



37^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse

Lundi 18 et mardi 19 décembre 2017
Palais des Congrès de Paris

Réduire les durées d'antibiothérapie : Quel rationnel ?

Rémy Gauzit

Equipe mobile transversale d'infectiologie

Unité de réanimation thoracique

CHU Cochin - Paris V



37^{ème} Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-Infectieuse

Lundi 18 et mardi 19 décembre 2017
Palais des Congrès de Paris

Déclaration des liens d'intérêts 2012 – 2017

Rémy Gauzit

- **Intervenant au titre d'orateur**

Janssen-Cilag, MSD, Sanofi-Aventis, Bayer,
Astra-Zeneca, Novartis, Eumédica

- **Participation à des groupes de travail**

Janssen-Cilag, MSD, Sanofi-Aventis, Astellas,
Astra-Zeneca, Eumédica, Pfizer

- **Invitation congrès/journées scientifiques**

Janssen-Cilag, MSD, Sanofi-Aventis, Astellas,
Pfizer, Astra-Zeneca, Eumédica

Contexte

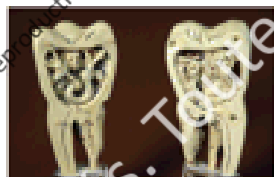
- Durées de traitement dans les recommandations :
 - hétérogénéité des situations
 - généralement : 7 à 14 jours, 14 à 21 jours...
 - le plus souvent avis d'expert
- « Absence » d'études randomisées évaluant 2 durées de traitement pour un même ATB
- Idées fausses: « un traitement trop court, augmente le risque de résistances bactériennes »
- France ≈ Champion d'Europe de la consommation
- Emergence plus que préoccupante des résistances bactériennes



Les durées de prescription devront être les plus courtes possibles, comme le rappelle la HAS dans la fiche mémo « Principes généraux et conseils de prescription des antibiotiques en premier recours ». Le groupe de travail recommande d'inscrire une durée unique de prescription, en supprimant la borne haute dans les fourchettes de prescription. Ainsi, les recommandations ne présenteraient plus une durée de traitement comprise entre 7 et 10 jours, mais uniquement de 7 jours.

Rapporteurs : Dr Jean CARLET et Pierre LE COZ

Juin 2015



ANTIMICROBIAL RESISTANCE

INVITED ARTICLE

George M. Eliopoulos, Section Editor

Strategies for Reduction in Duration of Antibiotic Use in Hospitalized Patients

Yoshiro Hayashi^{1,2} and David L. Paterson^{1,3}

¹The University of Queensland, Centre for Clinical Research, Brisbane, ²Department of Intensive Care Medicine, Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, and ³Department of Infectious Diseases, Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Australia

The Maxwell Finland Lecture: For the Duration— Rational Antibiotic Administration in an Era of Antimicrobial Resistance and *Clostridium difficile*

Louis B. Rice

Medical Service, Louis Stokes Cleveland Veterans Affairs Medical Center, and Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio

Antimicrobial resistance is frequently associated with clinical use of antibiotics. This close association suggests that efforts to manage our use of these potent agents can have an impact on the prevalence of resistance. Unfortunately, one size does not fit all when considering the response of bacterial pathogens to antimicrobial exposure. Measures that may prevent resistance in some species (such as using multiple antibiotics to treat tuberculosis) may exacerbate the problem of resistance in others (such as *Pseudomonas aeruginosa* or *Acinetobacter baumannii*). The simplest approach is to use fewer antibiotics and thereby apply less selective pressure to the prevalent flora. Among available strategies to reduce use, reductions in length of antimicrobial regimens are the safest and are likely to be the most palatable to practicing clinicians. Studies are urgently needed to define minimal lengths of therapy to ensure that efforts at reduced use are safe and effective.

Bénéfices attendus

- Diminution de la prévalence des événements indésirables dont infections à *Clostridium difficile*
- Amélioration de l'observance
- Réduction du coût des traitements
- Moindre impact sur la microbiote et « prévention » de la sélection des résistances bactériennes

Le dilemme

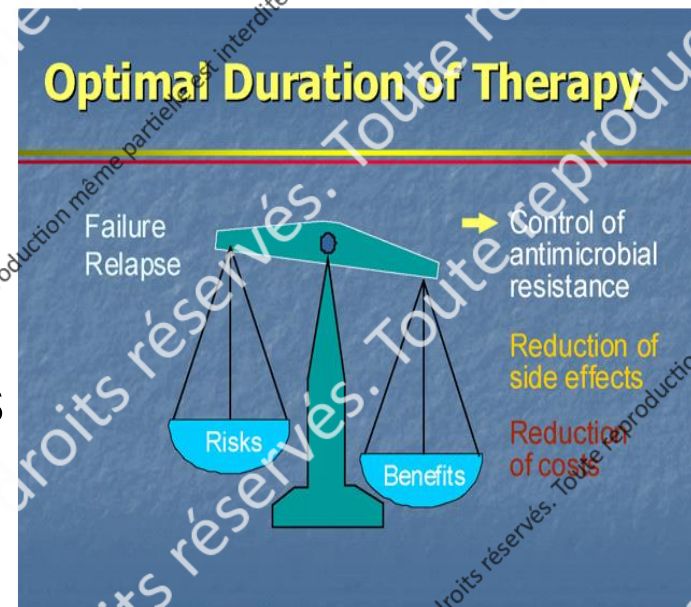
- Trop court : risque de reprise/récidive de l'infection à l'arrêt du traitement.

Pré-requis
Pas de perte d'efficacité

- Trop long :
 - risque de sélection de résistances

Individuel
Collectif

- ↗ effets secondaire
- ↗ des coûts (plus très vrai...)

