

Durée raccourcie de traitement antibiotique dans les infections

Legout laurence, infectiologue
CH alpes Léman, Contamines sur Arve

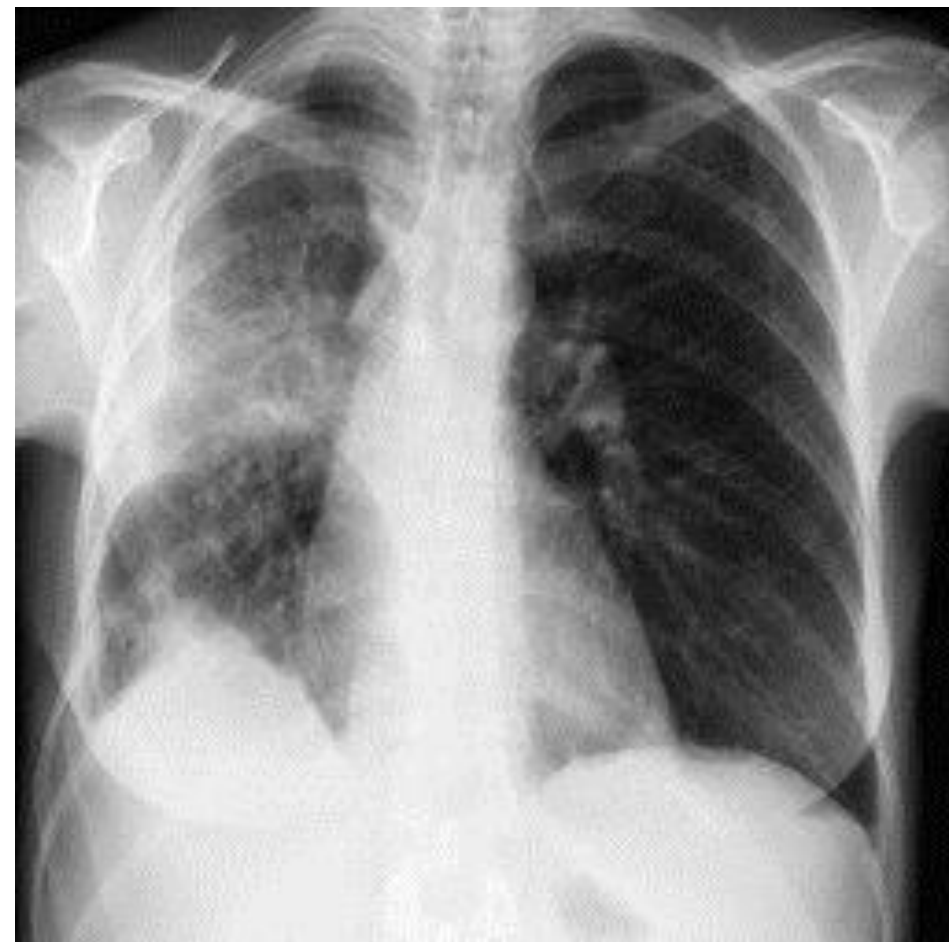
Quizz / pneumonie

Mme X, 34 ans, sans ATCD consulte aux urgences un dimanche matin car elle est fébrile depuis 24 heures à 40C, elle a des frissons, une douleur pleurale et une toux depuis ce jour.

Vous suspectez une pneumonie car il existe des crépitants à droite. il n'y a pas de signes de gravité

Vous décider de la traiter par amoxicilline PO

1. 3 jours
2. 5 jours
3. 7 jours
4. 10 jours
5. 15 jours



Quizz / Infection urinaire

Mme T 68 ans vous consulte car elle présente une pollakiurie et des brûlures mictionnelles depuis 3 jours.

Elle n'a pas de fièvre.

Quelle molécule allez vous privilégier pour le traitement ?

1. Fosfomycine-trometamol
2. Pivmecillinam
3. Cotrimoxazole/trimethoprim
4. Ciprofloxacine monodose
5. Ciprofloxacine X2/j
6. Nitrofurane

Quelle sera la durée ?



Mme T, 70 ans vous consulte car elle est fébrile depuis 48h et présente des brûlures mictionnelles. elle ne veut pas se faire hospitaliser.

Vous décidez de lui faire une injection de Cefotaxime puis de le laisser sortir sous FQ. L'ECBU retrouvera un E coli R amoxicilline.

Quelle sera votre durée de traitement ?

1. 7 jours
2. 10 jours
3. 14 jours
4. 21 jours
5. > 21 jours

Définition de la durée de traitement

- **= Durée nécessaire et suffisante pour obtenir la guérison définitive d'une infection**
- Fondée sur des données empiriques, exprimée le plus souvent sous la forme de fourchette
- **Peu d'études randomisées sur les durées de traitement**
 - Problème de méthodologie et de définitions (TTT court, long, pathologie, microbio guérison, qualité des essais)
- **Bases théoriques :**
 - Documentation microbiologique
 - Bactéricidie : plus l'antibiotique est bactéricide, plus il est concevable d'envisager une durée de TTT raccourcie sauf dans certaines conditions (inoculum important, bactérie en croissance lente ou stationnaire, corps étranger....)
 - Diffusion au niveau du site infecté, condition physico-chimiques, diffusion intracellulaire
 - $\frac{1}{2}$ vie : existence de pseudoTTT court

Pourquoi favoriser un traitement court ?

1. Favoriser l'observance du patient:

- Souvent corrélée à la durée des symptômes
- Dépend de l'Age, fonctions sup, nbre de prises, présentation du médic..

2. Réduire les effets secondaires

3. Réduire l'impact sur la flore commensale et la pression de sélection ATB

- Sur la flore oro-pharyngée: peu de modification par macrolides, céphalo contrairement aux pénicillines jusqu'à 20 s
- Sur la flore digestive:
 - Céphalo 2ième et 3ième génération entraînent des modifications rapides et transitoire
 - TTT de 5 à 10 j : présence de diarrhées 17.5% adulte et 11% enfant. La plupart < 1j
 - Clostridium et céphalo : même risque TTT 3j que TTT long (Khan et al. J hosp infect 2003)
- Influence sur le couple bactérie / antibiotique

4. Réduire le cout

5. Favoriser l'adhésion des prescripteurs et des patients

Quelques exemples

TTT court	TTT de durée normale	TTT long
< 7 jours	7-14 j	> 14j
Inf communautaires : Angines Otites moyennes aiguës Sinusites maxillaires aiguës Exacerbations infectieuses de BPCO Cystite Diarrhées infectieuses Typhoïde IST Péritonites	Infections communautaires potentiellement graves: méningites, pyélonéphrites, pneumonies Infections liées aux soins	Infections osseuses, prostatiques, endocardites, infections sur corps étranger, Infection liée à des bactéries intracellulaire

Pneumonie communautaire non grave:

moins de 5 jours ?

