

# BEST OF BUA 2022-2023

Alexandre Charmillon  
Infectiologue CHRU Nancy  
GBUA SPILF



ILS SONT  
PRÉCIEUX,  
UTILISONS-LES  
MIEUX.



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

## Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: [www.clinicalmicrobiologyandinfection.com](http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com)



Systematic review

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

Jennifer Curran<sup>1,\*</sup>, Jennifer Lo<sup>2</sup>, Valerie Leung<sup>3,4</sup>, Kevin Brown<sup>3,5</sup>, Kevin L. Schwartz<sup>3,5</sup>,  
Nick Daneman<sup>2,3,6,7</sup>, Gary Garber<sup>3,8,9</sup>, Julie H.C. Wu<sup>3</sup>, Bradley J. Langford<sup>3,10</sup>

# SHORTER IS BETTER!

# 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

- Méta-analyse de 71 essais contrôlés randomisés (2000 à 2020)
- Ambulatoires et hospitaliers
- Comparaison de durées fixes de traitement antibiotique comprises entre 3 j et 14 jours (majorité <8j)
- **Critère d'évaluation** : proportion de malades présentant des effets indésirables (EI) associés à l'antibiothérapie, des surinfections (secondaire à la pression de sélection, ex: ICD/candidose) et l'émergence de résistance

**19.9% (4039/20 345) EI associés à l'antibiothérapie,  
280/5776 (4.8%) surinfections  
246/2330 (10.6%) émergence de résistance**



\* Non-statistically significant difference

Source: Curran J et al. Estimating daily antibiotic harms: An Umbrella Review with Individual Study Meta-analysis Clin Micro Infect. 2021

- **Chaque jour d'antibiothérapie était associé à une augmentation de 4 %** de la probabilité de survenue d'un événement indésirable (OR 1,04, IC95 % 1,02-1,07)
- La probabilité quotidienne d'effets indésirables **graves** est également augmentée de 9% (OR 1,09, IC95 % : 1,00-1,19)
- Les probabilités quotidiennes de surinfection et de résistance étaient non significatives, mais ECR non conçu pour cela (OR 0,98 ;0,92-1,06) et x1,03 (OR 1.03 ;0,98-1,07), respectivement

# ❑ CONCLUSION Pour la pratique

- ✓ Chaque jour compte
- ✓ Shorter is Better! au moins en terme d' effets indésirables
- ✓ Promotion des durées courtes d' ATB

<https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/atb/info-antibio/info-antibio-2021-05-tt-courts.pdf>



AMERICAN  
SOCIETY FOR  
MICROBIOLOGY

Antimicrobial Agents  
and Chemotherapy®

## Antibiotic-Specific Risk for Community-Acquired *Clostridioides difficile* Infection in the United States from 2008 to 2020

Jimmy Zhang,<sup>a</sup> Ling Chen,<sup>b</sup> Angela Gomez-Simmonds,<sup>c</sup> Michael T. Yin,<sup>c</sup> Daniel E. Freedberg<sup>a</sup>

### ❖ Problématique ICD :

- ✓ Augmentation du nombre d' ICD en ville ( 20-30% des cas en EU et Am.du Nord)
- ✓ La récurrence environ 25% des cas



## Cohorte rétrospective d'adultes

Exploitation d'une base de données médicale d'assurance aux USA  
2008 à 2020

Ayant eu une antibiothérapie ambulatoire

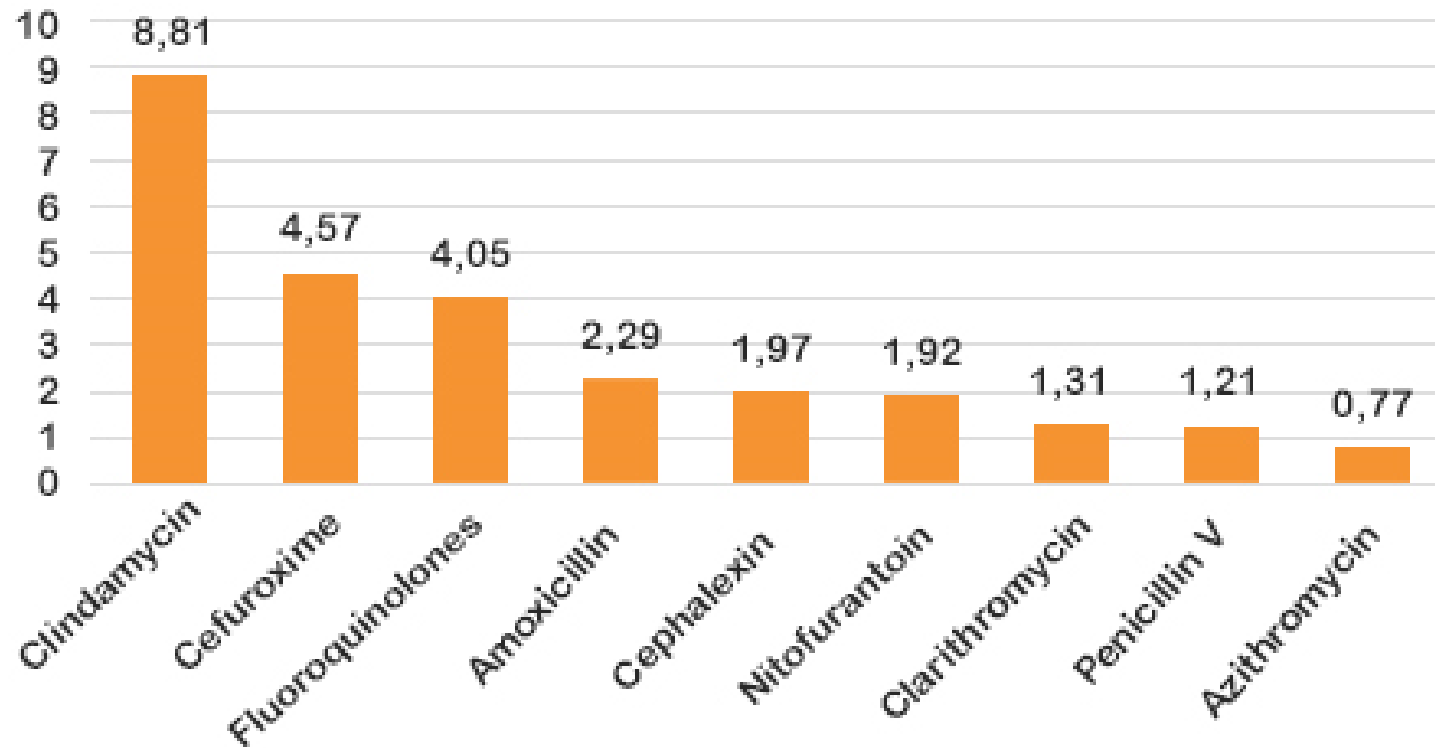
**Critère de jugement** : survenue d'une ICD dans les 90 jours  
suivant le traitement antibiotique

**Antibiotique de référence = Doxycycline**

- 36 626 794 patients inclus,
- 11 607 (0.03%) ICD

□ Le nombre de sujet à risque d' ICD à traiter par ATB pour 1 cas d'ICD :

