

## Quelle place pour les aminosides dans l'antibiothérapie en 2023 ?

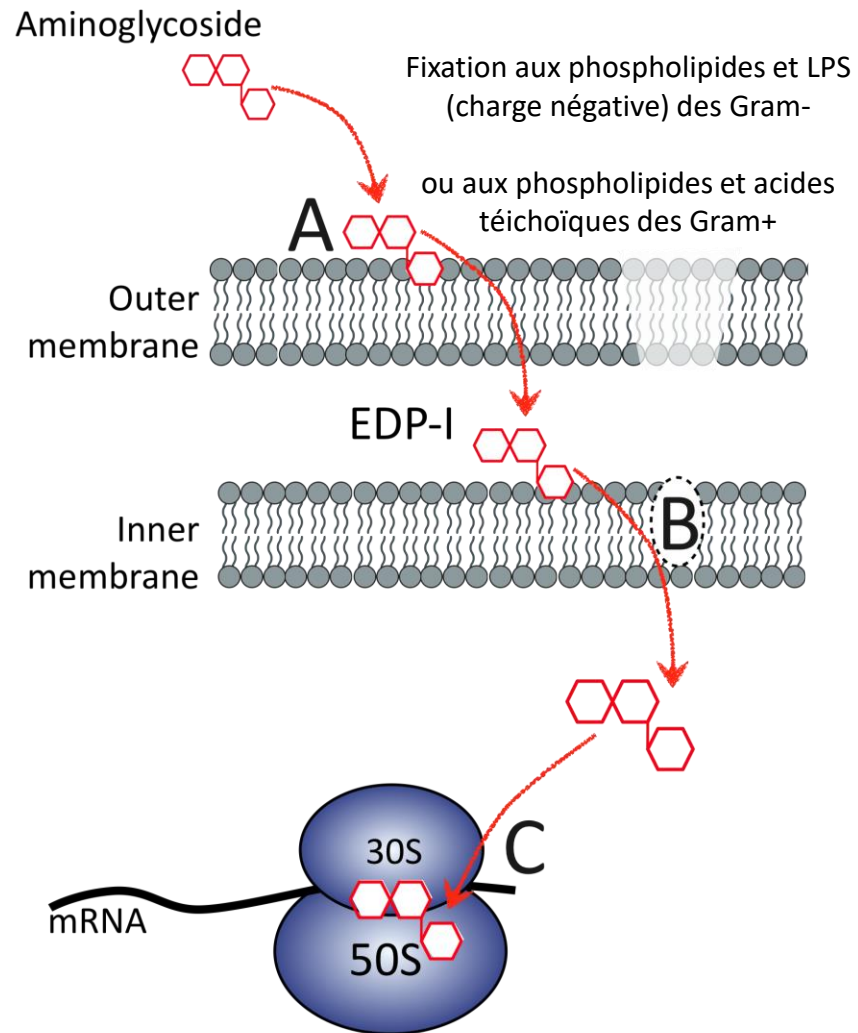
David Lebeaux



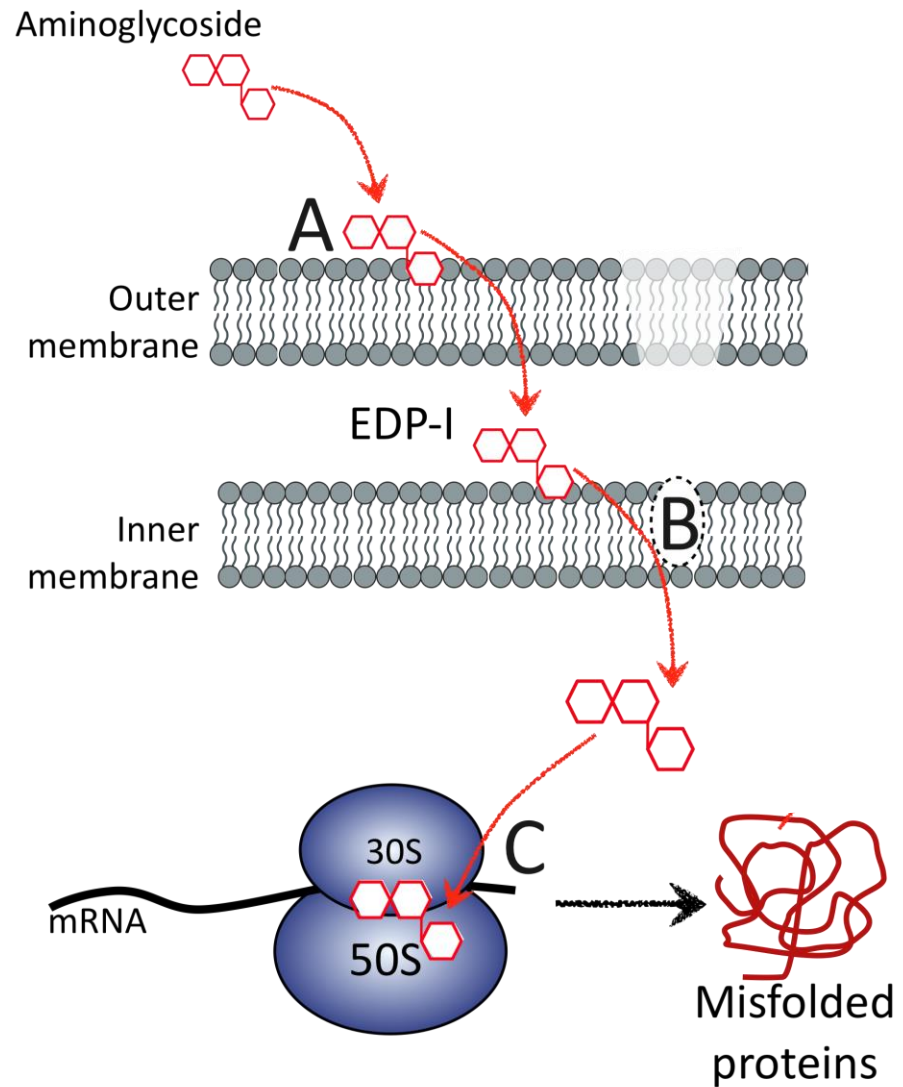
## Déclaration d'intérêts de 2014 à 2022

- Intérêts financiers : aucun
- Liens durables ou permanents : aucun
- Interventions ponctuelles : orateur rémunéré : MSD France (JNI 2014) et GILEAD (Care XI meeting, 2018)
- Intérêts indirects : aucun

