

Journée Régionale des Référents en Antibiothérapie

Guillaume Beraud

CHU d'Orléans

20 Novembre 2024

- 1 Présentation adaptée des JNI 2024.
 - Philippe Lesprit & Jean-Pierre Bru
- 2 Mes conflits d'intérêt
 - Participation à des congrès : Pfizer, Advanz
 - Organisation de séminaire : Pfizer, Advanz, Menarini, MSD
 - Rémunération pour expertise : Menarini, MSD, Moderna

Predictors of mortality of streptococcal bacteremia and the role of infectious diseases consultation; a retrospective cohort study

Objectif

Evaluer l'impact de l'antibiothérapie appropriée, du contrôle de la source et de l'avis infectiologique sur la mortalité des patients ayant une bactériémie à Streptocoque

Méthode

→ Etude mono centrique rétrospective, Suisse

→ Patients adultes. Hémocultures signalées aux infectiologues, pas d'avis systématique

→ Critère d'évaluation : mortalité à J14, analyse en régression logistique

Predictors of mortality of streptococcal bacteremia and the role of infectious diseases consultation; a retrospective cohort study

Résultats

861 épisodes (804 patients) : principalement *S. mitis* (40%), *S. pyogenes* (25%)
Avis infectiologique 79%. Mortalité J14 : 8% (4% si avis, 16% en l'absence d'avis)

Facteurs associés à la mortalité	Hazard ratio	IC 95%
Score de Charlson > 4	2,87	1,58-5,22
<i>S. pyogenes</i>	2,54	1,24-5,21
Sepsis	7,48	3,86-14,47
Infection respiratoire basse	2,62	1,42-4,81
Absence de contrôle de la source dans les 48 h	2,62	1,43-4,80
Antibiothérapie appropriée dans les 48 h	0,28	0,14-0,57
Avis infectiologique dans les 48 h	0,29	0,17-0,48

Predictors of mortality of streptococcal bacteremia and the role of infectious diseases consultation; a retrospective cohort study

Conclusions

Le contrôle de la source, une antibiothérapie appropriée, et l'avis infectiologique sont associés à une diminution de la mortalité des patients ayant une bactériémie à Streptocoque

Interprétation / commentaires

- Effectif important de patients, mais étude mono centrique rétrospective
- Les interventions doivent être précoces dans les 48 premières heures
- Rôle de l'avis infectiologique : déterminants d'une meilleure prise en charge ?
- Faisabilité dans le système de soins français actuel ?

Is Short-Course Antibiotic Therapy Suitable for *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infections in Onco-hematology Patients With Febrile Neutropenia? Results of a Multi-institutional Analysis

Objectif

Comparer deux durées d'antibiothérapie pour les bactériémies à *P. aeruginosa* chez des patients d'onco-hématologie : courte (7-11 j) ou longue (12-21 j)

Méthode

→ Cohorte de patients pris en charge dans 2 hôpitaux, Chine

→ Patients adultes, neutropéniques

→ Critère d'évaluation : mortalité ou rechute de la bactériémie à J30, analyse avec score de propension

Is Short-Course Antibiotic Therapy Suitable for *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infections in Onco-hematology Patients With Febrile Neutropenia? Results of a Multi-institutional Analysis

Résultats

434 patients, LAM 58%, LAL 21%. Durée neutropénie 10-11 jours

Antibiothérapie efficace à H48 : 99%. Durées médianes (IQR) : courte 8 (8-10) j, longue 15 (13-18) j

Critère	Durée courte (n=205)	Durée longue (n=205)	P
Mortalité ou rechute à J30	8 (3,9%)	10 (4,9%)	0,979
Rechute à J90	20 (9,8%)	13 (6,3%)	0,139
Récidive fébrile à J7	17 (8,3%)	15 (7,4%)	0,957
Durée de séjour, médiane	32 jours	40 jours	<0,001

Facteurs associés à une évolution clinique défavorable à J30 (multivariée) : souche multi résistante, mucite péri-anale, maladie hématologique en rechute ou réfractaire, absence de sortie de neutropénie

Is Short-Course Antibiotic Therapy Suitable for *Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infections in Onco-hematology Patients With Febrile Neutropenia? Results of a Multi-institutional Analysis.

Conclusions

La durée courte d'antibiothérapie de la bactériémie à *P. aeruginosa* n'est pas associée à une évolution clinique défavorable chez des patients d'onco-hématologie

Interprétation / commentaires

- Effectif important de patients immunodéprimés, population homogène
- Patients sélectionnés : jeunes, sans autre comorbidité, antibiothérapie probabiliste efficace, contrôle de la source de l'infection
- Facteurs à prendre en compte : maladie hématologique contrôlée, sortie de neutropénie

Efficacy of a Clinical Decision Rule to Enable Direct Oral Challenge in Patients With Low-Risk Penicillin Allergy. The PALACE Randomized Clinical Trial

Objectif

Evaluer l'efficacité et la tolérance d'une démarche diagnostique simplifiée pour enlever l'étiquette « allergie à la pénicilline » chez les patients à faible risque (score PEN FAST < 3)

Méthode

→ Essai randomisé en ouvert de non infériorité, Amérique du Nord et Australie

- Groupe intervention : challenge par voie orale
- Groupe contrôle : bilan allergologique complet (prick-tests, tests intradermiques, challenge oral)

→ Critères de jugement :

- Principal : % de patients ayant un test de provocation positif
- Secondaires : faisabilité, sécurité, efficacité

Penicillin Assessment Tools – *FASTer In Practice*



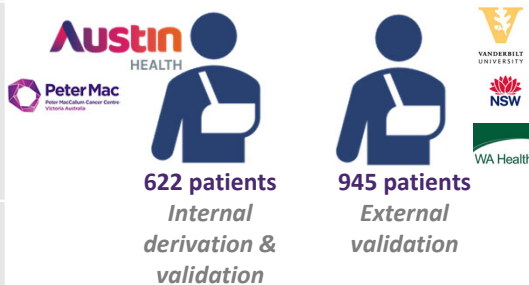
2020

Clinical Decision Rule Desire!

