

# 12<sup>e</sup>

## Traitement antibiotique : comment diminuer la durée ?

### **Eric Bonnet**

Groupe des Référentiels de la SPILF  
Groupe de Bon Usage des Antibiotiques de la  
SPILF  
Equipe Mobile d'Infectiologie.  
Hôpital Joseph Ducuing  
Clinique Pasteur  
Toulouse


### **Claire Wintenberger**





Groupe des Référentiels de la SPILF  
Service de médecine interne  
CHU Grenoble Alpes

## Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

**Intervenant :** Bonnet/Eric

**Titre :** Diminution de la durée des traitements antibiotiques

 L'orateur ne souhaite pas répondre

-  Consultant ou membre d'un conseil scientifique  OUI  NON
-  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents  OUI  NON
-  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations  OUI  NON
-  Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique  OUI  NON


## Déclarations d'intérêts de 2014 à 2017 – Eric Bonnet





- **Intérêts financiers : aucun**
- **Liens durables ou permanents : aucun**
- **Interventions ponctuelles : oui, Laboratoires MSD, Laboratoires Pfizer, Laboratoires Basilea, Laboratoires Sanofi.**
- **Intérêts indirects : aucun**

## Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

**Intervenant :** Wintenberger Claire

**Titre :** Diminution de la durée des traitements antibiotiques

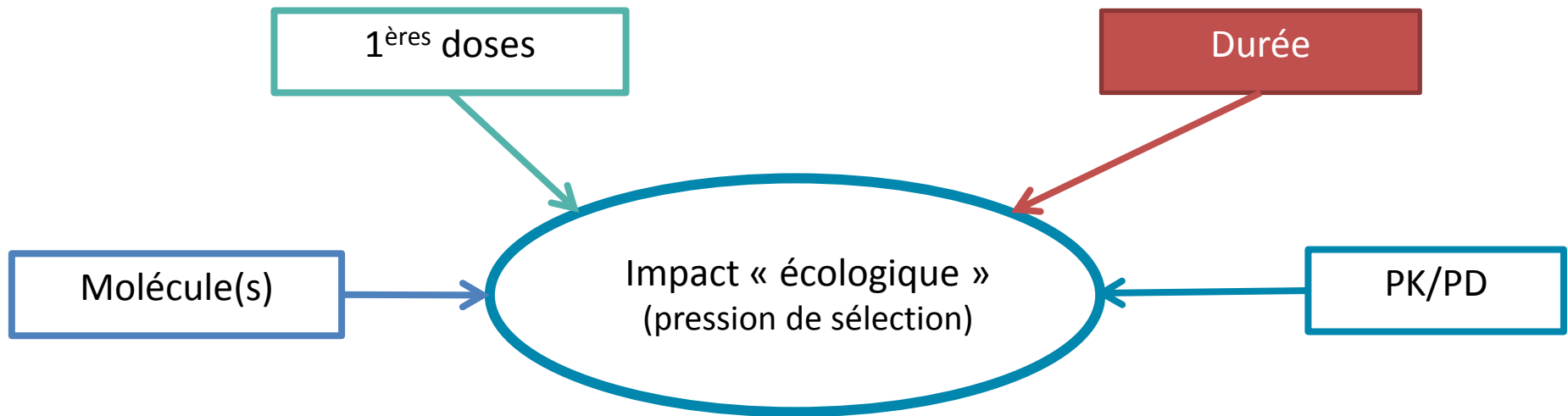
 L'orateur ne souhaite pas répondre

-  Consultant ou membre d'un conseil scientifique  OUI  NON
-  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents  OUI  NON
-  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations Pfizer, Jansen, MSD  OUI  NON
-  Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique  OUI  NON

# Pourquoi s'intéresser à la durée des traitements anti-infectieux ?

- Réduction durée de traitements anti-infectieux
  - Réduction de la **consommation des anti-infectieux**
  - Réduction effets indésirables
  - Réduction coûts
    - Liés au traitement lui-même
    - Liés aux modalités d'administration, surveillance
    - Liés à prolongation durée d'hospitalisation

# Pourquoi s'intéresser à la durée des traitements anti-infectieux ?



# The Maxwell Finland Lecture: For the Duration— Rational Antibiotic Administration in an Era of Antimicrobial Resistance and *Clostridium difficile*

**Louis B. Rice**

Medical Service, Louis Stokes Cleveland Veterans Affairs Medical Center, and Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio

---

Antimicrobial resistance is frequently associated with clinical use of antibiotics. This close association suggests that efforts to manage our use of these potent agents can have an impact on the prevalence of resistance. Unfortunately, one size does not fit all when considering the response of bacterial pathogens to antimicrobial exposure. Measures that may prevent resistance in some species (such as using multiple antibiotics to treat tuberculosis) may exacerbate the problem of resistance in others (such as *Pseudomonas aeruginosa* or *Acinetobacter baumannii*). The simplest approach is to use fewer antibiotics and thereby apply less selective pressure to the prevalent flora. Among available strategies to reduce use, reductions in length of antimicrobial regimens are the safest and are likely to be the most palatable to practicing clinicians. Studies are urgently needed to define minimal lengths of therapy to ensure that efforts at reduced use are safe and effective.



Tous ensemble,  
sauvons  
les antibiotiques

**Les durées de prescription devront être les plus courtes possibles**, comme le rappelle la HAS dans la fiche mémo « Principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours ». **Le groupe de travail recommande d'inscrire une durée unique de prescription, en supprimant la borne haute dans les fourchettes de prescription.** Ainsi, les recommandations ne présenteraient plus une durée de traitement comprise entre 7 et 10 jours, mais uniquement de 7 jours.

**Rapporteurs : Dr Jean CARLET et Pierre LE COZ**

Jun 2015





# HHS Public Access

Author manuscript

*JAMA Intern Med.* Author manuscript; available in PMC 2017 January 12.

Published in final edited form as:

*JAMA Intern Med.* 2016 September 01; 176(9): 1254–1255. doi:10.1001/jamainternmed.2016.3646.

## The New Antibiotic Mantra—“Shorter Is Better”

**Brad Spellberg, MD**

Los Angeles County+University of Southern California Medical Center, Los Angeles; Department of Medicine, Keck School of Medicine at University of Southern California, Los Angeles.

### Table

Infections for Which Short-Course Therapy Has Been Shown to Be Equivalent in Efficacy to Longer Therapy

| Disease   | Treatment, Days |       |
|---|-----------------|-------|
|   | Short           | Long  |
| Community-acquired pneumonia <sup>1-3</sup>                     | 3-5             | 7-10  |
| Nosocomial pneumonia <sup>6,7</sup>                             | ≤8              | 10-15 |
| Pyelonephritis <sup>10</sup>                                    | 5-7             | 10-14 |
| Intraabdominal infection <sup>11</sup>                          | 4               | 10    |
| Acute exacerbation of chronic bronchitis and COPD <sup>12</sup> | ≤5              | ≥7    |
| Acute bacterial sinusitis <sup>13</sup>                         | 5               | 10    |
| Cellulitis <sup>14</sup>  | 5-6             | 10    |
| Chronic osteomyelitis <sup>15</sup>                             | 42              | 84    |

Abbreviation: COPD, chronic obstructive pulmonary disease.



ELSEVIER



CrossMark

Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**

[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France

**EM|consulte**

[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)

---

---

Médecine et  
maladies infectieuses

---

---

Médecine et maladies infectieuses 47 (2017) 92–141

Original article

## Proposal for shorter antibiotic therapies

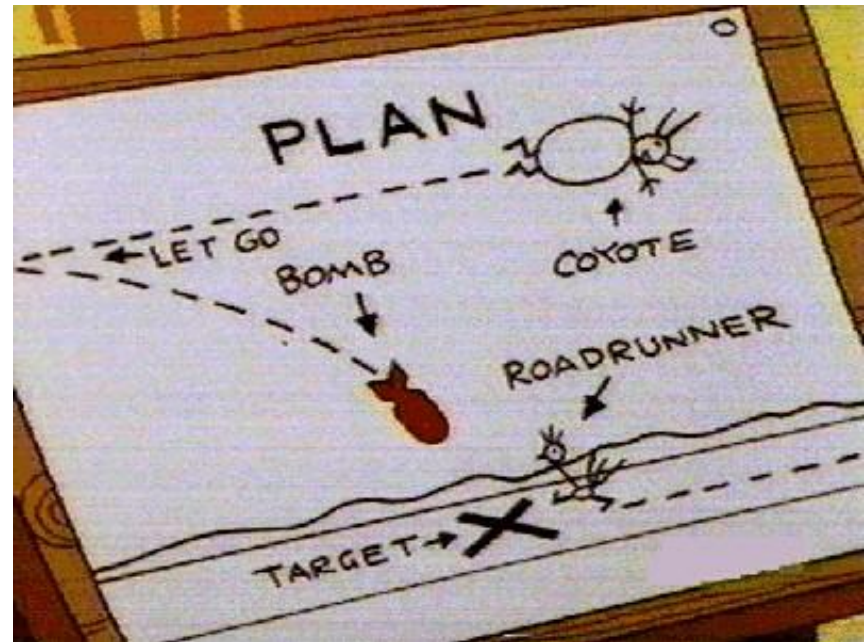
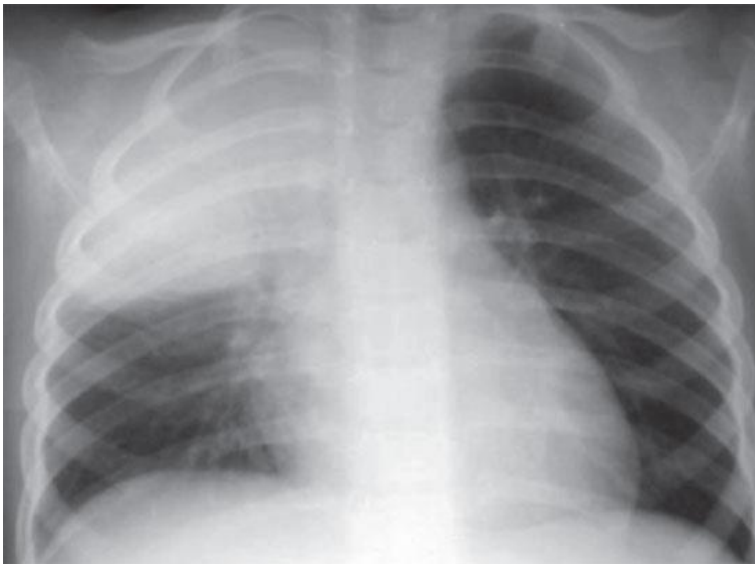
*Propositions pour des antibiothérapies plus courtes*

C. Wintenberger<sup>a</sup>, B. Guery<sup>b</sup>, E. Bonnet<sup>c</sup>, B. Castan<sup>d</sup>, R. Cohen<sup>e</sup>, S. Diamantis<sup>f</sup>, P. Lesprit<sup>g</sup>,  
L. Maulin<sup>h</sup>, Y. Péan<sup>i</sup>, E. Peju<sup>j</sup>, L. Piroth<sup>j</sup>, J.P. Stahl<sup>k</sup>, C. Strady<sup>l</sup>, E. Varon<sup>m</sup>, F. Vuotto<sup>b</sup>,  
R. Gauzit<sup>n,\*</sup>, Recommendation Group of the SPILF

# Pour les plus assidus...

- Nancy 2015...

**José, traité 7 jours (voire 5 jours)**

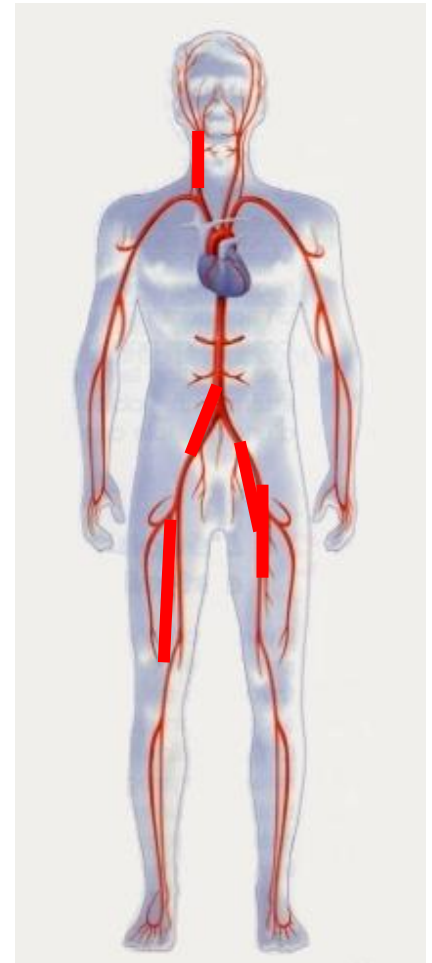


# Pour les plus assidus...

- Nancy 2015...

Jean Pierre dit JP, spécialiste du cumul :

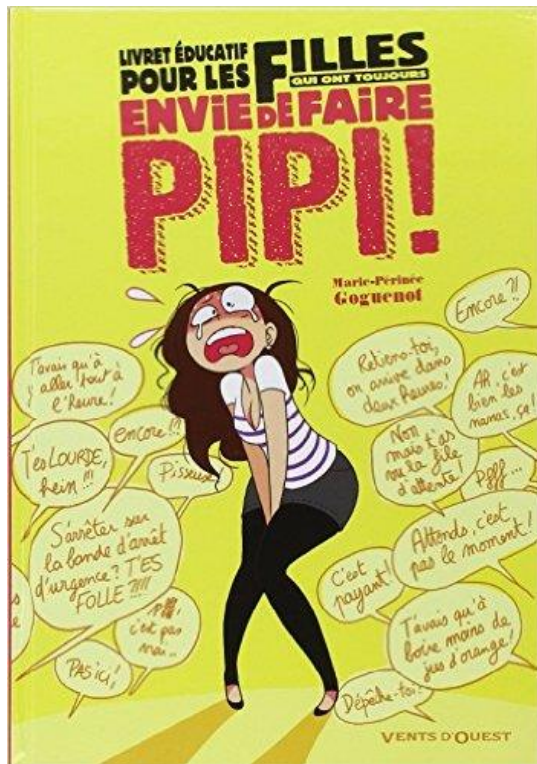
- méningite
- bactériémie
- spondylodiscite
- infection de prothèses vasculaires...



# Version 2017 ?

# Version 2017 ?

- Mme P.



- Mr M.



# Mme P. n°1



- 73 ans
  - HTA, diabète de type 2, insuffisance rénale modérée, arthrose
  - Ttt : IEC, Metformine, bêta-bloquant
  - Prothèse totale de hanche programmée
    - arthrose
  - CBU faite dans le bilan pré-op...
    - *E. coli* BLSE, résistant fluoroquinolones et cotrimoxazole
  - Pas de plainte de la patiente
    - Mais elle vous dit faire des cystites à répétition

# Mme P. n°1



- 73 ans
    - HTA, diabète de type 2, insuffisance rénale modérée, arthrose
    - Ttt : IEC, Metformine, bêta-bloquant
    - Prothèse totale de hanche programmée
      - arthrose
    - CBU faite dans le bilan pré-op...
      - *E. coli* BLSE, résistant fluoroquinolones et cotrimoxazole
    - Pas de plainte de la patiente
      - Mais elle vous dit faire des cystites à répétition
- Votre orthopédiste vous appelle pour connaître la posologie de l'Ertapénem....



# Reducing Antimicrobial Therapy for Asymptomatic Bacteriuria Among Noncatheterized Inpatients: A Proof-of-Concept Study

**Jerome A. Leis,<sup>1,2</sup> Gabriel W. Rebick,<sup>1</sup> Nick Daneman,<sup>1</sup> Wayne L. Gold,<sup>1</sup>  
Susan M. Poutanen,<sup>1,3,4</sup> Pauline Lo,<sup>3</sup> Michael Larocque,<sup>3</sup>  
Kaveh G. Shojania,<sup>2</sup> and Allison McGeer<sup>1,3,4</sup>**

The majority of positive urine cultures from inpatients without an indwelling urinary catheter represent asymptomatic bacteriuria. If you strongly suspect that your patient has developed a urinary tract infection, please call the microbiology laboratory.

# Reducing Antimicrobial Therapy for Asymptomatic Bacteriuria Among Noncatheterized Inpatients: A Proof-of-Concept Study

Jerome A. Leis,<sup>1,2</sup> Gabriel W. Rebick,<sup>1</sup> Nick Daneman,<sup>1</sup> Wayne L. Gold,<sup>1</sup> Susan M. Poutanen,<sup>1,3,4</sup> Pauline Lo,<sup>3</sup> Michael Larocque,<sup>3</sup> Kaveh G. Shojania,<sup>2</sup> and Allison McGeer<sup>1,3,4</sup>

**Table 2. Outcomes Before and After Implementation of Modified Urine Culture Reporting of Noncatheterized Medical and Surgical Inpatients**

| Outcome                 | Baseline        |              | Intervention    |              |
|-------------------------|-----------------|--------------|-----------------|--------------|
|                         | Noncatheterized | Catheterized | Noncatheterized | Catheterized |
| Outcome measure         |                 |              |                 |              |
| ASB treatment rate      | 15/31 (48)      | 11/26 (42)   | 4/33 (12)       | 18/44 (41)   |
| Process measures        |                 |              |                 |              |
| Total cultures reported | 37/37 (100)     | 28/28 (100)  | 5/37 (14)       | 49/49 (100)  |
| Labeling accuracy       | 35/37 (95)      | 25/28 (89)   | 37/37 (100)     | 41/49 (84)   |
| Unintended consequences |                 |              |                 |              |
| Calls to laboratory     | 0 (0)           | 0 (0)        | 5/37 (14)       | 1/49 (2)     |
| Untreated UTI           | 1/37 (3)        | 1/28 (4)     | 0 (0)           | 0 (0)        |
| Sepsis                  | 0 (0)           | 1/28 (4)     | 0 (0)           | 1/49 (2)     |

Data are presented as No. (%).

Abbreviations: ASB, asymptomatic bacteriuria; UTI, urinary tract infection.

