

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



INFECTIO DPC

lundi 30 août 2021

MONTPELLIER, Le Corum

## Déclarations d'intérêts de 2015 à 2021 : David Lebeaux

- **Intérêts financiers : aucun**
- **Liens durables ou permanents : aucun**
- **Interventions ponctuelles : orateur rémunéré GILEAD (Care XI meeting, 2018)**
- **Intérêts indirects : aucun**

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



lundi 30 août 2021

MONTPELLIER, Le Corum

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

**Intervenant** : Bleibtreu Alexandre

**Titre** : On ne vous dit pas tout

L'orateur ne souhaite  
pas répondre

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

OUI  NON

OUI  NON

OUI  NON

OUI  NON

## Déclarations d'intérêts de 2015 à 2021

- Intérêts financiers :
- Liens durables ou permanents : Bill Gates, Apple, APHP
- Interventions ponctuelles : Gilead, Astellas, InnoVIIV,
- Intérêts indirects : Pfizer, MSD, Ipsen, Sanofi, NeuTiger, Shionogi, Pherecydes, Astellas, Eumedica, Menarini,

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



lundi 30 août 2021

MONTPELLIER, Le Corum

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

**Intervenant :** MAREY Jonathan

**Titre :** Durées courtes d'antibiothérapie : là où ça coince



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



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



lundi 30 août 2021

MONTPELLIER, Le Corum

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

**Intervenant : THIEBAUT Anne**

**Titre : Durées courtes d'antibiothérapie : là où ça coince**

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

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



lundi 30 août 2021

MONTPELLIER, Le Corum

## Durées courtes d'antibiothérapie : là où ça coince

David Lebeaux et  
Alexandre Bleibtreu  
Jonathan Marey  
Anne Thiebaut



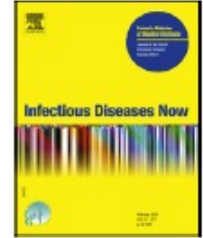
# Ce dont nous ne parlerons pas (ou peu)

Infectious Diseases Now 51 (2021) 114–139



Available online at  
**ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com/en](http://www.em-consulte.com/en)



## Guidelines

### Anti-infectious treatment duration: The SPILF and GPIP French guidelines and recommendations



#### *Durées des traitements anti-infectieux. Recommandations françaises SPILF et GPIP*

R. Gauzit<sup>a,\*</sup>, B. Castan<sup>b</sup>, E. Bonnet<sup>c</sup>, J.P. Bru<sup>d</sup>, R. Cohen<sup>e</sup>, S. Diamantis<sup>f</sup>, A. Faye<sup>g</sup>, H. Hitoto<sup>h</sup>, N. Issa<sup>i</sup>, D. Lebeaux<sup>j,k</sup>, P. Lesprit<sup>l</sup>, L. Maulin<sup>m</sup>, D. Poitrenaud<sup>n</sup>, J. Raymond<sup>o</sup>, C. Strady<sup>p</sup>, E. Varon<sup>q</sup>, R. Verdon<sup>r,s</sup>, F. Vuotto<sup>t</sup>, Y. Welker<sup>u</sup>, J.P. Stahl<sup>v</sup>

# Ce dont nous ne parlerons pas (ou peu)

## Plan standardisé :

I-Mot-clés

II-Recommandations disponibles et littérature depuis 2015

III-Résultats du vote au congrès des JNI 2020

Bacteremias and candidemia associated with central venous catheters

### **1) After catheter ablation and initial negative hemoculture**

- Coagulase-negative staphylococcus:
  - 3 days with apyrexia and absence of endovascular material
  - Catheter ablation alone can suffice according to clinical evolution (with specialist advice) – Expert opinion
- *Streptococcus*, Enterococcus and gram-negative bacilli: 7 days
- *Staphylococcus aureus*: 14 days
- With septic thrombophlebitis: 21 days
- *Candida spp*: 14 days

### **2) Catheter remaining in place and associated with an antibiotic lock:**

- Streptococcus, enterococcus, coagulase-negative staphylococcus and gram-negative bacilli:
  - 10 days of systemic treatment

Duration of associated lock: 10 days

# Qu'allons-nous couvrir ?

---

- Infections ostéo-articulaires (IOA) : « modération »  
Alexandre Bleibtreu, infectiologue GHPS, APHP
- Infections respiratoires à *Pseudomonas aeruginosa* :  
« regards croisés » avec Jonathan Marey, pneumologue à  
l'USIP Cochin, APHP
- Arrêt de l'antibiothérapie en cas de neutropénie fébrile :  
«des recommandations à la pratique» avec Anne  
Thiebaut, hématologue au CHU de Grenoble





# Qu'allons-nous couvrir ?

---

- Infections ostéo-articulaires (IOA) : « modération »  
Alexandre Bleibtreu, infectiologue GHPS, APHP
- Infections respiratoires à *Pseudomonas aeruginosa* :  
« regards croisés » avec Jonathan Marey, pneumologue à  
l'USIP Cochin, APHP
- Arrêt de l'antibiothérapie en cas de neutropénie fébrile :  
«des recommandations à la pratique» avec Anne  
Thiebaut, hématologue au CHU de Grenoble



# IOA : état des lieux

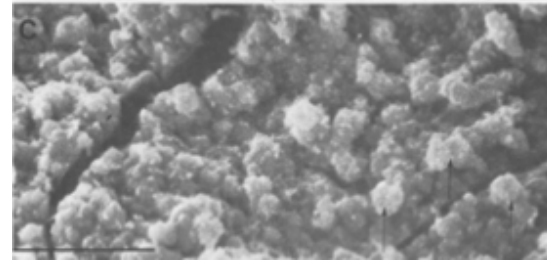
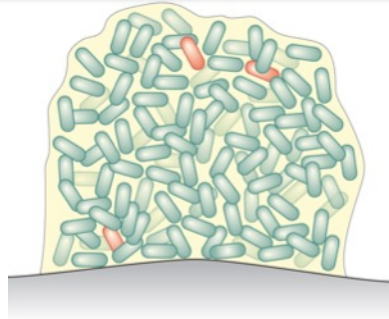
---

- Recommandations internationales très variables : 6 semaines à 6 mois d'antibiothérapie
- Influence de la présence de matériel +++
- Site de la prothèse articulaire
- Fonction de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques

Rationnel du traitement « long » :

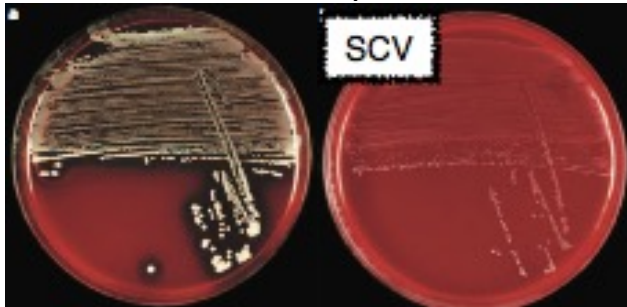
- « beaucoup » d'échecs
- « beaucoup » de rechutes

# IOA : pourquoi c'est difficile ?



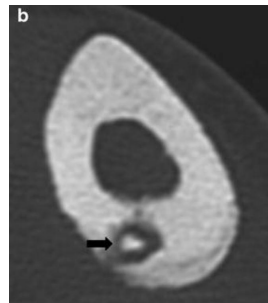
1-Biofilm = communautés microbiennes associées aux surfaces.

2-Small Colony Variants = bactéries ralenties, moins sensibles aux antibiotiques.



Mayberry-Carson, *et al* 1984 IAI  
Gristina *et al* Science 1985

3-Séquestres osseux = ischémie

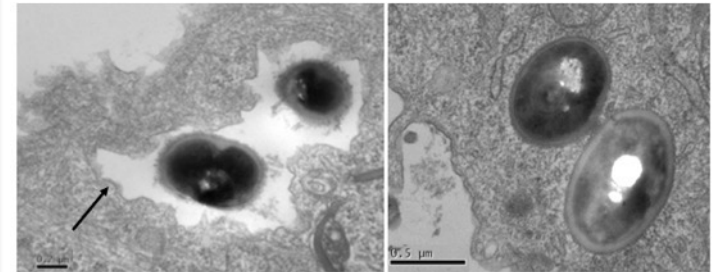


Jennin, *et al* 2010  
Skeletal radiol

4-Survie intra-cellulaire dans les ostéoblastes

Phagosome

Intra-cytoplasmique



Images Frédéric Laurent

# IOA : quelles données cliniques ?

---

## Arthrite sur articulation native

- Etude prospective, randomisée, ouverte, de non-infériorité
- 2 VS 4 semaines d'antibiothérapie
- **Après lavage chirurgical**
- Exclusion = matériel implanté
- Attention : 99/154 (64%) = doigts ou poignets

→ **Non-infériorité atteinte**

# IOA : quelles données cliniques ?

---

## Arthrite sur articulation native

Reco françaises : 4 à 6 semaines

- 4 semaines si streptocoque
- 6 semaines si staphylocoque
- 1 semaine si gonocoque

Reco SPILF

- 2 semaines si doigt ou main, après lavage chirurgical

# IOA : quelles données cliniques ?

## Spondylodiscites hématoogènes (sans matériel)

- 359 spondylodiscites randomisées : 6 semaines VS 12 semaines
- Etude de non-infériorité
- Guérison clinique idem : 90,9%

Abcès  
para-vertébraux  
= 19%

	6-week regimen (n=176)	12-week regimen (n=175)	Total (n=351)	p value
Treatment duration, weeks	6 (6-6.6)	12.1 (12-13)	9.3 (6-12.1)	..
Oral fluoroquinolone and rifampicin	76 (43%)	79 (45%)	155 (44%)	0.793
Other combinations				..
Rifampicin and aminoglycoside	22 (13%)	25 (14%)	47 (13%)	..
Rifampicin and amoxicillin	3 (2%)	4 (2%)	7 (2%)	..
Fluoroquinolone and aminoglycoside	14 (8%)	11 (6%)	25 (7%)	..
Fluoroquinolone and meticillin	4 (2%)	3 (2%)	7 (2%)	..
Fluoroquinolone and	6 (3%)	6 (3%)	12 (3%)	..

