

17^e

Journée des Référents en Antibiothérapie (des établissements de santé)



Organisme de Développement Professionnel Continu (ODPC)

spécialité en Infectiologie

21 rue Beauséjour, 75019 Paris

Référencement ANDPC N°1468

Mercredi 15 juin 2022
PULLMAN BORDEAUX lac

Déclaration d'Intérêts 2016 à 2022

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

17^e

Journée des Référents en Antibiothérapie (des établissements de santé)

Mercredi 15 juin 2022
PULLMAN BORDEAUX lac

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 2021 - 2022

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

17^e

Journée des Référents en Antibiothérapie (des établissements de santé)



Organisme de Développement Professionnel Continu (ODPC)
spécialisé en Infectiologie
21 rue Beaurepaire, 75019 Paris
Référencement ANDPC N°1468

Mercredi 15 juin 2022
PULLMAN BORDEAUX lac

Bon usage des antibiotiques Best of 2021 - 2022

Jean-Pierre Bru
Infectiologie

Centre Hospitalier Annecy Genevois

Jacques Gaillat
Olivier Leroy
Philippe Lesprit
Pierre Tatevin

Estimating daily antibiotic harms: an umbrella review with individual study meta-analysis

Objectif

Estimer le risque quotidien de dommages associés aux antibiotiques.

Méthode

→ Méta-analyse d'essais contrôlés randomisés (ECR) ayant comparés des durées fixes de traitement antibiotique comprises entre 3 et 14 jours.

→ Critère d'évaluation : proportion de malades présentant effets indésirables associés à l'antibiothérapie, surinfections et émergence de résistance.

Résultats

Estimating Daily Antibiotic Harms

Umbrella Review and Meta-Analysis

 **35** Systematic Reviews

 **71** Short vs. Long Antibiotic Duration Trials

 **92%** studies evaluated respiratory tract and urinary tract infections

 **23,174** patients evaluated



Adverse Events

N=20,345

4%↑

odds ratio/day



Antibiotic Resistance

N=2,330

3%↑*

odds ratio/day



Super-infections

N=5,776

2%↓*

odds ratio/day

* Non-statistically significant difference

Each Additional Day Can Cause Harm

5 vs 3

Days



9%↑ odds ratio

Of adverse events

7 vs 3

Days



19%↑ odds ratio

Of adverse events

Conclusions

Les auteurs concluent que chaque jour supplémentaire d'antibiothérapie est associé à une augmentation mesurable de dommages liés aux antibiotiques, en particulier des événements indésirables.

Interprétation / commentaires

Pour la résistance et les surinfections l'augmentation n'est pas significative, mais le dessin des ECR n'évalue pas ces risques de façon fiable.

D'autres données ont montré un lien clair entre durée d'antibiothérapie et résistance ou surinfection, en particulier à *C. difficile*.

La réduction en pratique des durées d'antibiothérapie représente donc un objectif efficace et réaliste (low hanging fruits) dans une politique de bon usage des antibiotiques.

Oral levofloxacin: population pharmacokinetics model and pharmacodynamics study in bone and joint infections

Objectif

Etude de la pharmacocinétique (PK) de la lévofloxacine et de la probabilité d'atteinte de la cible pharmacodynamique (PD) dans les infections ostéo-articulaires (IOA).

Méthode

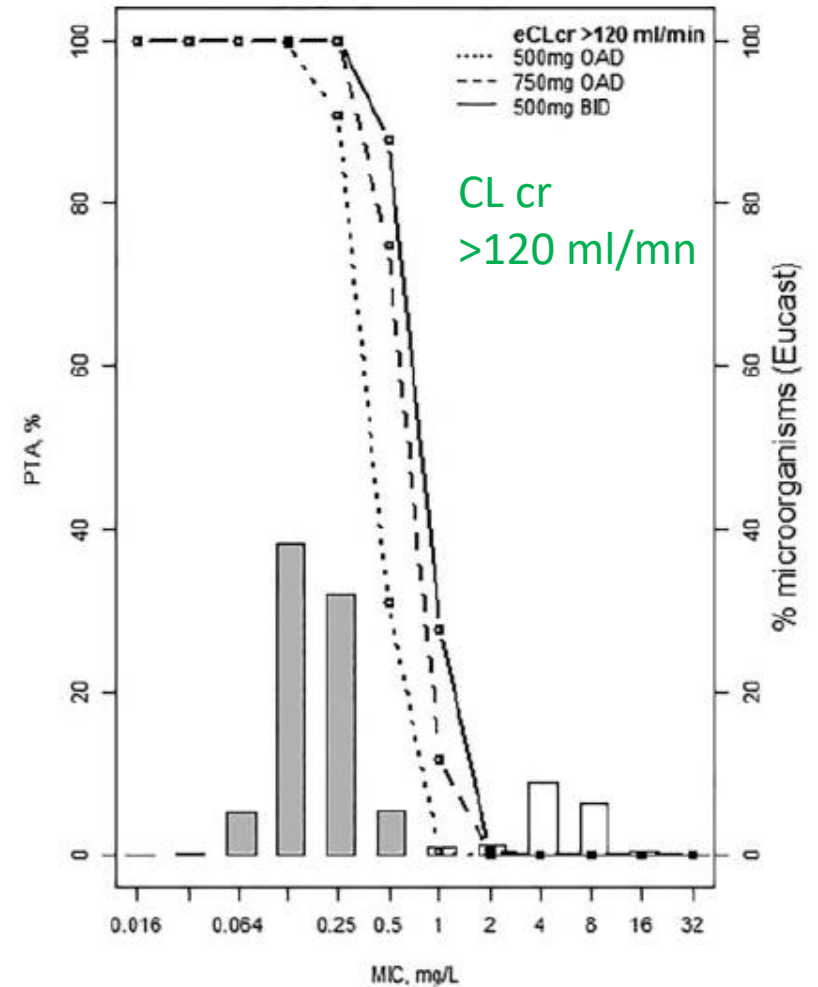
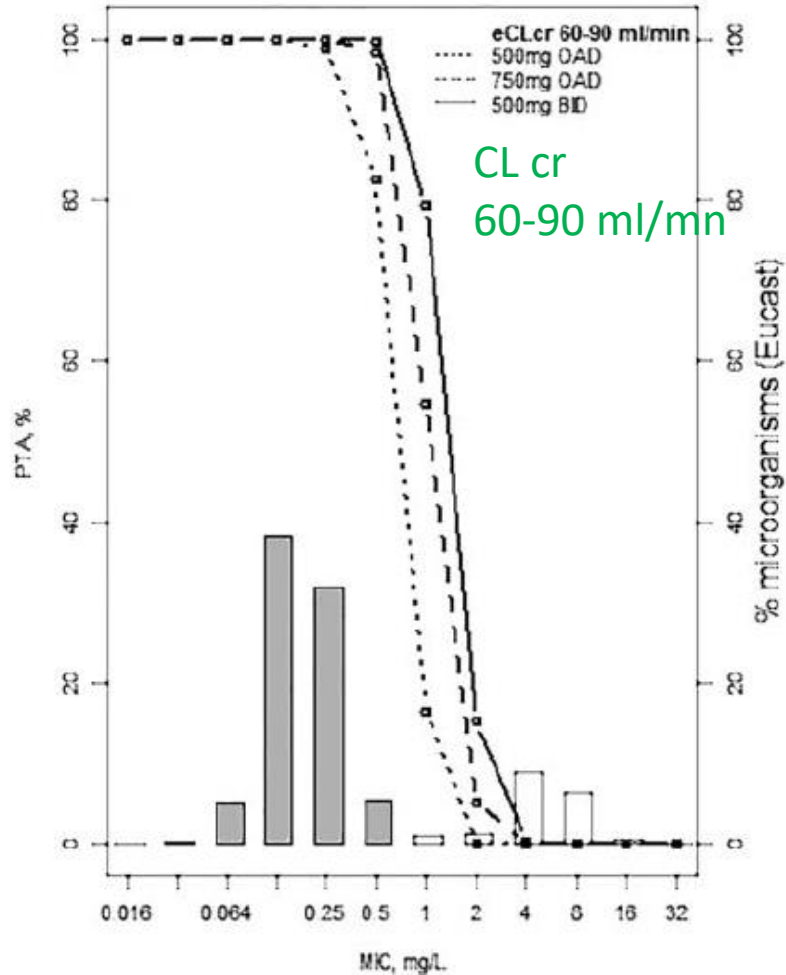
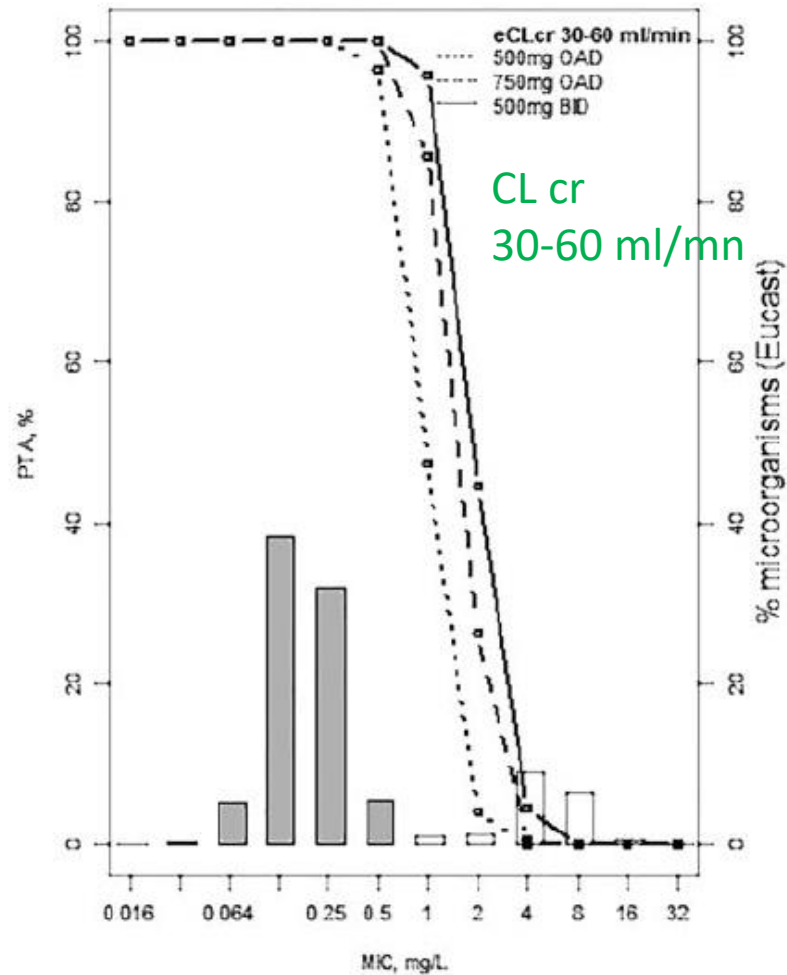
→ La PK de la lévofloxacine a été décrite à partir des dosages effectués chez 102 patients (199 dosages).

