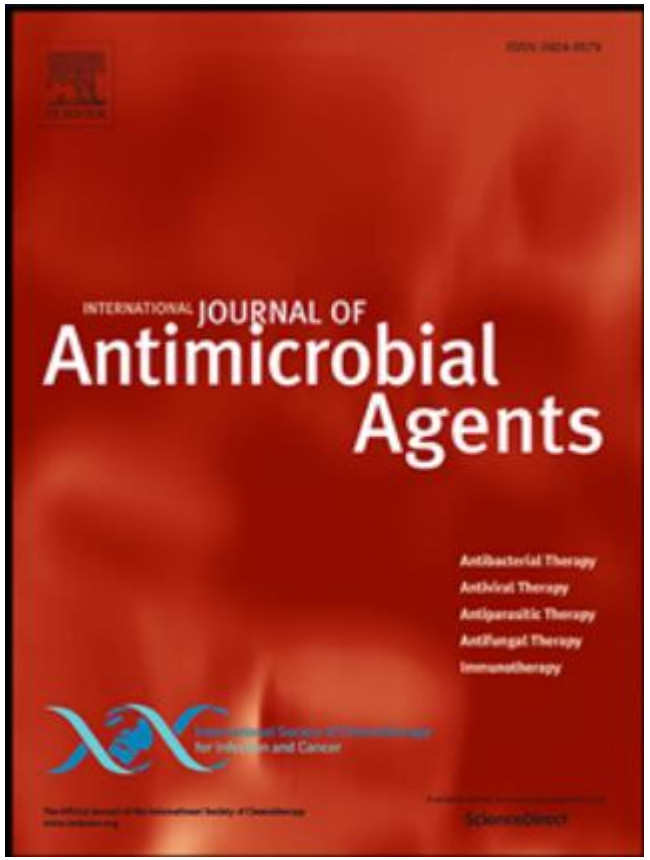


MDR, XDR *Acinetobacter spp*
Bithérapie/ monothérapie
Des études pour la bithérapie
≠
Des études contre
➔ Aucune évidence

Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2014) 33:1675–1685

Association antibiotique

Acinetobacter spp



Safety and efficacy of colistin alone or in co… th Acinetobacter baumannii infection: a syst… meta-analysis