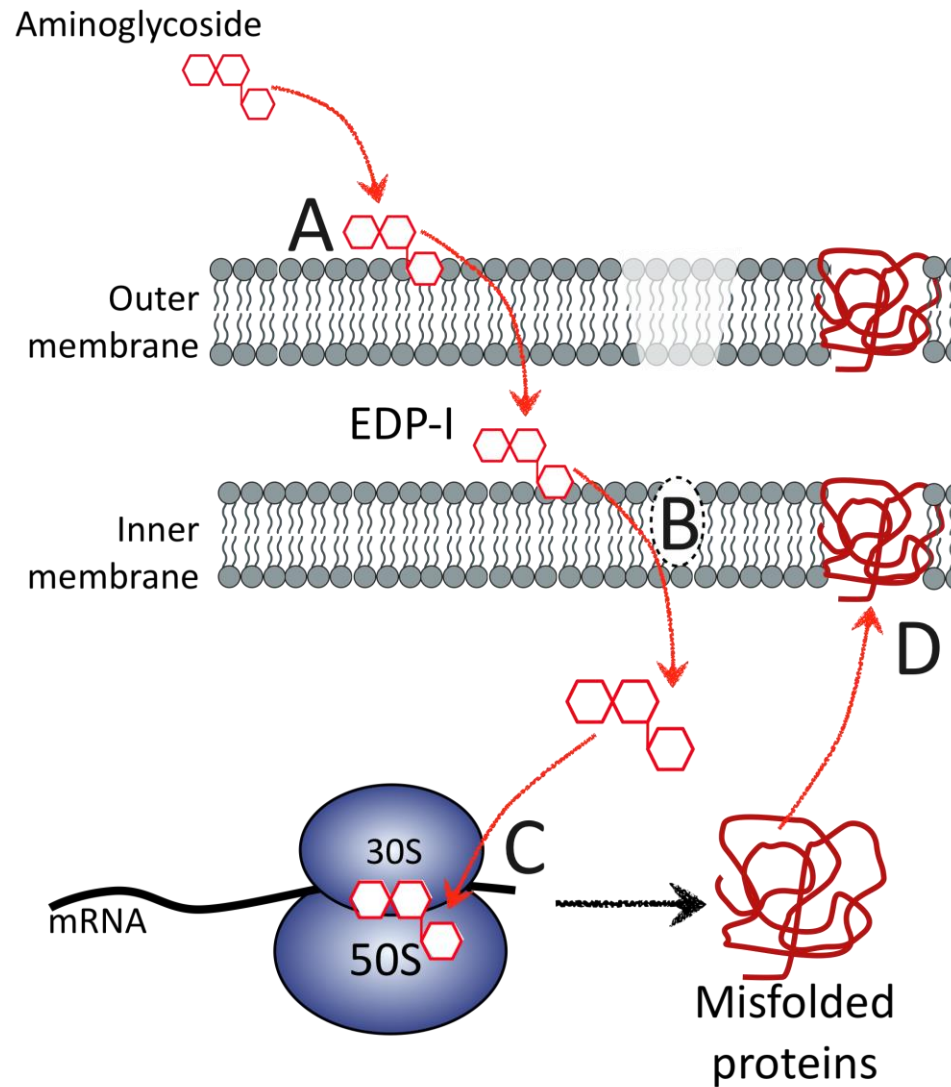
# Mode d'action des aminosides



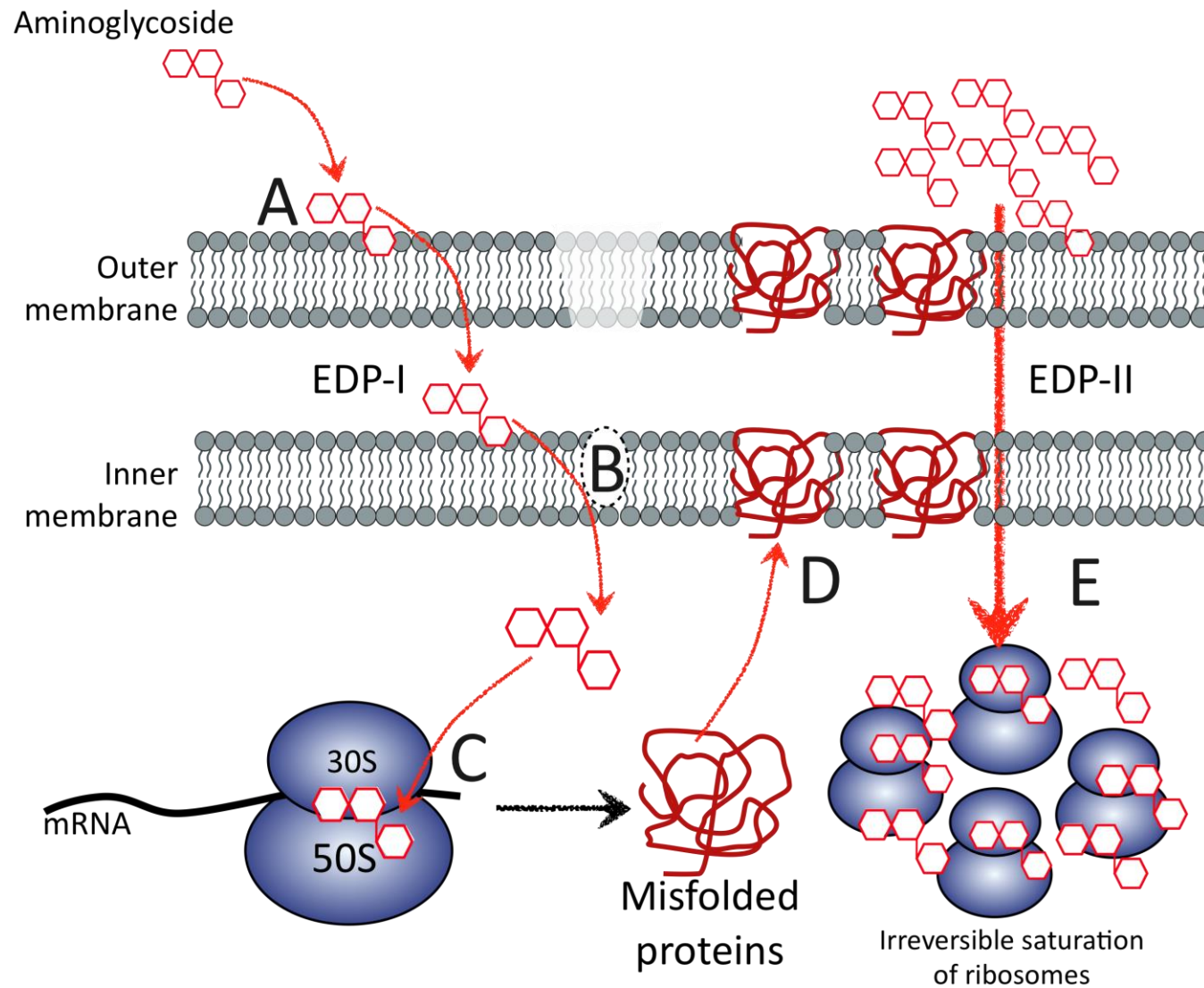
# Mode d'action des aminosides



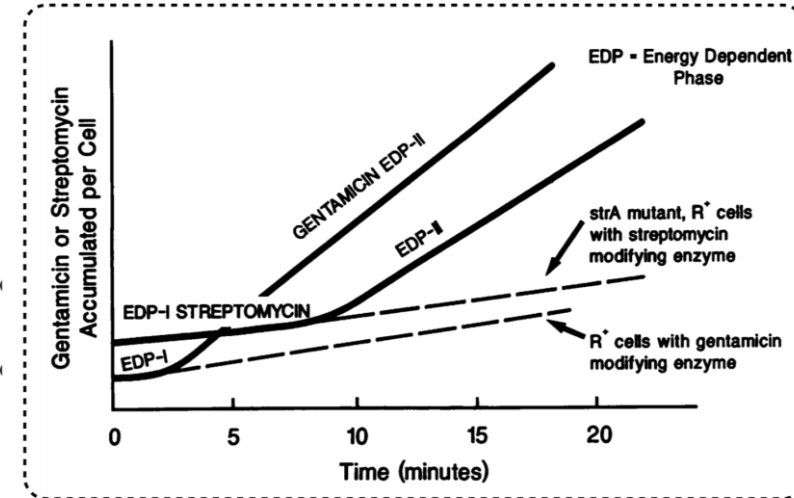
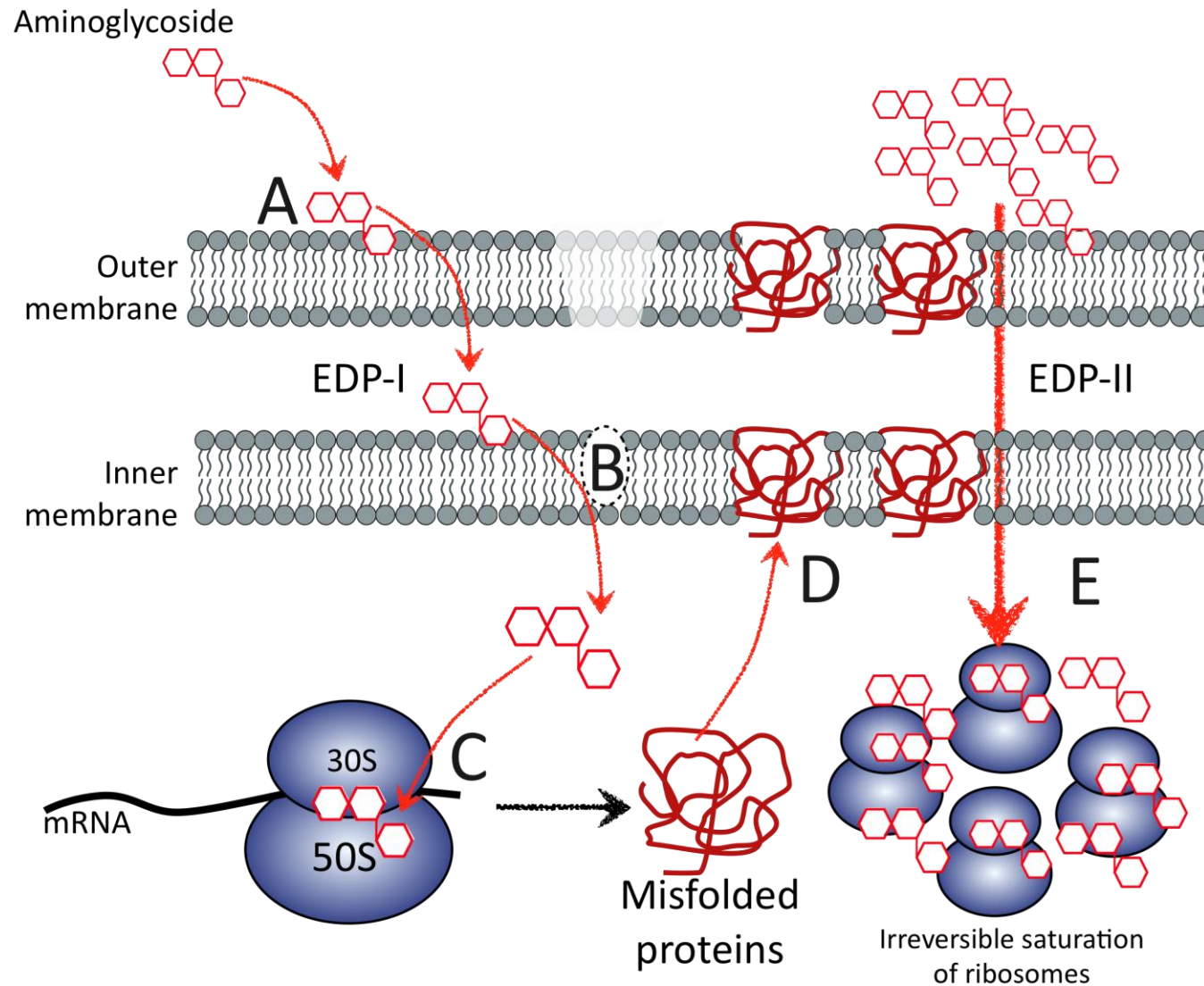
# Mode d'action des aminosides



# Mode d'action des aminosides



# Mode d'action des aminosides



# Aminosides en infectiologie : une vieille histoire d'amour

## Aminoglycosides: Current Role in Antimicrobial Therapy

Burke A. Cunha, M.D.

**Table 4. Current Perspective on Aminoglycoside Usage**

Type of Therapy	Indications
Treatment of suspected or established infection	
Monotherapy	Gram-negative ocular infections (subtenon/intraocular injection) Gram-negative urosepsis Gram-negative intravenous line sepsis Gram-negative peritonitis associated with chronic ambulatory peritoneal dialysis
Combination therapy	
Empiric	Neonatal sepsis (with ampicillin) Sepsis in intravenous drug abuser (with antistaphylococcal penicillin) Nosocomial pneumonia (with antipseudomonal $\beta$ -lactam) Febrile episode in granulocytopenic host (with antipseudomonal $\beta$ -lactam)
Definitive	Biliary tract sepsis (with ampicillin) Intraabdominal/pelvic sepsis (with clindamycin or metronidazole) Serious <i>S. aureus</i> infections (e.g., endocarditis) (with antistaphylococcal penicillin or vancomycin) Serious enterococcal infections (e.g., endocarditis) (with ampicillin penicillin or vancomycin) <i>P. aeruginosa</i> meningitis (with antipseudomonal $\beta$ -lactam) Any serious pseudomonal infection (with antipseudomonal $\beta$ -lactam)



# Aminosides en infectiologie : une vieille histoire d'amour

## Aminoglycosides: Current Role in Antimicrobial Therapy

Burke A. Cunha, M.D.

**Table 4. Current Perspective on Aminoglycoside Usage**

Type of Therapy	Indications
Treatment of suspected or established infection	
Monotherapy	Gram-negative ocular infections (subtenon/intraocular injection) Gram-negative urosepsis Gram-negative intravenous line sepsis Gram-negative peritonitis associated with chronic ambulatory peritoneal dialysis
Combination therapy	
Empiric	Neonatal sepsis (with ampicillin) Sepsis in intravenous drug abuser (with antistaphylococcal penicillin) Nosocomial pneumonia (with antipseudomonal $\beta$ -lactam) Febrile episode in granulocytopenic host (with antipseudomonal $\beta$ -lactam)
Definitive	Biliary tract sepsis (with ampicillin) Intraabdominal/pelvic sepsis (with clindamycin or metronidazole) Serious <i>S. aureus</i> infections (e.g., endocarditis) (with antistaphylococcal penicillin or vancomycin) Serious enterococcal infections (e.g., endocarditis) (with ampicillin penicillin or vancomycin) <i>P. aeruginosa</i> meningitis (with antipseudomonal $\beta$ -lactam) Any serious pseudomonal infection (with antipseudomonal $\beta$ -lactam)

## Endocardite

	80's
Streptocoques sensibles (MBC $\leq 1$ )	Péni G = 4 sem AG = 2 sem
Streptocoques avec MBC > 1 (fécaux)	Péni G $\geq 4$ sem AG $\geq 4$ sem
<i>S. aureus</i>	Péni M = 4 sem AG = 2 sem

# Pourquoi une telle passion ?

## 1-Vitesse de bactéricidie

g

CID 1998;26 (January)

dosing interval or with  $\tau$  not been observed  
in in vivo studies [21, 2

Sub-MIC concentrations are known to slow  
growth and produce morphologies such as filaments  
[23]. Sub-MIC concentrations prolong the duration of  
the PAE [24]. Mechanisms of the PAE includes both

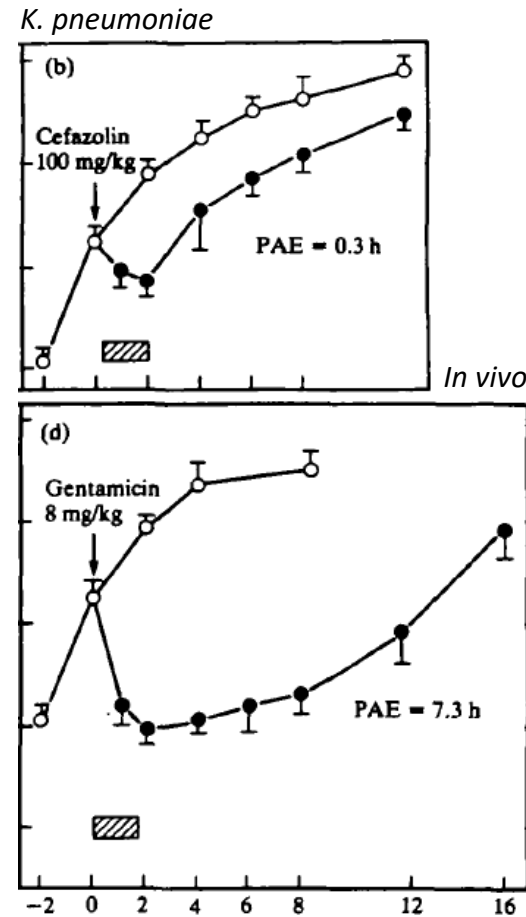
# Pourquoi une telle passion ?