→ Dans un sous-groupe de malades ayant des IOA (n=32) l'association entre PK, CMI du pathogène et évolution clinique a été étudiée.

→ La probabilité d'atteindre la cible PKPD de la lévofloxacine ($AUC/CMI > 100$) a été simulée pour les 3 principales bactéries responsables d'IOA.

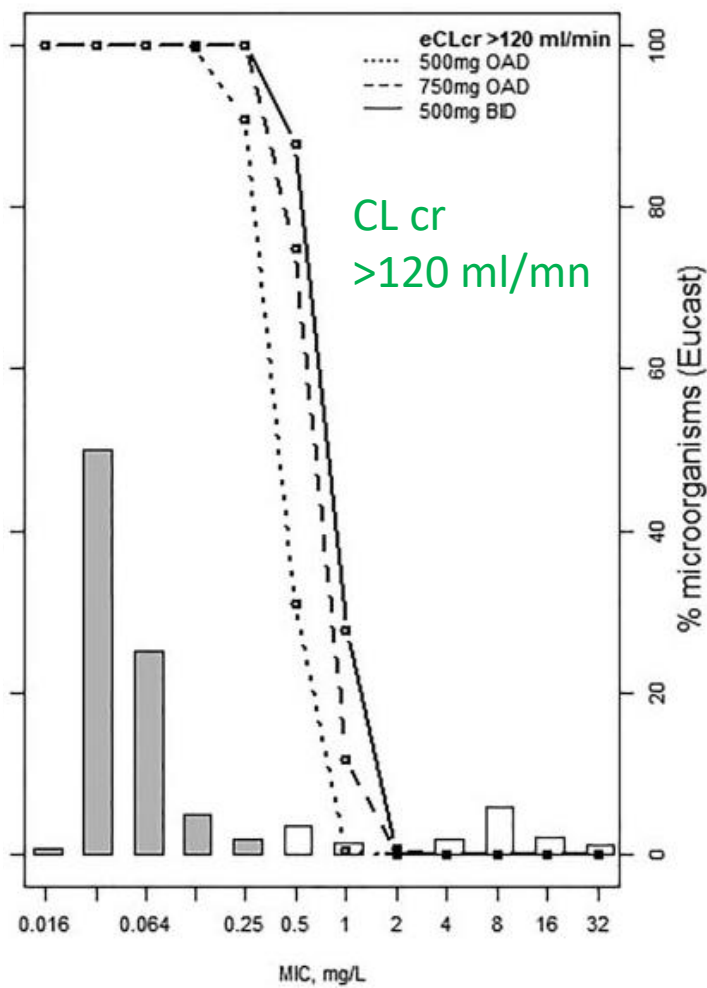
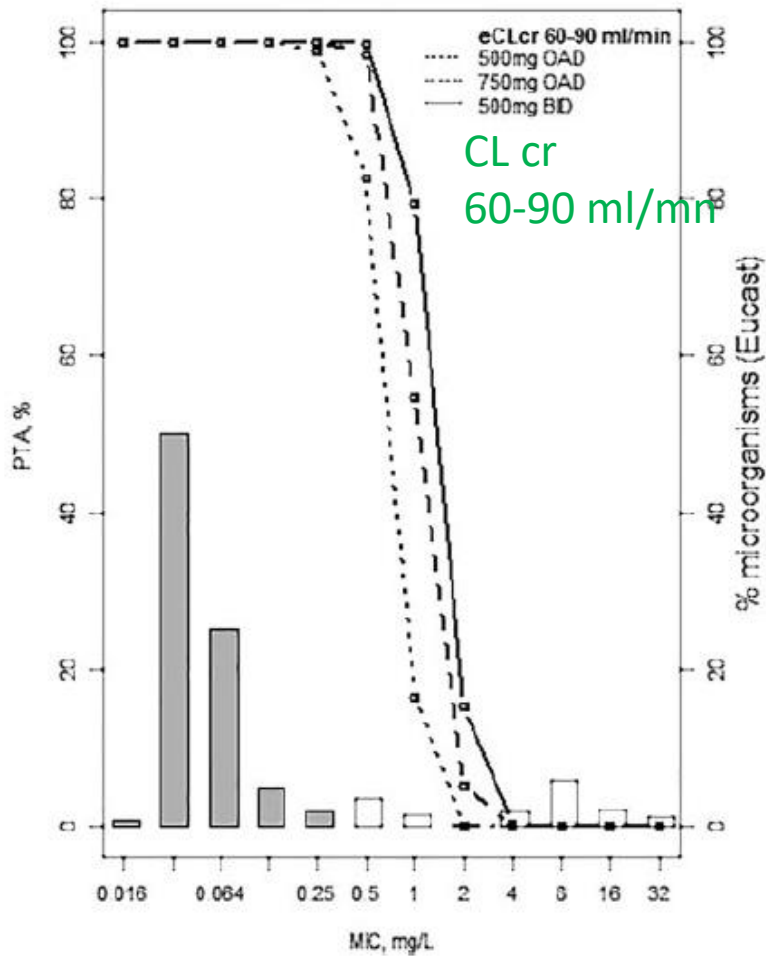
Résultats