Jin Wang , Hui Niu , Rui Wa…

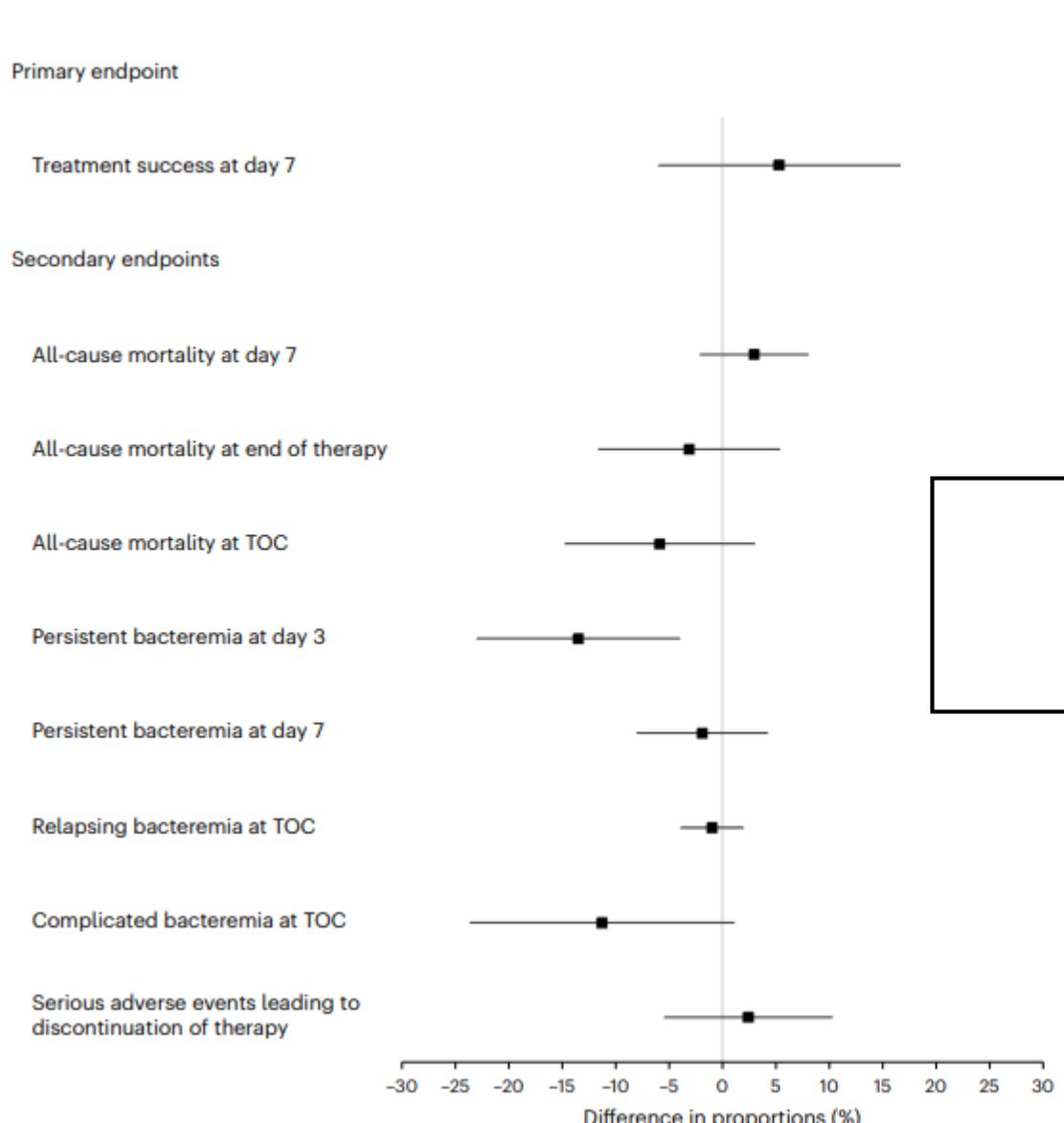
Colist… e ou bithérapie imip… ampicillin-sulbactam, …n and tigecycline

Colistine monothérapie : aucune différence mortalité, clinique et mi… iologique Plus de r… cité

Prudence

Jin Wang , International Journal of Antimicrobial Agents (2018)