**OR ajusté pour ICD à J90 / Doxycycline référence**



- Clindamycine = 293
- Céfuroxime = 303
- FQ = 423
- Amoxicilline = 776
- Pénicilline V = 3509

□ **Limites étude :**

impossibilité de prendre en compte les durées de ttt ainsi que les bithérapies



## ❑ CONCLUSION:

clindamycine = ATB le + fortement associé à la survenue d'ICD et confirmation dans cette étude des données historiques

## ❑ En PRATIQUE en 2023:

✓ Clindamycine/ FQ à utiliser avec précautions



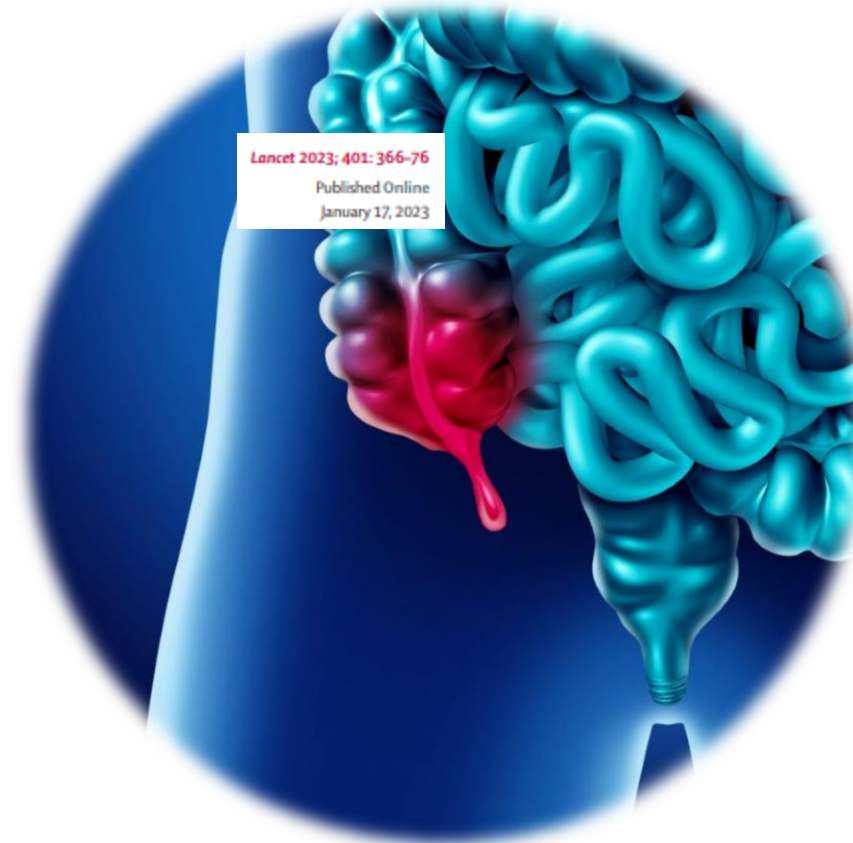
✓ « Allergie » aux BL → Importance du « désétiquetage » des patients





# 2 days versus 5 days of postoperative antibiotics for complex appendicitis: a pragmatic, open-label, multicentre, non-inferiority randomised trial

*Elisabeth M L de Wijkerslooth, Evert-Jan G Boerma, Charles C van Rossem, Joost van Rosmalen, Coen I M Baeten, Frédérique H Beverdam, Johanna W A M Bosmans, Esther C J Consten, Jan Willem T Dekker, Marloes Emous, Anna A W van Geloven, Anton F Gijsen, Luc A Heijnen, An P Jairam, Damian C Melles, Augustinus P T van der Ploeg, Pascal Steenvoorde, Boudewijn R Toorenvliet, Maarten Vermaas, Bas Wiering, Bas P L Wijnhoven\*, Anne Loes van den Boom\* for the APPIC Study Group†*



# □ Problématique actuelle

- ✓ Urgence chirurgicale **la plus fréquente** (E et A)
- ✓ Incidence élevée : 100-151 cas pour 100 000 hab/an dans les pays à Ht revenu
- ✓ **30% des appendicites aiguës** sont compliquées
- ✓ Appendicite **compliquée** (AC)= nécrose/abcès/perforation- péritonite purulente
- ✓ **SOC des AC**= appendicectomie + ATB post op
- ✓ **But ATB**= réduire les complications infectieuses des AC survenant chez 20% des cas



# 2 days versus 5 days of postoperative antibiotics for complex appendicitis: a pragmatic, open-label, multicentre, non-inferiority randomised trial

*Elisabeth M L de Wijkerslooth, Evert-Jan G Boerma, Charles C van Rossem, Joost van Rosmalen, Coen I M Baeten, Frédérique H Beverdam, Johanna W A M Bosmans, Esther C J Consten, Jan Willem T Dekker, Marloes Emous, Anna A W van Geloven, Anton F Gijzen, Luc A Heijnen, An P Jairam, Damian C Melles, Augustinus P T van der Ploeg, Pascal Steenvoorde, Boudewijn R Toorenvliet, Maarten Vermaas, Bas Wiering, Bas P L Wijnhoven\*, Anne Loes van den Boom\* for the APPIC Study Group†*

## □ Méthode:

**Essai randomisé ouvert multicentrique** conduit dans 15 hôpitaux aux Pays-Bas d'avril 2017 à Juin 2021

Patients > 8 ans opérés pour des **appendicites compliquées** (constat peropératoire de nécrose et/ou perforation et/ou abcès)

**Deux bras: 2 j ou 5 j d' ATB IV post appendicectomie**

Métronidazole 500mg.x 3/j + Cefuroxime 1,5g x 3/j ou Ceftriaxone 2g x 1/j

□ Le critère principal de jugement composite:

complication infectieuse (abcès intra abdominaux et/ou infection de site opératoire)

**ET**

mortalité à J90 post appendicectomie

- 503 patients dans chaque groupe, 90% des malades avaient plus de 18 ans
- Le critère principal de jugement a été atteint chez 51/502 (10%) malades du bras 2 j, vs 41/503 (8%) dans le bras 5 j ( $\neq$  du risque absolu ajusté sur l'âge et la gravité de l'appendicite : 2.0% IC95% -1.6 à 5.6)
- Chez les 775 malades avec perforation et/ou péritonite péri-appendiculaire l'issue était identique entre 2j vs 5j d'antibiothérapie ( $\neq$  1.5% IC95% -2.7 à 5.7)
- Le taux de complications infectieuses post opératoires et ré-interventions (6% vs 4%) étaient similaires
- Ré-hospitalisations plus fréquentes dans le bras 2 j comparé au bras 5 j : 15% vs 8% respectivement ( $\neq$  2.118 IC 1.4 à 3.2)

→ La moitié (53%) étaient attribuée à des complications infectieuses.