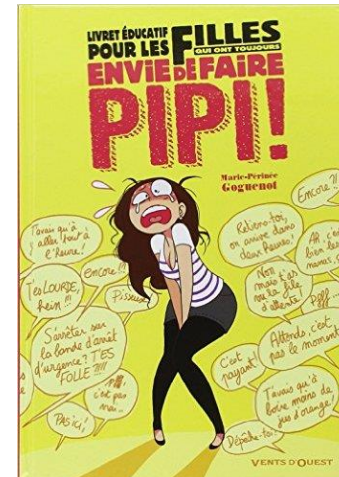
## **Révision des recommandations de bonne pratique pour la prise en charge et la prévention des Infections Urinaires Associées aux Soins (IUAS) de l'adulte**

**R.25. Il est recommandé de ne pas dépister et de ne pas traiter les colonisations urinaires avant arthroplastie réglée de hanche ou de genou (D-II).**

**R.26. Il est recommandé de ne pas dépister et de ne pas traiter les colonisations urinaires avant chirurgie cardio-vasculaire (D-III).**

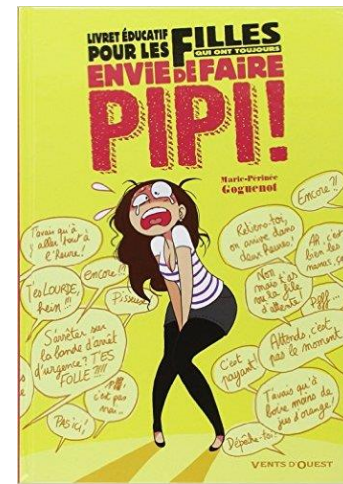
# Mme P. n°2

- 27 ans
  - Pas d'ATCD
  - Pas de traitement
  - Depuis 12 heures : brûlures mictionnelles, urgenturie, fièvre, frissons
  - Examen clinique :
    - TA 120/80 mmHg, FC 120/min, T° 39°5
    - Douleur lombaire gauche à la percussion
  - BU : leuco +++ nitrites ++



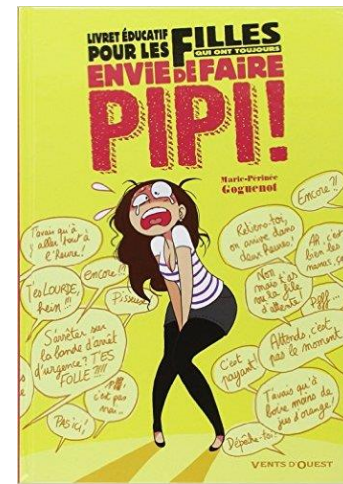
# Mme P. n°2

- 27 ans
    - Pas d'ATCD
    - Pas de traitement
    - Depuis 12 heures : brûlures mictionnelles, urgenturie, fièvre, frissons
    - Examen clinique :
      - TA 120/80 mmHg, FC 120/min, T° 39°5
      - Douleur lombaire gauche à la percussion
    - BU : leuco +++ nitrites ++
- Vous faites le diagnostic de pyélonéphrite aiguë gauche



# Mme P. n°2

- 27 ans
    - Pas d'ATCD
    - Pas de traitement
    - Depuis 12 heures : brûlures mictionnelles, urgenturie, fièvre, frissons
    - Examen clinique :
      - TA 120/80 mmHg, FC 120/min, T° 39°5
      - Douleur lombaire gauche à la percussion
    - BU : leuco +++ nitrites ++
- Vous faites le diagnostic de pyélonéphrite aiguë gauche
- Simple
  - Sans signe de gravité
- Traitement probabiliste proposé : C3G IV

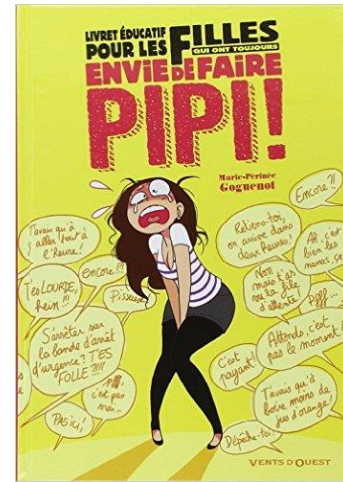


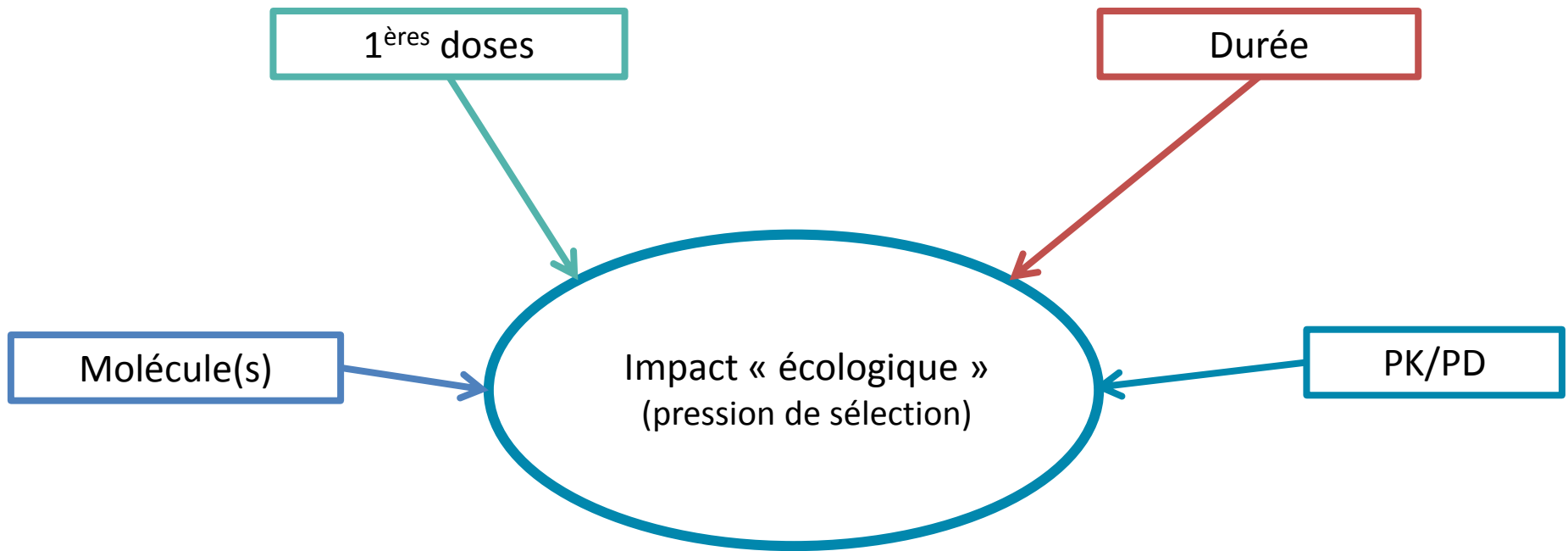
# Mme P. n°2

- À 48h : évolution favorable
  - CBU : *E. coli* multisensible

→ Relais antibiotique ?

→ Durée ?







# Quelle molécule ?

Diagnostic et antibiothérapie  
des infections urinaires bactériennes  
communautaires de l'adulte

SPILF 2015

Mise au point

Texte court

## Traitement de relais

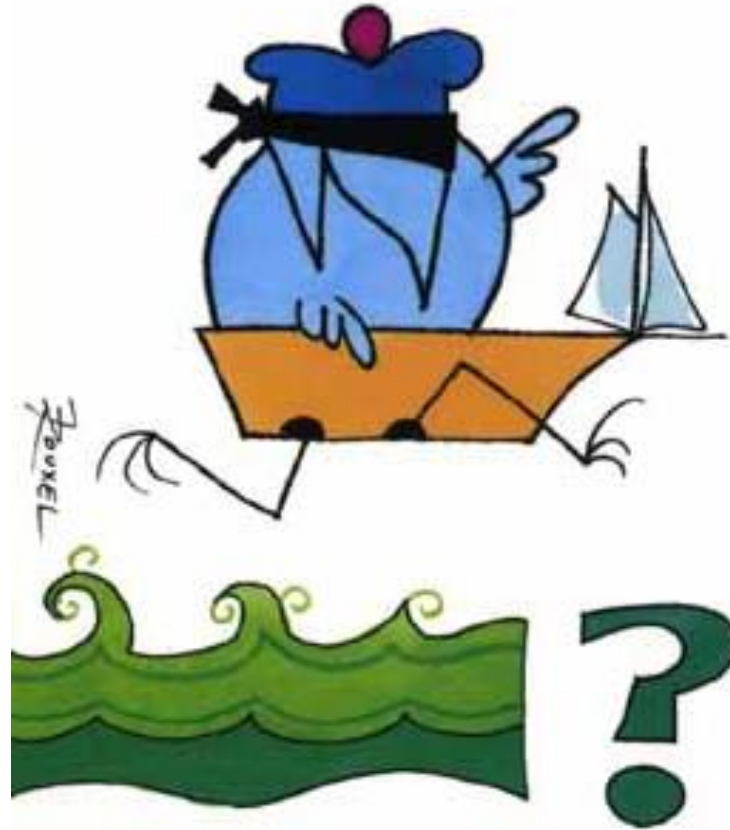
Le relais doit être adapté aux résultats de l'antibiogramme.

En l'absence de BLSE, les antibiotiques proposés sont (par ordre alphabétique) :

- amoxicilline (à privilégier sur souche sensible)
- amoxicilline + acide clavulanique,
- céfixime,
- fluoroquinolone (ciprofloxacine, lévofloxacine ou ofloxacine),
- TMP-SMX.

# Quelle durée ?

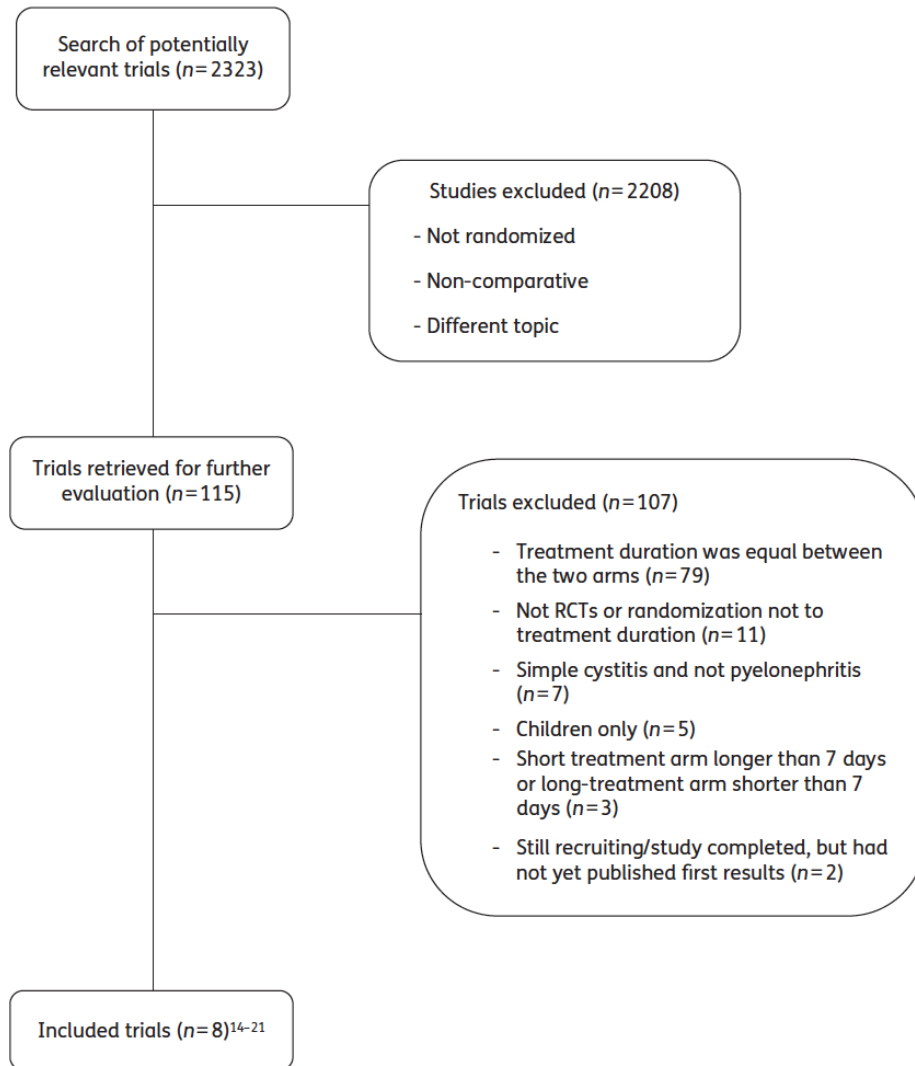
Les devises Shadok



QUAND ON NE SAIT PAS DÙ L'ON VA,  
IL FAUT Y ALLER !!...  
... ET LE PLUS VITE POSSIBLE.

## Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection— 7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Noa Eliakim-Raz<sup>1,2\*</sup>, Dafna Yahav<sup>2,3</sup>, Mical Paul<sup>2,3</sup> and Leonard Leibovici<sup>1,2</sup>



**Table 1.** Summary of clinical trials on treatment duration for pyelonephritis 1980–2012

| Study                        | Location         | Intervention assessed   | Number of patients | Hospital (H) or community (C) setting | Diabetic (%) | Men (%) | Urogenital abnormalities (%) | Bacteraemic (%) | Follow-up duration after end of treatment (days) | Sponsor                               | Allocation generation, concealment and blinding <sup>a</sup> |
|------------------------------|------------------|---|--------------------|---------------------------------------|--------------|---------|------------------------------|-----------------|--|---------------------------------------|--|
| Sandberg 2012 <sup>14</sup>  | MC, Sweden       | ciprofloxacin + placebo 500 mg×2/day 7 days versus ciprofloxacin 500 mg×2/day 14 days   | 248                | H+C                                   | 5.77         | 0       | 3                            | 26              | 42-63  | academic, drugs provided by Bayer     | A,A,DB   |
| Peterson 2008 <sup>15</sup>  | MC, USA          | levofloxacin + placebo 750 mg ×1/day 5 days versus ciprofloxacin 400/500 mg×2/day 10 days   | 1109               | H+C                                   | NS           | 39      | 11                           | 3               | 38-45  | Ortho-McNeil Janssen (levofloxacin)   | A,A,DB   |
| Klausner 2007 <sup>16</sup>  | MC, USA          | levofloxacin + placebo 750 mg ×1/day (and another dose of placebo, ×2/day all together) 5 days versus ciprofloxacin 400 mg×2/day 10 days  | 311                | H+C                                   | NS           | 3.8     | 19.6                         | 7.7             | 38-45  | Ortho-McNeil Janssen (levofloxacin)   | A,A,DB   |
| Talan 2000 <sup>17</sup>     | MC, USA          | ciprofloxacin + placebo 500 mg×2/day 7 days versus trimethoprim/sulfamethoxazole 160/800 mg×2/day 14 days   | 378                | C                                     | NS           | 0       | NS                           | 5.4             | 22-48  | Bayer Pharmaceuticals (ciprofloxacin) | B,B,DB   |
| Mensa 1999 <sup>18</sup>     | Barcelona, Spain | ceftriaxone + cefixime 1 g iv/400 mg po×1/day 7 days versus ceftriaxone + cefixime 1 g iv/400 mg po×1/day 14 days   | 304                | H                                     | NS           | NS      | NS                           | 29              | 28-42  | NS                                    | B,B,NS   |
| De Gier 1995 <sup>19</sup>   | MC, Netherlands  | Fleroxacin 400 mg×1/day 7 days versus fleroxacin 400 mg×1/day 14 days   | 54                 | H                                     | 29.63        | 33.3    | 50                           | NS              | 28-42  | Hoffmann La Roche                     | B,B,OL   |
| Jernelius 1988 <sup>20</sup> | Sweden           | pivampicillin 0.25 g/pivmecillinam 0.2 g + placebo 2 tab×3/day 7 days versus pivampicillin 0.25 g/pivmecillinam 0.2 g 2 tab—7 days, 1 tab 8–21 days ×3/day 21 days                                      | 77                 | H+C                                   | 9.84         | 31      | 44                           | 14              | 6 months   | Leo Pharmaceutical                    | A,B,DB   |
| Ode 1980 <sup>21</sup>       | Sweden           | Ampicillin 10 g×3 for 3 days, ×2 for 4 days (7 days) versus day 1–3 ampicillin, day 4–7 pivampicillin, day 8 end pivampicillin, 2 g (iv ampicillin) ×4/day, 0.35 g (po pivampicillin)×3/day for 6 weeks | 42                 | H                                     | NS           | 11      | NS                           | NM              | 189  | NS                                    | B,B,OL   |

iv, intravenous; MC, multicentre; NS, not specified; po, oral; tab, tablet.

<sup>a</sup>The first letter is a grade for the quality of allocation generation, and the second letter is a grade for the quality of allocation concealment. Both are graded A for adequate, B for unclear or unknown methods. DB, double blind; OL, open label.

**Table 1.** Summary of clinical trials on treatment duration for pyelonephritis 1980–2012

| Study                        | Location         | Intervention assessed   | Number of patients | Hospital (H) or community (C) setting | Diabetic (%) | Men (%) | Urogenital abnormalities (%) | Bacteraemic (%) | Follow-up duration after end of treatment (days) | Sponsor                               | Allocation generation, concealment and blinding <sup>a</sup> |
|------------------------------|------------------|---|--------------------|---------------------------------------|--------------|---------|------------------------------|-----------------|--|---------------------------------------|--|
| Sandberg 2012 <sup>14</sup>  | MC, Sweden       | ciprofloxacin + placebo 500 mg × 2/day 7 days versus ciprofloxacin 500 mg × 2/day 14 days   | 248                | H+C                                   | 5.77         | 0       | 3                            | 26              | 42-63  | academic, drugs provided by Bayer     | A,A,DB   |
| Peterson 2008 <sup>15</sup>  | MC, USA          | levofloxacin + placebo 750 mg × 1/day 5 days versus ciprofloxacin 400/500 mg × 2/day 10 days  | 1109               | H+C                                   | NS           | 39      | 11                           | 3               | 38-45  | Ortho-McNeil Janssen (levofloxacin)   | A,A,DB   |
| Klausner 2007 <sup>16</sup>  | MC, USA          | levofloxacin + placebo 750 mg × 1/day (and another dose of placebo, × 2/day all together) 5 days versus ciprofloxacin 400 mg × 2/day 10 days  | 311                | H+C                                   | NS           | 3.8     | 19.6                         | 7.7             | 38-45  | Ortho-McNeil Janssen (levofloxacin)   | A,A,DB   |
| Talan 2000 <sup>17</sup>     | MC, USA          | ciprofloxacin + placebo 500 mg × 2/day 7 days versus trimethoprim/sulfamethoxazole 160/800 mg × 2/day 14 days   | 378                | C                                     | NS           | 0       | NS                           | 5.4             | 22-48  | Bayer Pharmaceuticals (ciprofloxacin) | B,B,DB   |
| Mensa 1999 <sup>18</sup>     | Barcelona, Spain | ceftriaxone + cefixime 1 g iv/400 mg po × 1/day 7 days versus ceftriaxone + cefixime 1 g iv/400 mg po × 1/day 14 days   | 304                | H                                     | NS           | NS      | NS                           | 29              | 28-42  | NS                                    | B,B,NS   |
| De Gier 1995 <sup>19</sup>   | MC, Netherlands  | Fleroxacin 400 mg × 1/day 7 days versus fleroxacin 400 mg × 1/day 14 days   | 54                 | H                                     | 29.63        | 33.3    | 50                           | NS              | 28-42  | Hoffmann La Roche                     | B,B,OL   |
| Jernelius 1988 <sup>20</sup> | Sweden           | pivampicillin 0.25 g/pivmecillinam 0.2 g + placebo 2 tab × 3/day 7 days versus pivampicillin 0.25 g/pivmecillinam 0.2 g 2 tab—7 days, 1 tab 8–21 days × 3/day 21 days   | 77                 | H+C                                   | 9.84         | 31      | 44                           | 14              | 6 months   | Leo Pharmaceutical                    | A,B,DB   |
| Ode 1980 <sup>21</sup>       | Sweden           | Ampicillin 10 g × 3 for 3 days, × 2 for 4 days (7 days) versus day 1–3 ampicillin, day 4–7 ampicillin or pivampicillin, day 8 end pivampicillin, 2 g (iv ampicillin) × 4/day, 0.35 g (po pivampicillin) × 3/day for 6 weeks | 42                 | H                                     | NS           | 11      | NS                           | NM              | 189  | NS                                    | B,B,OL   |

iv, intravenous; MC, multicentre; NS, not specified; po, oral; tab, tablet.

