

Toujours une bi-antibiothérapie?

Dr Carine GREIB
Médecine interne et Maladies Infectieuses
Hôpital Haut-Lévêque



L'endocardite
dans tous
ses états



CHU
Hôpitaux de
Bordeaux



Introduction

- Endocardite Infectieuse (EI)
 - Maladie grave
 - Pronostic vital engagé
 - Taux de mortalité autour de 20%, stable
- Efficacité d'un traitement : éradication des bactéries du foyer infectieux
 - Antibiothérapie
 - Chirurgie (ablation des tissus lésés)
 - Défenses de l'hôte, quasi inexistantes au niveau des valves, *a fortiori* sur un matériel



Introduction

- Endocardite Infectieuse (EI)
 - Maladie grave
 - Pronostic vital engagé
 - Taux de mortalité autour de 20%, stable
- Efficacité d'un traitement : éradication des bactéries du foyer infectieux
 - Antibiothérapie
 - Chirurgie (ablation des tissus lésés)
 - Défenses de l'hôte, quasi inexistantes au niveau des valves, *a fortiori* sur un matériel



Objectifs d'une association

- Rassurer le clinicien?
- Etre actif en probabiliste?
- Rechercher une meilleure efficacité?
- Prévenir l'émergence de résistance?
- Diminuer la toxicité du traitement?



Rassurer le clinicien?

Peut-être...

- ✦ Infection grave
- ✦ Patients âgés, comorbidités
- ✦ Instabilité fonction cardiaque et/ou hémodynamique



... mais pas seulement



Traitement probabiliste



- 1^{ère} intention : traitement probabiliste
- « pari microbiologique » en fonction
 - ✓ Du site de l'endocardite (cœur droit/cœur gauche)
 - ✓ De facteurs de risque (toxicomanie, geste invasif récent, présence de matériel, porte d'entrée supposée...)
 - ✓ Du terrain

Nécessite d'être efficace « du premier coup »