Et 1/3 survenait dans les 5j post op dans le groupe 2j

Malgré tout la durée totale d'hospitalisation à J 90 restait + courte dans le bras 2j

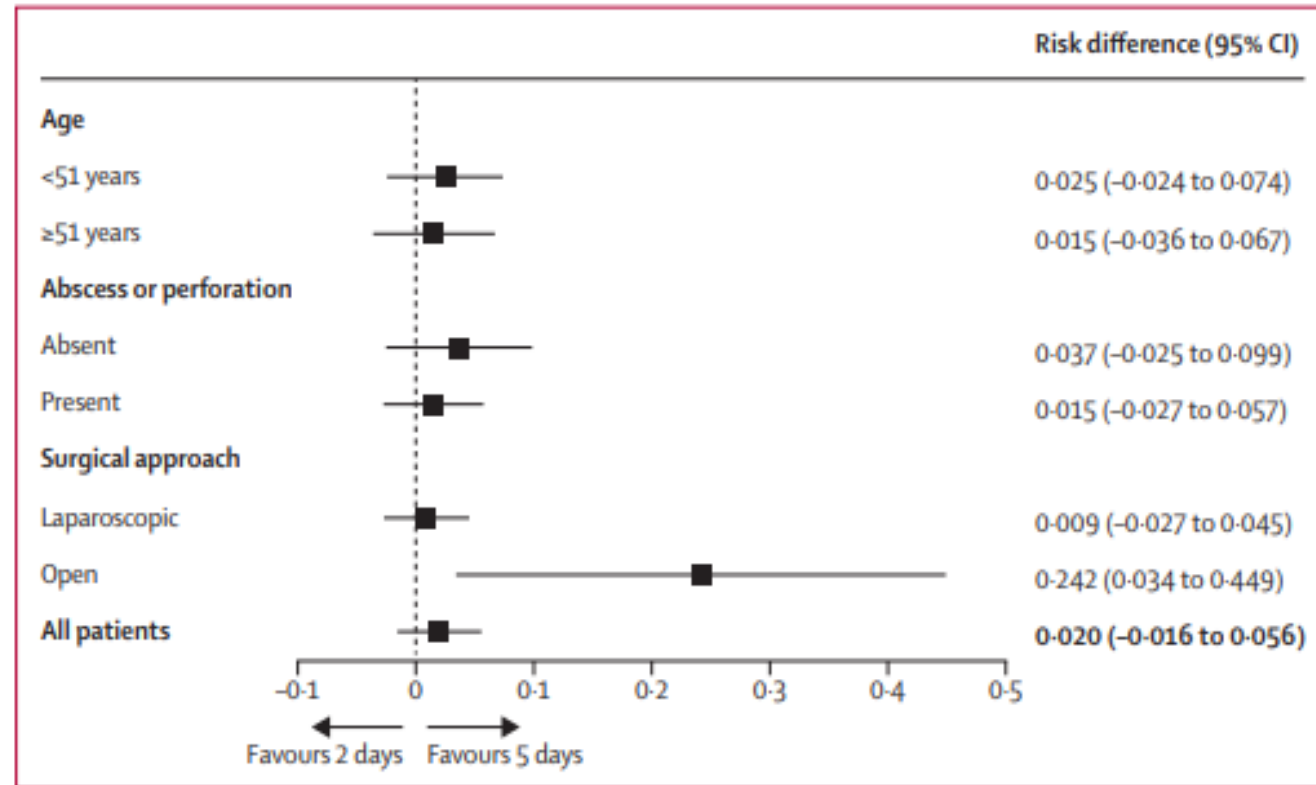


Figure 2: Forest plot of primary endpoint by age, severity of appendicitis, and surgical approach. Risk differences and 95% CIs are based on the Klingenberg method for the Mantel-Haenszel common risk difference.<sup>38,39</sup>

## ❑ Conclusion:

- ✓ Appendicite **compliquée** : nécrose/abcès/perforée
- ✓ Traitée par **laparoscopie**
- ✓ **2 days is enough!** (reco SPILF 2021: 4 jours pour les péritonites généralisées, de 3 jours pour les péritonites localisées, et ≤ 24 heures pour les appendicites non perforées)
- ✓ hors grossesse/immunodéprimé/laparotomie

## ❑ Intérêts pour notre pratique en 2023 :

- ✓ diminution pression sélection
- ✓ diminution DMS-> Diminution pression sur capacitaire Hospitalier-> médico-éco



Lancet Infect Dis 2022;  
22: 390-400

# The clinical and microbiological efficacy of temocillin versus cefotaxime in adults with febrile urinary tract infection, and its effects on the intestinal microbiota: a randomised multicentre clinical trial in Sweden

Charlotta Edlund, Anders Temhag, Gunilla Skoog Ståhlgren, Petra Edquist, Åse Östhalm Balkhed, Simon Athlin, Emeli Månsson, Maria Tempé, Jakob Bergström, Christian G Giske, Håkan Hanberger, on behalf of the Temocillin Study Group\*

## Problématique

- **AntibioRésistance** = pandémie silencieuse = 5500 morts en France en 2015, 33 000 en Eu ; 1,27 millions en 2019 dans le monde
- **IU fébriles infections fréquentes**
- **E.coli ++**
- **Inf° invasives à E.Coli C3G-R** en Suède= 7,6% ; en Fr en 2021 = 8,3% \*
- **Témocilline** : pas d'action anti-anaérobie, ni gram+, ni pyo (microbiote) et efficace sur majorité Entérobactéries C3G-R (BLSE et AmpC)

## Objectif :

Comparaison de l'impact écologique (colonisation à EB C3G-R ou à C.difficile) de la témocilline vs céfotaxime sur le microbiote digestif des adultes traités en probabiliste pour une IU fébrile

\* Mission nationale Spares



# The clinical and microbiological efficacy of temocillin versus cefotaxime in adults with febrile urinary tract infection, and its effects on the intestinal microbiota: a randomised multicentre clinical trial in Sweden

Charlotta Edlund, Anders Ternhag, Gunilla Skoog Ståhlgren, Petra Edquist, Åse Östholm Balkhed, Simon Athlin, Emeli Månsson, Maria Tempé, Jakob Bergström, Christian G Giske, Håkan Hanberger, on behalf of the Temocillin Study Group\*

□ Etude randomisée multicentrique de supériorité en ouvert dans 12 hôpitaux suédois (05/2016-> 07/2019)

- Témocilline 2g/8h vs Céfotaxime 1 à 2g/8h
- **Principaux critères de non inclusion:** antibiothérapie préalable dans le mois précédent (sauf pivmécillinam et nitrofurantoïne), une insuffisance rénale chronique et un portage connu d'E.BLSE
- **Après 3 j d' ATB IV**, les patients ayant une réponse clinique favorable, **relais oral** par ciprofloxacine, une C3G orale ou le cotrimoxazole
- Durée totale d'antibiothérapie de 7 à 14 j (homme ou bactériémie présente) .