Staphylococcus aureus

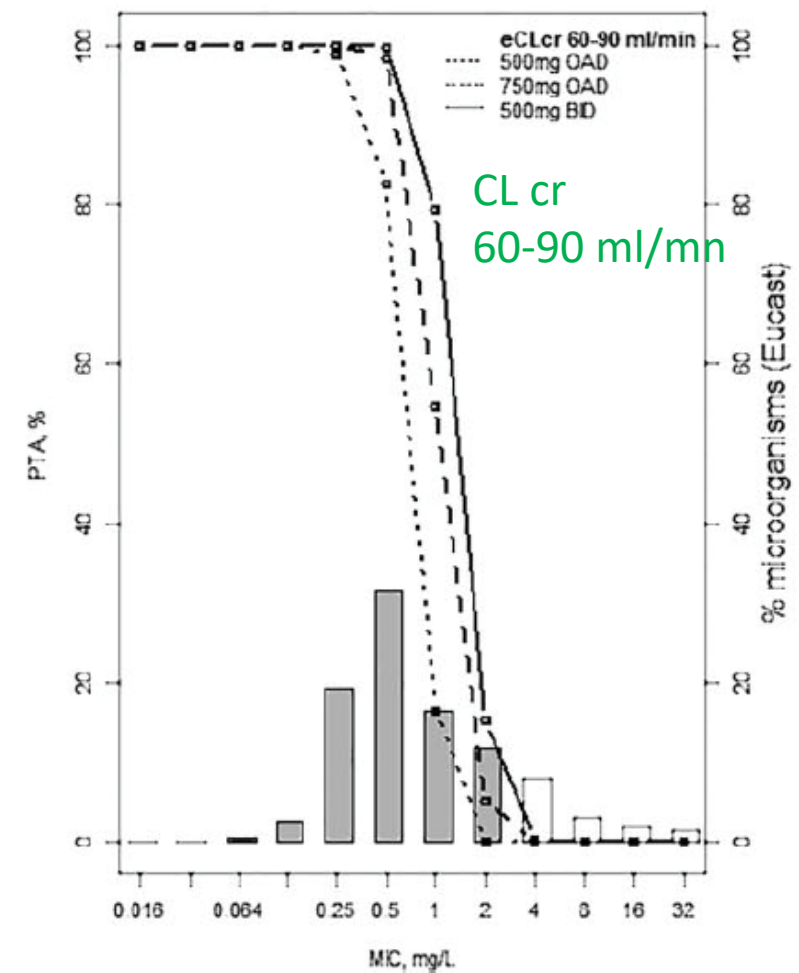


Résultats

Escherichia coli



(b) *Pseudomonas aeruginosa*



Résultats

	Doses pour atteindre AUC/CMI > 100			
Fct rénale	30-60 mL/mn	60-90 mL/mn	90-120 mL/mn	>120 mL/mn
Bactérie				
Enterobacterales	500mg/24h	500mg/24h	750mg/24h	750mg/24h
Staphylococcus spp	500mg/24h	750mg/24h	750mg/24h	500mg/12h

Conclusions

Les auteurs concluent que ces données renforcent la nécessité de mesurer les CMI, et de pratiquer le monitoring des concentrations plasmatiques pour le traitement d'infections complexes, en particulier en cas d'infection à *Pseudomonas aeruginosa*

Interprétation / commentaires

Ces données sont à articuler avec les recommandation EUCAST / CA SFM pour les antibiogrammes, qui classent tous les *S. aureus* en catégorie SFP pour la lévofloxacine. Indiquant donc qu'il serait nécessaire de traiter toujours les infections « courantes » à *S. aureus* par des doses de 500mg/12H.

Pour ce qui est de *P. aeruginosa*, confirmation que la lévofloxacine n'est pas l'antibiotique de choix....

Effect of 7 vs 14 Days of Antibiotic Therapy on Resolution of Symptoms Among Afebrile Men With Urinary Tract Infection. A Randomized Clinical Trial

Objectif

Evaluer si 7 j de ciprofloxacine ou Co-trimoxazole est non inférieur à 14j pour traiter les IU afebriles chez l'homme

Méthode

→ Essai contrôlé randomisé double aveugle en non infériorité.

→ Hommes avec IU symptomatique (y compris douleurs de l'angle costo-vertébral, suspubliennes ou périnéales) non fébrile traitée par ciprofloxacine ou SMX_TMP.

→ Malades randomisés à J7 de l'antibiothérapie : placebo VS poursuite de l'antibiotique reçu, de J8 à J14.

→ Critère principal de jugement : résolution des symptômes urinaires 14 jours après la fin du traitement.

Résultats

272 malades inclus.
 La majorité avait des uropathies et/ou des antécédents d'IU dont prostatites.
 Les étiologies des IU étaient celles attendues dans cette population (E. coli 40%).

Table 3. Primary and Secondary Outcomes

Characteristic	No./total No. (%)		
Resolution of UTI symptoms 14 days after stopping active antimicrobials	7-Day antimicrobial + 7-day placebo group	14-Day antimicrobial group	Absolute difference, % (1-sided 97.5% CI)^a
As-treated population (primary analysis)	122/131 (93.1)	111/123 (90.2)	2.9 (-5.2 to ∞)
As-randomized population	125/136 (91.9)	123/136 (90.4)	1.5 (-5.8 to ∞)
Recurrence of UTI symptoms within 28 days of stopping study medication (secondary outcome)	7-Day antimicrobial + 7-day placebo group	14-Day antimicrobial group	Absolute difference, % (2-sided 95% CI)^b
As-treated population	13/131 (9.9)	15/123 (12.9)	-3.0 (-10.8 to 6.2)
As-randomized population	14/136 (10.3)	23/136 (16.9)	-6.6 (-15.5 to 2.2)

Conclusions

Les auteurs concluent que chez les hommes afébriles présentant une suspicion d'IU, un traitement par ciprofloxacine ou SMX-TMP pendant 7 jours n'était pas inférieur au traitement de 14 jours. Les résultats soutiennent l'utilisation d'un traitement de 7 jours de ciprofloxacine ou de SMX-TMP comme alternative à un traitement de 14 jours pour le traitement des IU masculines symptomatiques afébriles.

Interprétation / commentaires

20% environ des malades inclus n'avaient pas de bactériurie significative

L'analyse post hoc portant sur la population de malades avec IU documentée montre des résultats identiques.

7j par FQ ou SMX-TMP pour les IU masculines symptomatiques afébriles (y compris si uropathie et/ou comorbidité) est non inférieur à un traitement de 14 j.

Passer à l'acte ? Ou attendre les recommandations qui vont sûrement intégrer ces données contributives nouvelles....

Efficacy of ertapenem, gentamicin, fosfomycin, and ceftriaxone for the treatment of anogenital gonorrhoea (NABOGO): a randomised, non-inferiority trial

Objectif

Evaluer si ertapénème, gentamicine, & fosfomycine en monothérapie sont des alternatives efficaces à la ceftriaxone en monothérapie pour traiter les gonococcies ano-génitales non compliquées

Méthode

essai contrôlé randomisé (ECR) double aveugle en non infériorité

comparaison de l'administration unique d'ertapénème (1g IM), de gentamicine (5mg/kg IM) et de fosfomycine trométamol (6g P.O.) à la ceftriaxone (500mg IM)

gonococcies documentées ano-rectales ou uro-génitales.

Critère de jugement : proportion de malades ayant négativé les Tests d'Amplification d'Acide Nucléique de détection de *Neisseria gonorrhoeae* 7 à 14 jours après le traitement.

Résultats

- **Ertapénème est non inférieur à ceftriaxone :**
guérison 86/87 99% vs 93/93 100% ($\neq -0.01$ [95% CI -0.08 to 0.05] p.0089)
- **Gentamicine n'est pas non inférieur à ceftriaxone :**
guérison 79/85 93% IC95% 85-97 ($\neq -0.07$ [-0.16 to -0.01] p.37)
- Fosfomycine trométhamol est responsable d'un taux de guérison très bas 4/33 12%. Ce qui a justifié un arrêt précoce de ce bras de traitement.