1-Vitesse de bactéricidie

2-Effet post-antibiotique

g

CID 1998;26 (January)



Craig, WA. J Antimicrob Chemother 1993

dosing interval or with  $\tau$  not been observed in in vivo studies [21, 2

Sub-MIC concentrations are known to slow growth and produce morphologies such as filaments [23]. Sub-MIC concentrations prolong the duration of the PAE [24]. Mechanisms of the PAE includes both

# Pourquoi une telle passion ?

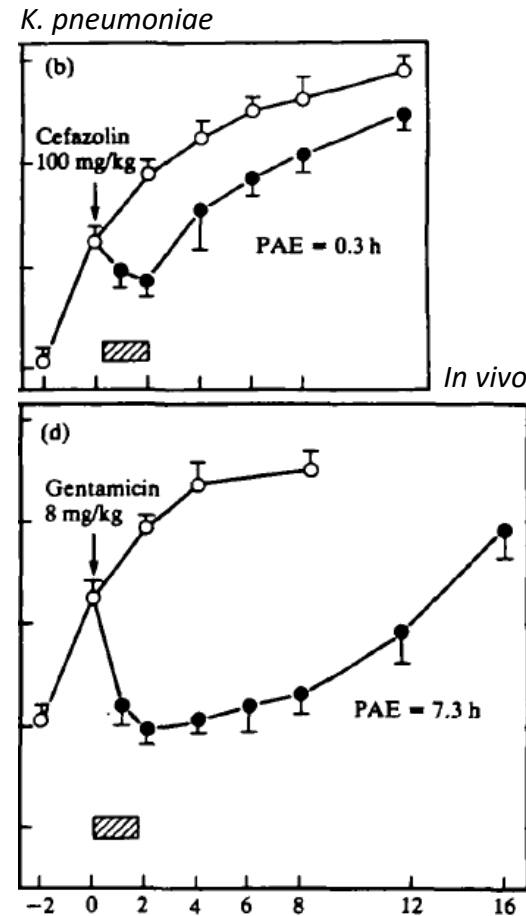
1-Vitesse de bactéricidie

2-Effet post-antibiotique

3-Synergie avec les  $\beta$ -lactamines

g

CID 1998;26 (January)



*P. aeruginosa*

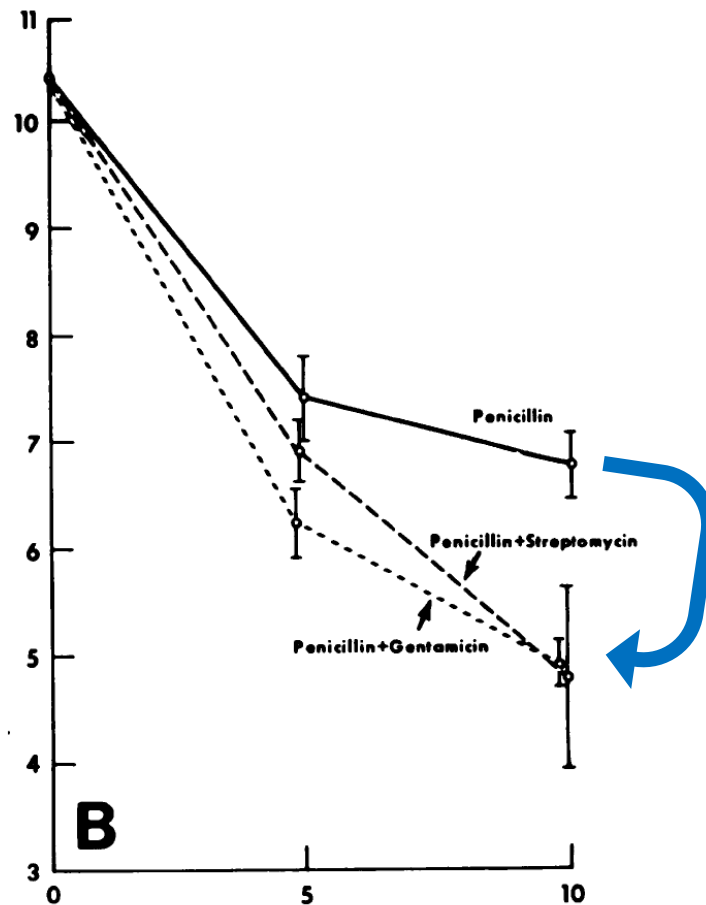
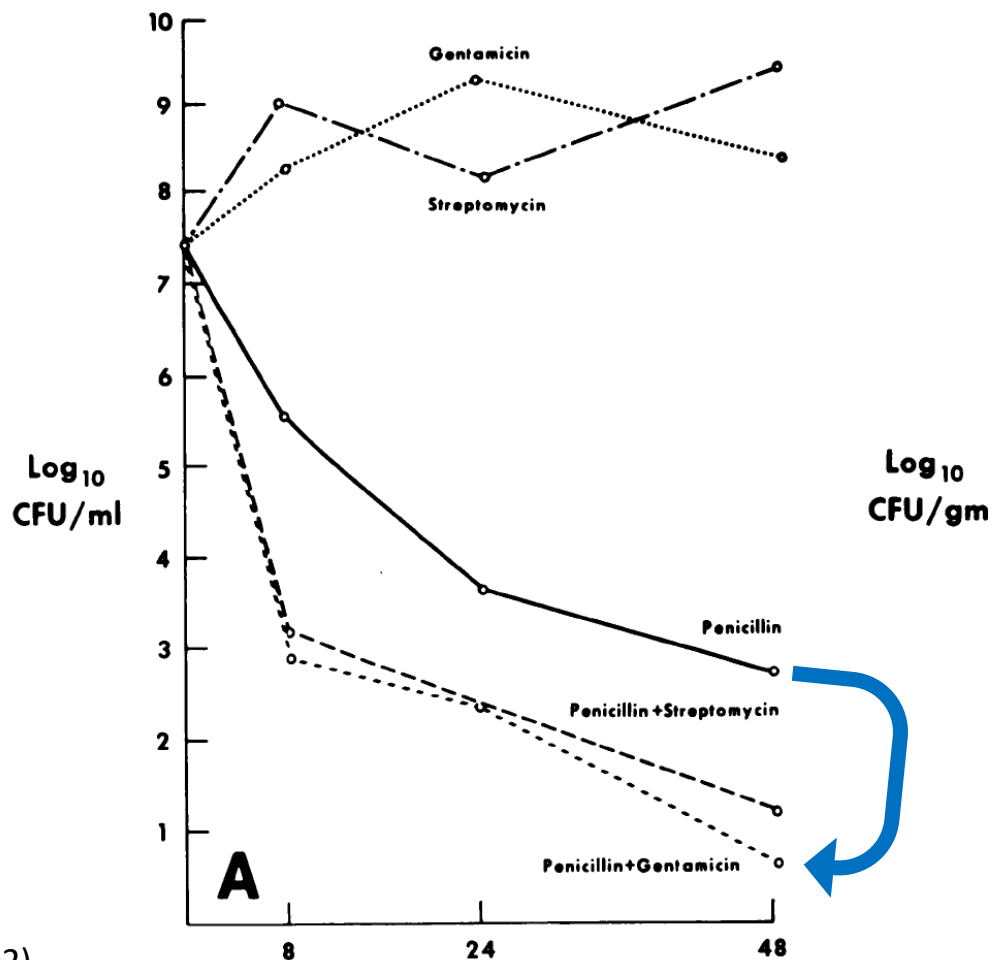
Frequency of Synergy (%)

$\beta$ -Lactam	Amikacin	Gentamicin	Netilmicin	Tobramycin
Azlocillin	14 (47)	6 (20)	6 (20)	10 (33)
Aztreonam	20 (67)	12 (40)	13 (43)	18 (60)
Carbenicillin	3 (10)	2 (7)	4 (13)	1 (3)
Cefoperazone	5 (17)	2 (7)	4 (13)	7 (23)
Cefotaxime	20 (67)	8 (27)	15 (50)	8 (27)
Cefsulodin	9 (30)	2 (7)	0	3 (10)
Ceftazidime	25 (83)	16 (53)	19 (63)	19 (63)
Ceftriaxone	25 (83)	9 (30)	14 (47)	9 (30)
Moxalactam	21 (70)	12 (40)	12 (40)	18 (60)
Totals	142 (53)	69 <sup>a</sup> (26)	87 <sup>b</sup> (32)	93 <sup>c</sup> (34)

dosing interval or with  $\tau$  not been observed in in vivo studies [21, 2]

Sub-MIC concentrations are known to slow growth and produce forms such as filaments [23]. Sub-MIC concentrations prolong the duration of the PAE [24]. Mechanisms of the PAE includes both

# Synergie *in vivo* dans l'endocardite : *Enterococcus*



Péni 10 $\mu$ g/ml (CMI=2)  
Genta 5  $\mu$ g/ml (CMI = 16)  
Strepto 10 $\mu$ g/ml (CMI=128)

*in vitro*

*In vivo* (lapin)

# Mais... Risque de néphrotoxicité

**Table 6. Comparative Studies of Aminoglycoside Nephrotoxicity**

Regimen	% Patients with Toxicity (no. exposed)			
	Amikacin	Gentamicin	Netilmicin	Tobramycin
Amikacin vs gentamicin (and netilmicin)	6.0 (49) <sup>a</sup>	20.0 (46) <sup>a,50</sup>		
	8.0 (100)	15.0 (105) <sup>78</sup>		
	8.0 (155)	8.5 (140) <sup>46</sup>		
	0 (52) <sup>a</sup>	14.8 (54) <sup>a,76</sup>		
	6.0 (53)	2.0 (58)	2.0 (50) <sup>79</sup>	
	8.0 (62)	11.0 (62) <sup>80</sup>		
Amikacin vs tobramycin	15.0 (92)			21.0 (94) <sup>81</sup>
	13.1 (54)			6.8 (59) <sup>82</sup>
Amikacin vs netilmicin	0 (32)		2.7 (37) <sup>83</sup>	
	27.6 (29)		38.2 (34) <sup>84</sup>	
	7.5 (93)		16.0 (100) <sup>85</sup>	
Gentamicin vs tobramycin		7.3 (41)		6.1 (33) <sup>86</sup>
		9.1 (87)		5.8 (86) <sup>87</sup>
		40.0 (25)		28.0 (29) <sup>88</sup>
		9.8 (97)		7.8 (97) <sup>89</sup>
		40.0 (15)		58.0 (12) <sup>90</sup>
		55.2 (29) <sup>a</sup>		15.2 (33) <sup>a,73</sup>
		10.2 (49)		18.4 (49) <sup>91</sup>
			24.0 (139) <sup>a</sup>	12.0 (128) <sup>a,74</sup>
		26.0 (72) <sup>a</sup>		12.0 (74) <sup>a,75</sup>
		20.9 (43)		12.8 (47) <sup>92</sup>
Gentamicin vs netilmicin		7.4 (27)	15.8 (19) <sup>93</sup>	
		3.9 (362)	2.2 (362) <sup>94</sup>	
Netilmicin vs tobramycin			10.4 (67)	9.6 (73) <sup>95</sup>
			0.9 (116)	4.4 (114) <sup>96</sup>

# Et alors ???

- La bithérapie, ça marche dans les tubes à essai
- La bithérapie, ça marche chez les lapins
- Les aminosides peuvent être néphrotoxiques

# Et alors ???

- La bithérapie, ça marche dans les tubes à essai
- La bithérapie, ça marche chez les lapins
- Les aminosides peuvent être néphrotoxiques
  
- Mais.... est-ce que la bithérapie apporte un bénéfice clinique à nos patients ??