<sup>a</sup>The first letter is a grade for the quality of allocation generation, and the second letter is a grade for the quality of allocation concealment. Both are graded A for adequate, B for unclear or unknown methods. DB, double blind; OL, open label.

**Table 1.** Summary of clinical trials on treatment duration for pyelonephritis 1980–2012

| Study                        | Location         | Intervention assessed   | Number of patients | Hospital (H) or community (C) setting | Diabetic (%) | Men (%) | Urogenital abnormalities (%) | Bacteraemic (%) | Follow-up duration after end of treatment (days) | Sponsor                               | Allocation generation, concealment and blinding <sup>a</sup> |
|------------------------------|------------------|---|--------------------|---------------------------------------|--------------|---------|------------------------------|-----------------|--|---------------------------------------|--|
| Sandberg 2012 <sup>14</sup>  | MC, Sweden       | ciprofloxacin + placebo 500 mg×2/day 7 days versus ciprofloxacin 500 mg×2/day 14 days   | 248                | H+C                                   | 5.77         | 0       | 3                            | 26              | 42-63  | academic, drugs provided by Bayer     | A,A,DB   |
| Peterson 2008 <sup>15</sup>  | MC, USA          | levofloxacin + placebo 750 mg ×1/day 5 days versus ciprofloxacin 400/500 mg×2/day 10 days   | 1109               | H+C                                   | NS           | 39      | 11                           | 3               | 38-45  | Ortho-McNeil Janssen (levofloxacin)   | A,A,DB   |
| Klausner 2007 <sup>16</sup>  | MC, USA          | levofloxacin + placebo 750 mg ×1/day (and another dose of placebo, ×2/day all together) 5 days versus ciprofloxacin 400 mg×2/day 10 days  | 311                | H+C                                   | NS           | 3.8     | 19.6                         | 7.7             | 38-45  | Ortho-McNeil Janssen (levofloxacin)   | A,A,DB   |
| Talan 2000 <sup>17</sup>     | MC, USA          | ciprofloxacin + placebo 500 mg×2/day 7 days versus trimethoprim/sulfamethoxazole 160/800 mg×2/day 14 days   | 378                | C                                     | NS           | 0       | NS                           | 5.4             | 22-48  | Bayer Pharmaceuticals (ciprofloxacin) | B,B,DB   |
| Mensa 1999 <sup>18</sup>     | Barcelona, Spain | ceftriaxone + cefixime 1 g iv/400 mg po×1/day 7 days versus ceftriaxone + cefixime 1 g iv/400 mg po×1/day 14 days   | 304                | H                                     | NS           | NS      | NS                           | 29              | 28-42  | NS                                    | B,B,NS   |
| De Gier 1995 <sup>19</sup>   | MC, Netherlands  | Fleroxacin 400 mg×1/day 7 days versus fleroxacin 400 mg×1/day 14 days   | 54                 | H                                     | 29.63        | 33.3    | 50                           | NS              | 28-42  | Hoffmann La Roche                     | B,B,OL   |
| Jernelius 1988 <sup>20</sup> | Sweden           | pivampicillin 0.25 g/pivmecillinam 0.2 g + placebo 2 tab×3/day 7 days versus pivampicillin 0.25 g/pivmecillinam 0.2 g 2 tab—7 days, 1 tab 8–21 days ×3/day 21 days  | 77                 | H+C                                   | 9.84         | 31      | 44                           | 14              | 6 months   | Leo Pharmaceutical                    | A,B,DB   |
| Ode 1980 <sup>21</sup>       | Sweden           | Ampicillin 10 g×3 for 3 days, ×2 for 4 days (7 days) versus day 1–3 ampicillin, day 4–7 ampicillin or pivampicillin, day 8 end pivampicillin, 2 g (iv ampicillin) ×4/day, 0.35 g (po pivampicillin)×3/day for 6 weeks | 42                 | H                                     | NS           | 11      | NS                           | NM              | 189  | NS                                    | B,B,OL   |

iv, intravenous; MC, multicentre; NS, not specified; po, oral; tab, tablet.

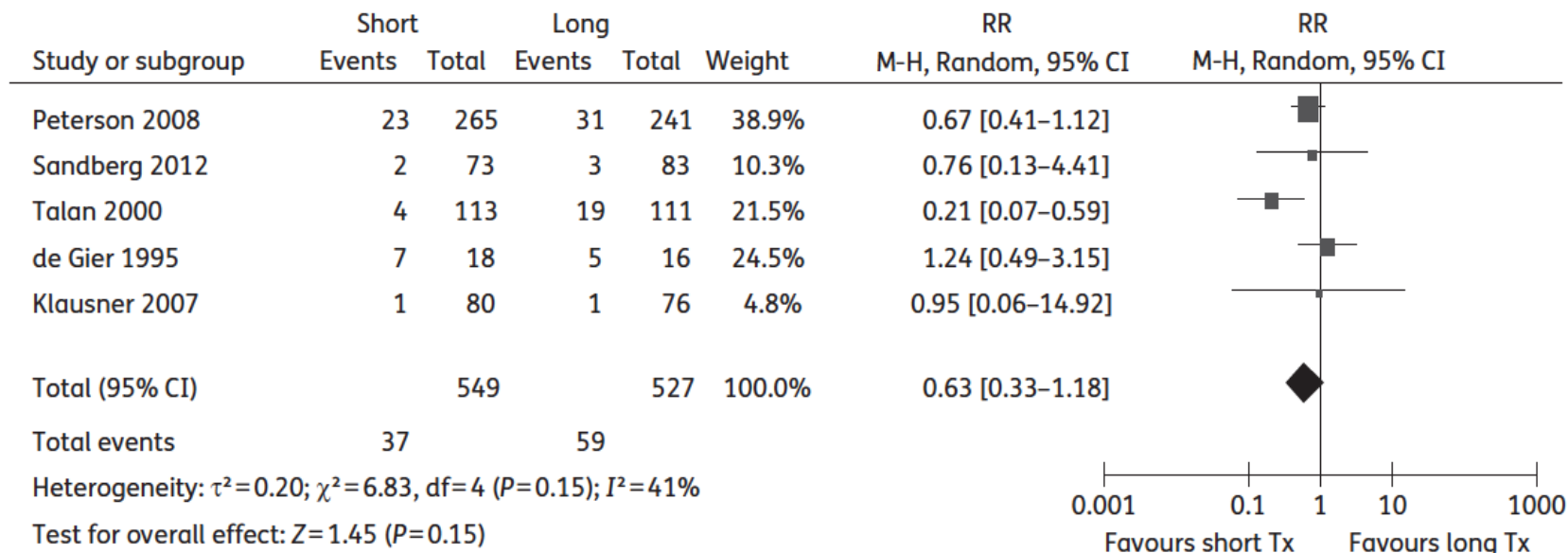
<sup>a</sup>The first letter is a grade for the quality of allocation generation, and the second letter is a grade for the quality of allocation concealment. Both are graded A for adequate, B for unclear or unknown methods. DB, double blind; OL, open label.

**Table 1.** Summary of clinical trials on treatment duration for pyelonephritis 1980–2012

| Study                        | Location         | Intervention assessed   | Number of patients | Hospital (H) or community (C) setting | Diabetic (%) | Urogenital abnormalities |      |                 | Follow-up duration after end of treatment (days) | Sponsor                               | Allocation generation, concealment and blinding <sup>a</sup> |
|------------------------------|------------------|---|--------------------|---------------------------------------|--------------|--------------------------|------|-----------------|--|---------------------------------------|--|
|                              |                  |   |                    |                                       |              | Men (%)                  | (%)  | Bacteraemic (%) |  |                                       |  |
| Sandberg 2012 <sup>14</sup>  | MC, Sweden       | ciprofloxacin + placebo 500 mg×2/day 7 days versus ciprofloxacin 500 mg×2/day 14 days   | 248                | H+C                                   | 5.77         | 0                        | 3    | 26              | 42-63  | academic, drugs provided by Bayer     | A,A,DB   |
| Peterson 2008 <sup>15</sup>  | MC, USA          | levofloxacin + placebo 750 mg ×1/day 5 days versus ciprofloxacin 400/500 mg×2/day 10 days   | 1109               | H+C                                   | NS           | 39                       | 11   | 3               | 38-45  | Ortho-McNeil Janssen (levofloxacin)   | A,A,DB   |
| Klausner 2007 <sup>16</sup>  | MC, USA          | levofloxacin + placebo 750 mg ×1/day (and another dose of placebo, ×2/day all together) 5 days versus ciprofloxacin 400 mg×2/day 10 days  | 311                | H+C                                   | NS           | 3.8                      | 19.6 | 7.7             | 38-45  | Ortho-McNeil Janssen (levofloxacin)   | A,A,DB   |
| Talan 2000 <sup>17</sup>     | MC, USA          | ciprofloxacin + placebo 500 mg×2/day 7 days versus trimethoprim/sulfamethoxazole 160/800 mg×2/day 14 days   | 378                | C                                     | NS           | 0                        | NS   | 5.4             | 22-48  | Bayer Pharmaceuticals (ciprofloxacin) | B,B,DB   |
| Mensa 1999 <sup>18</sup>     | Barcelona, Spain | ceftriaxone + cefixime 1 g iv/ 400 mg po×1/day 7 days versus ceftriaxone + cefixime 1 g iv/ 400 mg po×1/day 14 days   | 304                | H                                     | NS           | NS                       | NS   | 29              | 28-42  | NS                                    | B,B,NS   |
| De Gier 1995 <sup>19</sup>   | MC, Netherlands  | Fleroxacin 400 mg×1/day 7 days versus fleroxacin 400 mg×1/day 14 days   | 54                 | H                                     | 29.63        | 33.3                     | 50   | NS              | 28-42  | Hoffmann La Roche                     | B,B,OL   |
| Jernelius 1988 <sup>20</sup> | Sweden           | pivampicillin 0.25 g/pivmecillinam 0.2 g + placebo 2 tab×3/day 7 days versus pivampicillin 0.25 g/pivmecillinam 0.2 g 2 tab—7 days, 1 tab 8–21 days ×3/day 21 days                                      | 77                 | H+C                                   | 9.84         | 31                       | 44   | 14              | 6 months   | Leo Pharmaceutical                    | A,B,DB   |
| Ode 1980 <sup>21</sup>       | Sweden           | Ampicillin 10 g×3 for 3 days, ×2 for 4 days (7 days) versus day 1–3 ampicillin, day 4–7 pivampicillin, day 8 end pivampicillin, 2 g (iv ampicillin) ×4/day, 0.35 g (po pivampicillin)×3/day for 6 weeks | 42                 | H                                     | NS           | 11                       | NS   | NM              | 189  | NS                                    | B,B,OL   |

iv, intravenous; MC, multicentre; NS, not specified; po, oral; tab, tablet.

<sup>a</sup>The first letter is a grade for the quality of allocation generation, and the second letter is a grade for the quality of allocation concealment. Both are graded A for adequate, B for unclear or unknown methods. DB, double blind; OL, open label.



**Figure 2.** Clinical failure at EOT in patients treated for pyelonephritis, comparing short versus long treatment. EOT was defined as a lack of resolution of fever or signs and symptoms of UTI, or antibiotic modification at the end of the long-treatment arm. Clinical failure was significantly lower in the short-treatment arm. Studies are identified by the name of the first author and year of publication. FE meta-analysis was used for estimation of combined RR (95% CI). The diamond indicates the overall summary estimate for the analysis. Tx, treatment; M-H, Mantel-Haenszel.

- Pas de différence
  - Bactériémies
  - Comparaison études FQ
- ATTENTION :
  - Patients avec anomalies du tractus urogénital



## Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection— 7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Noa Eliakim-Raz<sup>1,2\*</sup>, Dafna Yahav<sup>2,3</sup>, Mical Paul<sup>2,3</sup> and Leonard Leibovici<sup>1,2</sup>

**Table 3.** Summary of outcomes

| Outcome                         | RR (95% CI short versus long arm), heterogeneity<br><i>I</i> <sup>2</sup> (%) |                       | No. of patients EOT, no. of studies EOT/no.<br>of patients EOF, no. of studies EOF |
|---------------------------------|---|-----------------------|--|
|                                 | EOT   | EOF                   |  |
| <b>Clinical failure</b>         |   |                       |  |
| 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  |
| <b>Microbiological failure</b>  |   |                       |  |
| 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.

# W Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: a randomised, open-label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial

Torsten Sandberg, Gunilla Skoog, Anna Bornefalk Hermansson, Gunnar Kahlmeter, Nils Kuylenstierna, Anders Lannergård, Gisela Otto, Bo Settergren, Gunilla Stridh Ekman

Lancet 2012; 380: 484–90

|  | Ciprofloxacin for 7 days (n=73) | Ciprofloxacin for 14 days (n=83) |
|--|---------------------------------|----------------------------------|
| Age (years)  | 46 (27–62)                      | 41 (23–58)                       |
| Recurrent urinary tract infections                 | 11 (15%)                        | 10 (12%)                         |
| Complicated urinary tract infections               | 4 (5%)                          | 10 (12%)                         |
| Diabetes mellitus                                  | 2 (3%)                          | 7 (8%)                           |
| Temperature (°C)                                   | 39.2 (38.7–39.7)                | 39.0 (38.5–39.6)                 |
| Flank pain or costovertebral angle tenderness      | 69 (95%)                        | 79 (95%)                         |
| Serum CRP concentrations (mg/L)                    | 100 (56–199)                    | 125 (68–227)                     |
| Pyuria   | 70 (96%)                        | 78 (94%)                         |
| Bacteria isolated from pretreatment urine cultures |                                 |                                  |
| <i>Escherichia coli</i>                            | 64 (88%)                        | 79 (95%)                         |
| <i>Staphylococcus saprophyticus</i>                | 3 (4%)                          | 1 (1%)                           |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                       | 3 (4%)                          | 0                                |
| Others   | 3 (4%)                          | 3 (4%)                           |
| Positive blood culture                             | 16 (22%)                        | 26 (32%)*                        |
| Initial intravenous dose(s) of ciprofloxacin       | 14 (19%)                        | 11 (13%)                         |

Data are number (%) or median (IQR). All blood cultures grew *Escherichia coli*. \*Blood cultures missing for one patient.

**Table 2: Baseline characteristics of the per-protocol population**

# W Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: a randomised, open-label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial

Torsten Sandberg, Gunilla Skoog, Anna Bornefalk Hermansson, Gunnar Kahlmeter, Nils Kuylenstierna, Anders Lannergård, Gisela Otto, Bo Settergren, Gunilla Stridh Ekman

*Lancet* 2012; 380: 484-90

|   | Ciprofloxacin<br>for 7 days | Ciprofloxacin<br>for 14 days | Difference<br>(90% CI) | Non-inferiority<br>test p value |
|---|-----------------------------|------------------------------|------------------------|---------------------------------|
| Short-term efficacy   | 73                          | 83                           |                        |                                 |
| Cure  | 71 (97%)                    | 80 (96%)                     | -0.9%<br>(-6.5 to 4.8) | 0.004                           |
| Clinical failure or recurrent<br>symptomatic urinary tract infections | 2 (3%)                      | 3 (4%)                       | ..                     |                                 |
| Cumulative efficacy   | 73                          | 84                           |                        |                                 |
| Cure  | 68 (93%)                    | 78 (93%)                     | -0.3%<br>(-7.4 to 7.2) | 0.015                           |
| Clinical failure or recurrent<br>symptomatic urinary tract infections | 5 (7%)                      | 6 (7%)                       | ..                     |                                 |

Data are number (%), unless otherwise indicated.

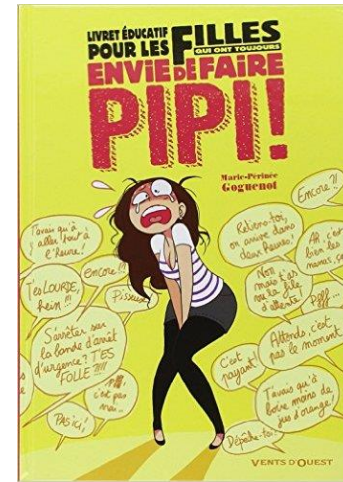
**Table 3: Clinical outcomes in the per-protocol population**

# Et pour Mme P. n°2 ?

- À 48h : évolution favorable
  - CBU : *E. coli* multisensible

→ Relais antibiotique ?

→ Durée ?



**Diagnostic et antibiothérapie  
des infections urinaires bactériennes  
communautaires de l'adulte**

SPILF 2015

## Traitement de relais

Le relais doit être adapté aux résultats de l'antibiogramme.

En l'absence de BLSE, les antibiotiques proposés sont (par ordre alphabétique) :

- amoxicilline (à privilégier sur souche sensible)
- amoxicilline + acide clavulanique,
- céfixime,
- fluoroquinolone (ciprofloxacin, lévofloxacin ou ofloxacin),
- TMP-SMX.

Mise au point

Texte court

## Durée de traitement

La pharmacocinétique favorable des C3G injectables permet de proposer un traitement de 7 jours pour un schéma comportant successivement une C3G injectable puis une fluoroquinolone per os [Accord professionnel]. Pour la même raison, 7 jours sont suffisants pour les traitements par bêta-lactamines injectables (C3G, aztréonam, pénicilline +/- inhibiteur) lorsque la molécule est maintenue exclusivement par voie parentérale (essentiellement dans des situations de multirésistance ou d'allergie grave relevant de l'aztréonam) [Accord professionnel].

Dans les rares cas où les aminosides sont prescrits en monothérapie, une durée de 5 à 7 jours est justifiée par de petites séries cliniques (IV-C).

En cas de traitement par fluoroquinolone (d'emblée ou en relais) (I-A), ou de traitement poursuivi par bêta-lactamine injectable, la durée totale de traitement est de 7 jours [Accord professionnel].

Dans les autres situations, la durée de traitement est de 10 à 14 jours (II-B).