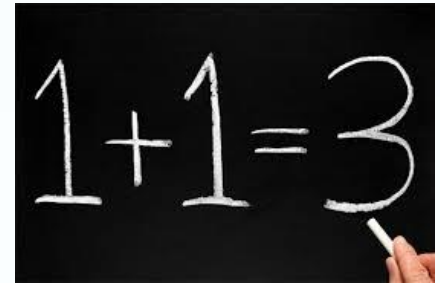


Sub-table 2A: Initial treatment of IE before or without pathogen identification

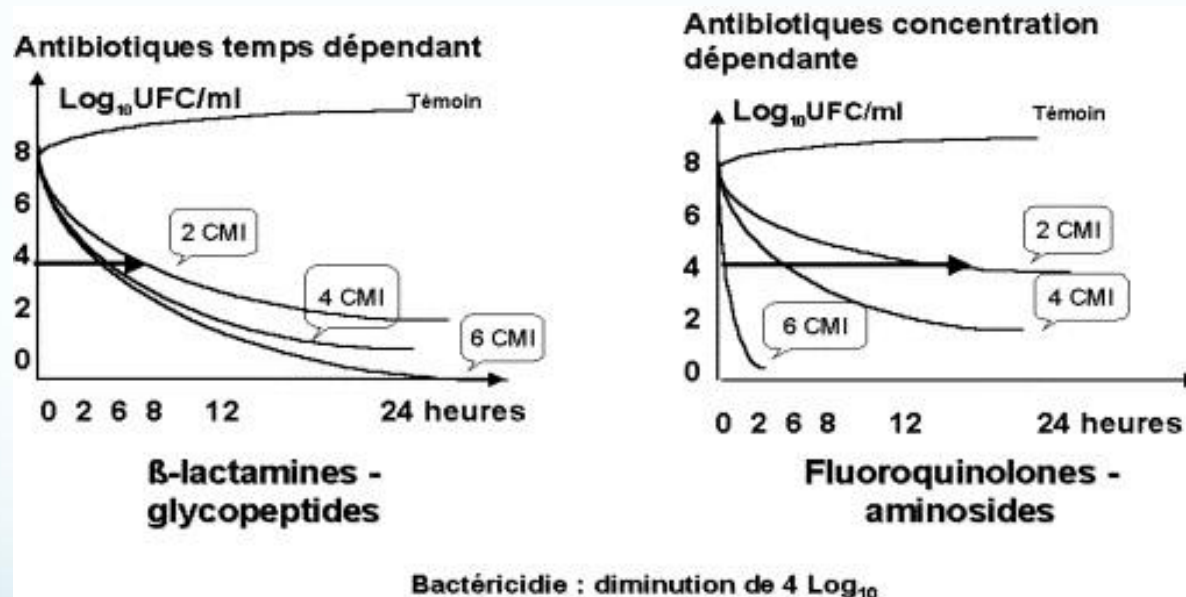
Antibiotic	Dosage and Route	Duration (weeks)	Comments
Native valves			
<i>Ampicillin-sulbactam,</i> or <i>amoxicillin-clavulanate,</i> with <i>gentamicin</i> ^(a)	12 g/day IV in 4 doses 12 g/day IV in 4 doses 3 mg/kg/day IV in 2 or 3 doses.	4-6 4-6 4-6	<i>Patients with blood-culture negative IE should be treated in consultation with an infectious disease specialist</i>
<i>Vancomycin</i> ^(b) with <i>gentamicin</i> ^(a) with <i>ciprofloxacin</i>	30 mg/kg/day IV in 2 doses 3 mg/kg/day IV in 2 or 3 doses. 800 mg/day IV in 2 doses or 1000 mg/day orally in 2 doses	4-6 4-6 4-6	
Prosthetic valves (early, < 12 months post surgery)			
<i>Vancomycin</i> ^(b) with <i>gentamicin</i> ^(a) with <i>rifampin</i>	30 mg/kg/day IV in 2 doses 3 mg/kg/day IV in 2 doses 1200 mg/day orally in 2 doses	6 2 6	<i>If no clinical response, surgery and maybe extension of the antibiotic spectrum to gram-negative pathogens must be considered</i>
Prosthetic valves (late, ≥ 12 months post surgery) <i>Same as for native valves</i>			



Optimiser l'efficacité



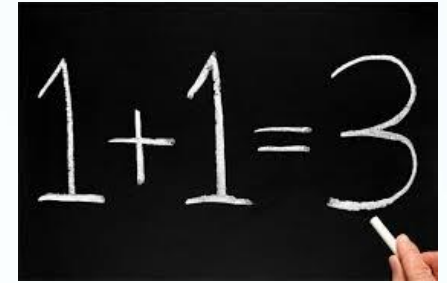
Activité bactéricide dépend soit de la concentration de l'ATB
soit du temps de contact



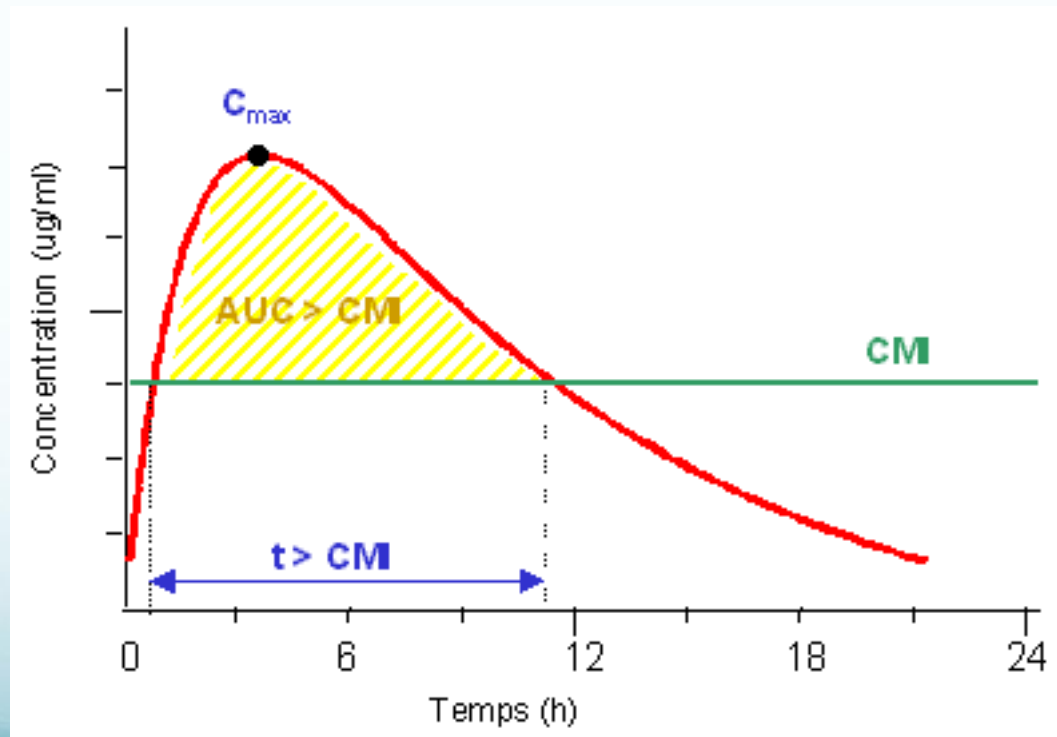
+ effet post-antibiotique : inhibition persistante de la croissance bactérienne, même si la concentration de l'ATB est < CMI