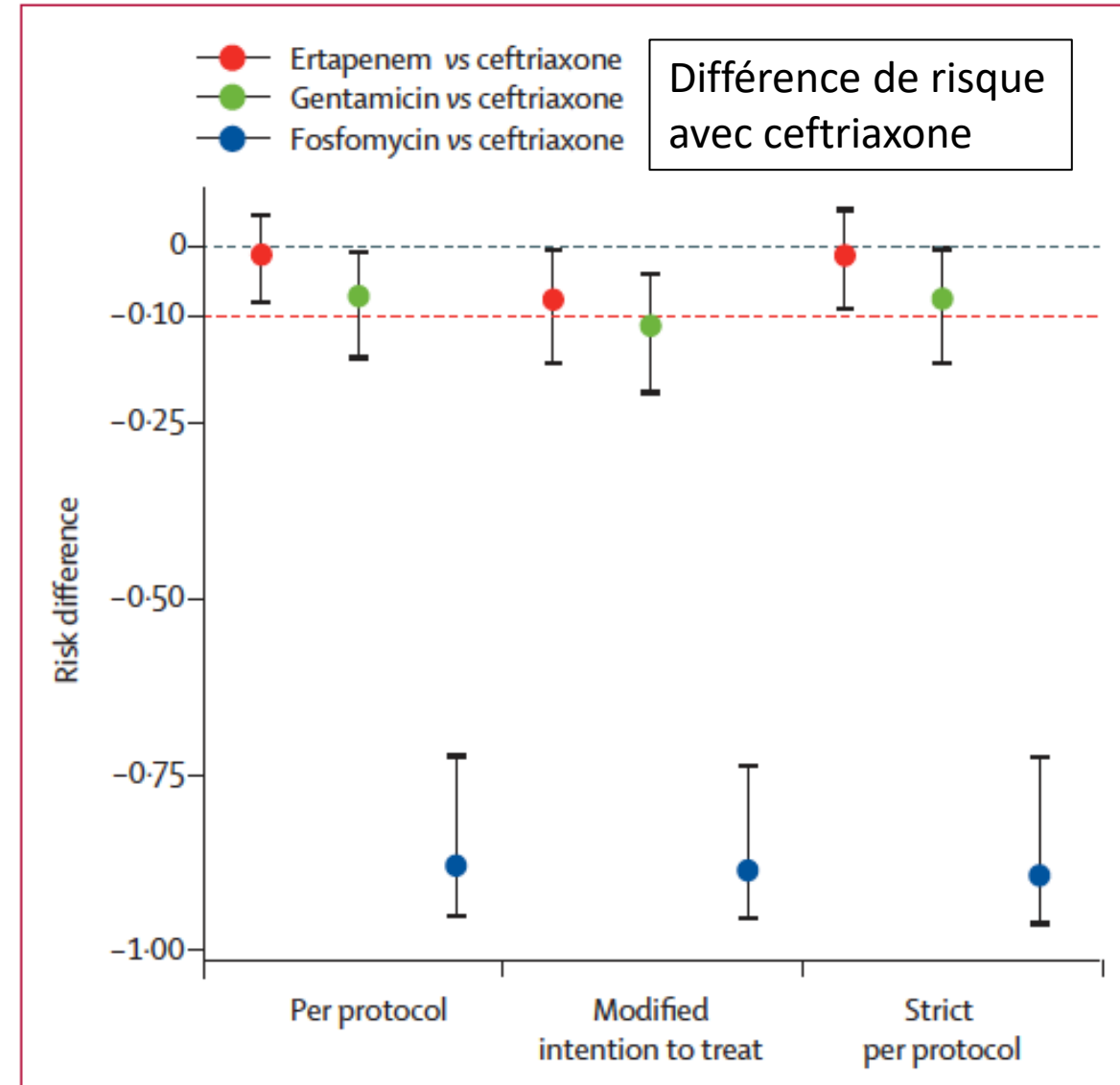


Figure 2: Risk difference for clearance of *Neisseria gonorrhoeae* at primary infection site 7-14 days after randomisation

Long-term prognosis following vascular graft infection: a 10-year cohort study

Objectif

Identification des facteurs de risque de mortalité à long terme des infections de prothèse vasculaire (IPV)

Méthode

→ Étude rétrospective mono-centrique.

→ Tous les malades hospitalisés entre 2008 et 2017 pour IPV ont été inclus, à l'exception des stents d'artère périphérique, et des abords vasculaires pour hémodialyse.

→ Antibiothérapie appropriée : tous les pathogènes retenus étaient sensibles in vitro aux antibiotiques utilisés en empirique ou définitif.

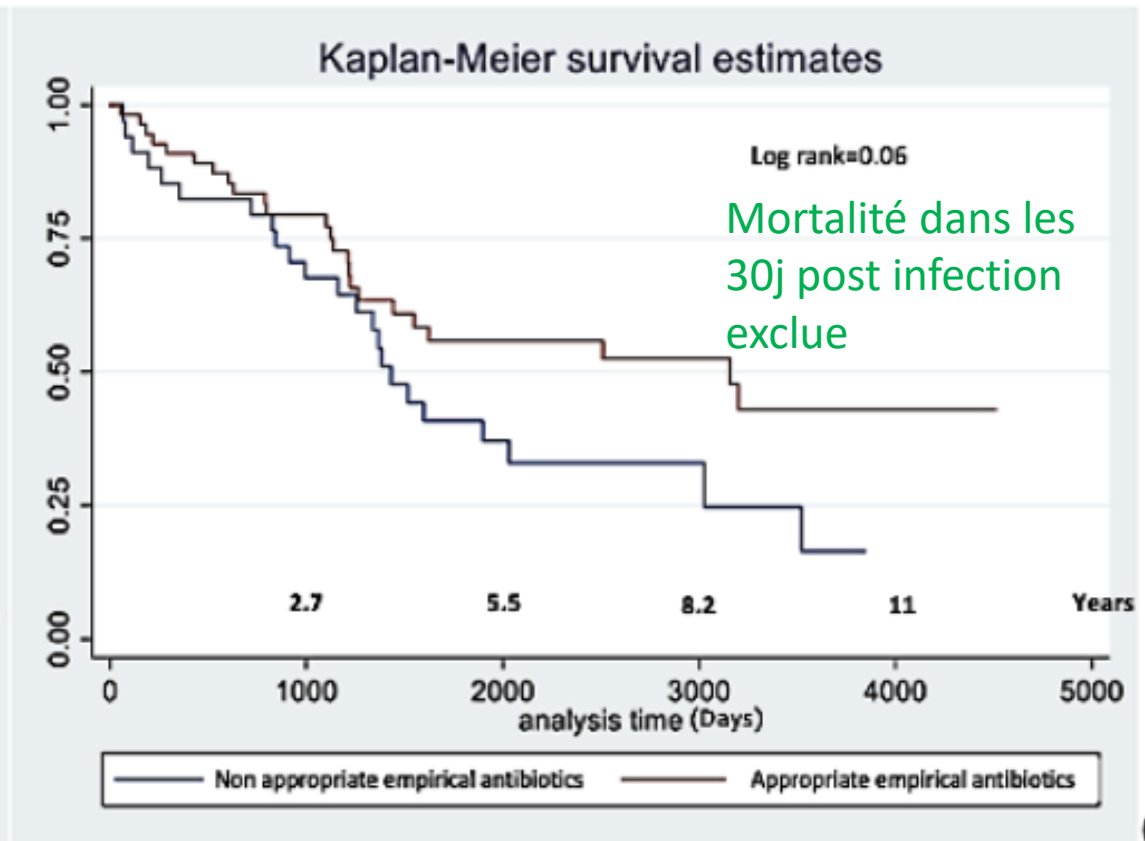
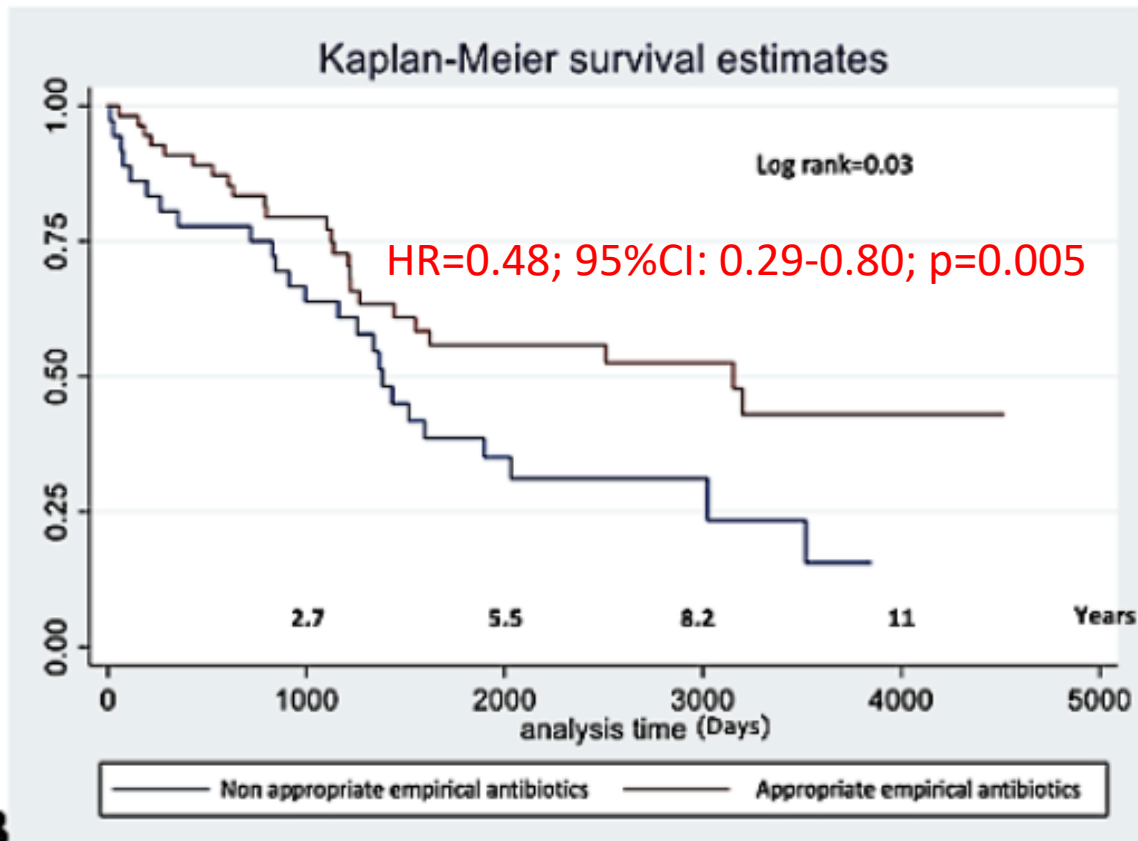
→ Stratégie chirurgicale non optimale : implant non retiré chez les malades avec pose de prothèse > 3mois, ou aucune chirurgie.