Original article

## Proposal for shorter antibiotic therapies

*Propositions pour des antibiothérapies plus courtes*

C. Wintenberger<sup>d</sup>, B. Guery<sup>b</sup>, E. Bonnet<sup>c</sup>, B. Castan<sup>d</sup>, R. Cohen<sup>e</sup>, S. Diamantis<sup>f</sup>, P. Lesprit<sup>g</sup>,  
L. Maulin<sup>h</sup>, Y. Péan<sup>i</sup>, E. Peju<sup>j</sup>, L. Piroth<sup>l</sup>, J.P. Stahl<sup>k</sup>, C. Strady<sup>l</sup>, E. Varon<sup>m</sup>, F. Vuotto<sup>b</sup>,  
R. Gauzit<sup>n,\*</sup>, Recommendation Group of the SPILF

## Suggested treatment durations:

- 1 day (single-dose): acute uncomplicated cystitis (fosfomycin-trometamol);
- 3 days: catheter-related acute cystitis;
- 5 days:
  - acute uncomplicated cystitis (pivmecillinam or nitrofurantoin),
  - acute cystitis at risk of complications or healthcare-associated acute cystitis (co-trimoxazole or fluoroquinolones);
- 7 days:
  - acute cystitis at risk of complications or healthcare-associated acute cystitis (antibiotics other than co-trimoxazole or fluoroquinolones),
  - acute pyelonephritis (fluoroquinolone or injectable beta-lactam);
- 10 days: severe acute pyelonephritis and/or at risk of complications and/or healthcare-associated and/or antibiotics other than fluoroquinolone or injectable beta-lactam;

# Mme P. n°3



- Mme P. n°2 à l'hôpital suite à accouchement par césarienne, SAD.
  - 27 ans
    - Pas d'ATCD
    - Pas de traitement
    - Brulures mictionnelles, urgenturie, fièvre, frissons
    - Examen clinique :
      - TA 120/80 mmHg, FC 120/min, T° 39°5
      - Douleur lombaire gauche à la percussion
    - BU : leuco +++ nitrites ++
- Vous faites le diagnostic de pyélonéphrite aiguë gauche

# Mme P. n°3



- Mme P. n°2 à l'hôpital suite à accouchement par césarienne, SAD.
  - 27 ans
    - Pas d'ATCD
    - Pas de traitement
    - Brulures mictionnelles, urgenturie, fièvre, frissons
    - Examen clinique :
      - TA 120/80 mmHg, FC 120/min, T° 39°5
      - Douleur lombaire gauche à la percussion
    - ~~BU : leuco +++ nitrites ++~~
- Vous faites le diagnostic de pyélonéphrite aiguë gauche



# Mme P. n°3



- Mme P. n°2 à l'hôpital suite à accouchement par césarienne, SAD.
  - À 48h
    - SAD enlevée
    - Évolution favorable
    - CBU : *E. coli* sensible
- Durée de traitement ?

# Mme P. n°3



- Mme P. n°2 à l'hôpital suite à accouchement par césarienne, SAD.
  - À 48h
    - SAD enlevée
    - Évolution favorable
    - CBU : *E. coli* sensible
- Durée de traitement ?
- PNA gauche associée aux soins

## Révision des recommandations de bonne pratique pour la prise en charge et la prévention des Infections Urinaires Associées aux Soins (IUAS) de l'adulte

**R.51. Il est recommandé de traiter 5 à 7 jours les cystites associées aux soins (B-III).**

**R.52. Un traitement de 3 jours seulement peut être envisagé en cas de cystite chez la femme de moins de 75 ans en l'absence de critère de fragilité et en cas d'amélioration des signes après ablation de la sonde vésicale (B-III).**

**R.53. Il est recommandé de traiter 10 jours les pyélonéphrites ou orchidididymites associées aux soins (B-III).**

**R.54. Il est recommandé de traiter 14 jours les prostatites associées aux soins (B-III).**

## Révision des recommandations de bonne pratique pour la prise en charge et la prévention des Infections Urinaires Associées aux Soins (IUAS) de l'adulte

**R.51. Il est recommandé de traiter 5 à 7 jours les cystites associées aux soins (B-III).**

**R.52. Un traitement de 3 jours seulement peut être envisagé en cas de cystite chez la femme de moins de 75 ans en l'absence de critère de fragilité et en cas d'amélioration des signes après ablation de la sonde vésicale (B-III).**

**R.53. Il est recommandé de traiter 10 jours les pyélonéphrites ou orchio-épididymites associées aux soins (B-III).**

**R.54. Il est recommandé de traiter 14 jours les prostatites associées aux soins (B-III).**

### Force de la recommandation

- A Il est fortement recommandé de faire ..
- B Il est recommandé de faire .....
- C Il est possible de faire ou de ne pas faire
- D Il est recommandé de ne pas faire
- E Il est fortement recommandé de ne pas faire

### Niveau de preuve

- I Au moins un essai randomisé de bonne qualité
- II Au moins un essai non randomisé, ou une étude de cohorte, ou une étude cas/témoins, ou étude multicentrique, ou une série historique ou au moins des résultats indiscutables d'études non contrôlées
- III Opinion d'expert, résultats d'une expérience clinique, étude descriptive ou résultats d'un consensus de professionnels.

## Révision des recommandations de bonne pratique pour la prise en charge et la prévention des Infections Urinaires Associées aux Soins (IUAS) de l'adulte

**R.51. Il est recommandé de traiter 5 à 7 jours les cystites associées aux soins (B-III).**

**R.52. Un traitement de 3 jours seulement peut être envisagé en cas de cystite chez la femme de moins de 75 ans en l'absence de critère de fragilité et en cas d'amélioration des signes après ablation de la sonde vésicale (B-III).**

**R.53. Il est recommandé de traiter 10 jours les pyélonéphrites ou orchio-épididymites associées aux soins (B-III).**

**R.54. Il est recommandé de traiter 14 jours les prostatites associées aux soins (B-III).**

### Force de la recommandation

- A Il est fortement recommandé de faire ..
- B Il est recommandé de faire .....**
- C Il est possible de faire ou de ne pas faire
- D Il est recommandé de ne pas faire
- E Il est fortement recommandé de ne pas faire

### Niveau de preuve

- I Au moins un essai randomisé de bonne qualité
- II Au moins un essai non randomisé, ou une étude de cohorte, ou une étude cas/témoins, ou étude multicentrique, ou une série historique ou au moins des résultats indiscutables d'études non contrôlées
- III Opinion d'expert, résultats d'une expérience clinique, étude descriptive ou résultats d'un consensus de professionnels.

## Révision des recommandations de bonne pratique pour la prise en charge et la prévention des Infections Urinaires Associées aux Soins (IUAS) de l'adulte

**R.51. Il est recommandé de traiter 5 à 7 jours les cystites associées aux soins (B-III).**

**R.52. Un traitement de 3 jours seulement peut être envisagé en cas de cystite chez la femme de moins de 75 ans en l'absence de critère de fragilité et en cas d'amélioration des signes après ablation de la sonde vésicale (B-III).**

**R.53. Il est recommandé de traiter 10 jours les pyélonéphrites ou orchio-épididymites associées aux soins (B-III).**

**R.54. Il est recommandé de traiter 14 jours les prostatites associées aux soins (B-III).**

### Force de la recommandation

- A Il est fortement recommandé de faire ..
- B Il est recommandé de faire .....**
- C Il est possible de faire ou de ne pas faire
- D Il est recommandé de ne pas faire
- E Il est fortement recommandé de ne pas faire

### Niveau de preuve

- I Au moins un essai randomisé de bonne qualité
- II Au moins un essai non randomisé, ou une étude de cohorte, ou une étude cas/témoins, ou étude multicentrique, ou une série historique ou au moins des résultats indiscutables d'études non contrôlées
- III Opinion d'expert, résultats d'une expérience clinique, étude descriptive ou résultats d'un consensus de professionnels.**

# Mme P. n°4

- Mme P. n°1 quelques années après sa pose de prothèse...
- 83 ans
  - HTA, diabète de type 2 insulinorequérant, insuffisance rénale modérée, arthrose, PTG gauche
  - Ttt : IEC, Metformine, bêta-bloquant, Tramadol
- Diagnostic de PNA G



# Mme P. n°4

- Mme P. n°1 quelques années après sa pose de prothèse...
- 83 ans
  - HTA, diabète de type 2 insulinorequérant, insuffisance rénale modérée, arthrose, PTG gauche
  - Ttt : IEC, Metformine, bêta-bloquant, Tramadol
- Diagnostic de PNA G à **risque de complication**





# Mme P. n°4

- Mme P. n°1 quelques années après sa pose de prothèse...
- 83 ans
  - HTA, diabète de type 2 insulinorequérant, insuffisance rénale modérée, arthrose, PTG gauche
  - Ttt : IEC, Metformine, bêta-bloquant, Tramadol
- Diagnostic de PNA G à **risque de complication**

→ Quelle durée ?



**Table 1.** Summary of clinical trials on treatment duration for pyelonephritis 1980–2012

| Study                        | Location         | Intervention assessed   | Number of patients | Hospital (H) or community (C) setting | Diabetic (%) | Men (%) | Urogenital abnormalities (%) | Bacteraemic (%) | Follow-up duration after end of treatment (days) | Sponsor                               | Allocation generation, concealment and blinding <sup>a</sup> |
|------------------------------|------------------|---|--------------------|---------------------------------------|--------------|---------|------------------------------|-----------------|--|---------------------------------------|--|
| Sandberg 2012 <sup>14</sup>  | MC, Sweden       | ciprofloxacin + placebo 500 mg × 2/day 7 days versus ciprofloxacin 500 mg × 2/day 14 days   | 248                | H+C                                   | 5.77         | 0       | 3                            | 26              | 42-63  | academic, drugs provided by Bayer     | A,A,DB   |
| Peterson 2008 <sup>15</sup>  | MC, USA          | levofloxacin + placebo 750 mg × 1/day 5 days versus ciprofloxacin 400/500 mg × 2/day 10 days  | 1109               | H+C                                   | NS           | 39      | 11                           | 3               | 38-45  | Ortho-McNeil Janssen (levofloxacin)   | A,A,DB   |
| Klausner 2007 <sup>16</sup>  | MC, USA          | levofloxacin + placebo 750 mg × 1/day (and another dose of placebo, × 2/day all together) 5 days versus ciprofloxacin 400 mg × 2/day 10 days  | 311                | H+C                                   | NS           | 3.8     | 19.6                         | 7.7             | 38-45  | Ortho-McNeil Janssen (levofloxacin)   | A,A,DB   |
| Talan 2000 <sup>17</sup>     | MC, USA          | ciprofloxacin + placebo 500 mg × 2/day 7 days versus trimethoprim/sulfamethoxazole 160/800 mg × 2/day 14 days   | 378                | C                                     | NS           | 0       | NS                           | 5.4             | 22-48  | Bayer Pharmaceuticals (ciprofloxacin) | B,B,DB   |
| Mensa 1999 <sup>18</sup>     | Barcelona, Spain | ceftriaxone + cefixime 1 g iv/ 400 mg po × 1/day 7 days versus ceftriaxone + cefixime 1 g iv/ 400 mg po × 1/day 14 days   | 304                | H                                     | NS           | NS      | NS                           | 29              | 28-42  | NS                                    | B,B,NS   |
| De Gier 1995 <sup>19</sup>   | MC, Netherlands  | Fleroxacin 400 mg × 1/day 7 days versus fleroxacin 400 mg × 1/day 14 days   | 54                 | H                                     | 29.63        | 33.3    | 50                           | NS              | 28-42  | Hoffmann La Roche                     | B,B,OL   |
| Jernelius 1988 <sup>20</sup> | Sweden           | pivampicillin 0.25 g/pivmecillinam 0.2 g + placebo 2 tab × 3/day 7 days versus pivampicillin 0.25 g/pivmecillinam 0.2 g 2 tab—7 days, 1 tab 8–21 days × 3/day 21 days   | 77                 | H+C                                   | 9.84         | 31      | 44                           | 14              | 6 months   | Leo Pharmaceutical                    | A,B,DB   |
| Ode 1980 <sup>21</sup>       | Sweden           | Ampicillin 10 g × 3 for 3 days, × 2 for 4 days (7 days) versus day 1–3 ampicillin, day 4–7 pivampicillin, day 8 end pivampicillin, 2 g (iv ampicillin) × 4/day, 0.35 g (po pivampicillin) × 3/day for 6 weeks | 42                 | H                                     | NS           | 11      | NS                           | NM              | 189  | NS                                    | B,B,OL   |

iv, intravenous; MC, multicentre; NS, not specified; po, oral; tab, tablet.

<sup>a</sup>The first letter is a grade for the quality of allocation generation, and the second letter is a grade for the quality of allocation concealment. Both are graded A for adequate, B for unclear or unknown methods. DB, double blind; OL, open label.

# W Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: a randomised, open-label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial

Torsten Sandberg, Gunilla Skoog, Anna Bornefalk Hermansson, Gunnar Kahlmeter, Nils Kuylenstierna, Anders Lannergård, Gisela Otto, Bo Settergren, Gunilla Stridh Ekman

Lancet 2012; 380: 484–90

|  | Ciprofloxacin for 7 days (n=73) | Ciprofloxacin for 14 days (n=83) |
|--|---------------------------------|----------------------------------|
| Age (years)  | 46 (27–62)                      | 41 (23–58)                       |
| Recurrent urinary tract infections                 | 11 (15%)                        | 10 (12%)                         |
| Complicated urinary tract infections               | 4 (5%)                          | 10 (12%)                         |
| Diabetes mellitus                                  | 2 (3%)                          | 7 (8%)                           |
| Temperature (°C)                                   | 39.2 (38.7–39.7)                | 39.0 (38.5–39.6)                 |
| Flank pain or costovertebral angle tenderness      | 69 (95%)                        | 79 (95%)                         |
| Serum CRP concentrations (mg/L)                    | 100 (56–199)                    | 125 (68–227)                     |
| Pyuria   | 70 (96%)                        | 78 (94%)                         |
| Bacteria isolated from pretreatment urine cultures |                                 |                                  |
| <i>Escherichia coli</i>                            | 64 (88%)                        | 79 (95%)                         |
| <i>Staphylococcus saprophyticus</i>                | 3 (4%)                          | 1 (1%)                           |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                       | 3 (4%)                          | 0                                |
| Others   | 3 (4%)                          | 3 (4%)                           |
| Positive blood culture                             | 16 (22%)                        | 26 (32%)*                        |
| Initial intravenous dose(s) of ciprofloxacin       | 14 (19%)                        | 11 (13%)                         |

Data are number (%) or median (IQR). All blood cultures grew *Escherichia coli*. \*Blood cultures missing for one patient.

**Table 2: Baseline characteristics of the per-protocol population**

Original article

## Proposal for shorter antibiotic therapies

*Propositions pour des antibiothérapies plus courtes*

C. Wintenberger<sup>d</sup>, B. Guery<sup>b</sup>, E. Bonnet<sup>c</sup>, B. Castan<sup>d</sup>, R. Cohen<sup>e</sup>, S. Diamantis<sup>f</sup>, P. Lesprit<sup>g</sup>,  
L. Maulin<sup>h</sup>, Y. Péan<sup>i</sup>, E. Peju<sup>j</sup>, L. Piroth<sup>l</sup>, J.P. Stahl<sup>k</sup>, C. Strady<sup>l</sup>, E. Varon<sup>m</sup>, F. Vuotto<sup>b</sup>,  
R. Gauzit<sup>n,\*</sup>, Recommendation Group of the SPILF

## Suggested treatment durations:

- 1 day (single-dose): acute uncomplicated cystitis (fosfomycin-trometamol);
- 3 days: catheter-related acute cystitis;
- 5 days:
  - acute uncomplicated cystitis (pivmecillinam or nitrofurantoin),
  - acute cystitis at risk of complications or healthcare-associated acute cystitis (co-trimoxazole or fluoroquinolones);
- 7 days:
  - acute cystitis at risk of complications or healthcare-associated acute cystitis (antibiotics other than co-trimoxazole or fluoroquinolones),
  - acute pyelonephritis (fluoroquinolone or injectable beta-lactam);
- 10 days: severe acute pyelonephritis and/or at risk of complications and/or healthcare-associated and/or antibiotics other than fluoroquinolone or injectable beta-lactam;

# Si Mme P. était un homme...



# Si Mme P. était un homme...



LESS IS MORE

# Urinary Tract Infection in Male Veterans

JAMA Intern Med. 2013;173(1):62-68.

Published online December 3, 2012.

doi:10.1001/2013.jamainternmed.829

## Treatment Patterns and Outcomes

Dimitri M. Drekonja, MD, MS; Thomas S. Rector, PhD; Andrea Cutting, MA; James R. Johnson, MD

**Table 1. Clinical Characteristics (Categorical Variables) of 33 336 Outpatient Male Veterans Treated for Urinary Tract Infection in Fiscal Year 2009**

| Characteristic                           | No. (%)<br>(n = 33 336) |
|--|-------------------------|
| Diabetes mellitus                        | 11 549 (34.6)           |
| Prostate hypertrophy                     | 10 996 (33.0)           |
| History of prior urinary tract infection | 10 275 (30.8)           |
| Incontinence                             | 5438 (16.3)             |
| Prostate cancer                          | 3690 (11.1)             |
| Chronic renal disease                    | 3608 (10.8)             |
| Urethral stricture                       | 2579 (7.7)              |
| Urinary calculi                          | 2338 (7.0)              |
| Spinal cord injury                       | 1564 (4.7)              |
| Prostatitis                              | 866 (2.6)               |
| Prostate disease, other                  | 808 (2.4)               |
| Stroke                                   | 482 (1.4)               |
| Dementia                                 | 405 (1.2)               |
| Multiple sclerosis                       | 381 (1.1)               |
| Human immunodeficiency virus infection   | 234 (0.7)               |
| Vesicoureteral reflux                    | 33 (0.1)                |

# Urinary Tract Infection in Male Veterans

JAMA Intern Med. 2013;173(1):62-68.

Published online December 3, 2012.

doi:10.1001/2013.jamainternmed.829

## *Treatment Patterns and Outcomes*

Dimitri M. Drekonja, MD, MS; Thomas S. Rector, PhD; Andrea Cutting, MA; James R. Johnson, MD

- 39 149 épisodes / 33 336 patients
  - Durée d'ATB : 1 à 173 jours
    - 84,4% entre 7 et 14 j
    - 2 catégories pour analyse
      - ≤ 7 jours : 35%
      - > 7 jours : 65%
  - Traitement
    - Fluoroquinolone 69,6% (Cipro 62,7% - Levoflo 3,9%)
    - Cotrimoxazole 26,8%
    - Nitrofurantoine 6,1%, Amox-Ac clav 5,6%



LESS IS MORE

## Urinary Tract Infection in Male Veterans

JAMA Intern Med. 2013;173(1):62-68.

