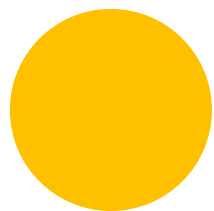
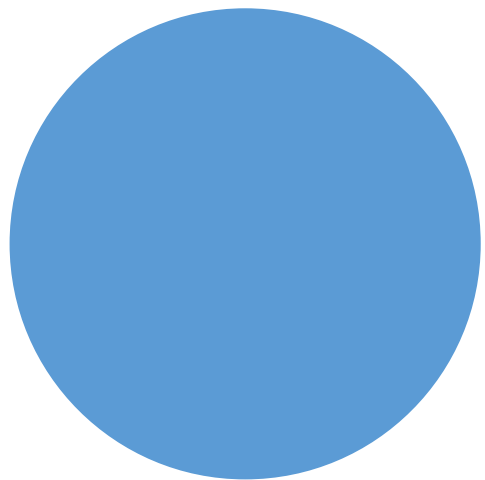


Réduction de la durée de l'antibiothérapie

Dr Laurent HOCQUELOUX

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
CHR d'Orléans



Diaporama tiré d'une présentation
du Pr Pierre Tattevin
(CHU de Rennes)

JNI 2017

Objectifs



**POURQUOI RÉDUIRE LES
DURÉES ?**



**COMMENT LE FAIRE SANS
RISQUES**



**DANS QUELLES
SITUATIONS NE PAS LE
FAIRE**



LES LIMITES



CONCLUSIONS

Les antibiotiques : ils sont précieux, utilisons-les mieux !

Dr Laurent HOCQUELOUX

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales

CHR d'Orléans



Les ATB peuvent aussi être dangereux, comme tous les médicaments...

A l'échelle individuelle :

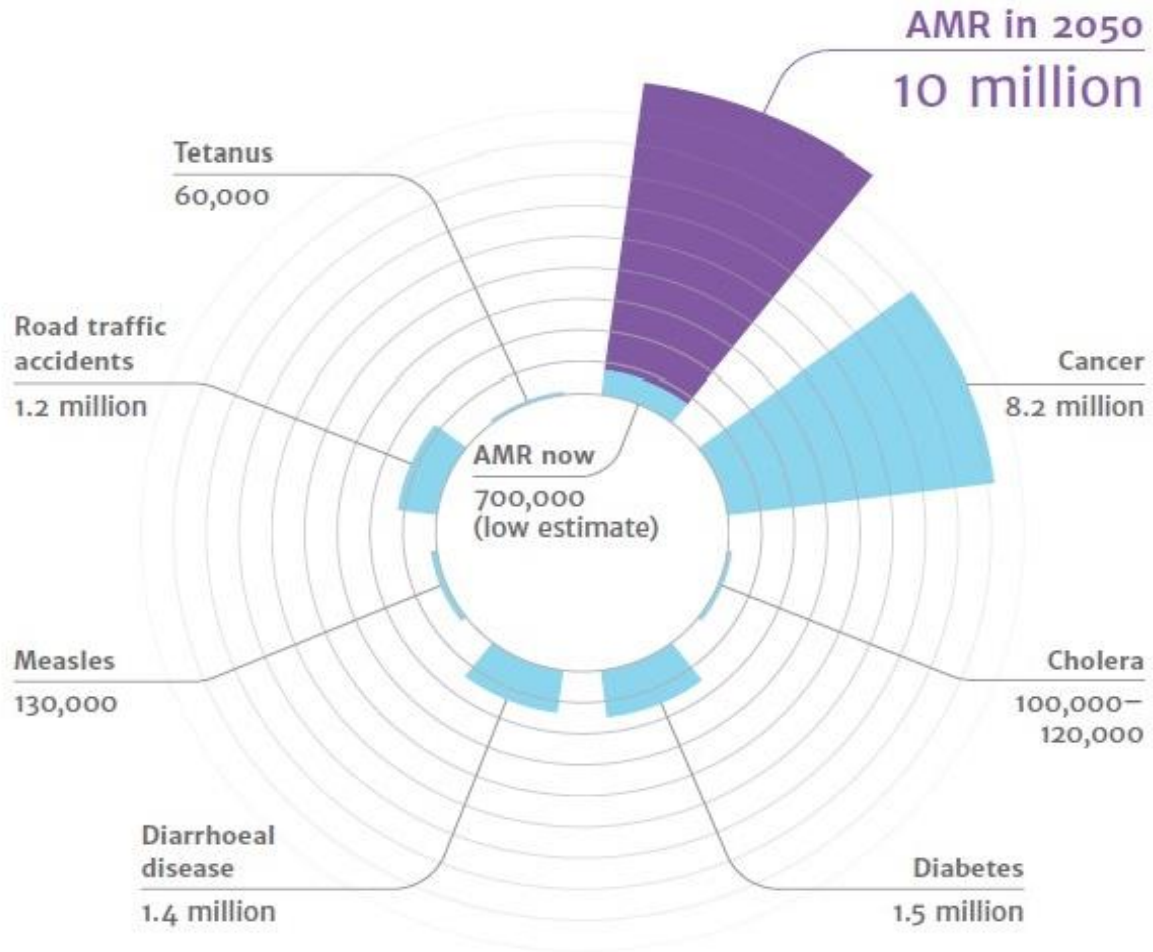
- Effets indésirables (allergie, toxicité hémato / hépato / rénale / autres)
- Interactions médicamenteuses chez nos patients âgés et polypathologiques
- Antibiorésistance

A l'échelle communautaire

- Antibiorésistance = un grand défi pour ~~demain~~ aujourd'hui...



L'antibiorésistance : une des grandes menaces sanitaires mondiales



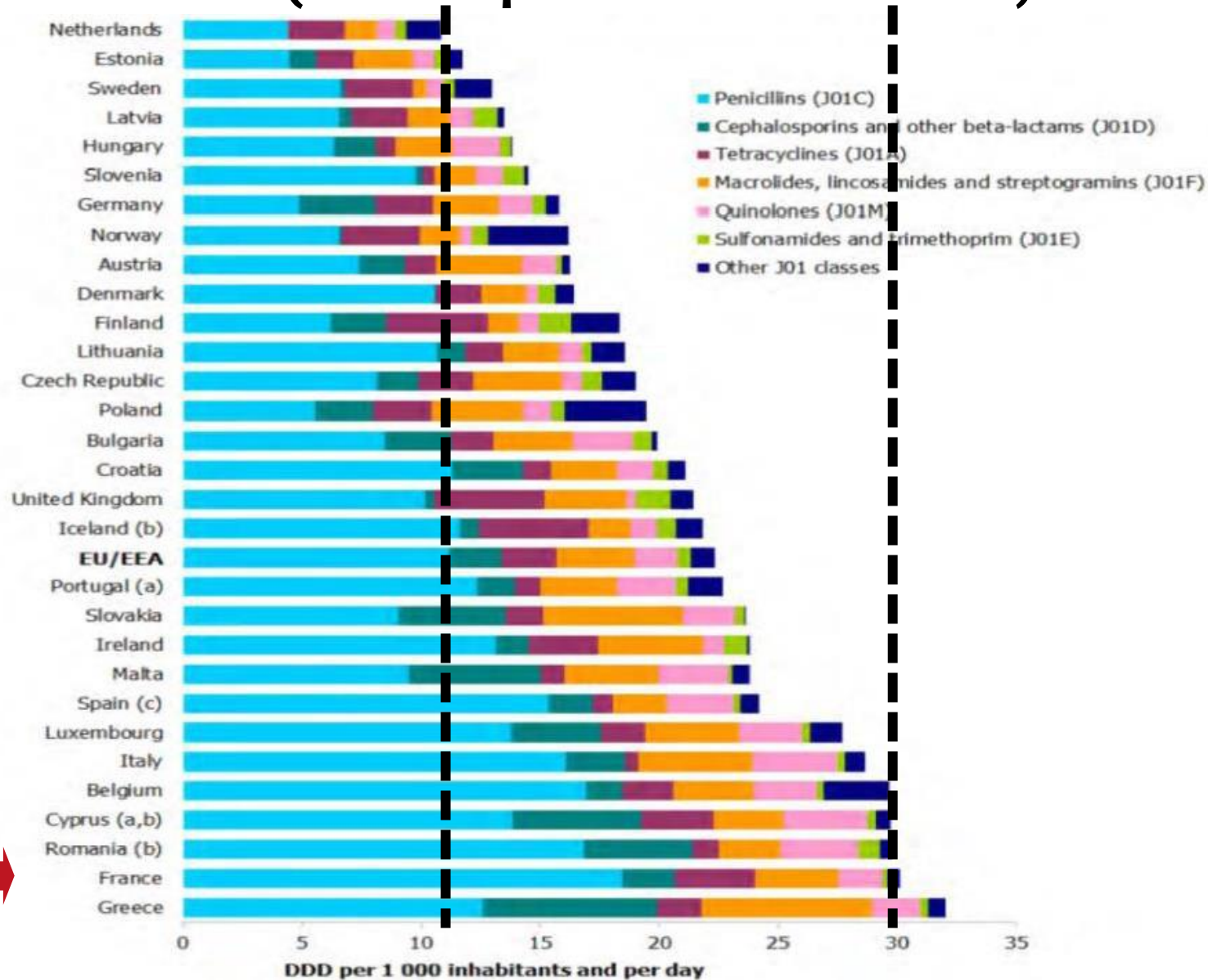
En France aujourd'hui :

- **158 000** infections par an dues à des BMR dont **16 000 infections invasives**, responsables de **12 500 décès par an**.
- Grippe saisonnière : **4000 à 6000** décès /an (inpes)

L'antibiorésistance : le réchauffement climatique des docteurs



Consommation des antibiotiques de 30 pays européens, en ville, en 2013 (en DDJ pour 1000 habitants)



VILLE



EN SANTÉ HUMAINE EN ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ (HÔPITAUX ET CLINIQUES)

HÔPITAL



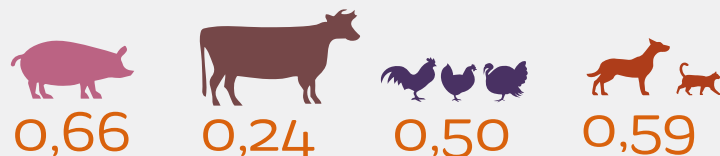
7%



EN SANTÉ ANIMALE

L'indicateur estimant le nombre de traitements par animal (ALEA¹) montre des différences entre les espèces.