Association antibiotique



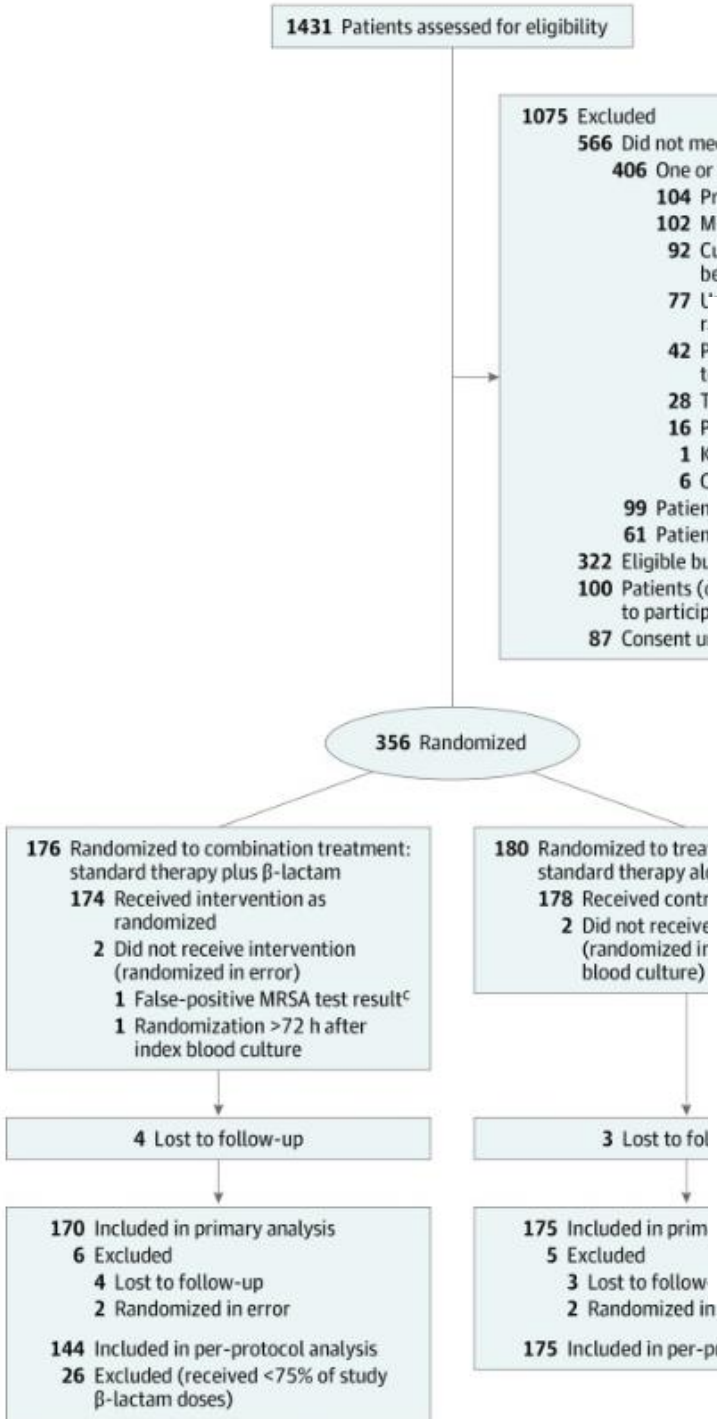
	Cloxacillin plus fosfomycin *n* (%)	Cloxacillin alone *n* (%)
Primary endpoint		
Treatment success at day 7	83/104 (79.8)	82/110 (74.5)
Secondary endpoints		
All-cause mortality at day 7	4/104 (3.8)	1/110 (0.9)
All-cause mortality at end of therapy	10/104 (9.6)	14/110 (12.7)
All-cause mortality at TOC		
Persistent bacteremia at day 3		
Persistent bacteremia at day 7	2/90 (2.2)	4/97 (4.1)
Relapsing bacteremia at TOC	0/93 (0)	1/102 (1.0)
Complicated bacteremia at TOC	21/95 (22.1)	35/105 (33.3)
Serious adverse events leading to discontinuation of therapy	11/104 (10.6)	9/110 (8.2)

Pas de supériorité clinique prouvée

October 2023 | 2518–2525

ntibiotique

us aureus



Primary and Secondary Outcomes

Outcomes	No./Total No. (%) Combination Therapy	Standard Therapy	Risk Difference, % (95% CI)	*P* Value
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
Secondary Outcomes[c]				
All-cause mortality[d]				
Day 14				
Day 42				
Day 90				
Persistent bacteremi				
Day 2	50/167 (30)	61/173 (35)	−5.3 (−15.3 to 4.6)	.29
Day 5	19/166 (11)	35/172 (20)	−8.9 (−16.6 to −1.2)	.02
Microbiological relapse[a]	14/169 (8)	18/175 (10)	−2.0 (−8.1 to 4.1)	.52
Microbiological treatment failure[a]	16/170 (9)	17/175 (10)	−0.3 (−6.5 to 5.9)	.92
Acute kidney injury[f]	34/145 (23)	9/145 (6)	17.2 (9.3 to 25.2)	<.001
Duration of intravenous antibiotics, mean (SD), d	29.3 (19.5)	28.1 (17.4)		.72

Pas de supériorité de l'association

JAMA. 2020 Feb 11; 323(6): 527–537

Association antibiotique

Site infectieux

Association

Association antibiotique

Pneumopathie liée aux soins

Combination *versus* monotherapy for nosocomial pneumonia

H. Lode

''Monotherapy should be used when possible because combination therapy is often expensive and exposes patients to unnecessary antibiotics, thereby increasing the risk of multidrug-resistant (MDR) pathogens and adverse outcomes'' [13]. Contrary to widespread belief, combination therapy does not generally significantly reduce the likelihood that resistance will appear [14].