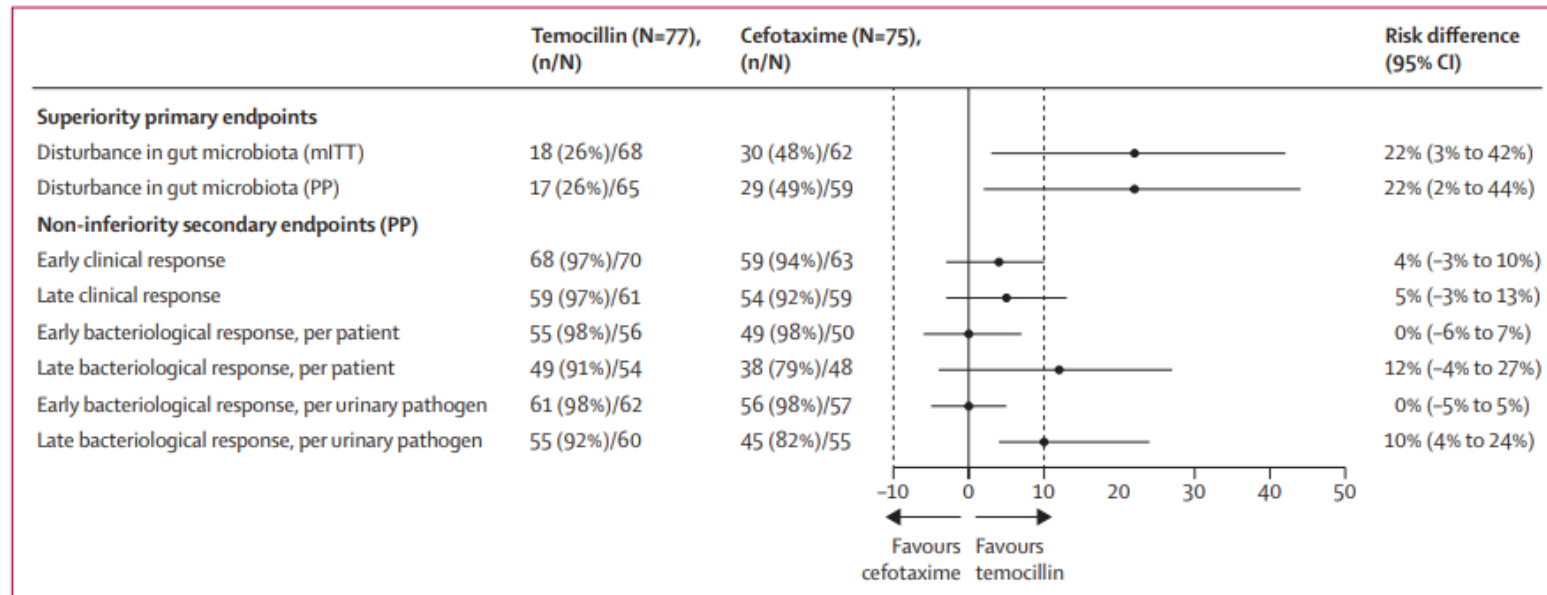
□ Critère principal de jugement composite:

- **impact sur le microbiote digestif après 3 j d' ATB IV et avant le relais oral** = colonisation rectale par des Enterobacterales de sensibilité diminuée aux C3G et/ou par du *Clostridioides difficile* toxigène

(rectal swab at baseline + J3 avant le relais PO + J7-J10 post ATB)



- **152 patients** ont été inclus (témocilline n = 77, céfotaxime n = 75), dont 46% d'hommes, majoritairement infectés par des souches d'*E. coli* (69,7%).
- Après 3j d' ATB IV, la majorité recevait ensuite un **relais PO (87,9%)** principalement par la ciprofloxacine (77,7%)
- **Critère principal de jugement après J3 : supériorité démontrée de la témocilline** (colonisation 18/68, 26%) par rapport au céfotaxime (colonisation 30/62, 48%) soit une différence de 22% (IC95% -42% à -3%).
- C'est la **colonisation à Enterobacterales dont les C3G-R** qui fait la différence, le nombre de colonisations à *C. difficile* étant faible (4 au total). Et moins de colonisation à *Candida Non Albicans*
- **Efficacité élevée et comparable en termes de réponse clinique et d'éradication microbiologique**
- Effet secondaire équivalent dans les 2 groupes (troubles digestifs modérés)



**Figure 2: Forest plot of primary and major secondary endpoints**

Disturbance in gut microbiota was defined as colonisation with Enterobacterales with reduced susceptibility to third-generation cephalosporins or with toxin-positive *Clostridioides difficile* at the end of intravenous treatment. 95% CIs calculated using  $\chi^2$  with Yates' correction. Early response—after 3 days of study treatment. Late

## ❑ **CONCLUSION IU fébrile:**

Témocilline en probabiliste dans les IU fébriles

✓ efficacité clinique et microbiologique similaire

✓ impact écologique à J3 moins délétère que le céfotaxime

## ❑ **Extrapolation pratique en 2023 ?**

IU fébriles communautaires hospitalisées en France:

En probabiliste Témocilline IV 6g/j (IVSE) puis relais PO avec ATB à moindre impact éco chaque fois que possible ( SXT-TMP chez l'homme?)

→ **Lutter contre émergence antibiorésistance « sans » l'entretenir**

**Nb** : épargne des carbapénèmes également si eg E.BLSE

JOURNAL ARTICLE

CORRECTED PROOF

# Antimicrobial for 7 or 14 Days for Febrile Urinary Tract Infection in Men: A Multicenter Noninferiority Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial

[Get access >](#)

Matthieu Lafaurie ✉, Sylvie Chevret, Jean-Paul Fontaine, Pierre Mongiat-Artus, Victoire de Lastours, Lélia Escaut, Stéphane Jaureguiberry, Louis Bernard, Franck Bruyere, Caroline Gatey ... [Show more](#)

*Clinical Infectious Diseases*, ciad070, <https://doi.org/10.1093/cid/ciad070>

**Published:** 14 February 2023    **Article history** ▼

# Antimicrobial for 7 or 14 Days for Febrile Urinary Tract Infection in Men: A Multicenter Noninferiority Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial

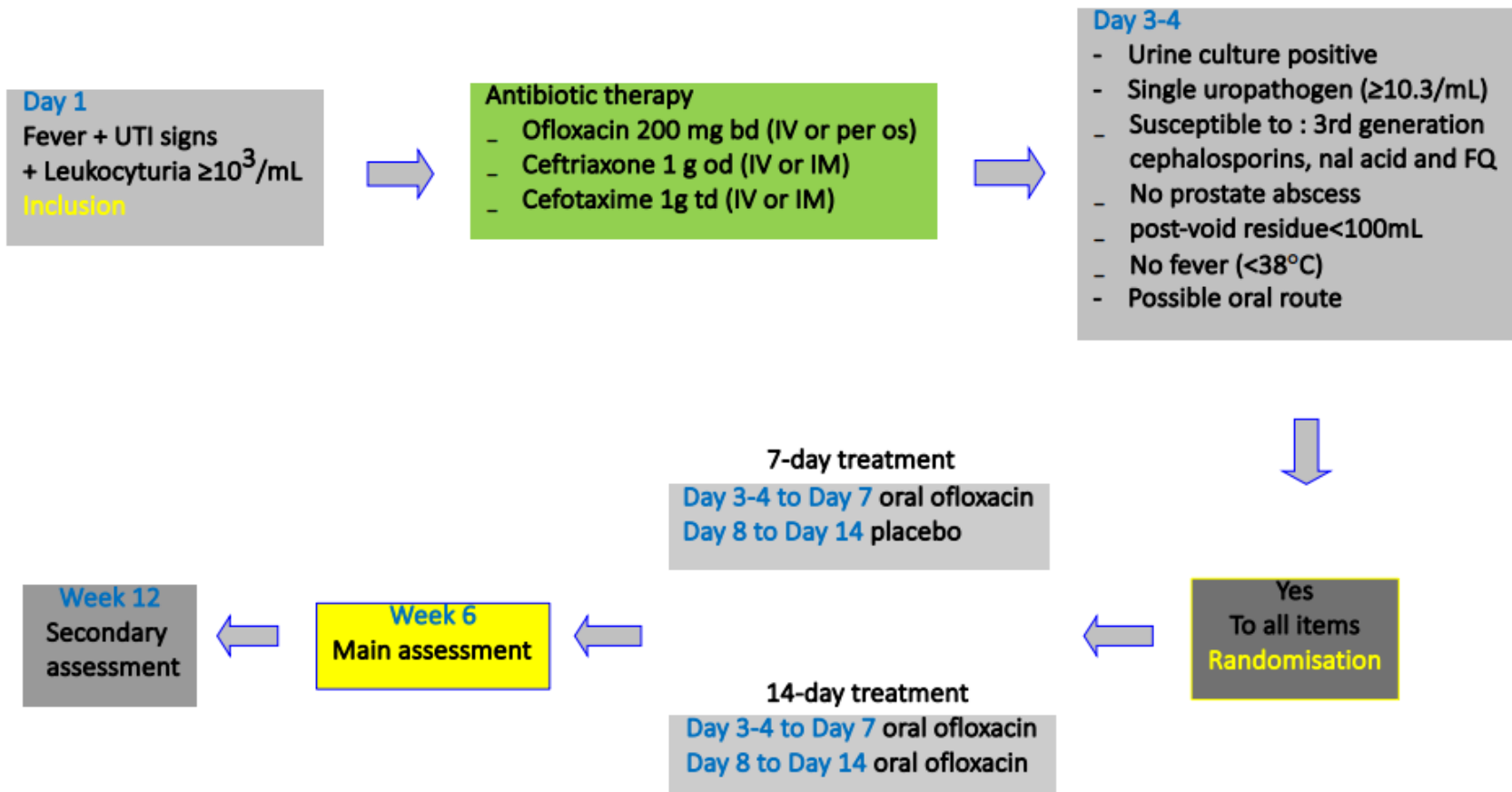
[Get access >](#)

Matthieu Lafaurie ✉, Sylvie Chevret, Jean-Paul Fontaine, Pierre Mongiat-Artus, Victoire de Lastours, Lélia Escaut, Stéphane Jaureguiberry, Louis Bernard, Franck Bruyere, Caroline Gatey ... [Show more](#)

*Clinical Infectious Diseases*, ciad070, <https://doi.org/10.1093/cid/ciad070>

Published: 14 February 2023 [Article history](#) ▾

**Etude multicentrique française randomisée en double aveugle, de non-infériorité, incluant des patients ayant une IUM fébrile communautaire traités en probabiliste par une C3G (ceftriaxone ou céfotaxime) ou par ofloxacine, randomisés à J3** si température <38°C, absence de résidu post-mictionnel et uroculture positive mono microbienne isolant une souche bactérienne sensible à l'acide nalidixique, aux FQ et aux C3G.



- A S6, le taux de succès était significativement plus bas dans le bras court, démontrant l'infériorité d'une durée courte de 7 jours.

Critère	Bras court (n=115)	Bras long (n=125)	Différence (IC95%)
Succès global, n (%)	64/115 (55,7)	97/125 (77,6)	-21,9 (-33,1 ; -10,1)
Succès microbiologique, n (%)	91 (79,1)	117 (93,6)	-14,5 (-23,5 ; -6,0) p=0,001
Succès clinique, n (%)	110 (95,6)	125 (100)	-4,3 (-9,8 ; -1,3) p=0,02
Absence de nouvelle antibiothérapie, n (%)	93 (80,9)	116 (92,8)	-11,9 (-20,9 ; -3,5) p=0,007
Effets indésirables	4 (3,5%)	7 (5,6%)	p=0,54

- En analyse multi-variée, les 2 facteurs associés au succès étaient la durée de traitement de 14 jours (OR 0,4. IC95% 0,2-0,7 ; P=0,002) et l'âge < 50 ans (OR 0,4 ; IC95% 0,2-0,9 ; P=0,23).
- Parmi les critères secondaires de jugement, il n'y avait pas de différence significative du nombre de rechutes cliniques d'IUM entre les 2 groupes entre S6 et S12 (bras court, n=2 ; bras long, n=5 ; P=0,45). Enfin le pourcentage de patients ayant une colonisation rectale à Entérobactéries résistantes aux FQ ou productrices de BLSE ne différait pas entre les 2 groupes, que ce soit à S6 ou à S12.

**On ne peut pas faire 7J d' ATB pour les IU masculine fébrile,  
mais quid de 10j d'antibiothérapie?**

# Defining the Optimal Duration of Therapy for Hospitalized Patients With Complicated Urinary Tract Infections and Associated Bacteremia

John McAteer,<sup>1</sup> Jae Hyoung Lee,<sup>1</sup> Sara E. Cosgrove,<sup>2</sup> Kathryn Dzintars,<sup>3</sup> Suiyini Fiawoo,<sup>1</sup> Emily L. Heil,<sup>4</sup> Ronald E. Kendall,<sup>5</sup> Ted Louie,<sup>6</sup> Anurag N. Malani,<sup>7</sup> Priya Nori,<sup>8</sup> Kelly M. Percival,<sup>9</sup> and Pranita D. Tamma<sup>1,10</sup>

- **Etude observationnelle avec score de propension**
- 24 centres hospitaliers aux **USA** ( CHU/CH..)
- **UTI compliquées\* ET Bactériémique (ECBU= Hémoc)**
- Adultes (64% d'homme)

## □ Critère de jugement principal:

**Récurrence de l'infection avec la même bactérie dans les 30j après la fin du traitement**

\*Complicated UTI (cUTI) defined as growth of at least 1,000 CFU/mL of a gram-negative organism in the urine of an adult patient (same bacterial species as in the blood culture) with any of the following conditions:

- Male sex OR
- UTI associated with one or more of the following underlying conditions at time of diagnosis:
  - Prostate hypertrophy
  - Prostate cancer
  - Nephrolithiasis
  - Intermittent or indwelling urinary catheter
  - Urethral stent
  - Nephrostomy tube
  - Intestinal conduit
  - Renal transplant

Baseline Characteristics of 1099 Adults With Complicated Urinary Tract Infections With Associated Bloodstream Infections, Before and After Inverse Probability of Treatment Weighting, Comparing 10 Days With 14 Days of Antibiotic Therapy