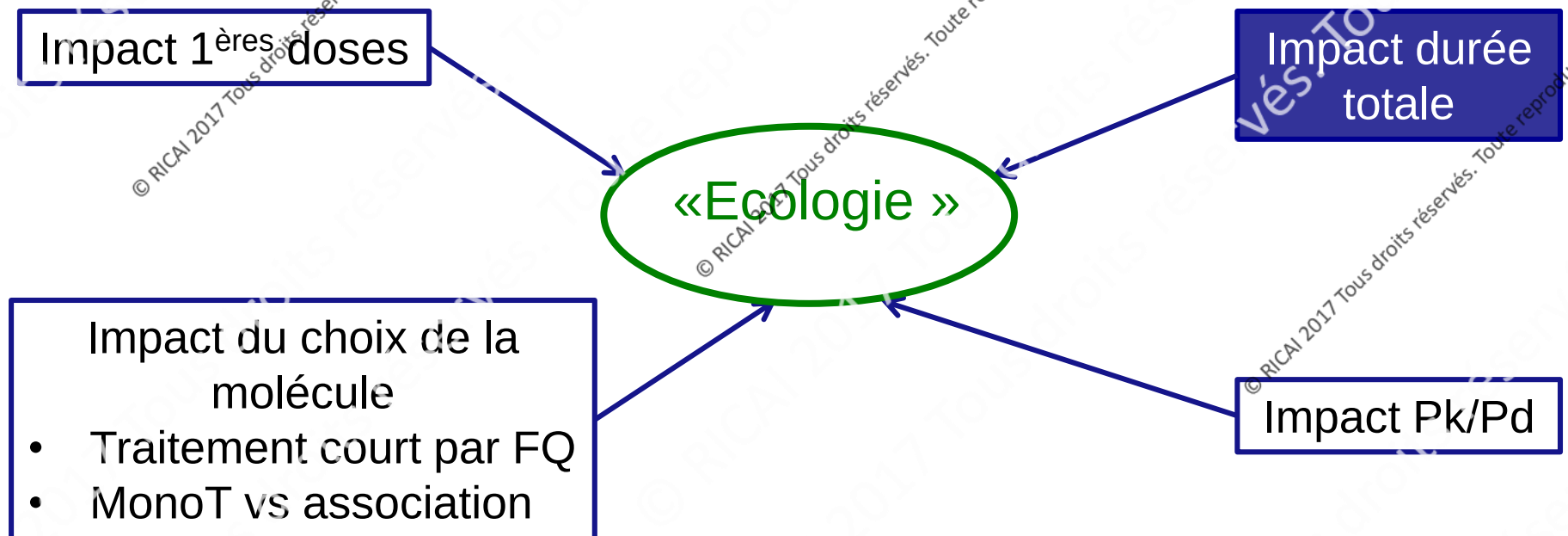


Autant la relation consommation ATB/émergence de résistances est « démontrée » :

- à l'échelon individuelle
- à l'échelon collectif

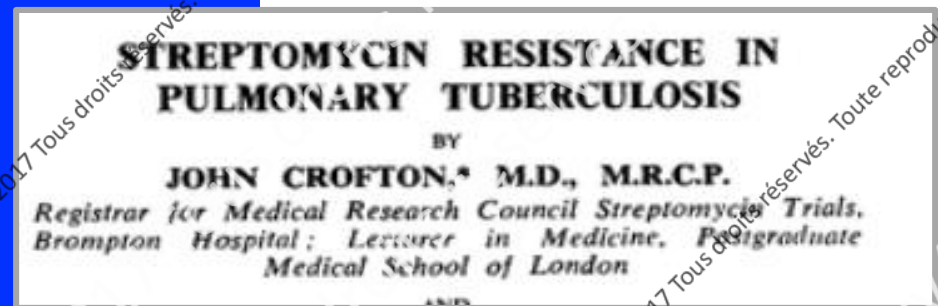
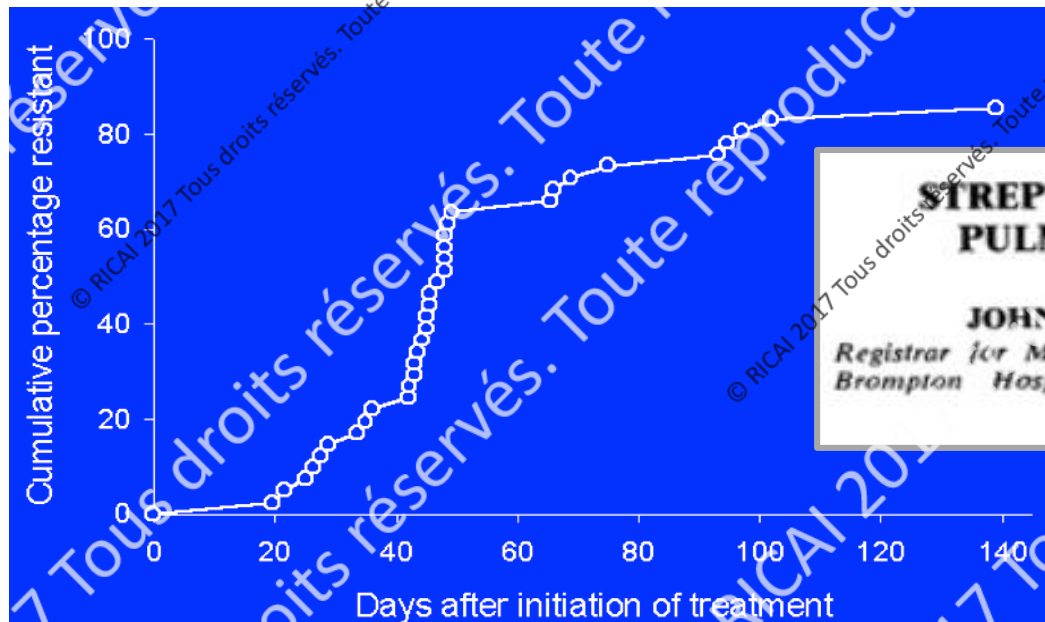
Pour la relation *durée de traitement*/émergence de résistances... c'est plus compliquée...

- Pas/peu de données cliniques
- Nombreux facteurs « confondants »



Relation durée de traitement et émergence de la résistance

- Il y a 70 ans : méningites tuberculeuses 100 % mortalité
- 1947 : 1^{ers} essais de la streptomycine
 - miracle des premiers patients qui « ressuscitent »
 - MAIS rechute rapide chez la plupart d'entre eux



Crofton JW BMJ 1948; 2 : 1009

Changing Patterns of Plasmid-Mediated Drug Resistance During Tetracycline Therapy