Eur Respir Rev 2007; 16: 103, 50–55

Association antibiotique

Pneumopathie liée aux soins

SFAR

srlf SOCIÉTÉ DE RÉANIMATION DE LANGUE FRANÇAISE

Check for updates

Pneumonies associées aux soins de réanimation☆,☆☆

Recommandations formalisées d'experts

Marc Leone [1], Lila Bouadma [2], Belaïd Bouhemad [3], Olivier Brissaud [4], Stéphane Dauger [5], Sébastien Gibot [6], Sami Hraiech [7], Boris Jung [8,9], Eric Kipnis [10,11], Yoann Launey [12], Charles-Edouard Luyt [13], Dimitri Margetis [14], Fabrice Michel [15], Djamel Mokart [16], Philippe Montravers [17], Antoine Monsel [18], Saad Nseir [19], Jérôme Pugin [20], Antoine Roquilly [21], Lionel Velly [22], Jean-Ralph Zahar [23,24], Rémi Bruyère [25], Gérald Chanques [26,27]

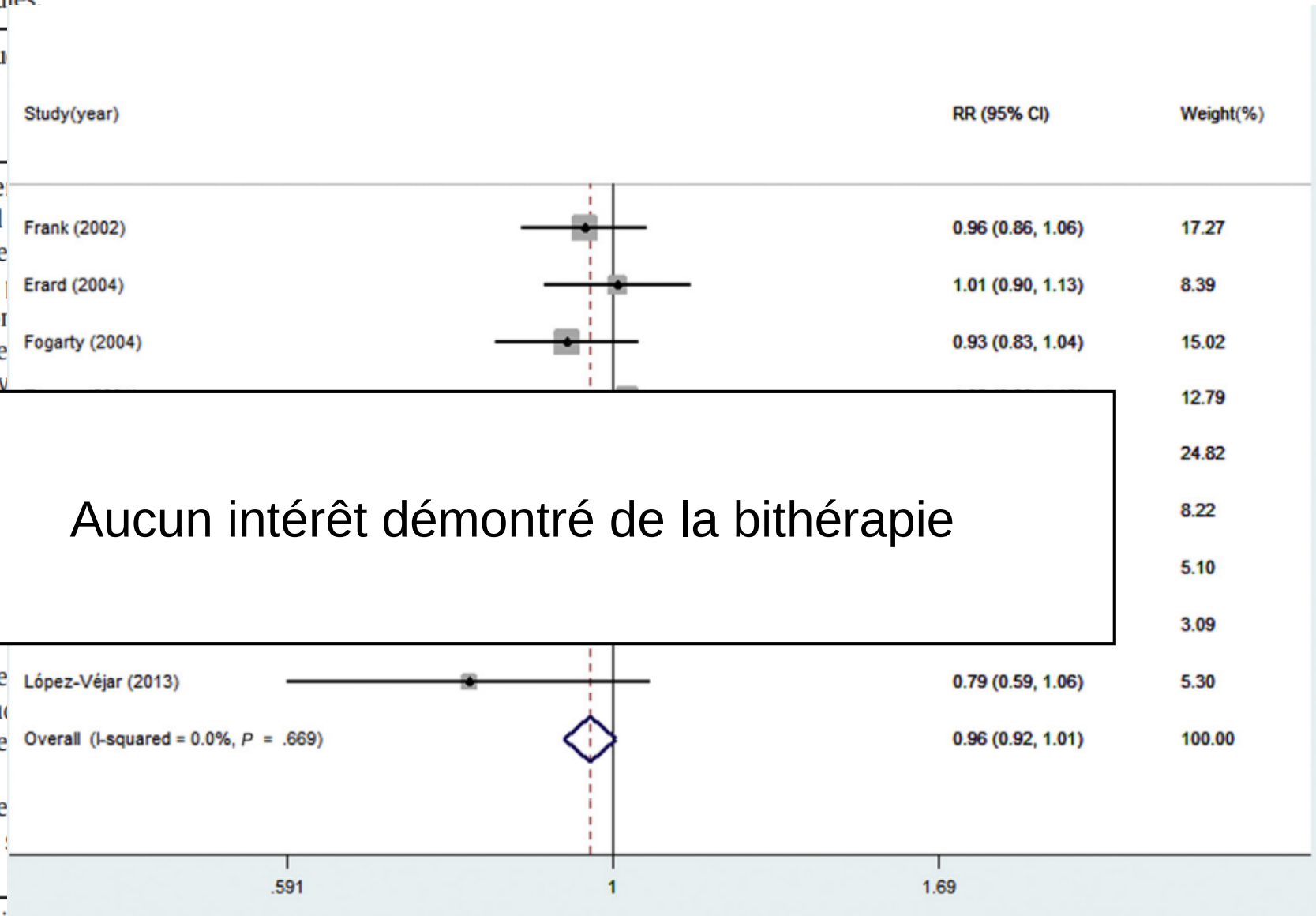
R3.2 – Il faut traiter par monothérapie en probabiliste les pneumonies associées aux soins du patient immunocompétent sous ventilation mécanique, en dehors de la présence de facteurs de risque de bactéries multirésistantes, de bacilles à Gram négatif non fermentants, et/ou de facteurs de risque élevé de mortalité (choc septique, défaillances d'organes).
GRADE 1+, ACCORD FORT