# IOA : quelles données cliniques ?

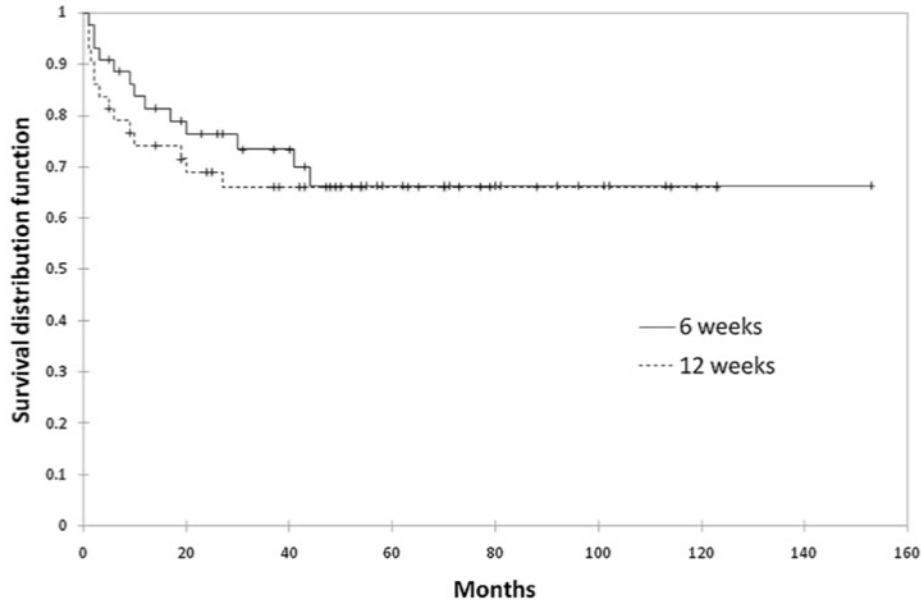
---

## ISO rachis

- Etude prospective de 50 ISO du rachis précoce (<30j)
  - Matériel en place
  - **Lavage chirurgical précoce, complet et agressif**
  - Antibiothérapie **12 semaines**
  - Echec : 3/50, 6%
- Etude prospective de 85 ISO du rachis précoce (<30j)
  - Matériel en place (87% des cas)
  - **Lavage chirurgical précoce, complet et agressif**
  - Antibiothérapie **6 semaines**
  - Echec : 7/85, 8,2% (1 rechute, 3 reprises avec microbio négative, 3 surinfections)

# IOA : quelles données cliniques ?

## Infections sur prothèses articulaires



- Etude prospective, non randomisée
- Arthrites sur prothèse (hanches, genoux)
- **Chirurgie = toujours**
- Traitement antibiotique : 6 VS 12 semaines
- Guérison : idem 80%



# 16<sup>e</sup>

# Journée des Référents en Antibiothérapie



INFECTION DPC

lundi 30 août 2021

MONTPELLIER, Le Corum

# On ne vous dit pas tout

## 4 points que David a sciemment cachés

Alexandre Bleibtreu

PH SMIT Pitié Salpêtrière  
AP-HP-Sorbonne Université

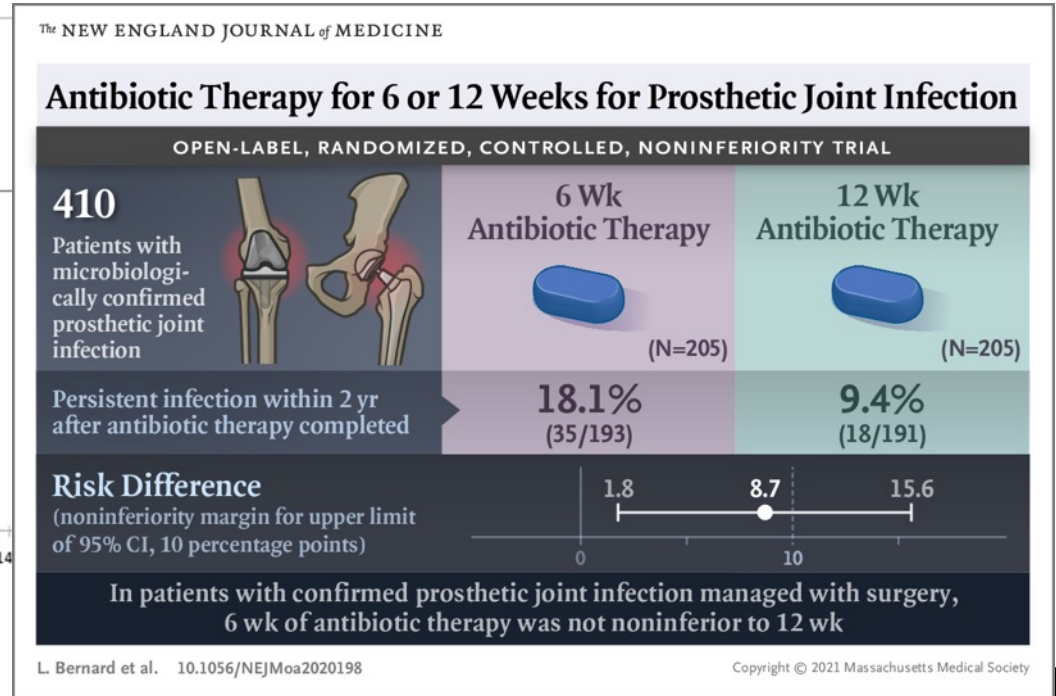
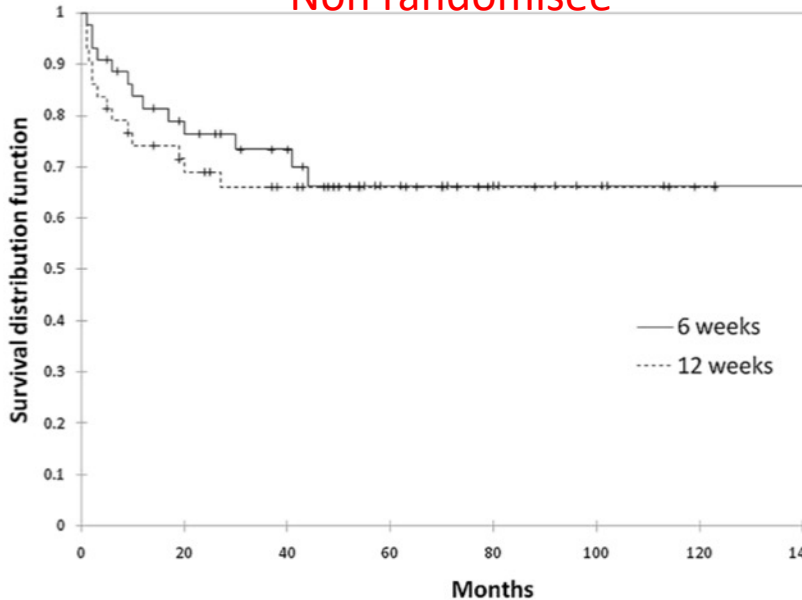


# IOA : quelles données cliniques ?

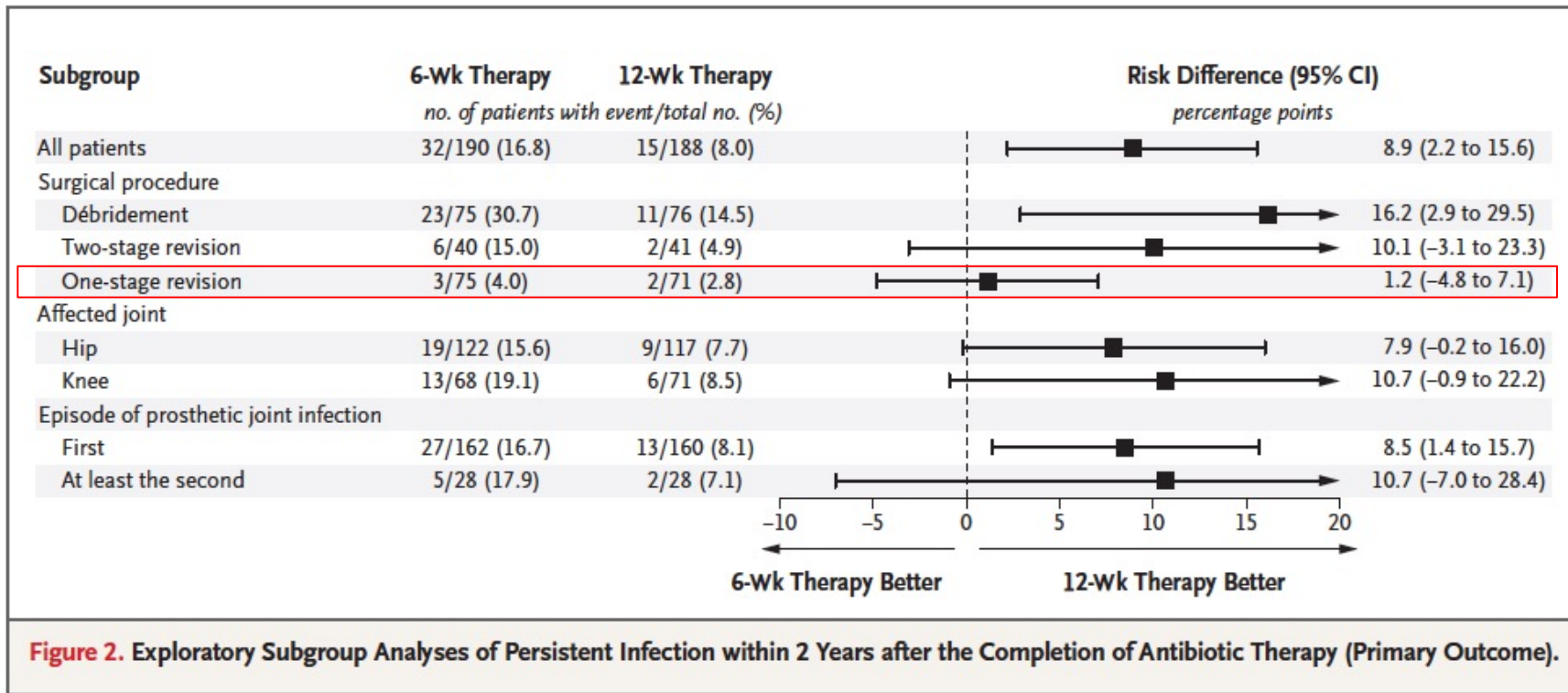
## Infections sur prothèses articulaires