Optimiser l'efficacité



- Connaissance des paramètres PK/PD des 2 ATB et de l'association



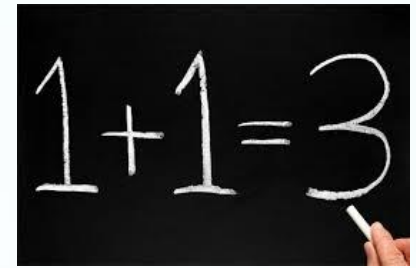


Killing inhibition pattern	Post Antibiotic Effect	In vivo PK/PD parameter predicting efficacy	Antibiotic class(es) *
Time dependent	minimal	%T>MIC	B lactam
	minimal	AUC/MIC ratio	Linezolid*
	prolonged	AUC/MIC ratio	Macrolides, lincosamines, tetracyclines
Concentration dependent	prolonged	Cmax/MIC ratio	Glycopeptides*
	minimal	AUC/MIC ratio	polymyxins
	prolonged	AUC/MCI ratio and/or Cmax/MIC ratio	Aminoglycosides, quinolones, streptogramins, ketolides, daptomycin

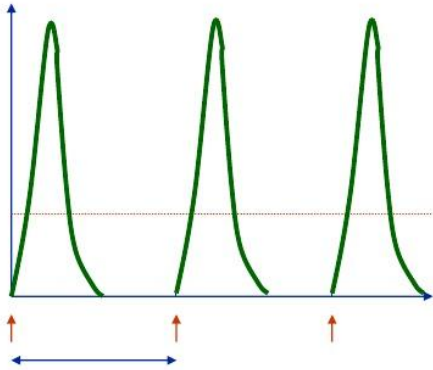
* the PK/PD parameter predicting efficacy varies with the organism under study and the type of animal model



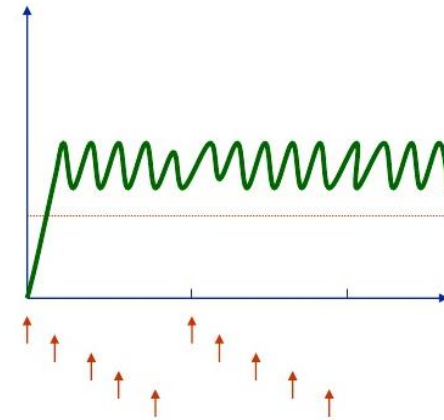
Optimiser l'efficacité



Administration différente de ces deux types d'ATB



ATB concentration-dépendant



ATB temps-dépendant

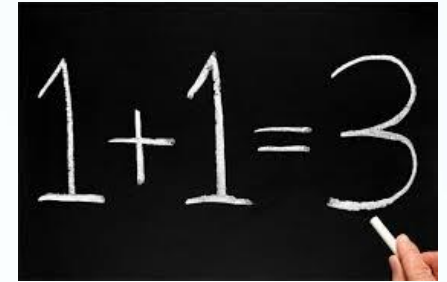


Intérêt d'associer un ATB concentration-dépendant et un temps-dépendant

Optimiser la vitesse de bactéricidie, surtout au début du traitement (inoculum important)



synergie



Potentialisation de l'effet d'un ATB par l'ajout d'un autre

Importance dans des situations difficiles

- Défenses locales peu efficaces
- valves cardiaques
- matériel étranger
- Défense de l'hôte déficientes

Y a t'il des associations intéressantes vis à vis des bactéries rencontrées dans les EI?