R3.4 – Il faut probablement réduire le spectre et privilégier une monothérapie pour l'antibiothérapie des pneumonies associées aux soins après documentation, y compris pour les bacilles à Gram négatif non fermentants.
GRADE 2+, ACCORD FORT

Association antibiotique

Table 1
Characteristics of the included studies

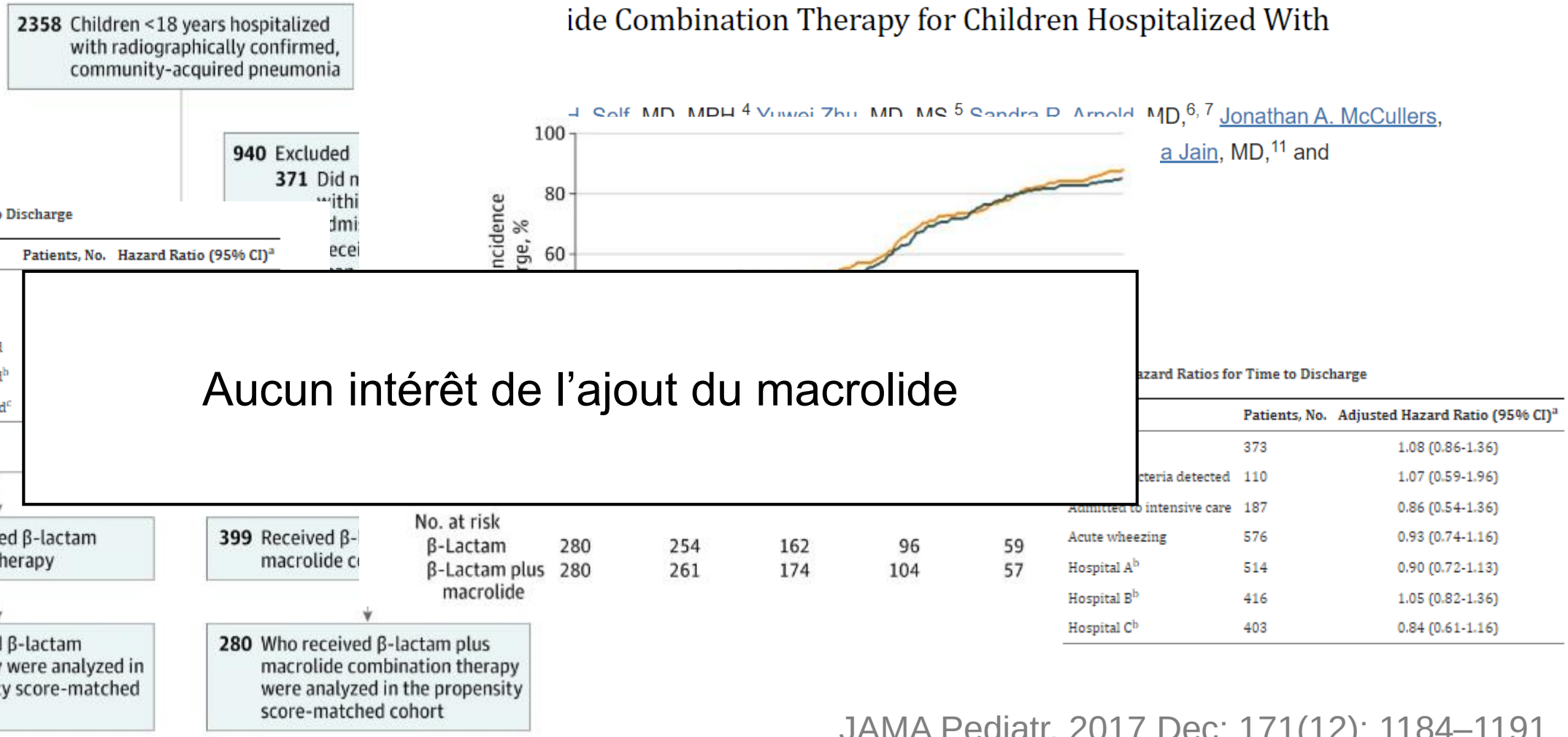
Study	Year	Type of stu	Enrolled population	Intention to treat
Frank	2002	Multicente open-label	236	121 vs. 115
Erard	2004	Randomize controlled observation	129	37 vs. 79
Fogarty	2004	Randomize comparativ	269	137 vs. 132
Zervos	2004	M op	219	112 vs. 107
Welte	2005	M co	397	197 vs. 200
Yang	2009	Ra	100	50 vs. 50
Liu	2010	Randomize clinical stu	58	30 vs. 28
Lee	2012	Randomize study	40	20 vs. 20
López-Véjar	2013	Randomize controlled	72	36 vs. 36