Li JZ et al. Am J Med 2007 :Efficacy of Short-Course Antibiotic Regimens for Community-Acquired Pneumonia: A Meta-analysis.

- Pneumopathie communautaire non grave
- Adultes
- 15 études sélectionnées (1990 et 2005)
- 4 classes étudiées: betalactams, macrolides, FQ, ketolide
- TTT courts (3 à 5j) vs TTT long (10-14j)
- Documentation bactérienne: 30 à 50% dont une majorité de pneumocoque.
- Limites:
 - faux traitement court de 3j avec azithromycine (persistance taux tissulaire 3-4j après la fin du TTT)
 - Documentation bactériologique incomplète

Li JZ et al. Am J Med 2007 :Efficacy of Short-Course Antibiotic Regimens for Community-Acquired Pneumonia: A Meta-analysis.

Table 1 Characteristics of Included Studies

Study	Short-Course	Extended-Course	n	Mean Age*	Time to Outcome Assessment
Bohte et al, 1995 ²³	Azithromycin, 5 d	Erythromycin, 10 d	42	61	Within 21 days of discharge
Brion et al, 1990 ²⁴	Azithromycin, 5 d	Josamycin, 10 d	97	53	30 days
Dunbar et al, 2003 ³³	Levofloxacin, 5 d	Levofloxacin, 10 d	528	54	7-14 days after last dose of antibiotic
Kinasewitz & Wood, 1991 ²⁵	Azithromycin, 5 d	Cefaclor, 10 d	119	42	10-13 days
Kobayashi et al, 1995 ²⁶	Azithromycin, 3 d	Clarithromycin, 14 d	163	Not reported	14 days
Leophonte et al, 2004 ³⁴	Gemifloxacin, 7 d	Amoxicillin/clav, 10 d	320	54	24-30 days
Leophonte et al, 2002 ³⁵	Ceftriaxone, 5 d	Ceftriaxone, 10 d	244	64	10 days
O'Doherty & Muller, 1998 ²⁷	Azithromycin, 3 d	Clarithromycin, 10 d	203	51	12-16 days
Rahav et al, 2004 ²⁸	Azithromycin, 3 d	Multiple abx, 10 d	108	50	10-14 days
Rizzato et al, 1995 ²⁹	Azithromycin, 3 d	Clarithromycin, 10 d	40	46	30 days
Schonwald et al, 1994 ³⁰	Azithromycin, 3 d	Roxithromycin, 10 d	150	40	14 days
Schonwald et al, 1990 ³¹	Azithromycin, 5 d	Erythromycin, 10 d	101	Not reported	15-21 days
Siegel et al, 1999 ³⁶	Cefuroxime, 7 d	Cefuroxime, 10 d	52	61	42 days
Sopena et al, 2004 ³²	Azithromycin, 3 d	Clarithromycin, 10 d	70	43	25-30 days
Tellier et al, 2004 ³⁷	Telithromycin, 5 or 7 d	Clarithromycin, 10 d	559	42	17-21 days

*Mean age (years) is estimated to be the average age of the 2 arms if reported separately.

Table 2 Number of Patients with Community-Acquired Pneumonia Failing to Improve Clinically by Intention-to-Treat (ITT) and Per-Protocol (PP) Analysis

Study	ITT Analysis n/N		PP Analysis n/N		Risk Ratios	
	Short-Course	Extended-Course	Short-Course	Extended-Course	ITT (95% CI)	PP (95% CI)
Bohte et al, 1995 ²³	5/20	6/22	4/19	5/21	0.92 (0.33-2.54)	0.88 (0.28-2.82)
Brion et al, 1990 ²⁴	13/50	9/47	9/46	5/43	1.36 (0.64-2.88)	1.68 (0.61-4.62)
Dunbar et al, 2003 ³³	73/256	97/272	15/198	17/192	0.80 (0.62-1.03)	0.86 (0.44-1.66)
Kinasewitz & Wood, 1991 ²⁵	23/53	27/66	2/32	0/39	1.06 (0.70-1.62)	6.06 (0.30-121.9)
Kobayashi et al, 1995 ²⁶	23/81	25/82	1/59	6/63	0.93 (0.58-1.50)	0.18 (0.02-1.43)
Leophonte et al, 2004 ³⁴	38/167	32/153	13/115	14/113	1.09 (0.72-1.65)	0.91 (0.45-1.85)
Leophonte et al, 2002 ³⁵	32/125	34/119	17/94	16/92	0.90 (0.59-1.35)	1.04 (0.56-1.93)
O'Doherty & Muller, 1998 ²⁷	18/101	18/102	5/88	4/88	1.01 (0.56-1.83)	1.25 (0.35-4.50)
Rahav et al, 2004 ²⁸	1/62	6/46	1/62	6/46	0.12 (0.02-0.99)	0.12 (0.02-0.99)
Rizzato et al, 1995 ²⁹	1/20	3/20	1/20	2/19	0.33 (0.04-2.94)	0.47 (0.05-4.82)
Schonwald et al, 1994 ³⁰	2/90	10/60	1/89	3/53	0.13 (0.03-0.59)	0.20 (0.02-1.86)
Schonwald et al, 1990 ³¹	18/57	12/44	0/39	0/32	1.16 (0.63-2.14)	
Siegel et al, 1999 ³⁶	6/27	5/25	3/24	2/22	1.11 (0.39-3.19)	1.37 (0.25-7.47)
Sopena et al, 2004 ³²	6/34	8/36	3/31	4/32	0.79 (0.31-2.05)	0.77 (0.19-3.18)
Tellier et al, 2004 ³⁷	67/378	34/181	35/320	12/146	0.94 (0.65-1.37)	1.33 (0.71-2.49)
Summary RR					0.89 (0.78-1.02)	0.94 (0.72-1.22)

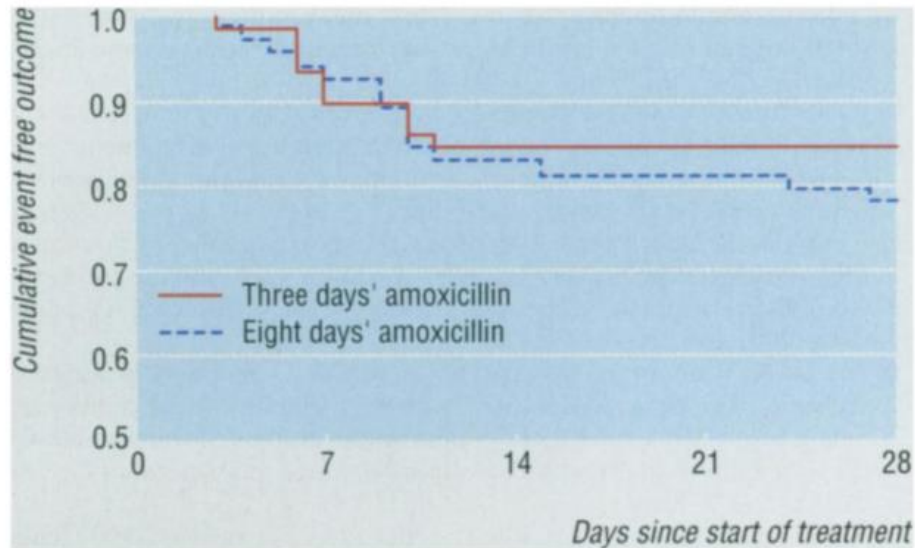
*Relative risk unable to be calculated for the PP population for Schonwald et al. due to the lack of patients who failed to improve in both arms of the study.

