

## Déclarations d'intérêts de 2015 à 2020

- Intérêts financiers : **aucun**
- Liens durables ou permanents : **aucun**
- Interventions ponctuelles : **MSD Sanofi**
- Intérêts indirects : **aucun**

# 15<sup>e</sup> Journée des Référents en Antibiothérapie

POITIERS mercredi 9 septembre 2020 • PLAZA (site du Futuroscope)





INFECTION DPC

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

**Intervenant** : Bru jean-pierre

**Titre** : Bon usage des antibiotiques : best of 2019-2020

 L'orateur ne souhaite pas répondre

-  Consultant ou membre d'un conseil scientifique **MSD Sanofi**  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 **Gilead MSD**  OUI  NON
-  Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique  OUI  NON

## Bon usage des antibiotiques Best of bibliographique juin 2019 – août 2020

**Jean-Pierre Bru**

Infectiologie

Centre Hospitalier Annecy Genevois

**Jacques Gaillat**

**Olivier Leroy**

**Philippe Lesprit**

**Pierre Tattevin**

## Bon usage des antibiotiques Best of bibliographique juin 2019 – août 2020

Quelles publications juin 2019 – août 2020 ont  
participé

À une meilleure utilisation des antibiotiques  
À faire mieux utiliser les antibiotiques

## Short course aminoglycosides as adjunctive empiric therapy in patients with Gram negative bloodstream infection, a cohort study

### Méthode



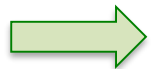
Les patients ayant une bactériémie à BGN ont été sélectionnés à partir d'une cohorte prospective (7 hôpitaux -Pays-Bas)



Le traitement court par aminoside a été défini comme débuté dans les 48h après Hc + & pour une durée  $\leq$  48h



Critère de jugement: mortalité toutes causes confondues à 30 jours.

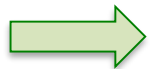


Les facteurs confondants ont été sélectionnés a priori pour être ajustés en utilisant un score de propension.

## Résultats



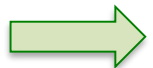
626 patients : bactériémie à BGN ayant reçu des bêta-lactamines  
156 (24,9 %) ont également reçu des aminosides: durée médiane de 1 jour.  
Tous ont reçu de la gentamicine ou de la tobramycine.



La plupart des épisodes ont été causés par *Escherichia coli* (n=376/626, 59,6%), *Klebsiella pneumoniae* (n=54/626, 8,5%) et *Pseudomonas aeruginosa* (n=35/626, 5,6%).



Les doses moyennes d'aminosides variaient de 3,7mg/kg à 4,3mg/kg pour la gentamicine et de 4,6 mg/kg à 4,7mg/kg pour la tobramycine.



72 des 626 patients ont reçu un traitement empirique inapproprié : 2/156 (1,9 %) ont reçu des aminosides et 69/470 (14,7 %) n'en ont pas reçu.



Choc septique : 65 patients

	<b>Mortality: no aminoglycosi des</b>	<b>Mortality: aminoglycosides</b>	<b>Crude OR (95% CI)</b>	<b>Adjusted OR (95% CI)</b>
Full analysis (n=626)	64/470 (13.6%)	27/156 (17.3%)	1.33 (0.80 - 2.15)	1.57 (0.84 - 2.92)
Excluding patients with infection onset at ICU (n=597)	57/447 (12.8%)	22/145 (15.3%)	1.24 (0.72-2.07)	1.52 (0.76 – 3.05)

## Conclusions des auteurs

L'adjonction en durée courte d'un aminoside à un traitement empirique par bêta-lactamine chez les patients présentant une bactériémie à BGN n'améliore pas les résultats, malgré une meilleure couverture des pathogènes responsables.



## Interprétation / commentaires

### Limites de l'étude.

Cohorte prospective

La dose moyenne d'aminosides était inférieure à celle recommandée

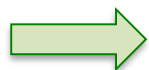
Les patients recevant des aminosides présentaient plus souvent un choc septique, cela peut avoir eu un effet sur la mortalité malgré l'utilisation d'une analyse par score de propension.

Ces résultats viennent s'ajouter à un ensemble croissant de preuves concernant l'absence de bénéfice clinique à l'adjonction d'aminosides dans le traitement empirique des bactériémies à BGN

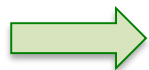
En dehors des patients en USI ou présentant un choc septique

## Low Sensitivity of Procalcitonin for Bacteremia at an Academic Medical Center: A Cautionary Tale for Antimicrobial Stewardship

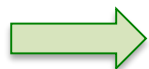
### Méthode



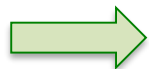
L'objectif de l'étude était d'évaluer la sensibilité de la PCT à détecter une bactériémie



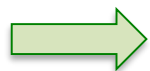
Étude de cohorte rétrospective.



Les patients étaient inclus s'ils avaient  $\geq 1$  une hémoculture positive dans les 24 heures suivant leur admission et bénéficié d'un dosage de PCT dans les 48 heures. Un taux de PCT faible était défini comme  $< 0,5 \mu\text{g/L}$ .



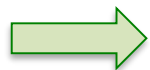
Comparaison des caractéristiques des patients avec PCT faible à celles des patients avec PCT élevée



332 patients inclus.