Randomisée

Non randomisée



# IOA : quelles données cliniques ?



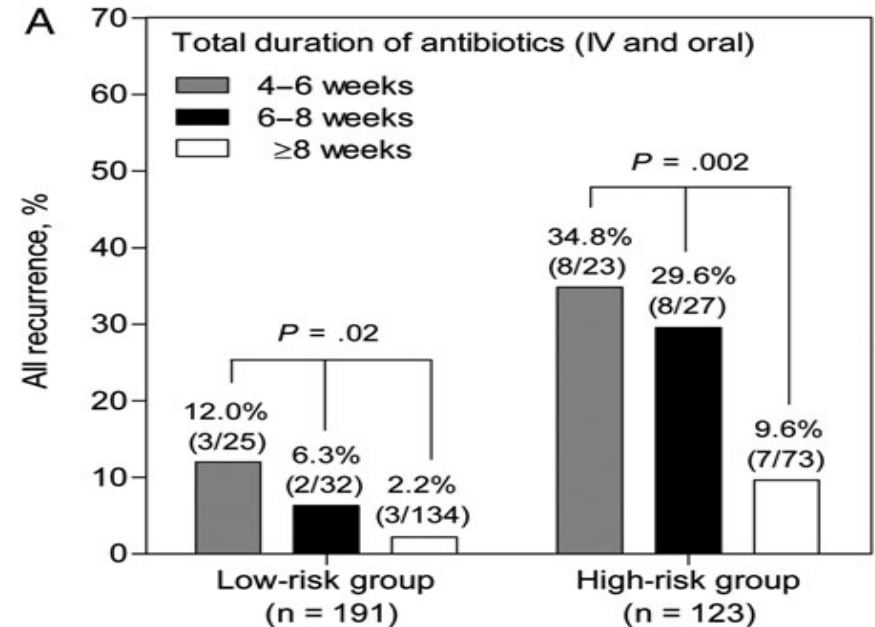
?



# IOA : quelles données cliniques ?

## Spondylodiscites hématoogènes (sans matériel)

- 314 spondylodiscites (49% d'abcès)
- 3 FDR récidive :
  - SARM
  - Abcès non drainé
  - IRAt



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



INFECTION DPC

lundi 30 août 2021

MONTPELLIER, Le Corum

## Arthrites sur articulation native ou est l'essai ?



**SHASAR**

Traitement court des arthrites septiques

>50 centres  
≈ 50% d'inclusion  
Été2021  
En cours

**3 vs. 6 sem CJP = Guérison S16 début ATB<sub>eff</sub>**

- **Absence de signes cliniques d'infection articulaire**
- et
- **Absence d'échec du traitement**
- et
- **Absence de rechute**



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



lundi 30 août 2021

MONTPELLIER, Le Corum

## Matériel d'ostéosynthèse retiré

### Senneville'Kitchen

3

- Amputation / résection osseuse étendue

6

- Ablation complète matos et BO positive

VS.

12

- Ablation incomplète ou ostéite chronique

### Recommandations

Si les protocoles thérapeutiques ne sont pas consensuels, tous s'accordent à proposer un traitement conservateur pour les infections mineures et le retrait de la fiche infectée pour les infections majeures.

En pratique, trois situations peuvent se présenter (**grade C**) :

- *en cas d'inflammation locale* (rougeur localisée sans écoulement ni ostéolyse), il est recommandé la mise au repos et l'optimisation des soins locaux antiseptiques (il n'y a aucune place pour une antibiothérapie locale) ;
- *en cas d'écoulement* (inflammation locale associée à un écoulement sans ostéolyse), il est recommandé de réaliser un prélèvement bactériologique selon la technique décrite dans le paragraphe 3.2.6.1.3. Suite à cela, il est recommandé la mise au repos et la pratique de soins locaux antiseptiques. Il est recommandé d'associer une antibiothérapie adaptée aux résultats des prélèvements bactériologiques. La durée de cette antibiothérapie n'est pas codifiée ;
- *en cas d'ostéolyse* (inflammation locale associée à un écoulement purulent et à une ostéolyse radiologique), il est recommandé de retirer la fiche, de réaliser une excision de son trajet par curetage et d'envoyer au laboratoire de bactériologie la fiche et les prélèvements chirurgicaux. Une antibiothérapie adaptée à la documentation bactériologique est préconisée pour une durée de 6 semaines. Si le fixateur externe n'est plus indispensable, il est recommandé de l'ôter dans son intégralité. S'il est toujours d'actualité, il faudra rajouter une fiche au montage, placée en zone saine ou remplacer l'ensemble du fixateur externe afin de ne pas déséquilibrer le montage orthopédique.

# IOA : en synthèse

---

Arthrite sur articulation native :

- 4 semaines si streptocoque / 6 semaines si staphylocoque
- 1 semaine si gonocoque
- Attente résultats de SHASAR (3 VS 6 semaines)

Spondylodiscites hématogènes :

- 6 semaines mais attention aux facteurs de risque (abcès, SARM, IRnT)

ISO avec matériel :

- Rachis précoce (<30j) : 6 semaines probablement mais donnée non randomisée
- Prothèse articulaire : 12 semaines (travail à faire si remplacement en 1 temps ?)

**TOUJOURS : importance du geste chirurgical et d'une antibiothérapie adaptée**



# Qu'allons-nous couvrir ?

---

- Infections ostéo-articulaires (IOA) : « modération »  
Alexandre Bleibtreu, infectiologue GHPS, APHP
- Infections respiratoires à *Pseudomonas aeruginosa* :  
« regards croisés » avec Jonathan Marey, pneumologue à  
l'USIP Cochin, APHP
- Arrêt de l'antibiothérapie en cas de neutropénie fébrile :  
«des recommandations à la pratique» avec Anne  
Thiebaut, hématologue au CHU de Grenoble

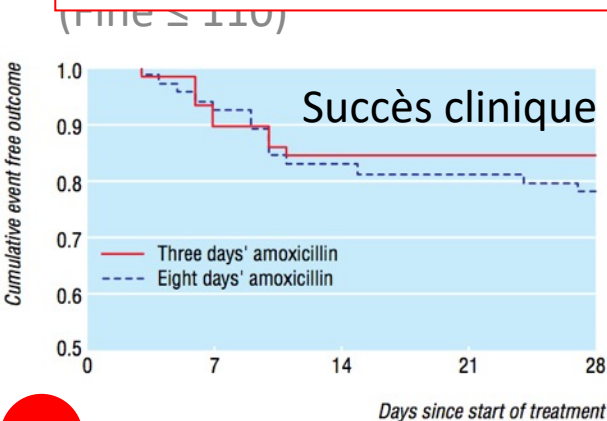




# Durée de traitement de la pneumonie

## Pneumonie aigüe communautaire, **si amélioration clinique à J3-J5**

- Etude randomisée (non-infériorité) : 3j VS 8j (amox)
  - Etude randomisée (non-infériorité) : 5j VS 10j
  - Etude randomisée (non-infériorité) : 3j VS 8j (amox/ac.clav)
- Pour la plupart : exclusion des infections à *P. aeruginosa* ou patients DDB/muco**  
**Ou traitements par amoxicilline +/- clavulanate**



El Moussaoui, R. *et al* 2006 BMJ

Guérison clinique  
Rechute  
Mortalité  
= idem

Uranga, A. *et al* 2016 JAMA Intern Med

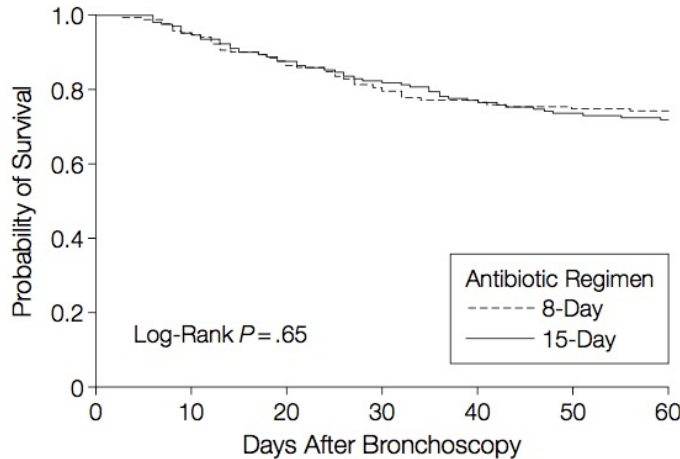
Guérison clinique  
Rechute  
Mortalité  
= idem

Dinh, A. *et al* 2021 Lancet

# Durée de traitement de la pneumonie

## Pneumonie acquise sous ventilation mécanique

- Etude prospective randomisée : 8j VS 15j antibio
- Antibiothérapie active initialement



Rechutes idem  
Sauf BGN NF (*P. aeruginosa*) : 40% VS 25%  
Durée séjour réa = idem

1-reco SRLF = 8j  
2-PHRC iDIAPASON :  
prospective comparative  
et randomisée PAVM  
*P. aeruginosa*

	No. at Risk						
8-Day Antibiotic Regimen	197	187	172	158	151	148	147
15-Day Antibiotic Regimen	204	194	179	167	157	151	147

Chastre, J. et al 2003 JAMA

# Durée de traitement de la pneumonie

---

Exacerbation du patient muco/DDB colonisé à *P. aeruginosa*

Le cauchemar de l'infectiologue...



