

Déclarations d'intérêts de 2015 à 2020

- **Intérêts financiers : Non**
- **Liens durables ou permanents : Non**
- **Interventions ponctuelles : Non**
- **Intérêts indirects : Non**

15^e 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 : Lepeule / Raphaël

Titre : Utilisation raisonnée des antibiotiques en période de pandémie d'infection à SARS-CoV-2

L'orateur ne souhaite pas répondre

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

Utilisation raisonnée des antibiotiques en période de pandémie d'infection à SARS-CoV-2

Dr Raphaël Lepeule
Unité Transversale de Traitement des Infections
GHU - Henri Mondor

M F. 77 ans, retraité, travaillait dans le bâtiment, pas d'antécédent

SAU de Mondor le 10 mars:

Toux, fièvre et dyspnée

FR 22/min, SpO2 92 % AA, FC 100/ min

Pas d'expectorations, polypnéique au repos,
foyer des crépitants à droite

GDS en AA: Ph 7.45, PaCO2 37 PaO2 69 mmHg

HCO3 - 26 lactate 0.9 mmol/l



⇒ Antibiothérapie probabiliste ?

=> Si PCR SARS-CoV-2 positive sur un écouvillon nasopharyngé, antibiothérapie ?

Passer d'une démarche REB à une juste prescription en période de pandémie.

En mode REB :

- Endiguement : Identification et prise en charge précoce des premiers patients suspects
- Prise en charge en ESR
- Peu de cas
- Prise en charge très spécialisée
- Difficultés diagnostiques

Procédure générique standardisée de prise en charge par les médecins de première ligne des patients suspects d'infections à risque épidémique et biologique (REB) - les 10 points-clés

--

Recommandation professionnelle multidisciplinaire opérationnelle

Mission COREB nationale

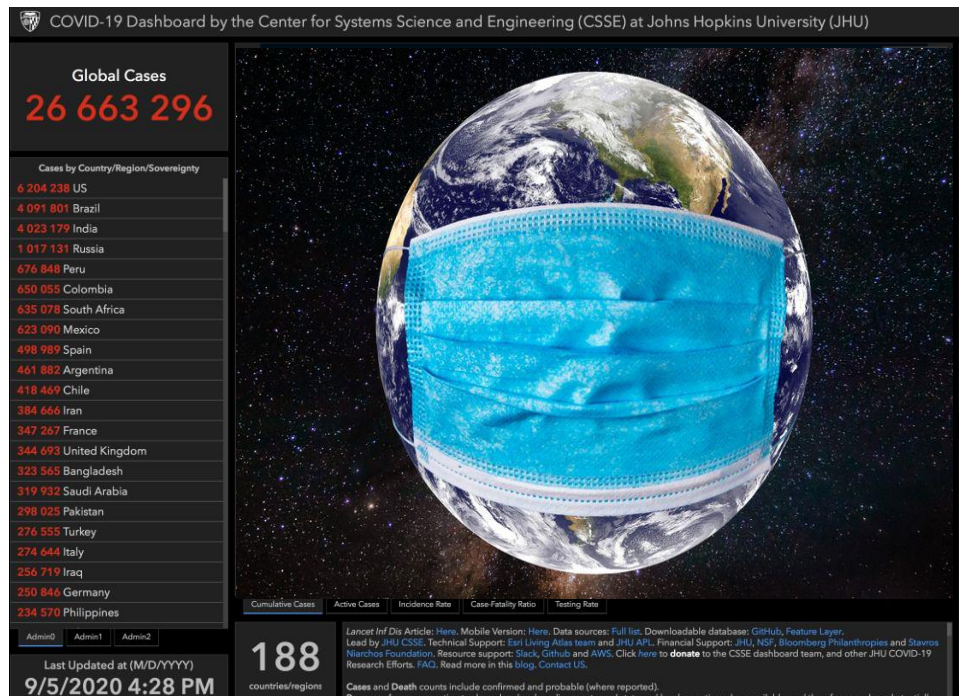
Document d'étape - version finale - 30 mai 2018 (mâj 29/10/2018 annuaire ARS ; mâj 08/04/2020 annuaire infectiologues ESR)

« De plus, la gravité de la situation clinique peut justifier, pour éviter toute perte de chance, de débiter des traitements anti-infectieux d'épreuve pour assurer la prise en charge des diagnostics alternatifs (**antibiotiques à large spectre**, oseltamivir, ou traitement du paludisme (dérivés artémisinine) par exemple). »

Passer d'une démarche REB à une juste prescription en période de pandémie.

En mode Pandémie :

- Cas très nombreux
- Tous les acteurs du système de soins concernés
- Prise en charge +/- standardisée
- **Enjeux de santé publique +++**
- => Juste prescription



15^e Journée des Référents en Antibiothérapie

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



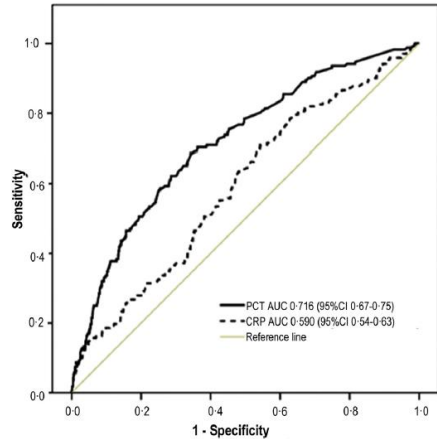
- Antibiothérapie probabiliste = diagnostic différentiel pneumonie à SARS-CoV-2 et pneumopathie bactérienne
- Antibiothérapie des patients avec Covid-19 confirmé = co-infections pulmonaires bactériennes et SARS-CoV-2
- Utilisation des antibiotiques dans les infections à SARS-CoV-2
- Exemple de l'hôpital Henri Mondor.