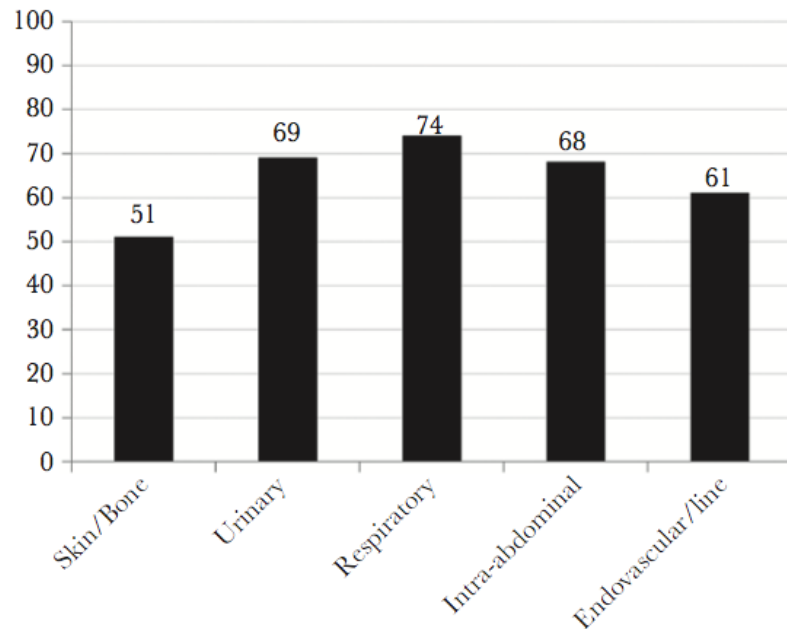
La sensibilité de la PCT pour détecter les bactériémies était de 62%.



Les 125 patients (37,3% des patients) ayant un taux faible de PCT :

- 14% ont été initialement admis en soins intensifs et chez 9% d'entre eux l'utilisation de vasopresseurs a été nécessaire.
- étaient significativement plus à risque de recevoir une antibiothérapie avec un retard de plus de 24 heures (3 % contre 8 % ;  $P = 0,04$ ), y compris chez les patients admis en soins intensifs (1 % contre 18 % ;  $P = 0,02$ ).

### Sensibilité de la PCT



selon l'origine de la bactériémie

**Table 2. Comparison of Isolated Organisms Between Low-Procalcitonin (<0.5 µg/L, Group A) and High-Procalcitonin (≥0.5 µg/L, Group B) Patient Groups**

Organism, No. (%)	Group A (n = 125) <sup>a</sup>	Group B (n = 207) <sup>a</sup>	PCT Sensitivity, %
Gram(+) aerobe, any	81 (64.8)	105 (50.7)	56.5
Gram(-) aerobe, any	43 (34.4)	103 (49.8)	70.1
<i>Staphylococcus aureus</i>	49 (39.2)	44 (21.3)	47.3
MRSA	20 (16.0)	17 (8.2)	45.9
MSSA	29 (23.2)	27 (13.0)	48.2
<i>Escherichia coli</i>	22 (17.6)	62 (30.0)	73.8
<i>Klebsiella</i> species	9 (7.2)	14 (6.8)	60.9
Viridans streptococci/NVS	9 (7.2)	16 (7.7)	64.0

selon la bactérie

**Table 3. Comparison of Select Clinical Parameters Among Low-Procalcitonin Thresholds**

	PCT <0.1 µg/L (n = 28)	PCT 0.1–<0.25 µg/L (n = 54)	PCT 0.25–<0.5 µg/L (n = 43)	P Value
Age, mean (SD), y	66.5 (15.4)	53.8 (17.2)	53.3 (17.2)	.002
ICU disposition, No. (%)	5 (17.9)	8 (14.5)	5 (11.6)	.761
ESR >20 mm/h, No. (%) <sup>a,b</sup>	9 (81.8)	18 (85.7)	12 (92.3)	.741
CRP >10, No. (%) <sup>a,b</sup>	12 (92.3)	21 (100)	14 (93.3)	.453
T <sub>max</sub> ≥38°C, No. (%) <sup>a</sup>	15 (53.6)	35 (64.8)	27 (62.8)	.599
WBC ≥12, No. (%) <sup>a</sup>	10 (35.7)	24 (44.4)	23 (53.5)	.331
Respiratory rate ≥20, No. (%) <sup>a</sup>	20 (71.4)	44 (81.5)	34 (79.1)	.572
Mechanically ventilated, No. (%)	1 (3.6)	4 (7.4)	0	.179
Heart rate ≥90, No. (%) <sup>a</sup>	26 (92.9)	44 (81.5)	40 (93.0)	.148
Need for vasopressor support, No. (%)	3 (10.7)	4 (7.4)	4 (9.3)	.873
Antibiotic duration, median (IQR), d	17.5 (11–40.3)	14 (12–28)	16 (10–42)	.929
Length of stay, median (IQR), d	6 (4–7.8)	6 (4–8.3)	6 (3–9)	.785

## Conclusions des auteurs

La sensibilité de la PCT pour détecter les bactériémies est inacceptablement faible pour un test d'exclusion

## Interprétation / commentaires

Dans ce travail 1/3 environ des bactériémies n'ont pas été détectées par la PCT à une valeur seuil habituelle de 0.5 µg/L.

En abaissant le seuil à 0.25 µg/L ou 0.1 µg/L les sensibilités étaient de 76% et 92% respectivement.