16<sup>e</sup>

# Journée des Référents en Antibiothérapie



INFECTION DPC

lundi 30 août 2021

MONTPELLIER, Le Corum

**Durées courtes d'antibiothérapie, là où ça coince**

Exacerbation de dilatations des  
bronches à *Pseudomonas aeruginosa*



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



INFECTION DPC

lundi 30 août 2021

MONTPELLIER, Le Corum

**Durées courtes d'antibiothérapie, là où ça coince**

Exacerbation de **dilatations des bronches** à *Pseudomonas aeruginosa*



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



lundi 30 août 2021

MONTPELLIER, Le Corum

## DILATATION DES BRONCHES

### Principales étiologies:

- Post infectieux (32 %)
- Idiopathique (26 %)
- Dyskinésie ciliaire (10%)
- Aspergillose bronchopulmonaire allergique (8 %)
- Déficits immunitaires (8 %)
- Colites inflammatoires (3%)
- Autres (<3%): panbronchiolite diffuse, syndrome des ongles jaunes, mycobactéries atypiques, polyarthrite rhumatoïde, mucoviscidose

### AUGMENTATION DE LA PREVALENCE (500/100 000)

- Vieillessement de la population
- Augmentation de la prescription de traitements immunomodulateurs
- Augmentation de l'espérance de vie

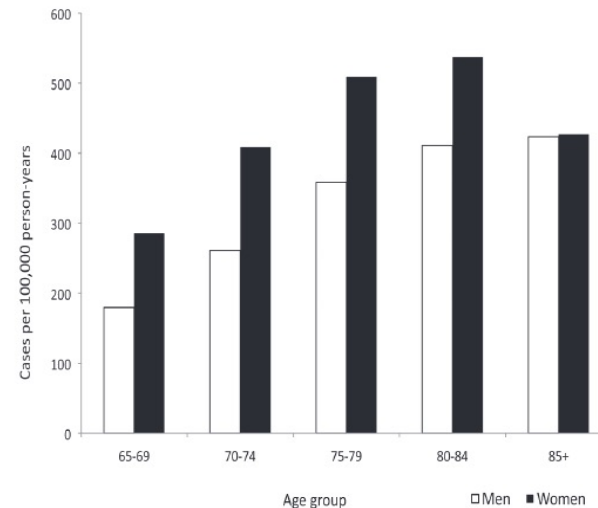
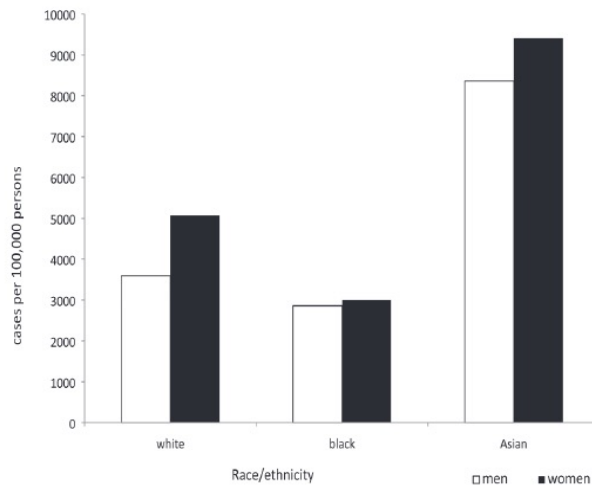
# 16<sup>e</sup> Journée des Référents en Antibiothérapie



lundi 30 août 2021

MONTPELLIER, Le Corum

## Prévalence de la DDB



Seitz Chest 2012

16<sup>e</sup>

# Journée des Référents en Antibiothérapie



INFECTION DPC

lundi 30 août 2021

MONTPELLIER, Le Corum

**Durées courtes d'antibiothérapie, là où ça coince**

Exacerbation de dilatations des  
bronches à *Pseudomonas aeruginosa*





16<sup>e</sup>

# Journée des Référents en Antibiothérapie



INFECTION DPC

lundi 30 août 2021

MONTPELLIER, Le Corum

**Durées courtes d'antibiothérapie, là où ça coince**

**Exacerbation** de dilatations des  
bronches à *Pseudomonas aeruginosa*



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



lundi 30 août 2021

MONTPELLIER, Le Corum

## Exacerbation : définition

Symptoms: Deterioration in Three or More	Time Course	Additional Criteria That Must Be Present
Cough Sputum volume and/or consistency Sputum purulence Breathlessness and/or exercise tolerance Fatigue and/or malaise Hemoptysis	Symptoms must be present for at least 48 h	Physician determines that a change in treatment is required <b>Other potential causes of clinical deterioration have been discounted</b>

Polverino E, European Respiratory Society  
guidelines for the management of adult bronchiectasis. Eur Respir J 2017; 50: 1700629

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



lundi 30 août 2021

MONTPELLIER, Le Corum

## Critères d'exacerbations de mucoviscidose

*“the clinical need for additional treatment as indicated by a recent change in clinical parameters provides the best definition of an exacerbation”*

*The European Consensus Group wishes to validate modified criteria of Fuchs et al. [3] as follows:*

*An exacerbation will be defined as the need for additional antibiotic treatment as indicated by a recent change in at least two of the following:*

- *Change in sputum volume or colour*
- *Increased cough*
- *Increased malaise, fatigue or lethargy*
- *Anorexia or weight loss*
- *Decrease in pulmonary function by 10% or more /Radiographic changes*
- *Increased dyspnoea*

## Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis

### Déclin VEMS (en % théorique) sur 3 ans

<1 exacerbation/an: 4.85% (95% CI 8.01% to 1.69%)

1-2 exacerbations/an: 5.44% (95% CI 8.33% to 2.55%)

>2 exacerbations/an: 6.49% (95% CI 10.10% to 2.91%)

**Table 2** Analysis of time to 5% decline of baseline FEV<sub>1</sub> % predicted

	Unadjusted HR	Adjusted HR*
<1 exacerbation/year	1.29	1.33
versus	95% CI 0.95 to 1.77	95% CI 0.96 to 1.84
1–2 exacerbations/year	p=0.11	p=0.08
<1 exacerbation/year	1.47	1.55
versus	95% CI 1.07 to 2.01	95% CI 1.10 to 2.18
>2 exacerbations/year	p=0.02	p=0.01

\*Adjusted for age, sex, body mass index, infection with *Burkholderia cepacia*, transmissible *Pseudomonas aeruginosa*, baseline forced expiratory volume in 1 s (FEV<sub>1</sub>), cystic fibrosis co-morbidities and maintenance therapies.