Pas de différence significative en terme de guérison clinique/bactérienne

El Messaoui et al. BMJ 2006 effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after 3 days vs 8 days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study.

Overall, 186 patients were enrolled (see bmj.com): 121 were randomised, of whom two were subsequently excluded, leaving 119 patients.

The treatment groups had similar baseline characteristics, except for number of smokers and severity of symptoms at admission, which were greater in the three day group (see bmj.com). Pathogens were detected in 64 (54%) patients. Pneumonia was caused by a single organism in 92% in the three day group and 75% in the eight day group.



Proportion of patients considered clinical successes in intention to treat population. Day 3=day of randomisation

Clinical, bacteriological, and radiological outcomes for adults with community acquired pneumonia randomised to oral placebo or oral amoxicillin for five days after three days' amoxicillin treatment. Values are numbers (percentages) unless stated otherwise

Outcomes	Three day treatment group	Eight day treatment group	Difference (95% CI)
Day 10:			
Clinical cure (per protocol analysis)	50/54 (93)	56/60 (93)	0.1 (-9 to 10)
Clinical cure	50/56 (89)	56/63 (89)	0.4 (-11 to 12)
Bacteriological success	22/25 (88)	19/20 (95)	-7 (-23 to 9)
Radiological success	48/56 (86)	52/63 (83)	3 (-10 to 16)
Day 28:			
Clinical cure (per protocol analysis)	47/52 (90)	49/56 (88)	2 (-9 to 15)
Clinical cure	47/56 (84)	49/63 (78)	6 (-8 to 20)
Bacteriological success	20/25 (80)	15/20 (75)	5 (-20 to 30)
Radiological success	48/56 (86)	50/63 (79)	6 (-7 to 20)

All analyses were by intention to treat, unless indicated otherwise.

ISCAP study group. BMJ 2004.

3 d vs 5 d treatment with amoxicillin for non severe pneumonia in young children: a multicentre randomised controlled trial.

- Enfants âgés de 2 à 59 m

Table 1 Comparison of outcome measures in 2188 children with non-severe pneumonia randomised to 3 days or 5 days of treatment with amoxicillin: intention to treat analysis. Values are numbers (percentages) of patients unless stated otherwise

	3 day treatment (n=1095)	5 day treatment (n=1093)	Difference (95% CI)
Primary outcome measures:			
Cure on day 5	980 (89.5)	983 (89.9)	0.4 (-2.1 to 3.0)
Relapse after day 5	58 (5.3)	48 (4.4)	1.0 (-1.0 to 3.0)
Secondary outcome measure:			
Cure on day 5 among wheezers	127/140 (90.7)	132/147 (89.8)	0.9 (-5.9 to 7.8)
Cure on day 5 among non-wheezers	853/957 (89.1)	851/946 (90.0)	0.7 (-2.1 to 3.4)

Table 2 Antimicrobial resistance of isolates of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* from children with non-severe pneumonia randomised to 3 days or 5 days of treatment with amoxicillin. Isolates cultured from nasopharyngeal swabs taken at enrolment (day 0) and final follow up (day 14)

Antibiotic resistance*	No of resistant isolates/total tested (%)				P value of difference between treatments	
	Day 0		Day 14		At day 14	Change from day 0 to day 14
	3 day treatment	5 day treatment	3 day treatment	5 day treatment		
<i>S pneumoniae</i> :						
Co-trimoxazole	253/380 (66.6)	252/381 (66.1)	106/159 (66.7)	111/142 (78.2)	0.02	0.05
Chloramphenicol	21/418 (5.0)	14/419 (3.3)	9/163 (5.5)	6/142 (4.2)	0.6	0.89
Oxacillin	67/408 (16.4)	64/413 (15.5)	17/160 (10.6)	17/141 (12.1)	0.7	0.59
Erythromycin	15/421 (3.6)	9/418 (2.2)	2/161 (1.2)	4/142 (2.8)	0.3	0.14
<i>H influenzae</i> :						
Co-trimoxazole	118/217 (54.4)	133/218 (61.0)	74/129 (57.4)	64/106 (60.4)	0.64	0.65
Chloramphenicol	58/232 (25.0)	57/234 (24.4)	27/126 (21.4)	24/108 (22.2)	0.88	0.83
Erythromycin	69/230 (30.0)	65/232 (28.0)	39/126 (31.0)	31/108 (28.7)	0.7	0.97
Ampicillin	46/235 (19.6)	40/237 (16.9)	30/129 (23.3)	24/108 (22.2)	0.85	0.8

*Resistance based on zone of inhibition in mm. *S pneumoniae* resistant to oxacillin (<20), chloramphenicol (≤20), erythromycin (≤15), co-trimoxazole (≤15). *H influenzae* resistant to ampicillin (<18), chloramphenicol (<25), erythromycin (<15), co-trimoxazole (<10).

1. Pas de différence significative mais ne sont inclus que les pts a J+3
2. Taux d'échec similaire = 10.3% (FDR=VRS)
3. Taux de récurrence similaire = 5.3% mais suivi limité à 15j

Greenberg et al. Ped infect dis 2014. Short-course Antibiotic Treatment for Community-acquired Alveolar Pneumonia in Ambulatory Children A Double-blind, Randomized Placebo-controlled Trial

- Enfants âgés de 6 à 59 mois traités 3, 5, 10 jours par AMX
 - Groupe 1: 3 jours d'AMX puis soit placebo ou 7 jours d'AMX
 - Groupe 2: 5 jours d'AMX puis soit placebo ou 5 jours d'AMX
- Suivi J+14 et J+30-35
- **Pas de différence mais taux d'échec plus important dans le groupe 3 jours contrairement aux adultes**