# Bénéfice CLINIQUE d'une bithérapie $\beta$ -lactamines + aminoside ?



Cochrane Database of Systematic Reviews

## Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis (Review)

Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, Leibovici L

# Bénéfice CLINIQUE d'une bithérapie $\beta$ -lactamines + aminoside ?



Cochrane Database of Systematic Reviews

Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis (Review)

Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, Leibovici L

## Description of the condition

Sepsis is defined as clinical evidence of infection, accompanied by a systemic inflammatory response such as fever. When associated with organ dysfunction, decreased blood flow in an organ (hypoperfusion) or abnormally low blood pressure (hypotension), sepsis is defined as severe (Bone 1992; Mandell 2004). Sepsis may

# Bénéfice CLINIQUE d'une bithérapie $\beta$ -lactamines + aminoside ?



Cochrane Database of Systematic Reviews

## Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis (Review)

Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, Leibovici L

We searched the literature until November 2013. We included in the review 69 trials that randomly assigned 7863 participants. Participants were hospitalized with urinary tract, intra-abdominal, skin and soft tissue infections, pneumonia and infections of unknown source. One set of studies compared a broad-spectrum beta lactam versus a different, generally narrower-spectrum beta lactam combined with an aminoglycoside (47 studies). **No clear difference in all-cause deaths was observed, but treatment failures were fewer with single beta lactam antibiotic treatment.** A significant survival advantage was seen with single therapy in studies that involved infections of unknown source. The other studies compared one beta lactam versus the same beta lactam combined with an aminoglycoside antibiotic (22 studies). In these trials, no differences between single and combination antibiotic treatments were seen. Overall, adverse event rates did not differ between the study groups, **but renal damage was more frequent with the combination therapy.** Combination therapy did not prevent the development of secondary infection.

The review authors concluded that beta lactam-aminoglycoside combination therapy does not provide an advantage over beta lactams alone. Furthermore, combination therapy was associated with an increased risk of renal damage. The limited number of trials comparing the same beta lactam in both study arms and the fact that more than a third of the studies did not report on all-cause deaths may limit these conclusions. **The subgroup of *Pseudomonas aeruginosa* infections was underpowered to examine effects.**

Merci pour votre attention !!!

Des questions ????

# Mais finalement : est-ce que ça marche chez les patients ?

## **A qui faire une bithérapie $\beta$ -lactamine + aminoside en 2023 ?**

- Endocardite ?
- Infection à BGN ?
- Autres situations plus rares ?

# Endocardite : cas clinique #1

- Patient #1 : endocardite sur valve native
- Hémocultures à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline
- Actuellement sous cloxacilline (pénicilline M) IV
- Créatininémie = 120  $\mu\text{mol/l}$  (DFG = 50 ml/min)
  
- Ajoutez-vous des aminosides ?
  - OUI
  - NON

# Endocardite : cas clinique #1

- Patient #1 : endocardite sur **valve native**
- Hémocultures à ***Staphylococcus aureus*** sensible à la méticilline
- Actuellement sous cloxacilline (pénicilline M) IV
- Créatininémie = 120  $\mu\text{mol/l}$  (DFG = 50 ml/min)
  
- Ajoutez-vous des aminosides ?
  - **NON**

# Endocardite : cas clinique #2

- Patient #2 : endocardite sur valve native
- Hémocultures à *Streptococcus gallolyticus* (antibiogramme en cours)
- Actuellement sous amoxicilline (pénicilline A) IV
- Créatininémie = 150  $\mu\text{mol/l}$  (DFG = 40 ml/min)
  
- Ajoutez-vous des aminosides ?
  - OUI
  - NON



# Endocardite : cas clinique #2

- Patient #2 : endocardite sur valve native
- Hémocultures à *Streptococcus gallolyticus* (antibiogramme en cours)
- Actuellement sous amoxicilline (pénicilline A) IV
- Créatininémie = 150  $\mu\text{mol/l}$  (DFG = 40 ml/min)
  
- Ajoutez-vous des aminosides ?
  - **NON**
    - Car les *S. gallolyticus* (et les strepto  $\beta$ -hémolytiques) ont toujours des CMI de l'amox  $\leq 0,125$  mg/L
    - Méfiance avec les streptocoques oraux

# Epidémiologie : streptocoques et sensibilité aux $\beta$ -lactamines

« Clinical isolates », mais pas que des bactériémies ni endocardites

Organisms (no. tested)/ antimicrobial agent	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )			% by category <sup>a</sup> Susceptible/ resistant	Organisms (no. tested)/ antimicrobial agent	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )			% by category <sup>a</sup> Susceptible/ resistant
	50%	90%	Range			50%	90%	Range	
<i>S. mitis</i> (100) Penicillin	0.12	2	$\leq 0.008$ to $>16$	68.0/8.0	<i>S. gallolyticus</i> (98) Penicillin	0.03	0.06	$\leq 0.008$ –1	96.9/0.0
<i>S. mutans</i> (50) Penicillin	0.016	0.12	$\leq 0.008$ –4	90.0/4.0					
<i>S. oralis</i> (100) Penicillin	0.06	4	$\leq 0.008$ –16	67.0/16.0					
<i>S. salivarius</i> (100) Penicillin	0.06	0.5	$\leq 0.008$ –4	75.0/1.0					
<i>S. sanguis</i> (100) Penicillin	0.12	2	$\leq 0.008$ to $>16$	61.0/3.0					

Antimicrobial agent (no. tested)	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	Range	CLSI <sup>a</sup> %S / %R	EUCAST <sup>a</sup> %S / %R
$\beta$ -haemolytic streptococci (3,009)					
Daptomycin	0.06	0.25	0.06 – 0.5	100.0 / -	100.0 / 0.0
Penicillin	0.03	0.06	0.03 – 0.12	100.0 / -	100.0 / 0.0
Ceftriaxone	0.25	0.25	0.25 – 4	99.9 / -	100.0 / 0.0

# Endocardite : cas clinique #3

- Patient #3 : endocardite sur valve native
- Hémocultures à *Enterococcus* spp.
- Actuellement sous amoxicilline (pénicilline A) IV
  
- Ajoutez-vous des aminosides ?
  - OUI
    - Si OUI : combien de temps ?
  - NON
  - JE VEUX PLUS D'INFO
    - Si OUI : lesquelles ?

# Endocardite à *Enterococcus* spp.

Beta-lactam and gentamicin-susceptible strains (for resistant isolates see <sup>a,b,c</sup> )					
Amoxicillin* <i>with</i>	200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses	4–6	I	B	6,8, 129, 135,
Gentamicin <sup>d</sup>	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	2–6**	I	B	136, 186
Ampicillin <i>with</i>	200 mg/kg/day i.v. in 4–6 doses	6	I	B	183– 185
Ceftriaxone	4 g/day i.v. or i.m. in 2 doses	6	I	B	
<b>Paediatric doses:<sup>e</sup></b> Amoxicillin as above Ceftriaxone 100 mg/kg/12 h i.v. or i.m.					

Amox (6 sem)  
+ genta (2 sem)

- *Enterococcus non faecalis*
- *Enterococcus faecalis* (plus simple ?)

OU

Amox (6 sem)  
+ C3G (6 sem)

- Si haut niveau de résistance à la genta
- Si insuffisance rénale
- Première ligne ?

# Les aminosides dans l'endocardite : un lent déclin

	80's	90's - 2000	2015
Streptocoques oraux + gallo (CMI basse)	Péni G = 4 sem AG = 2 sem	Péni G = 4 sem AG = option	Péni G/A = 4 sem AG = 0
Streptocoques oraux + gallo (CMI > X)	Péni G = 4 sem AG = 2 sem	Péni G = 4 sem AG = 2 sem	Péni G/A = 4 sem AG = 2 sem (si CMI > 0.125)
<i>Enterococcus</i> spp.	Péni G ≥ 4 sem AG ≥ 4 sem	Péni G = 4 sem AG = 4 sem	Péni G/A = 4-6 sem AG = 2 sem  Péni A = 6 sem CRO = 6 sem
<i>S. aureus</i> méti-S	Péni M = 4 sem AG = 2 sem	Valve native Péni M = 4 sem AG = 3-7j  Valve proth Péni M = 6-8 sem RFP = 6-8 sem AG = 2 sem	Valve native Péni M = 4-6 sem AG = 0  Valve proth ???

British Soc Antimicrobial Chemother Working Party Report. Lancet 1985

British Soc Antimicrobial Chemother Working Party Report. Heart 1998

Horstkotte, *et al* Eur Heart J, 2004

Habib, G, *et al* Eur Heart J, 2015  
Baddour, L.M. *et al* 2015 Circulation

# Endocardite : cas clinique #4

- Patient #4 : endocardite sur valve **prothétique**
- Hémocultures à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline
- Actuellement sous cloxacilline (pénicilline M) IV
- Créatininémie = 200 $\mu$ mol/l (DFG = 25 ml/min)
  
- Ajoutez-vous des aminosides ?
  - OUI
  - NON
  - JE VEUX CHANGER d'ANTIBIO
    - Si OUI : lesquels ?

# Endocardite : cas clinique #4

- Patient #4 : endocardite sur valve **prothétique**
- Hémocultures à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline
- Actuellement sous cloxacilline (pénicilline M) IV
- Créatininémie = 200 $\mu$ mol/l (DFG = 25 ml/min)
  
- Ajoutez-vous des aminosides ? ? ? ?
  - OUI
  - NON
  - JE VEUX CHANGER d'ANTIBIO
    - Si OUI : lesquels ?

# Les aminosides dans l'endocardite : un lent déclin

	80's	90's - 2000	2015
Streptocoques oraux + gallo (CMI basse)	Péni G = 4 sem AG = 2 sem	Péni G = 4 sem <b>AG = option</b>	Péni G/A = 4 sem <b>AG = 0</b>
Streptocoques oraux + gallo (CMI > X)	Péni G = 4 sem AG = 2 sem	Péni G = 4 sem AG = 2 sem	Péni G/A = 4 sem AG = 2 sem (si CMI>0.125)
<i>Enterococcus</i> spp.	Péni G ≥ 4 sem AG ≥ 4 sem	Péni G = 4 sem AG = 4 sem	Péni G/A = 4-6 sem <b>AG = 2-6 sem</b> <b>Péni A = 6 sem</b> <b>CRO = 6 sem</b>
<i>S. aureus</i> méti-S	Péni M = 4 sem AG = 2 sem	Valve native Péni M = 4 sem <b>AG = 3-7j</b>  Valve proth Péni M = 6-8 sem RFP = 6-8 sem AG = 2 sem	Valve native Péni M = 4-6 sem <b>AG = 0</b>  <b>Valve proth</b> Péni M ≥ 6 sem RFP ≥ 6 sem AG = 2 sem

British Soc Antimicrobial Chemother Working Party Report. Lancet 1985

British Soc Antimicrobial Chemother Working Party Report. Heart 1998

Horstkotte, *et al* Eur Heart J, 2004

Habib, G, *et al* Eur Heart J, 2015  
Baddour, L.M. *et al* 2015 Circulation



# Endocardite sur valve prothétique à *Staphylococcus* spp.

Open Forum Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



## Deconstructing the Dogma: Systematic Literature Review and Meta-analysis of Adjunctive Gentamicin and Rifampin in Staphylococcal Prosthetic Valve Endocarditis

Jonathan H. Ryder,<sup>1,\*</sup> Steven Y. C. Tong,<sup>2,3</sup> Jason C. Gallagher,<sup>4</sup> Emily G. McDonald,<sup>5</sup> Irani Thevarajan,<sup>2,3</sup> Todd C. Lee,<sup>5,a</sup> and Nicolás W. Cortés-Penfield<sup>1,a</sup>

2022

**Table 2. Efficacy Outcomes**

Study [Reference]	Primary Outcome Definition	Primary Outcome				Relapse/Recurrence, No. (%)	Hospital LOS, d
		Group 4: BL/Gly Alone, No. (%)	Group 1: Gent + BL/Gly, No. (%)	Group 2: Rif + BL/Gly, No. (%)	Group 3: Rif + Gent + BL/Gly, No. (%)		
Karchmer et al, 1983 [27]	Failure	NR	NR	5/15 (33.3)	2/8 (25)	NR	NR
Karchmer et al, 1983 [24]	Failure	5/10 (50)	3/13 (23.1)	5/15 (33.3)	2/8 (25)	NR	NR
Ramos-Martínez et al, 2018 [26]	1-y all-cause mortality	NR	NR	8/17 (47.1)	38/77 (49.4)	No Gent: 0/17 (0) Gent: 0/77 (0)	NR
Le Bot et al, 2021 [25]	1-y all-cause mortality	NR	25/79 (31.6)	NR	38/101 (37.6)	No Rif: 7/79 (8.9) Rif: 6/101 (5.9)	No Rif: 31.3 <sup>a</sup> Rif: 42.3 <sup>a</sup>

**Results.** Four relevant studies were identified. Two studies (n = 117) suggested that adding gentamicin to rifampin-containing regimens did not reduce clinical failure (odds ratio [OR], 0.98 [95% confidence interval {CI}, .39–2.46]), and 2 studies (n = 201) suggested that adding rifampin to gentamicin-containing regimens did not reduce clinical failure (OR, 1.29 [95% CI, .71–2.33]).