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

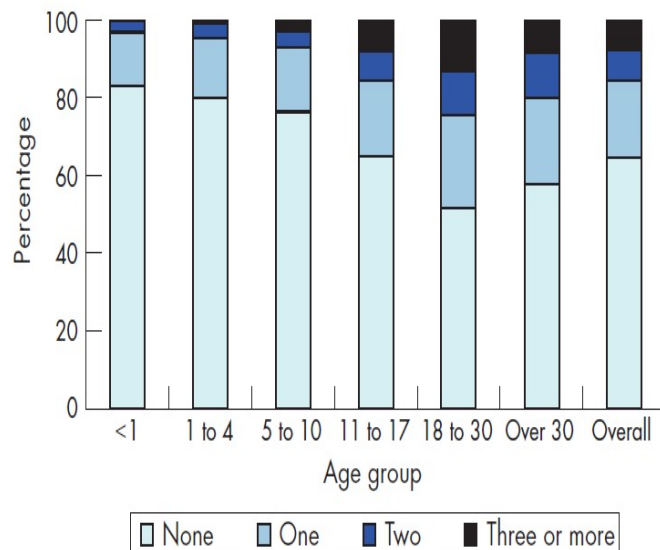


lundi 30 août 2021

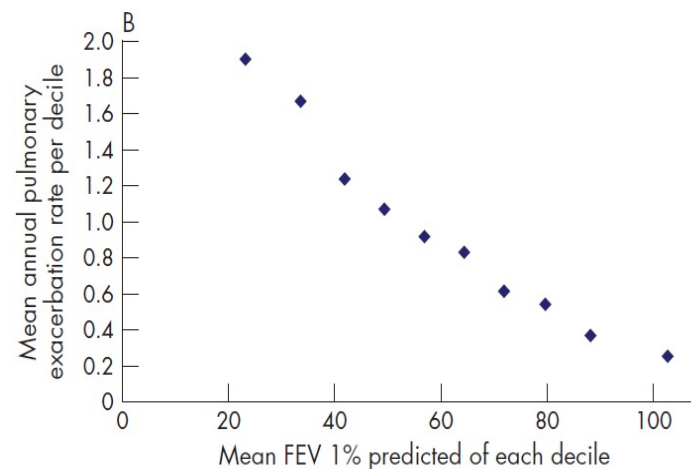
MONTPELLIER, Le Corum

## Exacerbations de mucoviscidose

Fréquence des exacerbations selon l'âge



Exacerbations et VEMS %



# 16<sup>e</sup>

# Journée des Référents en Antibiothérapie



INFECTION DPC

lundi 30 août 2021

MONTPELLIER, Le Corum

**Durées courtes d'antibiothérapie, là où ça coince**

Exacerbation de dilatations des  
bronches à *Pseudomonas aeruginosa*



16<sup>e</sup>

# Journée des Référents en Antibiothérapie



INFECTION DPC

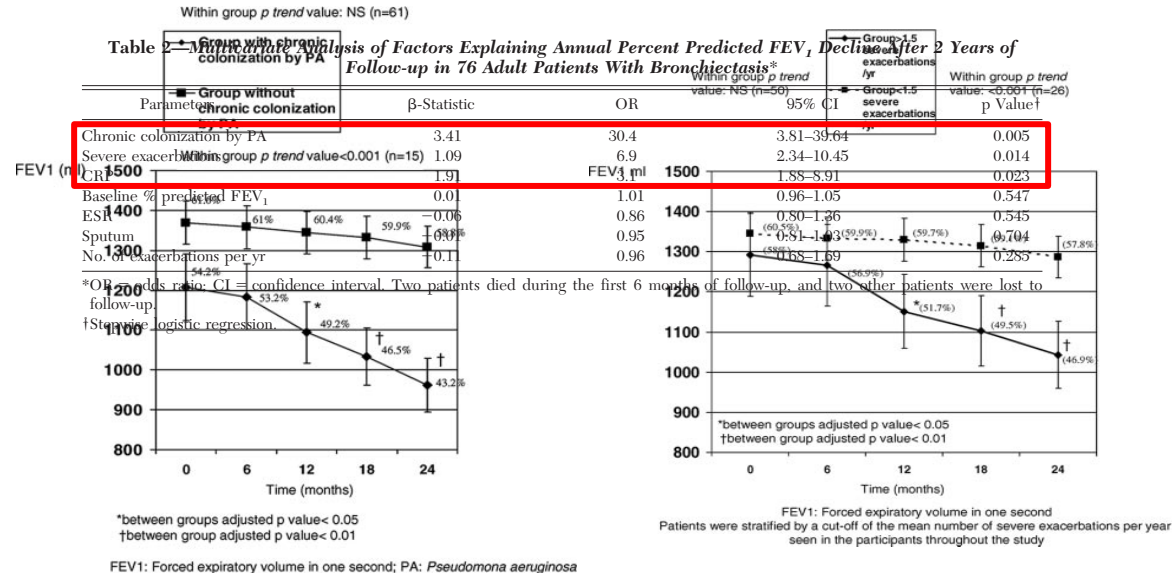
lundi 30 août 2021

MONTPELLIER, Le Corum

**Durées courtes d'antibiothérapie, là où ça coince**

Exacerbation de dilatations des  
bronches à *Pseudomonas aeruginosa*







16<sup>e</sup>

# Journée des Référents en Antibiothérapie



INFECTION DPC

lundi 30 août 2021

MONTPELLIER, Le Corum

**Durées courtes d'antibiothérapie, là où ça coince**

Exacerbation de dilatations des  
bronches à *Pseudomonas aeruginosa*

Et la mucoviscidose,...

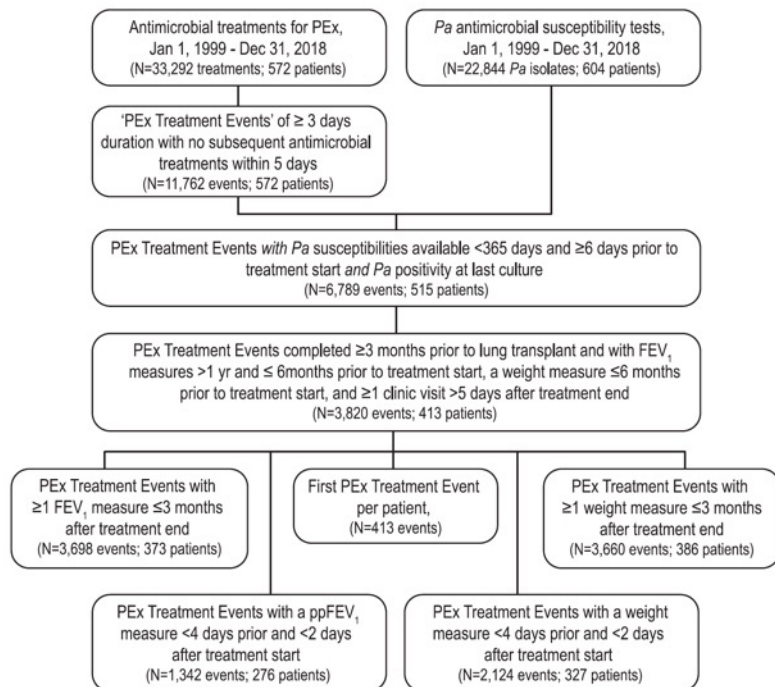


# 16<sup>e</sup> Journée des Référents en Antibiothérapie



lundi 30 août 2021

MONTPELLIER, Le Corum



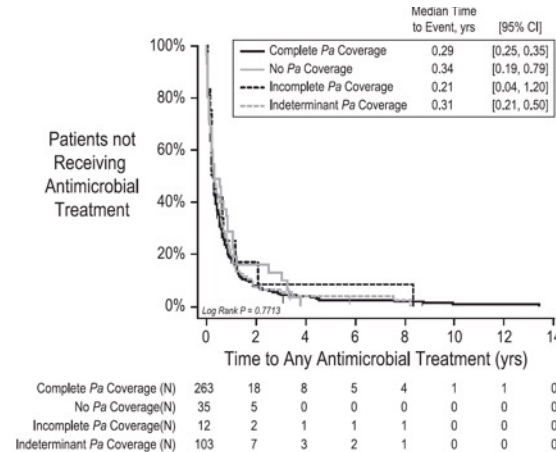
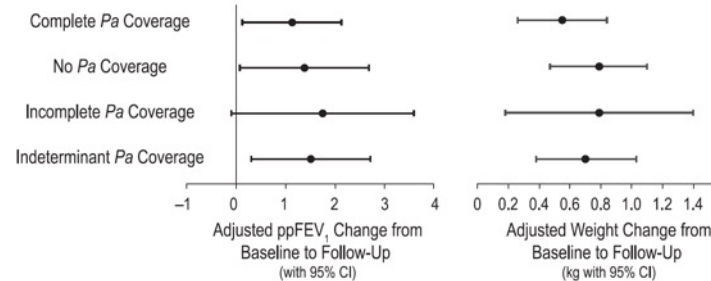
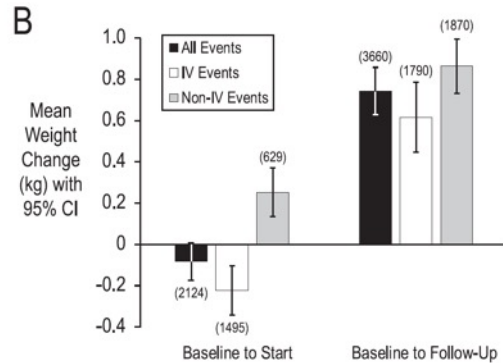
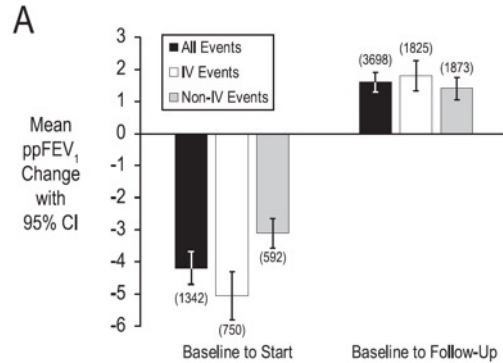
## Treatments were categorized by “Pa coverage” as

- complete (all Pa isolates susceptible by AST to at least one administered agent),
- none (no isolates susceptible),
- in- complete (some, but not all isolates susceptible)
- indeterminant (administered antipseudomonals not evaluated by AST).



*Pseudomonas aeruginosa* antimicrobial susceptibility test (AST) results and pulmonary exacerbation treatment responses in cystic fibrosis

Donald R. VanDevanter<sup>a,\*</sup>, Sonya L. Heltshe<sup>b</sup>, Jay B. Hilliard<sup>a,c</sup>, Michael W. Konstan<sup>a,c</sup>



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



INFECTION DPC

lundi 30 août 2021

MONTPELLIER, Le Corum

Clinical Infectious Diseases

VIEWPOINTS



## Reconciling Antimicrobial Susceptibility Testing and Clinical Response in Antimicrobial Treatment of Chronic Cystic Fibrosis Lung Infections

Valerie J. Waters,<sup>1</sup> Timothy J. Kidd,<sup>2</sup> Rafael Canton,<sup>3</sup> Miguel B. Ekkelenkamp,<sup>4</sup> Helle Krogh Johansen,<sup>5</sup> John J. LiPuma,<sup>6</sup> Scott C. Bell,<sup>7</sup> J. Stuart Elborn,<sup>8</sup> Patrick A. Flume,<sup>9</sup> Donald R. VanDevanter,<sup>10</sup> and Peter Gilligan<sup>11</sup>; for the Antimicrobial Resistance International Working Group in Cystic Fibrosis<sup>a</sup>



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Cystic Fibrosis

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jcf](http://www.elsevier.com/locate/jcf)



Original article

### Antimicrobial resistance in cystic fibrosis: A Delphi approach to defining best practices

Edith Zemanick<sup>a</sup>, Pierre-Régis Burgel<sup>bl</sup>, Giovanni Taccetti<sup>c</sup>, Alison Holmes<sup>d</sup>, Felix Ratjen<sup>e</sup>, Catherine A. Byrnes<sup>f</sup>, Valerie J. Waters<sup>g</sup>, Scott C. Bell<sup>h</sup>, Donald R. VanDevanter<sup>i</sup>, J. Stuart Elborn<sup>j</sup>, Patrick A. Flume<sup>k,\*</sup>, on behalf of the Antimicrobial Resistance International Working Group in Cystic Fibrosis