Aucun intérêt démontré de la bithérapie

Association antibiotique

Pneumopathie communautaire



JAMA Pediatr. 2017 Dec; 171(12): 1184–1191

Association antibiotique

Endocardite infectieuse

1036 individual encounters with ICD9/10 code for IE

934 Excluded

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

10

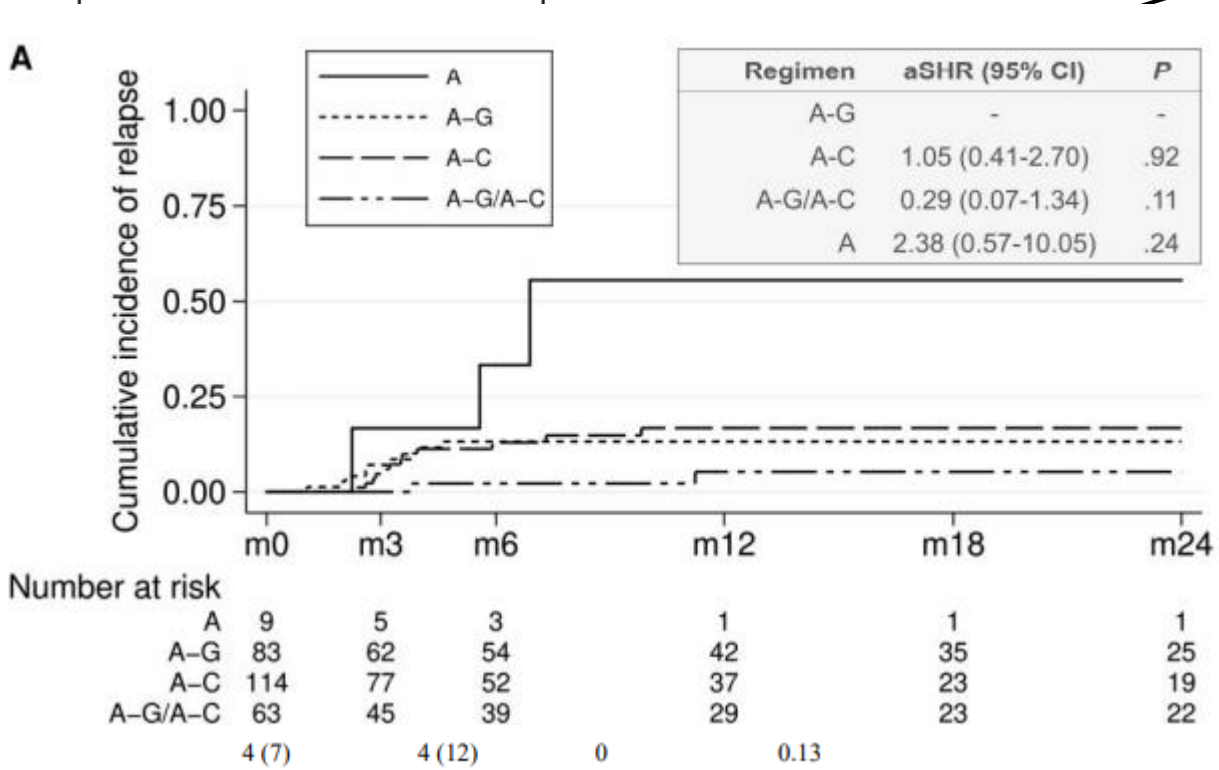
CID 2023:76 (15 Janua

Impact of *Enteroc*
on Risk of Relaps

60 encounters included with non-HACEK endocarditis

Other^

26 encounters: Combination therapy (CT)



Regimen	aSHR (95% CI)	P
A-G	-	-
A-C	1.05 (0.41-2.70)	.92
A-G/A-C	0.29 (0.07-1.34)	.11
A	2.38 (0.57-10.05)	.24

	MT (n=34)	(n=26)	P-value
			0.28
			0.36
			0.9
			0.88
			0.31
			0.45
	4 (7)	4 (12)	0
			0.13

ccus

Diagn Microbiol Infect Dis. 2021

Association antibiotique