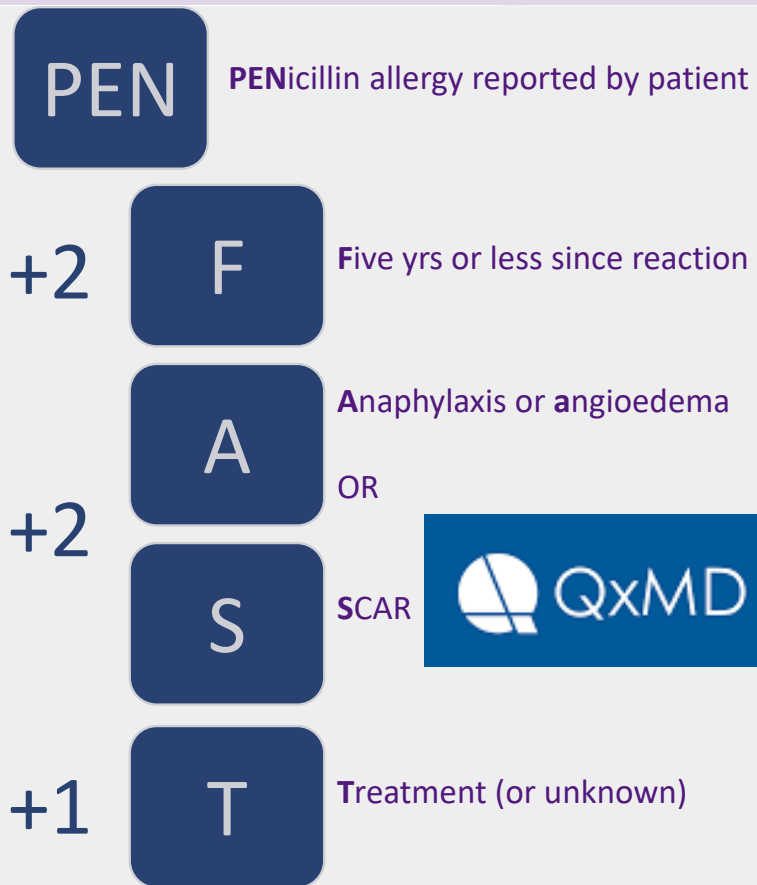
	Derivation	Assessment outcomes	Sens (%)
Chiriac <i>et al.</i> 2019 (France)	Retrospective data - Multivariable logistic regression (n = 1991)	5-point criteria No validated low risk criteria identified	51% 83% NPV
Siew <i>et al.</i> 2019 (United Kingdom)	Retrospective data - Multivariable logistic regression (n = 1092)	Low risk criteria – no anaphylaxis, reaction > 1 year previous, inability to recall index drug	98.4% 80.6% NPV
Stevenson <i>et al.</i> 2020 (AUS)	Retrospective - multivariable logistic regression (n = 447)	Low risk criteria: non-SCAR rash OR rash without angioedema and > 1 year previous	80.6% 97.1% NPV
Sabato <i>et al.</i> 2021 (Europe)	Multivariable logistic regression (n = 410)	1-1-1 criterion – rash within 1 hour after 1 st and regression within 1 day	85% 80% NPV



Predictors, Immunopathogenesis, Prescribing in Antibiotic allergy (2015 – current)



Clinical Decision Rule



Trubiano *et al.* JAMA Intern Med. 2020 May 1;180(5):745

PEN-FAST < 3 : 96.4% NPV

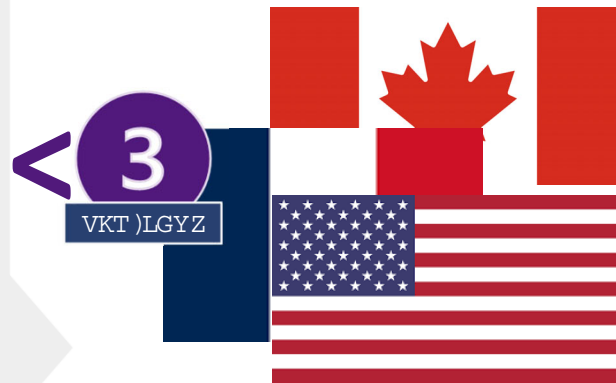
AUC 0.81 (0.75, 0.86); 95% CI 94.1% - 97.8%



Penicillin Assessment Tools: PEN-FAST *In Practice*

Points	Risk
0	< 1%
1-2	5%
3	20%
4	50%

Variable	N (%)
Setting	
Inpatient	141 (22.6)
Age, median (IQR)	60 (48-71)
Phenotypes	
Immediate	268 (43.1)
Delayed	206 (33.1)
SCAR	5 (0.8)
Positive test	58 (9.3)
ICH	347 (55.8)



sj)kj jø TV\

- Piotin *et al.* Ann Allergy Asthma Immunol 2022
- Su *et al.* JAMA Network Open 2023
- Accarino *et al.* AAAAI 2024
- You *et al.* AAAAI 2024
- Ghiordanescu *et al.* JACI In Pract 2024

VKT) LGYZ (V-10?)

soø TV\ .A@G[I .j&

Copaescu *et al.* JAMA Network Open 2022

VKT) LGYZ (V>13: - : /E

VKT) LGYZ j * JUI
Y1: ?5@B5@E sr&qø

Mak *et al.* JACI In Pract 2022; 10(7): 1919

VKT) LGYZ (K9 1>31: /E

q1ø @- : ?5@10 @; .1@-)
8 - /@- 9

Kaur *et al.* Open Forum Infect Dis 2021; 8(1): S137

YKRL) LGYZ (Y1&G??1??

VV\ sl&ø Y1: ? rj&a'
Y<1/ rn&ø

Rose *et al.* JACI In Practice 2024; Aug 3

VKT) LGYZ (I >5@5/ - 8I - >1

VKT) LGYZ .m kj jø
: 13 - @B1

Rose *et al.* Intensive Care Med 2024

VKT) LGYZ (O: < - @51 : @?

j &pø)k&nø YGK >-@1
A@55?5: 3 @; 018- .18

Brayson *et al.* JAC 2023; Saravanabavan *et al.* 2023



Penicillin Assessment Tool – PEN-FAST Evolution

Delayed

PEN-FAST+

< 3

97.1% NPV

Castagna *et al.* Front Allergy 2023; 4:1302567
(n = 27 + 252 - Single French Centre)

Addition of skin rash > 7 days & immediate reaction < 1hr (2 points each)

NPV 97.11% PEN-FAST+ vs.
93.21% PEN-FAST

Self-report

PEN-FA[S]T

< 3

95.6% NPV

Accarino *et al.* JACI 2024; 153 (2): AB241
(1,987 US ADR retrospective self-report Pen allergy)

Excluded "S" as no SCAR tested in the cohort & redefined T as pharmacological or ED

NPV 96.4% PEN-FA[S]T^S & PEN-FAST

Sulfur

SULF-FAST

< 3

95.5% NPV

Waldron *et al.* JAMA Network Open 2023
(n = 116 AUS & 204 US)