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Cystic Fibrosis

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jcf](http://www.elsevier.com/locate/jcf)



Original Article

### Antimicrobial susceptibility testing (AST) and associated clinical outcomes in individuals with cystic fibrosis: A systematic review



Ranjani Somayaji<sup>a</sup>, Michael D. Parkins<sup>b</sup>, Anand Shah<sup>c,d</sup>, Stacey L. Martiniano<sup>e</sup>, Michael M. Tunney<sup>f</sup>, Jennifer S. Kahle<sup>g</sup>, Valerie J. Waters<sup>h</sup>, J. Stuart Elborn<sup>d</sup>, Scott C. Bell<sup>i</sup>, Patrick A. Flume<sup>j</sup>, Donald R. VanDevanter<sup>k,\*</sup>, on behalf of the Antimicrobial Resistance in Cystic Fibrosis International Working Group



Journal of Cystic Fibrosis 17 (2018) 696–704



Review

### Defining antimicrobial resistance in cystic fibrosis

Timothy J. Kidd<sup>a</sup>, Rafael Canton<sup>b</sup>, Miquel Ekkelenkamp<sup>c</sup>, Helle Krogh Johansen<sup>d</sup>, Peter Gilligan<sup>e</sup>, John J. LiPuma<sup>f</sup>, Scott C. Bell<sup>g</sup>, J. Stuart Elborn<sup>h</sup>, Patrick A. Flume<sup>i</sup>, Donald R. VanDevanter<sup>j</sup>, Valerie J. Waters<sup>k,\*</sup>, on behalf of the Antimicrobial Resistance in Cystic Fibrosis International Working Group

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



INFECTION DPC

lundi 30 août 2021

MONTPELLIER, Le Corum

## Main results

No eligible trials were identified.

## Authors' conclusions

There are no clear guidelines on the optimum duration of intravenous antibiotic treatment. Duration of treatment is currently based on unit policies and response to treatment. Shorter duration of treatment should improve quality of life and compliance; result in a reduced incidence of drug reactions; and be less costly. However, this may not be sufficient to clear a chest infection and may result in an early recurrence of an exacerbation. This systematic review identifies the need for a multicentre, randomised controlled trial comparing different durations of intravenous antibiotic treatment as it has important clinical and financial implications.

**Duration of intravenous antibiotic therapy in people with  
cystic fibrosis (Review)**

## Antimicrobial resistance in cystic fibrosis: A Delphi approach to defining best practices

Edith Zemanick<sup>a</sup>, Pierre-Régis Burgel<sup>b,j</sup>, Giovanni Taccetti<sup>c</sup>, Alison Holmes<sup>d</sup>, Felix Ratjen<sup>e</sup>, Catherine A. Byrnes<sup>f</sup>, Valerie J. Waters<sup>g</sup>, Scott C. Bell<sup>h</sup>, Donald R. VanDevanter<sup>i</sup>, J. Stuart Elborn<sup>j</sup>, Patrick A. Flume<sup>k,\*</sup>, on behalf of the Antimicrobial Resistance International Working Group in Cystic Fibrosis

ts



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Cystic Fibrosis

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jcf](http://www.elsevier.com/locate/jcf)

INFECTION DPC



Statements	Median*	IQR	Consensus	
Overall	Bacteria identification results should be used to guide antibiotic choices (i.e. genus and species). Susceptibility results should be used to guide antibiotic choices	10 6	9–10 5–8	Very Good Good
New pathogen	Bacteria identification results should be used to guide antibiotic choices (i.e. do not wait for susceptibility test results).	8	7–9.5	Good
	Susceptibility results should be used to guide antibiotic choices (i.e. wait for susceptibility test results).	4	1–7	None
	Susceptibility results should be used to change antibiotic choices (i.e. do not wait for repeat culture data but change antibiotics based on susceptibility test results).	5.5	4–7.5	None
Chronic infection	Bacteria identification results should be used to guide antibiotic choices (i.e. genus and species).	9	8–10	Very Good
	Susceptibility results should be used to guide antibiotic choices.	2	1–5.5	Some
	Antibiotics for chronic suppressive therapy should be changed (i.e. either stopped or switched to another antibiotic) based on results from recent susceptibility testing.	2	1–5.5	Some
Exacerbation	Previous treatment should be used to guide antibiotic choices.	8	7.5–9	Good
	Bacterial identification results (i.e. genus and species) should be used to guide antibiotic choices	9	8–10	Very Good
	Susceptibility results should be used to guide antibiotic choices.	6	3–8	None

\* Scored on a scale of 0 to 10, where 0 represents complete disagreement and 10 represents complete agreement. IQR = interquartile range.

**“A key finding is that clinical response to treatment is used to guide treatment decisions rather than AST results “**

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



INFECTION DPC

lundi 30 août 2021

MONTPELLIER, Le Corum



We found that nebulised antibiotics, alone or in combination with oral antibiotics, were better than no treatment for early infection with *Pseudomonas aeruginosa*.

**Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis (Review)**

Langton Hewer SC, Smyth AR

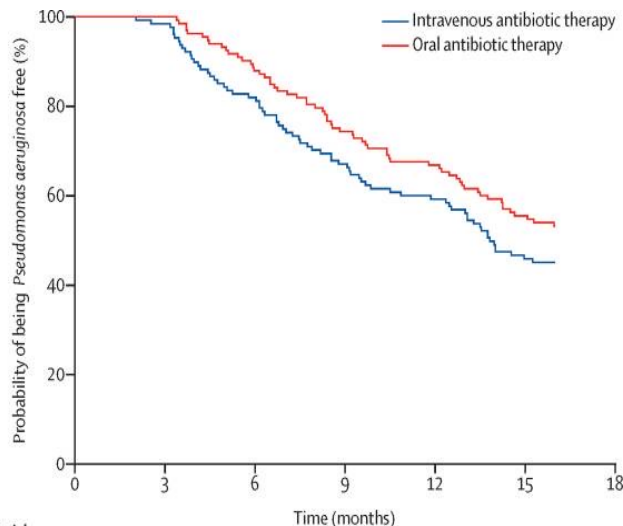
Hewer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue

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



lundi 30 août 2021

MONTPELLIER, Le Corum



	0	3	6	9	12	15	18
Intravenous antibiotic therapy	125 (0)	123 (0)	102 (0)	83 (0)	73 (0)	56 (55)	0
Oral antibiotic therapy	130 (0)	130 (0)	114 (0)	96 (0)	86 (0)	71 (68)	0

14 days intravenous ceftazidime and tobramycin or 12 weeks oral ciprofloxacin combined with 12 weeks inhaled colistimethate sodium

relative risk 0.84, 95% CI 0.65-1.09; p=0.18



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



lundi 30 août 2021

MONTPELLIER, Le Corum

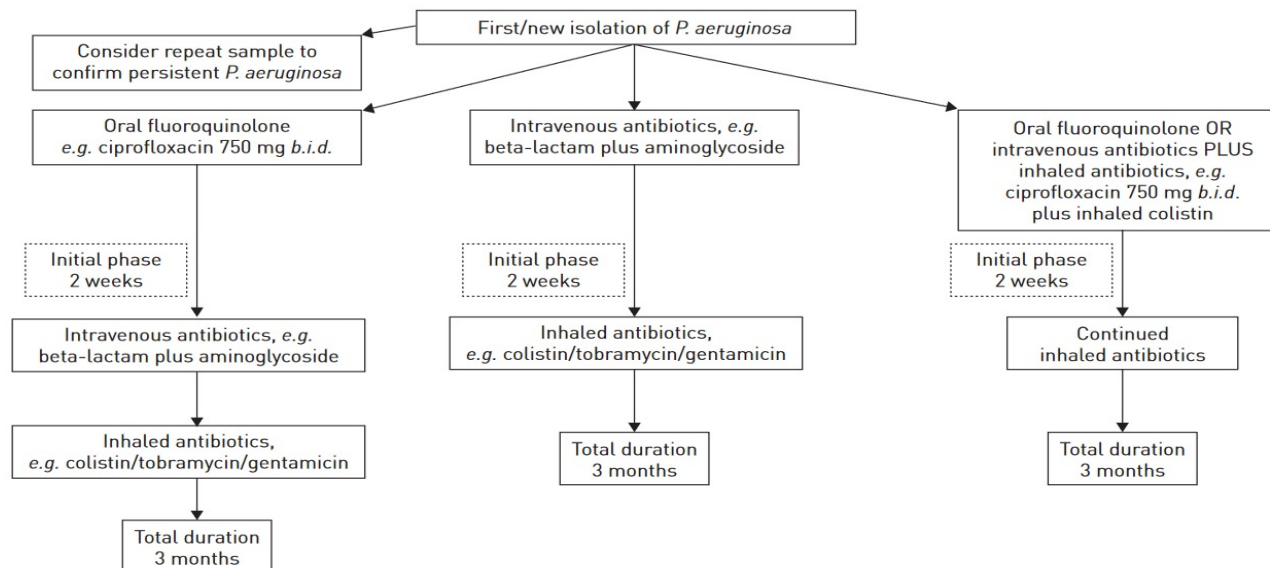


FIGURE 3 Three possible and alternative eradication treatment pathways based on what is commonly used in clinical practice. After each step it is recommended to repeat sputum sampling for *Pseudomonas aeruginosa* and to progress to the next step if the culture remains positive.