Published online December 3, 2012.

doi:10.1001/2013.jamainternmed.829

## Treatment Patterns and Outcomes

Dimitri M. Drekonja, MD, MS; Thomas S. Rector, PhD; Andrea Cutting, MA; James R. Johnson, MD

**Table 3. Multivariate Associations of Demographic, Clinical, and Treatment Characteristics Among Outpatient Male Veterans in Fiscal Year 2009**

| Characteristic   | Odds Ratio<br>(95% CI) |
|--|------------------------|
| <b>Association With Risk of Early Recurrence (&lt;30 Days)<br/>of Urinary Tract Infection<sup>a</sup></b>  |                        |
| β-Lactam treatment <sup>b</sup>  | 1.81 (1.52-2.17)       |
| History of prior urinary tract infection   | 1.49 (1.32-1.68)       |
| Incontinence   | 1.18 (1.00-1.36)       |
| Prostate hypertrophy   | 1.22 (1.08-1.36)       |
| <b>Association With Risk of <i>Clostridium difficile</i> Infection<br/>Within 90 Days of the Index Urinary Tract Infection Episode<sup>c</sup></b> |                        |
| β-Lactam treatment <sup>b</sup>  | 2.05 (1.27-3.30)       |
| Charlson Comorbidity Index <sup>d</sup>  |                        |
| 2  | 2.58 (1.42-4.68)       |
| ≥3   | 3.40 (1.82-6.35)       |
| History of prior <i>C difficile</i> infection  | 8.82 (5.45-14.27)      |
| <b>Association With Longer-Duration Treatment (&gt;7 Days)<br/>for the Index Urinary Tract Infection Episode<sup>a</sup></b>                       |                        |
| Dementia   | 0.79 (0.64-0.97)       |
| History of prior urinary tract infection   | 1.16 (1.10-1.22)       |
| Human immunodeficiency virus infection   | 1.35 (1.01-1.81)       |
| Incontinence   | 1.08 (1.00-1.17)       |
| Prostate disease, other  | 1.25 (1.06-1.46)       |
| Prostate hypertrophy   | 1.08 (1.03-1.14)       |
| Prostatitis  | 1.35 (1.15-1.57)       |
| Spinal cord injury   | 1.53 (1.34-1.75)       |
| Stroke   | 0.79 (0.65-0.95)       |

RESEARCH ARTICLE

Open Access



# Treatment duration of febrile urinary tract infection: a pragmatic randomized, double-blind, placebo-controlled non-inferiority trial in men and women

Cees van Nieuwkoop<sup>1,2\*</sup>, Willize E. van der Starre<sup>2†</sup>, Janneke E. Stalenhoef<sup>2</sup>, Anna M. van Aartrijk<sup>2</sup>, Tanny J. K. van der Reijden<sup>2</sup>, Albert M. Vollaard<sup>2</sup>, Nathalie M. Delfos<sup>3</sup>, Jan W. van 't Wout<sup>2,4</sup>, Jeanet W. Blom<sup>5</sup>, Ida C. Spelt<sup>6</sup>, Eliane M. S. Leyten<sup>7</sup>, Ted Koster<sup>8</sup>, Hans C. Ablij<sup>9</sup>, Martha T. van der Beek<sup>10</sup>, Mirjam J. Knol<sup>11</sup> and Jaap T. van Dissel<sup>2,11</sup>

- 2008-2013
- Pays bas
  - Multicentrique
  - Communautaire/hôpital
- Inclusion au dgc
  - Randomisation au résultat CBU
  - Cipro vs placebo 7j à J7
  - Suivi jusqu'à 90 jours

Exclusion criteria for study entry were known allergy to fluoroquinolones, pregnancy or lactation, polycystic kidney disease, permanent renal replacement therapy, kidney transplantation, residence outside The Netherlands, and inability to speak or read Dutch.

**Table 1** Baseline characteristics of 357 patients with febrile urinary tract infection

|  | Randomized (n = 200)                     |  | Not randomized (n = 157) | P value <sup>F</sup> |
|--|--|--|--------------------------|----------------------|
|  | Antibiotic treatment for 7 days (n = 97) | Antibiotic treatment for 14 days (n = 103) |                          |                      |
| Age (years)                                    | 60 (48–72)                               | 61 (40–73)                                 | 63 (49–75)               | 0.277                |
| Male sex                                       | 44 (45%)                                 | 42 (41%)                                   | 58 (37%)                 | 0.247                |
| Body mass index (kg/m <sup>2</sup> , mean, SD) | 26.3 (5.2)                               | 25.8 (4.5)                                 | 26.1 (4.9)               | 0.969                |
| Urologic history                               |  |  |                          |                      |
| Indwelling urinary catheter                    | 3 (3%)                                   | 2 (2%)                                     | 12 (8%)                  | 0.024                |
| Urinary tract disorder <sup>a</sup>            | 28 (29%)                                 | 28 (27%)                                   | 52 (33%)                 | 0.296                |
| Recurrent UTI <sup>b</sup>                     | 19 (20%)                                 | 19/100 (19%)                               | 47/147 (32%)             | 0.007                |
| Comorbidity                                    |  |  |                          |                      |
| Diabetes mellitus                              | 12 (12%)                                 | 17 (17%)                                   | 25 (16%)                 | 0.709                |
| Malignancy                                     | 3 (3%)                                   | 5 (5%)                                     | 17 (11%)                 | 0.012                |
| Heart failure                                  | 12 (12%)                                 | 6 (6%)                                     | 19 (12%)                 | 0.340                |
| Cerebrovascular disease                        | 5 (5%)                                   | 5 (5%)                                     | 13 (8%)                  | 0.210                |
| Chronic renal insufficiency                    | 3 (3%)                                   | 2 (2%)                                     | 10 (6%)                  | 0.070                |
| COPD   | 10 (10%)                                 | 11 (11%)                                   | 23 (15%)                 | 0.236                |
| Immunocompromised                              | 3 (3%)                                   | 8 (8%)                                     | 14 (9%)                  | 0.209                |

**Table 2** Urine culture results at entry<sup>a</sup>

|   | Randomized                      |                                  | Not randomized |
|---|---------------------------------|----------------------------------|----------------|
|   | Antibiotic treatment for 7 days | Antibiotic treatment for 14 days |                |
| <i>Escherichia coli</i>                   | 65 (68%)                        | 65 (59%)                         | 85 (51%)       |
| <i>Klebsiella</i> spp.                    | 2 (2%)                          | 4 (4%)                           | 13 (8%)        |
| <i>Proteus</i> spp.                       | 1 (1%)                          | 6 (5%)                           | 6 (4%)         |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>             | –                               | –                                | 2 (1%)         |
| <i>Enterococcus</i> spp.                  | 1 (1%)                          | –                                | 8 (5%)         |
| <i>Staphylococcus</i> spp.                | –                               | –                                | 1 (1%)         |
| Other <sup>b</sup>                        | 3 (3%)                          | 3 (3%)                           | 8 (5%)         |
| None or contaminated <sup>c</sup> culture | 22 (23%)                        | 32 (29%)                         | 45 (27%)       |

**Table 3** Clinical and bacteriologic outcomes in the intention-to-treat and per-protocol population

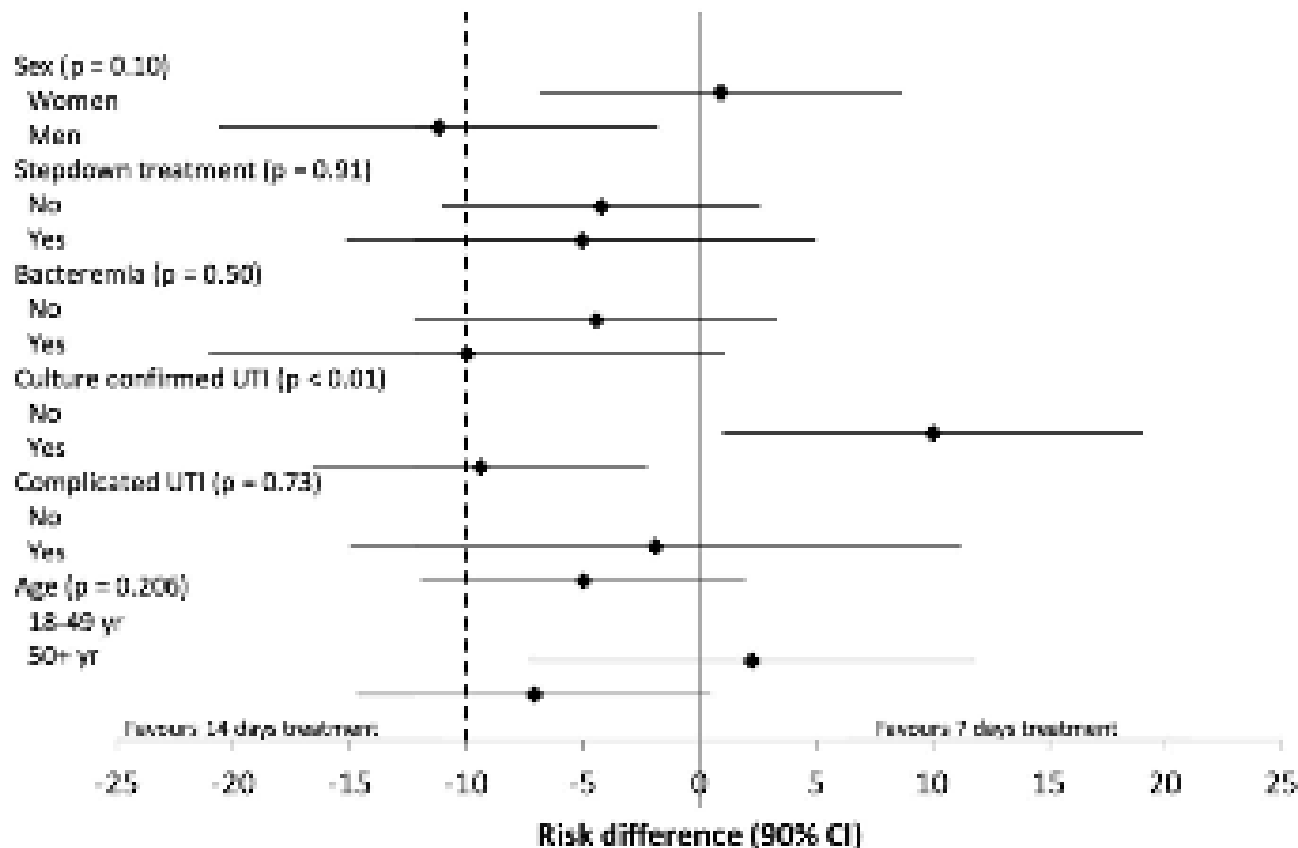
|                                  | Randomized                      |                                  | Difference (90% CI)  | Non-inferiority test <i>P</i> value | Not randomized population |
|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------|-------------------------------------|---------------------------|
|                                  | Antibiotic treatment for 7 days | Antibiotic treatment for 14 days |                      |                                     |                           |
| Intention-to-treat population    | (n = 94)                        | (n = 99)                         |                      |                                     |                           |
| Short-term efficacy <sup>a</sup> | (n = 94)                        | (n = 99)                         |                      |                                     | (n = 119)                 |
| Clinical cure <sup>b</sup>       | 85 (90.4%)                      | 94 (94.9%)                       | -4.5% (-10.7 to 1.7) | 0.072                               | 101 (84.9%)               |
| Bacteriologic cure <sup>c</sup>  | 86/93 (92.5%)                   | 89/92 (96.7%)                    | -4.3% (-9.7 to 1.2)  | 0.041                               | 94/109 (86.2%)            |
| Cumulative efficacy <sup>d</sup> | (n = 94)                        | (n = 94)                         |                      |                                     | (n = 116)                 |
| Clinical cure <sup>b</sup>       | 87 (92.6%)                      | 86 (91.5%)                       | 1.1% (-5.5 to 7.6)   | 0.005                               | 88 (75.9%)                |
| Per-protocol population          | (n = 92)                        | (n = 92)                         |                      |                                     |                           |
| Short-term efficacy <sup>a</sup> | (n = 92)                        | (n = 92)                         |                      |                                     | NA                        |
| Clinical cure <sup>b</sup>       | 83 (90.2%)                      | 87 (94.6%)                       | -4.3% (-10.8 to 2.1) | 0.073                               |                           |
| Bacteriologic cure <sup>c</sup>  | 84/91 (92.3%)                   | 83/86 (96.5%)                    | -4.2% (-9.9 to 1.4)  | 0.045                               |                           |
| Cumulative efficacy <sup>d</sup> | (n = 92)                        | (n = 87)                         |                      |                                     |                           |
| Clinical cure <sup>b</sup>       | 85 (92.4%)                      | 79 (90.8%)                       | 1.6% (-5.3 to 8.4)   | 0.005                               |                           |

**Table 3** Clinical and bacteriologic outcomes in the intention-to-treat and per-protocol population

|                                  | Randomized                      |                                  | Difference (90% CI)  | Non-inferiority test <i>P</i> value | Not randomized population |
|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------|-------------------------------------|---------------------------|
|                                  | Antibiotic treatment for 7 days | Antibiotic treatment for 14 days |                      |                                     |                           |
| Intention-to-treat population    | (n = 94)                        | (n = 99)                         |                      |                                     |                           |
| Short-term efficacy <sup>a</sup> | (n = 94)                        | (n = 99)                         |                      |                                     | (n = 119)                 |
| Clinical cure <sup>b</sup>       | 85 (90.4%)                      | 94 (94.9%)                       | -4.5% (-10.7 to 1.7) | 0.072                               | 101 (84.9%)               |
| Bacteriologic cure <sup>c</sup>  | 86/93 (92.5%)                   | 89/92 (96.7%)                    | -4.3% (-9.7 to 1.2)  | 0.041                               | 94/109 (86.2%)            |
| Cumulative efficacy <sup>d</sup> | (n = 94)                        | (n = 94)                         |                      |                                     | (n = 116)                 |
| Clinical cure <sup>b</sup>       | 87 (92.6%)                      | 86 (91.5%)                       | 1.1% (-5.5 to 7.6)   | 0.005                               | 88 (75.9%)                |
| Per-protocol population          | (n = 92)                        | (n = 92)                         |                      |                                     |                           |
| Short-term efficacy <sup>a</sup> | (n = 92)                        | (n = 92)                         |                      |                                     | NA                        |
| Clinical cure <sup>b</sup>       | 83 (90.2%)                      | 87 (94.6%)                       | -4.3% (-10.8 to 2.1) | 0.073                               |                           |
| Bacteriologic cure <sup>c</sup>  | 84/91 (92.3%)                   | 83/86 (96.5%)                    | -4.2% (-9.9 to 1.4)  | 0.045                               |                           |
| Cumulative efficacy <sup>d</sup> | (n = 92)                        | (n = 87)                         |                      |                                     |                           |
| Clinical cure <sup>b</sup>       | 85 (92.4%)                      | 79 (90.8%)                       | 1.6% (-5.3 to 8.4)   | 0.005                               |                           |

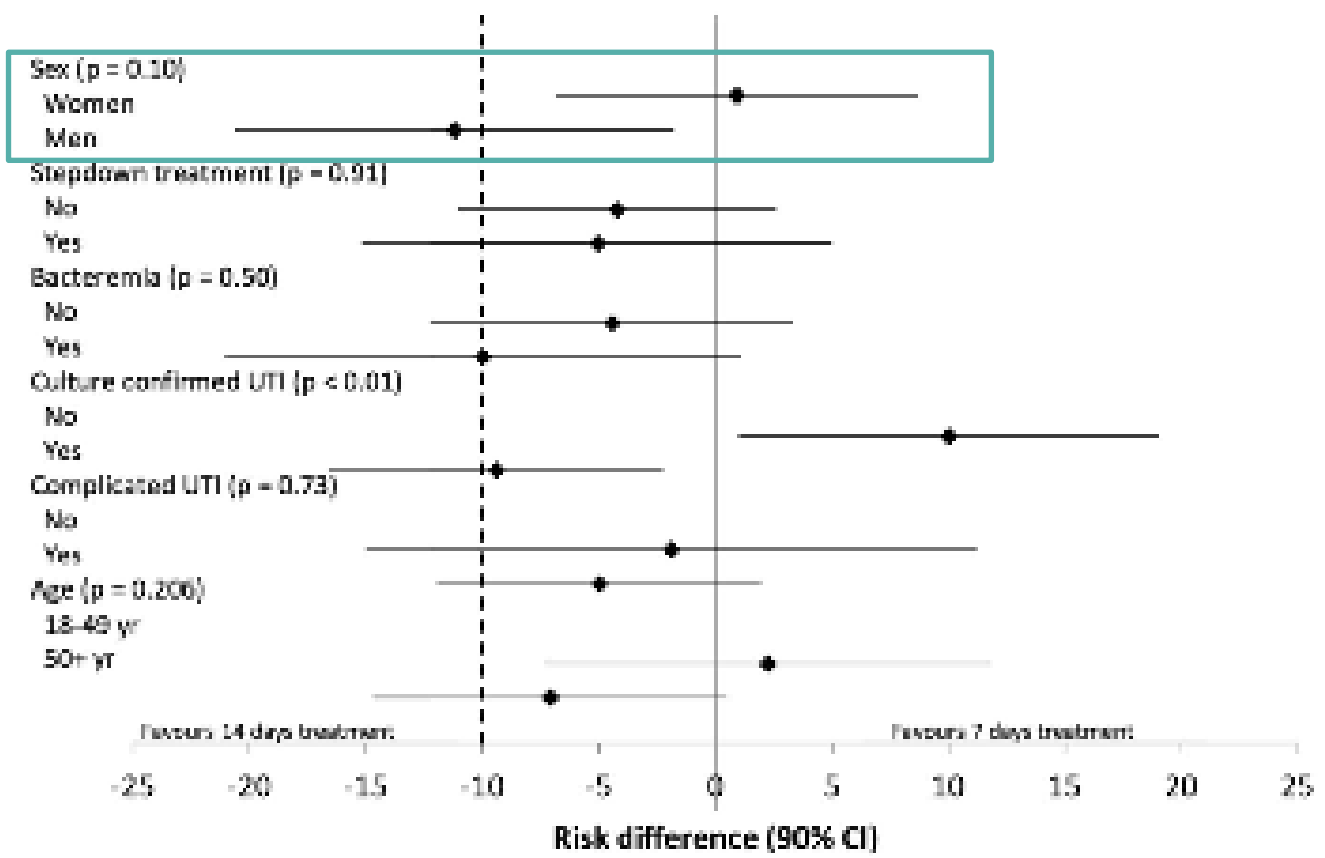
**Table 3** Clinical and bacteriologic outcomes in the intention-to-treat and per-protocol population

|                                  | Randomized                      |                                  | Difference (90% CI)  | Non-inferiority test <i>P</i> value | Not randomized population |
|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|----------------------|-------------------------------------|---------------------------|
|                                  | Antibiotic treatment for 7 days | Antibiotic treatment for 14 days |                      |                                     |                           |
| Intention-to-treat population    | (n = 94)                        | (n = 99)                         |                      |                                     |                           |
| Short-term efficacy <sup>a</sup> | (n = 94)                        | (n = 99)                         |                      |                                     | (n = 119)                 |
| Clinical cure <sup>b</sup>       | 85 (90.4%)                      | 94 (94.9%)                       | -4.5% (-10.7 to 1.7) | 0.072                               | 101 (84.9%)               |
| Bacteriologic cure <sup>c</sup>  | 86/93 (92.5%)                   | 89/92 (96.7%)                    | -4.3% (-9.7 to 1.2)  | 0.041                               | 94/109 (86.2%)            |
| Cumulative efficacy <sup>d</sup> | (n = 94)                        | (n = 94)                         |                      |                                     | (n = 116)                 |
| Clinical cure <sup>b</sup>       | 87 (92.6%)                      | 86 (91.5%)                       | 1.1% (-5.5 to 7.6)   | 0.005                               | 88 (75.9%)                |
| Per-protocol population          | (n = 92)                        | (n = 92)                         |                      |                                     |                           |
| Short-term efficacy <sup>a</sup> | (n = 92)                        | (n = 92)                         |                      |                                     | NA                        |
| Clinical cure <sup>b</sup>       | 83 (90.2%)                      | 87 (94.6%)                       | -4.3% (-10.8 to 2.1) | 0.073                               |                           |
| Bacteriologic cure <sup>c</sup>  | 84/91 (92.3%)                   | 83/86 (96.5%)                    | -4.2% (-9.9 to 1.4)  | 0.045                               |                           |
| Cumulative efficacy <sup>d</sup> | (n = 92)                        | (n = 87)                         |                      |                                     |                           |
| Clinical cure <sup>b</sup>       | 85 (92.4%)                      | 79 (90.8%)                       | 1.6% (-5.3 to 8.4)   | 0.005                               |                           |