Association la plus étudiée : aminosides/ β lactamines

- *In vitro*
 - Entérocoque
 - Synergie aminoside-pénicilline G
 - Streptocoque
 - Synergie aminoside-pénicilline
 - Staphylocoque
 - Synergie meticilline ou oxacilline et aminosides



Aminosides/ β lactamines

- Mêmes résultats dans les modèles animaux
 - Modèles d'endocardites chez lapin, rat..
- Supériorité de l'association sur entérocoques, *S. aureus* et coagulase négative, streptocoques

Durack DT, J Clin Invest 1978
Le T, Clin Infect Diseases 2003



Aminosides/ β lactamines

- Essais cliniques bithérapie vs mono
 - Peu nombreux
 - Méthodologies diverses (pas toujours randomisés)
 - Divers dans les associations, pathogènes
 - Manquent parfois de puissance

D'après Ronit M, International Journal of Antimicrobial Agents, 2011
Et Leibovici L, International Journal of Antimicrobial Agents, 2010



- Revue systématique des essais randomisés
 - 4 essais sur EI, pas de différence mono vs bi thérapie

étude	bactérie	N	âge	B lactamine	aminoside
Abrams, 1979	SAMS	36	Adultes/ enfants	Oxacillin/cefalotin	gentamicine
Korzeniowski, 1982	SAMS	150	adultes	Nafcilline	gentamicine
Sexton, 1998	Strepto sp	67	Adultes	Ceftriaxone	gentamicine
Ribera 1996	SAMS	74	Adultes (drogue s IV)	Cloxacilline	gentamicine

D'après Ronit M, International Journal of Antimicrobial Agents, 2011
Et Leibovici L, International Journal of Antimicrobial Agents, 2010



- Revue systématique des essais randomisés
 - 4 essais sur EI, pas de différence mono vs bi thérapie

étude	bactérie	N	âge	B lactamine	aminoside
Abrams, 1979	SAMS	36	Adultes/ enfants	Oxacillin/cefalotin	gentamicine
Korzeniowski, 1982	SAMS	150	adultes	Nafcilline	gentamicine
Sexton, 1998	Strepto sp	67	Adultes	Ceftriaxone	gentamicine
Ribera 1996	SAMS	74	Adultes (drogue s IV)	Cloxacilline	gentamicine

Besoin de nouveaux essais randomisés à grande échelle



Rifampicine et matériel étranger

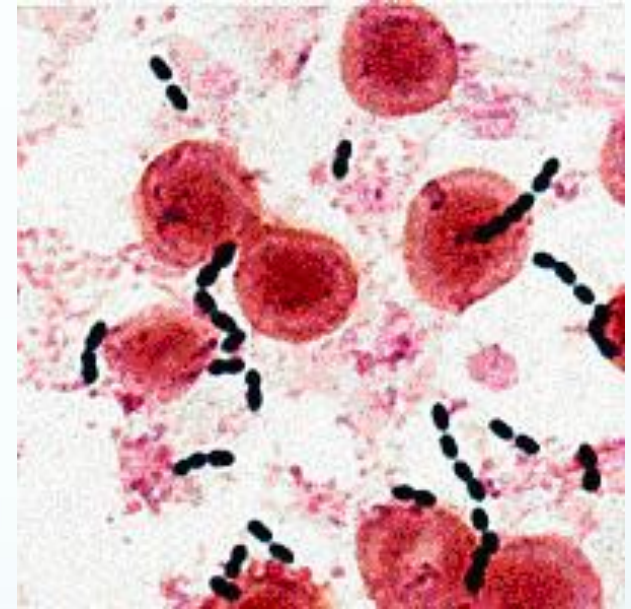


- Activité contre les staphylocoques et autres Gram+, peu active sur les entérocoques
- Pénètre dans le biofilm, action sur bactéries en phase quiescente
- Intérêt dans les associations de traitement des infections sur matériel
 - Association à vancomycine dans modèles animaux d'endocardite et sur matériel étranger
 - Etudes chez homme hétérogènes, meilleur taux de guérison dans les associations



Association ampicilline-C3G contre *E. faecalis*

- Enterocoque : 10% des EI sur valve native et 15% sur prothèse valvulaire
- Synergie aminoside- β lactamine démontrée *in-vitro* et sur modèles animaux
- Peu sensible à la rifampicine
- Quelle association si aminosides contre-indiqués ou souche résistante?