Diagnostic différentiel pneumonie à SARS-CoV-2 et pneumopathie bactérienne

| | Pneumopathie à SARS-CoV-2 | Pneumopathie bactérienne |
|--|-------------------------------|--------------------------|
| Fièvre | + | + |
| Toux | + | + |
| Expectorations | + (±30%) | + (±50%) |
| Signes de gravités (FR> 20/min, FC> 100/min) | ⇒ Réaliser une PCR SARS-CoV-2 | |
| Foyer auscultatoire (crépitants) | | |
| Anomalies à la radio de thorax | + (59%) | + |
| Syndrome inflammatoire biologique (CRP) | ++ | ++ |

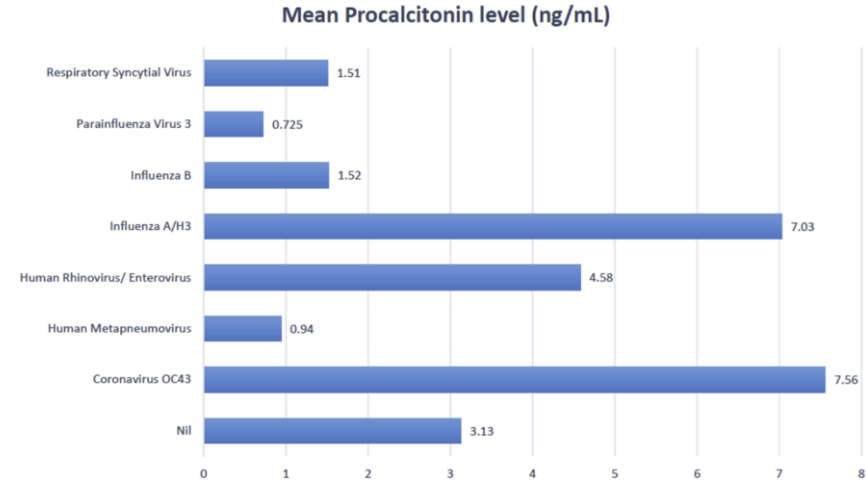
Place de la procalcitonine et co-infections pulmonaires virus bactéries

Procalcitonin (PCT) levels for ruling-out bacterial coinfection in ICU patients with influenza: A CHAID decision-tree analysis



- Soins intensifs
- 972 patients
- Grippe (H1N1)pdm09 confirmée
- 196 patients avec une co-infection
- => VPN de la PCT 94%

Combining Procalcitonin and Rapid Multiplex Respiratory Virus Testing for Antibiotic Stewardship in Older Adult Patients With Severe Acute Respiratory Infection



Place de la procalcitonine et COVID-19

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China

Table 2. Radiographic and Laboratory Findings.*

| Variable | All Patients (N=1099) | Disease Severity | |
|---------------------------------------|--------------------------|----------------------|-------------------|
| | | Nonsevere (N=926) | Severe (N=173) |
| no./total no. (%) | | | |
| C-reactive protein ≥ 10 mg/liter | 481/793 (60.7) | 371/658 (56.4) | 110/135 (81.5) |
| Procalcitonin ≥ 0.5 ng/ml | 35/633 (5.5) | 19/516 (3.7) | 16/117 (13.7) |

Empiric Antibacterial Therapy and Community-onset Bacterial Co-infection in Patients Hospitalized with COVID-19: A Multi-Hospital Cohort Study

Table 3. Patient Characteristics and Bivariable Predictors of Community-onset Bacterial Co-infection in Patients with COVID-19, N=1705

| | Confirmed Community-Onset Bacterial Co-infection, ^a N=59 | No Confirmed Bacterial Co-infection N=1646 | Rate Ratio (95% CI) | P-value |
|--|--|---|------------------------|---------|
| Initial procalcitonin value, ng/mL; N=910 ^c | | | | |
| 0-0.1; N (%) | 5 (14.7%) | 283 (32.3%) | Ref | Ref |
| 0.1-0.25; N (%) | 9 (26.5%) | 269 (30.7%) | 1.88 (0.70-4.69) | 0.22 |
| 0.25-0.5; N (%) | 1 (2.9%) | 138 (15.8%) | 0.44 (0.07-2.68) | 0.37 |
| >0.5; N (%) | 19 (55.9%) | 186 (21.2%) | 4.99 (1.87-13.33) | 0.001 |

Place du scanner thoracique ?

TDM THORACIQUE IV- CEREBRAL IV-

INDICATION

Suspicion d'une pneumopathie infectieuse par SARS Cov2 (Covid19) chez un patient de 85 ans.
Choc septique sous antibiothérapie depuis 48 heures. Initialement à 12 l d'oxygène aujourd'hui à 4 l. Coma depuis l'entrée.
Date de début des symptômes : 2 jours.

TECHNIQUE

Acquisition thoracique et cérébral sans injection de produit de contraste en inspiration.
Bio-nettoyage du scanner à l'aide d'un détergent-désinfectant pour les surfaces au décours de la réalisation de l'examen selon les recommandations des services d'hygiène.
PDL : 1160 mGy.cm

RESULTATS

1/ Étage thoracique

- Verre dépoli : OUI. Type : nodulaire et sous pleural
- Crazy paving (réticulations au sein du verre dépoli) : OUI
- Condensations : OUI. Type : nodulaire et confluentes du lobe inférieur droit
- Topographie lésionnelle globale :
 - * sous-pleurale et péri-bronchovasculaire
 - * bilatérale
 - * prédominance inférieure : OUI NON