Applied PEN-FAST to cohort of sulf allergy patients

AUC 0.86 NPV 98.1% Sensitivity
66.7% specificity 96.4%

Antimicrobial Allergy – Beyond Penicillin

Sulfonamide

DOC evidence: Rose *et al.* JACI IP 2021;
Krantz *et al.* JACI IP 2021

SULF

SULFur allergy reported by patient

+2 **F** Five yrs or less since reaction

+2 **A** Anaphylaxis or angioedema
OR

+2 **S** SCAR

+1 **T** Treatment (or unknown)

Y [RL]LGYZ



3 98.1% NPV
50.9% ICH

Waldron *et al.* JAMA Netw Open. 2023

Cephalosporin

DOC evidence: Sillcox *et al.* JACI IP 2024

CEF

CEFalosporin allergy reported by patient

+2 **F** Five yrs or less since reaction

+2 **A** Anaphylaxis or angioedema
OR

+2 **S** SCAR

+1 **T** Treatment (or unknown)

I(KL)LGYZ



3 95.4% NPV
AUC 0.90

Cox *et al.* Unpublished 2024

Fluoroquinolone

DOC evidence: Krantz *et al.* JACI In Pract 2024

No FLUORO-FAST
(A good thing for AMR!)

Criteria for intradermal skin testing and oral challenge in patients labeled as fluoroquinolone allergic



Matthew S. Krantz, MD^a, Cosby A. Stone, Jr., MD, MPH^a,
Roger Yu, BA^a, Sarah N. Adams, MD^a, and
Elizabeth J. Phillips, MD^{a,b,c,d,e}

Clinical Implications

- For patients who report fluoroquinolone allergy, we suggest that specific restrictive intradermal skin test criteria are useful to identify those with true anaphylaxis as well as those in whom drug challenge can be safely applied.



Consideration for single dose
200-250mg challenges for
non-anaphylactic immediate
histories

Efficacy of a Clinical Decision Rule to Enable Direct Oral Challenge in Patients With Low-Risk Penicillin Allergy. The PALACE Randomized Clinical Trial



Calculator
About
References

☆ < PEN-FAST - Penicillin Allergy Risk Tool

Clinical decision rule for point-of-care risk assessment of patient-reported penicillin allergies.

Questions

1. PEN - Penicillin allergy reported by patient	Yes
2. F - Five years or less since reaction	No
3. A - Anaphylaxis or angioedema	No
4. S - Severe cutaneous adverse reaction	No
5. T - Treatment required for reaction	No

About

The PEN-FAST penicillin allergy clinical decision rule enables point-of-care risk assessment of patient-reported penicillin allergies. It requires three clinical criteria:

- Time (five years or less) from penicillin allergy episode (2 points)
- Phenotype (anaphylaxis/angioedema OR SCAR) (2 points)
- Treatment required for penicillin allergy episode (1 point)

The risk of a positive penicillin allergy test can be accurately predicted from these criteria:

- 0 points - Very low risk of positive penicillin allergy test <1%
- 1-2 points - Low risk of positive penicillin allergy test 5%
- 3 points - Moderate risk of positive penicillin allergy test 20%
- 4 points - High risk of positive penicillin allergy test 50%

Results ☆ Save 📄 Copy Results

Score

0

Risk

Very low risk

Assessment

Your patient has a <1% chance of a positive penicillin allergy test (<1 in 100).

Efficacy of a Clinical Decision Rule to Enable Direct Oral Challenge in Patients With Low-Risk Penicillin Allergy. The PALACE Randomized Clinical Trial

Résultats

643 patients éligibles, 446 inclus (69%)

Score PEN-FAST : 0 = 152 patients (34%); 1 = 209 patients (47%)

Critère	Intervention n=187	Contrôle n=190	
Test de provocation positif	1 (0,5%)	1 (0,5%)	Différence 0,008% (-1,22; +1,24)
Effets indésirables (EI)	20 (10,6%)	21 (11%)	RR 0,97 (0,54-1,73)
EI immuno-allergiques	9 (4,8%)	10 (5,2%)	Différence -0,45% (-4,87; +3,96)
Désétiquetage allergie	186 (99,5%)	186 (97,9%)	Différence 1,57% (-0,72; +3,86)

Efficacy of a Clinical Decision Rule to Enable Direct Oral Challenge in Patients With Low-Risk Penicillin Allergy. The PALACE Randomized Clinical Trial

Conclusions

Chez les patients à faible risque de réintroduction, il est possible de recourir directement à un test de provocation orale sans réaliser au préalable de tests allergologiques. Cette démarche permet de retirer l'étiquette allergique dans la grande majorité des cas

Interprétation / commentaires

- « Hot topic » du BUA
- Etude randomisée
- Simplification de la démarche diagnostique
- Population sélectionnée : allergie ancienne (> 10 ans : 91%), non immédiate (89%)
- Pourrait s'appliquer aux patients immunodéprimés (1 patient sur 5 dans cette étude)

Stewardship Prompts to Improve Antibiotic Selection for Pneumonia. The INSPIRE Randomized Clinical Trial

Objectif

Evaluer l'impact d'un logiciel d'aide à la prescription (LAP) sur la qualité de l'antibiothérapie probabiliste des pneumonies chez les patients hospitalisés

Méthode

→ Essai randomisé multicentrique en cluster, 59 hôpitaux des Etats-Unis, pneumonies hors USI

- Groupe intervention : activation LAP si prescription initiale de vancomycine, céfépime ou carbapénème; alerte prescripteur si risque d'infection BMR ou à *P. aeruginosa* < 10%
- Groupe contrôle : programme classique de BUA (éducation/audits/feedbacks)

→ Critères de jugement :

- Principal : nombre de jours de traitement par l'un ou plusieurs des 3 antibiotiques ciblés
- Secondaires : impact clinique (durée de séjour, transfert en USI)