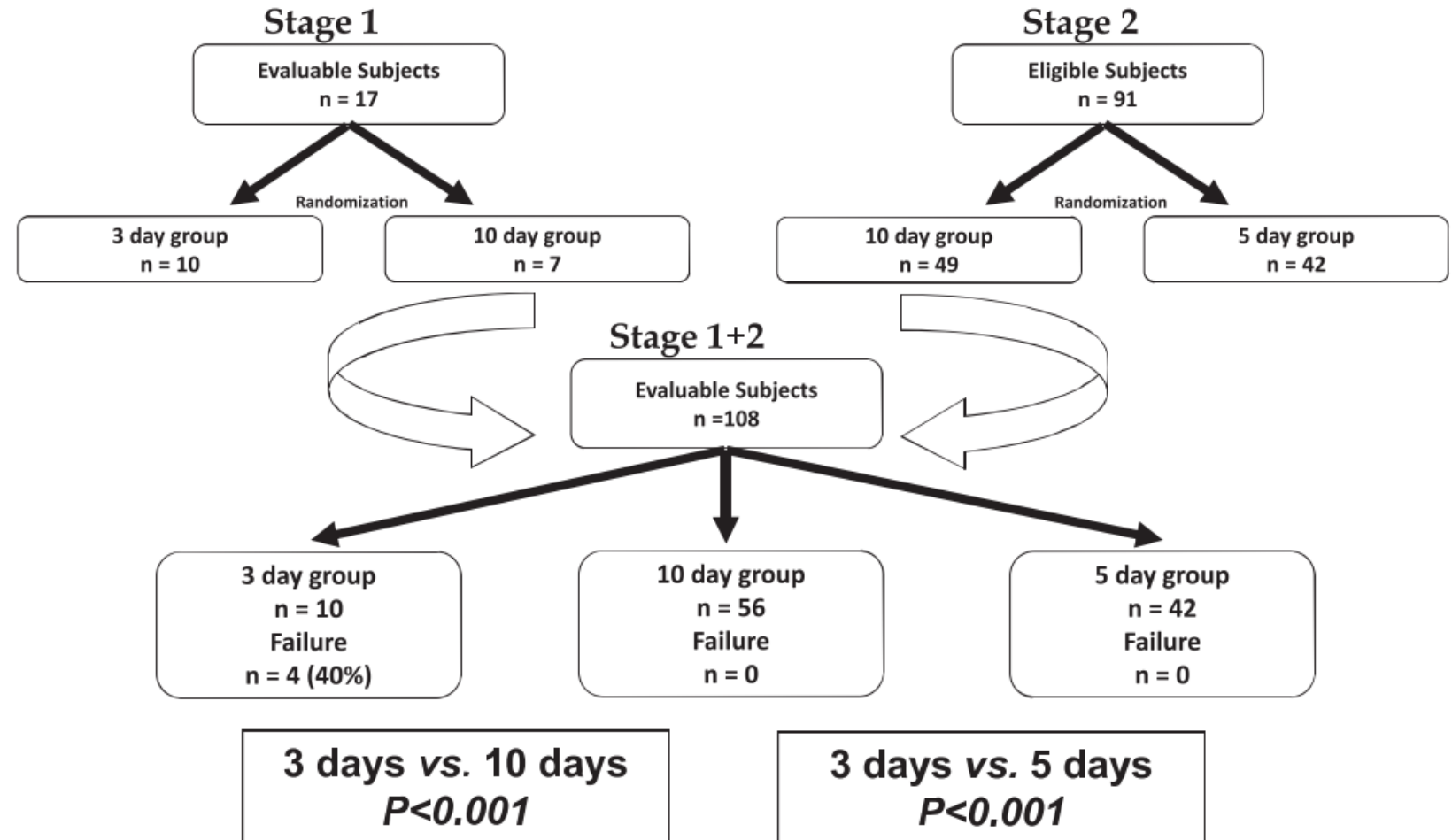


FIGURE 2. Combined results of the 17 patients in Stage 1 and 91 patients in Stage 2 that were followed for the entire study period.

Li JZ et al. Am J Med 2007 :Efficacy of Short-Course Antibiotic Regimens for Community-Acquired Pneumonia: A Meta-analysis.

Pas de différence significative en terme de mortalité chez l'adulte

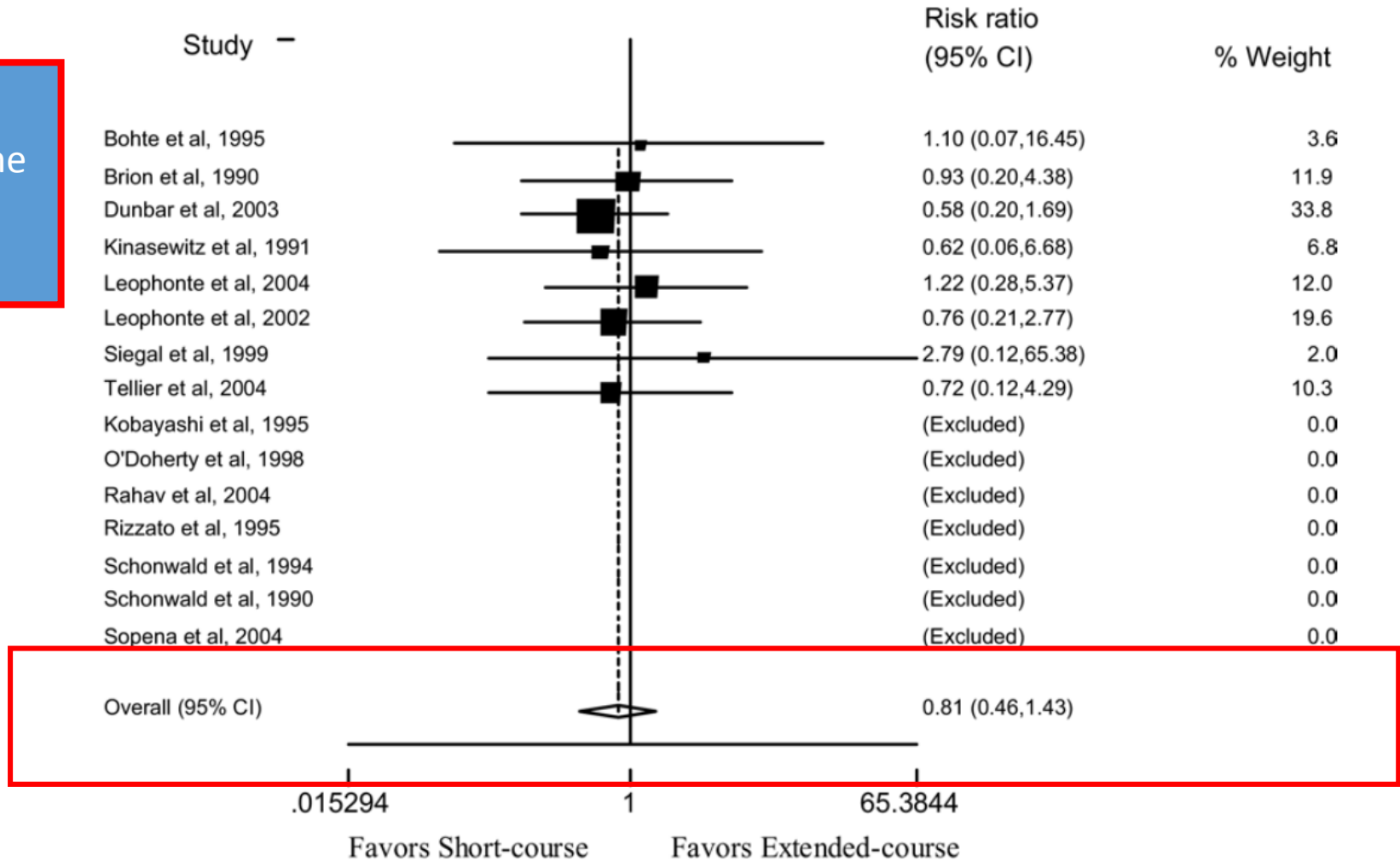


Figure 3 Relative risk of mortality with short-course versus extended-course antibiotic regimens. (The relative risk of mortality could not be calculated in 7 studies due to the lack of deaths in both arms).