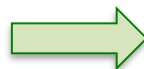
De plus il n'a pas été observé que les patients avec des taux de PCT très bas (<0.1 µg/L) avaient tendance à être moins graves.

En montrant que des valeurs basses de PCT étaient associées à un retard dans la mise en oeuvre indispensable et urgente d'antibiothérapies, y compris chez des malades graves, ce travail indique que l'utilisation de la PCT pour les décisions d'antibiothérapie pose une vraie question de sécurité des malades.

## Outcomes of treating AmpC producing Enterobacterales bacteraemia with Carbapenems versus Non-carbapenems

Les carbapénèmes restent stables contre les  $\beta$ -lactamases AmpC. Le céfépime est un faible inducteur et reste stable contre elles. La pipéracilline-tazobactam (PTZ) est un faible inducteur des  $\beta$ -lactamases AmpC, mais la tazocilline n'est pas capable de les inhiber.

### Méthode



L'objectif de ce travail était d'évaluer l'efficacité des non-carbapénèmes (PTZ et céfépime) par rapport aux carbapénèmes dans le traitement empirique et définitif des bactériémies ESCPM.



Étude rétrospective de cohorte conduite chez patient avec des bactériémies dues à ESCPM.



→ La majorité des patients a reçu carbapénèmes ou PTZ (28.6% chacun) en traitement empirique, et carbapénèmes ou céfépime en traitement définitif (54.8% vs 23.7% respectivement).

→ Traitement empirique : comparé aux carbapénèmes, PTZ n'était pas associé à la mortalité à J 30 (aOR 0.29, IC 95%:0.07-1.27). La durée médiane des traitements empiriques de PTZ et carbapénèmes était de 3 jours pour les 2 antibiotiques.

→ Traitement définitif : comparé aux carbapénèmes, céfépime n'était pas associé à la mortalité à J 30. (aOR 0.65, IC95%:0.12-3.55)

→ Du fait du faible nombre de patients, aucune analyse n'a été conduite sur céfépime en traitement empirique, et PTZ en traitement définitif

### Conclusions des auteurs

Les auteurs concluent que comparés aux carbapénèmes, les traitements empiriques par piperacillin-tazobactam, et définitifs par céfépime, n'étaient pas associés à la mortalité à J 30 dans les bactériémies à ESCPM

### Interprétation / commentaires

#### Limites

dessin rétrospectif, hétérogénéité des tests de sensibilité microbiologique, absence de données sur les modalités d'utilisation des molécules.

Données rassurantes qui permettent de positionner raisonnablement PTZ comme alternative aux carbapénèmes dans le traitement empirique d'infections urinaires ou associées aux cathéters, même si *Enterobacter* ou *Serratia* font partie des hypothèses microbiologiques envisagées.

## Is Piperacillin-Tazobactam Effective for the Treatment of Pyelonephritis Caused by ESBL-producing Organisms?

### Méthode

- ➔ Etude observationnelle multicentrique utilisant un score de propensité
- ➔ Comparaison de l'efficacité clinique de PTZ versus Carbapénème (CP) chez des patients ayant une pyélonéphrite sans bactériémie.
- ➔ Critère principal de jugement : rechute clinique (cystite ou pyélonéphrite) à J30 avec la même EBLSE (même espèce et genre).

188 patients étaient éligibles (47% immunodéprimés, 46% avec uropathie sous-jacente, 26% en soins intensifs), traités par PTZ (n=47) ou CP (n=141).

La CMI PTZ était de 2 mg/l en médiane dans le groupe PTZ (IQR 2-8).

→ Aucune différence sur le taux de rechute à J30 : groupe PTZ 9/47 (20%), groupe CP 35/141 (25%), OR 0,75 (IC95% 0,31-1,81) ;  $p = 0,52$ .

→ Pas de différence sur la guérison clinique à J7 ou la mortalité à J30, basse dans les 2 groupes (PTZ 4%, CP 7%).

→ Taux d'isolement de bacilles à Gram négatif résistants aux CP sur les prélèvements cliniques à J60 : dans le groupe PTZ, 1 patient (2%, 1 souche de *P. aeruginosa*) ; dans le groupe CP 11 patients (8% : *E. coli* = 3, *K. pneumoniae* = 4, *P. aeruginosa* = 3, *A. baumannii* = 1). Différence non significative (OR 0,16: IC95%: 0,02-1,29,  $p=0,09$ )

### Conclusions des auteurs

La PTZ serait une alternative raisonnable aux CP pour le traitement des pyélonéphrites à EBLSE et pourrait limiter le risque d'infection secondaire à BGN résistant aux CP.

### Interprétation / commentaires

Après les résultats fournis par l'étude MERINO, cette étude relance le bien fondé de l'utilisation de la PTZ dans les pyélonéphrites à EBLSE avec une efficacité qui semble similaire aux CP, traitement de référence.

Il faut également noter que l'utilisation de la PTZ n'était pas homogène, les posologies utilisées étant de 3/0,375 g (81% des patients) ou 4/0,5g toutes les 6 heures sans que l'on connaisse les modalités de perfusion (discontinue ou non).