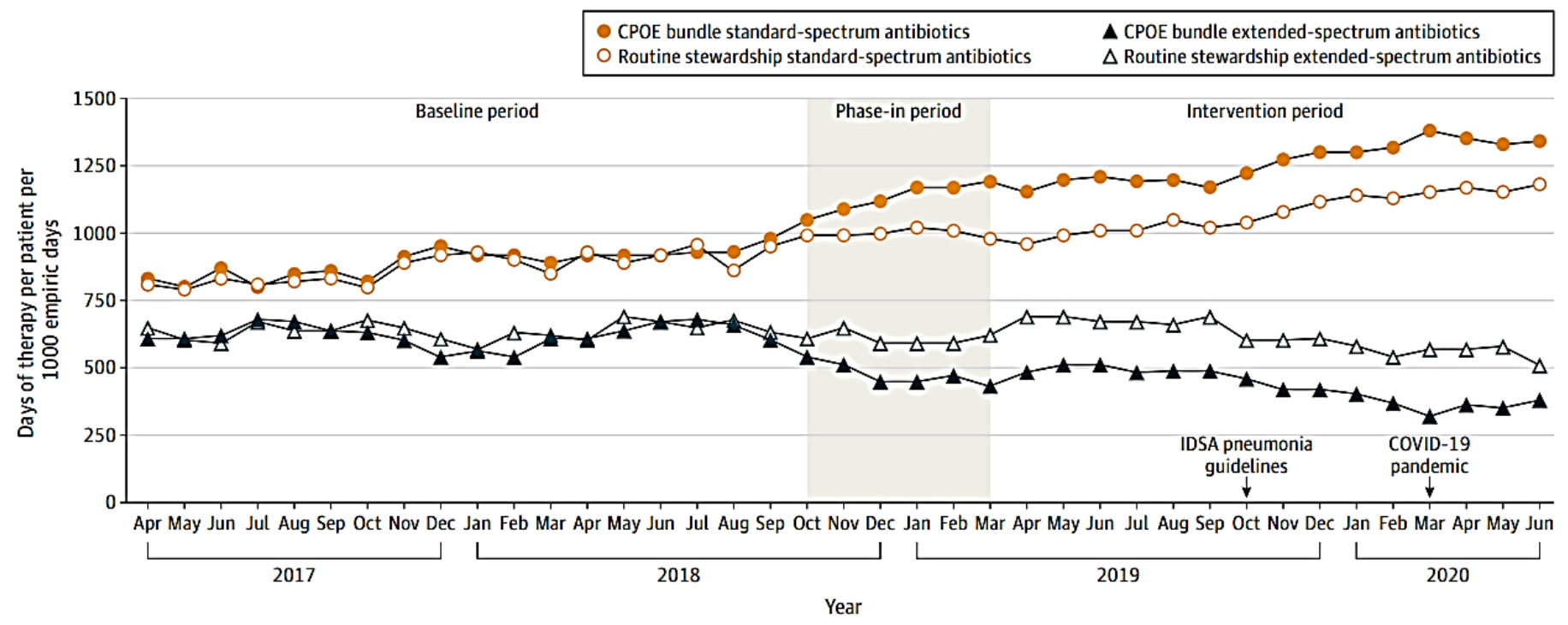
Stewardship Prompts to Improve Antibiotic Selection for Pneumonia. The INSPIRE Randomized Clinical Trial

Résultats

Période observationnelle 18 mois, 51671 patients; période interventionnelle 15 mois, 44780 patients

Figure 2. Monthly Empiric Extended- and Standard-Spectrum Antibiotic Days of Therapy in the Computerized Provider Order Entry (CPOE) Bundle vs Routine Stewardship Across the Baseline and Intervention Periods

A Extended and standard-spectrum empiric days of therapy in patients with pneumonia



Stewardship Prompts to Improve Antibiotic Selection for Pneumonia. The INSPIRE Randomized Clinical Trial

Résultats

Critère	LAP		Contrôle		RR (IC95%)
	Observation n=26640	Intervention n=22782	Observation n=25031	Intervention n=21998	
ATB large spectre (N/1000 jours)	613,9	428,5	633	615,2	0,72 (0,66-0,78)
% de patients sous ATB large spectre	50,1	38,9%	51,5%	50,1%	
Durée de séjour, moy. ± SD (j)	6,9 (6,4)	7,1 (6,9)	6,9 (5,8)	6,8 (5,9)	0,96 (0,91-1,01)
Délai transfert en USI, moy. ± SD (h)	6,6 (5,4)	7,1 (5,9)	6,7 (5,6)	6,5 (5,2)	1,04 (0,89-1,21)

Stewardship Prompts to Improve Antibiotic Selection for Pneumonia. The INSPIRE Randomized Clinical Trial

Conclusions

Chez les patients hospitalisés, à faible risque de pneumonie à BMR ou à *P. aeruginosa*, l'utilisation du LAP permet de réduire les antibiothérapies probabilistes à spectre large, et sans impact clinique négatif

Interprétation / commentaires

- Effectif important de patients, méthodologie rigoureuse
- Initiation de l'antibiothérapie probabiliste : difficile à maîtriser par les programmes de BUA
- La majorité des patients est classée à faible risque par le LAP (96%), mais 1 patient sur 2 reçoit une antibiothérapie à spectre large dans la période observationnelle
- 1^{ère} réserve : pratiques nord-américaines
- 2^{ème} réserve : 50 paramètres utilisés dans l'algorithme, système informatique commun à tous les hôpitaux ...

Efficacy and safety of an early oral switch in low-risk *Staphylococcus aureus* bloodstream infection (SABATO): an international, open-label, parallel-group, randomised, controlled, non-inferiority trial

Objectif

Evaluer l'efficacité du relais antibiotique oral dans le traitement de la bactériémie à *S. aureus*

Méthode

- ➔ Etude randomisée multicentrique en ouvert de non infériorité; Allemagne, Espagne, France et Pays Bas
- ➔ Patients ayant une bactériémie à faible risque de complications et recevant une antibiothérapie iv depuis 5-7 jours, infection contrôlée
- ➔ Randomisés en 2 groupes : relais oral ou poursuite du traitement iv; durée 14 jours
- ➔ Critère d'évaluation à J90 : mortalité attribuable ou rechute ou complication

Efficacy and safety of an early oral switch in low-risk *Staphylococcus aureus* bloodstream infection (SABATO): an international, open-label, parallel-group, randomised, controlled, non-inferiority trial

Résultats

213 patients inclus. SAMS majoritaires (92,5%). Principales portes d'entrée : infection cathéter veineux (67%) ou infection peau/tissus mous (22%). Relais oral : clindamycine ou cotrimoxazole

	Relais oral (n=108)*	Traitement iv (n=105)	Différence (IC95%)
Critère composite	13%	12%	0,7 (-7,8 ; 9,1)
Foyer septique	5%	8%	-3,0 (-10,4 ; 4,4)
Rechute de la bactériémie	3%	4%	-1,0 (-6,8 ; 4,7)
Mortalité attribuable	2%	0	1,9 (-1,6 ; 5,3)

*Relais oral :

- Durée de séjour plus courte : 12 vs. 16 jours, $P=0,043$
- Moins de complications du traitement iv : 9% vs. 17%

Efficacy and safety of an early oral switch in low-risk *Staphylococcus aureus* bloodstream infection (SABATO): an international, open-label, parallel-group, randomised, controlled, non-inferiority trial

Conclusions

Chez des patients à faible risque de complications et ayant une infection contrôlée, le relais oral après 5-7 jours d'antibiothérapie intraveineuse efficace n'est pas inférieur à la poursuite du traitement intraveineux