Etendue des anomalies

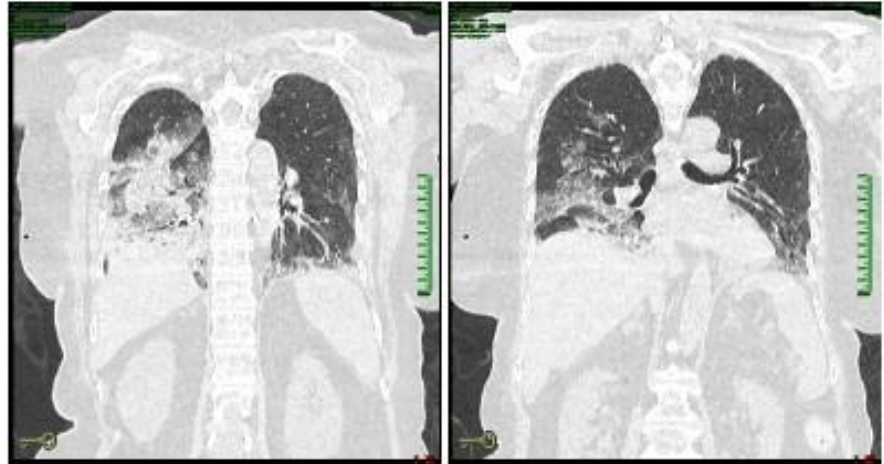
Degré d'atteinte : sévère (50-75%) TSS = 12/20

Anomalies pulmonaires en faveur d'une autre infection :

- Micronodules centrolobulaires : NON
- Condensation systématisée : NON
- Sécrétions endobronchiques : NON
- Autre : NON

Par ailleurs :

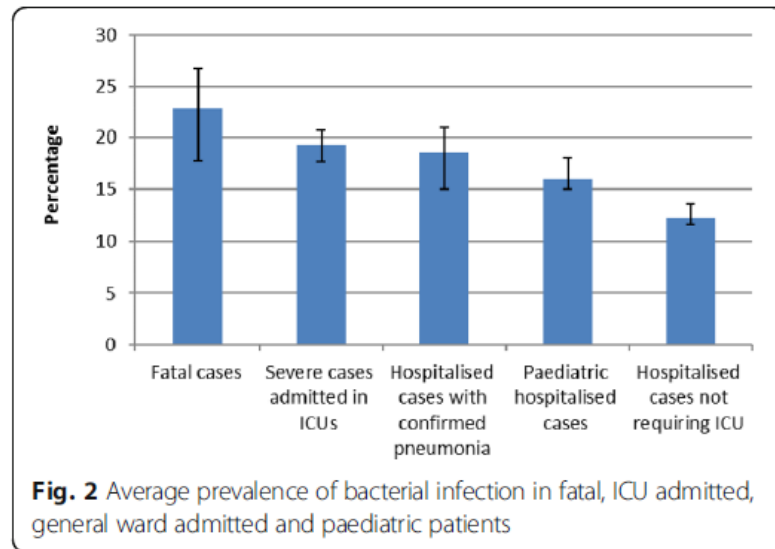
- Anomalie du parenchyme pulmonaire sous-jacent (emphysème, PID...) : NON
- Anomalie de l'arbre trachéo-bronchique (trachée en lame de sabre, dilatation des bronches...) : NON
- Absence de masse ou de nodule pulmonaire suspect.
- Épanchement pleural liquidien : NON
- Épanchement péricardique : NON
- Adénomégalie thoracique : NON



Co-infections pulmonaires bactériennes et SARS-CoV-2 : modèle de la pandémie grippale ?

Pandémie grippale (H1N1)pdm09

Complications bactériennes responsables de > 20% de la mortalité



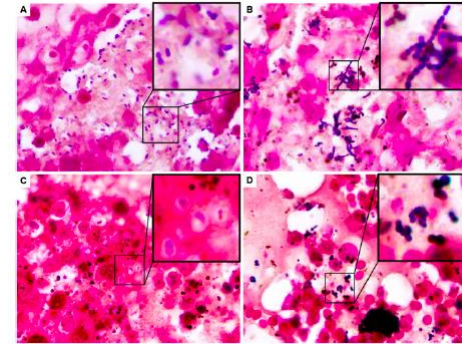
Modèle de la pandémie grippale ?

Autopsy series of 68 cases dying before and during the 1918 influenza pandemic peak

Table 2. Postmortem bacterial lung culture results in 1918

| 1918 culture result (current preferred nomenclature) | No./total (%) |
|---|---------------|
| <i>Pneumococcus</i> (<i>Streptococcus pneumoniae</i>) | 22/42 (52.4) |
| <i>Pneumococcus</i> , Serotype I | 2/42 (4.8) |
| <i>Pneumococcus</i> , Serotype II | 5/42 (11.9) |
| <i>Pneumococcus</i> , Serotype III | 7/42 (16.7) |
| <i>Pneumococcus</i> , Serotype IV* | 5/42 (11.9) |
| <i>Pneumococcus</i> , not serotyped | 3/42 (7.1) |
| <i>Streptococcus</i> , hemolytic (<i>Streptococcus pyogenes</i>) | 4/42 (9.5) |
| <i>Streptococcus</i> , nonhemolytic | 1/42 (2.4) |
| <i>Staphylococcus</i> | 4/42 (9.5) |
| Friedländer's bacillus (<i>Klebsiella pneumoniae</i>) | 1/42 (2.4) |
| <i>Bacillus coli</i> (<i>Escherichia coli</i>) | 1/42 (2.4) |
| Diplococci observed in sections | 1/42 (2.4) |
| Mixed cultures | 6/42 (14.3) |
| <i>Pneumococcus</i> + <i>Streptococcus</i> | 2/42 (4.8) |
| <i>Pneumococcus</i> + <i>Staphylococcus</i> | 1/42 (2.4) |
| <i>Streptococcus</i> + <i>Staphylococcus</i> | 2/42 (4.8) |
| <i>Pneumococcus</i> + <i>Staphylococcus</i> + Friedländer's bacillus | 1/42 (2.4) |
| Negative | 2/42 (4.8) |

*Serotype IV in 1918 included a number of polysaccharide capsular types that were subsequently assigned to newly identified types (43).