→ Critère principal : mortalité toutes causes.

Résultats

146 malades inclus. Durée du suivi 2.2 ans. 93 (63%) malades sont décédés.
98 malades ont reçu une antibiothérapie empirique

Antibiothérapie empirique appropriée (55 / 98) associée à une probabilité plus faible de mortalité (analyse multivariée)



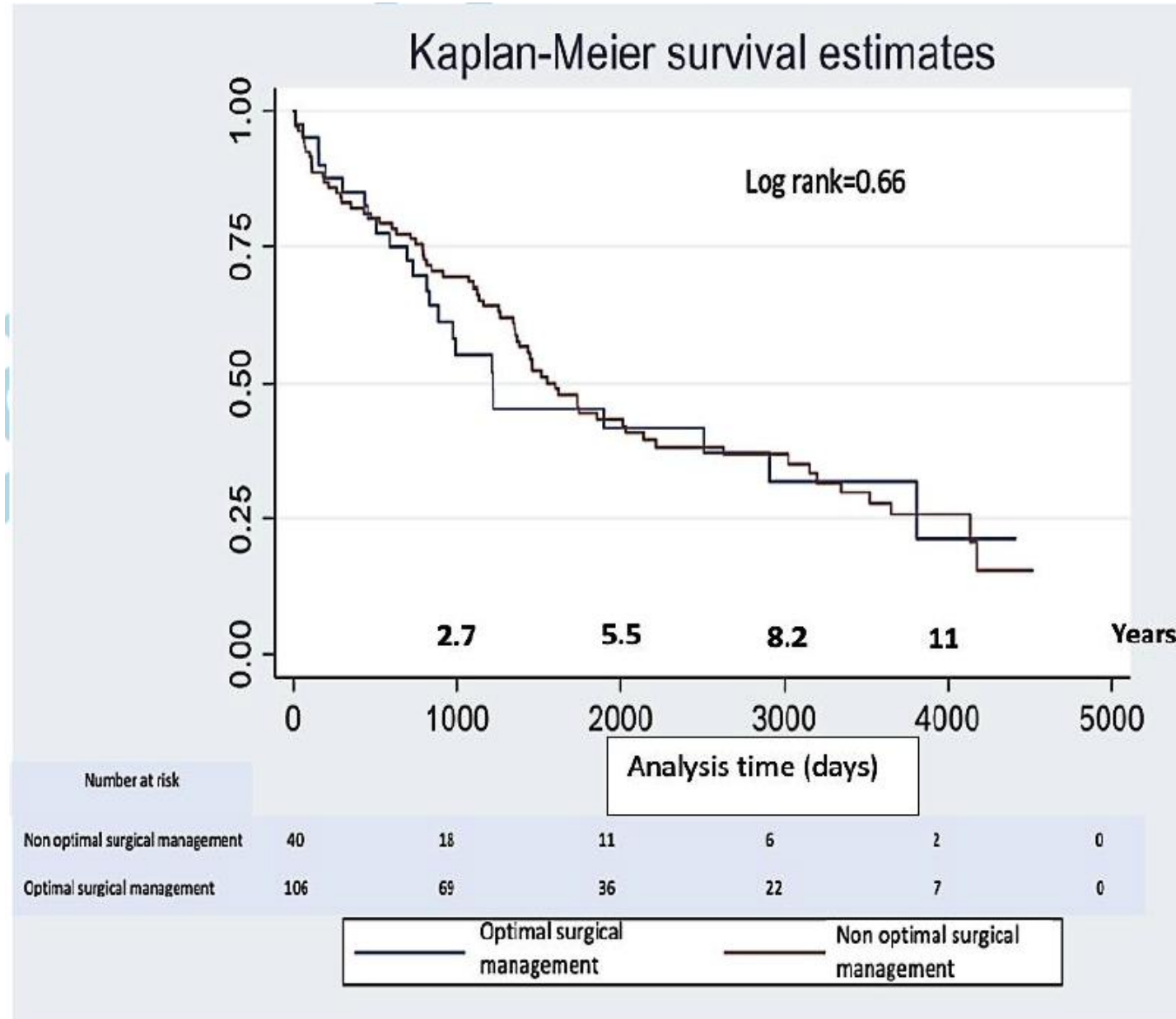
Résultats

Prise en charge chirurgicale non optimale

(n=40) :

risques de mortalité ou de récurrence pas différent d'une prise en charge chirurgicale optimale (p=.75 & p=.52 respectivement).

Ces malades avaient cependant plus de comorbidité et les infections étaient survenues plus tardivement.



Conclusions

Les auteurs concluent

une antibiothérapie appropriée est cruciale dans la prise en charge des IPV.

Une stratégie chirurgicale optimale est souhaitable.

Une intervention lourde pourrait être éventuellement évitée chez certains malades ayant des comorbidités, à la condition d'une antibiothérapie optimale.

Interprétation / commentaires

Recommandations françaises récentes :

Antibiothérapie empirique : piperacilline tazobactam ou céfépime+métronidazole en association avec la daptomycine (en dehors d'un choc septique).

Stratégie chirurgicale : ablation des implants sauf impossibilité

Ce travail suggère que la stratégie de rétention des implants n'est peut-être pas gravement délétère, sous réserve d'une antibiothérapie optimale d'emblée

2 autres publications vont dans le même sens, 1 autre trouve un avantage à l'extraction de la prothèse sur le taux de récurrence.

pas de \neq de positivité des prélèvements microbiologiques selon que le malade avait reçu une antibiothérapie préopératoire ou non (82% vs 86% respectivement $p=0.9$). Le délai d'introduction d'une antibiothérapie négativant les prélèvements reste à préciser

Ceftriaxone compared with benzylpenicillin in the treatment of neurosyphilis in France: a retrospective multicentre study

Objectif

Comparer l'efficacité de la ceftriaxone à celle de la pénicilline G chez des patients atteints de neurosyphilis (à l'exclusion des atteintes neurologiques tardives).

Méthode

→ Etude rétrospective multicentrique (8 hôpitaux français).

→ Critère principal de jugement : réponse clinique (complète ou partielle) à un mois du début du traitement.