Interprétation / commentaires

- Résultats très attendus
- Patients sélectionnés : antibiothérapie précoce, contrôle de la source, hémocultures rapidement négatives, immunocompétents, pas de prothèse cardiaque ou valvulaire, ...
- Peu d'infections à SARM
- Ces patients représentent une faible proportion des patients de la vraie vie (213 patients inclus parmi les 5063 patients potentiellement éligibles)
- Les recommandations internationales devraient clarifier la prise en charge des patients les plus complexes

Effects of a multimodal intervention in primary care to reduce second line antibiotic prescriptions for urinary tract infections in women: parallel, cluster randomised, controlled trial

Objectif

Améliorer la qualité de la prescription antibiotique des infections urinaires prises en charge en soins primaires

Méthode

→ Essai randomisé en cluster, MG, Allemagne

→ Infections urinaires non compliquées de la femme

→ Intervention : recommandations, données de consommation avec comparaison, avis téléphoniques

→ Objectif principal : prescriptions antibiotiques 2^{ème} ligne (autres que triméthoprime, pivmécillinam, nitrofurantoïne)

Effects of a multimodal intervention in primary care to reduce second line antibiotic prescriptions for urinary tract infections in women: parallel, cluster randomised, controlled trial

Résultats

110 cabinets de MG, 10 323 épisodes d'IU

	Intervention (n=57)	Contrôle (n=53)	Différence
% antibiotiques 2 ^{ème} ligne			
Avant intervention	27	31	
A 12 mois	19	35	-0,13 (-0,21 ; -0,06); p<0,0001
% prescriptions antibiotiques à 12 mois (1 ^{ère} et 2 ^{ème} ligne)	74	80	-0,08 (-0,15 ; -0,02); p<0,029
% admission à l'hôpital	0,2%	0,2%	p=0,88
% pyélonéphrite	0,17%	0,18%	p=0,85
% rechute infection urinaire	12%	17%	p<0,001

Effects of a multimodal intervention in primary care to reduce second line antibiotic prescriptions for urinary tract infections in women: parallel, cluster randomised, controlled trial

Conclusions

L'intervention multimodale s'associe à une réduction des prescriptions d'antibiotiques de 2ème ligne, sans augmentation des complications infectieuses, et avec moins de rechutes des infections urinaires

Interprétation / commentaires

- Méthodologie rigoureuse
- Impact sur les prescriptions de FQ et de cotrimoxazole (↑ fosfomycine et pivmécillinam)
- Effet plus marqué pour les MG « gros » prescripteurs
- ↓ rechutes dans le groupe intervention : effet sur le microbiote, l'antibiorésistance ?
- Place des antibiogrammes ciblés ?

Neurological burden and outcomes of excessive β -lactam serum concentrations of critically ill septic patients: a prospective cohort study

Objectif

Evaluer les conséquences cliniques des concentrations plasmatiques excessives de β -lactamines chez les patients admis en soins intensifs

Méthode et Résultats

Cohorte prospective mono-centrique, CHU, France. Surdosage > objectifs SFPT/SFAR.

119 patients. 1/3 en surdosage.

Toxicité neurologique 75% vs 33% ($p < 0,001$)

Durée VM 14 vs 6 j ($p=0,028$); durée hospitalisation 17 vs 9 j ($p < 0,001$)

Conclusions

Une concentration excessive de β -Lactamine est associée à un sur risque de toxicité neurologique et à des conséquences négatives pour la prise en charge des patients en soins intensifs

Infectious Diseases Consultation Associated With Reduced Mortality in Gram-Negative Bacteremia

Objectif

Evaluer l'impact sur la prise en charge des patients ayant une bactériémie à BGN

Méthode et Résultats

Etude observationnelle rétrospective multi centrique, Etats Unis

4861 épisodes, avis 58%

Mortalité à J30 : 14,5% (avec avis 12%; sans avis 17%)

HR : 0,60 (0,47-0,77)

Conclusions

L'avis infectiologique est associé à une réduction de 40% de la mortalité des patients ayant une bactériémie à BGN

Continuous vs Intermittent Meropenem Administration in Critically Ill Patients With Sepsis The MERCY Randomized Clinical Trial

Objectif

Déterminer si l'administration continue du méropénème réduit la mortalité et l'émergence de résistance comparé à une administration intermittente

Méthode

→ Essai contrôlé randomisé en double aveugle multicentrique international (Croatie, Italie, Kazakhstan, Russie)

→ Malades admis en USI pour sepsis ou choc septique

→ Méropénème 3g/j « *générique produit par Aurobindo Pharma, (qui possède la plus longue stabilité après reconstitution)* »

Administration continue (pas d'administration prolongée) versus intermittente (1g/8h en 30-60mn)

→ Critère d'évaluation composite : mortalité et émergence de résistance

Continuous vs Intermittent Meropenem Administration in Critically Ill Patients With Sepsis The MERCY Randomized Clinical Trial

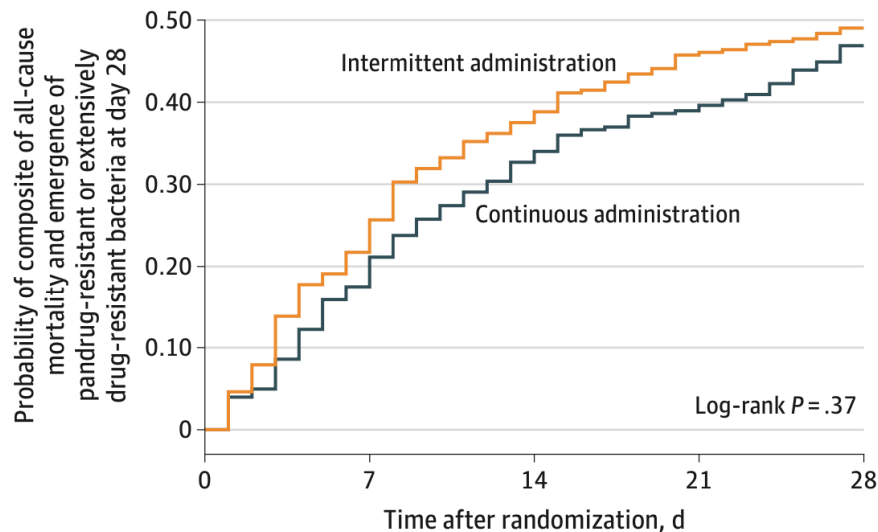
Résultats

607 malades inclus (61% étaient en choc septique).

Infection a été microbiologiquement documentée : 2/3 des malades.