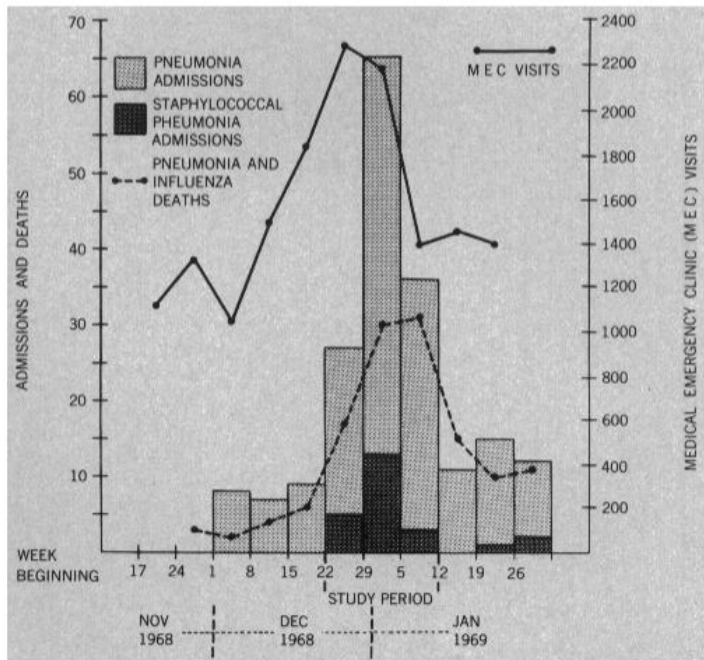
Série autopsique de 68 soldats américains décédés lors de l'épidémie de grippe espagnole.

Aspect histologique de pneumonie bactérienne chez tous.
Culture réalisée chez 44 patients (2 non contributifs)

Bacterial Pneumonia During the Hong Kong Influenza Epidemic of 1968-1969

Experience in a City-County Hospital

Stephen W. Schwarzmann, MD; Jonathan L. Adler, MD;
Robert J. Sullivan, Jr., MD; and William M. Marine, MD, MPH, Atlanta



Hôpital d'Atlanta, pandémie de 1968 (« grippe de Hong Kong » H3N2)

- Données avant et pendant la période épidémique.
- Taux de mortalité par pneumonie inchangé
- Pneumonie à **Staphylocoque doré** surreprésenté pendant la période de pandémie (moins fréquent que les pneumocoques)
- Plus jeunes, moins de comorbidité

Table 1.—Etiology of Bacterial Pneumonia in the Hong Kong Influenza Epidemic and the 12-Month Study at Grady Memorial Hospital*

| Bacterial Etiology | Patients With Pneumonia With Bacterial Etiology | | | |
|--|---|--------------|---------------------|--------------|
| | Three-Week Epidemic 1968-1969 | | 12 Months 1967-1968 | |
| | No. | % | No. | % |
| Pneumococcus | 52 | 48.2 | 103 | 61.7 |
| Staphylococcus | 21 | 19.4 | 10 | 6.0 |
| Staphylococcus and other† | 7 | 6.5 | 7 | 4.2 |
| <i>H influenzae</i> | 12 | 11.1 | 14 | 8.4 |
| Gram-negative (not <i>H influenzae</i>) | 16 | 14.8 | 33 | 19.7 |
| Total | 108 | 100.0 | 167 | 100.0 |

* In three-week epidemic, 1968-1969, 108 of 128 patients had etiology established; in 12-months, 1967-1968, 167 of 292 patients had etiology established.

† In 1968-1969: seven with staphylococcus and pneumococcus. In 1967-1968: three with staphylococcus and pneumococcus, three with staphylococcus and gram-negative, and one with staphylococcus and *H influenzae*.

Co infection bactériennes et coronavirus

- **Coronavirus endémiques :**
6% (infections peu sévères) → 43% (patients hospitalisés pour pneumonie)
- **MERS :**
1% (5/349 patients en soins intensifs), co-infections à bactéries atypiques
- **SARS :**
Infections bactériennes nosocomiales : 100%
Co-infections à l'entrée : 10%

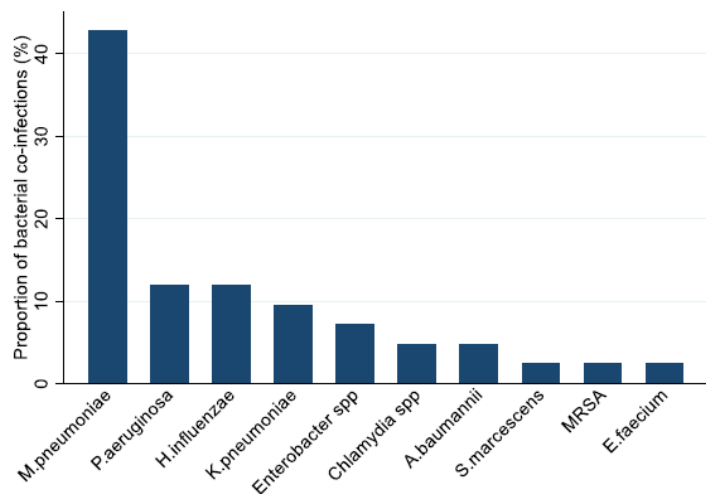
Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing

Of 9 studies reporting bacterial coinfection in COVID-19 cases, 62 of 806 (8%) cases of bacterial/fungal coinfection were reported.