Pneumopathie communautaire non grave:

- Durée de traitement classique moyenne 10 jours
- **ERS/ESCMID 2011:** < 8 jours chez sujet répondeur, aide possible avec PCT(Grade C)
- **Guidelines IDSA 2011:** minimum 5 jours (Niveau I) et arrêt de l'antibiothérapie après 72h d'apyrexie et aucun signe d'instabilité (Niveau II). (Mandell et al. CID 2007)
- **Recommandations Française 2014:** En dehors de situations cliniques particulières, il faut probablement limiter à 5-7 jours le traitement des infections communautaires (*Accord fort*).(infectiologie.com)
- **Guidelines UK 2015 (BTS,NICE):** 5-7 jours si CAP non sévère hors MRSA, BGN (C) Lim WS et al.Thorax 2015, BMJ 2015.

Pneumopathie communautaire non grave

- **Eradication bactérienne rapide <72h dans les modèles expérimentaux de pneumonie**
- **Délai d'apyrexie : 1,5 à 3.4j**
 - **Halm EA et al. JAMA 1998** : 3 j ($T < 37^{\circ}2$)
 - **Stalin K et al. CID 2004**: 1.5j 1.5-3.4j ($T^{\circ} < 37^{\circ}8$) 2 fois consécutive, sans anti-pyrétique
- **Délai de résolution des symptômes: Marrie TJ et al. J inf 2004.** Resolution of symptoms in patients with community-acquired pneumonia treated on an ambulatory basis. à propos de 390 patients (score de Fine I à III)
 - Fatigue (3.5 ± 1.4)
 - Toux (3.5 ± 1.5)
 - Dyspnée (2.7 ± 1.5)
 - Crachats (2.2 ± 1.6)
 - douleur pleurale (2.1 ± 1.7)
 - Délai de retour au travail = 6j

Pneumopathie communautaire grave : peut-on vraiment réduire la durée ?

- **si durée trop courte....**

- Echecs (morbidité/mortalité)
- Rechutes précoces, récurrences tardives
 - **Répondeurs précoces < 4j: Blasi et al. Resp research 2014.** early vs later response to treatment in patients with CAP: analyse of REACH study. 2039 pts incluse étude rétrospective- **majorité de CAP 85%, plus graves-** score de gravité II-IV répondeurs précoces = hospitalisation plus courte (moy 9.4 vs 15.6), moins de réadmission en réa (3.3% vs 21.3%), moins longtemps hospitalisés en réa (6.2 vs 10.4). **Pas de notion de comparaison de TTT.**

- **Peu d'étude de durée de TTT en réa, grande hétérogénéité des situations cliniques**

- Etat immunitaire, pleurésie ou abcès associé, type de bactérie et niveau de sensibilité, capacité de diffusion ATB, de la réponse inflammatoire de l'Hôte...

Chastre et al. JAMA 2003. Comparison of 8 vs 15 d of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults. A randomized trial.

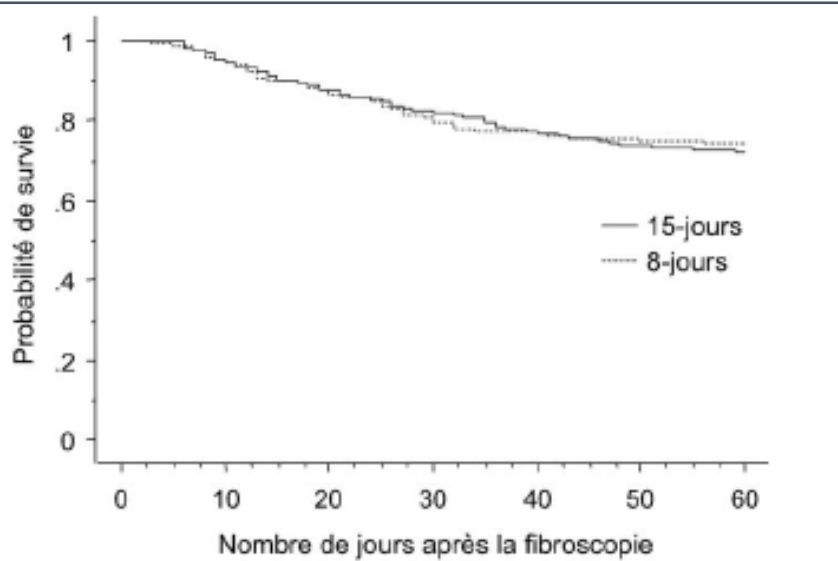


Fig. 2. Probabilité de survie (courbes de Kaplan-Meier) en fonction de la durée de traitement antibiotique (8 vs 15 jours) d'une pneumonie acquise sous ventilation mécanique [16].

Etude Française
197 pts inclus entre 1999-2002 (51 USI)
Critères d'évaluation à J28 : DC, récurrence pulm documentée, journée sans ATB

Survenue d'une 2e pneumonie nosocomiale :
28,9 % vs 26 %

2e pneumonie par un germe multi-résistant :
42% vs 62 % p = 0,03

Mais en cas d'infection par un BGN non fermentant , risque de récurrence plus élevé : 40 % vs 25 %

Pré-requis : antibiothérapie probabiliste adaptée

	8 j	15 j	Résultats (diff ; IC95%) ou P
Mortalité %	18,8	17,2	1,6%; (-3,7% à 6,9%)
Récurrence %	28,9	26,0	2,9%; (-3,2% à 9,1%)
J sans ABT n	13,1	8,7	P < 0,001
Émergence pathogène multi-R %	42,1	62,0	P = 0 ,04

Capellier et al. Plos One 2012. early-onset ventilator-associated pneumonia in adults randomized clinical trial: comparison of 8 versus 15 days of antibiotic treatment.