16<sup>e</sup>

# Journée des Référents en Antibiothérapie



INFECTION DPC

lundi 30 août 2021

MONTPELLIER, Le Corum

**Durées courtes d'antibiothérapie, là où ça coince**

Exacerbation de dilatations des  
bronches à *Pseudomonas aeruginosa*



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



lundi 30 août 2021

MONTPELLIER, Le Corum



TASK FORCE REPORT  
ERS GUIDELINES



CrossMark

## European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis

Eva Polverino<sup>1</sup>, Pieter C. Goeminne<sup>2,3</sup>, Melissa J. McDonnell<sup>4,5,6</sup>,  
Stefano Aliberti<sup>7</sup>, Sara E. Marshall<sup>8</sup>, Michael R. Loebinger<sup>9</sup>,  
Marlene Murriss<sup>10</sup>, Rafael Cantón<sup>11</sup>, Antoni Torres<sup>12</sup>, Katerina Dimakou<sup>13</sup>,  
Anthony De Soyza<sup>14,15</sup>, Adam T. Hill<sup>16</sup>, Charles S. Haworth<sup>17</sup>,  
Montserrat Vendrell<sup>18</sup>, Felix C. Ringshausen<sup>19</sup>, Dragan Subotic<sup>20</sup>,  
Robert Wilson<sup>9</sup>, Jordi Vilaró<sup>21</sup>, Bjorn Stallberg<sup>22</sup>, Tobias Welte<sup>19</sup>,  
Gernot Rohde<sup>23</sup>, Francesco Blasi<sup>7</sup>, Stuart Elborn<sup>9,24</sup>, Marta Almagro<sup>25</sup>,  
Alan Timothy<sup>25</sup>, Thomas Ruddy<sup>25</sup>, Thomy Tonia<sup>26</sup>, David Rigau<sup>27</sup> and  
James D. Chalmers<sup>28</sup>

Polverino E, Eur Respir J 2017; 50: 1700629

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



lundi 30 août 2021

MONTPELLIER, Le Corum

## Recommendations

- We suggest acute exacerbations of bronchiectasis should be treated with 14 days of antibiotics
  - conditional recommendation, very low quality of evidence.

Note:

1. Previous recommendations based on expert consensus
2. **No direct evidence of benefit for 14–21 days or shorter courses of antibiotic.**
3. We suggest continuing the usual practice 14 days of antibiotics on the basis of the patient's prior *microbiology* testing and the *severity of the exacerbation*

It is possible that shorter courses of antibiotics may be appropriate in some cases. The task force panel suggests that mild exacerbations, exacerbations in mild patients, those associated with pathogens more sensitive to antibiotics (e.g. *S. pneumoniae*), or patients with a rapid return to baseline state may benefit from shorter courses,

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



INFECTIO DPC

lundi 30 août 2021

MONTPELLIER, Le Corum



## CHEST

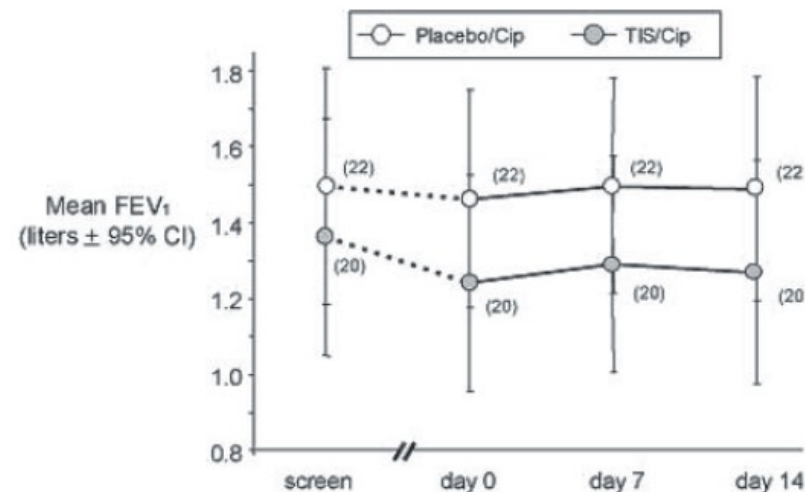
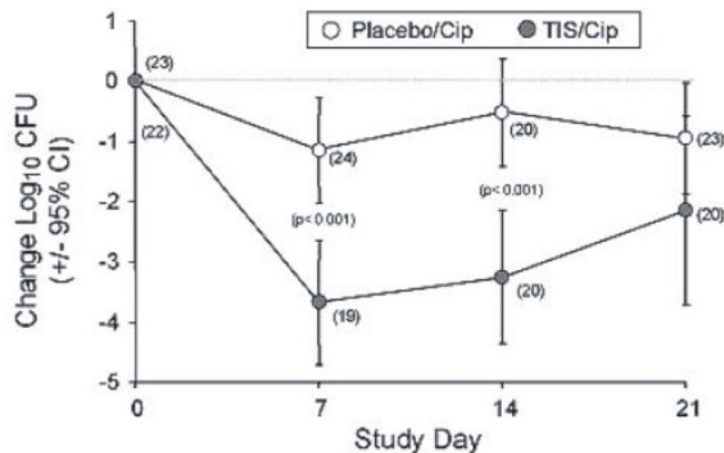
## Original Research

BRONCHIECTASIS

### **Addition of Inhaled Tobramycin to Ciprofloxacin for Acute Exacerbations of *Pseudomonas aeruginosa* Infection in Adult Bronchiectasis\***

*Diana Bilton, MD; Noreen Henig, MD, FCCP; Brian Morrissey, MD, FCCP; and  
Mark Gotfried, MD, FCCP*

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



an indirect comparison of response at day 7 versus day 14 in 53 patients  
Ciprofloxacin (with or without inhaled tobramycin) for 14 days.

# 16<sup>e</sup>

# Journée des Référents en Antibiothérapie



INFECTION DPC

lundi 30 août 2021

MONTPELLIER, Le Corum



EUROPEAN RESPIRATORY *journal*

FLAGSHIP SCIENTIFIC JOURNAL OF ERS

Early View

Original research article

**Feasibility of shortening intravenous antibiotic therapy based on bacterial load- a proof of concept randomised controlled trial**

Pallavi Bedi, Manjit K. Cartlidge, Yang Zhang, Kim Tumbull, Samantha Donaldson, Andrea Clarke, Jane Crowe, Kadiga Campbell, Catriona Graham, Ruzanna Franguylan, Adriano G. Rossi, Adam T. Hill



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



INFECTIO DPC

lundi 30 août 2021

MONTPELLIER, Le Corum

2 groups to receive antibiotics for 14 days or bacterial load guided group (BLGG).  
If bacterial load was  $<10^6$  cfu·mL<sup>-1</sup> on day 7 or 10 antibiotics stopped

47 received 14 days antibiotics and 43 were in BLGG.  
non-significant trend for increased clinical improvement in the 2 groups

Meropenem 3g/ 14 jours

**Feasibility of shortening intravenous antibiotic therapy based on  
bacterial load- a proof of concept randomised controlled trial**

P.Bedi, ERJ 2021



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



INFECTIO DPC

lundi 30 août 2021

MONTPELLIER, Le Corum

Day 21	14 day group	Bacterial load guided group	Difference in %, 95% CI, p value
Predefined recovery	15/47 (32%)	16/43 (37%)	-5.3%, 95% CI (-24.9, 14.4) p=0.598
Post hoc analysis			
All participants	37/47 (79%)	26/43 (60%)	18.2%, -0.5, 37.0, p=0.056
Pseudomonas	15/20 (75%)	10/17(59%)	16.2%, -13.9, 46.3, p=0.293
Non Pseudomonas participants	22/27 (81%)	16/26 (62%)	19.9%, -3.8, 43.7, p=0.100

**Feasibility of shortening intravenous antibiotic therapy based on bacterial load- a proof of concept randomised controlled trial**

P.Bedi, ERJ 2021

# 16<sup>e</sup>

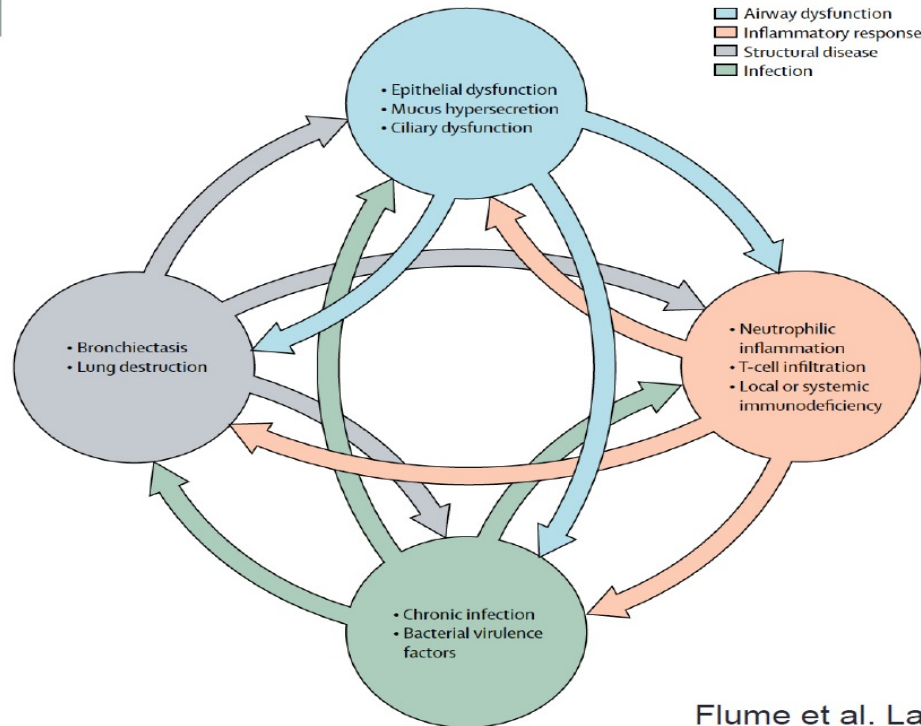
# Journée des Référents en Antibiothérapie



INFECTION DPC

lundi 30 août 2021

MONTPELLIER, Le Corum



Flume et al. Lancet 2018

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



INFECTIO DPC

lundi 30 août 2021

MONTPELLIER, Le Corum

## En pratique...

Pas de niveau de preuve pertinent DDB hors muco et muco  
Recommandations sur avis d'expert

DDB : groupe très hétérogène  
Exacerbation : maladie infectieuse ?  
Critère d'efficacité composite mais clinique

Prime à un schéma qui a déjà marché et qui prend en compte les prélèvements infectieux actuels et antérieurs

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



**lundi 30 août 2021**

MONTPELLIER, Le Corum

## En pratique...

Mucoviscidose : 14 jours avec schéma antérieur Bithérapie initial

DDB hors mucoviscidose : durée selon gravité initiale et l'évolution clinique minimum 7 jours  
monothérapie sauf critères de gravité

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



**lundi 30 août 2021**

MONTPELLIER, Le Corum

Conclusion

Question innocente sur schéma thérapeutique  
16 PH/ PUPH de pneumologie à Cochin

Pas de consensus



# Infections respiratoires à *P. aeruginosa*

---

Pneumonie aigue communautaire à *P. aeruginosa* :

- Ca existe ?