# Endocardite sur valve prothétique à *Staphylococcus* spp.

Open Forum Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



## Deconstructing the Dogma: Systematic Literature Review and Meta-analysis of Adjunctive Gentamicin and Rifampin in Staphylococcal Prosthetic Valve Endocarditis

Jonathan H. Ryder,<sup>1,\*</sup> Steven Y. C. Tong,<sup>2,3</sup> Jason C. Gallagher,<sup>4</sup> Emily G. McDonald,<sup>5</sup> Irani Thevarajan,<sup>2,3</sup> Todd C. Lee,<sup>5,a</sup> and Nicolás W. Cortés-Penfield<sup>1,a</sup>

2022

**Table 2. Efficacy Outcomes**

Study [Reference]	Primary Outcome Definition	Primary Outcome				Relapse/Recurrence, No. (%)	Hospital LOS, d
		Group 4: BL/Gly Alone, No. (%)	Group 1: Gent + BL/Gly, No. (%)	Group 2: Rif + BL/Gly, No. (%)	Group 3: Rif + Gent + BL/Gly, No. (%)		
Karchmer et al, 1983 [27]	Failure	NR	NR	5/15 (33.3)	2/8 (25)	NR	NR
Karchmer et al, 1983 [24]	Failure	5/10 (50)	3/13 (23.1)	5/15 (33.3)	2/8 (25)	NR	NR
Ramos-Martínez et al, 2018 [26]	1-y all-cause mortality	NR	NR	8/17 (47.1)	38/77 (49.4)	No Gent: 0/17 (0) Gent: 0/77 (0)	NR
Le Bot et al, 2021 [25]	1-y all-cause mortality	NR	25/79 (31.6)	NR	38/101 (37.6)	No Rif: 7/79 (8.9) Rif: 6/101 (5.9)	No Rif: 31.3 <sup>a</sup> Rif: 42.3 <sup>a</sup>

**Results.** Four relevant studies were identified. Two studies (n = 117) suggested that adding gentamicin to rifampin-containing regimens did not reduce clinical failure (odds ratio [OR], 0.98 [95% confidence interval {CI}, .39–2.46]), and 2 studies (n = 201) suggested that adding rifampin to gentamicin-containing regimens did not reduce clinical failure (OR, 1.29 [95% CI, .71–2.33]).

**= Pas de preuve d'une bénéfique d'une trithérapie**

# Endocardite sur valve prothétique à *Staphylococcus* spp.

**Niveau de preuve très bas = pas de preuve d'une bénéfice d'une trithérapie :**

β-lactamine anti-staphylococcique (cloxa ou céfazo) si SASM ou vanco (si SARM)

+/- gentamicine initialement (jusqu'à négativation des hémocultures ou chirurgie ?). Intégrer l'insuffisance rénale à la prise de décision = balance bénéfice/risque

+/- rifampicine (après négativation des hémocultures ou post-chirurgie ?) = balance bénéfice/risque

# Endocardite sur valve prothétique à *Staphylococcus* spp.

**Niveau de preuve très bas = pas de preuve d'une bénéfice d'une trithérapie :**

β-lactamine anti-staphylococcique (cloxa ou céfazo) si SASM ou vanco (si SARM)

+/- gentamicine initialement (jusqu'à négativation des hémocultures ou chirurgie ?). Intégrer l'insuffisance rénale à la prise de décision = balance bénéfice/risque

+/- rifampicine (après négativation des hémocultures ou post-chirurgie ?) = balance bénéfice/risque

**Proposition pragmatique :**  
**Genta jusqu'à chir ou hémoc négative**  
**Puis introduction rifamp**

# Endocardite sur valve prothétique à *Staphylococcus* spp.

**Niveau de preuve très bas = pas de preuve d'une bénéfice d'une trithérapie :**

$\beta$ -lactamine anti-staphylococcique (cloxa ou céfazo) si SASM ou vanco (si SARM)

+/- gentamicine initialement (jusqu'à négativation des hémocultures ou chirurgie ?). Intégrer l'insuffisance rénale à la prise de décision = balance bénéfice/risque

+/- rifampicine (après négativation des hémocultures ou post-chirurgie ?) = balance bénéfice/risque

**Autres stratégies (si SARM) ?**

daptomycine/ $\beta$ -lactamine anti-staphylococcique ?

daptomycine/fosfomycine (à l'Espagnole) ?

**Proposition pragmatique :**  
**Genta jusqu'à chir ou hémoc négative**  
**Puis introduction rifamp**

# Les aminosides dans l'endocardite : un lent déclin

	80's	90's - 2000	2015
Streptocoques oraux + gallo (CMI basse)	Péni G = 4 sem AG = 2 sem	Péni G = 4 sem <b>AG = option</b>	Péni G/A = 4 sem <b>AG = 0</b>
Streptocoques oraux + gallo (CMI > X)	Péni G = 4 sem AG = 2 sem	Péni G = 4 sem AG = 2 sem	Péni G/A = 4 sem AG = 2 sem (si CMI>0.125)
<i>Enterococcus</i> spp.	Péni G ≥ 4 sem AG ≥ 4 sem	Péni G = 4 sem AG = 4 sem	Péni G/A = 4-6 sem <b>AG = 2-6 sem</b>  Péni A = 6 sem <b>CRO = 6 sem</b>
<i>S. aureus</i> méti-S	Péni M = 4 sem AG = 2 sem	Valve native Péni M = 4 sem <b>AG = 3-7j</b>  Valve proth Péni M = 6-8 sem RFP = 6-8 sem AG = 2 sem	Valve native Péni M = 4-6 sem <b>AG = 0</b>  Valve proth Péni M ≥ 6 sem RFP ≥ 6 sem AG = 2 sem

**Valve proth**  
**AG 3-5j**  
**puis**  
**RFP ?**

British Soc Antimicrobial Chemother Working Party Report. Lancet 1985  
British Soc Antimicrobial Chemother Working Party Report. Heart 1998  
Horstkotte, et al Eur Heart J, 2004

Habib, G, et al Eur Heart J, 2015  
Baddour, L.M. et al 2015 Circulation

Lebeaux, D. et al  
2020 Clin Micro Infect

# Infection à BGN : cas clinique #1

- Homme de 56 ans
- Fièvre sans point d'appel clinique.
- PA=125/75, FC=90/min, FR=18/min, GCS=15/15,
- PNN=4500/mm<sup>3</sup>
- Des hémocultures sont positives à bacille Gram négatif, l'antibiogramme sera rendu demain.
- Vous débutez une antibiothérapie par céfépime.
  
- Ajoutez-vous des aminosides ?
  - OUI
  - NON

# Infection à BGN : cas clinique #1

- Homme de 56 ans
- Fièvre sans point d'appel clinique.
- PA=125/75, FC=90/min, FR=18/min, GCS=15/15,
- PNN=4500/mm<sup>3</sup>
- Des hémocultures sont positives à bacille Gram négatif, l'antibiogramme sera rendu demain.
- Vous débutez une antibiothérapie par céfépime.
  
- Ajoutez-vous des aminosides ?
  - **NON**



# Et la bithérapie dans les infections à BGN ?

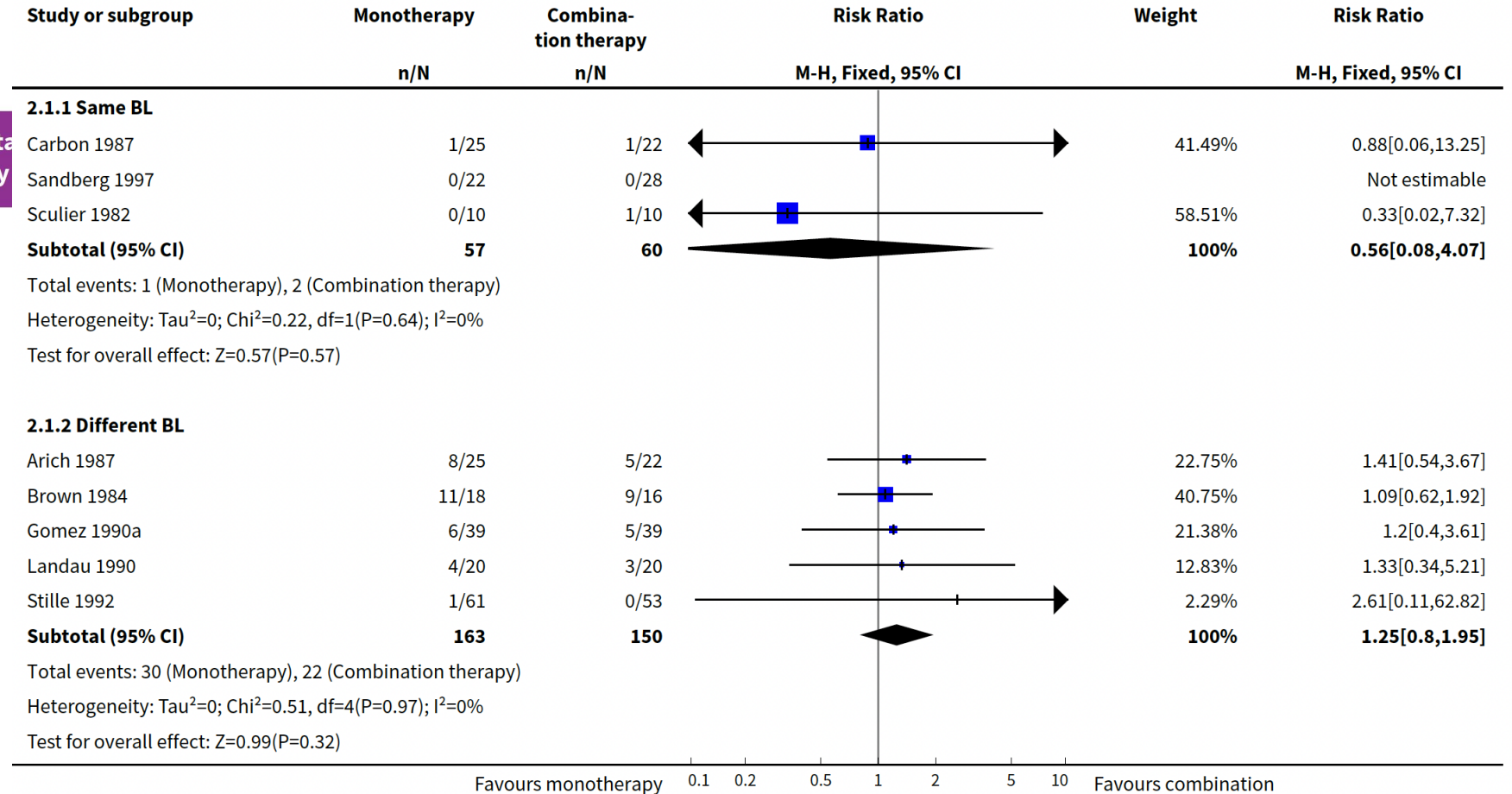


Cochrane Database of Systematic Reviews

## Analysis 2.1. Comparison 2 Monotherapy versus combination therapy (subgroup analyses), Outcome 1 All-cause mortality (Gram-negative infection).

Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta aminoglycoside antibiotic combination therapy

Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, Leibovici L



# Infection à BGN : cas clinique #2

- Homme de 56 ans
- Fièvre sans point d'appel clinique.
- PA=125/75, FC=90/min, FR=18/min, GCS=15/15,
- PNN=4500/mm<sup>3</sup>
- Des hémocultures sont positives à bacille Gram négatif (**MALDI-TOF = *P. aeruginosa***), l'antibiogramme sera rendu demain.
- Vous débutez une antibiothérapie par céfépime.
  
- Ajoutez-vous des aminosides ?
  - OUI
  - NON

# Infection à BGN : cas clinique #2

- Homme de 56 ans
- Fièvre sans point d'appel clinique.
- PA=125/75, FC=90/min, FR=18/min, GCS=15/15,
- PNN=4500/mm<sup>3</sup>
- Des hémocultures sont positives à bacille Gram négatif (**MALDI-TOF = *P. aeruginosa***), l'antibiogramme sera rendu demain.
- Vous débutez une antibiothérapie par céfépime.
  
- Ajoutez-vous des aminosides ?
  - **NON**

# Et la bithérapie dans les infections à *P. aeruginosa*?



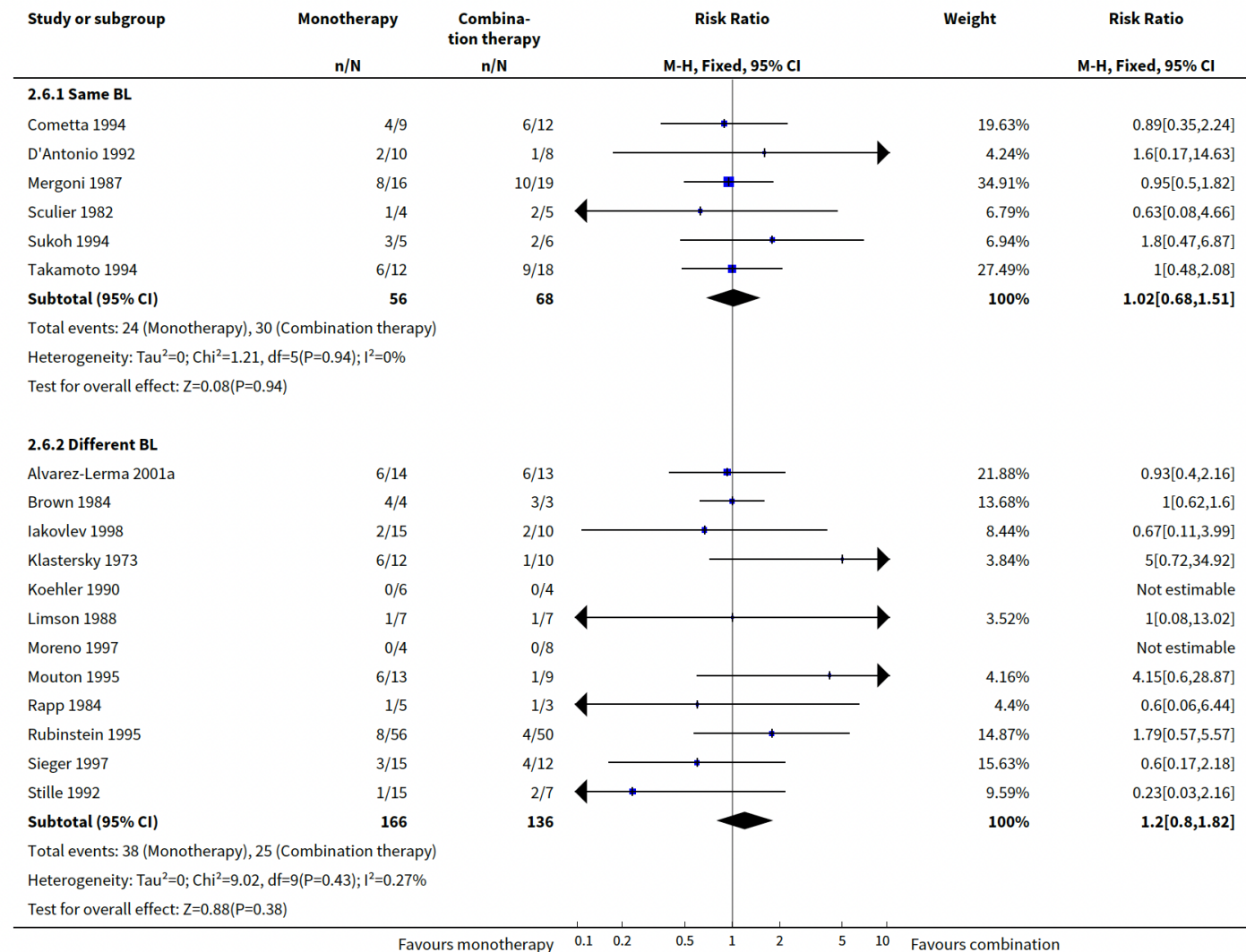
Cochrane Database of Systematic Reviews

Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis (

Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, Leibovici L

- Exclusion de la mucoviscidose
- Pas de bénéfice sur le critère « échec clinique »

## Analysis 2.6. Comparison 2 Monotherapy versus combination therapy (subgroup analyses), Outcome 6 Clinical failure (*Pseudomonas aeruginosa* infection).



Critère « échec clinique »

Lador, P.

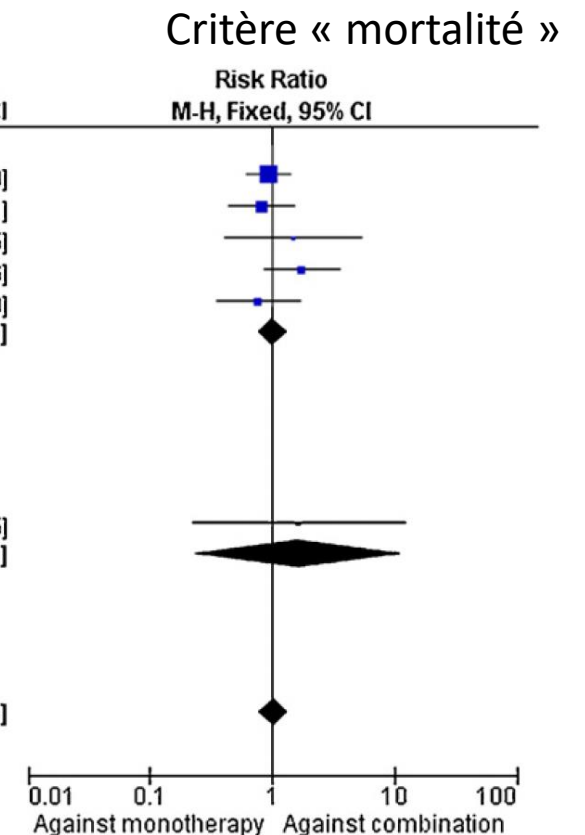
# Bénéfice d'une bithérapie dans les infections à *P. aeruginosa* ?

$\beta$ -Lactam plus aminoglycoside or fluoroquinolone combination versus  $\beta$ -lactam monotherapy for *Pseudomonas aeruginosa* infections: A meta-analysis

Konstantinos Z. Vardakas<sup>a,b</sup>, Giannoula S. Tansarli<sup>a</sup>, Ioannis A. Bliziotis<sup>a,b</sup>, Matthew E. Falagas<sup>a,b,c,\*</sup>

- Exclusion de la mucoviscidose
- En probabiliste ou en infection documentée : pas de bénéfice sur la mortalité
- Tendance à un bénéfice sur le critère « guérison clinique »

Study or Subgroup	Combination Events	Combination Total	Monotherapy Events	Monotherapy Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
<b>1.5.1 Non-RCTs</b>						
Garnacho-Montero 2007	41	104	22	52	43.4%	0.93 [0.63, 1.39]
Leibovici 1997	11	39	21	61	24.2%	0.82 [0.45, 1.51]
Mendelson 1994	3	5	2	5	3.0%	1.50 [0.41, 5.45]
Micek 2005	13	59	12	95	13.6%	1.74 [0.85, 3.56]
Todeschini 1999	16	66	6	19	13.8%	0.77 [0.35, 1.69]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>273</b>		<b>232</b>	<b>97.9%</b>	<b>1.01 [0.77, 1.33]</b>
Total events	84		63			
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 3.69, df = 4 (P = 0.45); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.08 (P = 0.94)						
<b>1.5.2 RCTs</b>						
Del Favero 2001	4	17	1	7	2.1%	1.65 [0.22, 12.25]
<b>Subtotal (95% CI)</b>		<b>17</b>		<b>7</b>	<b>2.1%</b>	<b>1.65 [0.22, 12.25]</b>
Total events	4		1			
Heterogeneity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.49 (P = 0.63)						
<b>Total (95% CI)</b>		<b>290</b>		<b>239</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.02 [0.78, 1.34]</b>
Total events	88		64			
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 3.94, df = 5 (P = 0.56); I <sup>2</sup> = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.17 (P = 0.86)						
Test for subgroup differences: Chi <sup>2</sup> = 0.22, df = 1 (P = 0.64), I <sup>2</sup> = 0%						



# Bénéfice d'une bithérapie mucoviscidose/*P. aeruginosa*?



Cochrane Database of Systematic Reviews

## Single versus combination intravenous anti-pseudomonal antibiotic therapy for people with cystic fibrosis (Review)

Holland P, Jahnke N

There was considerable heterogeneity amongst these trials, leading to difficulties in performing the review and interpreting the results. These results should be interpreted cautiously. Six of the included trials were published between 1977 and 1988; these were single-centre trials with flaws in the randomisation process and small sample size. Overall, the methodological quality was poor and the certainty of the evidence ranged from low to moderate.

The review did not find any differences between monotherapy and combination therapy in either the short term or in the long term for the outcomes of different lung function measures, bacteriological outcome measures, need for additional treatment, adverse effects, quality of life or symptom scores.

### Authors' conclusions

The results of this review are inconclusive. The review raises important methodological issues. There is a need for an RCT which needs to be well-designed in terms of adequate randomisation allocation, blinding, power and long-term follow-up. Results need to be standardised to a consistent method of reporting, in order to validate the pooling of results from multiple trials.

# Infection à BGN : cas clinique #3

- Homme de 56 ans
- Fièvre sans point d'appel clinique.
- **PA=85/40, FC=125/min, FR=24/min, GCS=13/15,**
- PNN=4500/mm<sup>3</sup>
- Des hémocultures sont positives à bacille Gram négatif, l'antibiogramme sera rendu demain.
- Vous débutez une antibiothérapie par céfépime.
  