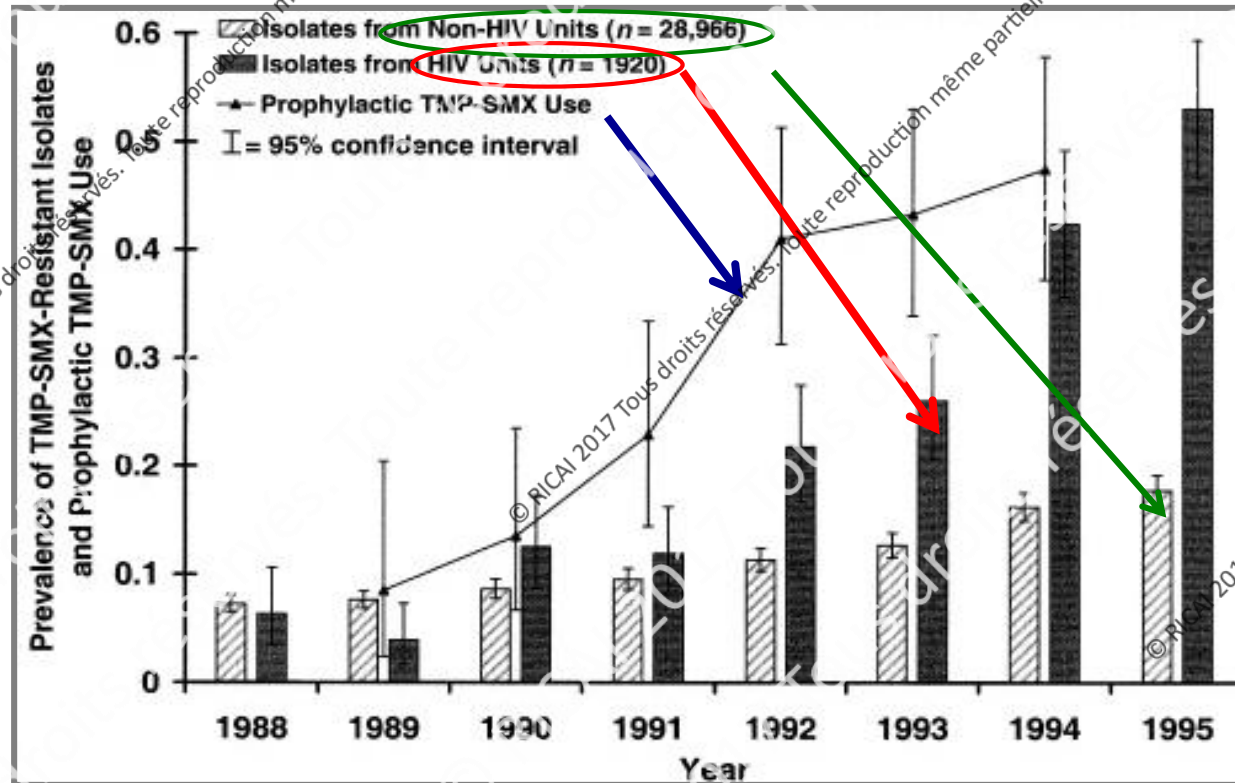
- Patients traités pour acné par tétracycline
- Sélection dans la flore fécale de *E. coli* porteurs de résistances plasmidiques

Durée de traitement	% tetra-R	% > 3 AB-R
Avant traitement (n=18)	50 %	0
1 semaine (n=13)	69 %	0
4 semaines (n=16)	75 %	38 %
> 4 semaines (n=41)	88 %	49 %

AB : tétracyclines, triméthoprim, streptomycine, kanamycine, ampicilline, chloramphénicol

Emergence of Trimethoprim-Sulfamethoxazole Resistance in the AIDS Era

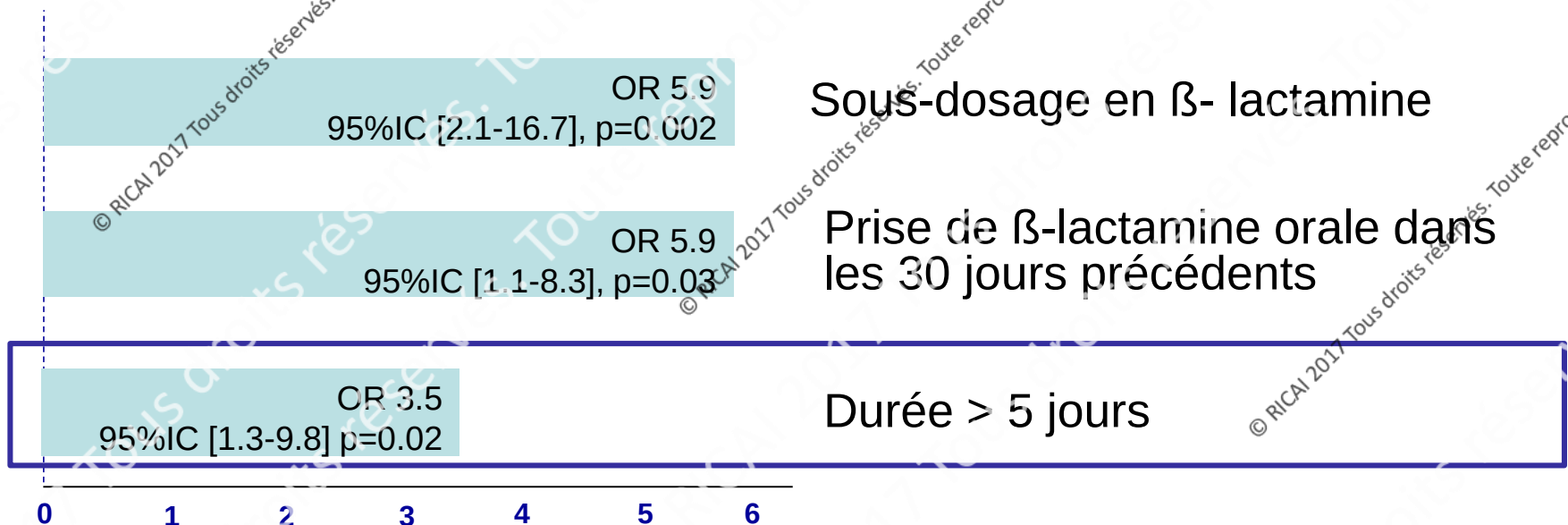
- San Francisco General Hospital
- Prophylaxie de la pneumocystose et prévalence des *S. aureus* et de 7 entérobactérie TMP/SMX – R



Low Dosage and Long Treatment Duration of β -Lactam

Risk Factors for Carriage of Penicillin-Resistant *Streptococcus pneumoniae*

- Etude du portage de pneumocoque résistant à la pénicilline (PRP) chez 941 enfants de 3 à 6 ans
- Augmentation du risque de portage de PRP avec



Emergence of Imipenem-Resistant Gram-Negative Bacilli in Intestinal Flora of Intensive Care Patients