PAVM à *P. aeruginosa* :

- 8 jours

Exacerbation DDB/muco à *P. aeruginosa*

- Muco 14 jours
- DDB (hors muco) 7-14 jours



# Qu'allons-nous couvrir ?

---

- Infections ostéo-articulaires (IOA) : « modération »  
Alexandre Bleibtreu, infectiologue GHPS, APHP
- Pneumopathies infectieuses à *Pseudomonas aeruginosa* :  
« regards croisés » avec Jonathan Marey, pneumologue à  
l'USIP Cochin, APHP
- Arrêt de l'antibiothérapie en cas de neutropénie fébrile :  
«des recommandations à la pratique» avec Anne  
Thiebaut, hématologue au CHU de Grenoble



# Durée antibio dans la neutropénie fébrile

---

- Lien pronostique entre  $\text{PNN} < 500/\text{mm}^3$  et infection grave est connu depuis 1966
- Attitude historique : poursuite AB si  $\text{PNN} < 500/\text{mm}^3$  (même si apyrexie)
- Recommandations ECIL-4 = changement de paradigme

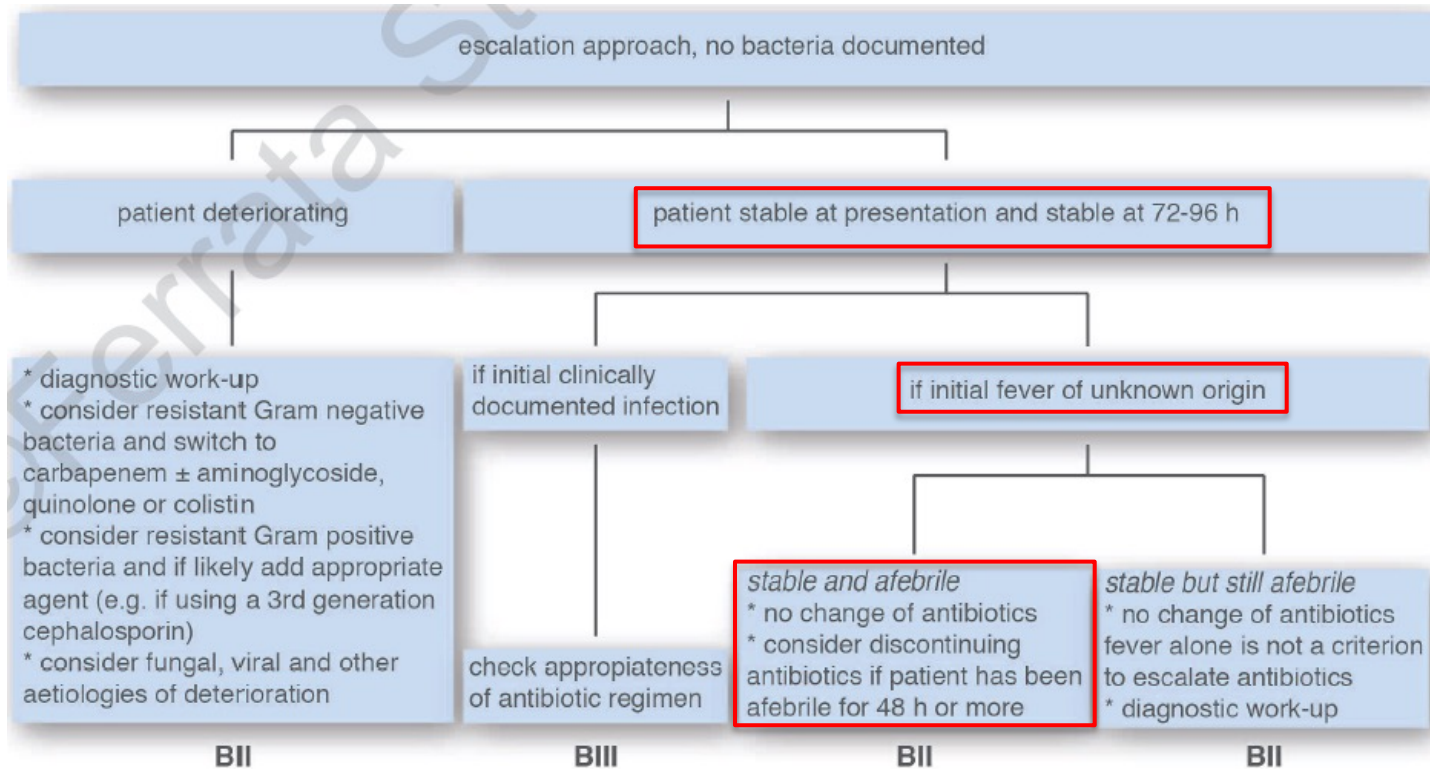
Pizzo, PA. *et al* 2019 Annals of Internal Medicine

Pizzo, PA. *et al* 1979 Am J Med

Averbuch, D. *et al* Haematologica 2013



# Durée antibio dans la neutropénie fébrile



# Est-ce que ça marche ?

- Etude randomisée sur les critères d'arrêt des AB, 157 patients
- Groupe expérimental : reco ECIL-4 (sauf  $\geq 72$ h d'apyrexie)
- Groupe témoin = idem ECIL-4 **ET PNN > 500/mm<sup>3</sup>**

	Experimental group (n=78)	Control group (n=79)	Between-group absolute difference (95% CI)	p value
<b>Intention-to-treat population</b>				
Number of patients (%)	78 (100%)	79 (100%)	..	..
Efficacy variable				
EAT-free days	16.1 (6.3)	13.6 (7.2)	-2.4 (-4.6 to -0.3)	0.026
Safety variables				
Crude mortality	1 (1.3)	3 (3.8)	NA	0.62
Days of fever	5.7 (5.0)	6.3 (5.9)	0.5 (-1.2 to 2.3)	0.53

# Désescalade ATB et neutropénies fébriles

Des recommandations... à la pratique

Dr Anne THIEBAUT



# Populations concernées hétérogènes

---

- Durée de neutropénie attendue
- Antécédents infectieux
- Exposition aux ATB
- Présentation clinique initiale
  - Sévérité
  - Fièvre d'origine indéterminée
  - Infection cliniquement documentée
  - Infection microbiologiquement documentée
- Expériences publiées



# Désescalade/arrêt antibio : faisable ?

---

Étude comparative 2 cohortes (nov 2014-Oct 2015 et Dec 2015-Mai 2016)

- Patients à haut risques : neutropénies profondes et prolongées
  1. Validation, diffusion algorithmes : désescalade et arrêt d'ATB
  2. Médecin dédié à l'antibiothérapie
  
- Objectifs
  1. Consommation d'ATB
  2. mesure applicabilité et acceptabilité des reco ECIL-4



# Désescalade/arrêt antibio : faisable ?

---

- 100 épisodes de neutropénie fébrile, durée médiane : 19 jours
- Consommation
  - Pas de variation : conso globale
  - Diminution mais non significative : C3G, uréïdo, carboxy, pipé-tazo, anti CGP
  - Diminution significative : carbapénèmes
- Moyenne épargne ATB : 3.6 jours
  
- Arrêt des ATB
  - Applicable : 58/100    Accepté : 52/100 (cortic, mucite, rechute fièvre)
- Désescalade : 34 épisodes
- Arrêt ou désescalade inapplicables : 28/100



# Désescalade/arrêt antibio ? Tolérance

---

- Pas de différence significative
  - Rechute d'infection
  - Mutation réanimation
  - Nb bactériémie
  - Colite *Clostridium difficile*



# Désescalade/arrêt antibio ? Conclusion

---

- Faisabilité
- Diminution consommation variable
- Épargne pénèmes
- Pas de complications
  
- Prise en charge au lit du patient au cas par cas





# Neutropénie fébrile : en synthèse

---

OK arrêt antibio dans neutropénie fébrile, même si  $PNN < 500/mm^3$  si

- Pas de gravité au diagnostic
- Pas de foyer identifié (sinon durée du traitement = celle du foyer)
- Hémoc négatives (au moins à 48h de culture)
- Au moins 72h d'antibio
- Apyrexie  $\geq 48h$

Freins/difficultés et vigilance :

- Convaincre les collègues/les équipes (habitudes de service)
- Surveillance des patients +/- reprise des antibio

**Importance de l'échange hémato/infectieux (staff réguliers/visites)**



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



INFECTIO DPC

lundi 30 août 2021

MONTPELLIER, Le Corum

## Durées courtes d'antibiothérapie : là où ça coince

David Lebeauxn Alexandre Bleibtreu  
Jonathan Marey, Anne Thiebaut

Merci pour votre attention !