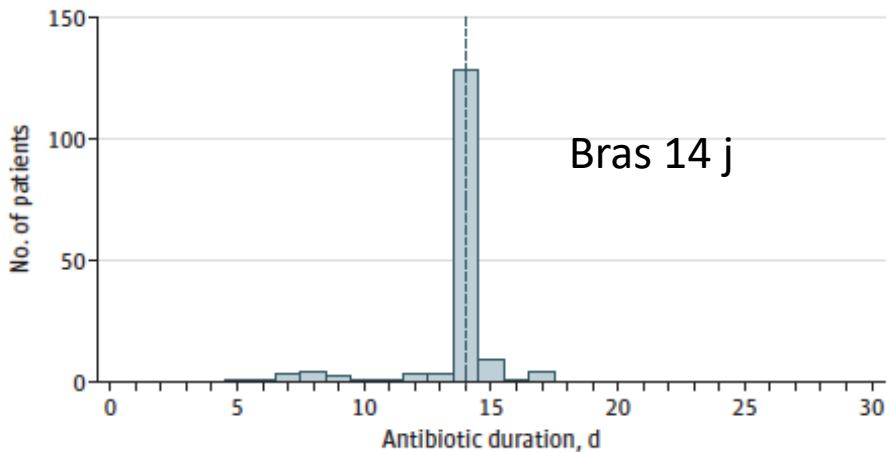
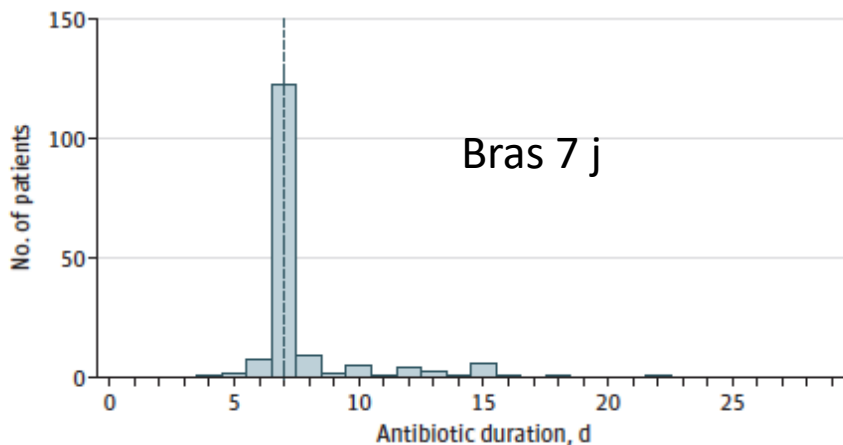
L'étude suggère également que les patients traités par PTZ seraient moins à risque d'infection secondaire à BGN résistants aux CP, mais cela mérite d'être confirmé

## Effect of C-Reactive Protein–Guided Antibiotic Treatment Duration, 7-Day Treatment, or 14-Day Treatment on 30-Day Clinical Failure Rate in Patients With Uncomplicated Gram-Negative Bacteremia : A Randomized Clinical Trial.

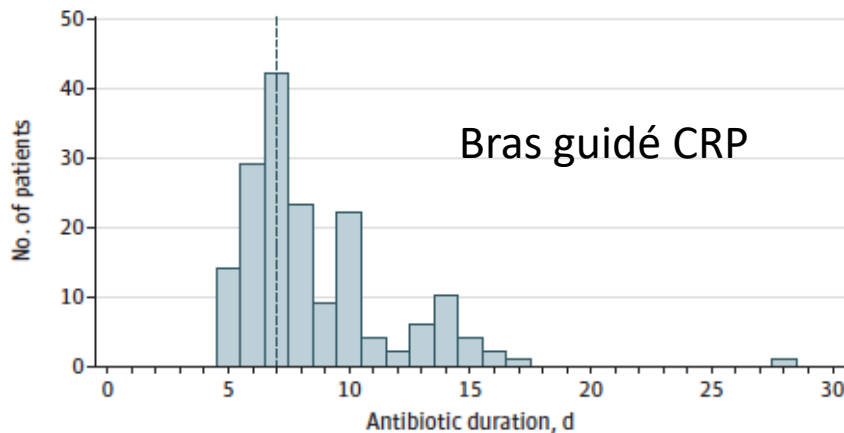
- ➔ Essai suisse multicentrique, randomisé, en non-infériorité, en double aveugle entre la randomisation et l'arrêt des antibiotiques dans les bactériémie à Gram-négatif non compliquées
- ➔ Comparaison de 3 stratégies pour définir la durée de traitement : i) fixe de 7 jours ; ii) fixe de 14 jours ; iii) guidée par la PCR (arrêt de l'ATB qd PCR a diminué de 75 %).
- ➔ Randomisation au jour 5 ( $\pm 1$  j) de l'ATB si afébriles depuis 24 h, sans complications ou immunosuppression sévère.


Critère principal: critère composite définissant l'échec clinique à 30 jours





Durée des  
antibiothérapies





Le critère principal (définissant l'échec) a été atteint par

- 6,6% (11/166) dans le groupe 7 jours,
- 5,5% (9/163) dans le groupe 14 jours
- 2,4% (4/164) dans le groupe guidé par la CRP

## Conclusions des auteurs

Chez les adultes présentant une bactériémie à bacille à Gram-négatif non compliquée, les taux d'échec clinique à 30 jours, pour la durée du traitement antibiotique guidé par la PCR et le traitement fixe de 7 jours, étaient non inférieurs au traitement fixe de 14 jours

## Interprétation / commentaires

Cette étude prospective randomisée ajoute une autre brique dans le mur pour soutenir une courte durée d'antibiothérapie pour les bactériémies à bacille à Gram-négatif non compliquées, soit avec une durée fixe de 7 jours, soit guidée par la CRP.