- Ajoutez-vous des aminosides ?
  - OUI
  - NON

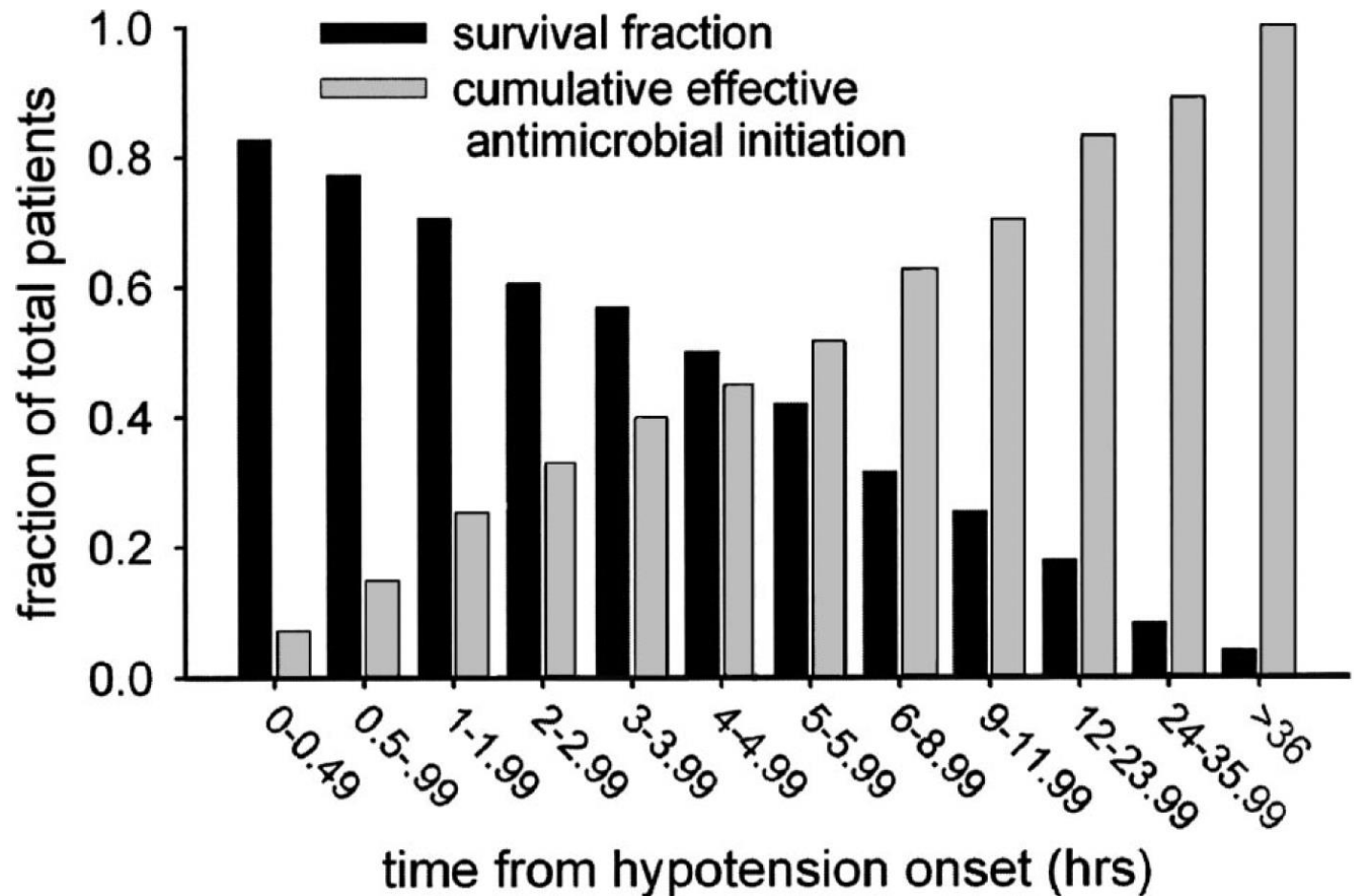
# Infection à BGN : cas clinique #3

- Homme de 56 ans
- Fièvre sans point d'appel clinique.
- **PA=85/40, FC=125/min, FR=24/min, GCS=13/15,**
- PNN=4500/mm<sup>3</sup>
- Des hémocultures sont positives à bacille Gram négatif, l'antibiogramme sera rendu demain.
- Vous débutez une antibiothérapie par céfépime.
  
- Ajoutez-vous des aminosides ?
  - **OUI**



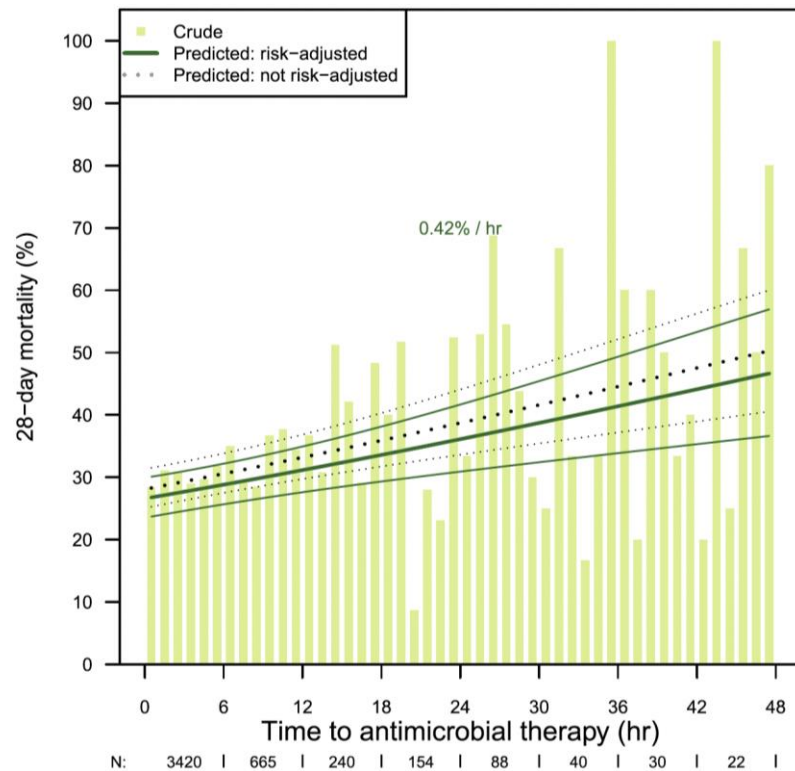
# Retard à une antibiothérapie active en cas de choc

- Cohorte rétrospective
- Juillet 1989-Juin 2004
- 2154 chocs septiques
- Mortalité, en fonction du retard à l'initiation d'une antibiothérapie active
- Odd-ratio ajusté : 1.119 [par heure de retard], IC 95% 1.103–1.136,  $p < .0001$



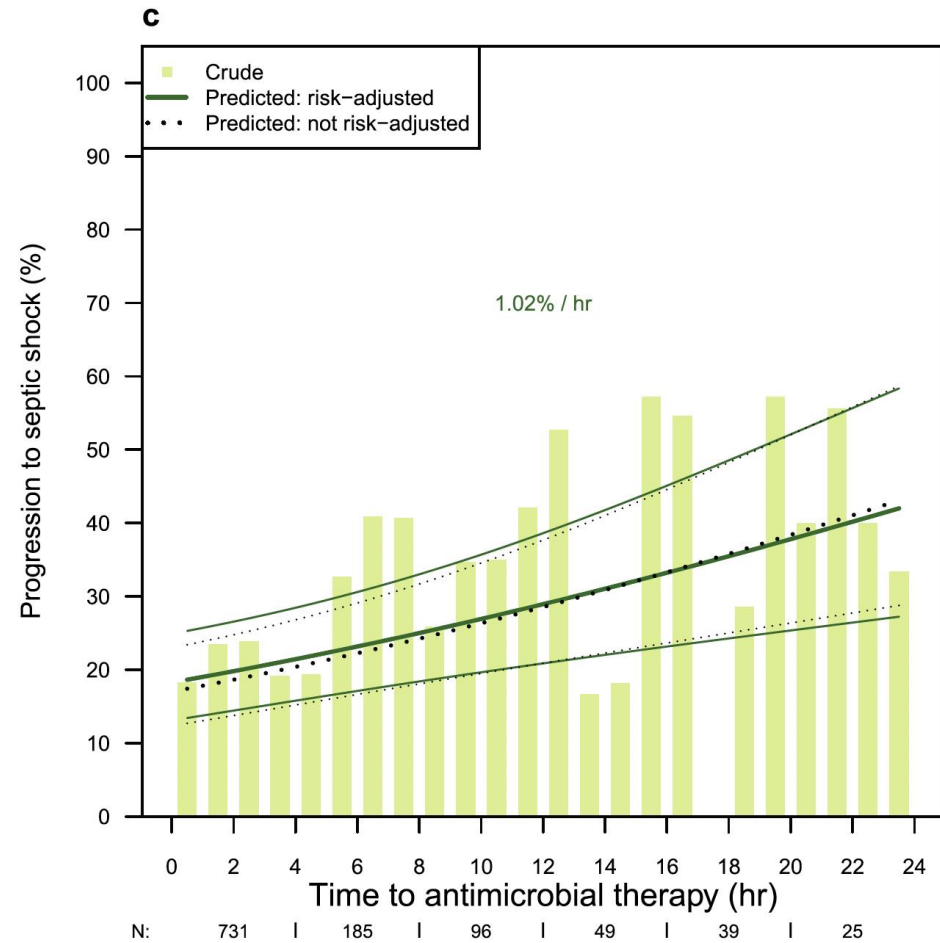
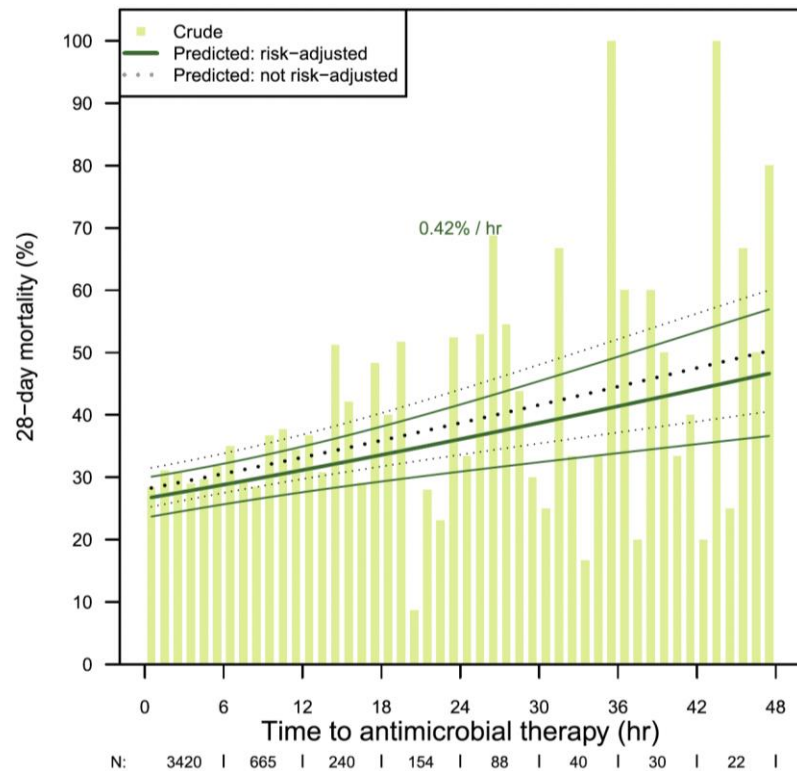
# Retard à une antibiothérapie active en cas de sepsis/choc

- Analyse rétrospective d'un essai thérapeutique
- 2011-2015
- 6576 sepsis sévères ou chocs septiques
- Impact du retard à l'initiation d'une antibiothérapie active



# Retard à une antibiothérapie active en cas de sepsis/choc

- Analyse rétrospective d'un essai thérapeutique
- 2011-2015
- 6576 sepsis sévères ou chocs septiques
- Impact du retard à l'initiation d'une antibiothérapie active



# Infection à BGN : cas clinique #3

- Homme de 56 ans
- Fièvre sans point d'appel clinique.
- **PA=85/40, FC=125/min, FR=24/min, GCS=13/15,**
- PNN=4500/mm<sup>3</sup>
- Des hémocultures sont positives à bacille Gram négatif, l'antibiogramme sera rendu demain.
- Vous débutez une antibiothérapie par céfépime.