→ Pénicilline G iv (3-4 MUI/4h) VS ceftriaxone iv (2g/j) ; pour une durée d'au moins 10 jours

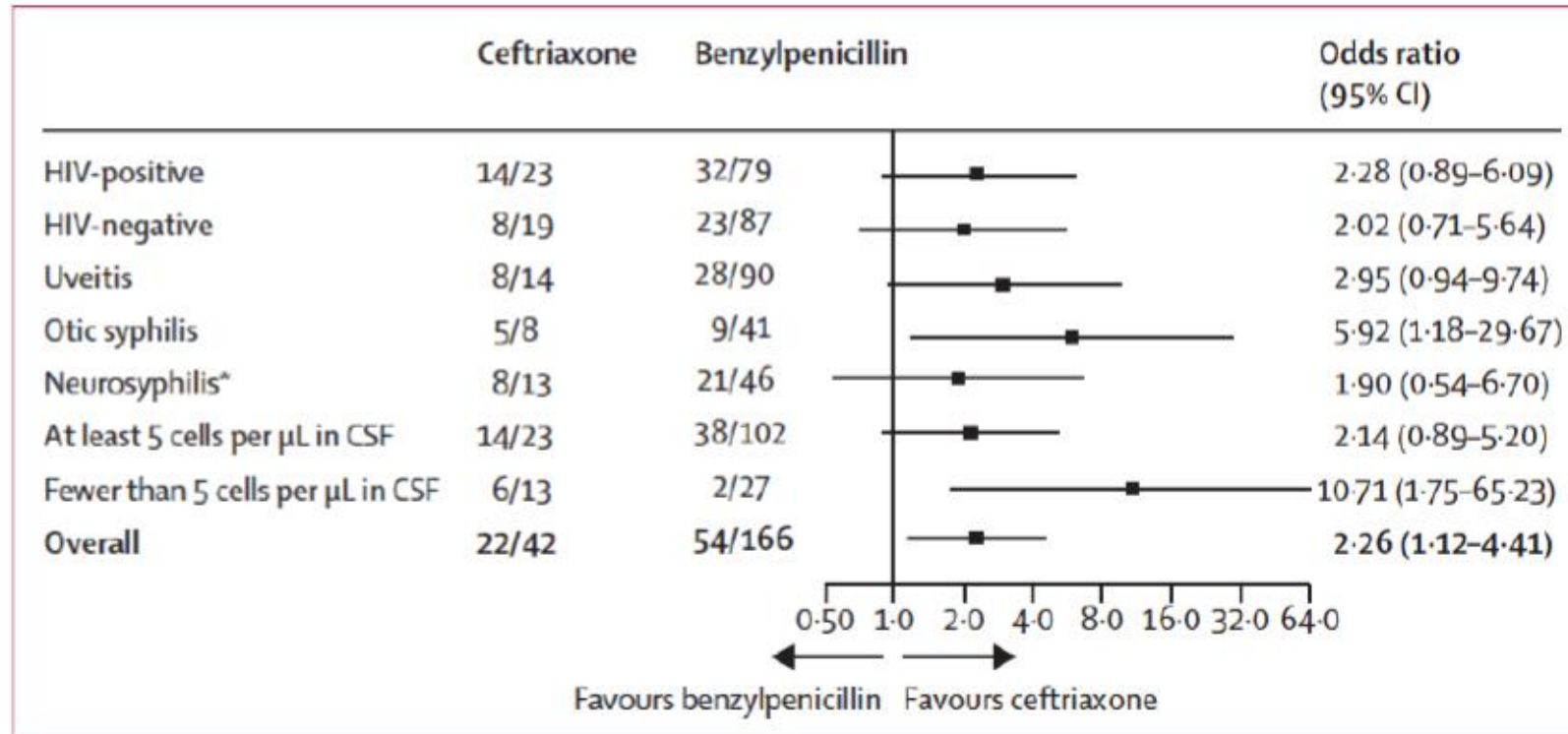


Figure 2: Complete response rates in patients treated with ceftriaxone or benzylpenicillin, by HIV status, subtype of neurosyphilis, and CSF cellularity

- Différence significative persiste après analyse avec score de propensité (OR 1,22 ; IC95% 1,12–1,33).
- Taux de réponse clinique complète > dans le groupe ceftriaxone : 22/42, 52% ; groupe pénicilline G : 55/166, 33% (OR 2, 26 ; IC95% 1,12-4,41).
- réduction de la durée médiane d'hospitalisation : ceftriaxone 8,9 j (5,7-12), pénicilline G 13,8 j (12,8-14,8) ; $p < 0,0001$.

Conclusions

Les auteurs suggèrent que l'efficacité de la ceftriaxone est similaire à celle du traitement de référence par la pénicilline G et que cette alternative permet de réduire la durée d'hospitalisation

Interprétation / commentaires

Les résultats sont convaincants : 208 malades évalués, dont la moitié sont immunodéprimés, pas de différence d'efficacité selon le statut VIH, le type d'atteinte neurologique, ou la cellularité du LCS.

Un suivi de la sérologie réalisé à 6 mois montre des taux de réponse similaires dans les 2 groupes (décroissance du taux du VDRL sérique d'au moins 2 dilutions).

How representative is a point-of-care randomized trial? Clinical outcomes of patients excluded from a point-of-care randomized controlled trial evaluating antibiotic duration for Gram-negative bacteraemia: a multicentre prospective observational cohort study

Objectif

Évaluer si la durée de 7 jours de traitement est non inférieure à 14 j ou durée selon CRP chez les malades non inclus dans l'essai PIRATE (bactériémies à BGN)

PIRATE : ECR 7 j non inférieure à 14 j (taux d'échec clinique à J30)

Méthode

→ Etude prospective observationnelle

Bactériémies à BGN

évolution clinique des patients exclus de l'étude PIRATE

→ Critère de jugement : réponse clinique à J30 ± 7 (absence de rechute, de complication infectieuse, de nouvelle antibiothérapie et survie) identique à PIRATE.

Résultats

507 malades exclus :

- immunodépression (n=82), infection compliquée (n=124), BGN non fermentant (n=87), suivi compliqué (n=50), instabilité hémodynamique à l'inclusion (n=33).
- plus de comorbidités, matériel étranger, infection nosocomiale et moins de bactériémie à *E. coli*

	Exclus			
	Tous	Durée 7 j	Durée 14 j	Durée CRP
Succès J30	299/396 (76%)	20/25 (80%)	46/54 (85%)	25/30 (83%)

	PIRATE			
	Tous	Durée 7 j	Durée 14 j	Durée CRP
	469/503 (95%)	155/169 (93%)	154/165 (95%)	160/169 (98%)

Conclusions

Les auteurs concluent que les patients exclus de l'étude randomisée diffèrent des patients inclus avec notamment plus de comorbidités.
Ils ont globalement un taux de réponse clinique inférieur mais la durée de l'antibiothérapie ne semble pas influencer la réponse clinique.

Interprétation / commentaires

7 jours pour toute bactériémies à BGN (?)

Le suivi de la décroissance de la CRP ne permet pas de raccourcir la durée

If, When, and How to Use Rifampin in Acute Staphylococcal Periprosthetic Joint Infections, a Multicentre Observational Study

Objectif

Evaluer l'effet de la rifampicine sur l'évolution des malades ayant des infections aiguë de prothèse du genou (PTG) ou de la hanche (PTH).