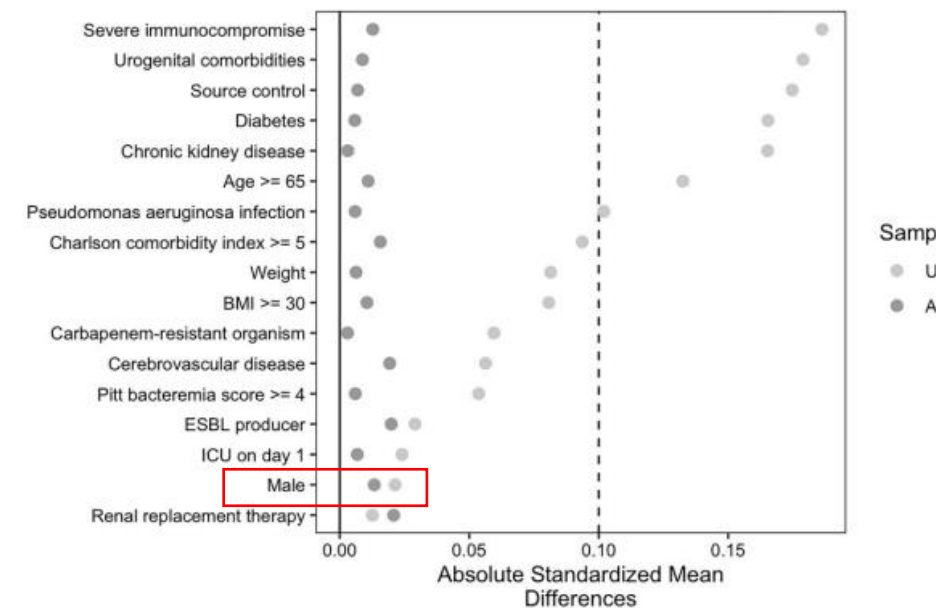
Variable	Full Cohort			Inverse Probability Weighted Cohort		
	10 Days (n = 382; 46%)	14 Days (n = 452; 54%)	P	10 Days (%)	14 Days (%)	Standardized Mean Difference
Age in years, median (IQR)	70 (60–80)	68 (56–77)	.04	...	...	...
Age ≥65 years	246 (64%)	263 (58%)	.08	64.4	64.9	0.011
Male sex, n (%)	244 (64%)	293 (65%)	.83	63.9	64.5	0.013
Weight, median (IQR), kg	78 (66–94)	82 (68–96)	.09	78 (66–94)	80 (68–93)	0.007
Body mass index ≥30 kg/m <sup>2</sup>	137 (36%)	178 (39%)	.33	35.9	35.4	0.011
Race/ethnicity, n (%)						
White	212 (55%)	238 (53%)	.45	...	...	...
Black	76 (20%)	110 (24%)	.15	...	...	...
Asian	15 (3.9%)	17 (3.8%)	.99	...	...	...
Hispanic	53 (14%)	60 (13%)	.88	...	...	...
Severe immunocompromise, <sup>a</sup> n (%)	71 (19%)	117 (26%)	.015	18.6	18.1	0.013
Intensive care unit on day 1, n (%)	107 (28%)	120 (27%)	.69	28.0	27.7	0.007
Pitt bacteremia score ≥4 on day 1, n (%)	52 (14%)	70 (15%)	.51	13.6	13.8	0.006
Charlson Comorbidity Index ≥5, n (%)	58 (15%)	84 (19%)	.23	15.2	15.7	0.016
Diabetes, n (%)	116 (30%)	172 (38%)	.02	30.4	30.6	0.006
Cerebrovascular disease, n (%)	61 (16%)	63 (14%)	.47	16.0	15.3	0.019
Chronic kidney disease, n (%)	95 (25%)	143 (32%)	.04	24.9	25.0	0.003
Renal replacement therapy, n (%)	11 (2.9%)	14 (3.1%)	.99	2.9	3.2	0.020
Urologic conditions/devices on day 1, n (%)	208 (54%)	288 (64%)	.008	54.5	54.0	0.009
Renal transplant	13 (3.4%)	42 (9.3%)	.001	...	...	...
Prostate hypertrophy	45 (12%)	55 (12%)	.95	...	...	...
Nephrostomy tube	19 (5%)	36 (8%)	.11	...	...	...
Ureteral stent	9 (2.4%)	6 (1.3%)	.39	...	...	...
Ileostomy	5 (1.3%)	7 (1.5%)	.99	...	...	...
Suprapubic catheter	3 (0.8%)	16 (3.5%)	.015	...	...	...
Intermittent urinary catheterization	19 (5%)	25 (5.5%)	.84	...	...	...
Foley catheter	55 (14%)	56 (12%)	.45	...	...	...
Prostate cancer	12 (3.1%)	18 (4%)	.64	...	...	...
Nephrolithiasis	70 (18%)	96 (21%)	.34	...	...	...
Active empiric therapy, n (%)	348 (91%)	407 (90%)	.61	90	90	0.008
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n (%)	20 (5.2%)	34 (7.5%)	.23	5.2	5.4	0.006
ESBL-producing Enterobacterales, n (%)	51 (13%)	55 (12%)	.68	13.4	14.0	0.019
Carbapenem-resistant organism, n (%)	4 (1%)	2 (0.4%)	.54	...	...	...
Source control by end of antibiotic therapy, n (%)	65 (17%)	50 (11%)	.03	11.3	11.5	0.009

Abbreviations: ESBL, extended-spectrum beta-lactamase; HIV, human immunodeficiency virus; IQR, interquartile range.

<sup>a</sup>Defined by at least 1 of the following: (1) hematopoietic stem cell transplantation within the previous 12 months or active treatment for graft-versus-host disease, (2) active chemotherapy within the prior 6 months, (3) previous solid-organ transplantation, (4) HIV infection with a CD4 count <200 cells/mm<sup>3</sup>, (5) absolute neutrophil count <500 cells/mm<sup>3</sup> at the time of or within 7 days after blood culture collection, or (6) receipt of corticosteroids at a dose equivalent to 10 mg daily of prednisone for ≥14 days or other immunosuppressive therapy.

**Table 1. Gram-Negative Organisms Recovered From 1099 Patients With Complicated Urinary Tract Infection and Associated Bloodstream Infections Receiving 7, 10, or 14 Days of Antibiotic Therapy**

Organism	7 Days (n = 265)	10 Days (n = 382)	14 Days (n = 452)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	0	2
<i>Citrobacter freundii</i>	1	3	2
<i>Citrobacter koseri</i>	4	7	5
<i>Citrobacter youngae</i>	0	2	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	6	8	15
<i>Escherichia coli</i>	160	247	240
<i>Klebsiella aerogenes</i>	4	1	5
<i>Klebsiella oxytoca</i>	6	8	9
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	41	47	85
<i>Morganella morganii</i>	3	4	4
<i>Proteus mirabilis</i>	19	26	40
<i>Proteus vulgaris</i>	0	1	1
<i>Providencia stuartii</i>	1	1	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13	20	34



**Figure 2.** Standardized mean differences across variables for patients receiving 10 days versus 14 days of antibiotics for cUTI. Abbreviations: BMI, body mass index; ESBL, extended-spectrum beta-lactamase; ICU, intensive care unit.