ANIMAUX

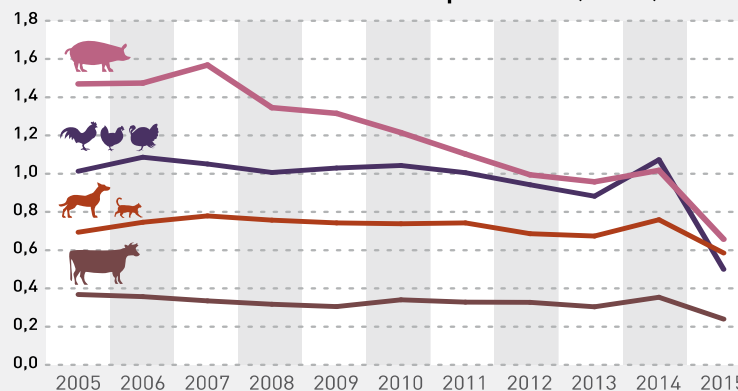


1. Ici, une dose d'antibiotiques correspond en santé humaine à une dose journalière moyenne d'antibiotiques pour un adulte (ou dose définie journalière, DDJ). En santé animale, l'ALEA (Animal Level of Exposure to Antimicrobials) est obtenu en divisant le poids vif traité par la masse animale totale pour une espèce donnée ; il estime, sous certaines hypothèses, le nombre de traitements par animal.

En 10 ans, l'évolution des consommations d'antibiotiques est à la baisse pour l'ensemble des espèces animales.

Source : Anses

Estimation du nombre de traitements par animal (ALEA¹)



Que faire pour s'en sortir ?



Supprimer les antibiothérapies inutiles !

- Prospective
- Observational
- University hosp. (USA)
- Audit of ATB use
 - 1941 days of ATB
 - **576 (30%) 'unnecessary'**

Table 2. Reasons for Unnecessary Days of Therapy for All Antimicrobials and the Subset of Agents With Antianaerobic Activity

Reason	No. (%) of Patients	
	All Antimicrobials	Antianaerobic Antibiotics
Noninfectious or nonbacterial syndrome	187 (32)	74 (36)
Treatment of colonization or contamination	94 (16)	25 (12)
Duration of therapy longer than necessary	192 (33)	67 (33)
For treatment regimens*	153	56
For empiric regimens†	39	11
Adjustment not made in a timely manner	20 (3)	9 (4)
Redundant antimicrobial coverage	60 (10)	18 (9)
Spectrum of activity not indicated‡	23 (4)	10 (5)
Total	576	203

Le concept des « low hanging fruits » : certains objectifs sont plus faciles à atteindre que d'autres...

Empêcher un docteur
de prescrire des ATB



Lui demander d'en prescrire
moins longtemps



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

« 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. »

Impact of an Antimicrobial Stewardship Intervention on Shortening the Duration of Therapy for Community-Acquired Pneumonia

Edina Avdic,¹ Lisa A. Cushinotto,⁴ Andrew H. Hughes,² Amanda R. Hansen,⁵ Leigh E. Efid,¹ John G. Bartlett,^{2,3} and Sara E. Cosgrove^{2,3}

Table 3. Outcomes in Patients With Final Diagnosis of Community-Acquired Pneumonia

Variable	Preintervention (2008) (n = 56) ^a	Intervention (2010) (n = 63) ^a	<i>P</i>
Length of stay, median, days	4 days	5 days	
Duration of antibiotic therapy, median (IQR), days	10 (8–13)	7 (7–8)	<.001
Duration of antibiotic therapy, No.			
≤5 days	1	8	<.001
6–7 days	7	28	
8–10 days	24	18	
11–14 days	15	9	
>14 days	9	0	
Excess antibiotic days, total, days	241	93	

Grâce aux conseils
d'un référent en ATB

Corrélations entre durées de traitement / émergence résistance

Table 6.—Odds Ratios for Penicillin-Resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSp) Carriage According to Daily Dose and Duration of the Last Antibiotic Used During the Previous 30 Days*

Variable	No. of Children	No. of PRSp Carriers	Unadjusted OR (95% CI)	P Value	Adjusted OR (95% CI)	P Value
Last β -lactam						
Daily dose						
No use†	780	10	1.0		1.0	
Low†	84	6	5.9 (2.1-16.7)	.002	7.5 (2.5-22.8)	<.001
High	54	0	NA	.9	NI	
Missing‡	23	0	NA	.9	NI	
Duration of treatment						
No use†	780	10	1.0		1.0	
Long†	138	6	3.5 (1.3-9.8)	.02	3.9 (1.4-11.2)	.01
Short	23	0	NA	.9	NI	

**Si traitement bêta-lactamine > 5 j dans les 30 j précédents,
=> OR portage PSDP = 3.9 [1.4-11.2]**

Guillemot D et al. JAMA 1998

Cumulative Antibiotic Exposures Over Time and the Risk of *Clostridium difficile* Infection

Vanessa Stevens,^{1,3,4} Ghinwa Dumyati,² Lynn S. Fine,² Susan G. Fisher,³ and Edwin van Wijngaarden³

	CDI positive <i>n</i> (%)	CDI negative <i>n</i> (%)	Adjusted hazard ratio ^d (95% CI)
Defined daily doses ^e , median (IQR)	14.8 (21.2)	7.2 (12.3)	—
<3.0	18 (7)	1502 (15)	Ref
3.0 to 7.79	49 (20)	3702 (37)	1.2 (.7, 2.1)
7.80 to 21.0	89 (37)	2952 (30)	2.8 (1.7, 4.6)
>21.0	85 (35)	1757 (18)	5.3 (3.1, 9.0)
Antibiotic days, median (IQR) ^f	14.0 (23.0)	7.0 (9.0)	—
<4	22 (9)	2208 (22)	Ref
4 to 7	41 (17)	3071 (31)	1.4 (.8, 2.4)
8 to 18	87 (36)	3097 (31)	3.0 (1.9, 5.0)
>18	91 (38)	1537 (16)	7.8 (4.6, 13.4)
Number of antibiotics, median (IQR) ^f	3.0 (4.0)	2.0 (2.0)	—
1	31 (13)	3744 (38)	Ref
2	54 (22)	2507 (25)	2.5 (1.6, 4.0)
3 or 4	70 (29)	2505 (25)	3.3 (2.2, 5.2)
5 or more	86 (36)	1157 (12)	9.6 (6.1, 15.1)

La nature est bien faite...

1. Dans la majorité des cas les infections guérissent sans ATB
2. Les premiers jours sont à risque dans les infections sévères :
 - Pas encore de réponse adaptée
 - « Débordement » des défenses (surtout si agent très virulent)
3. **Un traitement ATB en phase aiguë permet de déséquilibrer les rapports de force (en faveur de l'hôte)**
4. Toutefois un traitement ATB sans réponse efficace de l'hôte est purement suspensif... (ex. : neutropénique)



Prescriptions antibiotiques

Synthèse du travail

NB. Pas de propositions

Info-antibio N°73 : mars 2017

Lettre mensuelle d'information sur les antibiotiques accessible par abonnement gratuit sur ce [lien](#)

Moins prescrire d'antibiotiques, c'est préserver leur efficacité

Le bon usage des antibiotiques limite le développement des résistances et préserve l'efficacité des antibiotiques

Propositions de la SPILF pour des antibiothérapies plus courtes

Extrait d'un document rédigé par le Groupe Recommandations de la SPILF et basé sur la littérature récente. Il propose des durées d'antibiothérapie raccourcies pour les situations simples, en particulier en choisissant la borne basse de la fourchette lorsque des intervalles sont proposés dans les recommandations initiales.

Document intégral, en PDF et en anglais, pour les abonnés à MMI : <http://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2017.01.007>

Infections respiratoires hautes

- **5 jours**: - Otite moyenne aiguë (OMA) de l'enfant à partir de l'âge de 2 ans, non récidivantes, sans otorrhée
 - Sinusite maxillaire de l'adulte
- **6 jours**: Angine à Streptocoque du groupe A traitée par amoxicilline
- **10 jours**: OMA de l'enfant < 2 ans, ou récidivante, ou avec otorrhée
 - Sinusite maxillaire de l'enfant
 - Sinusite frontale

Infections respiratoires basses.

- **5 jours**: - Exacerbations de BPCO
 - Pneumonies communautaires de l'enfant
 - **7 jours**: Pneumonies communautaires de l'adulte.
- Une évolution clinique et/ou biologique favorable pourrait permettre de réduire la durée de traitement (**3-5 jours**), cependant les données de la littérature restent encore insuffisantes. Des études sont en cours.

Bactériémies liées aux cathéters veineux centraux (BLC)

- **5 jours**: BLC à staphylocoque coagulase négative, après retrait du cathéter
 - **7 jours**: BLC à streptocoques, entérocoques et BGN, après retrait du cathéter
 - **10 jours** (+ verrou local antibiotique): BLC si cathéter laissé en place, SAUF *S. aureus*
 - **14 jours**: BLC à *S. aureus*, après retrait du cathéter
 - **21 jours**: thrombophlébite suppurée
- Si localisation 2^{me} ou endocardite infectieuse, la durée peut être modifiée

Bactériémies primaires non compliquées.

- En l'absence d'endocardite infectieuse et de localisation secondaire
- **5 jours**: staphylocoques à coagulase négative, streptocoques oraux
 - **7 jours**: entérobactéries, entérocoques
 - **10 jours**: bacilles à Gram négatif non fermentants
 - **14 jours**: *S. aureus* et *S. lugdunensis*.