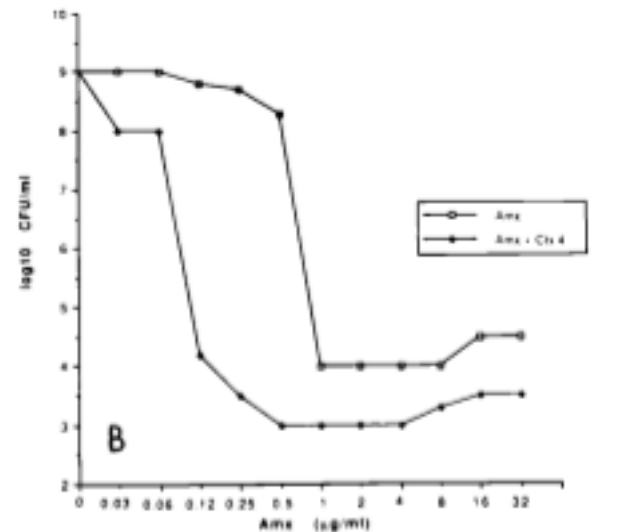
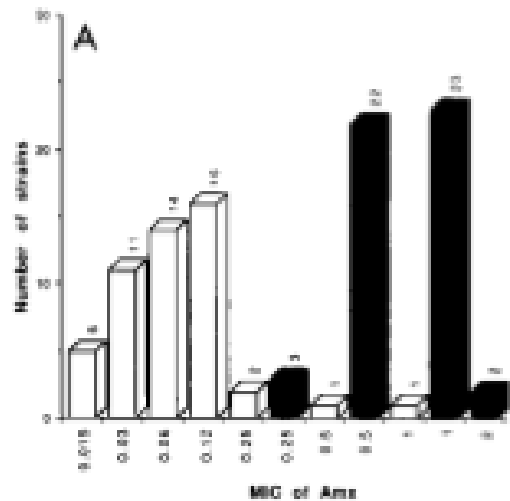
Murdoch DR, Arch Intern Med, 2009
Le T, CID, 2003



Association ampicilline-C3G contre *E. faecalis*

Synergistic Effect of Amoxicillin and Cefotaxime against
Enterococcus faecalis

JEAN-LUC MAINARDI,^{1*} LAURENT GUTMANN,² JACQUES F. ACAR,^{1,2} AND FRED W. GOLDSTEIN¹



Mécanisme : saturation de PLP différentes par les 2 ATB?