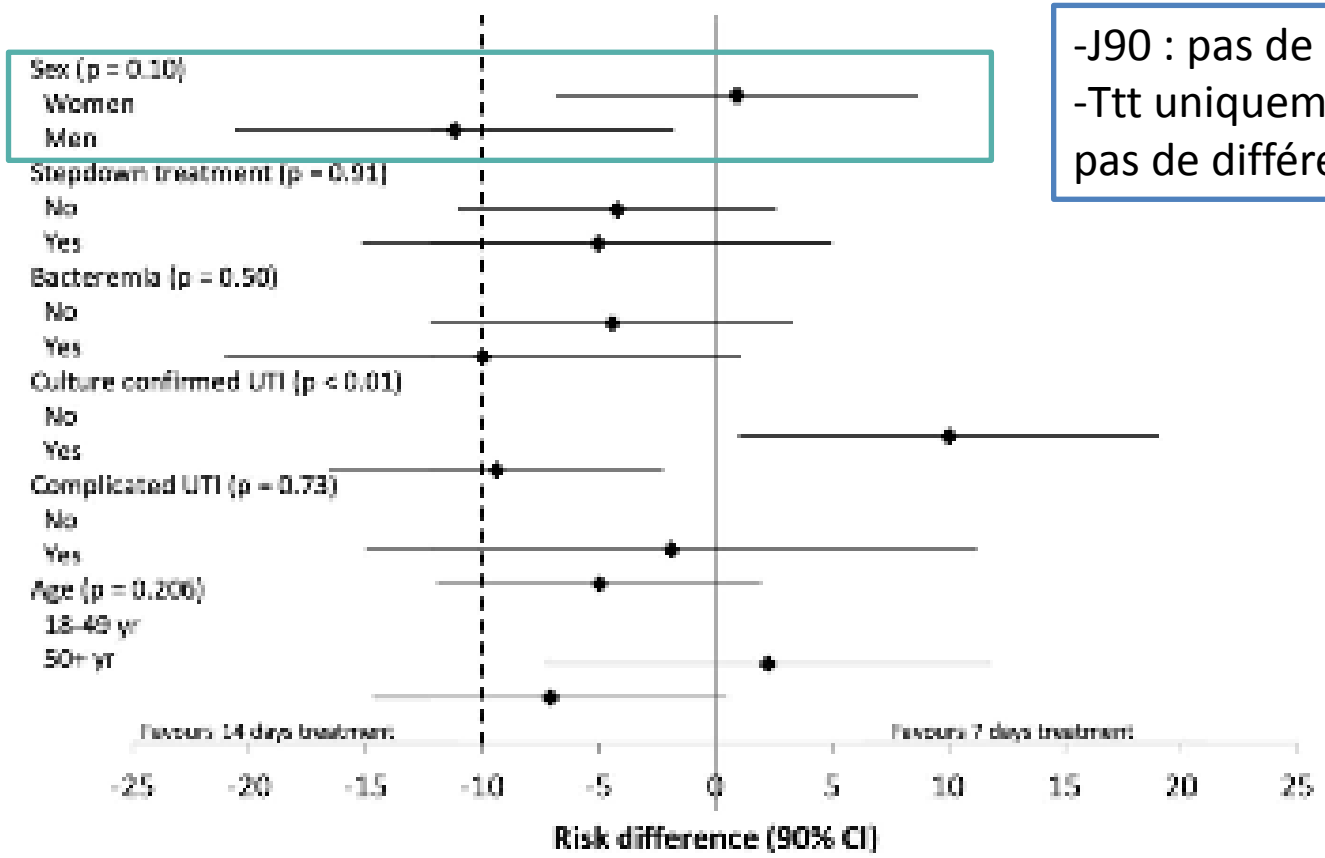


**Fig. 2** Difference in clinical cure rates (10- to 18-days post-treatment) of febrile UTI treated for 7 days versus 14 days in specific subgroups. Stepdown treatment implies initial empiric intravenous antibiotic treatment. UTI urinary tract infection; CI confidence interval. P values represent test for interaction. Data presented from intention to treat analysis





**Fig. 2** Difference in clinical cure rates (10- to 18-days post-treatment) of febrile UTI treated for 7 days versus 14 days in specific subgroups. Stepdown treatment implies initial empiric intravenous antibiotic treatment. UTI urinary tract infection; CI confidence interval. P values represent test for interaction. Data presented from intention to treat analysis



-J90 : pas de différence  
 -Ttt uniquement par FQ : pas de différence

**Fig. 2** Difference in clinical cure rates (10- to 18-days post-treatment) of febrile UTI treated for 7 days versus 14 days in specific subgroups. Stepdown treatment implies initial empiric intravenous antibiotic treatment. UTI urinary tract infection; CI confidence interval. P values represent test for interaction. Data presented from intention to treat analysis

RESEARCH ARTICLE

Open Access



# Treatment duration of febrile urinary tract infection: a pragmatic randomized, double-blind, placebo-controlled non-inferiority trial in men and women

Cees van Nieuwkoop<sup>1,2\*</sup>, Willize E. van der Starre<sup>2†</sup>, Janneke E. Stalenhoef<sup>2</sup>, Anna M. van Aartrijk<sup>2</sup>, Tanny J. K. van der Reijden<sup>2</sup>, Albert M. Vollaard<sup>2</sup>, Nathalie M. Delfos<sup>3</sup>, Jan W. van 't Wout<sup>2,4</sup>, Jeanet W. Blom<sup>5</sup>, Ida C. Spelt<sup>6</sup>, Eliane M. S. Leyten<sup>7</sup>, Ted Koster<sup>8</sup>, Hans C. Ablij<sup>9</sup>, Martha T. van der Beek<sup>10</sup>, Mirjam J. Knol<sup>11</sup> and Jaap T. van Dissel<sup>2,11</sup>

- IU fébriles femmes → 7 jours
  - Quel que soit âge, comorbidités, ATCD IU et anomalies tractus urinaire
  - Quelle que soit molécule
- IU fébriles hommes
  - Attention aux 7 jours → à réserver aux jeunes, FQ ?
  - 14 jours sinon
- IU sur SAD ???

# Et notre Mr P. ?



- 63 ans
  - Diabète, HTA, insuffisance rénale
- 1<sup>er</sup> épisode d'IU masculine sans signe de gravité
  - ATB probabiliste C3G
  - CBU : *E. coli* multisensible

→ Relais ATB ?

→ Durée ?

**Diagnostic et antibiothérapie  
des infections urinaires bactériennes  
communautaires de l'adulte**

**SPILF 2015**

**Mise au point**

**Texte court**

- **Traitement documenté**

### **Fluoroquinolones**

La ciprofloxacine, la lévofloxacine et l'ofloxacine (par ordre alphabétique) sont les molécules de référence pour le traitement des IU masculines (*II-B*) : leur diffusion prostatique est excellente, et leur efficacité sur souche sensible bien démontrée.

A la différence des IU de la femme, les fluoroquinolones sont à privilégier pour le traitement des IU masculines documentées à bactérie sensible, même lorsque d'autres molécules à spectre plus étroit sont disponibles, en raison de l'importance de la diffusion prostatique.

### **Triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP-SMX)**

Le TMP-SMX est une alternative aux fluoroquinolones pour le traitement des IU masculines dues à une bactérie sensible (*IV-C*) : sa diffusion prostatique est très bonne, mais les données cliniques d'efficacité sont moins nombreuses.

**Diagnostic et antibiothérapie  
des infections urinaires bactériennes  
communautaires de l'adulte**

**SPILF 2015**

**Mise au point**

**Texte court**

- **Durée de traitement**

L'échec thérapeutique peut être favorisé par une durée du traitement insuffisante, ou par l'absence de correction d'un trouble urologique sous-jacent (*IV-C*).

Aucune donnée ne permet à ce jour de moduler la durée de traitement en fonction de la présentation clinique initiale.

Une durée de traitement minimale de 14 jours est recommandée pour les infections traitées par fluoroquinolones ou TMP-SMX, même chez les patients pauci-symptomatiques (*IV-C*).

Une durée de traitement d'au moins 21 jours doit être discutée [Accord professionnel]:

- en cas de trouble urinaire sous-jacent préexistant ou ne régressant pas sous traitement antibiotique.
- lorsque d'autres facteurs de risque de complication sont associés (lithiase des voies urinaires, immunodépression...)
- lorsque le traitement fait appel à d'autres molécules que les fluoroquinolones ou le TMP-SMX.

Original article

## Proposal for shorter antibiotic therapies

*Propositions pour des antibiothérapies plus courtes*

C. Wintenberger<sup>d</sup>, B. Guery<sup>b</sup>, E. Bonnet<sup>c</sup>, B. Castan<sup>d</sup>, R. Cohen<sup>e</sup>, S. Diamantis<sup>f</sup>, P. Lesprit<sup>g</sup>,  
L. Maulin<sup>h</sup>, Y. Péan<sup>i</sup>, E. Peju<sup>j</sup>, L. Piroth<sup>l</sup>, J.P. Stahl<sup>k</sup>, C. Strady<sup>l</sup>, E. Varon<sup>m</sup>, F. Vuotto<sup>b</sup>,  
R. Gauzit<sup>n,\*</sup>, Recommendation Group of the SPILF

## Suggested treatment durations:

- 1 day (single-dose): acute uncomplicated cystitis (fosfomicin-trometamol);
- 3 days: catheter-related acute cystitis;
- 5 days:
  - acute uncomplicated cystitis (pivmecillinam or nitrofurantoin),
  - acute cystitis at risk of complications or healthcare-associated acute cystitis (co-trimoxazole or fluoroquinolones);
- 7 days:
  - acute cystitis at risk of complications or healthcare-associated acute cystitis (antibiotics other than co-trimoxazole or fluoroquinolones),
  - acute pyelonephritis (fluoroquinolone or injectable beta-lactam);
- 10 days: severe acute pyelonephritis and/or at risk of complications and/or healthcare-associated and/or antibiotics other than fluoroquinolone or injectable beta-lactam;
- 14 days: community-acquired or healthcare-associated male urinary tract infection (co-trimoxazole or fluoroquinolone).

# Résumé Mmes et Mr P.

- Mesdames

- **7 jours** avec fort niveau de preuve pour PNA simples femmes jeunes, FQ
- 7 jours à confirmer pour
  - PNA avec critère de gravité initiale
  - PNA à risque de complications / patiente âgée
    - Distinguer anomalies du tractus uro-génital des autres FDR ?
  - PNA associées aux soins en dehors matériel dans voies urinaires

- Monsieur

- **14 jours** (sauf prostatite chronique)
  - Fort niveau de preuve si FQ
  - Moins de données pour bêtalactamines
- 7 jours pour certains ?
  - Jeunes ?
  - FQ uniquement

- SAD, sondes JJ

- Peu / pas de données spécifiques
- Biofilm...



12<sup>e</sup>

# Infection de plaies chroniques des MI.

## Quelle durée de traitement ?

# Préambule

- Avant de déterminer la durée de traitement, il faut :
  - Savoir **diagnostiquer l'infection** ( $\neq$  colonisation), en apprécier la gravité et décider de l'utilité d'un traitement antibiotique systémique.
  - Evaluer l'intérêt de **prélèvements** à visée microbiologiques et établir les règles de leur réalisation.
  - **Choisir l'antibiotique** (spectre, diffusion, tolérance, impact écologique, coût) et les modalités d'administration les plus adaptés à la situation

NOTE DE CADRAGE

# Prise en charge des infections cutanées bactériennes courantes

En vue de l'actualisation d'une recommandation de  
bonne pratique

Avril 2017



## ► Questions retenues

Les questions retenues sont :

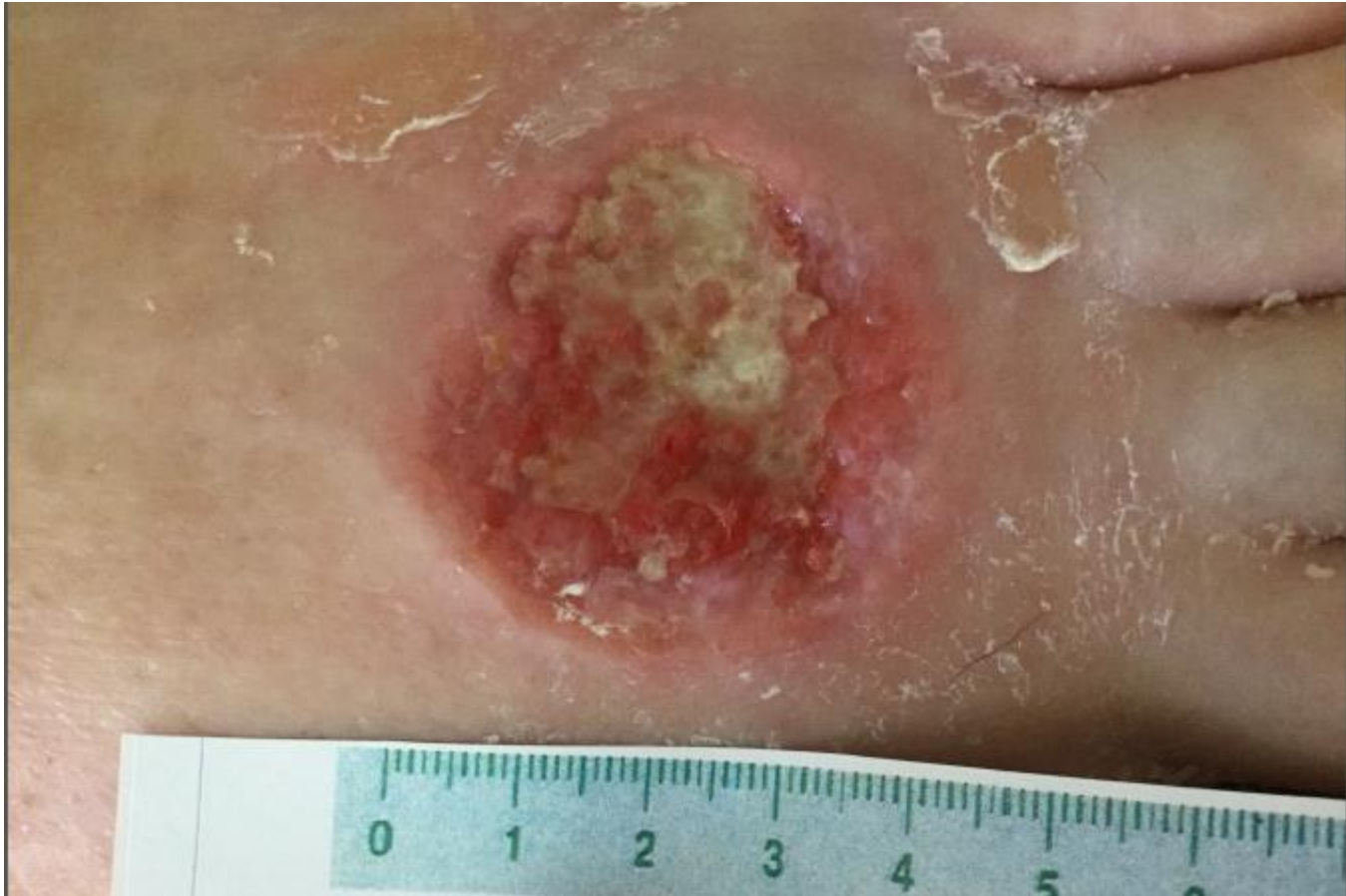
- Prise en charge de l'érysipèle et des dermohypodermites bactériennes non nécrosantes: diagnostic clinique, place des examens complémentaires, diagnostic différentiel, critères d'hospitalisation, traitement curatif et prophylaxie.
- Reconnaître les signes de la fasciite nécrosante et des dermohypodermites bactériennes nécrosantes dont la prise en charge médico-chirurgicale est urgente et doit être faite par des équipes spécialisées : diagnostic clinique, place des examens complémentaires (biologie, imagerie).
- Prise en charge de l'impétigo et de l'ecthyma : diagnostic clinique, place de la microbiologie, traitement local et général.
- Surinfection des dermatoses prurigineuses (impétiginisation) : définition, présentation clinique, place de la microbiologie, traitement.
- Prise en charge des furoncles, de l'anthrax et de la furunculose : définitions et formes cliniques, bilan microbiologique, diagnostic différentiel, traitement curatif et prophylaxie.
- Prise en charge des abcès cutanés : diagnostic, place des examens complémentaires, traitement médical et chirurgical.
- Surinfection des plaies chroniques (ulcère de jambe, escarre) : définition, présentation clinique, place des examens complémentaires (microbiologie, radiologie), traitement médical et indications chirurgicales.

## 3.6 Calendrier prévisionnel

- Elaboration de la note de cadrage : avril 2017 ;
- Validation de la note de cadrage par le conseil d'administration de la SFD et de la SPILF et le collège de la HAS : mai 2017 – juin 2017 ;
- Revue de littérature : juillet 2017 - décembre 2017 ;
- Première réunion du groupe de travail : janvier 2018 ;
- Deuxième réunion du groupe de travail : mars 2018 ;
- Sollicitation du groupe de lecture : juin 2018 ;
- Troisième réunion du groupe de travail : septembre 2018 ;
- Passage à la commission des stratégies de prise en charge : octobre 2018 ;
- Passage au Collège d'orientation et d'information de la HAS : novembre 2018 ;
- Passage devant le conseil d'administration de la SFD et de la SPILF : novembre 2018 ;
- Passage au Collège délibératif de la HAS : décembre 2018 ;
- Publication : décembre 2018.

# Cas clinique

- Monsieur M, âgé de 67 ans,
  - riche retraité vivant de ses nombreuses rentes\*,
  - adressé par son médecin traitant au Centre de Plaies et Cicatrisation pour avis concernant une plaie du pied apparue il y a un peu plus de 2 mois\*\*
- Dans ses antécédents on note :
  - Une LMC non évolutive
  - Une AOMI de stade IV.
  - Pas de diabète
- L'évolution de la plaie n'est pas favorable malgré des soins locaux quotidiens.
- La t° est de 37°2 à l'admission,
  - mais le patient indique avoir eu un pic hyperthermique à 38,2° il y a 10 jours.