Endocardites infectieuses (hors chirurgie) et infections de stimulateurs implantables (pace-maker = PM) et défibrillateurs (DAI).

- **1 semaine**: - bactériémie non compliquée sur PM ou DAI explantés, sauf *S. aureus*
- **2 semaines**:
 - bactériémie non compliquée sur PM ou DAI explantés à *S. aureus*
 - Et à streptocoque pénicilline-sensible, si association lactamine + aminoside
- **4 semaines**:
 - Et sur valve native non compliquée
 - Et sur PM ou DAI explantés
- **6 semaines**:
 - Et sur valve prothétique
 - bactériémie sur PM ou DAI non explantables

Et = endocardite infectieuse. Si localisation 2^{me}, la durée peut être modifiée

Méningites bactériennes

- **5 jours**: - méningite à *N. meningitidis*
- **7 jours**: - méningite à *H. influenzae* ou à *S. pneumoniae*
- **14 jours**: - méningite à *S. agalactiae*
- **21 jours**: - méningite à *L. monocytogenes* ou à BGN (hors *H. influenzae*)

Infections de la peau et des tissus mous

- **3 jours**: infections cutanées superficielles (quand un antibiotique est indiqué)
- **5 jours**: traitement préemptif en cas de morsure par un animal
- **7 jours**: dermo-hypodermes bactériennes, dont érysipèle, infections de plaie et abcès cutanés étendus (surface de la lésion > 75 cm²).

Infections intra-abdominales (IIA):

- **1 jour**: - Perforation digestive opérée,
 - Appendicite opérée non perforée,
 - Cholécystite opérée dans les 24 heures, non compliquée
 - **3 jours**: - Péritonite communautaire localisée opérée ou drainée*
 - Angiocholite drainée
 - Diarrhée aiguë nécessitant une antibiothérapie
 - **4 jours**: Péritonite communautaire généralisée opérée ou drainée*
 - **5 jours**: - Infection de liquide d'ascite, communautaire
 - Fièvre typhoïde (si azithromycine)
 - **8 jours**: - Péritonites postopératoires si le traitement antibiotique probabiliste est actif sur les germes isolés en peropératoire
 - **10 jours**: Infection à *Clostridium difficile* toxigène
- * contrôle de la source de l'infection

Infections urinaires

- **1 jour** (dose unique): cystite aiguë simple (fosfomycine trométamol)
- **3 jours**: cystite aiguë sur sonde urinaire
- **5 jours**: - cystite aiguë simple (pivmécinam ou nitrofurantoïne)
 - cystite aiguë à risque de complications ou associée aux soins (cotrimoxazole ou fluoroquinolone)
- **7 jours**: - cystite aiguë à risque de complications ou associée aux soins (antibiotique autre que cotrimoxazole ou fluoroquinolone)
 - pyélonéphrite aiguë (fluoroquinolone ou bêta-lactamine injectable)
- **10 jours**: pyélonéphrite aiguë grave et/ou à risque de complication et/ou associée aux soins et/ou antibiotique autre que fluoroquinolone ou bêta-lactamine injectable.
- **14 jours**: infection urinaire masculine (cotrimoxazole ou fluoroquinolone) communautaire ou associée aux soins

Infections génitales hautes et infections sexuellement transmises.

- **Dose unique**: urétrite et cervicite (ceftriaxone 500 mg IM + azithromycine 1 g per os)
- **10 jours**: Infections génitales hautes non compliquées (alternative : ceftriaxone 500 mg IM dose unique + azithromycine per os 1g 2 prises à 7 jours d'intervalle)
- **14 jours**: Infections génitales hautes compliquées (abcès tubo-ovariens, pelvi-péritonite)

Infections ostéo-articulaires

- **6 semaines**:
 - infections sur matériel prothétique ostéo-articulaire (la prise en charge des cas complexes est à discuter avec le centre de référence des infections ostéo-articulaires complexes)
 - spondylodiscite (hors matériel d'ostéosynthèse)
 - ostéo-arthrite sur pied diabétique sans prise en charge chirurgicale

Neutropénie fébrile

- Durées à retenir:**
- **3 jours**: si absence de documentation clinique et microbiologique
 - et absence de signes de gravité
 - et patient stable
 - et apyrexie depuis 48 heures
 - et surveillance de 48h en milieu hospitalier si persistance de la neutropénie (reprise immédiate de l'antibiothérapie si reprise de la fièvre)
 - **7 jours**: si documentation microbiologique*
 - et apyrexie de plus de 4 jours
 - et éradication microbiologique
 - et résolution des signes cliniques d'infection
- * Durée à adapter au pathogène isolé et au foyer éventuel

Sources d'information nationales sur l'utilisation des antibiotiques

Recommandations sur les ATB: infectiologie.com. ATB rationnelle en soins primaires: antibioclm.com. ANSM: AMM des ATB, surveillance des effets indésirables. [Site sur les ATB](#) du Ministère de la Santé. Évaluation des pratiques : [HAS - SPILF](#). Sites régionaux d'information sur les ATB : [Lorraine](#) - [Nord Pas de Calais](#) - [Pays de la Loire](#)

IS
urtes
la SPILF – 2016

plutôt des
littérature

Un peu d'Histoire : premiers traitements des pneumonies à pneumocoque par la pénicilline

“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.**”

Keefe 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)

Quelques chiffres sur les pneumopathies en France :

- 600 000 cas / an
- Inf. respiratoires basses = 25% des indications d'ATB à l'hôpital
- Multiples études randomisées concordantes

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

Rachida el Moussaoui, Corianne A J M de Borgie, Peterhans van den Broek, Willem N Hustinx, Paul Bresser, Guido E L van den Berk, Jan-Werner Poley, Bob van den Berg, Frans H Krouwels, Marc J M Bonten, Carla Weenink, Patrick M M Bossuyt, Peter Speelman, Brent C Opmeer, Jan M Prins

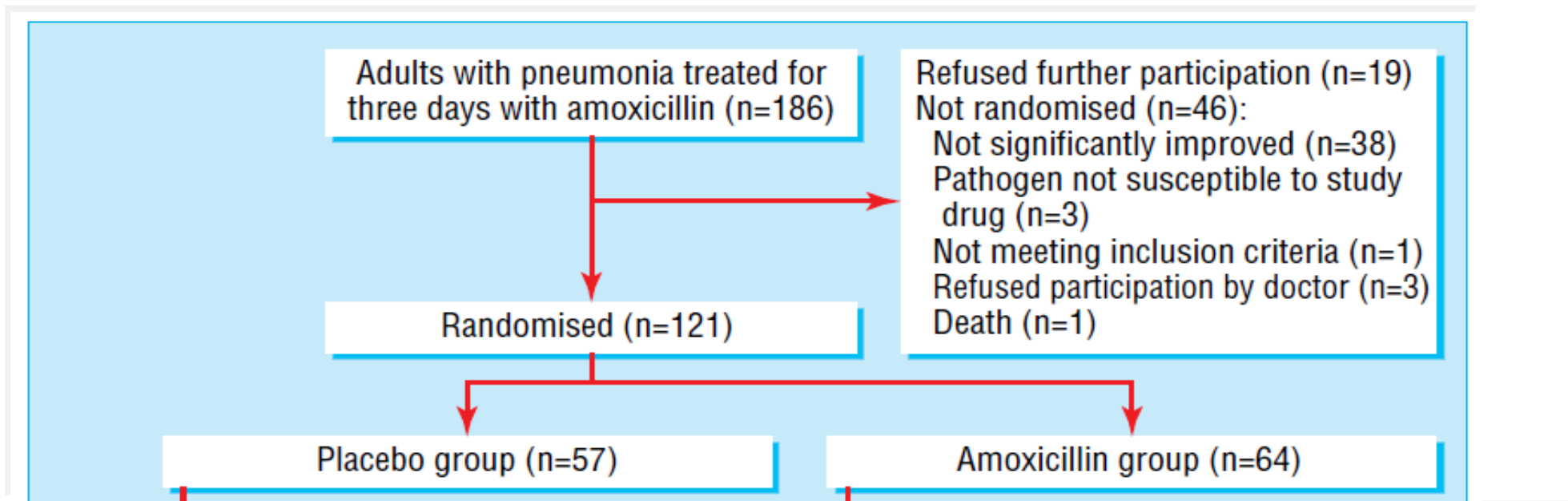
Contexte

- Pays-Bas, 2000-2003, 9 CHU
- PAC adultes, clinique + radiologique, hospitalisées
- Exclusion
 - Immunodéprimés (VIH, neutropénie)
 - PAC sévères (PSI > 110, réa, détresse respi)
 - PNP atypiques, empyèmes, etc.