While many studies reported failed to separate reporting on critical and noncritical care settings, a large proportion of reported bacterial coinfections within coronavirus literature appear to be healthcare associated, including central line-associated bloodstream infections, and ventilator-associated pneumonia [8, 23–

Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis

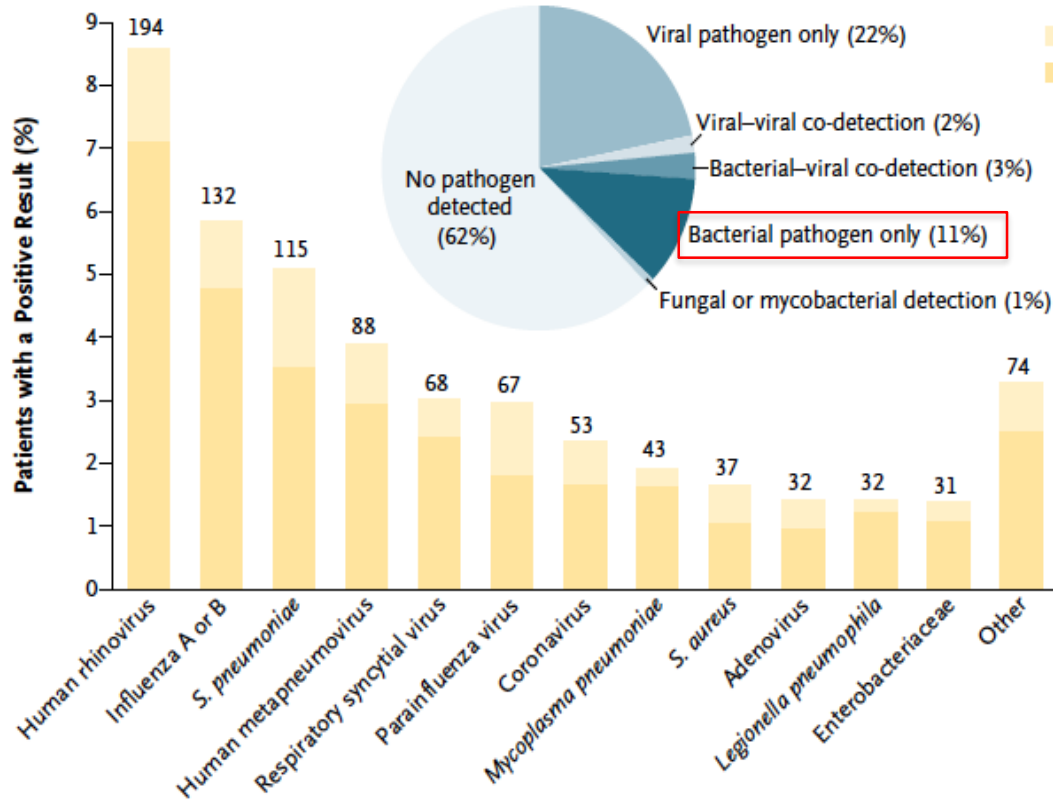
L. Lansbury, B. Lim and V. Baskaran et al./Journal of Infection 81 (2020) 266–275



Our meta-analysis indicated that overall **7%** of hospitalised COVID-19 patients had a bacterial co-infection, increasing to 14% in studies that only included ICU patients.

It is noteworthy that in the studies where the diagnostic method was described, all the ***M.pneumoniae* co-infections were diagnosed serologically through detection of IgM**. This, on its own, is not a highly specific test and may result in overestimation of infections. In a study of patients with SARS, those who tested positive for *M.pneumoniae* and *C.pneumoniae* on serology were PCR- negative at the time of respiratory specimen collection.

Documentation microbiologique des pneumopathies communautaires ?



- 5 hôpitaux Chicago et Nashville, 2010 à 2012
- 2320 adultes avec diagnostic de pneumonie
- ECBC, hémocultures, PCR multiplexe, AgU...

Réa vs autres services : (p<0,001)

- Pneumocoques (8% vs 4%)
- *S. aureus* (5% vs 1%)
- Enterobactéries (3% vs 1%)

Utilisation des antibiotiques dans les infections à SARS-CoV-2 : Wuhan



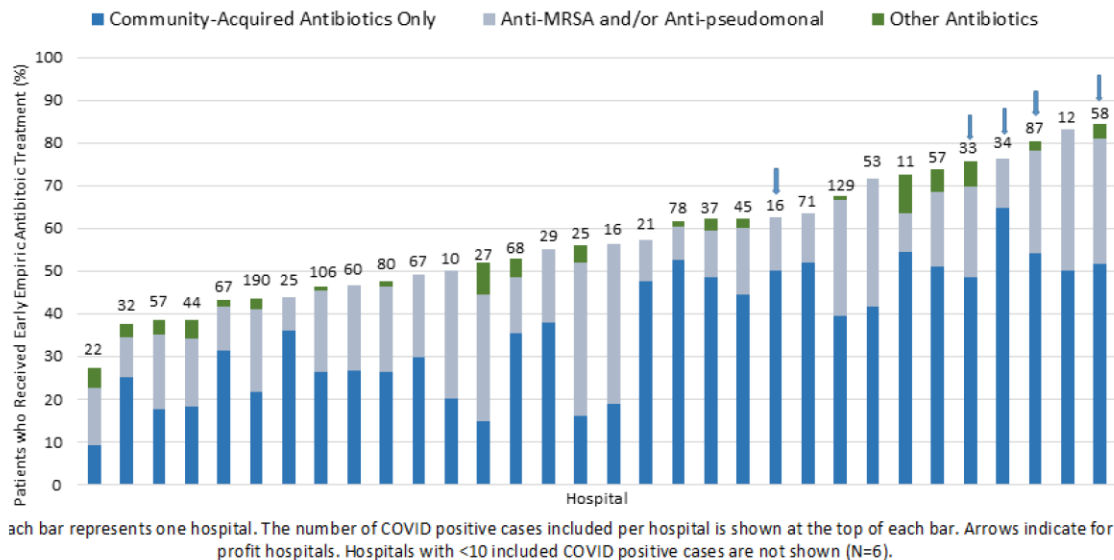
Table 3. Complications, Treatments, and Clinical Outcomes.