Quel diagnostic retenez-vous et sur quels arguments?

# Quel diagnostic retenez-vous et sur quels arguments?

- Infection de plaie chronique car:
  - Durée > 2 mois

Une **plaie chronique** est une **plaie** dont le délai de cicatrisation est allongé. Une **plaie** est considérée comme **chronique** après 4 à 6 semaines d'évolution, selon son étiologie. Les causes de **plaie chronique** incluent notamment les ulcères de jambe, les escarres, les **plaies** du diabétique et les moignons d'amputation.

## Les pansements - HAS

[https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/.../pdf/.../pansements\\_synthese\\_rapport.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/.../pdf/.../pansements_synthese_rapport.pdf)

- Non amélioration malgré des soins locaux bien conduits
- Aspect local compatible avec une infection



# Quels sont les signes faisant suspecter une infection ?

## ULCÈRES DE JAMBE D'ORIGINE ARTÉRIELLE

Cellulite  
Pus/abcès

Modification de la couleur/viscosité de l'exsudat  
Modification de la couleur du lit de la plaie\*  
Crépitements  
Dégradation de la plaie  
Nécrose sèche devenant humide  
Augmentation de la température cutanée locale  
Lymphangite  
Odeur nauséabonde  
Nécrose – nouvelle ou en expansion

Érythème  
Érythème des tissus péri-ulcéreux – persiste malgré la surélévation du membre  
Fluctuation  
Augmentation du volume de l'exsudat  
Augmentation de la taille d'un ulcère précédemment en cours de cicatrisation  
Accroissement de la douleur  
Dégradation de l'ulcère

*\*Noire pour les aérobies, rouge vif pour les streptocoques, verte pour les pseudomonas*

## ULCÈRES DE JAMBE D'ORIGINE VEINEUSE

Cellulite

Retard de cicatrisation malgré un traitement compressif approprié  
Augmentation de la température cutanée locale  
Augmentation de la douleur ulcéreuse/modification de la nature de la douleur  
Apparition d'un ulcère dans la marge inflammatoire d'un ulcère préexistant  
Extension du lit de la plaie dans des marges inflammatoires

Coloration, par exemple rouge brique, sombre et mat  
Tissu de granulation friable, saignant facilement  
Augmentation de la viscosité de l'exsudat  
Augmentation du volume de l'exsudat  
Odeur nauséabonde  
Assombrissement de la couleur de la plaie  
Apparition subite/augmentation de volume d'une croûte  
Apparition subite de taches noires nécrotiques  
Agrandissement de l'ulcère

## LÉGENDE

**IMPORTANCE ÉLEVÉE** Score moyen 8 ou 9

**IMPORTANCE MOYENNE** Score moyen 6 ou 7

**IMPORTANCE RÉDUITE** Score moyen 4 ou 5

# Quels sont les signes faisant suspecter une infection ?

## ULCÈRES DU PIED DIABÉTIQUE

Cellulite  
Lymphangite  
Phlegmon  
Exsudat purulent  
Pus/abcès

Crépitements articulaires  
Érythème  
Fluctuation  
Augmentation du volume de l'exsudat  
Induration  
Douleur localisée dans un pied habituellement insensible  
Odeur nauséabonde  
La sonde atteint l'os  
Douleur/endolorissement inattendu

Coloration bleue noire et hémorragie (halo)  
Os ou tendon exposé à la base de l'ulcère  
Retard/arrêt de cicatrisation malgré décharge et débridement  
Dégradation de la plaie  
Tissu de granulation friable, saignant facilement  
Œdème local  
Formation de sinus dans un ulcère  
Nécrose/gangrène en expansion  
Modification de la base de l'ulcère du rose sain au jaune ou au gris

## LÉGENDE

**IMPORTANTANCE ÉLEVÉE** Score moyen 8 ou 9

**IMPORTANTANCE MOYENNE** Score moyen 6 ou 7

**IMPORTANTANCE RÉDUITE** Score moyen 4 ou 5

# Quels examens complémentaires à demander dans le bilan étiologique ?

- Bilan biologique sanguin

- NFS

- hyperleucocytose/polynucléose, en cas d'infection... suivi de l'évolution

- Mr M. : GB = 5600/mm<sup>3</sup>

- CRP

- élévation en cas d'infection... suivi de l'évolution

- Mr M. : CRP = 53 mg/l

- Glycémie, HbA1C

- diabète ?

# Quels examens complémentaires à demander dans le bilan étiologique ?

- Echodoppler artériel et veineux (recos HAS Ulcère de jambe)
- Imagerie (échographie, scanner, IRM)
  - Peau-tissus mous
  - Os

# Prélèvements microbiologiques ?

## • Indications des prélèvements

- Signes cliniques d'infections
- Avant toute antibiothérapie si possible

## • La préparation de la plaie

- **Débridement**
  - Éliminer nécroses, tissus dévitalisés et contaminés.
- **Nettoyage**
  - gaze imbibée de sérum physiologique stérile

## • Le curetage-écouvillonnage d'une plaie superficielle

- écouvillon de coton
- surface de 1 cm<sup>2</sup> de la plaie
- mouvement en Z combiné à une rotation
- ne pas prélever sur les bords de la plaie.

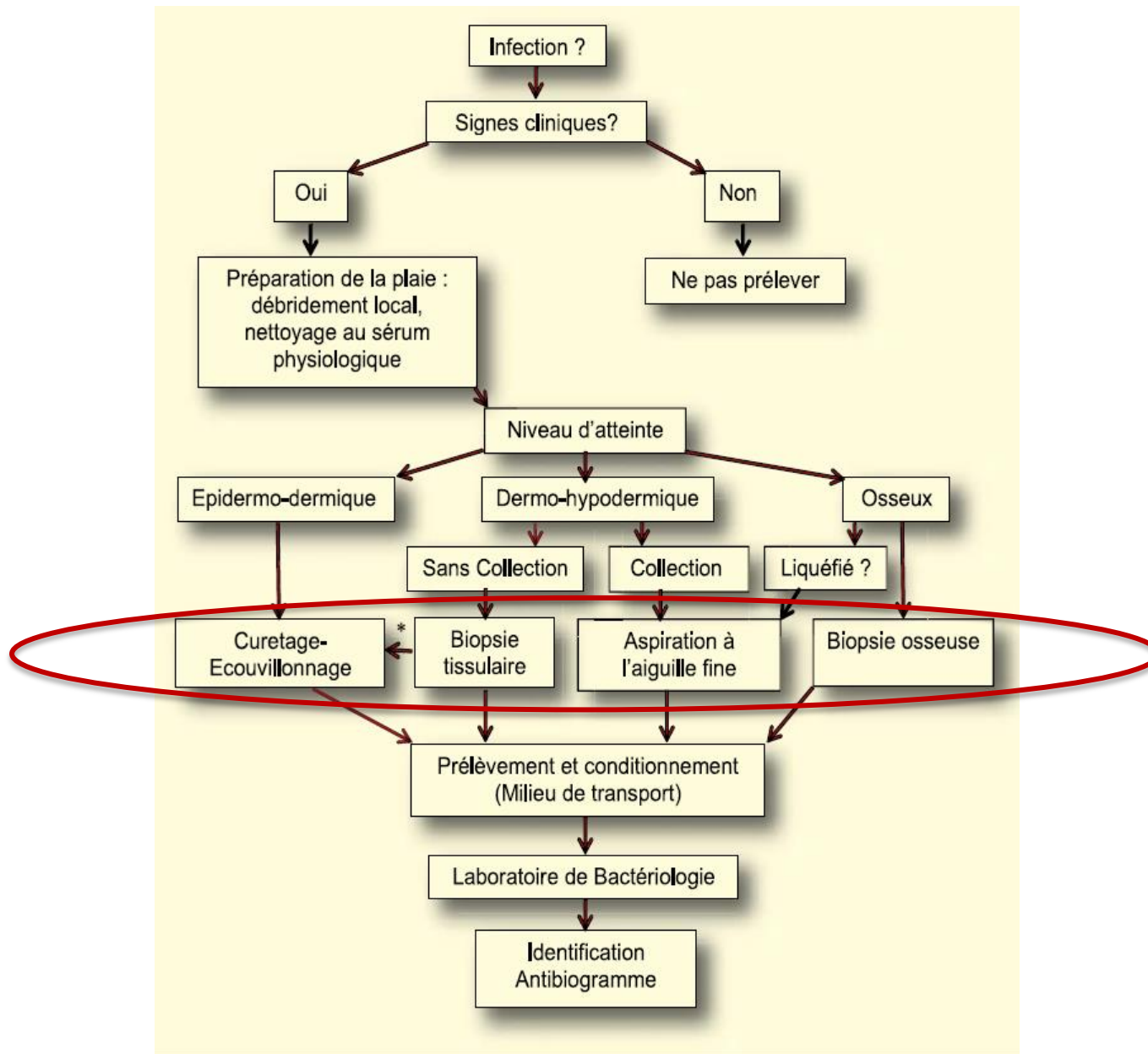
## • La biopsie tissulaire de lésions profondes

- Biopsie de tissus ou os
- Plaies profondes
- Sous anesthésie locale

## • L'aspiration à l'aiguille fine

- liquide purulent dans un abcès profond
- En passant par une zone cutanée saine bien désinfectée
- Au travers de la plaie superficielle après nettoyage

Et les hémocultures ?



Lavigne Spectra biologie 2007

# Antibiothérapie (1)

- Débutez-vous une antibiothérapie dès les prélèvements réalisés ?
  - si oui, sur quels arguments\* ?
- L'interrogatoire permet de préciser
  - que le médecin traitant a prescrit un traitement par Pristinamycine (1 gramme matin et soir) pendant 10 jours, terminé il y a une semaine,
  - après que l'infirmière qui vient faire les pansements à domicile a réalisé un écouvillonnage de la surface de la plaie qui aurait permis d'identifier « un staphylocoque »

Bon sang, ça c'est inquiétant, non !

# Antibiothérapie (2)

- Quel(s) antibiotique(s) choisiriez-vous s'il existait des critères de gravité vous faisant opter pour une **antibiothérapie probabiliste** débutée dès les prélèvements réalisés ?
  - Molécule(s) ?
  - Modalités d'administration ?
- Attendez, ne répondez pas tout de suite...voyez d'abord la diapositive suivante !



# Antibiothérapie (3) (antibiothérapie probabiliste)

- Situation 1 : le « staphylocoque » identifié sur le prélèvement superficielle fait à domicile est un staphylocoque « doré »  
[ça c'est chic (comme quoi on ne prête qu'aux riches) , mais TRES inquiétant]
  - **Option 1** : je considère que l'infection est due à « ce staphylocoque » et décide de « le traiter », qu'il soit méti-S ou méti-R
    - **Situation a** : le staphylocoque était méti-S (et S aux macrolides et apparentés)
      1. S'agissant d'une infection de la peau et des tissus mous, la cloxacilline PO reste indiquée et je la prescris donc.
      2. Je choisis l'amoxicilline-acide clavulanique PO
      3. Je préfère débuter avec une bêta-lactamine anti-staphylococcique injectable (oxa ou cloxacilline, amoxiclav, céfazoline)
      4. Compte tenu de son activité anti-toxinique, je préfère la clindamycine\* (PO)
      5. Pour les mêmes raisons mais, le patient ayant déjà reçu 10 jours de pristnamycine, je préfère le Linézolide (PO)
      6. Je choisis un autre antibiotique → à préciser et argumenter.

# Antibiothérapie (4) (antibiothérapie probabiliste)

- **Option 1** : je considère que l'infection est due à « ce staphylocoque » et décide de « le traiter », qu'il soit méti-S ou méti-R
- **Situation b** : le staphylocoque était méti-R (et S aux macrolides et apparentés)
  1. Je choisis la clindamycine\* (PO)
  2. Le patient ayant déjà reçu 10 jours de pristinaamycine, je préfère le Linézolide (PO)
  3. Je choisis un autre antibiotique → à préciser et argumenter\*\*

# Antibiothérapie (5) (antibiothérapie probabiliste)

- **Option 2** : je décide de traiter « ce staphylocoque » seulement s'il était méti-R
- **Situation a** : le staphylocoque était sensible à la clindamycine
  1. Je choisis la clindamycine\* (PO)
  2. Le patient ayant déjà reçu 10 jours de pristinaamycine, je préfère le Linézolide (PO)
  3. S'agissant d'un staphylocoque méti-R, je préfère débiter avec la vancomycine
  4. Je choisis un autre antibiotique → à préciser et argumenter\*\*
- **Situation b**: le staphylocoque était R à la clindamycine → Linezolid, Vancomycine, Autre.

# Antibiothérapie (6) (antibiothérapie probabiliste)

- **Option 3** : je décide de ne pas traiter «ce staphylocoque »

# Antibiothérapie (7)

- Je considère qu'il n'est pas urgent de débiter une antibiothérapie et qu'on peut attendre les résultats des prélèvements microbiologiques pour proposer un traitement ciblé adapté.
  - Seront ciblées en priorité par le traitement (en cas de prélèvement pluri-microbien),
    - les bactéries ayant un pouvoir pathogène bien reconnu dans ce type de situation : streptocoques bêta-hémolytiques, *S. aureus*, certains anaérobies (clostridies).
  - La décision de prescrire une antibiothérapie par voie générale, en cas de prélèvement mono-microbien ou pluri-microbien ne comprenant pas de bactérie à pouvoir pathogène affirmé\*
    - dans ce type de situation est à discuter au cas par cas, en prenant de nombreux facteurs en compte, dont la gravité de l'infection, le terrain, l'optimisation possible des soins locaux,...

# Antibiothérapie (durée de traitement)

- Quelle **durée d'antibiothérapie** proposez-vous dans le cas présenté ?
  - Cette durée peut-elle être variable selon certains critères ?



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**

[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France

**EM|consulte**

[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)

---

---

**Médecine et  
maladies infectieuses**

---

---

Médecine et maladies infectieuses 47 (2017) 92–141

Original article

## Proposal for shorter antibiotic therapies

*Propositions pour des antibiothérapies plus courtes*

C. Wintenberger<sup>a</sup>, B. Guery<sup>b</sup>, E. Bonnet<sup>c</sup>, B. Castan<sup>d</sup>, R. Cohen<sup>e</sup>, S. Diamantis<sup>f</sup>, P. Lesprit<sup>g</sup>,  
L. Maulin<sup>h</sup>, Y. Péan<sup>i</sup>, E. Peju<sup>j</sup>, L. Piroth<sup>j</sup>, J.P. Stahl<sup>k</sup>, C. Strady<sup>l</sup>, E. Varon<sup>m</sup>, F. Vuotto<sup>b</sup>,  
R. Gauzit<sup>n,\*</sup>, Recommendation Group of the SPILF

# Facteurs influençant la durée de l'antibiothérapie dans les IPTM

- Intervention chirurgicale
  - quand elle est possible
  - notamment en cas d'abcès
  - Trimethoprim-Sulfamethoxazole versus Placebo for Uncomplicated Skin Abscess. NEJM 2016
- Molécule utilisée
  - bactéricide/bactériostatique
  - concentration intra-tissulaire
  - demi-vie,....
- Bactérie(s) impliquée(s)
- Facteurs de vulnérabilité de l'hôte (neutropénie, immunodépression....).



# Manque d'études comparatives de qualité

- **Une seule étude** comparative randomisée (2004) comparant
  - 2 populations recevant le même antibiotique
  - avec 2 durées de traitement différentes
- **Autres études = comparaison de 2 antibiotiques**
  - Durées de traitement soit identiques, soit différentes selon le bras de traitement et le comparateur.
  - Populations de patients hétérogènes,
  - Pathologie de gravité variable
  - Critères de jugement cliniques et/ou microbiologiques divers

# Quelques définitions pour mieux comprendre les études

- « **ABSSSIs** » (Acute Bacterial Skin and Soft Structures Infections) =
  - “cellulitis” (traduction en français : dermo-hypodermite)
  - + infections de plaie**
  - + abcès cutanés étendus (surface de la lésion > 75 cm<sup>2</sup>)
- « **cSSTIs** » (complicated Skin and Soft Tissue Infections) =
  - infections d’escarre
  - + infections d’ulcère veineux ou artériel
  - + infections consécutives à des morsures (animales ou humaines)
  - + infections de site opératoire et infections post-traumatiques.

# Critères de jugement d'efficacité (FDA)

- Critère principal
  - réduction d'au moins 20% de la taille de la lésion à 48-72h.
- Critère secondaire
  - résolution de la lésion 7 à 14 jours après la fin de l'antibiothérapie.

- Quelle prise en charge pour l'érysipèle ?
  - “Le traitement est habituellement de **15 jours**”  
Conférence de Consensus SPILF-SFD 2000.
- What Is Appropriate for the Evaluation and Treatment of Erysipelas and Cellulitis?
  - “The recommended duration of antimicrobial therapy is **5 days**, but treatment should be extended if the infection has not improved within this time period.”  
IDSA Guidelines 2014.

# Durées à retenir

- 3 jours : Infections cutanées superficielles (quand un antibiotique est indiqué)\*
- 5 jours : Traitement préemptif en cas de morsure par un animal
- **7 jours** : Dermo-hypodermes bactériennes, incluant l'érysipèle, les infections de plaie et les abcès cutanés étendus (surface de la lésion > 75 cm<sup>2</sup>).

# Quelques études...

|                     |                     |                                     |                                  |                                 |                              |   |
|---------------------|---------------------|-------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|------------------------------|---|
| <b>Hepburn 2004</b> | ABSSI<br>Cellulitis | Etude randomisée,<br>double aveugle | Lévofoxacine PO 500<br>mg/j, 10j | Lévofoxacine PO 500<br>mg/j, 5j | Bras 1<br>43<br>Bras 2<br>44 | Résolution à J 14 :<br>Bras 1: 98%<br>Bras 2: 98% |
|---------------------|---------------------|-------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|------------------------------|---|

|                        |  |  |                                   |                                      |                            |  |
|------------------------|--|--|-----------------------------------|--------------------------------------|----------------------------|--|
| <b>Prokocimer 2013</b> | Infections<br>bactériennes<br>aigues cutanées et<br>sous-cutanées<br>("ABSSSIs") | Randomisée<br>Double aveugle<br>Analyse en intention<br>de traiter<br>Critère principal =<br>critère FDA (réponse<br>clinique à 72h) | Tedizolide<br>200 mg 1 / J PO 6 J | Linezolid<br>600 mg 2 / J PO<br>10 J | Bras 1: 332<br>Bras 2: 335 | Durée de traitement<br>Bras 1: 6 J<br>Bras 2: 10 J<br>Réponse clinique à J3<br>(critère principal):<br>Bras 1: 79,5%<br>Bras 2: 79,4% (ns) |
|------------------------|--|--|-----------------------------------|--------------------------------------|----------------------------|--|

|                     |   |  |   |   |                                  |  |
|---------------------|---|--|---|---|----------------------------------|--|
| <b>Boucher 2014</b> | Infections<br>compliquées de la<br>peau et des tissus<br>mous<br>(cSSTIs) | Randomisée<br>Critère principal =<br>critère FDA (réponse<br>clinique à 72h) | Dalbavancine. (une<br>perfusion à J1 et J8) | Vancomycine (15<br>mg/kg X 2)<br>(possibilité de<br>remplacer la<br>vancomycine par le<br>linezolid après 3 J de<br>traitement) | Bras 1:<br>659<br>Bras 2:<br>653 | Durée de traitement<br>Bras 1: 2<br>administrations<br>séparées d'une semaine<br>Bras 2 : 10 à 14 J<br>Réponse clinique à J3:<br>Bras 1: 79,7%<br>Bras 2: 79,8% (ns) |
|---------------------|---|--|---|---|----------------------------------|--|

# A Randomized Clinical Trial of Single-Dose Versus Weekly Dalbavancin for Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection

Michael W. Dunne,<sup>1</sup> Sailaja Puttagunta,<sup>1</sup> Philip Giordano,<sup>2</sup> Dainis Krievins,<sup>3</sup> Michael Zelasky,<sup>1</sup> and James Baldassarre<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Allergan plc, Branford, Connecticut; <sup>2</sup>Orlando Health, Florida; <sup>3</sup>Stradins University Hospital, Riga, Latvia; and <sup>4</sup>Janssen Pharmaceuticals, Springhouse, Pennsylvania

**Background.** Acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSIs) are a cause of significant morbidity and therapy can be a burden to the healthcare system. New antibiotics that simplify treatment and avoid hospitalization are needed. This study compared the safety and efficacy of a single intravenous infusion of 1500 mg of dalbavancin to the 2-dose regimen.