- 225 patients inclus dans 13 centres français avec une pneumopathie communautaire précoce grave
- Molécules autorisées:
 - AMX/ac clav 2gX3 pdt 3 j puis 1gX3
 - Ceftriaxone 2g/j pdt 3j puis 1g/j
 - Cefotaxime 2gX3/j pdt 3j puis 1gX3/j
 - AG (tobra, netil...)
- Inclusion dans l'étude si documentation et germe sensible à l'ATB initiale.

① -Suspected nosocomial pneumonia

↓ Performed BAL

② -Bacteriological results $\geq 10^4$ ufc/ml

↓ Sensitive to study ATB

↓ Yes

Randomization

	Treatment	Clinical assessment/severity score
Day 0	Start treatment	
Day 3		Assessment of pulmonary infection
Day 5	Stop aminoglycosides	
Day 8	Stop beta-lactams 8D cohort	Assessment of pulmonary infection
Day 15	Stop beta-lactams 15D cohort	Assessment of pulmonary infection
Day 21	Final evaluation	Assessment of pulmonary infection
Day 90		Living/deceased

Table 7. Admission characteristics of the study patients according to the duration of antibiotic treatment.

	15 days	8 days	
	N = 109	N = 116	
	n (%)	n (%)	
	m ± sd	m ± sd	p Values
Sex-ratio	2.4	2.4	0.99
Age (years)	48.2 ± 19.5	49.6 ± 19.6	0.59
Weight (kg)	73.1 ± 16.4	73.6 ± 17.0	0.80
Origin			
-hospital	33 (30.3)	35 (30.2)	0.99
-home	76 (69.7)	81 (69.8)	
Reason for admission			
-medical	63 (57.8)	59 (50.9)	0.35
-surgical (scheduled)	2 (1.8)	0	0.23
-surgical (emergency)	6 (5.5)	12 (10.3)	0.22
-post-trauma	42 (38.5)	47 (40.5)	0.22
SAPS[†] II	39.7 ± 12.5	39.2 ± 13.4	0.76
Delay between:			
-hospital and ICU[‡] admission			
0 day	76 (69.7)	79 (68.1)	0.82
1 < D < 3 days	7 (6.4)	10 (8.6)	
more than 4 days	26 (23.9)	27 (23.3)	
Treatment			
Beta-lactam			
-Amoxicillin+Clav. Ac.	39 (35.8)	48 (41.4)	0.41
-C3G ^{***}	70 (64.2)	68 (58.6)	
Aminoglycoside			
-Netilmicin	35 (32.1)	37 (31.9)	0.97
-Tobramycin	74 (67.9)	79 (68.1)	

Table 8. Microbiology of pneumonia according to the treatment group.

	15 days*	8 days*	
	N = 182	N = 170	
	n (%)	n (%)	p Values
Gram+ cocci	104 (57%)	93 (54.7%)	0.65
Staphylococcus	60	48	0.34
-MSSA	57	46	
-MSCNS	3	2	
Streptococcus	44	45	
-Pneumoniae	22	23	
-Other	21	22	
-Enterococcus	1	0	
Gram- cocci	4	2	
-Neisseria	3	2	
-Other	1	0	
Gram+ bacilli	4	1	
-Corynebacterium	4	1	
Gram- bacilli	70	73	0.32
Enterobacteria	23	20	0.46
-Escherichia coli	12	10	
-Proteus	6	1	
-Serratia	1	0	
-Citrobacter	0	3	
-Klebsiella	2	4	
-Enterobacter	2	1	
-Hafnia	0	1	
Haemophilus	43	52	0.41
Chryseomonas	1	0	
Branhamella	2	0	

Pas de différence significative

1. en terme de guérison clinique :

- 84.8% de guérison clinique
- Groupe 15 j = 92/109 (84.4%) vs Groupe 8j = 99/116 (85.3%)
- OR 0.929, IC 95% (-8,4 to 10.3%) vs (0.448 to 1.928)

2. en terme de mortalité

- À J+21 : 9/109 vs 10/116
- A J +90: 19/96 vs 20/102

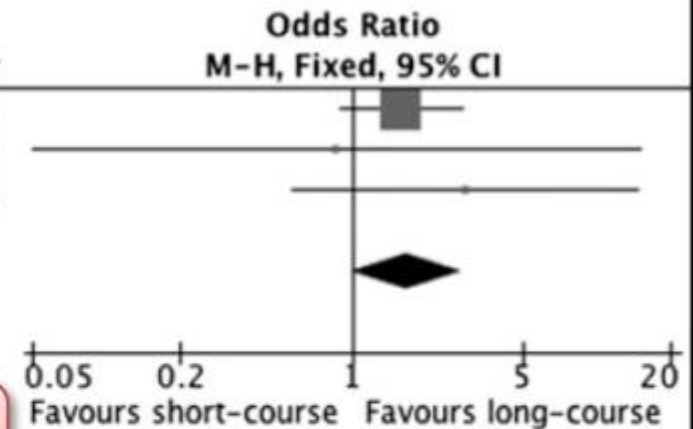
Mais plus d'infections secondaires dans le groupe 8 jours

21/109 vs 41/116

Pas forcément des BMR

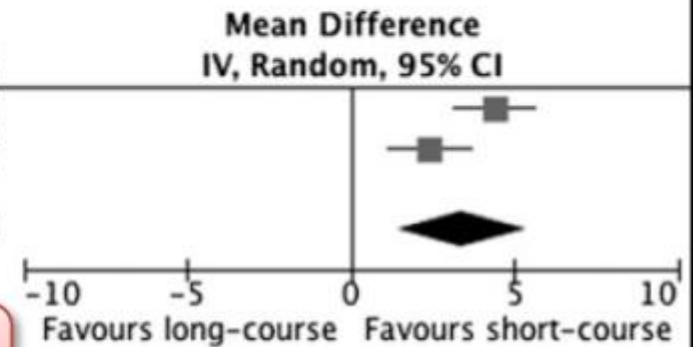
Dimopoulos G et al. Chest 2013

Study or Subgroup	Short-course		Long-course		Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
Chastre et al	33	197	23	204	86.4%	1.58 [0.89, 2.81]	2003
Fekih Hassen et al	1	16	1	14	4.6%	0.87 [0.05, 15.28]	2009
Capellier et al	6	116	2	109	9.0%	2.92 [0.58, 14.78]	2012
Total (95% CI)		329		327	100.0%	1.67 [0.99, 2.83]	
Total events	40		26				
Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 0.69$, $\text{df} = 2$ ($P = 0.71$); $I^2 = 0\%$							
Test for overall effect: $Z = 1.91$ ($P = 0.06$)							



OR = 1,67; 95% CI, 0,99-2,83;
P = 0,06 NS ; tendance faveur Long

Study or Subgroup	Short-course			Long-course			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Chastre et al	13.1	7.4	197	8.7	5.2	204	50.1%	4.40 [3.14, 5.66]
Fekih Hassen et al	4.14	1.9	14	1.75	1.6	16	49.9%	2.39 [1.12, 3.66]
Total (95% CI)			211			220	100.0%	3.40 [1.43, 5.37]
Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 1.61$; $\text{Chi}^2 = 4.88$, $\text{df} = 1$ ($P = 0.03$); $I^2 = 79\%$								
Test for overall effect: $Z = 3.38$ ($P = 0.0007$)								