Intervention

- Amoxicilline i.v.
- Si évolution favorable à 72 h ($T < 38^{\circ}$ C, relais PO)

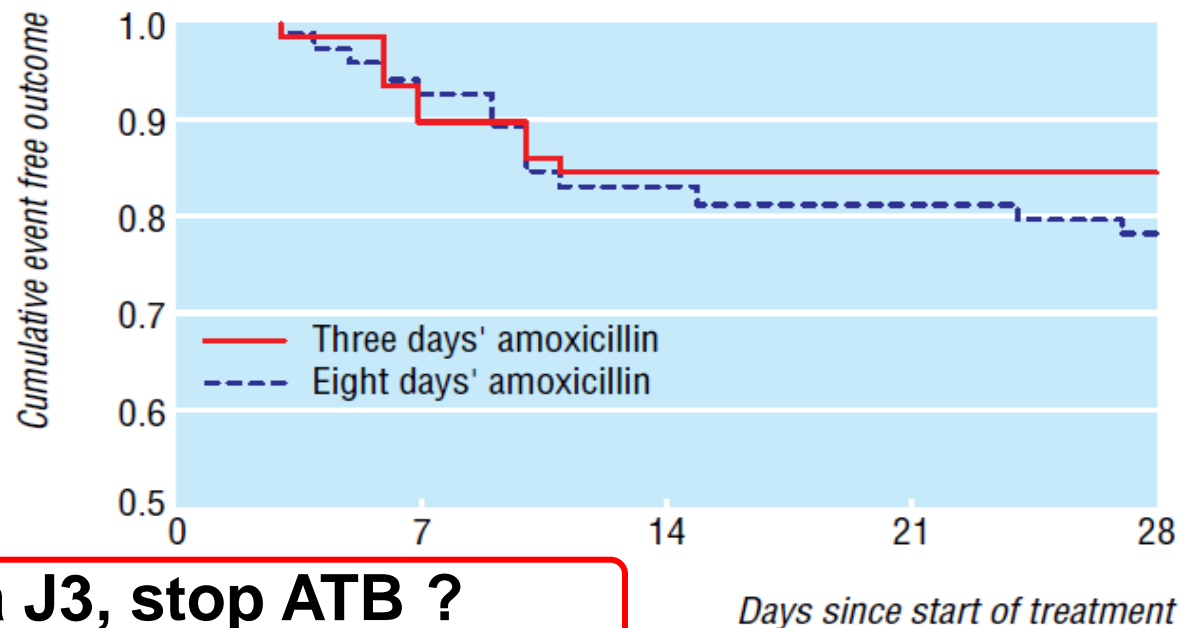
Randomisation (J3-J7) => placebo ou amoxicilline PO, 750 mg x 3/j



Critère principal:

guérison clinique J10
sans traitement ajouté

Non-infériorité démontrée



=> quand une PAC va bien à J3, stop ATB ?

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.

Méta-analyse

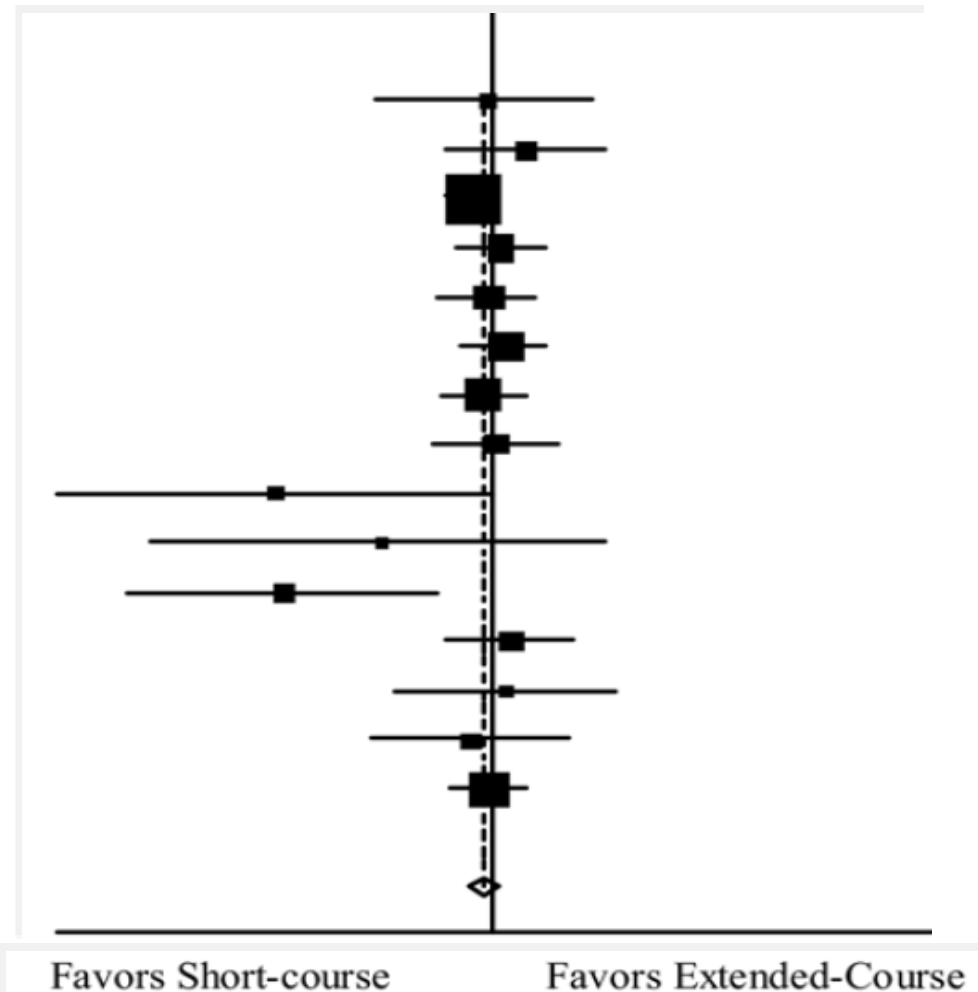
- Études randomisées
- Monothérapies, PAC non sévères
- FQ ou BL ou macrolides

15 études, 2796 patients

≤ 7 j au moins aussi bien que > 7 j

- Guérison clinique
- Mortalité
- Eradication microbiologique

LI JZ et al. Am J Med 2007



Infections respiratoires basses

- **5 jours :**
 - exacerbations de BPCO
 - pneumonies communautaire de l' enfant
- **7 jours :**
 - pneumonies communautaires (adultes).
- *Une évolution clinique et/ou biologique favorable pourrait permettre de réduire la durée de traitement (3-5 jours)*

Infections respiratoires hautes

- **5 jours :**
 - OMA de l' enfant à partir de l' âge de 2 ans, non récidivantes, sans otorrhée
 - Sinusite maxillaire de l' adulte
- **6 jours :**
 - Angine à SGA (*Amoxicilline*)
- **10 jours :**
 - OMA de l' enfant de moins de 2 ans, ou récidivantes, ou avec otorrhée
 - Sinusite maxillaire de l' enfant
 - Sinusite frontale

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

A Randomized Trial

Jean Chastre, MD

Michel Wolff, MD

Jean-Yves Fagon, MD

Sylvie Chevret, MD

Franck Thomas, MD

Delphine Wermert, MD

Eva Clementi, MD

Jesus Gonzalez, MD

Dominique Jusserand, MD

Pierre Asfar, MD

Dominique Perrin, MD

Fabienne Fieux, MD

Sylvie Aubas, MD

for the PneumA Trial Group

PAVM, 51 réanimations

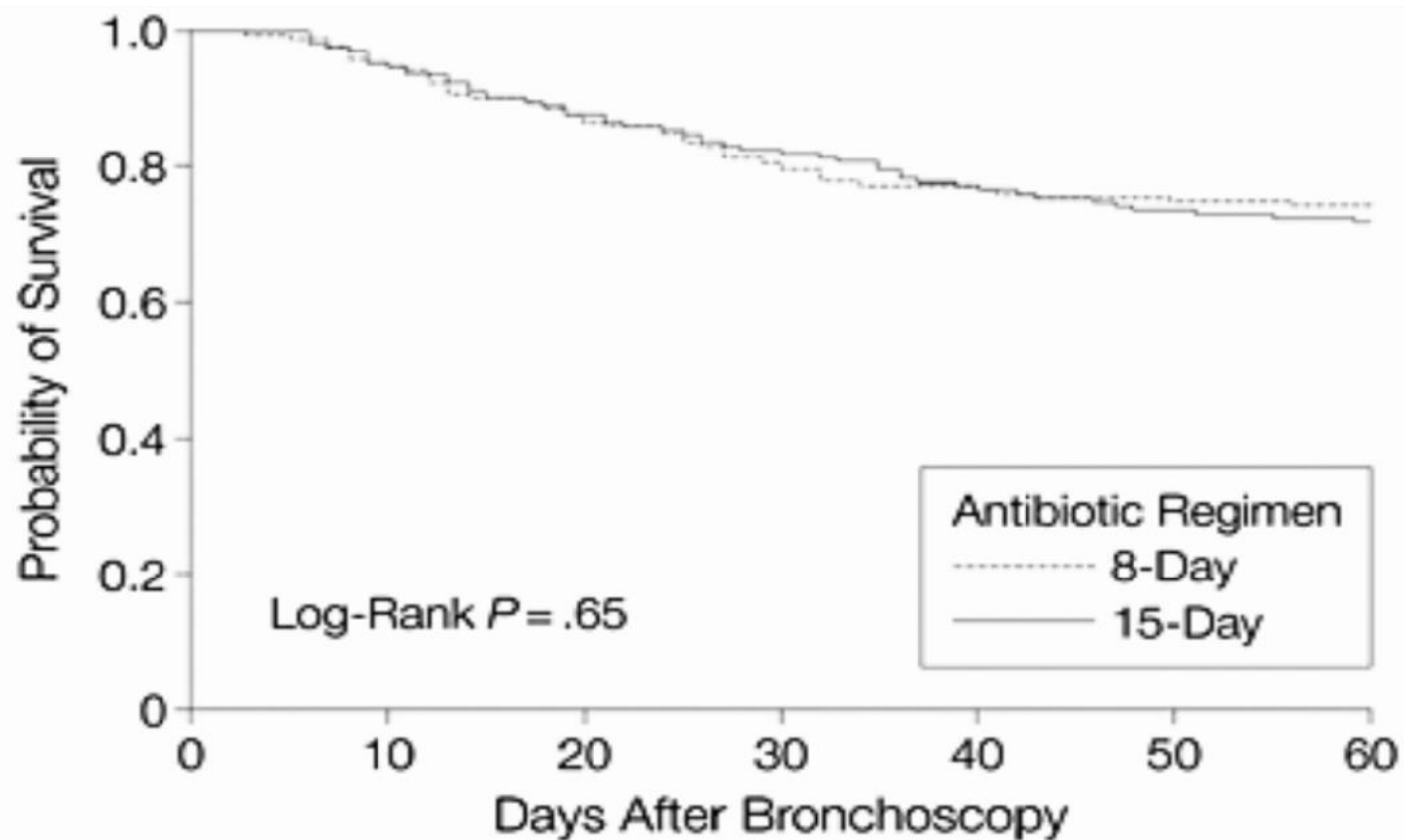
- Documentation par prélèvements distaux
- ATB initiale efficace
- Immunodéprimés exclus