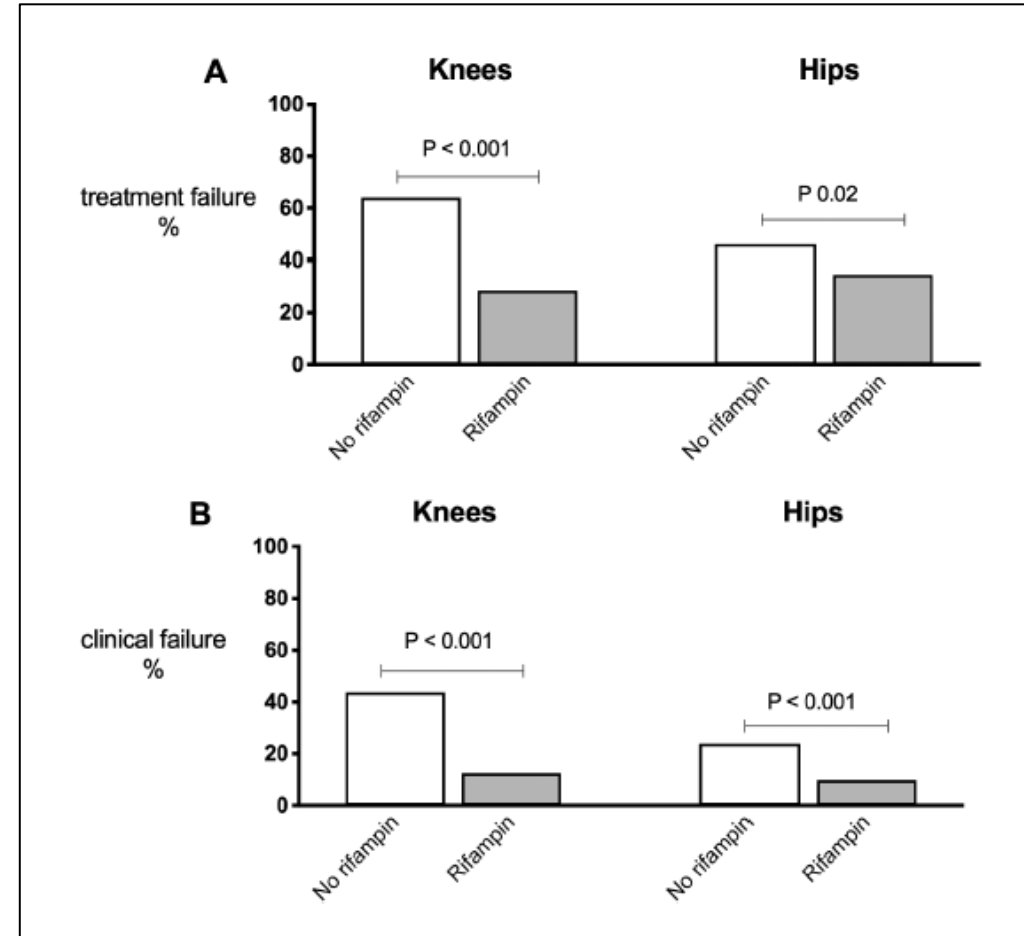
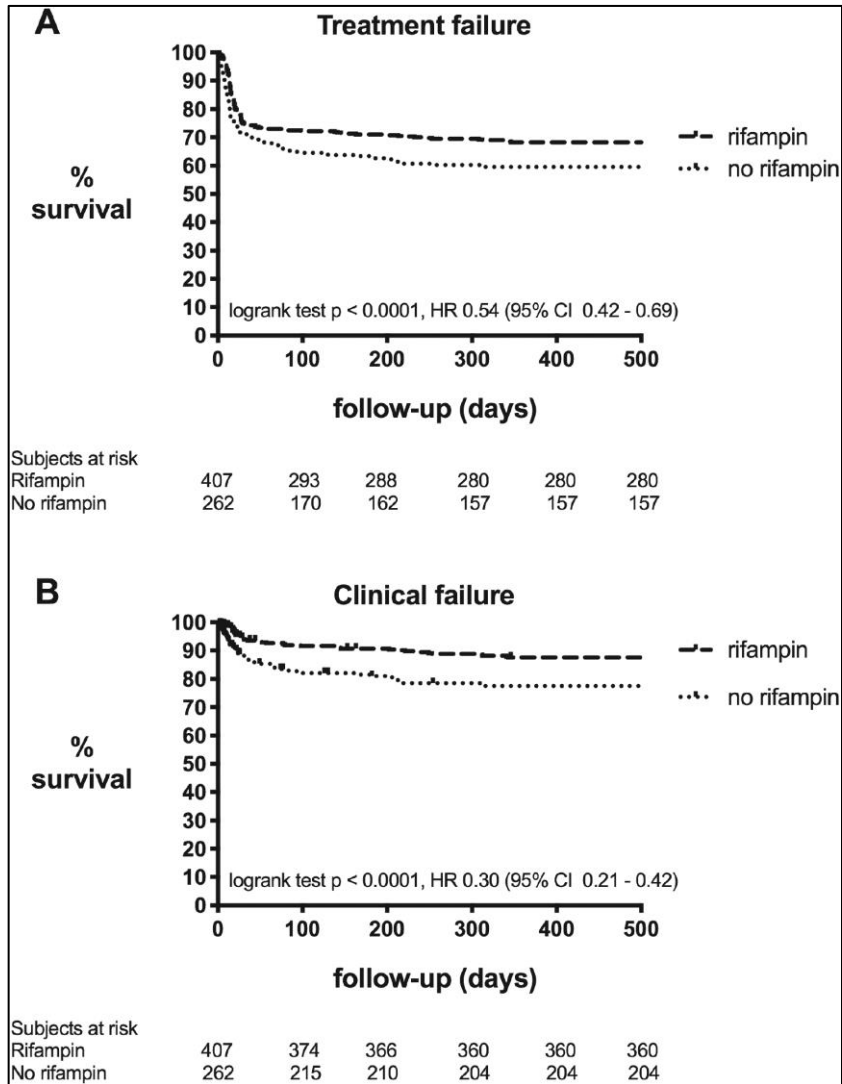
Méthode

→ Étude rétrospective de cohorte multicentrique (6 hôpitaux de 4 pays).

→ Infection aiguë post chirurgicale (≤ 90 j) de PTG ou PTH, à staphylocoque (seul ou associé), traités chirurgicalement par lavage sans changement de prothèse.

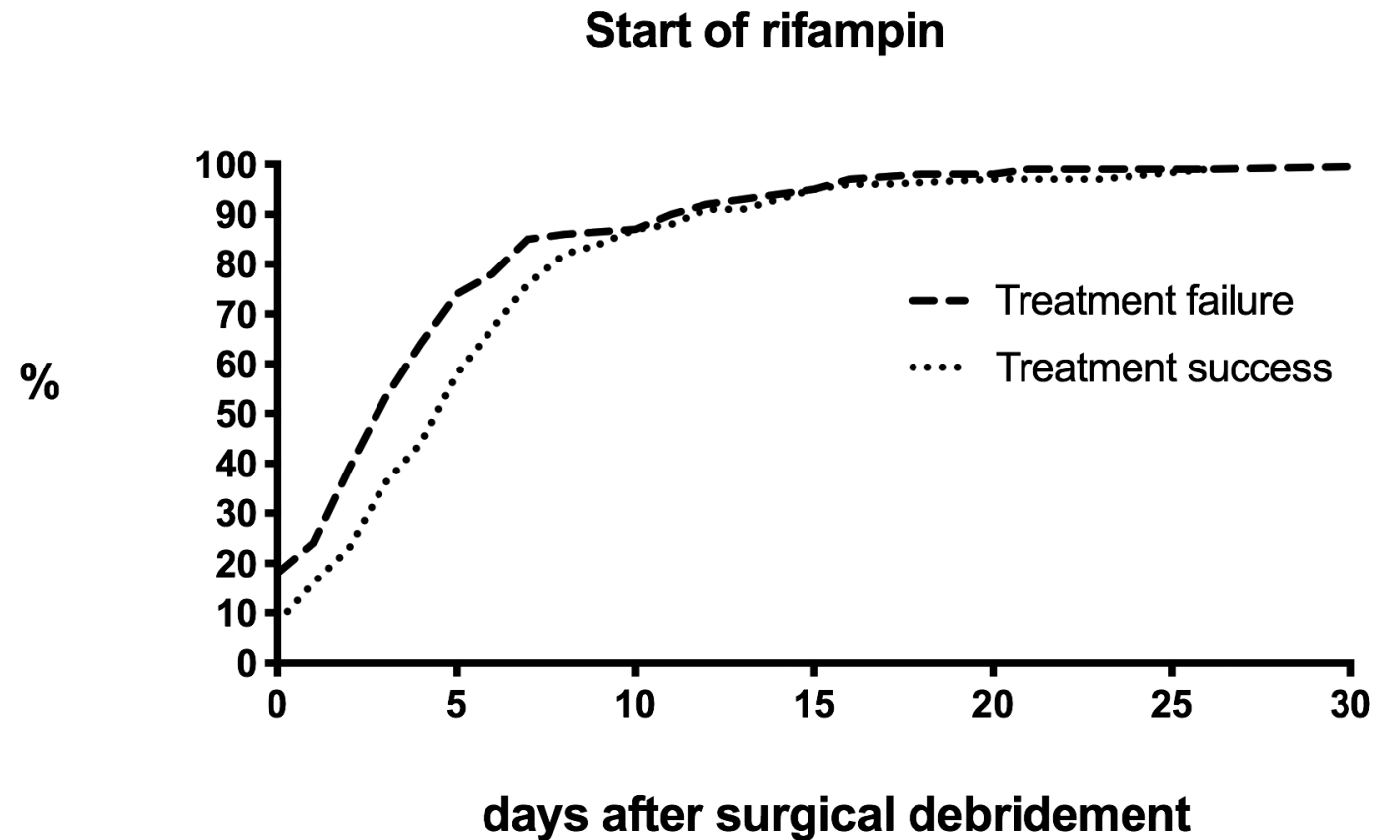
Résultats

669 cas inclus, 407 traités par rifampicine.