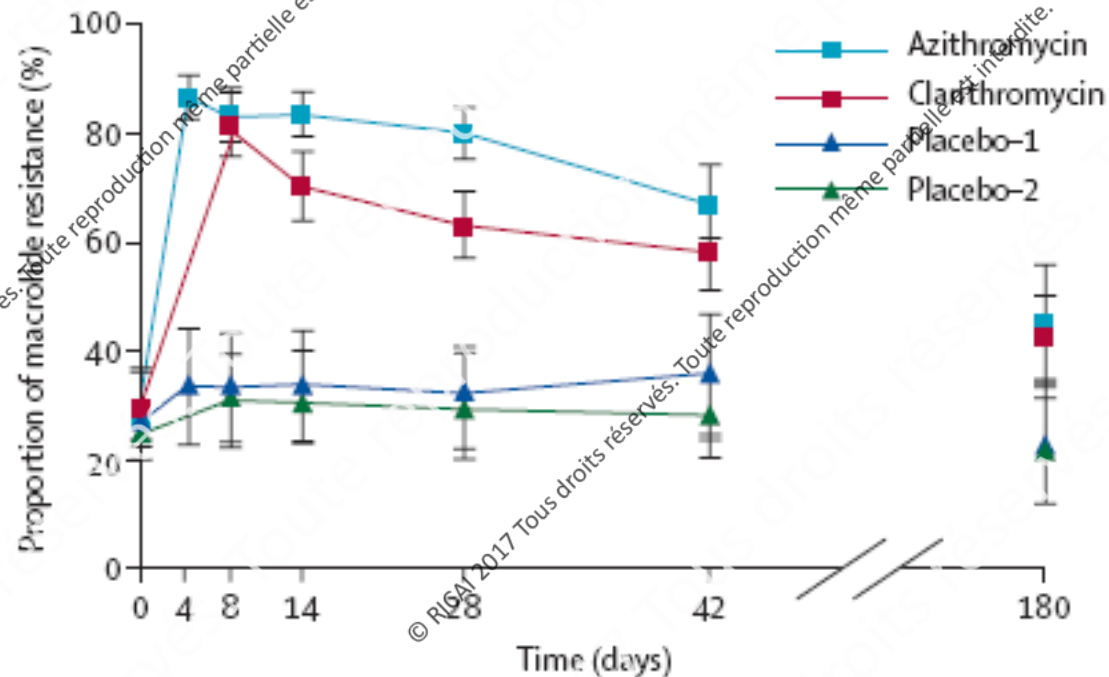
Réanimations CHU Bichat

- Etude cas/témoin
- 36 pts ayant acquis colonisation intestinale à BGN pénèmes-R

Characteristic or outcome	No. of individuals or parameter value (%, unless range is specified)		Univariate OR ^b	Univariate P ^c	Multivariate OR ^d
	Carrier patients (n = 36)	Controls (n = 36)			
Days of imipenem exposure				<0.01	
0	8 (22.2)	22 (61.1)	1.0		1.0
1 to 3	10 (27.8)	6 (16.7)	4.4 (1.1–20.5)		5.9 (1.5–25.7)
4 to 21	18 (50.0)	8 (22.2)	6.0 (1.7–23.3)		7.8 (2.4–29.8)



Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study



“macrolide use is the single most important driver of the emergence of macrolide resistance in vivo”

Traitements courts : 5 éléments déterminants

- **Le germe :**
 - pneumocoque vs *Legionella* sp
 - réellement sensible
- **Le site infecté :**
 - pneumopathie vs prostatite
 - existence d'un corps étranger (matériel, prothèse...)
 - existence d'un abcès
- **La gravité :** infections cutanées ambulatoire vs cellulites de réanimation avec choc septique
- **La réponse de l'hôte :**
 - réponse immunitaire
 - immunodépression
- **L'antibiotique :** β -lactamine... vs « bactériostatique »



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com

**Médecine et
maladies infectieuses**

Médecine et maladies infectieuses 47 (2017) 92–141

Original article

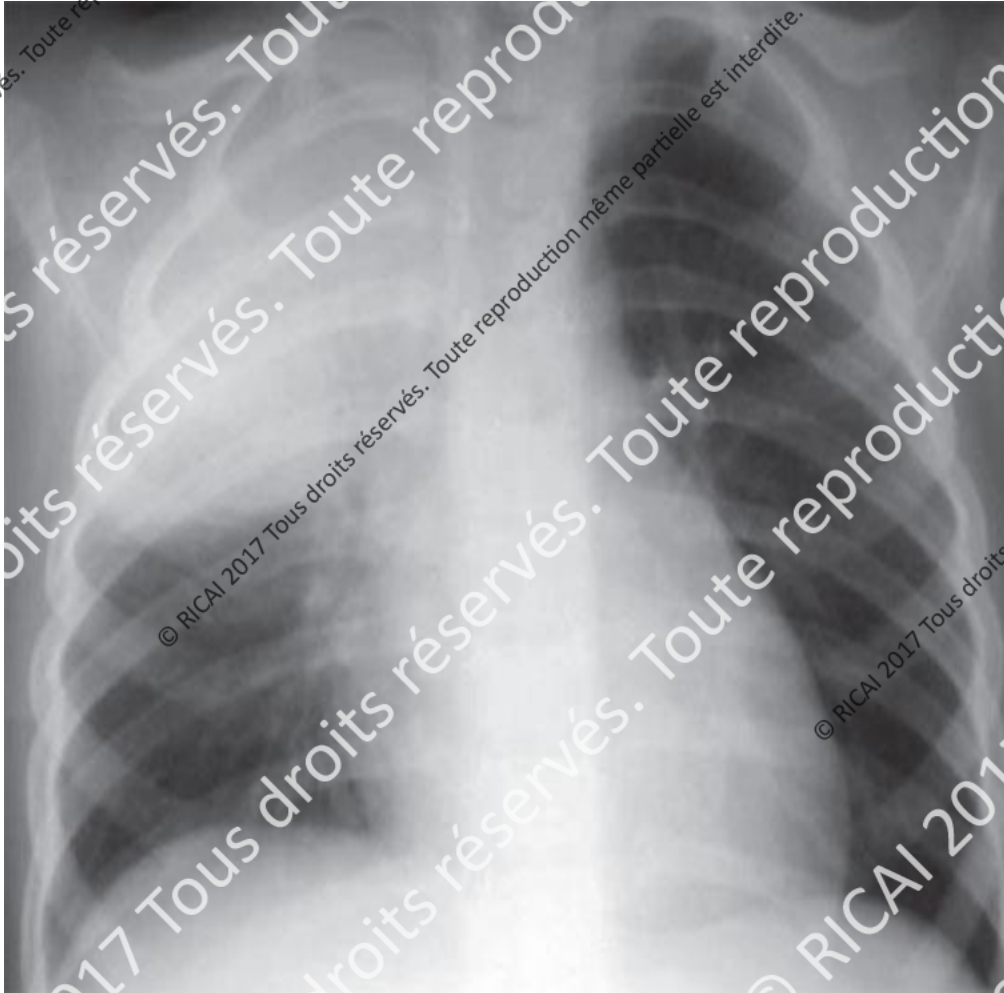
Proposal for shorter antibiotic therapies