Randomisation (J3) => ATB 8 j vs. 15 j

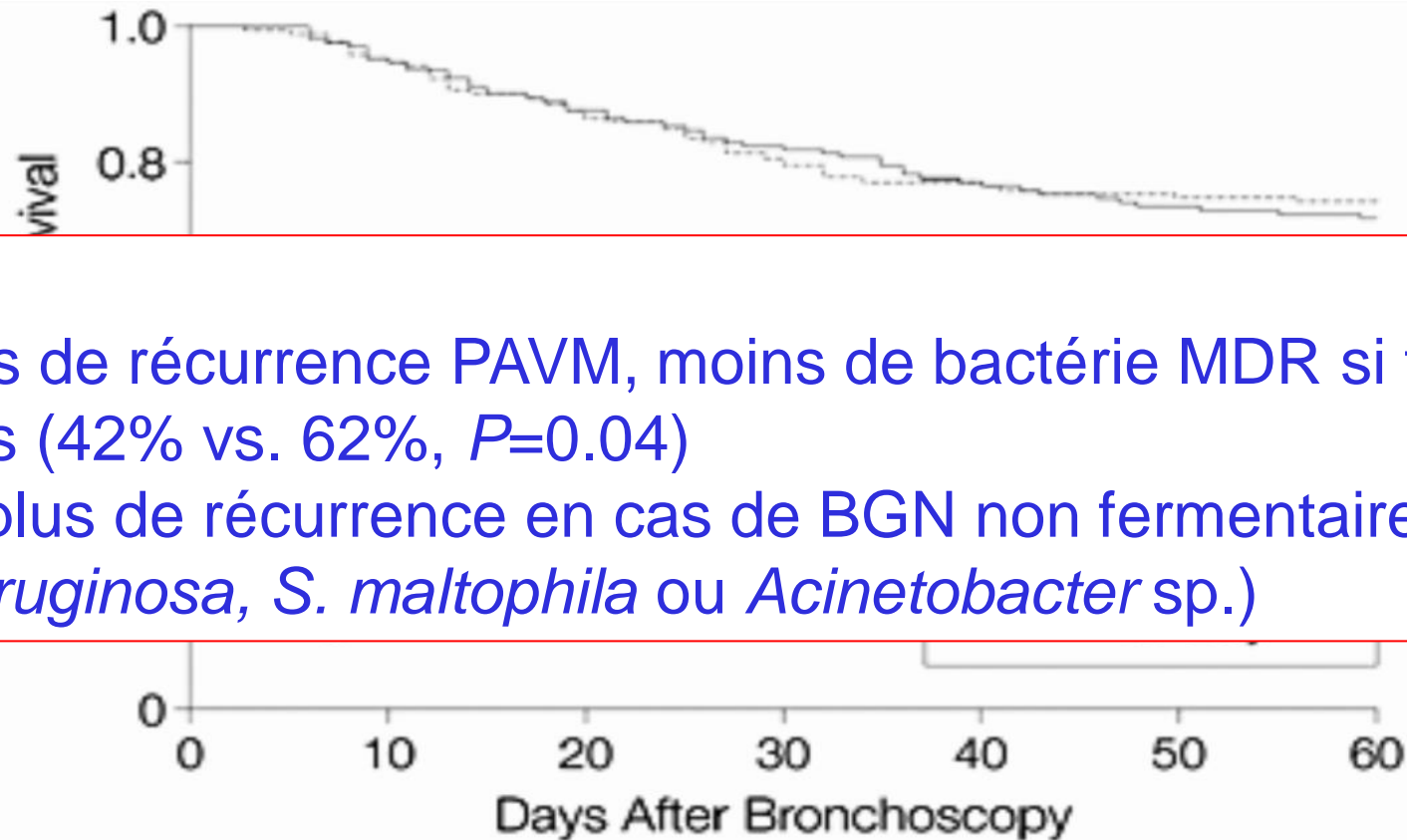
Critères principaux (J28)

- Décès
- Récurrence documentée PAVM

Etude non-infériorité (marge IC95 < 10%)



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



NB:

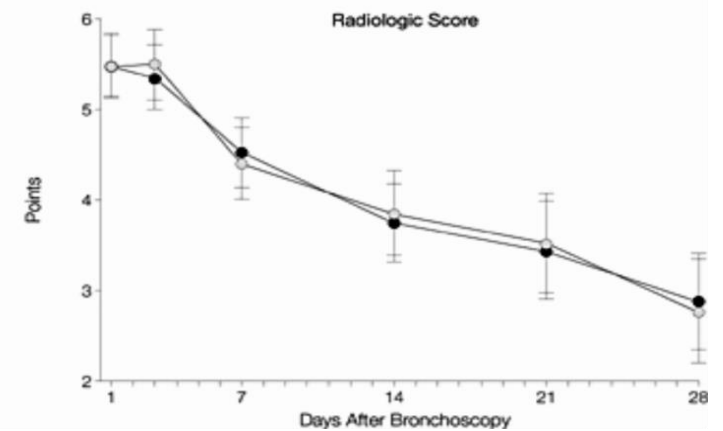
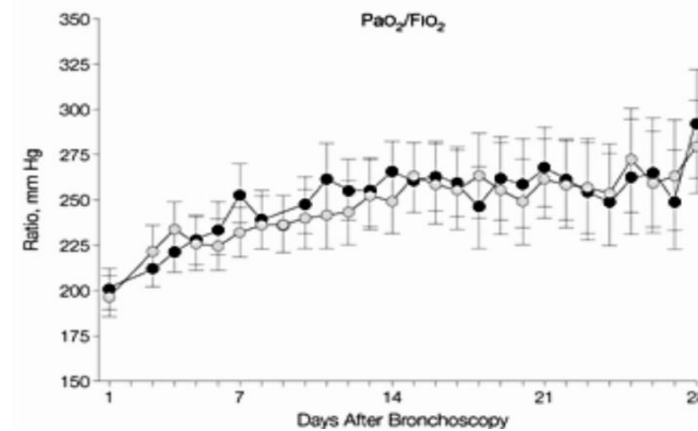
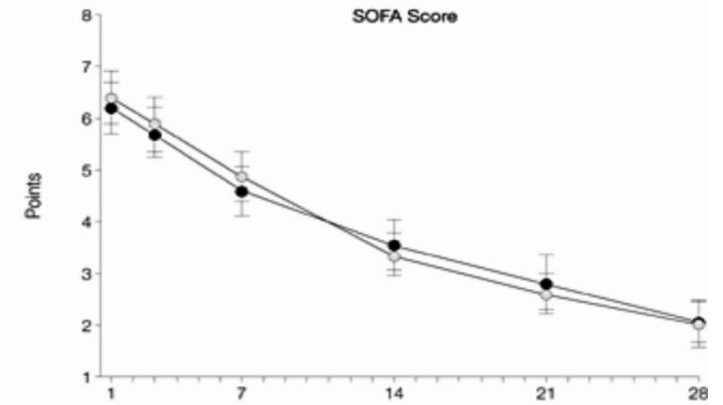
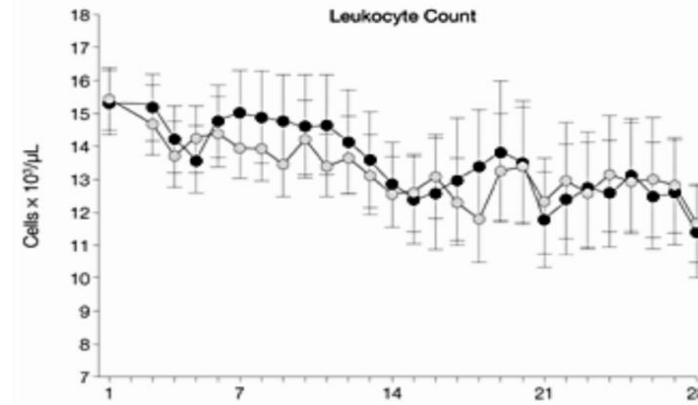
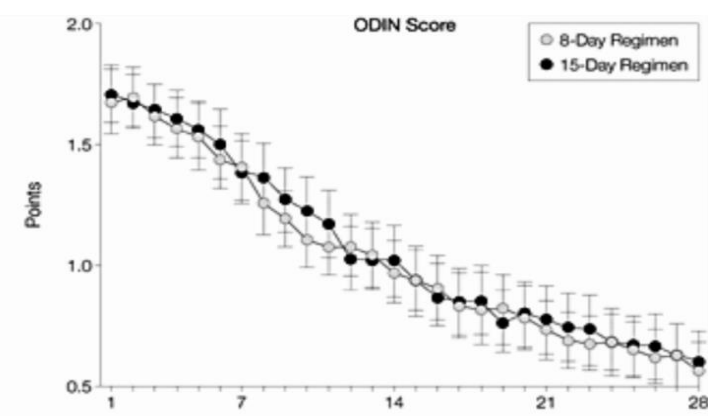
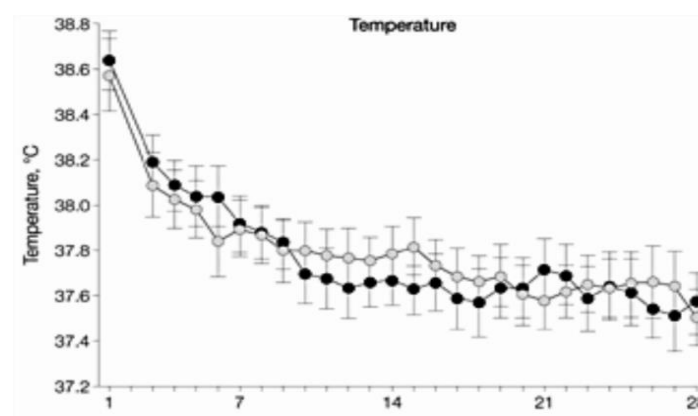
- En cas de récurrence PAVM, moins de bactérie MDR si traitement 8 jours (42% vs. 62%, $P=0.04$)
- Mais plus de récurrence en cas de BGN non fermentaires (*P. aeruginosa*, *S. maltophila* ou *Acinetobacter* sp.)