## Bon usage des antibiotiques Best of bibliographique juin 2019 – août 2020

Quelles publications juin 2019 – août 2020 ont  
participé

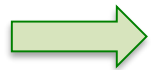
À une meilleure utilisation des antibiotiques  
**À faire mieux utiliser les antibiotiques**

## Impact of a comprehensive antimicrobial stewardship program on institutional burden of antimicrobial resistance: a 14-year controlled interrupted time series study



L'évaluation a porté sur les 2 périodes de 7 ans précédant et succédant à l'implantation d'un programme de bon usage.

Plusieurs interventions dont une équipe dédiée d'infectiologues et de pharmaciens, une restriction et un audit (J3, J7 et J14) des prescriptions d'ATB ciblés



Objectif principal : comparer l'incidence des bactéries résistantes acquises à l'hôpital entre les 2 périodes

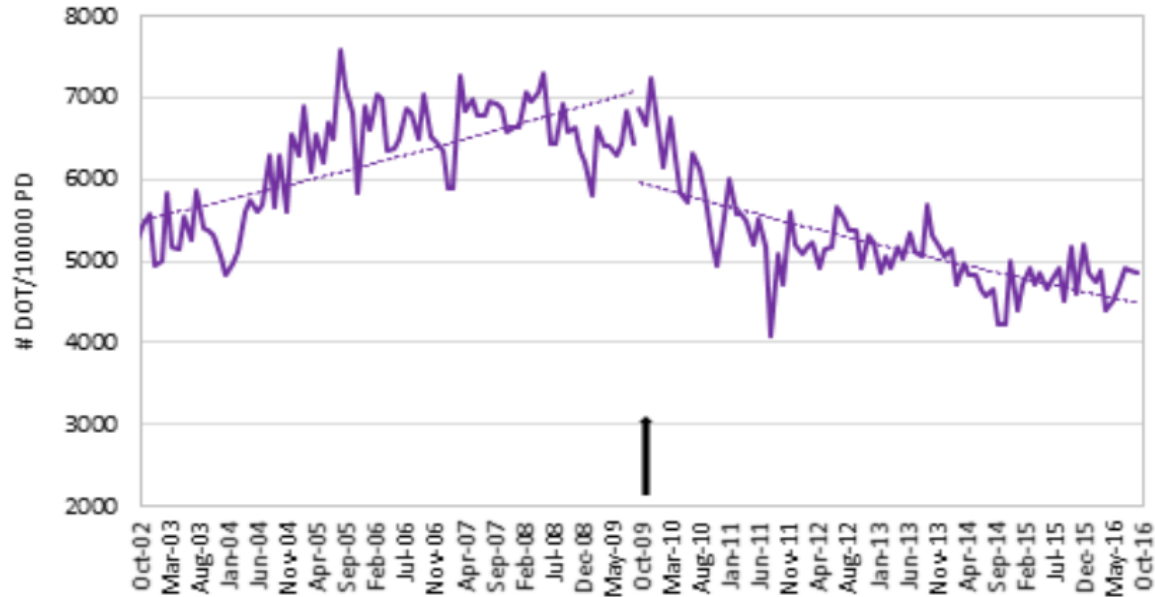
L'incidence des bactéries isolées de prélèvements cliniques « communautaires » a servi de contrôle.



Les comparaisons ont été réalisées par une analyse en régression segmentée.