Principaux BGN : *Klebsiella sp* (29%), *Pseudomonas sp* (20%), *E. coli* (18%), *Acinetobacter sp* (11%).

A Composite primary outcome



No. at risk	0	7	14	21	28
Continuous administration	303	250	204	185	161
Intermittent administration	304	238	190	165	155

Entre les bras administration continue et discontinue :

- pas de différence sur la survenue du critère principal (composite) 142/303 (47%) vs 149/304 (49%) p=0.60
- Pas de différence de mortalité à J28 (42% dans les 2 groupes)

Conclusions

Les auteurs concluent que, en comparaison avec une administration intermittente, l'administration continue de méropénème n'améliorait pas un critère composite chez les malades graves (mortalité et émergence de multirésistance).

Interprétation / commentaires

→ ECR de bonne méthodologie expérimentale. Effectif conséquent.

→ La dose de 3g/24h semble faible, en particulier pour le traitement des infections à *Pseudomonas* et *Acinetobacter* qui représentent 1/3 des bactéries isolées dans cet essai. **et 3 à 6g / 24h ?!**

→ Il n'y a aucune information sur les modalités d'administration du méropénème en continu, sachant que sa stabilité n'est pas garantie au-delà de 8h après dilution dans le solvant approprié.

Ce travail ne permet pas de disqualifier la recommandation d'administrer le méropénème en perfusion prolongée de 3 à 8 heures toutes les 8 heures en cas de nécessité d'optimiser son activité.

Il alimente cependant légitimement le doute, d'autant que certains éléments PKPD sont en faveur d'un effet concentration dans l'efficacité de carbapénèmes.

Prolonged versus intermittent β -lactam infusion in sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Objectif

Évaluer le bénéfice clinique de l'administration prolongée des β lactamines

Méthode

→ Méta-analyse d'essais contrôlés randomisés (ECR)

→ Malades admis en USI pour sepsis ou choc septique (définition sepsis 2 & 3)

→ Administration continue ou prolongée (>1h) versus intermittente (<1h)

→ Critère d'évaluation : mortalité, succès clinique, succès microbiologique, tolérance

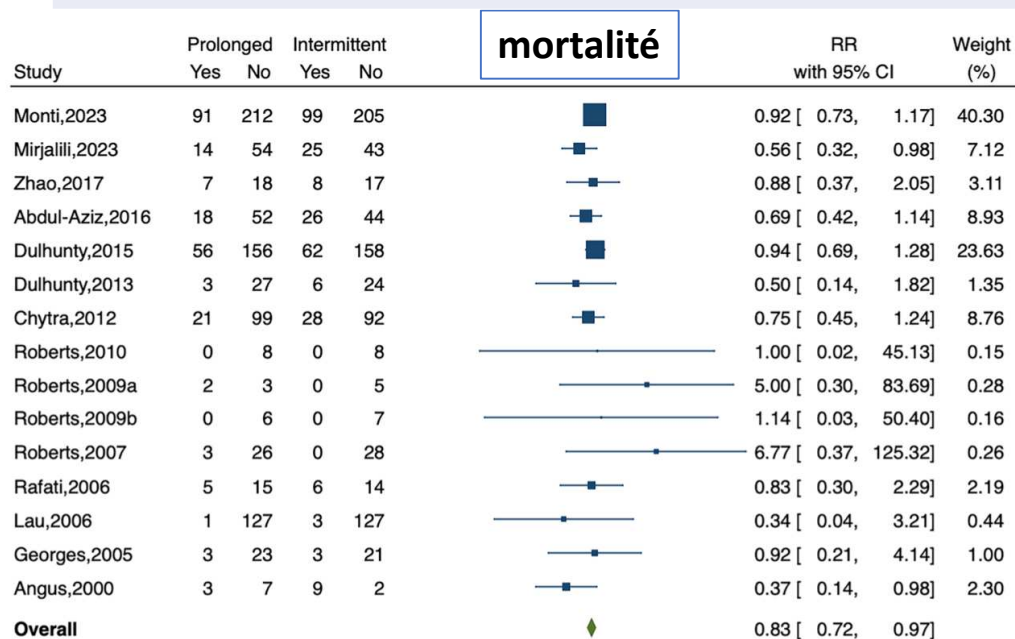
Prolonged versus intermittent β -lactam infusion in sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Résultats

15 ECR totalisant 2130 malades ont été inclus dans l'analyse.

Les pathologies étaient principalement des sepsis et/ou bactériémies à bacille à Gram négatif (BGN).

3 des ECR concernaient des céphalosporines, 4 des carbapénèmes, 5 des pénicillines, et 3 plusieurs Blactamines.



Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$, $I^2 = 0.00\%$, $H^2 = 1.00$

Test of $\theta_1 = \theta_2$: $Q(14) = 11.36$, $p = 0.66$

Test of $\theta = 0$: $z = -2.40$, $p = 0.02$

1/32 1/4 2 16

En comparaison à l'administration intermittente, l'administration prolongées de β lactamine:

- Réduisait significativement la mortalité (RR 0.83 ; IC95% 0.72-0.97 ; $p < 0.02$)
- Améliorait le taux de succès clinique (RR 1.16 ; IC95% 1.03-1.31 ; $p < 0.02$)
- Les taux de succès microbiologiques n'étaient pas différents

Conclusions

Les auteurs concluent qu'en comparaison avec l'administration continue, l'administration prolongée ou continue de β lactamine réduit significativement la mortalité et améliore le succès clinique chez les malades en sepsis.

Interprétation / commentaires

→ Aucun ECR publié n'a pu montrer d'avantage clinique à l'administration prolongée ou continue des β lactamines.

→ réduction de 17% de la mortalité chez les malades en sepsis traités par administration prolongée ou continue de β lactamine.

→ Ces données viennent appuyer les recommandations d'administrer préférentiellement les β lactamines selon ces modalités chez les malades graves ou ayant des infections difficiles à traiter pour des raisons microbiologiques ou de diffusion tissulaire.

→ Les modélisations montrent toutes un bénéfice pharmacodynamique à l'administration continue des β lactamines.