Endocardite infectieuse

European Heart Journal (2015) **36**, 3075–3123
doi:10.1093/eurheartj/ehv319

ESC GUIDELINES

2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis

The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC)

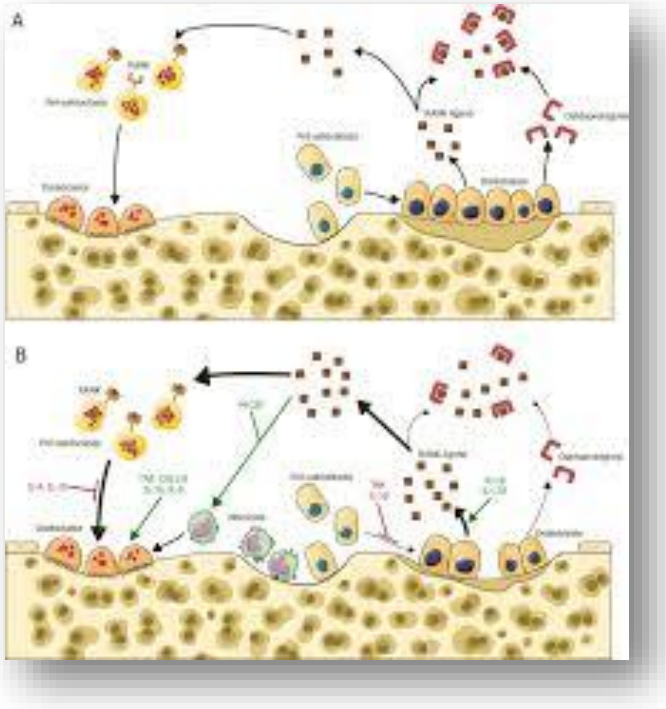
2023 ESC Guidelines for the Management of Endocarditis

Staphylococcus / streptococcus : monothérapie
Tableau grave/ Enterococcus : bithérapie

CID 2023:76 (15 January) • Danneels et al

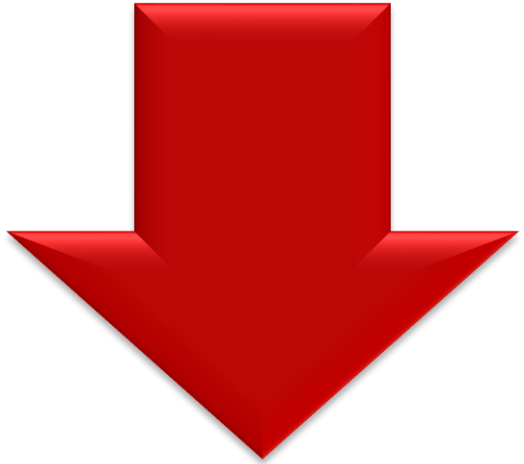
Association antibiotique

Infections ostéoarticulaires



- Traitement probabiliste:
  - Élargir le spectre BGN/ CG+ (infection post opératoire)
- Utilisation de certaines molécules en cas de *staphylococcus aureus*
  - La rifampicine, la clindamycine, la fosfomycine, les fluoroquinolones et l'acide fusidique