Propositions pour des antibiothérapies plus courtes

C. Wintenberg^a, B. Guery^b, E. Bonnet^c, B. Castan^d, R. Cohen^e, S. Diamantis^f, P. Lesprit^g,
L. Maulin^h, Y. Péanⁱ, E. Peju^j, L. Piroth^j, J.P. Stahl^k, C. Strady^l, E. Varon^m, F. Vuotto^b,
R. Gauzit^{n,*}, Recommendation Group of the SPILF

Med Mal Infect 2017; 47 : 92

Si on prend l'exemple des PAC



Durée de traitement

- 1) 3 j
- 2) 5 j
- 3) 7 j
- 4) 10 j
- 5) ...

?

Encore un peu d'histoire ...

PAC communautaires

« It is plain from the reported cases that...many patients have recovered on less than 100,000 units given over a period of 2 to 3 days »

Keefer et al. JAMA 1943 (n=500)

« In general, the results were satisfactory with doses of 10,000 units every four hours for 1.5 to 2 days »

Dawson et al. JAMA 1944 (n=100)

MISE AU POINT

Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte
Pneumonie aiguë communautaire
Exacerbations de Bronchopneumopathie Chronique Obstructive

Messages-clés

- ❖ Le principal agent pathogène impliqué dans les pneumonies aiguës communautaires (PAC) est le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*). La gravité des PAC liées à cette étiologie justifie de débiter en urgence une antibiothérapie efficace sur *S. pneumoniae* : amoxicilline 1 g x 3 par jour pendant 7 à 14 jours.
- ❖ En cas de pneumonie aiguë communautaire survenant dans un contexte grippal, il est recommandé de prescrire l'association amoxicilline-acide clavulanique (pendant 7 à 14 jours), les bactéries à prendre en compte étant *S. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* et les streptocoques du groupe A. Les bactéries « atypiques » semblent ne jouer aucun rôle dans ce contexte.

2007

Efficacy of Short-Course Antibiotic Regimens for Community-Acquired Pneumonia: A Meta-analysis

Jonathan Z. Li, MD,^a Lisa G. Winston, MD,^{a,b} Dan H. Moore, PhD,^c Stephen Bent, MD^d

^aDepartment of Medicine, ^bInfectious Diseases Division, ^cDepartment of Epidemiology and Biostatistics, and ^dGeneral Internal Medicine Section, San Francisco VA Medical Center, University of California, San Francisco.

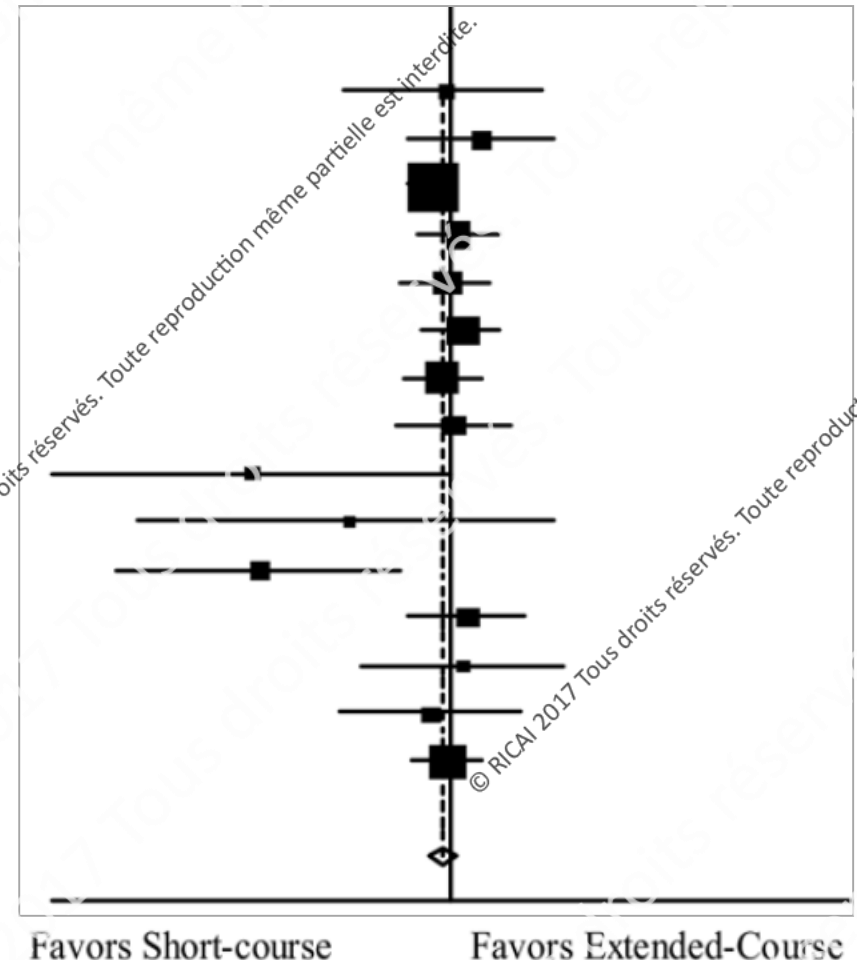
Meta-analysis

- Randomised trials
- Monotherapy, non-severe CAP
- FQ or Beta-lactam or macrolides