Individualised, short-course antibiotic treatment versus usual long-course treatment for ventilator-associated pneumonia (REGARD-VAP): a multicentre, individually randomised, open-label, non-inferiority trial

Objectif

Établir si un traitement court individualisé était non inférieur à un traitement usuel

Méthode

Essai multicentrique international randomisé ouvert. Malade avec diagnostic de PAVM

Évaluation à 48h. Si résolution de la fièvre et stabilité hémodynamique : randomisation

- Bras court individualisé : ≤ 7 j (jusqu'à 3-5j)
- Bras classique : ≥ 8 j

Pour chaque bras, durée selon décision clinique

Critère d'évaluation composite à J60 : mortalité et récidence

Individualised, short-course antibiotic treatment versus usual long-course treatment for ventilator-associated pneumonia (REGARD-VAP): a multicentre, individually randomised, open-label, non-inferiority trial

Résultats

461 malades inclus (bras court 232, bras classique 229). Populations comparables

491 bactéries ont été isolées de 320 malades :

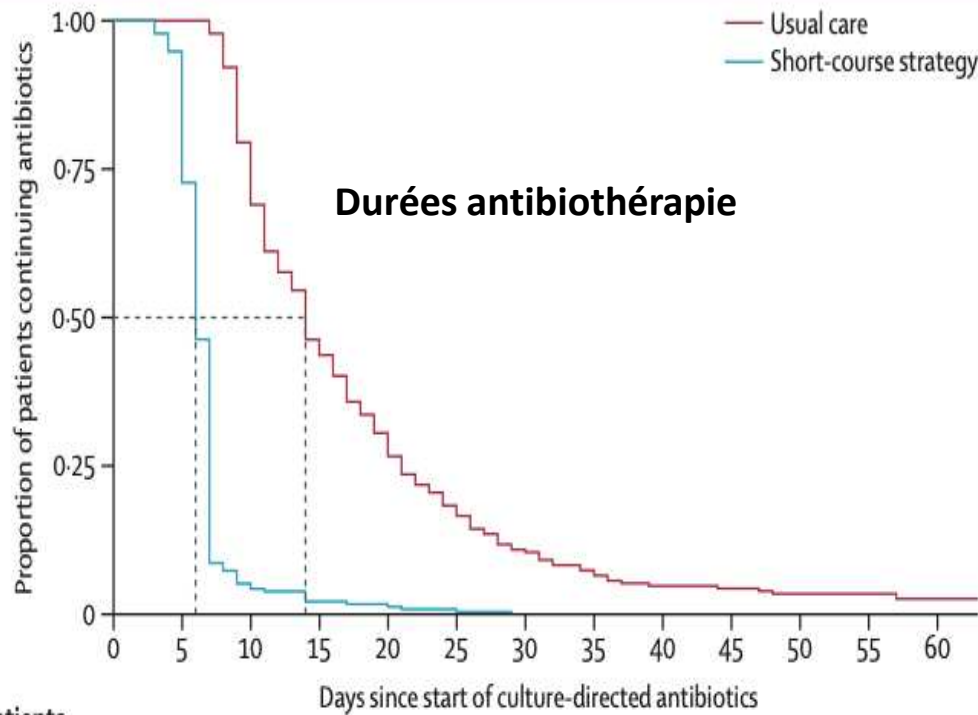
BGN : 460 (94%)

BGN non fermentants : 258 (53%)

BGN carbapénèmes R : 165 (34%) (dont *Acinetobacter* spp, *Pseudomonas* spp, and Enterobacterales)

Individualised, short-course antibiotic treatment versus usual long-course treatment for ventilator-associated pneumonia (REGARD-VAP): a multicentre, individually randomised, open-label, non-inferiority trial

Résultats



Number of patients continuing antibiotics

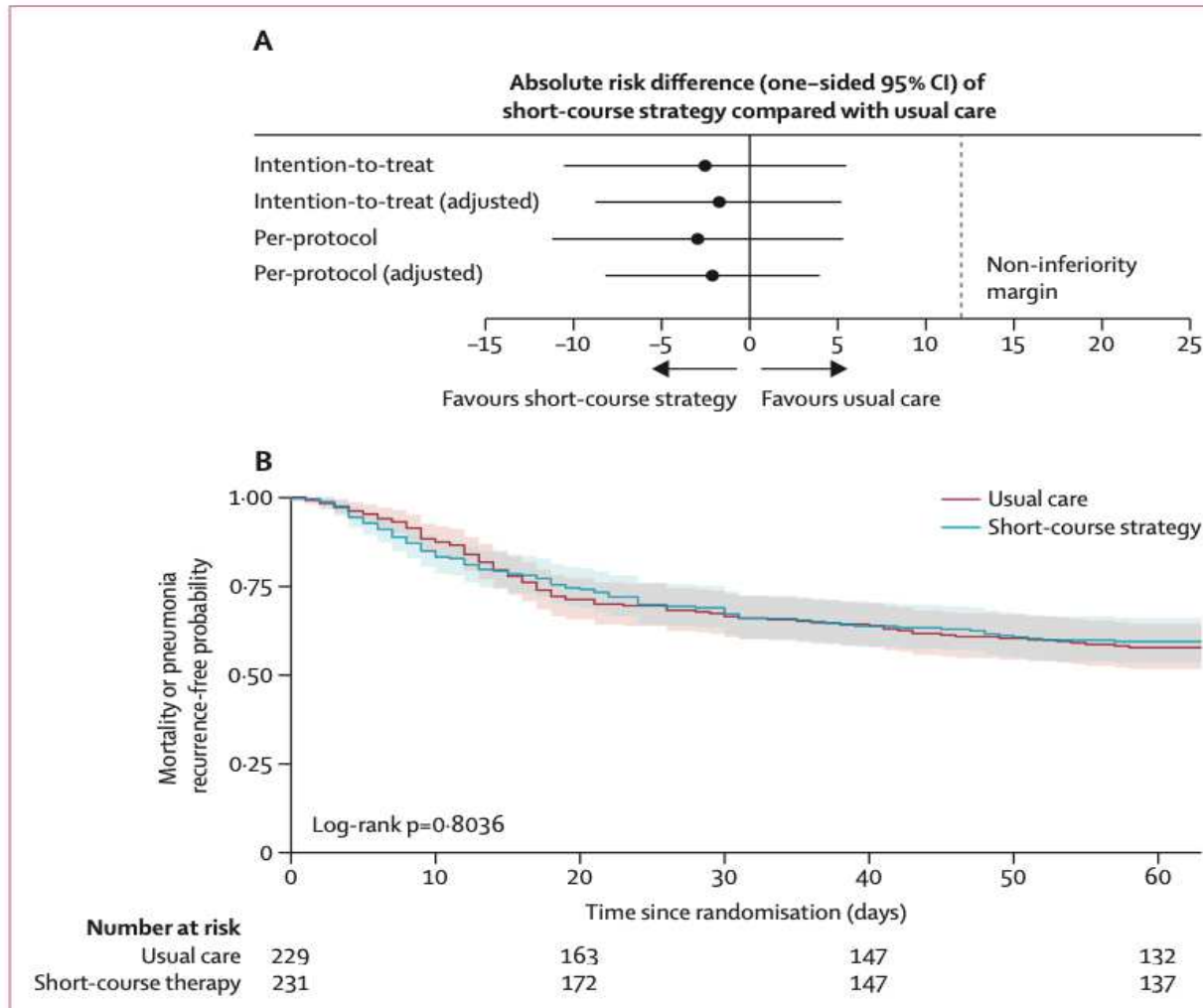
Usual care	229	70	11	6
Short-course therapy	231	4	0	0