## Defining the Optimal Duration of Therapy for Hospitalized Patients With Complicated Urinary Tract Infections and Associated Bacteremia

John McAteer,<sup>1</sup> Jae Hyoung Lee,<sup>1</sup> Sara E. Cosgrove,<sup>2</sup> Kathryn Dzintars,<sup>3</sup> Suiyini Fiawoo,<sup>1</sup> Emily L. Heil,<sup>4</sup> Ronald E. Kendall,<sup>5</sup> Ted Louie,<sup>6</sup> Anurag N. Malani,<sup>7</sup> Priya Nori,<sup>8</sup> Kelly M. Percival,<sup>9</sup> and Pranita D. Tamma<sup>1,10</sup>

- 1099 patients inclus : ont reçu 7J (n=265), 10J (n=382) ou 14J (n=452) de traitement
- Augmentation du risque de récurrence chez les patients recevant un traitement de 7 j vs 14 j (aOR : 2,54 ; 95% CI : 1,40-4,60)
- **Il n'y a pas eu de différence entre les patients ayant reçu 10 j de traitement et ceux ayant reçu 14 j** (aOR : .99 ; 95% CI : .52-1.87) en ce qui concerne le risque d'infection récurrente à J30 (IC À 95 % : 0,52-1,87)
- En limitant l'analyse 7 j versus 14 j aux 627 patients qui sont restés sous traitement bêta-lactamine IV ou qui sont passés à ATB à forte biodisponibilités (eg FQ/TMP-SXT), les différences de résultats n'ont plus persisté (aOR : 0,76 ; 95% CI : 0,38-1,52)
- Sur les 76 patients présentant des infections récurrentes, 2 (11 %), 2 (10 %) et 10 (36 %) dans les groupes à 7, 10 et 14 jours, respectivement, présentaient des infections résistantes aux médicaments (P = 0,10)

# Conclusion & apport pour la pratique en 2023

## ❑ Limites de l'étude:

Rétrospectif

Durée totale d'antibiothérapie choisi par le clinicien au cours de l'infection

Choix du critère de jugement? Données de récurrences à J30 exhaustives?

## ❑ En Pratique conforte les recommandations Françaises pour la femme:

- **Femme avec IU fébrile à risque de complication =10 j**

→ Futur = 7J ATB?? si IV ou relais PO par FQ ou Bactrim ( nb: poso élevées de TMP dans l'étude majorité à 8-10mg/kg/j)

- Possibilité de 10J dans l' IU fébrile de l'homme, à **confirmer par RCT**

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

Etienne Canoui<sup>1,2,3\*</sup>, Solen Kerneis<sup>2,3,4</sup>, Philippe Morand<sup>1,3,5</sup>, Maya Enser<sup>3,6</sup>, Rémy Gauzit<sup>2,3</sup>, Luc Eyrolle<sup>3,6</sup>, Philippe Leclerc<sup>3,7</sup>, Adrien Contejean <sup>1,2</sup>, Yi Zheng<sup>8,9</sup>, Philippe Anract<sup>1,3,7</sup>, Deborah Hirt<sup>1,8,9</sup>, Jean Marc Treluyer<sup>1,8,9</sup>, Naim Bouazza<sup>1,8,9</sup> and Sihem Benaboud<sup>1,8,9,10,11</sup>

### **□ CONTEXTE:**

- Lévoﬂoxacine : Large spectre; PO; excellent paramètres PK/PD
- Recommandation EUCAST/SFM 2020 : Forte posologie de Lévoﬂoxacine (500mgx2/j) pour traiter les infections à Staph et Strepto

### **□ PROBLEMATIQUE:**

- Quelle Posologie vraiment nécessaire pour atteindre la cible PK/PD dans les IOA?
  - Cible fixée =  $AUC/MIC > 100$

## ☐ METODOLOGIE:

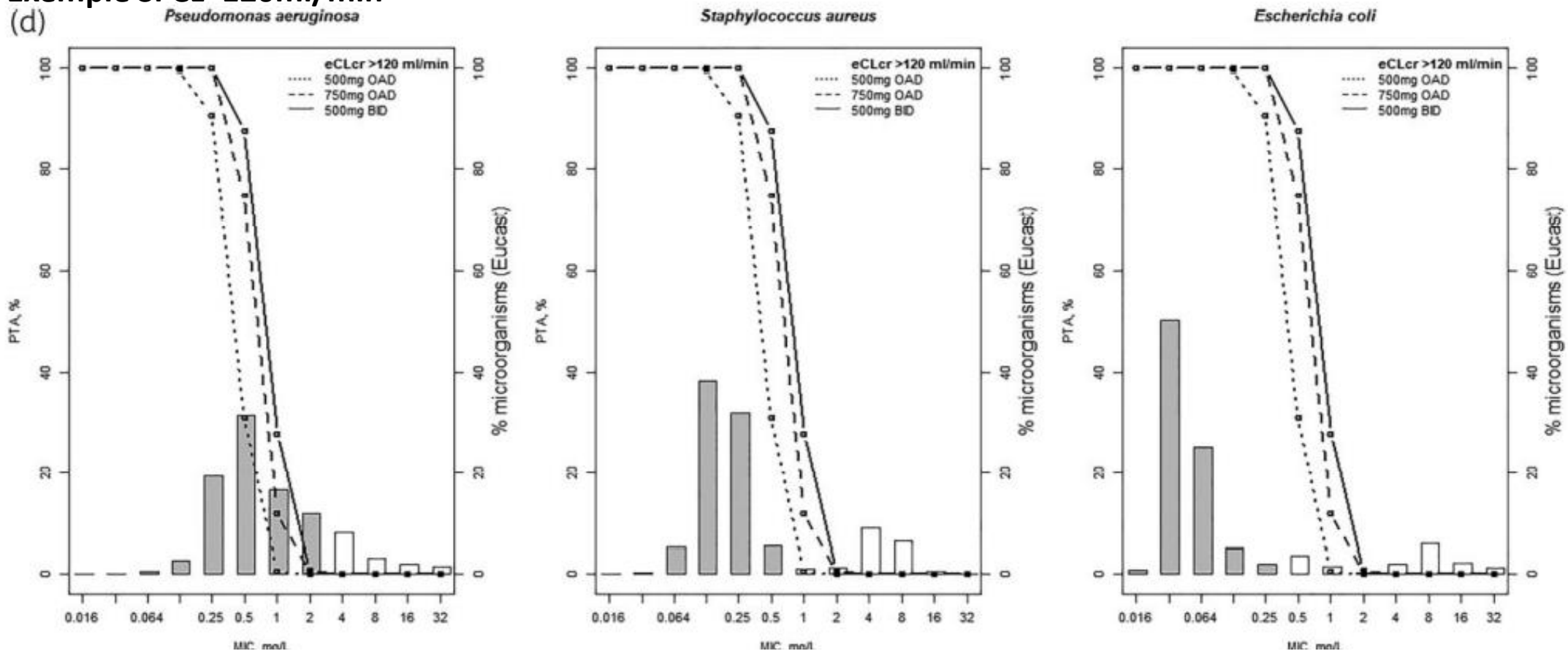
- Etude monocentrique Fr ( Cochin ) Sous Groupe d' OptiPOP (recueil 2015-2019)
- Dosages de lévoflo chez 102 patients (199 dosages).  
Analyse sous-groupe de malades ayant des IOA (n=32 → IPD= 15; Arthrite native = 7; IOA sur matériel= 6)
- Modélisation PK/PD par Simulation Monte Carlo