15 studies, 2 796 patients

≤ 7 d at least as good as' > 7 d

- Clinical cure
- Mortality
- Microbiological criteria

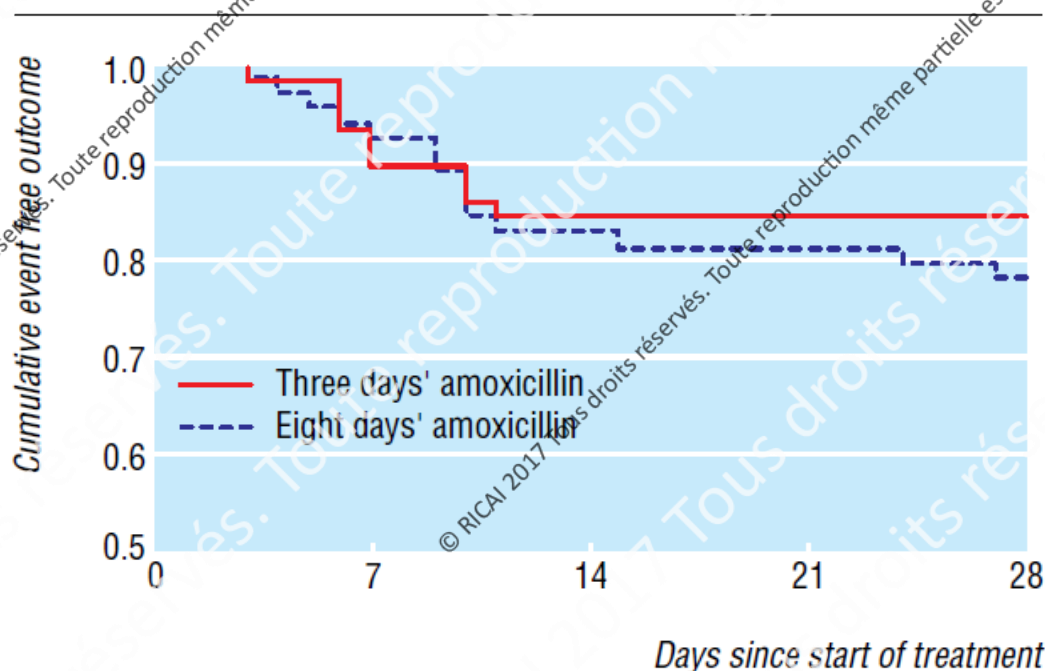


Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study

- 2000-2003, 9 centres de références
- PAC chez l'adulte
- Exclusions :
 - immunodéprimés
 - PAC graves (PSI > 110, ICU, respiratory failure)
 - PAC atypique, empyeme... etc
- Traitement par amoxicilline IV
- Si patient « bien » à J3 (< 38° C, relai oral faisable...)
 - ➔ Randomisation de J3 à J8 : placebo (n=57) ou amoxicilline orale (n=64)

Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study

Critère de jugement : guérison clinique à J10
et pas de traitement additionnel



➔ Si patient va bien : arrêt du traitement à J3 ?

Situation non propices à ↘ de la durée de traitement

- Gravité (sepsis sévère... choc septique) ?
- Abscès
- Terrain
- Absence de réponse

Community-Acquired Pneumonia

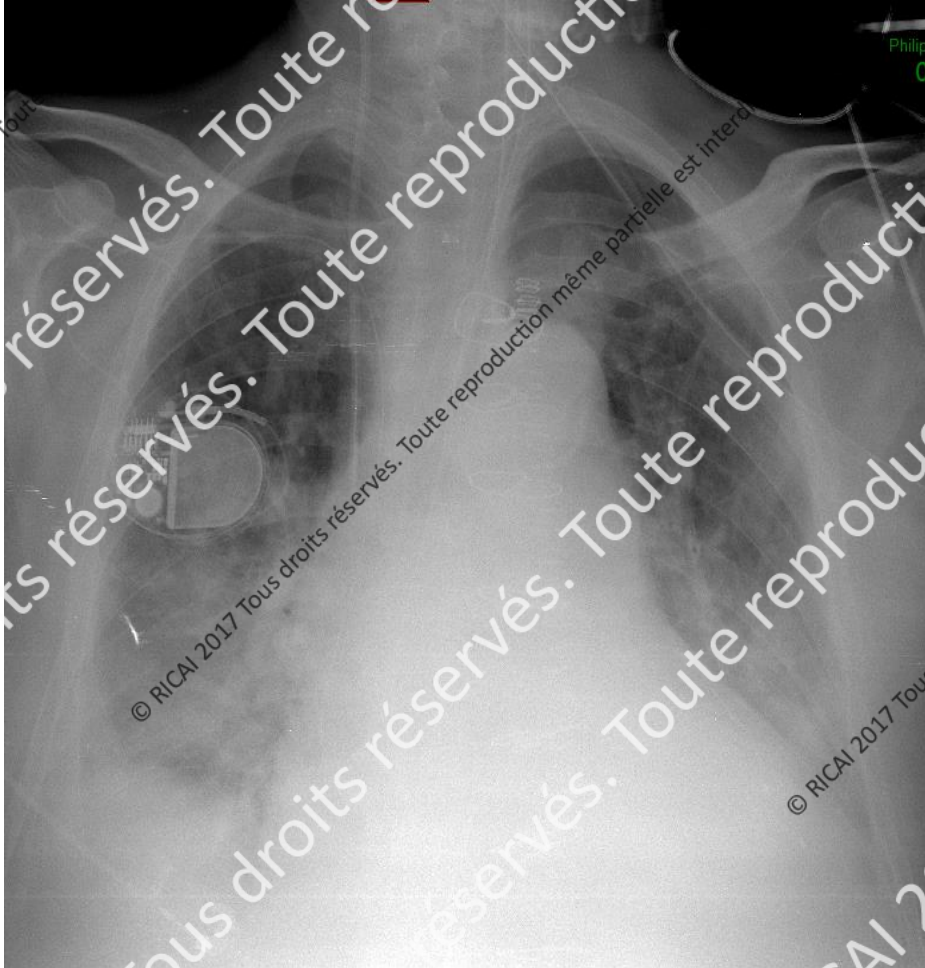
Daniel M. Musher, M.D., and Anna R. Thorner, M.D.

Table 4. Reasons for a Lack of Response to Treatment of CAP.

Correct organism but inappropriate antibiotic choice or dose
Resistance of organism to selected antibiotic
Wrong dose (e.g., in a patient who is morbidly obese or has fluid overload)
Antibiotics not administered
Correct organism and correct antibiotic but infection is loculated (e.g., most commonly empyema)
Obstruction (e.g., lung cancer, foreign body)
Incorrect identification of causative organism
No identification of causative organism and empirical therapy directed toward wrong organism
Noninfectious cause
Drug-induced fever
Presence of an unrecognized, concurrent infection

N Engl J Med 2014;371:1619-28.

PAVM



Durée de traitement

- 1) ~~3 j~~
- 2) 8 j
- 3) 15 j
- 4) 21 j
- 5) ...