	Durée médiane de traitement
Bras court individualisé	6j
Bras classique	14j

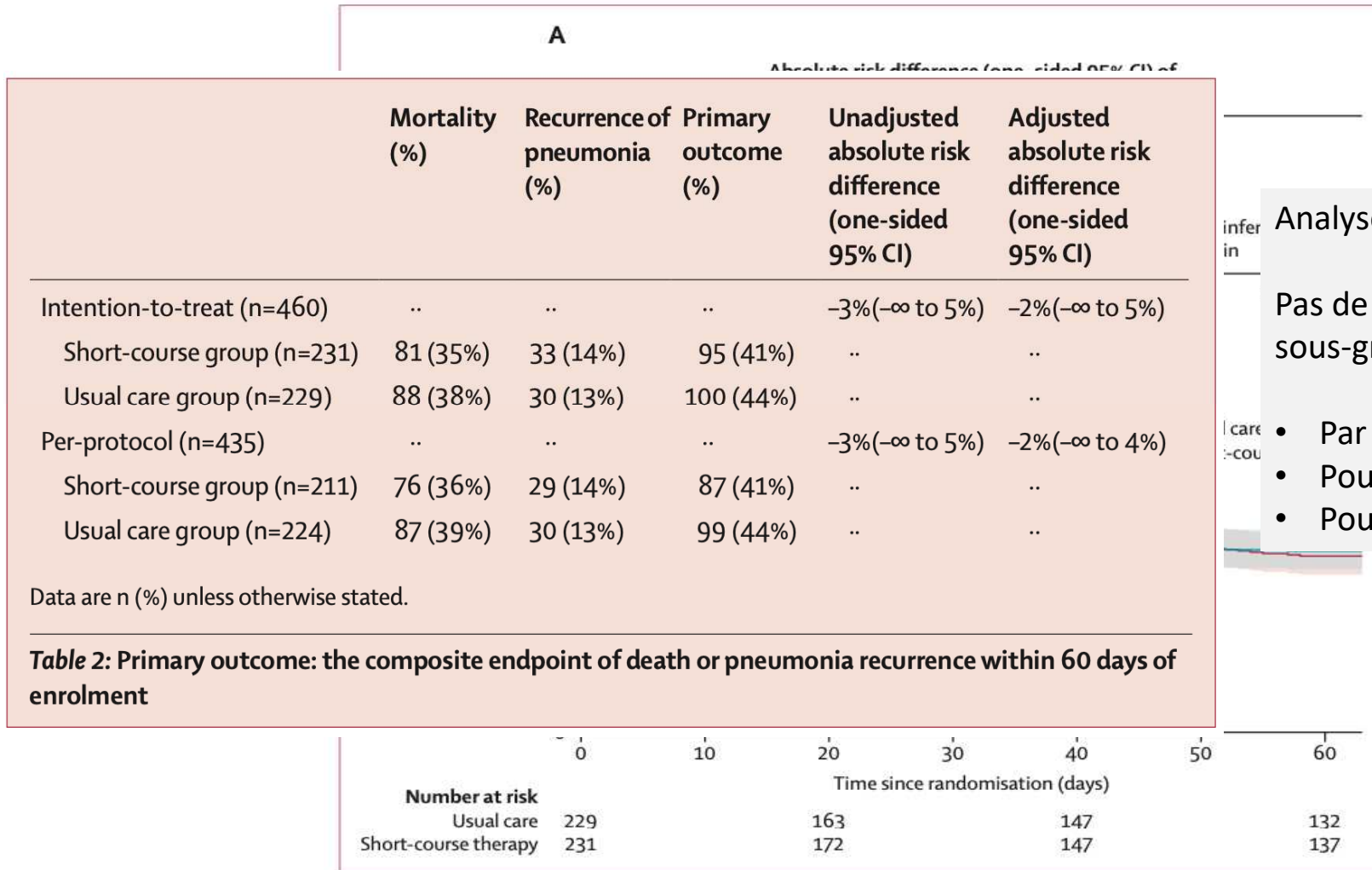
Individualised, short-course antibiotic treatment versus usual long-course treatment for ventilator-associated pneumonia (REGARD-VAP): a multicentre, individually randomised, open-label, non-inferiority trial

Résultats

Critère Composite Mortalité + récidence



Individualised, short-course antibiotic treatment versus usual long-course treatment for ventilator-associated pneumonia (REGARD-VAP): a multicentre, individually randomised, open-label, non-inferiority trial



Analyse de sous-groupes

Pas de différence au sein des sous-groupes :

- Par pays
- Pour les BGN non fermentants
- Pour les BGN carba R

Individualised, short-course antibiotic treatment versus usual long-course treatment for ventilator-associated pneumonia (REGARD-VAP): a multicentre, individually randomised, open-label, non-inferiority trial

Conclusions

Pour les PAVM, une durée de traitement courte, basée sur les critères de fièvre et stabilité hémodynamique à 48h, n'est pas inférieure à une durée plus longue d'antibiothérapie sur les critères de mortalité et récurrence

Interprétation / commentaires

Beaucoup de BGN non fermentants ont été inclus

La durée moyenne de 15 j dans le bras « classique » correspond vraisemblablement à la vraie vie

Impact of hypoalbuminemia on clinical outcomes among patients with obesity treated with ceftriaxone

Etude rétrospective ayant inclus des adultes ayant un BMI > 40 kg/m² ceftriaxone 2g / 12h. L'analyse a été faite en utilisant un score de propension
137 malades inclus (60% USI)

Résultats

La fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 95 %

En analyse pondérée par un score de propension, chez les malades avec une albuminémie ≤25g/L comparés aux malades sans hypoalbuminémie :

- Les succès cliniques étaient moins fréquents : 77.8% vs 91.2% (p=0.038)
- Les décès à J30 étaient plus fréquents : 13.7% vs 0% (p<0.001)
- Les taux de réadmissions étaient plus fréquents 31.6% vs 12% (p=0.008)

Les auteurs concluent que l'hypoalbuminémie était associée à des taux de succès clinique inférieurs et à une surmortalité parmi les malades graves et obèses traités par ceftriaxone 2g / 12h.



Questions ?

Merci de votre attention