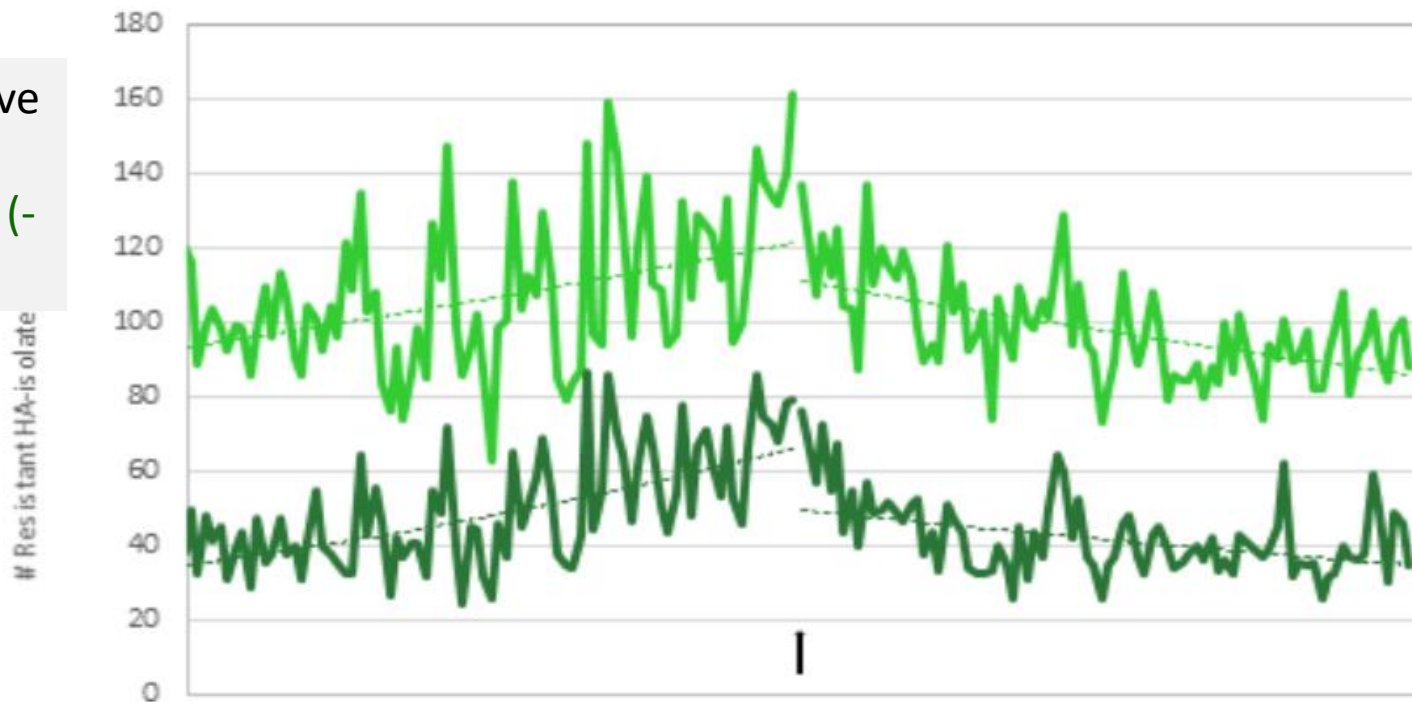


Utilisation des antibiotiques (en jours de traitement pour 10 000 patients jours) : stabilité de l'utilisation globale (-6%), des antibiotiques contrôlés (-2%) et des non contrôlés (-7%)

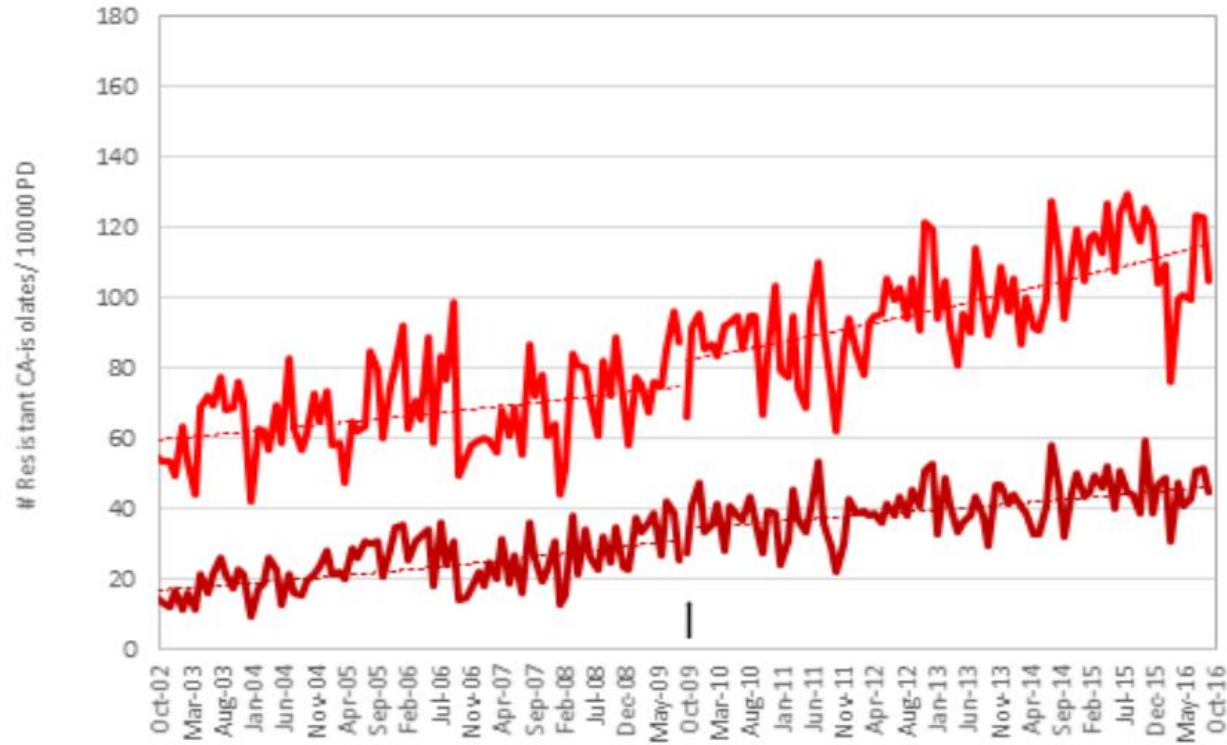


### Evolution des résistances acquises à l'hôpital (10 000j/patient)

Diminution significative  
de la RA (-9%)  
de la multi résistance (-  
13%)



Evolution des résistances communautaires : augmentation de la RA (+40%) et de la multi résistance (+68%).





### Conclusions des auteurs

La mise en place de ce programme a réduit significativement la résistance bactérienne acquise à l'hôpital contrairement à la résistance communautaire.

## Interprétation / commentaires

Limites: pas de prise en compte des changements de pratique d'hygiène, classification arbitraire entre acquisition hospitalière et communautaire, prise en compte des prélèvements cliniques sans interprétation clinique d'infection

Peu d'études ont pu montrer le bénéfice des programmes sur le sujet de la résistance.