Différence moyenne : 3,40 j $P=0,03$;
 $I^2=79\%$; REM: 95% CI, 1,43-5,37;
 $P= 0,001$

A week seems to be weak: tailoring duration of antibiotic treatment in Gram-negative ventilator-associated pneumonia



Ignacio Martin-Loeches¹ and Antoni Torres^{*2}

Short course antibiotic therapy for Gram-negative hospital-acquired pneumonia in the critically ill

Journal of Hospital Infection (2010)

R.J. Pugh^a, R.P.D. Cooke^{b,*}, G. Dempsey^c

Table II Bacterial pathogen and resistance patterns associated with initial hospital-acquired pneumonia

Bacterial pathogen	No. of cases (%)	No. of pathogens resistant to initial antibiotic therapy (%) ^a
<i>Pseudomonas</i> spp..	32 (40.5)	2 (6.3)
<i>Klebsiella</i> spp..	10 (12.7)	1 (10.0)
<i>E. coli</i>	10 (12.7)	
<i>Haemophilus</i> spp..	8 (10.1)	1 (12.5)
<i>Enterobacter</i> spp..	8 (10.1)	1 (12.5)
<i>Serratia</i> spp..	7 (8.9)	2 (28.6)
<i>Citrobacter</i> sp..	1 (1.3)	
<i>Stenotrophomonas</i> sp..	1 (1.3)	
<i>Proteus</i> sp..	1 (1.3)	
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	1 (1.3)	1 (100.0)
Total	79 (100)	8 (10.1)

Table III Outcomes

Total episodes of recurrence ^a	10 (13.5%)
Relapse ^a	6 (8.1%)
Re-infection ^a	4 (5.4%)
Survival to critical care discharge	52 (65.8%)
Survival to hospital discharge	41 (51.9%)
Critical care LOS ^b (days; median, range)	20 (4–69)
Hospital LOS ^b (days; median, range)	38.5 (13–158)

LOS, length of stay.

^a Among those surviving to complete initial course of antibiotic therapy.

^b Among survivors.

Taux de récurrence significativement plus important en cas de BGN non fermentant /aux autres BGN

(17% vs 2%, p=0.03)

[Aliberti S et al. Curr Opin Infect Dis.](#) 2015 **How to choose the duration of antibiotic therapy in patients with pneumonia.** Score de gravité, CRP, Procalcitonine, consultant infectiologique

Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial

Lancet 2010;

Lila Bouadma, Charles-Edouard Luyt, Florence Tubach, Christophe Cracco, Antonio Alvarez, Carole Schwebel, Frédérique Schortgen, Sigismund Lasocki, Benoît Veber, Monique Dehoux, Maguy Bernard, Blandine Pasquet, Bernard Régnier, Christian Brun-Buisson, Jean Chastre, Michel Wolff,* for the PRORATA trial group†*

Groupe PCT : arrêt ATB après réduction $> 80\%$ PCT ou $PCT < 0,5 \mu\text{g/L}$

Étude de non infériorité: pas de différence de mortalité IC (4.- to 6.2)

Réduction durée ATB: 14,3j vs 11,6j $p < 0,0001$

Use of Procalcitonin to Shorten Antibiotic Treatment Duration in Septic Patients

A Randomized Trial

Vandack Nobre¹, Stephan Harbarth², Jean-Daniel Graf³, Peter Rohner⁴ and Jérôme Pugin¹

Effect of Procalcitonin-Based Guidelines vs Standard Guidelines on Antibiotic Use in Lower Respiratory Tract Infections

The ProHOSP Randomized Controlled Trial



AMERICAN JOURNAL OF

Respiratory and
Critical Care Medicine®

2007

JAMA®

The Journal of the American Medical Association

2010

Impact of an Antimicrobial Stewardship Intervention on Shortening the Duration of Therapy for Community-Acquired Pneumonia

Edina Avdic,¹ Lisa A. Cushinotto,⁴ Andrew H. Hughes,² Amanda R. Hansen,⁵ Leigh E. Efid,¹ John G. Bartlett,^{2,3} and Sara E. Cosgrove^{2,3}

¹Department of Pharmacy, The Johns Hopkins Hospital, and the ²Department of Medicine and ³Division of Infectious Diseases, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland; ⁴Department of Pharmacy, Bryn Mawr Hospital, Main Line Health System, Pennsylvania; and ⁵Department of Pharmacy, Carilion Roanoke Memorial Hospital, Virginia

Diminution significative de la durée d'antibiothérapie,
Pas d'augmentation d'évènement indésirable.

Pneumopathie communautaire grave/ventilée:

- **Guidelines IDSA 2007:** (Mandell et al. CID 2007) : **7-10 jours si absence de complications (abcès, pleurésie, légionella, BMR...)**
- **Recommandations Françaises 2014:** (infectiologie.com)
 - Dans les PAVM chez les patients non immunodéprimés, lorsque l'antibiothérapie initiale est adaptée,, il faut limiter la durée totale de l'antibiothérapie **à 8 jours quelle(s) que soi(en)t la(les) bactérie(s) responsable(s) en l'absence de complications** (*Accord faible*).
 - Il faut probablement* doser la PCT (toutes les 48h à 72h au-delà de J3) pour guider l'interruption des antibiotiques au cours des infections chez les patients de réanimation, notamment au cours des infections respiratoires basses (*Accord faible*) Lorsque la PCT est < 0.5 ng/ml ou qu'elle a diminué de plus de 80% par rapport à la valeur maximale, l'antibiothérapie peut être arrêtée(*Accord faible*)
 - *Commentaire du comité des référentiels de la Spilf : **Les données actuelles sont insuffisantes pour recommander l'utilisation de la PCT comme seul critère pour réduire la durée de traitement***
- **Guidelines UK 2015 (NICE, BTS):** **7-10 jours si absence de complications (abcès, pleurésie, légionella, BMR...)**

Quizz / pneumonie (réponse)

Mme X, 34 ans, sans ATCD consulte aux urgences un dimanche matin car elle est fébrile depuis 24 heures à 40C, elle a des frissons, une douleur pleurale et une toux depuis ce jour.