?

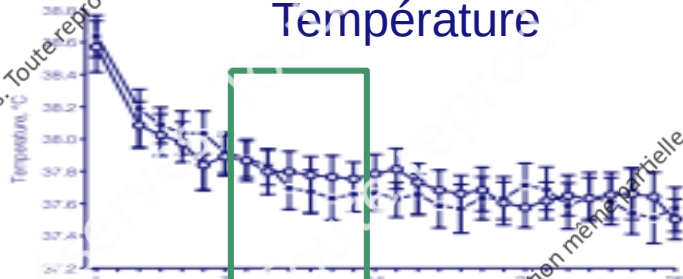
Ultra-Short-Course Antibiotics for Patients With Suspected Ventilator-Associated Pneumonia but Minimal and Stable Ventilator Settings

- Contexte :
 - 40 à 70 % PAVM ne sont pas prouvées mais reçoivent ATB
 - Peut-on Identifier pts chez qui arrêt précoce est possible ?
- Etude rétrospective pragmatique sur 9 ans :
 - 1920 suspicions de PAVM, **sans signe de gravité** (peep < 5, $\text{FiO}_2 \leq 40\%$)
 - traitements courts (1-3 j) vs traitement > 3 j
- Pas différence significative : délai extubation, mortalité sous ventilation, durée de séjour, mortalité hospitalière
- Durée médiane ATB : 2 j vs 9 j (6-12 j)

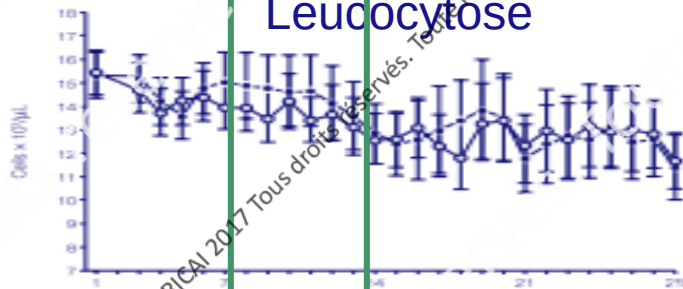
**En fait, probablement nbx patients sans PAVM
et donc sans indication ATB**

Comparison of 8 vs 15 Days of Antibiotic Therapy for Ventilator-Associated Pneumonia in Adults A Randomized Trial