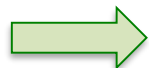
Les forces de ce travail sont

- l'utilisation d'une méthodologie rigoureuse avec analyse en régression segmentée
- l'utilisation d'un contrôle
- l'inclusion de l'ensemble des résistances acquises (15 espèces bactériennes étudiées, 15 antibiotiques différents)
- la longueur du suivi (7 ans)

Ce travail rappelle que les programmes de bon usage jouent un rôle majeur dans la lutte contre l'antibiorésistance.

# Outcomes of the PIRASOA programme, an antimicrobial stewardship programme implemented in hospitals of the Public Health System of Andalusia, Spain: an ecologic study of time-trend analysis

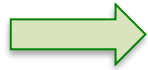
## Méthode



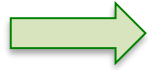
Le programme comprend essentiellement une éducation des prescripteurs réalisée par des séances face à face entre prescripteur et conseiller, analysant les problèmes diagnostiques et thérapeutiques de prescriptions d'anti-infectieux (antibiotiques et antifongiques) tirées au sort.



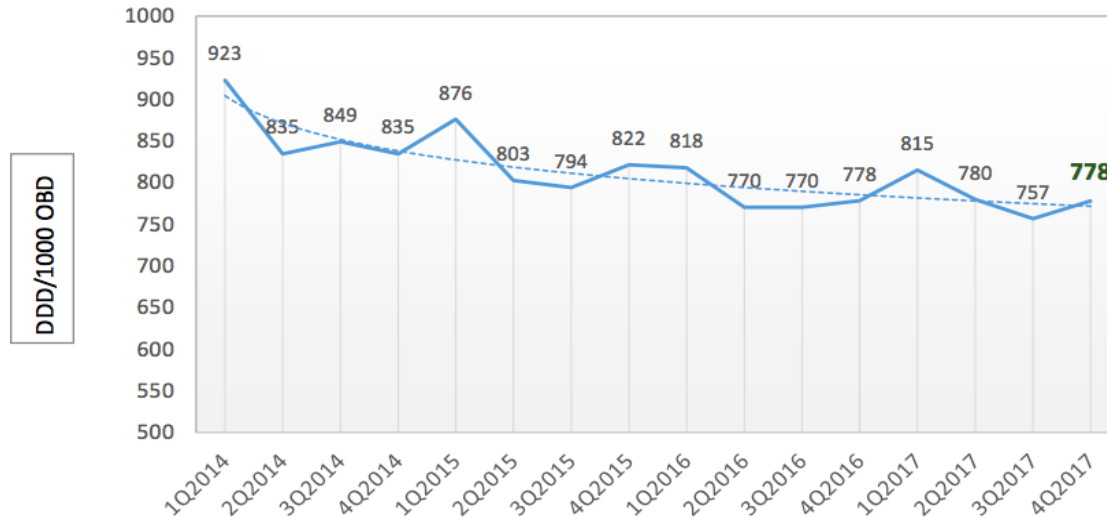
Le travail analyse l'impact du programme après 4 années de mise en place dans 31 hôpitaux, à l'aide d'une analyse en régression logistique

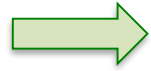


Qualité de la prescription : diminution significative des prescriptions inappropriées (- 3% par trimestre,  $p < 0,001$ )



Consommation d'anti-infectieux : réduction significative de la consommation globale (-0,9% par trimestre,  $p < 0,001$ ), notamment carbapénèmes (-1,2%/trimestre), amox/-ac. Clav. (-1,3%/trimestre) et fluoroquinolones (-1,5%/tr

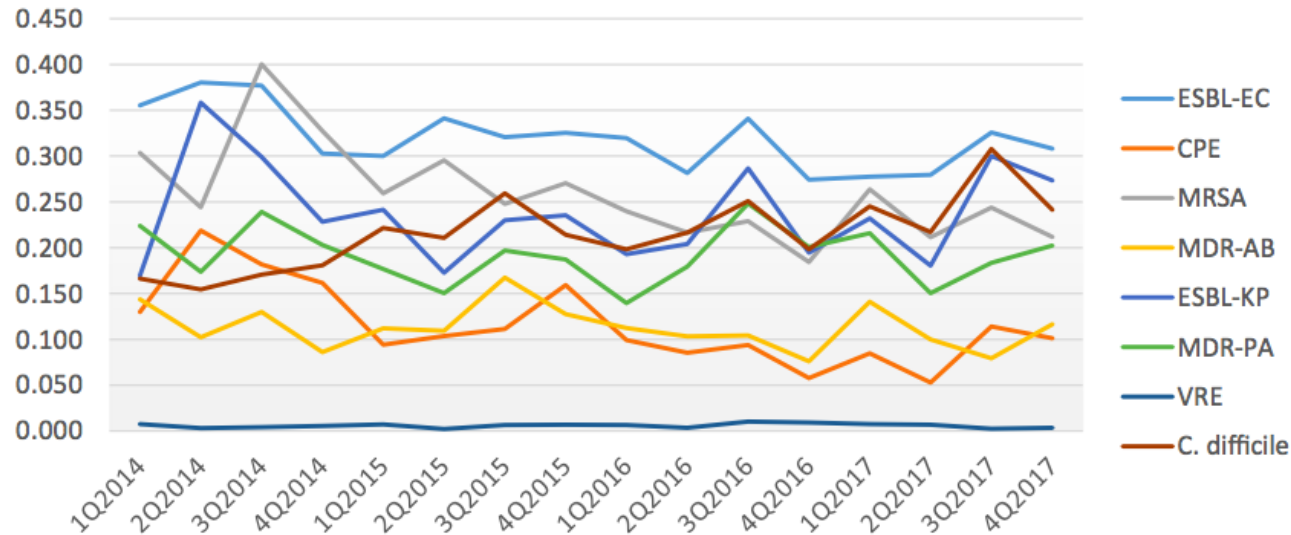




Densité d'incidence des BMR et BHR (prélèvements cliniques) : réduction significative de 1,8% par trimestre, observée pour les *E. coli* producteurs de BLSE (-1,4%), les entérobactéries productrices de carbapénémases (-5,6%) et les SARM (-2,9%)