Vous suspectez une pneumonie car il existe des crépitants à droite. il n'y a pas de signes de gravité

Vous décider de la traiter par amoxicilline PO

1. 3 jours
- 2. 5 jours**
3. 7 jours
4. 10 jours
5. 15 jours



Take Home message / Pneumonie non grave

- Le mieux est de ne pas débiter d'ATB si le diagnostic de pneumonie n'est pas clair
- Garder à l'esprit :
 - Délai d'administration ATB < 4h améliore le pronostic des pneumonies (donc faire en sorte de documenter au mieux)
 - Utiliser les scores de gravité des pneumonies (CURB 65 et Score de Fine)
 - Désescalader dès que c'est possible
 - **Savoir stopper l'ATB rapidement si**
 - **Le diagnostic de pneumonie ne se confirme pas**
 - **Au bout de 5 jours, si évolution favorable et stabilité clinique en cas de CAP non grave hors légionellose, hors patients bactériémiques**
 - Pas de réponse pour les pts immunodéprimés
 - Se baser sur la notion d'ATB efficace

Take Home message / Pneumonie grave

- **Prudence en réanimation ou en cas de gravité,**
 - Niveau de preuve insuffisant pour raccourcir à moins de 8 jours
 - discussion selon microbio, biomarqueurs, évolution de la colonisation si ventilé. Impact d'une RCP
 - Plutôt 8 jours si communautaire grave et BGN non fermentant pour les autres plutôt 15 jours

Pyélonéphrite (F) : peut-on réduire la durée à moins de 14 jours ?

- **Sandberg et al. Lancet 2012.** ciprofloxacin for 7d s 14d in women with acute pyelonephritis: a randomised, open label and double blind placebo controlled non inferiority trial. **Pas de différence 97% vs 96% (IC 90; -6,5 to 4.8, p=0,004). Ni à J+ 42-63: 93% vs 93% (IC 90; -7.4 to 7.2;p=0.015)**
- **Niewkoop et al. BMC infect dis 2009.** treatment duration of febrile urinary tract infection (FUTIRST trial): a randomized placebo-controlled multicenter trial comparing short (7d) antibiotic treatment with conventional treatment (14d). **Pas de différence entre FQ et Bétalactams.**

Eliakim-Raz et al. JAC 2013. duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection 7d or less vs longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized control trials.

Table 3. Summary of outcomes

Outcome	RR (95% CI short versus long arm), heterogeneity <i>I</i> ² (%)		No. of patients EOT, no. of studies EOT/no. of patients EOF, no. of studies EOF
	EOT	EOF	
Clinical failure			
all studies	0.63 (0.33–1.18), 41%	0.79 (0.56–1.12), 1%	1076, 5/1398, 7
excluding TMP/SMX	0.76 (0.49–1.17), 0%	1.01 (0.67–1.51), 0%	852, 4/ 1186, 6
fluoroquinolones	0.76 (0.49–1.17), 0%	0.99 (0.60–1.63), 0%	852, 4/ 855, 3
β-lactams	No data	1.03 (0.52–2.07), 0%	no data/331, 3
adequate allocation concealment	0.69 (0.43–1.12), 0%	0.99 (0.60–1.63), 0%	818, 3/ 855, 3
double blinded	0.50 (0.25–1.00), 31%	0.77 (0.52–1.13), 25%	1042, 4/1128, 5
Microbiological failure			
all studies	0.60 (0.09–3.86), 70%	1.16 (0.83–1.62), 52%	876, 3/1183, 8
excluding TMP/SMX	0.94 (0.60–1.48), 15%	1.30 (0.98–1.72), 24%	662, 2/1183, 7
fluoroquinolones	0.94 (0.60–1.48), 15%	1.26 (0.86–1.83), 0%	662, 2/ 852, 4
β-lactams	no data	1.40 (0.77–2.53), 75%	no data/331, 3
adequate allocation concealment	0.94 (0.60–1.48), 15%	1.26 (0.83–1.90), 0%	662, 2/818, 3
double blinded	0.60 (0.09–3.86), 70%	1.21 (0.68–2.14), 68%	876, 3/1098, 5

RR for a short versus long treatment duration for pyelonephritis.
TMP/SMX, trimethoprim/sulfamethoxazole.

EOT = end of treatment, EOF = end of follow-up

Pas de différence significative y compris en cas de bactériémie- TTT plus long en cas d'anomalies urogénitales.

infections urinaires fébriles communautaires

- **Recommandations françaises 2014 (infectiologie.com):**

- Cystite simple : privilégier monodose (fosfomycine/trometamol)
- Pyélonéphrite simple :
 - 7j si C3G puis FQ PO si betalactams injectable (C3G, aztréonam, peni +/- inhibiteur) ou si FQ puis betalactams injectables (accord professionnel).
 - Autres situations : 10-14 jours
- Prostatite:
 - 14j si FQ ou SMX/TMP même si patient paucisymptomatique
 - 21 j si tr uro préexistant, Id, lithiase, autres molécules utilisées

- **IDSA guidelines 2010. (Gupta et al. CID 2011)**

- Cystite simple: monodose ou TTT court 3-5j selon molécule
- Pyélonéphrite simple :
 - 7j si FQ PO avec ou sans FQ IV ou C3G IV initiale (B-III)
 - 10-14j si betalactams
 - 14j si SMX/TMP
- Prostatite : 21j si FQ ou SMX/TMP

Quizz / Infection urinaire

Mme T 68 ans vous consulte car elle présente une pollakiurie et des brûlures mictionnelles depuis 3 jours.

Elle n'a pas de fièvre.

Quelle molécule allez vous privilégier pour le traitement ?

1. **Fosfomycine-trometamol**
2. Pivmecillinam
3. Cotrimoxazole/trimethoprim
4. Ciprofloxacine monodose
5. Ciprofloxacine X2/j
6. Nitrofurane

Quelle sera la durée ?



Mme T, 70 ans vous consulte aux urgences car elle est fébrile depuis 48h et présente des brûlures mictionnelles. elle ne veut pas se faire hospitaliser. Vous décidez de lui faire une injection de Cefotaxime puis de le laisser sortir sous FQ. L'ECBU retrouvera un E coli R amoxicilline.

Quelle sera votre durée de traitement ?

1. **7 jours**
2. 10 jours
3. 14 jours
4. 21 jours
5. > 21 jours

Autres infections : validation récente par les experts

- **Spondylodiscite hors BK, fongique, matériel : 6 semaines**
 - L Bernard et al. Lancet 2014 : [Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial](#) : pas de différence quelque soit le germe
 - Guidelines IDSA 2015. Berbari et al. CID 2015. 6s
- **Infection sur KT hors SA et hors métastases septiques/ thrombose**
(infectiologie.com)
 - France: bactériémie sur KT hors SA et métastase septique négativé en moins de 3 jours, KT ôté : durée 5 à 7j

Conclusion

- Les antibiotiques : en faire un bon usage
- Se donner les moyens d'un diagnostic infectieux précis.
- Respecter les guidelines nationaux et internationaux
- Ré-évaluation de l'antibiothérapie à 72h
 - Savoir stopper l'antibiothérapie en cas d'absence de diagnostic infectieux
 - Savoir dés-escalader
 - Savoir déterminer un objectif de traitement et donc une durée

Merci pour votre attention