Association antibiotique



Infection grave

Multirésistance

EI enterococcu

Controverse

Acinetobacter sp

Pseudomonas

Staphylococcus aureus

Pneumopathies

Association antibiotique

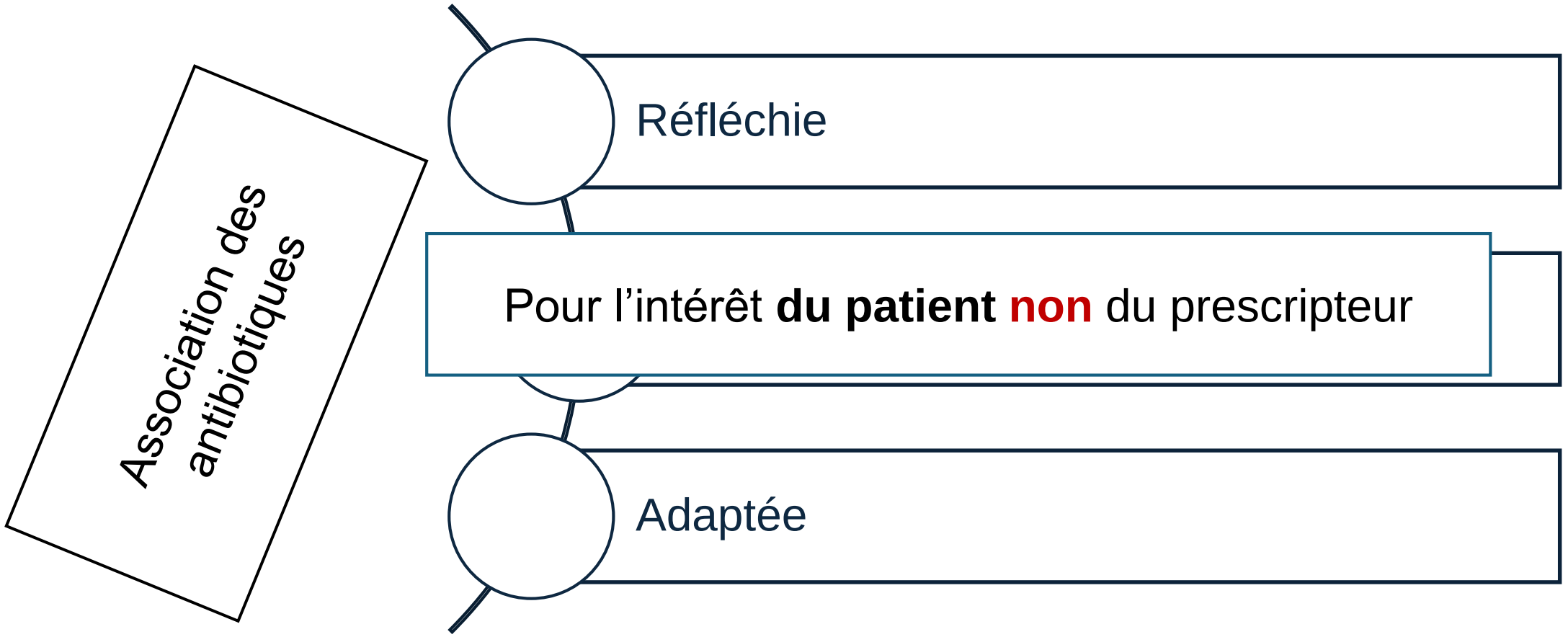
Association des antibiotiques ≠ diminution des doses

Fausse association!!!

Association antagoniste

Limiter l’antibiorésistance!?

Conclusion


Association des antibiotiques
Réfléchie
Pour l'intérêt **du patient** **non** du prescripteur
Adaptée

merci !