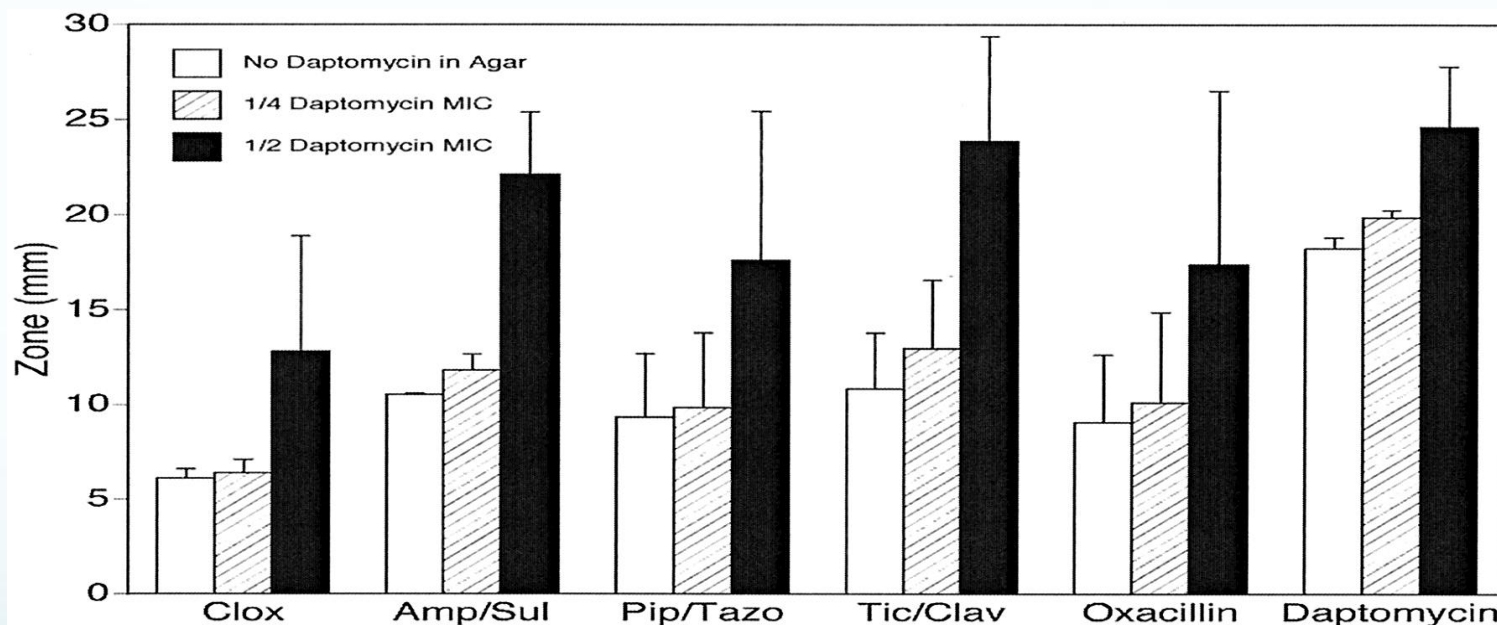


Association ampicilline-C3G contre *E. faecalis*

- Efficacité démontrée sur modèles animaux d'EI à *E. faecalis*, résistants ou non aux aminosides
- Chez l'homme, étude prospective observationnelle de 291 EI à *E. faecalis*, traitées par Ampiciline+Ceftriaxone (AC) ou Amipicilline+Gentamicine (AG).
 - Pas de différences en terme de mortalité, d'échec de ttt ou de rechutes.
 - Arrêt de ttt pour effet secondaire plus fréquents dans le groupe AG



Association Daptomycine-Oxacilline sur les SARM effet « bascule »



Les peni M redeviennent efficaces en présence de dapto.
Synergie marquée en cinétique de bactericidie
In vitro



Association Dapto-Oxa dans SARM

- In vivo
 - Modèle endocardite de lapin
 - SARM DaptoR
 - Ttt par Oxa : inefficace
 - Ttt Dapto inefficace
 - Ttt dapto-Oxa : bactéricide



Streptocoque



- Recommandations : monothérapie pour EI non compliquée sur valve native
- Avantage d'une bithérapie?
 - Plusieurs essais de traitements plus courts
 - 1 randomisé (56 EI), ceftriaxone 2g/j 4semaines vs ceftriaxone 2g/j+gentamicine 3mg/kg/j 2 semaines : pas de différence.



Diminuer l'émergence de résistance



- Association indispensable pour certains antibiotiques :
 - rifampicine
 - Aminosides
- } Ne sont JAMAIS utilisés seuls
- Intérêt lorsque l'inoculum est important
 - Peu d'essais randomisés contrôlés disponibles, émergence de résistance peu regardée, données anciennes
 - Etudes rétrospectives, cohortes : résultats discordants.

Bliziotis JA, CID 2005

Kaye KS Antimicrob Agents chemotherapy, 2001



Et la tolérance?

- Synergie d'ATB = synergie d'effets secondaires?
 - Prudence en fonction du terrain
 - Attention aux interactions médicamenteuses
 - Monitoring précis des ATB
 - Aminosides
 - Daptomycine
 - Vancomycine...
 - Intérêt des traitements plus courts?





Conclusion

- Une bithérapie : toujours?
 - Toujours dans une infection particulièrement sévère
 - Toujours pour un traitement probabiliste
 - Toujours pour rechercher une synergie de bactéricidie surtout au début du traitement
 - Toujours pour essayer de limiter l'apparition de résistances
 - en choisissant toujours bien les ATB en fonction de leurs caractéristiques PK/PD et du terrain
 - En monitorant toujours précisément les constantes pharmacocinétiques

...Une bithérapie : toujours au début!