Mortalité globale des bactériémies nosocomiales : pas de changement significatif



## Conclusions des auteurs

Le programme PIRASOA améliore la qualité des prescriptions d'anti-infectieux, réduit leur usage et diminue la résistance bactérienne, sans avoir d'impact négatif sur la prise en charge des bactériémies nosocomiales.

## Interprétation / commentaires

L'originalité de ce programme est basé sur l'éducation des prescripteurs, les séances ayant pour but de les amener à réfléchir sur leur démarche diagnostique et thérapeutique sans intervention directe sur la prescription.

Il faut cependant replacer ces résultats dans le contexte de l'étude avec à l'état de base, un niveau de consommation élevé des anti-infectieux (923 DDJ/1000 journées d'hospitalisation) et 46% de prescriptions inappropriées.

Néanmoins, cette situation est certainement observée dans de nombreux hôpitaux français et cet exemple réussi mérite donc d'être rapporté.

Anciennement appelé par l'EBM « academic detailing ».....

## Bon usage des antibiotiques Best of bibliographique juin 2019 – août 2020

Quelles publications juin 2019 – août 2020  
ouvrent des voies prospectives vers

**une meilleure utilisation des antibiotiques**  
**À faire mieux utiliser les antibiotiques**



## Daptomycin Plus $\beta$ -Lactam Combination Therapy for Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections: A Retrospective, Comparative Cohort Study.



étude rétrospective comparant dans les bactériémies à SARM l'évolution de 72 patients ayant reçu une bithérapie DAP + BL et 157 patients traités par DAP sans BL

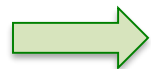


En analyse multivariée, la bithérapie DAP + BL était associée à un meilleur pronostic, avec un odds ratio ajusté de 0,386 (IC95%, 0,175-0,853) d'évolution défavorable à J60 (décès, ou rechute : 27,4% vs. 12,5%, P=0,013).

## Daptomycin plus Fosfomycin versus Daptomycin Alone for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia and Endocarditis. A Randomized Clinical Trial



Essai clinique randomisé ouvert dans les bactériémies & EI à SARM comparant DAP 10 mg/kg/j + fosfomycin 2g IV/6h (74 pts) versus DAP 10 mg/kg/j (81 pts)  
Critère principal: succès 6 semaines après fin de traitement



A S 6, DAP + fosfomycine vs DAP seule était associé respectivement à:

- moins d'échec microbiologique (0 vs. 9 patients,  $p=0.003$ )
- moins de complications (16.2% vs. 32.1%;  $p=0.022$ ).
- Une tendance non significative à un taux de succès plus élevé (54.1% vs 42.0%;  $\neq$  12% RR: 1.29, IC95% 0.93-1.8  $p=0.135$ )

## **Daptomycin Plus $\beta$ -Lactam Combination Therapy for Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections: A Retrospective, Comparative Cohort Study.**

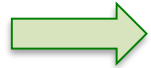
## **Daptomycin plus Fosfomycin versus Daptomycin Alone for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia and Endocarditis. A Randomized Clinical Trial**

Certaines associations amélioreraient-elles le pronostic des infections à SARM ?  
A suivre....

## Is rifampin use associated with better outcome in staphylococcal prosthetic valve endocarditis? A multicenter retrospective study



Étude rétrospective de cohorte d'endocardites infectieuses sur prothèse valvulaire à staphylocoque conduite dans 3 hôpitaux référents français  
Critère principal: mortalité à 1 an



180 pts inclus, 101 (56%) traités avec une association comprenant de la rifampicine

Mortalité à 1 an, 37.6% (38/101), et 31.6% (25/79), pour les patients traités avec ou sans rifampicine ( $P=0.62$ ).

Dans cette cohorte de 180 patients avec endocardites infectieuses sur prothèse valvulaire à staphylocoque l'utilisation de la rifampicine n'était associée ni à une meilleure survie, ni à un moindre risque de rechute

### Ces résultats

- Ne permettent pas de remettre en cause les recommandations actuelles, mais pondèrent l'impériosité de la rifampicine dans cette situation
- Ne remettent bien sur pas en cause l'utilisation de la rifampicine en orthopédie
- Tempèrent l'utilisation que beaucoup sont tentés de faire d'associer très facilement de la rifampicine dès qu'il y a présence de matériel et quelque soit le cocci +.....

# 15<sup>e</sup> Journée des Référents en Antibiothérapie

POITIERS mercredi 9 septembre 2020 • PLAZA (site du Futuroscope)

INFECTIO DPC

## Bon usage des antibiotiques Best of bibliographique juin 2019 – août 2020

Merci de votre attention

Jean-Pierre Bru  
Jacques Gaillat  
Olivier Leroy  
Philippe Lesprit  
Pierre Tattevin