| Variable | All Patients (N= 1099) | Disease Severity | | Presence of Composite Primary End Point | |
|--|---------------------------|-----------------------|--------------------|---|-----------------|
| | | Nonsevere (N= 926) | Severe (N= 173) | Yes (N= 67) | No (N= 1032) |
| Complications | | | | | |
| Septic shock — no. (%) | 12 (1.1) | 1 (0.1) | 11 (6.4) | 9 (13.4) | 3 (0.3) |
| Acute respiratory distress syndrome — no. (%) | 37 (3.4) | 10 (1.1) | 27 (15.6) | 27 (40.3) | 10 (1.0) |
| Acute kidney injury — no. (%) | 6 (0.5) | 1 (0.1) | 5 (2.9) | 4 (6.0) | 2 (0.2) |
| Disseminated intravascular coagulation — no. (%) | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.6) | 1 (1.5) | 0 |
| Rhabdomyolysis — no. (%) | 2 (0.2) | 2 (0.2) | 0 | 0 | 2 (0.2) |
| Physician-diagnosed pneumonia — no./total no. (%) | 972/1067 (91.1) | 800/894 (89.5) | 172/173 (99.4) | 63/66 (95.5) | 909/1001 (90.8) |
| Median time until development of pneumonia (IQR) — days* | | | | | |
| After initial Covid-19 diagnosis | 0.0 (0.0–1.0) | 0.0 (0.0–1.0) | 0.0 (0.0–2.0) | 0.0 (0.0–3.5) | 0.0 (0.0–1.0) |
| After onset of Covid-19 symptoms | 3.0 (1.0–6.0) | 3.0 (1.0–6.0) | 5.0 (2.0–7.0) | 4.0 (0.0–7.0) | 3.0 (1.0–6.0) |
| Treatments | | | | | |
| Intravenous antibiotics — no. (%) | 637 (58.0) | 498 (53.8) | 139 (80.3) | 60 (89.6) | 577 (55.9) |
| Oseltamivir — no. (%) | 393 (35.8) | 313 (33.8) | 80 (46.2) | 36 (53.7) | 357 (34.6) |
| Antifungal medication — no. (%) | 31 (2.8) | 18 (1.9) | 13 (7.5) | 8 (11.9) | 23 (2.2) |
| Systemic glucocorticoids — no. (%) | 204 (18.6) | 127 (13.7) | 77 (44.5) | 35 (52.2) | 169 (16.4) |
| Oxygen therapy — no. (%) | 454 (41.3) | 331 (35.7) | 123 (71.1) | 59 (88.1) | 395 (38.3) |

Utilisation des antibiotiques dans les infections à SARS-CoV-2 : Michigan



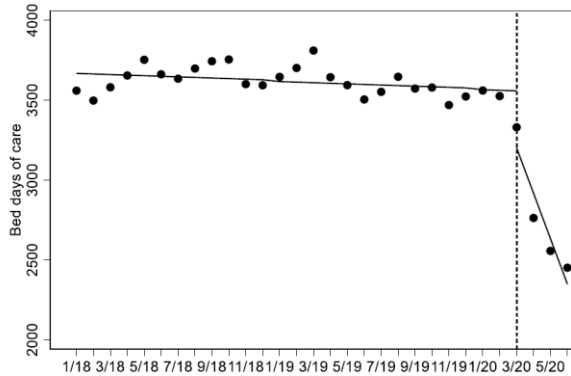
Figure 1. Early Empiric Antibiotic Treatment in Hospitalized Patients with COVID-19, by Hospital (N=32 hospitals; 1,667 patients)



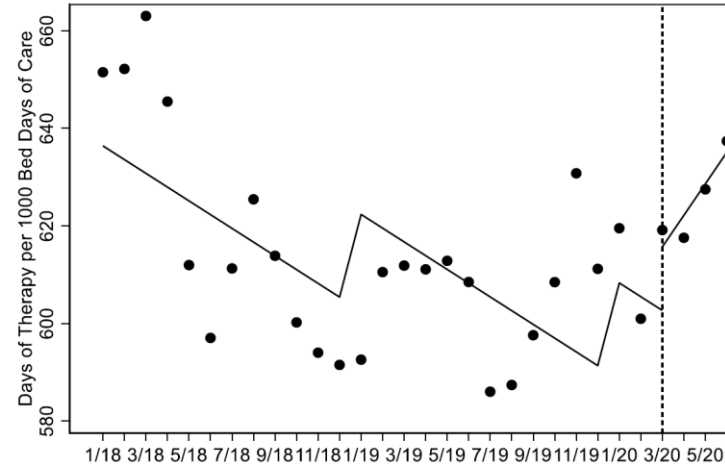
1705 patients
38 hôpitaux du Michigan
Antibiothérapie initiale (48h) et co-infections bactériennes.

- ⇒ ATB = 56% (27-85% en fonction des hôpitaux) sans l'AZT !
- ⇒ 3,5% de co-infections bactériennes
- ⇒ Prescription associée à
 - Sévérité
 - Foyer lobaire
 - Hôpitaux à but lucratif
 - Mars > avril
 - Délais de rendu de la PCR

Utilisation des antibiotiques dans les infections à SARS-CoV-2 : Pittsburgh



Title: Antibiotic consumption and stewardship at a hospital outside of an early Coronavirus disease 2019 epicentre



++ Pénicillines non anti-pseudomonas
++ Azithromycine

Utilisation des antibiotiques dans les infections à SARS-CoV-2



Table 1. Main characteristics of the study population ($N = 279$).

| | Overall ($N = 279$) | No unfavourable outcome at D14 ($N = 191$) | Unfavourable outcome ($N = 88$) |
|---------------------|-----------------------|--|-----------------------------------|
| Age, years | 64.8 (16.1) | 62.9 (16.3) | 69.1 (15.0) |
| Gender | | | |
| Female | 96 (34.4) | 72 (37.7) | 24 (27.3) |
| Male | 183 (65.6) | 119 (62.3) | 64 (72.7) |
| Treatment | | | |
| Oxygen need (L/min) | 3.06 (3.33) | 2.13 (2.14) | 5.07 (4.40) |
| Lopinavir/ritonavir | 49 (17.6) | 26 (13.6) | 23 (26.1) |
| Hydroxychloroquine | 13 (4.7) | 11 (5.8) | 2 (2.3) |
| Antibiotics | 264 (94.6) | 182 (95.3) | 82 (93.2) |
| Glucocorticoids | 44 (15.8) | 19 (9.9) | 25 (28.4) |
| Anakinra | 4 (1.4) | 1 (0.5) | 3 (3.4) |
| Tocilizumab | 11 (3.9) | 4 (2.1) | 7 (8.0) |
| Anticoagulation | | | |
| None | 18 (6.5) | 13 (6.8) | 5 (5.7) |
| Curative | 36 (12.9) | 14 (7.3) | 22 (25.0) |
| Pre-emptive | 225 (80.6) | 164 (85.9) | 61 (69.3) |