**Methods.** This study was a randomized, double-blind trial in patients aged >18 years with ABSSSIs. Patients were randomized to dalbavancin 1500 mg either as a single intravenous (IV) infusion or 1000 mg IV on day 1 followed 1 week later by 500 mg IV. The primary endpoint was a  $\geq 20\%$  reduction in the area of erythema at 48–72 hours in the intent-to-treat population. Noninferiority was to be declared if the lower limit of the 95% confidence interval (CI) on the difference in the outcomes was greater than  $-10\%$ . Clinical outcome was also assessed at days 14 and 28.

**Results.** Six hundred ninety-eight patients were randomized. Demographic characteristics were similar on each regimen, although there were more patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) at baseline on the 2-dose regimen (36/210 [17.1%] vs 61/220 [27.7%]). Dalbavancin delivered as a single dose was noninferior to a 2-dose regimen (81.4% vs 84.2%; difference,  $-2.9\%$  [95% CI,  $-8.5\%$  to  $2.8\%$ ]). Clinical outcomes were also similar at day 14 (84.0% vs 84.8%), day 28 (84.5% vs 85.1%), and day 14 in clinically evaluable patients with MRSA in a baseline culture (92.9% vs 95.3%) in the single- and 2-dose regimens, respectively. Treatment-emergent adverse events occurred in 20.1% of the single-dose patients and 19.9% on the 2-dose regimen.

**Conclusions.** A single 1500-mg infusion of dalbavancin is noninferior to a 2-dose regimen has a similar safety profile, and removes logistical constraints related to delivery of the second dose.

# Tableau des études cliniques

Table 18  
References – skin and soft tissue infections.  
*Bibliographie – infections de la peau et des tissus mous.*

| Reference            | Infection   | Method                           | Treatment group 1   | Treatment group 2                              | Number of patients included                            | Results   | Comments  |
|----------------------|---|----------------------------------|---|--|--|---|---|
| Hepburn 2004 [199]   | ABSSI<br>Cellulitis   | Randomized<br>double-blind study | Oral levofloxacin<br>500 mg/day, 10 days                          | Oral levofloxacin<br>500 mg/day, 5 days        | Treatment group 1: 43<br>Treatment group 2: 44         | Treatment duration: group 1: 10<br>days; group 2: 5 days<br>Resolution on Day 14: group 1: 98%;<br>group 2: 98%   |   |
| Bergkvist 1997 [203] | Erysipelas  | Randomized study                 | Antibiotic +<br>prednisolone                                      | Antibiotic + placebo                           | Treatment group 1: 54<br>Treatment group 2: 54         | Treatment duration – 8 days<br>Median time to recovery: Day 5 for<br>group 1; Day 6 for group 2<br>( $P < 0.01$ )   |   |
| Bernard 1992 [204]   | Erysipelas  | Randomized study                 | Roxithromycin   | Penicillin                                     | Treatment group 1: 31<br>Treatment group 2: 38         | Treatment duration – 10 days<br>Treatment duration – 10 days after<br>apyrexia in both groups<br>Mean treatment duration: group 1: 13<br>days; group 2: 13 days<br>Rate of recovery: group 1: 84%;<br>group 2: 76% (NS) |   |
| Dall 2005 [205]      | Cellulitis  | Pilot study                      | Only antibiotics (1 <sup>st</sup><br>generation<br>cephalosporin) | Antibiotic + ibuprofen                         | Treatment group 1: 33<br>Treatment group 2: 31         | Treatment duration – 10 days in both<br>groups (5 days of ibuprofen in group<br>2)<br>Reduction of inflammation: group 1:<br>9% on Day 3; group 2: 82.8% on Day<br>2 ( $P < 0.05\%$ )                                   |   |
| Pallin 2013 [206]    | Cellulitis  | Randomized<br>double-blind study | Cefalexin   | Cefalexin + trimetho-<br>prim/sulfamethoxazole | Treatment group 1:<br>73<br>Treatment group 2:<br>73   | Treatment duration – 14 days<br>Clinical recovery: group 1: 85%;<br>group 2: 82% (NS)   |   |
| Aboltins 2015 [207]  | Cellulitis  | Randomized study                 | Oral cefalexin  | IV cefazolin                                   | Treatment group 1: 24<br>Treatment group 2: 23         | Treatment duration – 10 days<br>Stabilization of the inflammatory<br>area: group 1: 1.29 days; group 2:<br>1.78 days<br>Overall rate of clinical failures:<br>group 1: 22%; group 2: 4% ( $P = 0.10$ )                  |   |
| Breedt 2005 [208]    | Skin and soft tissue<br>infections (SSTIs)                    | Randomized<br>double-blind study | Tigecycline   | Vancomycin +<br>aztreonam                      | Treatment group 1:<br>261<br>Treatment group 2:<br>259 | Treatment duration: “until Day 14”<br>for both groups<br>Clinical response rate: group 1:<br>84.3%; group 2: 86.9%  |   |
| Chuang 2011 [209]    | Complicated skin and<br>skin structure<br>infections (cSSSIs) | Randomized<br>double-blind study | Tigecycline   | Vancomycin +<br>aztreonam                      | Treatment group 1: 63<br>Treatment group 2: 64         | Treatment duration – 5 to 14 days in<br>both groups<br>Rates of recovery are not<br>significantly different   | Difficult interpretation<br>study, including<br>Indians and<br>Taiwanese patients,<br>various infections,<br>and highly variable<br>treatment durations |



# Tableau des études cliniques

Table 18 (Continued)

| Reference             | Infection  | Method   | Treatment group 1  | Treatment group 2  | Number of patients included                      | Results  | Comments   |
|-----------------------|--|--|--|--|--|--|--|
| Weigelt 2005 [216]    | Complicated skin and soft tissue infections (cSSTIs)   | Randomized open-label study  | IV or oral linezolid (600 mg twice daily)                        | IV vancomycin (1 g twice daily)  | Treatment group 1: 592<br>Treatment group 2: 588 | Mean treatment duration: group 1 = 12 days; group 2 = 11 days<br>Rate of recovery (test of cure/Intent-to-treat): group 1: 92.2%/75.3%; group 2: 88.5%/70.2% ( $P = 0.057/0.0496$ )  | Infections = cellulitis, abscesses, infected ulcers, or burns                            |
| Itani 2010 [217]      | Complicated skin and soft tissue infections (cSSTIs)   |  | IV or oral linezolid (600 mg twice daily)                        | IV vancomycin (15 mg/kg twice daily)   | Treatment group 1: 537<br>Treatment group 2: 515 | Mean treatment duration: group 1 = 9 days; group 2 = 8 days<br>Clinical success rate (Per protocol/Intent-to-treat): group 1: 84%/81%; group 2: 80%/74% ( $P = 0.249/0.048$ )<br>Microbiological success rate (Per protocol): group 1: 75%; group 2: 68.4% ( $P = 0.127$ ) |  |
| Stevens 2000 [218]    | Complicated skin and soft tissue infections (cSSTIs)   | Randomized double-blind study  | IV linezolid (600 mg twice daily), then switch to the oral route | IV oxacillin (2 g four times a day), then switch to the oral route (dicloxacillin) | Treatment group 1: 403<br>Treatment group 2: 423 | Mean treatment duration: group 1: 13.4 days; group 2: 13.4 days<br>Clinical recovery rate (Intent-to-treat/clinically assessable patients): group 1: 69.8%/88.6%; group 2: 64.9%/85.8%   | Infections = major abscess, infected ulcer, major burn, or deep and extensive cellulitis |
| Moran 2014 [211]      | Acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSIs)                                   | Randomized double-blind study  | Oral tedizolid 200 mg once daily 6 days                          | Oral linezolid 600 mg twice daily 10 days  | Treatment group 1: 332<br>Treatment group 2: 334 | Treatment duration: group 1: 6 days; group 2: 10 days<br>Rate of early clinical response (at least 20% reduction in lesion size within 48–72 hours): group 1: 85%; group 2: 83% (NS)   | Infections = cellulitis or erysipelas, major cutaneous abscess, wound infection          |
| Prokocimer 2013 [212] | Acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSIs)                                   | Randomized double-blind study<br>Intent-to-treat analysis<br>Primary endpoint = FDA criteria (clinical response at 72 hours) | Oral tedizolid 200 mg once daily for 6 days                      | Oral linezolid 600 mg twice daily for 10 days                                      | Treatment group 1: 332<br>Treatment group 2: 335 | Treatment duration: group 1: 6 days; group 2: 10 days<br>Clinical response on Day 3 (primary endpoint): group 1: 79.5%; group 2: 79.4% (NS)<br>Clinical response on Day 11 (secondary endpoint): group 1: 69.3%; group 2: 71.9% (NS)                                       |  |
| Miller 2015 [210]     | Acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSIs) (cellulitis, abscess $\geq 5$ cm) | Randomized double-blind study  | Oral clindamycin   | Oral trimethoprim/sulfamethoxazole   | Treatment group 1: 262<br>Treatment group 2: 262 | Treatment duration: group 1: 10 days; group 2: 10 days<br>Clinical recovery rate: group 1: 89.5%; group 2: 88.2% (NS)  |  |

# Tableau des études cliniques

Table 18 (Continued)

| Reference             | Infection   | Method                        | Treatment group 1  | Treatment group 2  | Number of patients included                      | Results  | Comments  |
|-----------------------|---|-------------------------------|--|--|--|--|---|
| Jauregui 2005 [222]   | Complicated skin and skin structure infections (cSSSIs) | Randomized double-blind study | IV dalbavancin (one 1 g-infusion on Day 1 and 500 mg on Day 8) | Linezolid (IV 600 mg twice daily, then switch to the oral route)                 | Treatment group 1: 571<br>Treatment group 2: 283 | Treatment duration: group 1: one administration on Day 1 and another one on Day 8; group 2: 14 days<br>Clinical recovery rate in clinically assessable patients 14 days after discontinuation of study treatments: group 1: 88.9%; group 2: 91.2% (NS) | Infections = "major" abscess, "substantial" burn, skin and subcutaneous skin infection such as extensive or necrotizing cellulitis, known or suspected skin or subcutaneous skin infection caused by MRSA |
| Arbeit 2004 [214]     | cSSSIs<br>Literature review                             | Randomized study              | IV daptomycin (4 mg/kg/day)                                    | IV antistaphylococcal penicillin (4 to 12 g/day) or vancomycin (1 g twice daily) | Treatment group 1: 534<br>Treatment group 2: 558 | Treatment duration: 7 to 14 days<br>4 to 7 days were enough for 63% of patients in group 1 vs. 33% in group 2<br>Rate of recovery among clinically assessable patients: group 1: 83.4%; group 2: 84.2% (NS)  |   |
| Quist 2012 [223]      | Complicated skin and soft tissue infections (cSSTIs)    | Randomized study              | IV daptomycin (4 mg/kg/day)                                    | IV vancomycin (1 g twice daily) or teicoplanin (400 mg/day)                      | Treatment group 1: 97<br>Treatment group 2: 91   | Mean treatment duration not specified, but only 4 to 7 days for 75% of patients in group 1 vs. 62% in group 2<br>Clinical recovery rate in clinically assessable patients: group 1: 91.4%; group 2: 87.2%<br>Median treatment duration = 5 days        |   |
| Medeiros 2001 [215]   | Antibiotic prophylaxis of animal bites                  | Cochrane review               |  |  |  |  |   |
| Stryjewski 2005 [224] | cSSTIs due to Gram-positive bacteria                    | Randomized double-blind study | IV telavancin (7.5 mg/kg, once daily)                          | Antistaphylococcal penicillin (four times a day) or vancomycin (twice daily)     | Treatment group 1: 84<br>Treatment group 2: 83   | Median treatment duration: group 1: 7 days; group 2: 7 days<br>Clinical recovery rate: group 1: 79%; group 2: 80% (NS)   |   |

# Suite du cas clinique

## (et non l'histoire n'est pas finie !)

- Les prélèvements par **biopsie** réalisé par le médecin vasculaire référent du Centre de Plaie et Cicatrisation ont permis d'identifier
  - un SAMS
  - *P. aeruginosa*, d'emblée résistant à l'ensemble des bêta-lactamines, mais sensibles à la ciprofloxacine et la lévofloxacine, à tous les aminosides et à la colistine.
- Quelle antibiothérapie proposez-vous ?
  - Antibiothérapie anti-staphylococcique seule (*cf* ultra)
  - Antibiothérapie anti-staphylococcique et anti-pyocianique
  - Antibiothérapie anti-pyocianique seule

# Et ça continue...

- Après
  - Une prise en charge multidisciplinaire :
    - un geste de revascularisation,
    - de nouveaux protocoles de soins (changement du type de pansement)
    - et une antibiothérapie par amoxicilline acide clavulanique (1g X 3) pendant 7 jours,
  - une amélioration franche est observée,
    - bien qu'une cicatrisation complète ne soit pas obtenue
- Le patient présente à nouveau
  - une aggravation des lésions avec des signes locaux d'infection 15 jours après l'arrêt de l'antibiothérapie,
  - il est donc revu au Centre de Plaie et Cicatrisation
    - un bilan artériel permet de visualiser une re-sténose nécessitant un nouveau geste de revascularisation



# Et ça continue...

- De nouveaux prélèvements par **biopsie** mettent en évidence
  - *S. aureus* et *P. aeruginosa*
  - avec le même profil de sensibilité aux antibiotiques en dehors d'une résistance *du P. aeruginosa* aux quinolones
- Quelle antibiothérapie proposez-vous ?
  - Il est traité, dès les prélèvements réalisés par
    - Clindamycine PO (600 mg X 3)
    - et Ciprofloxacin PO (500 mg X 2).

# ...Encore et encore...

- Le patient est revu au centre de Plaies et Cicatrisation ...semaines plus tard
  - pour une majoration des troubles trophiques.
  - Alors qu'il est toujours sous Clindamycine et Ciprofloxacine.
- Cliniquement :
  - lésions fibrineuses verdâtres et un écoulement verdâtre abondant
  - Le patient est toujours apyrétique.
- La CRP est à 72 mg/l
- Deux prélèvements à 4 jours d'intervalle (un à l'**écouvillon** et l'autre par **biopsie**)
  - *P. aeruginosa*, uniquement S à la colistine et la tobramycine (fosfomycine non testée).
- Bilan artériel
  - nouvelle sténose poplitée pour laquelle un nouveau geste de revascularisation est proposée





# Et ça ne s'arrange pas

- Lors de la réfection du pansement et de la détersion mécanique réalisée par le médecin vasculaire,
  - un **contact osseux** est signalé.
- IRM du pied
  - Tarsite
  - Ostéo-arthrite tarso-métatarsienne
  - des 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> rayons.
- La décision d'un traitement médical seul est décidé\* :
  - Soins locaux quotidiens avec détersion mécanique de la fibrine
  - Antibiothérapie par Fosfomycine (confirmée active sur l'antibiogramme) et Colistine.

# Durée de traitement

- Compte tenu de l'atteinte ostéo-articulaire et en l'absence de chirurgie, **6 semaines**.

**La durée optimale du traitement antibiotique des ostéites du pied diabétique est difficile à préciser en raison du nombre limité d'études cliniques.** Il n'y a pas jusqu'à maintenant de marqueurs biologiques ou d'imagerie permettant d'affirmer la guérison et ainsi d'arrêter « objectivement » l'antibiothérapie. Il est proposé [46,279] : si l'os infecté a été complètement excisé laissant les tissus mous environnants non infectés, une antibiothérapie de 48 à 72 heures ; si tous les tissus osseux infectés ont été réséqués mais que persiste une infection des parties molles : un traitement de deux à quatre semaines (il est cependant difficile de déterminer avec précision, avant la chirurgie, la frontière entre tissus osseux sains et infectés [280]) ; lorsque le tissu osseux infecté n'a été réséqué qu'en partie : une durée d'antibiothérapie de quatre à six semaines ; lorsqu'il n'y pas eu d'acte chirurgical d'exérèse : un traitement d'au moins six semaines [279].

## Suggested treatment duration:

- 6 weeks:
  - prosthetic joint infections (the management of complex case patients must be discussed with the reference center for complex bone and joint infections),
  - spondylodiscitis (except for osteosynthesis device),
  - diabetic foot osteomyelitis without surgery.

*C. Wintenberger et al. / Médecine et maladies infectieuses 47 (2017) 92–141*

# Conclusion

- Les durées de traitement mentionnées dans les recommandations ou proposées dans les divers articles
  - ne sont pas figées,
  - elles ne sont donnée qu'à titre indicatif.
- La durée est à adapter
  - au terrain,
  - aux pathogènes incriminés
  - à l'évolution de l'infection.
- Le rôle des référents dans la détermination
  - non seulement de la nature de l'antibiothérapie
  - mais aussi de sa durée est évident,
  - notamment en cas d'infection complexe (comme cela peut être le cas en cas d'infection chronique la peau et des tissus mous).
- Dans ce type d'infection, la mise en place de RCP (médecin vasculaire, infectiologue, microbiologiste,...) est probablement utile.

# Conclusion – Durées de traitement antibiotiques

- Un des moyens pour diminuer la consommation globale des antibiotiques
  - Impact écologique à préciser
    - *C. difficile*
    - Portage BMR
    - Microbiote
  - S'intègre dans une politique de bon usage global
- Peu d'études spécifiques sur les durées de traitement
  - Nécessité de définir la « bonne » durée
  - Adaptation au patient
    - Notamment évolution à 48-72h
  - Études en cours