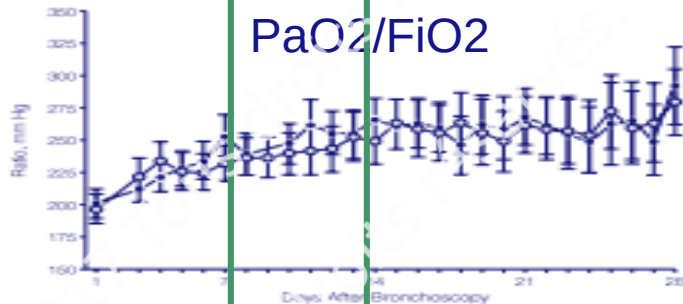
Température



Leucocytose

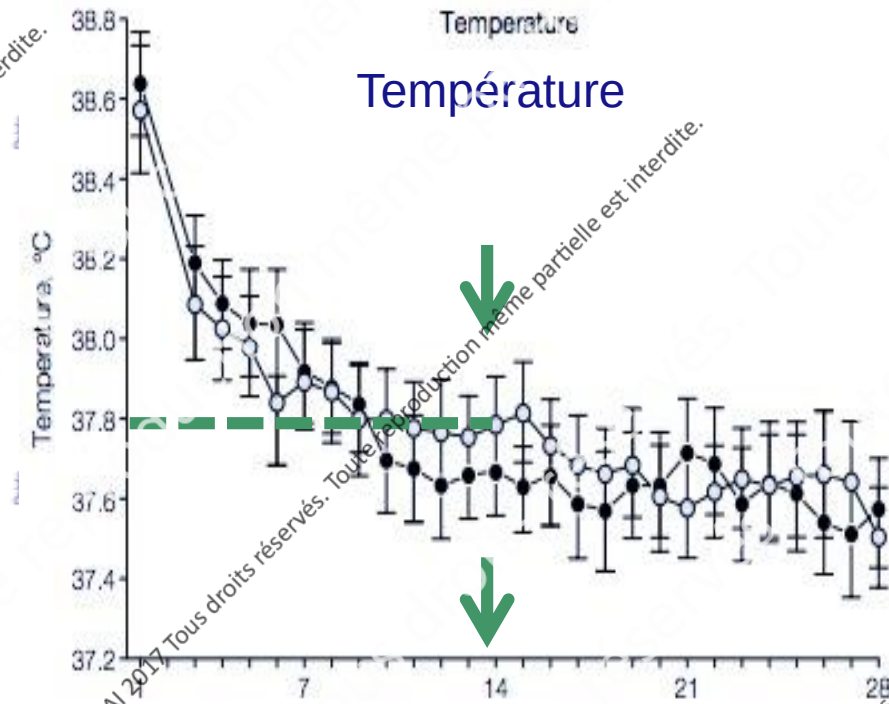


PaO₂/FiO₂



7 j - 15 j

Température



VAP: 8 j vs 15 j

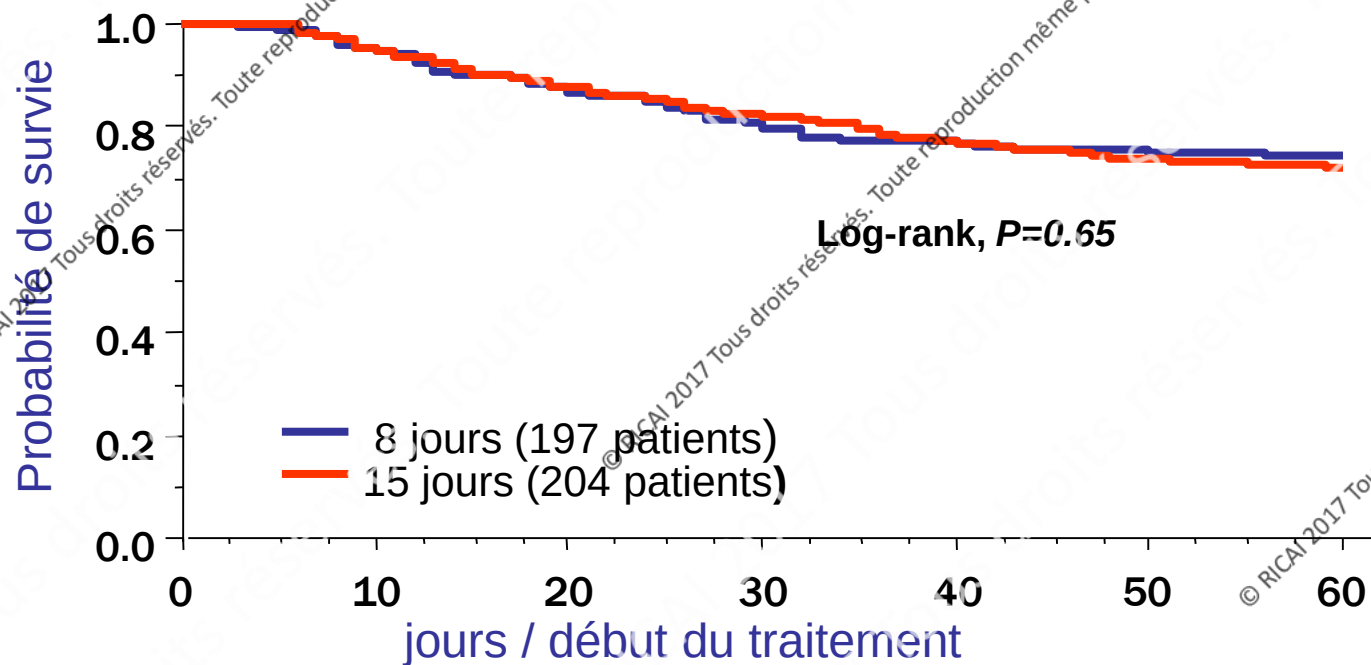
Pour décider la fin du traitement :
la clinique n'est pas pertinente

Comparison of 8 vs 15 Days of Antibiotic Therapy for Ventilator-Associated Pneumonia in Adults

A Randomized Trial

51 ICU

PAVM, traitement 8 j (n=197) vs 15 j (n=204)



Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society

IDSA GUIDELINE

1. For patients with VAP, we recommend a 7-day course of antimicrobial therapy rather than a longer duration (*strong recommendation, moderate-quality evidence*).

Remarks: There exist situations in which a shorter or longer duration of antibiotics may be indicated, depending upon the rate of improvement of clinical, radiologic, and laboratory parameters.

Pas de recommandation différente pour *P. aeruginosa*



HHS Public Access

Author manuscript

JAMA Intern Med. Author manuscript; available in PMC 2017 January 12.

Published in final edited form as:

JAMA Intern Med. 2016 September 01; 176(9): 1254–1255. doi:10.1001/jamainternmed.2016.3646.

The New Antibiotic Mantra — “Shorter Is Better”

Brad Spellberg, MD

Los Angeles County+University of Southern California Medical Center, Los Angeles; Department of Medicine, Keck School of Medicine at University of Southern California, Los Angeles.

Table

Infections for Which Short-Course Therapy Has Been Shown to Be Equivalent in Efficacy to Longer Therapy

Disease	Treatment, Days	
	Short	Long
Community-acquired pneumonia ¹⁻³	3-5	7-10
Nosocomial pneumonia ^{6,7}	≤8	10-15
Pyelonephritis ¹⁰	5-7	10-14
Intraabdominal infection ¹¹	4	10
Acute exacerbation of chronic bronchitis and COPD ¹²	≤5	≥7
Acute bacterial sinusitis ¹³	5	10
Cellulitis ¹⁴	5-6	10
Chronic osteomyelitis ¹⁵	42	84

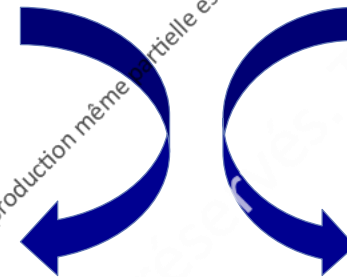
Abbreviation: COPD, chronic obstructive pulmonary disease.



DDJ/1000JH: Impact de la durée de traitement sur la consommation globale d'un antibiotique dans une unité de temps

Diminuer la consommation

Prescrire



Moins souvent

Moins longtemps

Au niveau national, l'objectif de réduction des consommations des antibiotiques (ville+hôpital) de 25 % en cinq ans défini dans le cadre du plan d'alerte 2011-2016 [2] ne sera pas atteint. Le Propias 2015 a proposé de nouveaux objectifs, à la fois quantitatifs et qualitatifs, pour les établissements de santé : réduction de la consommation d'antibiotiques pour rejoindre la moyenne de consommation des pays européens en cinq ans et réduction à moins de 10 % de la proportion de traitements antibiotiques curatifs de plus de 7 jours non justifiés et de la proportion d'antibioprophylaxies de plus de 24 heures.

Études à prévoir

Situation clinique	Durée de traitement de référence	Durée traitement court à tester
Sinusites maxillaires de l'adulte	8-10 jours	5 jours ou moins ?
Pneumonies aiguës communautaires	7 jours	3-5 jours
BLC à SCN	7 jours	Ablation du cathéter sans antibiothérapie
BLC à BGN, streptocoques et entérocoques	10 jours	7 jours
Méningites	7 jours pour méningocoque	3 jours ?
Sigmoidite non opérée	14 jours	7 jours
Cholécystite non opérée	14 jours	7 jours
Infections génitales hautes compliquées opérées	14 jours	7 jours
IOA : arthrites septiques après PEC chir	6 semaines	3 semaines ?
Agranulocytose fébrile à haut risque sans documentation	Impact clinique de 2 stratégies (arrêt ATB à 48h d'apyrexie vs poursuite ATB jusqu'à la sortie d'aplasie)	

*Propositions du Groupe Recommandations de la Spilf
Med Mal Infect en cours de publication*

Are infection specialists recommending short antibiotic treatment durations? An ESCMID international cross-sectional survey

MACHEDA G, DYAR OJ, LUC A, BEOVIC B, BÉRAUD G, CASTAN B, GAUZIT R, LESPRIT P, TATTEVIN P, THILLY N, PULCINI C, on behalf of ESGAP and SPILF

- Septembre-décembre 2016
- 866 participants
73 % sont membres d'une AB stewardship team
- 15 situations cliniques « habituelles »

Conclusion:

The majority of infection specialists currently do not advise the shortest possible duration of antibiotic therapy to prescribers. Promoting short durations among antibiotic stewardship experts is urgently needed.