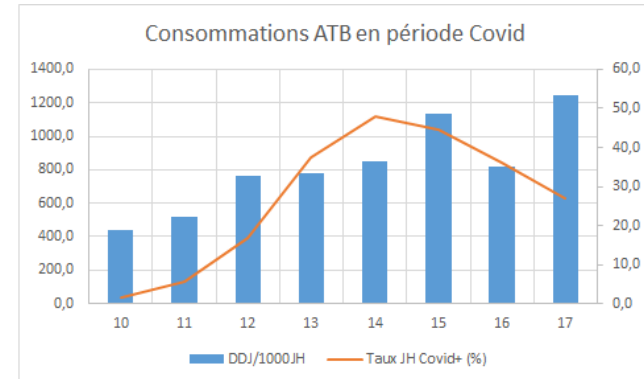
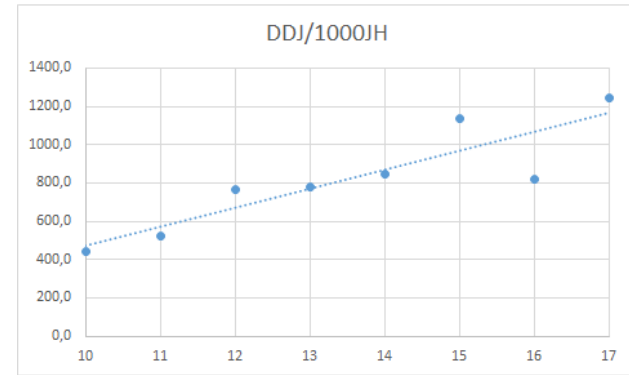
Utilisation des antibiotiques dans les infections à SARS-CoV-2 : gériatrie IdF

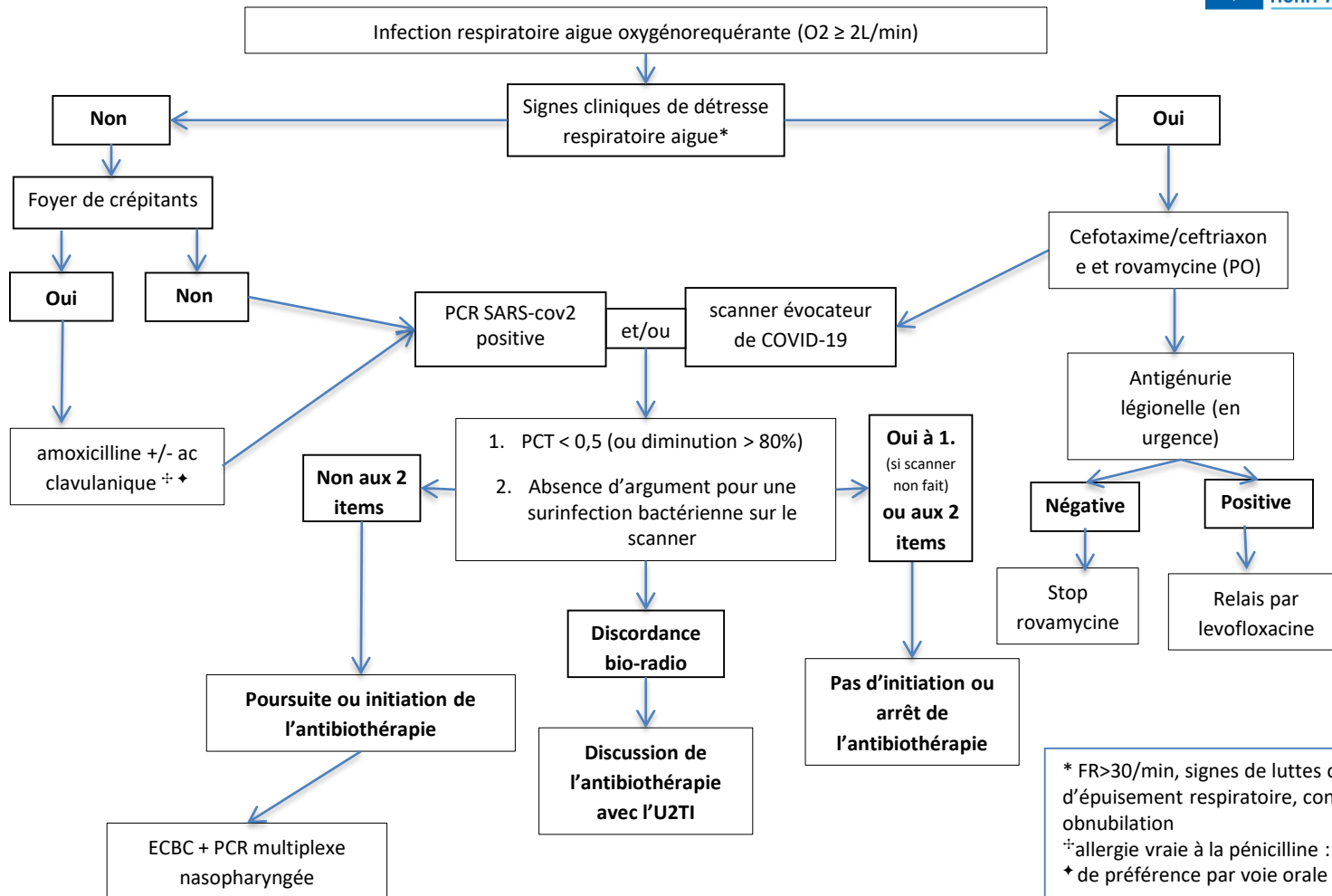
- 821 patients
- 13 services de gériatrie aigue de l'ap-hp
- 13 mars au 15 avril