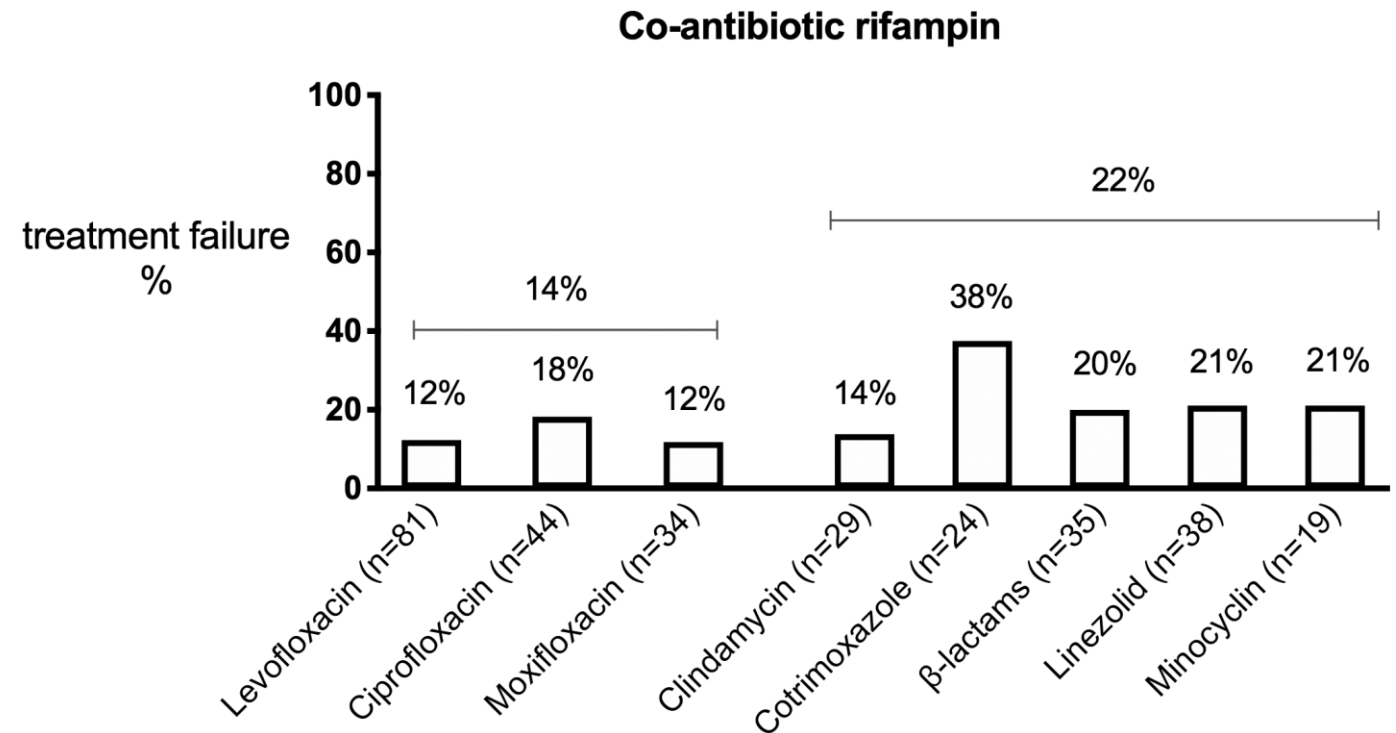
Résultats

- Un début de la rifampicine dans un délai < 5 jours après la chirurgie était associé à l'échec (OR 1.96 IC95%1.08-3.65)



Résultats

- Un début de la rifampicine dans un délai < 5 jours après la chirurgie était associé à l'échec (OR 1.96 IC95%1.08-3.65)
- Une association de la rifampicine à d'autres antibiotiques que fluoroquinolone ou clindamycine était prédictif de l'échec (OR 10.1 IC95% 5.65 -18.2)
- Des doses de rifampicine $\geq 600\text{mg/j}$ (56% des malades) n'étaient pas associées à un bénéfice en analyse multivariée.



Meropenem concentrations in brain tissue of neurointensive care patients exceed CSF levels.

Microdialyse cérébrale (implantée en même temps que celui pour surveillance de la pression intra crânienne).

Méropénème 2g sur 60 minutes/8h.

Les prélèvements micro dialysat & LCR effectués avant puis 1, 2, 4, 6 et 8h après le début de la perfusion.

	C_{\max} (mg/L)	T_{\max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
Dose unique			
Plasma	171,3 ± 46,2	1,0 ± 0,0	1,9 ± 0,7
LCR	1,2 ± 0,3	3,3 ± 1,2	6,4 ± 0,5
Cerveau	7,0 ± 6,5	2,0 ± 0,0	6,7 ± 5,4
Etat d'équilibre			
Plasma	120,4 ± 17,3	1,0 ± 0,0	1,9 ± 0,7
LCR	1,3 ± 0,4	2,3 ± 0,8	6,2 ± 4,5
Cerveau	5,3 ± 2,6	2,0 ± 0,0	9,8 ± 17,5



Single-Dose Liposomal Amphotericin B Treatment for Cryptococcal Meningitis

Essai randomisé contrôlé, en non infériorité adultes VIH + avec méningite à cryptocoque (Multicentrique Afrique 5 pays)

Amphotéricine B liposomale (10 mg/kg) dose unique à J1, puis 14 jours de flucytosine (100 mg/kg/j) et de fluconazole (1200 mg/j)

VS

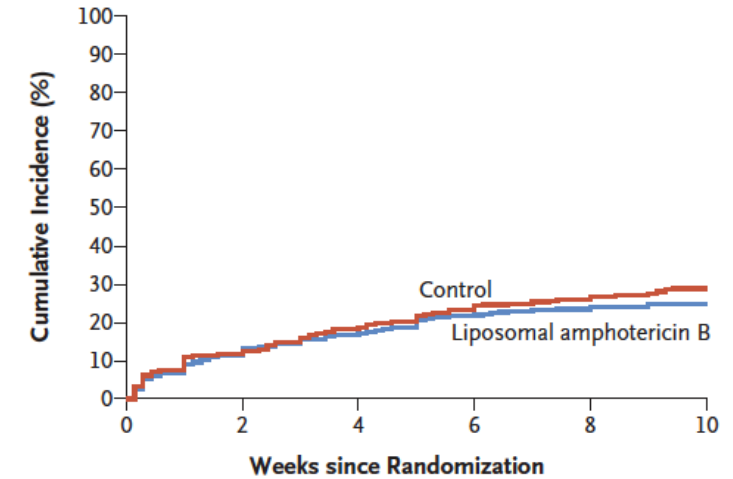
traitement OMS Amphotéricine B (1 mg/kg/j) + flucytosine (100 mg/kg/j) 7 j, puis fluconazole (1 200 mg/j) pendant 7 jours.

Critère d'évaluation : décès, toutes causes confondues, à 10 semaines.

Conclusion

L'amphotéricine B liposomale à dose unique associée à la flucytosine et au fluconazole non inférieure au traitement OMS historique pour la cryptococcose méningée associée au VIH avec moins d'effets indésirables.

A All-Cause Mortality at Wk 10



No. at Risk

Control	407	359	332	311	299	288
Liposomal amphotericin B	407	360	337	317	310	304

B Noninferiority for Differences in All-Cause Mortality at Wk 10

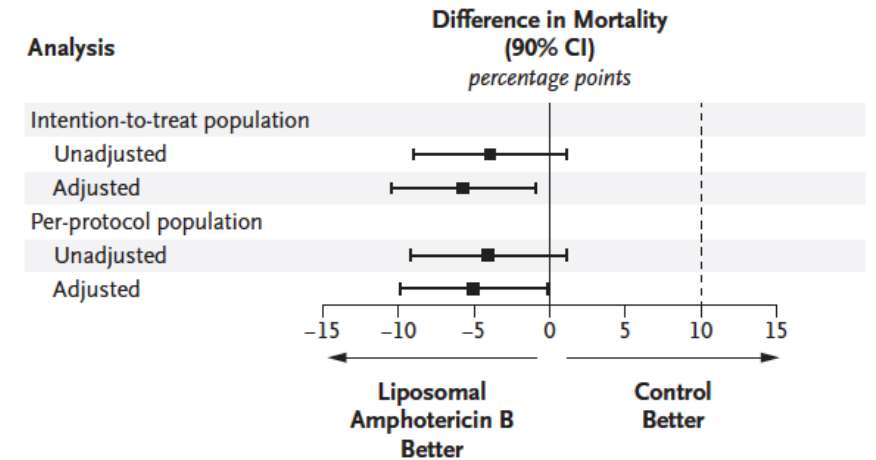


Figure 2. Cumulative All-Cause Mortality Up to Week 10 and Noninferiority Analyses.

17^e

Journée des Référents en Antibiothérapie (des établissements de santé)



Organisme de Développement Professionnel Continu (ODPC)

spécialité en Infectiologie

21 rue Beauséjour, 75019 Paris

Référencement ANDPC N°1468

Mercredi 15 juin 2022
PULLMAN BORDEAUX lac

Bon usage des antibiotiques Best of 2021 - 2022

Merci de votre attention

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