## ☐ RESULTATS

- Les principaux paramètres influant sur la PK de la lévofloxacinine étaient **l'âge et la fonction rénale** (*concordance Eloy & al Antibiotics 2020*)
  - Il n'a pas été trouvé de relation entre PK et évolution clinique chez les malades avec IOA
- Explications possibles : fortes posologies pour la plupart des patients (500mgx2/J) et manque de puissance ++

# Exemple Si CL>120ml/min

(d)

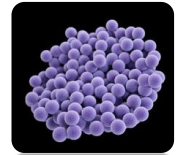


**Figure 2.** PTA (PK/PD target: AUC/MIC >100) versus MIC according to three different oral regimens of levofloxacin (500 q24h, 750 q24h, 500 q12h) in four renal function categories [30–60 mL/min (a), 60–90 mL/min (b), 90–120 mL/min (c) and >120 mL/min (d)]. EUCAST MIC distribution for *P. aeruginosa*, *S. aureus* and *E. coli* are overlaid on each PTA. The grey areas correspond to the epidemiological cut-off value (ECOFF) distribution for each bacteria.

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

*P.Aeruginosa* : Importance de déterminer la CMI si utilisation levoflo et de la doser Car risque de ne pas atteindre la cible PK/PD

# ❑ CONCLUSION pour la pratique en 2023?



➤ **IOA à Staph:** possibilité de ttt avec poso < à 500mg x 2/j si Cl <120ml/min



➤ **IOA à EB:** pas de nécessité de posologie > 750mg x 1/j (observance & EII)

➤ **IOA à Pyo:** Levofloxacin que si CMI basse et TDM possible

*Open Forum Infectious Diseases*

**MAJOR ARTICLE**

**High Dose Cefepime Versus Carbapenems for Bacteremia  
Caused by Enterobacterales with Moderate to High Risk of  
Clinically Significant ampc  $\beta$ -lactamase Production**

Ashlan J. Kunz Coyne<sup>1,2</sup>, Amer El Ghali<sup>1,2</sup>, Kristen Lucas<sup>1,2</sup>, Paige Witucki<sup>2</sup>, Nicholas Rebold<sup>1,2\*</sup>, Dana J. Holger<sup>1,2\*\*</sup>, Michael P. Veve<sup>1,3</sup>, Michael J. Rybak<sup>4,5</sup>

# Recommandations pour le traitement des EB à risque élevé ou modéré d'inductibilité de leur Amp-C chromosomique (8-40%)

*Enterobacter cloacae, Klebsiella (ex Enterobacter) aerogenes, Citrobacter freundii*

- **IDSA Mars 2022**
  - Céfépime suggéré si **CMI ≤ 2 mg/L**
  - Meropénème recommandé si CMI céfépime ≥ 4mg/L
- **ESCMID Avril 2022**
  - **Pas de céfépime si BSLE**, même si sensible
  - Pas de recommandation spécifique aux EC3-HR (manque de preuves)
- **Positionnement de la SPILF Septembre 2022**
  - Imipénème ou méropénème si infection grave
  - Céfépime si pas de BLSE,
  - pas de C3G,
  - Piper-Tazo n'est pas le choix préférentiel : non recommandé (car données contradictoires pour l'instant)

CMI	0,5	1	2	4	8	16
<b>CLSI</b>	S	S	S	I	I	R
<b>Reco IDSA UTI</b>	S	S	S	R	R	R
<b>Reco IDSA non UTI</b>	SFP	SFP	SFP	R	R	R
<b>EUCAST</b>	S	SFP	SFP	SFP	R	R



**MAJOR ARTICLE**

**High Dose Cefepime Versus Carbapenems for Bacteremia Caused by Enterobacterales with Moderate to High Risk of Clinically Significant ampc  $\beta$ -lactamase Production**

Ashlan J. Kunz Coyne<sup>1,2</sup>, Amer El Ghali<sup>1,2</sup>, Kristen Lucas<sup>1,2</sup>, Paige Witucki<sup>2</sup>, Nicholas Rebold<sup>1,2\*</sup>, Dana J. Holger<sup>1,2\*\*</sup>, Michael P. Veve<sup>1,3</sup>, Michael J. Rybak<sup>1,4,5</sup>

**Etude rétrospective USA :**

- **315** patients, 169 traité définitivement par céfépime (forte dose: 2g/8h dont 66% étendue), 146 par carbapénème (méropénem 1-2g/8h n=56 ou ertapénem 1g/j n=90)
- Pour une **bactériémie à *E. cloacae*, *K. aerogenes* ou *C. freundii*** = EB à risque élevé ou modéré d'inductibilité de leur Amp-C chromosomique (8-40%)

✓ **Pas de différence significative de mortalité à 30 jours :**

Céfépime 18.9% vs 17.1% carba risque relatif ajusté 1,45 [0,79-2,14]

→ Y compris pour les **souches « I »** (CLSI 4 ≤ CMI ≤8) : céfépime 6/48 (12.5%) vs carba 10/50 (19.6%) 1,19 [0,52-1,77]

✓ **FdR de mortalité = infection avec EB C3G-R : 1,32 [ 1,33-1,59]** (et aussi infection profonde et Pittscore >4)

✓ **Facteur protecteur de la mortalité = perfusion prolongée (0,67 [0,40-0,89])**

**En faveur d'une équivalence entre carbapénèmes et céfépime chez les patients avec une CMI céfépime ≤ 8 mg/L (S ou I CLSI)**

# En PRATIQUE CLINIQUE en 2023

## ❑ *Enterobacter cloacae, Klebsiella aerogenes et Citrobacter freundii*

(Haut risque d'induction de l'ampC chromosomique)

❌ C3G (céfotaxime, ceftriaxone, ceftazidime)

❌ Piper-Tazo (sauf si rendue S avec CMI  $\leq 8$  (mesure CMI systématique en microdilution en plaque si infection autre qu'urinaire ou biliaire) ET infection contrôlée non grave ET à FORTE POSO (ex 16g/J) ET en perfusion **CONTINUE**, avis infectiologue recommandé)

✓ Céfépime si CMI  $\leq 4$  et pas de BLSE

FORTE POSOLOGIE (ex: 6g/j) ET chaque fois que possible en perfusion **CONTINUE** (après dose de charge)

✓ Carbapénèmes (Imipénème/Méropénème)

❑ *Si infection GRAVE à EB Résistante aux C3G<sub>(1)</sub> → 1<sup>ère</sup> intention = Carbapénèmes puis désescalade fonction de la situation clinique et des règles ci-dessus (+ optimisation PK/PD & drainage chaque fois que possible)*