- Ajoutez-vous des aminosides ?
  - **OUI mais seulement en probabiliste = élargir le spectre = amikacine**
  - **Dès obtention antibiogramme, arrêt amikacine**

# Infection à BGN : cas clinique #4

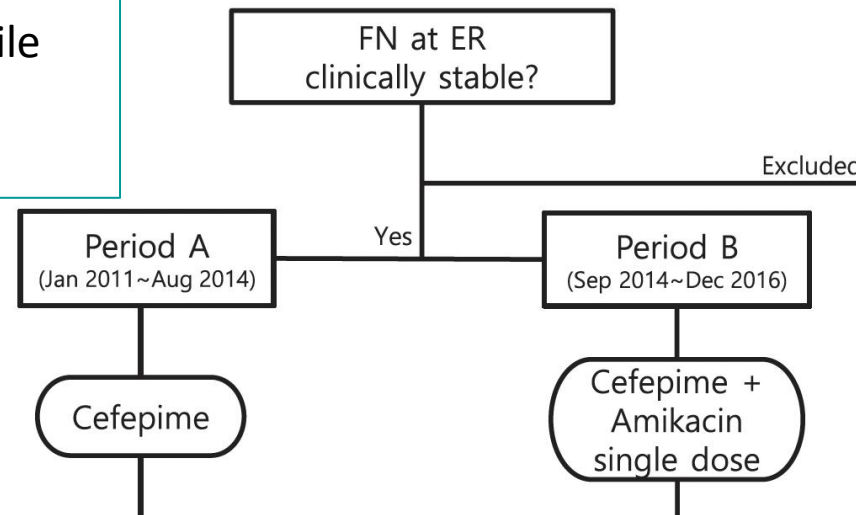
- Homme de 56 ans
- Fièvre sans point d'appel clinique.
- PA=125/75, FC=90/min, FR=18/min, GCS=15/15,
- **PNN=100/mm<sup>3</sup>**
- Des hémocultures sont positives à bacille Gram négatif, l'antibiogramme sera rendu demain.
- Vous débutez une antibiothérapie par céfépime.
  
- Ajoutez-vous des aminosides ?
  - OUI
  - NON

# Infection à BGN : cas clinique #4

- Homme de 56 ans
- Fièvre sans point d'appel clinique.
- PA=125/75, FC=90/min, FR=18/min, GCS=15/15,
- **PNN=100/mm<sup>3</sup>**
- Des hémocultures sont positives à bacille Gram négatif, l'antibiogramme sera rendu demain.
- Vous débutez une antibiothérapie par céfépime.
  
- Ajoutez-vous des aminosides ?
  - **NON**

# Bénéfice d'une bithérapie en cas de neutropénie

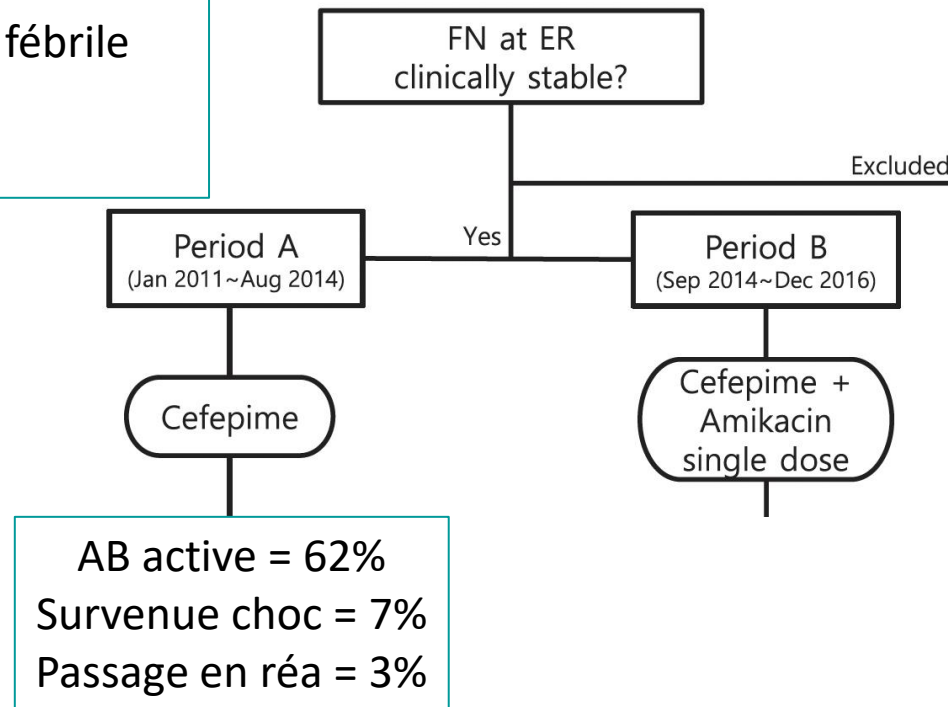
- Cohorte rétrospective, étude avant-après
- Oncologie pédiatrique
- 225 bactériémies + neutropénie fébrile
- Sans signe de gravité
- 2011-2016



Used other antimicrobial regimen (n=21)		
	Period A	Period B
Cefepime allergy	3	0
Hypotension	2	0
Skin or central venous catheter infection	4	2
Very severe mucositis	2	1
Suspected meningitis	1	3
Previous bacteremia within 3 months	2	1

# Bénéfice d'une bithérapie en cas de neutropénie

- Cohorte rétrospective, étude avant-après
- Oncologie pédiatrique
- 225 bactériémies + neutropénie fébrile
- Sans signe de gravité
- 2011-2016

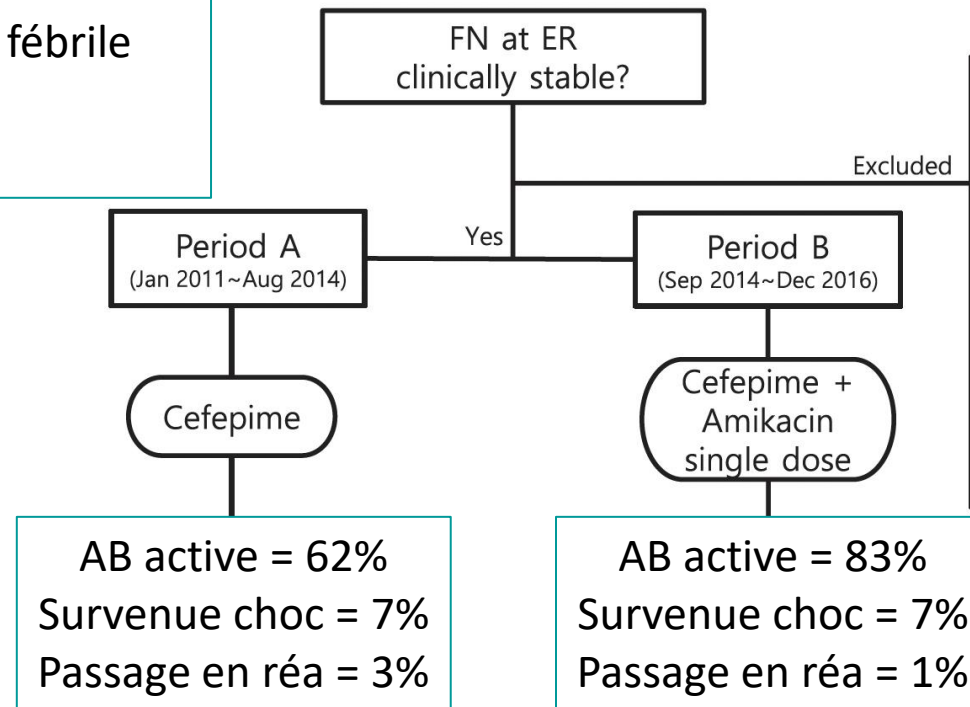


Used other antimicrobial regimen (n=21)		
	Period A	Period B
Cefepime allergy	3	0
Hypotension	2	0
Skin or central venous catheter infection	4	2
Very severe mucositis	2	1
Suspected meningitis	1	3
Previous bacteremia within 3 months	2	1



# Bénéfice d'une bithérapie en cas de neutropénie

- Cohorte rétrospective, étude avant-après
- Oncologie pédiatrique
- 225 bactériémies + neutropénie fébrile
- Sans signe de gravité
- 2011-2016



Used other antimicrobial regimen (n=21)		
	Period A	Period B
Cefepime allergy	3	0
Hypotension	2	0
Skin or central venous catheter infection	4	2
Very severe mucositis	2	1
Suspected meningitis	1	3
Previous bacteremia within 3 months	2	1

# Conclusion : à qui faire des aminosides en 2023?

- Endocardite (bithérapie  $\beta$ -lactamine/gentamicine) :
  - Streptocoques : NON (sauf CMI péni élevée)
  - Entérocoques : OUI (NON si amox/C3G)
  - Staphylocoques : NON (sauf si valve prothétique mais réduire durée : 3-5j ?)

# Conclusion : à qui faire des aminosides en 2023?

- Endocardite (bithérapie  $\beta$ -lactamine/gentamicine) :
  - Streptocoques : NON (sauf CMI péni élevée)
  - Entérocoques : OUI (NON si amox/C3G)
  - Staphylocoques : NON (sauf si valve prothétique mais réduire durée : 3-5j ?)
- Infections à BGN :
  - Traitement probabiliste et documenté : NON à la bithérapie
  - Infections sévères :
    - OUI si sepsis ou choc septique (amikacine en probabiliste = élargir le spectre)
    - Arrêt dès certitude d'être actif avec la  $\beta$ -lactamine
  - Infection à *P. aeruginosa* : probablement NON à la bithérapie (sauf sepsis/choc septique)
  - Neutropénie fébrile : NON (sauf sepsis/choc septique)
  - Infections à BHRe : en probabiliste pourquoi pas mais relai **rapide**  $\beta$ -lactamine
  - Infection urinaire : OUI en monothérapie si pyélo (5j)

# Conclusion : à qui faire des aminosides en 2023?

- Endocardite (bithérapie  $\beta$ -lactamine/gentamicine) :
  - Streptocoques : NON (sauf CMI péni élevée)
  - Entérocoques : OUI (NON si amox/C3G)
  - Staphylocoques : NON (sauf si valve prothétique mais réduire durée : 3-5j ?)
- Infections à BGN :
  - Traitement probabiliste et documenté : NON à la bithérapie
  - Infections sévères :
    - OUI si sepsis ou choc septique (amikacine en probabiliste = élargir le spectre)
    - Arrêt dès certitude d'être actif avec la  $\beta$ -lactamine
  - Infection à *P. aeruginosa* : probablement NON à la bithérapie (sauf sepsis/choc septique)
  - Neutropénie fébrile : NON (sauf sepsis/choc septique)
  - Infections à BHRe : en probabiliste pourquoi pas mais relai **rapide**  $\beta$ -lactamine
  - Infection urinaire : OUI en monothérapie si pyélo (5j)
- Autres situations plus rares : mycobactéries....nocardioses...

Merci pour votre attention !!!

Des questions ????