| Evolution and complications | Total N = 821 | Dead N = 250 | Alive N = 571 | Missing values | P value |
|-------------------------------------|------------------|-----------------|------------------|-------------------|------------|
| Symptomatic treatment, n (%) | | | | | |
| Oxygen ≥ 6 L | 294 (36) | 182 (73) | 112 (20) | 0 | <.001 |
| Non-invasive ventilation | 23 (3) | 11 (4) | 12 (2) | 2 | .06 |
| Antibiotics | 583 (71) | 201 (80) | 382 (67) | 0 | <.001 |
| Proton pump inhibitor | 461 (56) | 113 (45) | 348 (61) | 1 | <.001 |
| Prophylactic anticoagulation | 529 (65) | 148 (59) | 381 (67) | 3 | .02 |
| Blood transfusion | 28 (3) | 8 (3) | 20 (4) | 3 | .88 |
| Midazolam | 253 (31) | 202 (81) | 51 (9) | 2 | <.001 |
| Morphine | 338 (41) | 229 (92) | 109 (19) | 0 | <.001 |



- > 2000 séjours COVID (1^{er} centre de l'APHP)
- Ouverture d'un bâtiment de réanimation de 85 lits
- Recommandations de prise en charge : multiples versions depuis mars
- Algorithme décisionnel d'antibiothérapie début avril





* FR>30/min, signes de luttés ou d'épuisement respiratoire, confusion ou obnubilation
 †‡ allergie vraie à la pénicilline : levofloxacine
 † de préférence par voie orale

Expérience de l'hôpital Henri Mondor : étude avant-après

| | Avant le 25 mars (n=25) | Après le 20 avril (n=16) | <i>p</i> |
|---|-------------------------|--------------------------|--------------|
| Age | 66 | 74 | 0,38 |
| Sexe masculin | 15/25 (60%) | 8/16 (50%) | 0,52 |
| Décès-réanimation | 6/25 (24%) | 2/16 (12%) | 0,69 |
| Microbio + | 3/25 (12%) | 0/16 (0%) | 0,27 |
| Scanner : coïnfection bactérienne | 1/16 (6%) | 2/12 (16%) | 0.56 |
| PCT > 1 | 2/24 (8%) | 1/11 (9%) | 1 |
| ATB à l'entrée | 22/25 (88%) | 8/16 (50%) | 0,01 |
| ATB J5 | 23/25 (92%) | 8/16 (50%) | 0.006 |
| Durée ATB | 7 | 5 | 0,30 |



Haut Conseil de la santé publique

AVIS

relatif à l'usage des anti-infectieux dans le Covid-19

18 mai 2020

Conclusion :

Antibiothérapie probabiliste => diagnostic différentiel pneumopathie bactérienne

⇒ Impact du résultat rapide de la PCR

⇒ Place de la PCT et du scanner thoracique

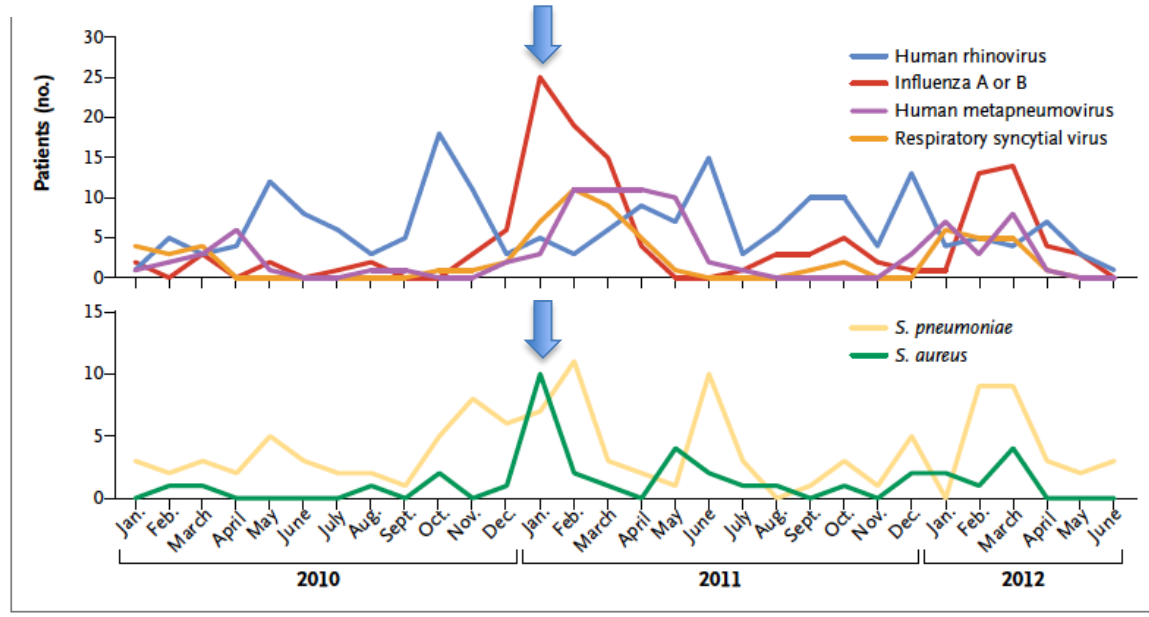
Très peu de co-infections bactériennes au diagnostic ≠ grippe

Diagnostic microbiologique de la co-infection difficile +++

Impact important sur la prescription d'ATB

=> Antimicrobial stewardship

Grippe et PAC ?



Cas particulier de l'azithromycine ?

Dans l'infection par le SARS-CoV-2, la littérature n'apporte pas d'argument pour proposer la prescription d'azithromycine.



Haut Conseil de la santé publique

AVIS

relatif à l'usage des anti-infectieux dans le Covid-19

18 mai 2020