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

Evolution J8-J15:

Parfaitement
superposable entre les
2 bras

=> À quoi servent les
ATB ??



Recommandations de traitement des pyélonéphrites (1950-2013)

	1 ^{ère} apparition	Résistance	R aujourd'hui	Durée de traitement
Sulfamides	1950	1958	30%	42 j
Acide Nalidixique	1965	1974	20%	
Cotrimoxazole	1974	1979	15-30%	
Amoxicilline	1974	1977	35-45%	42 j
A-AC	1978	1983	20-25%	
Ceftriaxone	1981	1986	<2%	10-14 j
Fluoroquinolones	1986	1992	2-7%	7 j

- 2^{ème} cause de prescription d'ATB en ville
- 15% des prescriptions d'ATB à l'hôpital

Short- Versus Long-Course Antibiotic Therapy for Acute Pyelonephritis in Adolescents and Adults: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

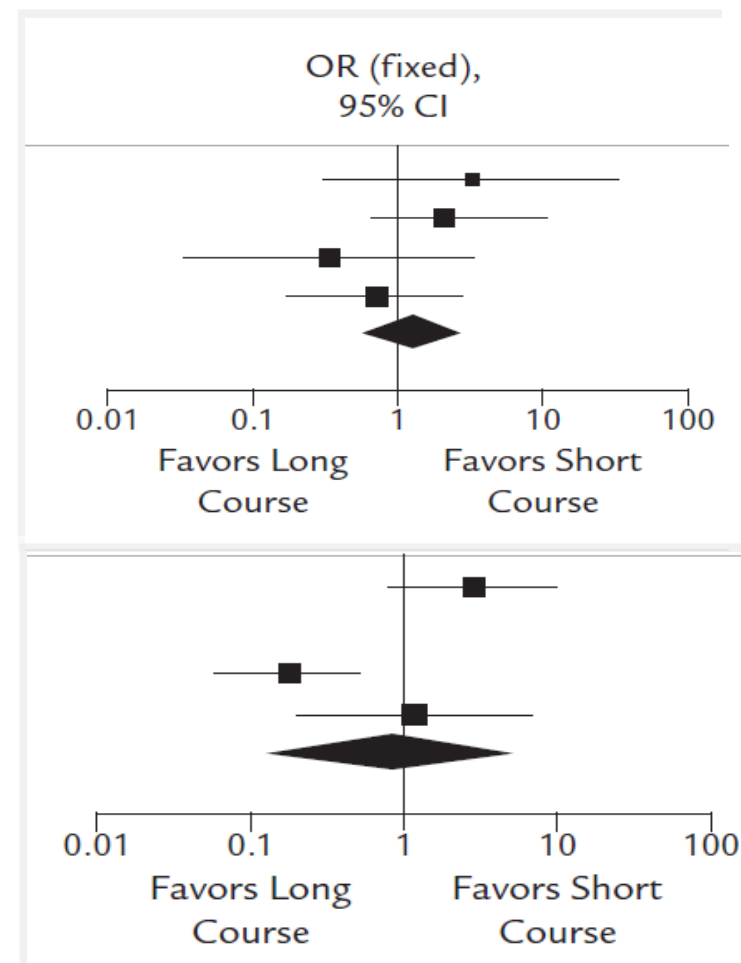
Kleoniki G. Kyriakidou, MD¹; Petros Rafailidis, MD, MRCP (UK), MSc¹;
Dimitris K. Matthaïou, MD¹; Stavros Athanasiou, MD^{1,2}; and
Matthew E. Falagas, MD, MSc, DSc^{1,3,4}

Méta-analyse

- Études randomisées
- Pyélonéphrites non graves
- FQ ou BL \pm aminosides

4 études

≤ 14 j aussi bien que > 14 j



W Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: a randomised, open-label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial

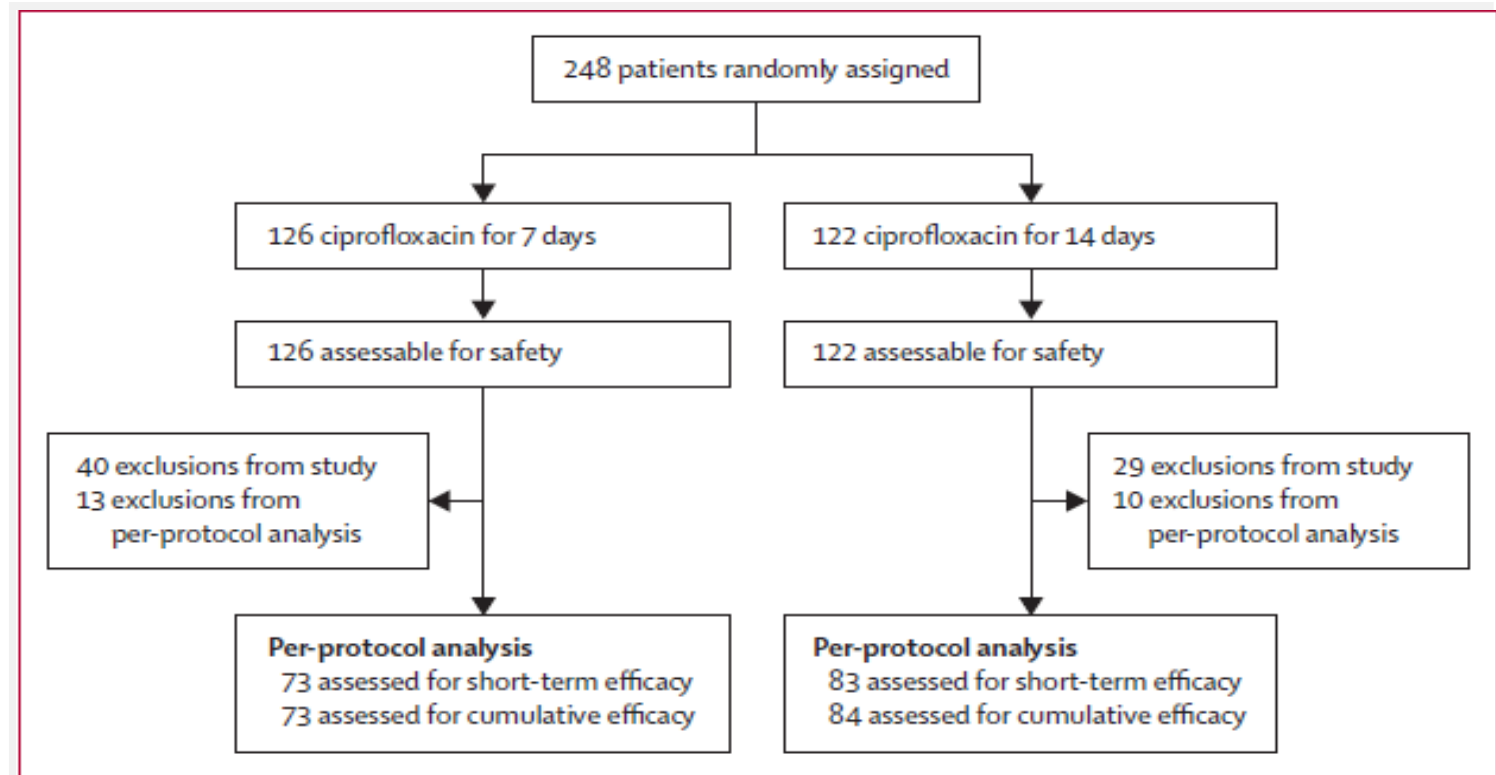
Torsten Sandberg, Gunilla Skoog, Anna Bornefalk Hermansson, Gunnar Kahlmeter, Nils Kuylenstierna, Anders Lannergård, Gisela Otto, Bo Settergren, Gunilla Stridh Ekman

Contexte

- Suède, 21 centres (2006-2008)
- Femmes non enceintes
- En externe ou hospitalisées
- Exclusion
 - ECBU négatif
 - Résistance aux quinolones

Intervention

- Ciprofloxacin 500 mg x 2/j J1-J7
- J8-J15, ciprofloxacin ou placebo
- Critère principal
= guérison clinique + bactériologique, 10-14 j post cipro





Ciprofloxacin for 7 days versus 14 days in women with acute pyelonephritis: a randomised, open-label and double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial

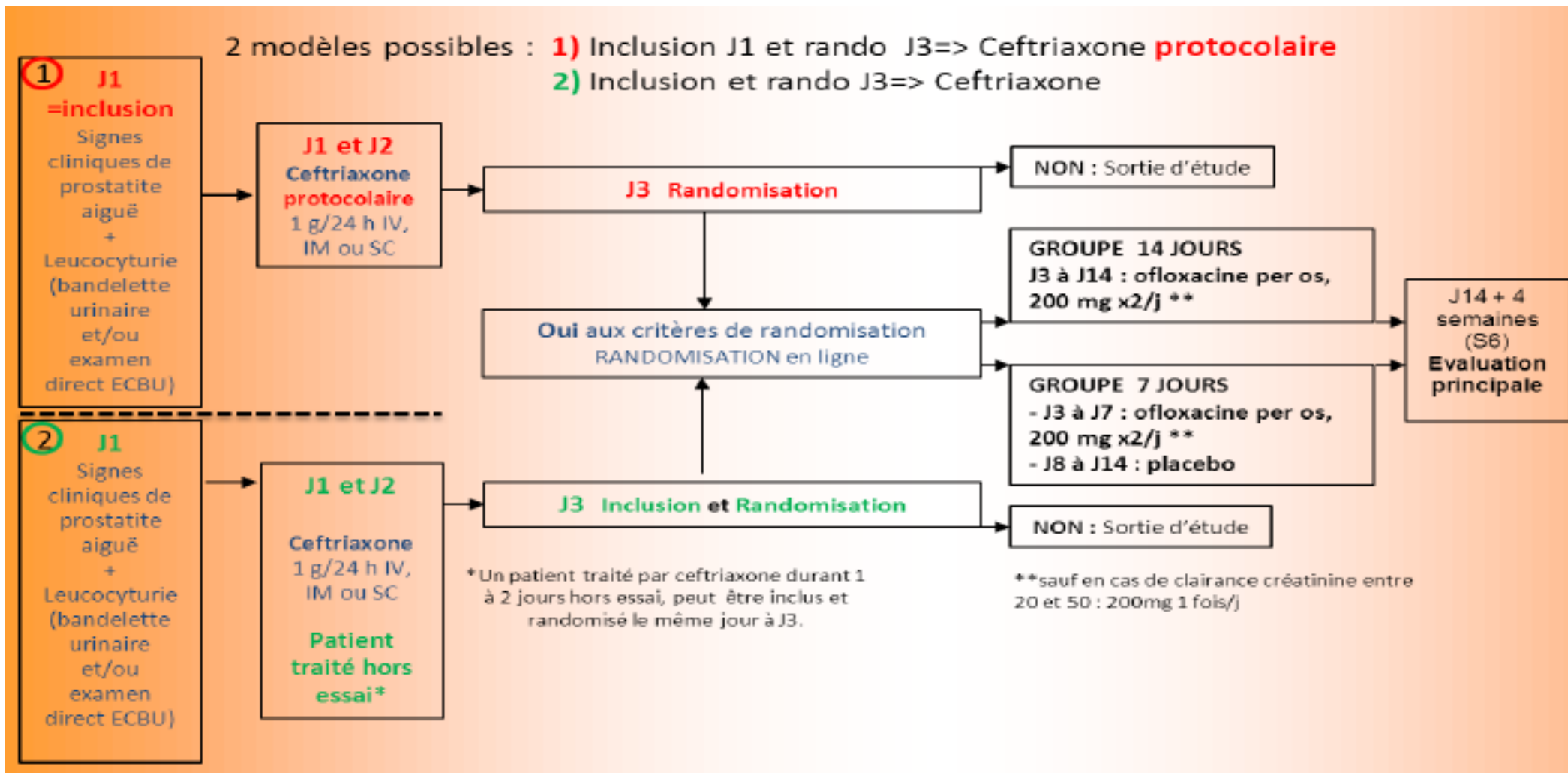
Torsten Sandberg, Gunilla Skoog, Anna Bornefalk Hermansson, Gunnar Kahlmeter, Nils Kuylenstierna, Anders Lannergård, Gisela Otto, Bo Settergren, Gunilla Stridh Ekman

	Ciprofloxacin for 7 days	Ciprofloxacin for 14 days	Difference (90% CI)	Non-inferiority test p value
Short-term efficacy	73	83		
Cure	71 (97%)	80 (96%)	-0.9% (-6.5 to 4.8)	0.004
Clinical failure or recurrent symptomatic urinary tract infections	2 (3%)	3 (4%)	..	
Cumulative efficacy	73	84		
Cure	68 (93%)	78 (93%)	-0.3% (-7.4 to 7.2)	0.015
Clinical failure or recurrent symptomatic urinary tract infections	5 (7%)	6 (7%)	..	

Data are number (%), unless otherwise indicated.

Table 3: Clinical outcomes in the per-protocol population

PROSTASHORT: SCHEMA



Infections urinaires

- **1 jour (dose unique) :**
 - cystite aiguë simple (*fosfomycine trometamol*)
- **5 jours**
 - cystite aiguë simple
 - cystite aiguë à risque de complications ou associée aux soins (*cotrimoxazole ou fluoroquinolones*)
- **7 jours**
 - cystite aiguë à risque de complications ou associée aux soins (*antibiotique autre que cotrimoxazole ou fluoroquinolones*)
 - pyélonéphrite aiguë (*fluoroquinolone ou bêta-lactamine injectable*)
- **10 jours :**
 - pyélonéphrite aiguë grave et/ou à risque de complication et/ou associée aux soins et/ou *antibiotique autre que fluoroquinolone ou bêta-lactamine injectable*.
- **14 jours :**
 - IU masculine (*cotrimoxazole ou fluoroquinolone*) communautaire ou associée aux soins

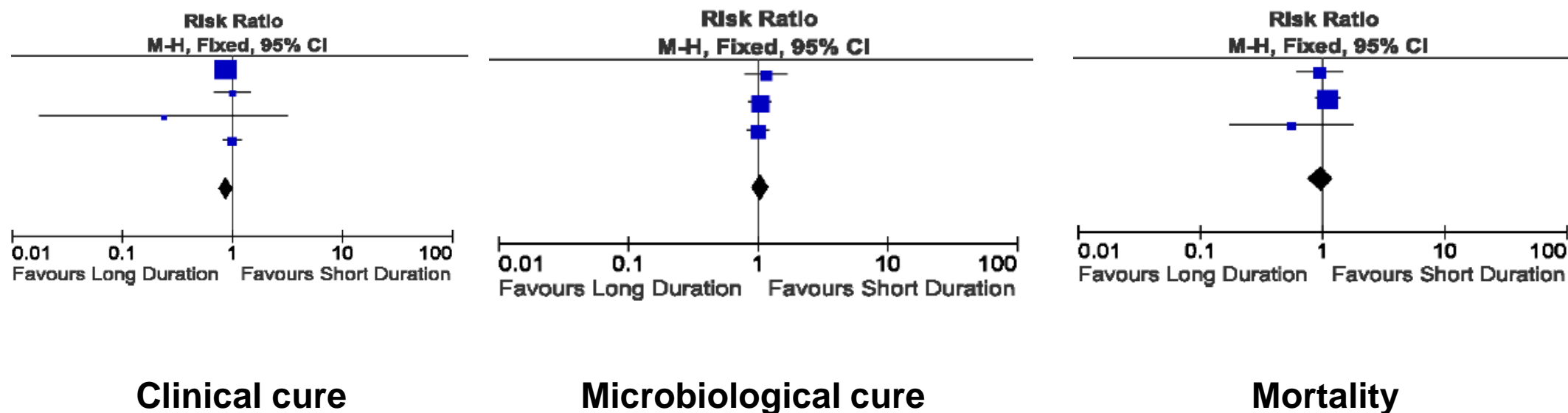
Infections peau et tissus mous

- **3 jours** : Infections cutanées superficielles (*quand une antibiothérapie est indiquée*)
- **7 jours** : Dermo-hypodermite bactériennes, *incluant l'érysipèle, les infections de plaie et les abcès cutanés étendus (surface de la lésion > 75 cm²).*

Sous / juste après traitement ATB : ne pas confondre la rougeur / œdème (en station debout) avec un échec des ATB...

Duration of antibiotic therapy for bacteremia: a systematic review and meta-analysis

Thomas C Havey¹, Robert A Fowler^{1,2} and Nick Daneman^{1,3*}



Bactériémies « primaires »

En l'absence d'endocardite infectieuse et de localisation secondaire

•5 jours :

- SCN*, streptocoques oraux*

•7 jours :

- entérobactéries, entérocoques

•10 jours :

- BGN non fermentants

•14 jours :

- *S. aureus* et *S. lugdunensis*

**En dehors d'une contamination*

Bactériémies liées aux cathéters centraux (BLC)

- **5 jours :**
 - BLC à Staph coag neg (SCN), après retrait du cathéter
- **7 jours :**
 - BLC à streptocoques, entérocoques et BGN, après retrait du cathéter
- **10 jours (+ verrou local d'antibiotiques) :**
 - BLC si cathéter laissé en place, SAUF *S. aureus*
- **14 jours :**
 - BLC à *S. aureus*, après retrait du cathéter
- **21 jours :**
 - Thrombose suppurée

- si localisation secondaire ou EI, la durée peut être modifiée
- fongémies exclues

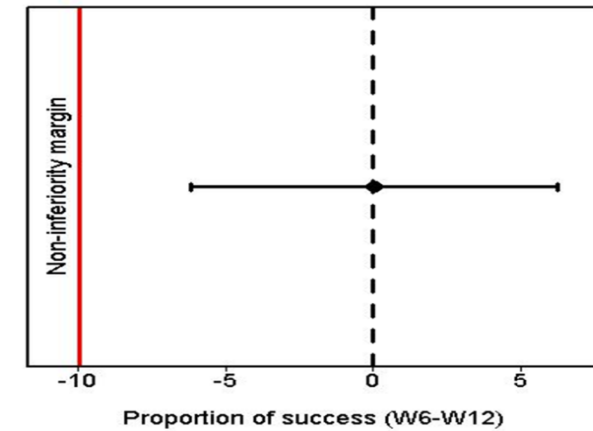
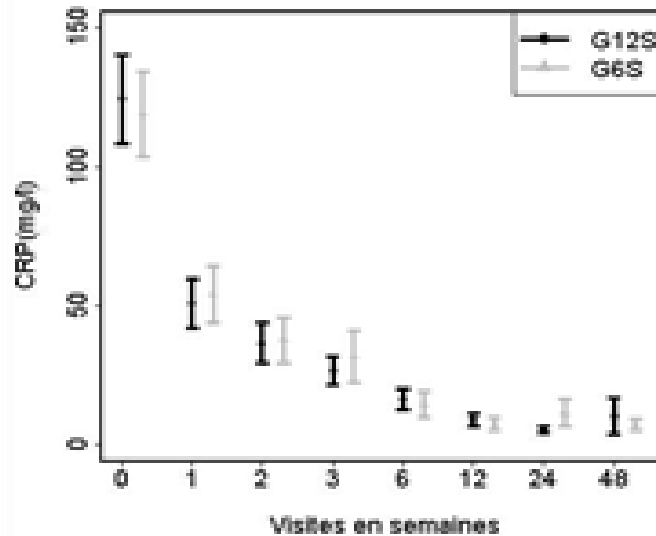
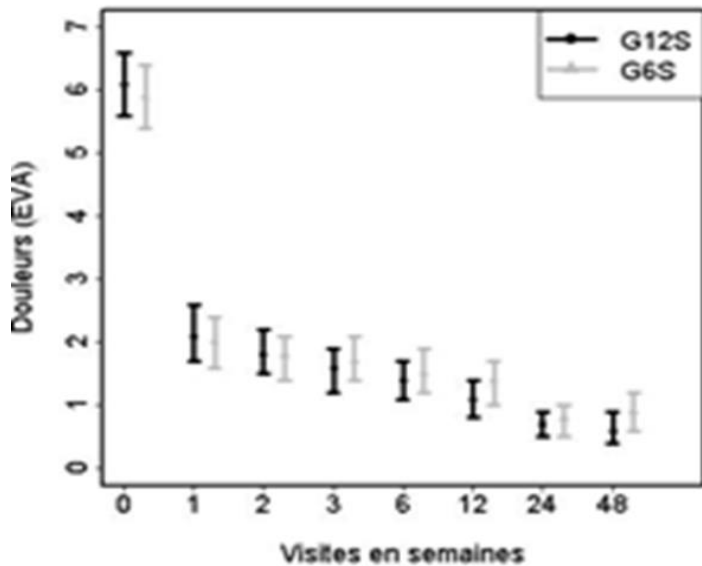
Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial

Louis Bernard, Aurélien Dinh, Idir Ghout, David Simo, Valerie Zeller, Bertrand Issartel, Vincent Le Moing, Nadia Belmatoug, Philippe Lesprit,

	6-weeks group	12-weeks group
Intention to treat analysis	(N=176)	(N=175)
Recovery —n (%)	160 (91%)	159 (91%)
Recovery and alive —n (%)	156 (89%)	150 (86%)
Recovery, alive, and no additional ATB (%)*	142 (81%)	141 (81%)

Treatment Duration Of Vertebral Osteomyelitis: 6 Vs 12 Weeks Of Antibiotic Therapy

A. Dinh, D. Mulleman, I. Ghout, B. Marchou, B. Issartel, V. Zeller, N. Belmatoug, M. Dupon, L. Bernard, and the DTS Study Group



Non-infériorité démontrée !

Infections ostéoarticulaires

- **6 semaines**
 - Infections sur matériel prothétique ostéoarticulaire (*la prise en charge des cas complexes est à discuter avec le centre de référence des infections ostéo-articulaires complexes*)
 - Spondylodiscite (hors matériel d'ostéosynthèse)
 - Ostéoarthrite sur pied diabétique sans prise en charge chirurgicale

Trial of Short-Course Antimicrobial Therapy for Intraabdominal Infection

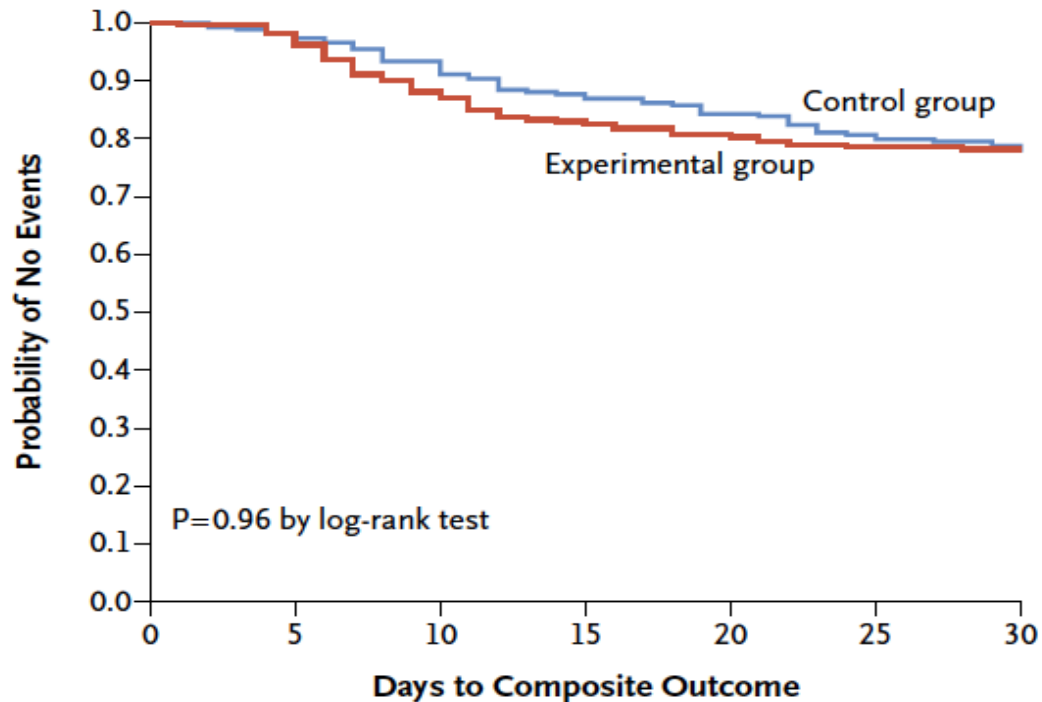
R.G. Sawyer, J.A. Claridge, A.B. Nathens, O.D. Rotstein, T.M. Duane, H.L. Evans,

■ Randomized, multicenter, open-label

- Complicated intra-abdominal infections**
+ adequate source control
- Control** = ATB until 2 days without fever, leucocytosis, ileus (max 10 d)
- Experimental** = fixed duration of ATB, 4 days \pm 1
- Primary outcome** (composite) = SSI, recurrence, or death

Trial of Short-Course Antimicrobial Therapy for Intraabdominal Infection

R.G. Sawyer, J.A. Claridge, A.B. Nathens, O.D. Rotstein, T.M. Duane, H.L. Evans,



No. at Risk	0	5	10	15	20	25	30
Control group	260	255	243	228	219	210	205
Experimental group	258	253	227	214	208	203	202

Median duration ATB

□ 4 days (IQR 4-5)

□ 8 days (IQR 5-10)

Table 1. Estimated Annual Cost Savings in the United States with a Fixed, 4-Day Treatment for Abdominal Sepsis.

Antibiotic	Patients Who Received the Antibiotic <i>percent</i>	Antibiotic-Days Saved* <i>days</i>	Cost Savings† <i>2015 U.S. \$</i>
Piperacillin–tazobactam	55	660,000	55,367,400
Metronidazole	31	372,000	1,257,360
Ciprofloxacin	27	324,000	1,046,520
Vancomycin	25	300,000	7,200,000
Fluconazole	15	180,000	1,440,000
Ertapenem	10	120,000	30,720,000

* This value is the percentage of patients who received the antibiotic multiplied by 300,000 patients and then multiplied by 4 days.

† Cost savings were calculated as daily charges at Walgreens on April 29,

Infections intra-abdominales

- **≤ 24 heures :**
 - Perforation digestive opérée,
 - Appendicite opérée non perforée,
 - Cholécystite opérée dans les 24 heures, non compliquée
- **3 jours :**
 - Péritonite communautaire localisée opérée ou drainée*
 - Angiocholite drainée
 - Diarrhée aiguë nécessitant une antibiothérapie
- **4 jours :**
 - Péritonite communautaire généralisée opérée ou drainée*
- **5 jours :**
 - Infection de liquide d'ascite, communautaire
 - Fièvre typhoïde (*Azithromycine*)
- **8 jours :**
 - Péritonites postopératoires si le traitement antibiotique probabiliste est actif sur les germes isolés en peropératoire
- **10 jours :**
 - Infection à *Clostridium difficile* toxigène

* contrôle de la source de l'infection

Peut-on raccourcir les durées de traitement des endocardites infectieuses ?

Etude rétrospective de tous les patients opérés pour EI infectieuse

- Auckland, Nouvelle Zélande, 1963-1999, n=506

Quelle est la proportion de valves non stériles en fonction du moment de la chirurgie par rapport au traitement ATB ?

Combien de temps pour stériliser des valves pour les EI chez l'homme ?

Variable	No. of episodes	Microbiological findings	
		No. of positive Gram stain results/ total no. of samples stained (%)	No. of positive culture results/ total no. of cultures (%)
Proportion of standard duration antibiotic treatment completed at time of operation			
≤25%	106	88/100 (88)	76/106 (72)
26%–50%	113	85/101 (84)	40/108 (37)
51%–75%	57	37/50 (74)	7/54 (13)
76%–100%	41	21/34 (62)	2/38 (5)

Tuberculose: pas moins de 6 mois !

Historique du traitement antituberculeux

Date	Traitement	Apport
1944	Découverte SM	Premier antituberculeux
1948	Comparaison SM vs PAS, vs SM/PAS	Prévention de la sélection de mutants résistants
Années 1950	Régime SM + PAS+ INH	Premier traitement efficace, 24 mois
Années 1970	Ajout de la RMP	Réduction de la durée du traitement à 9 mois
Années 1980	Ajout du pyrazinamide	Réduction de la durée du traitement à 6 mois

INH : isoniazide ; PAS : acide para-amino-salicylique ; RMP : rifampicine ; PZA : pyrazinamide ;
SM : streptomycine

Randomized Clinical Trial of Thrice-Weekly 4-Month Moxifloxacin or Gatifloxacin Containing Regimens in the Treatment of New Sputum Positive Pulmonary Tuberculosis Patients

Méthodologie

- Multicentrique Inde, non-infériorité, TB pulmonaires jamais traitées
- 2HRZE/4HR vs. 'court', gatiflo (2HRZG/2HRG) ou moxiflo (2HRZM/2HRM)
- Traitement 3/semaine (DOT)
- Critère principal = composite (échec M12 post fin de traitement)

Résultats

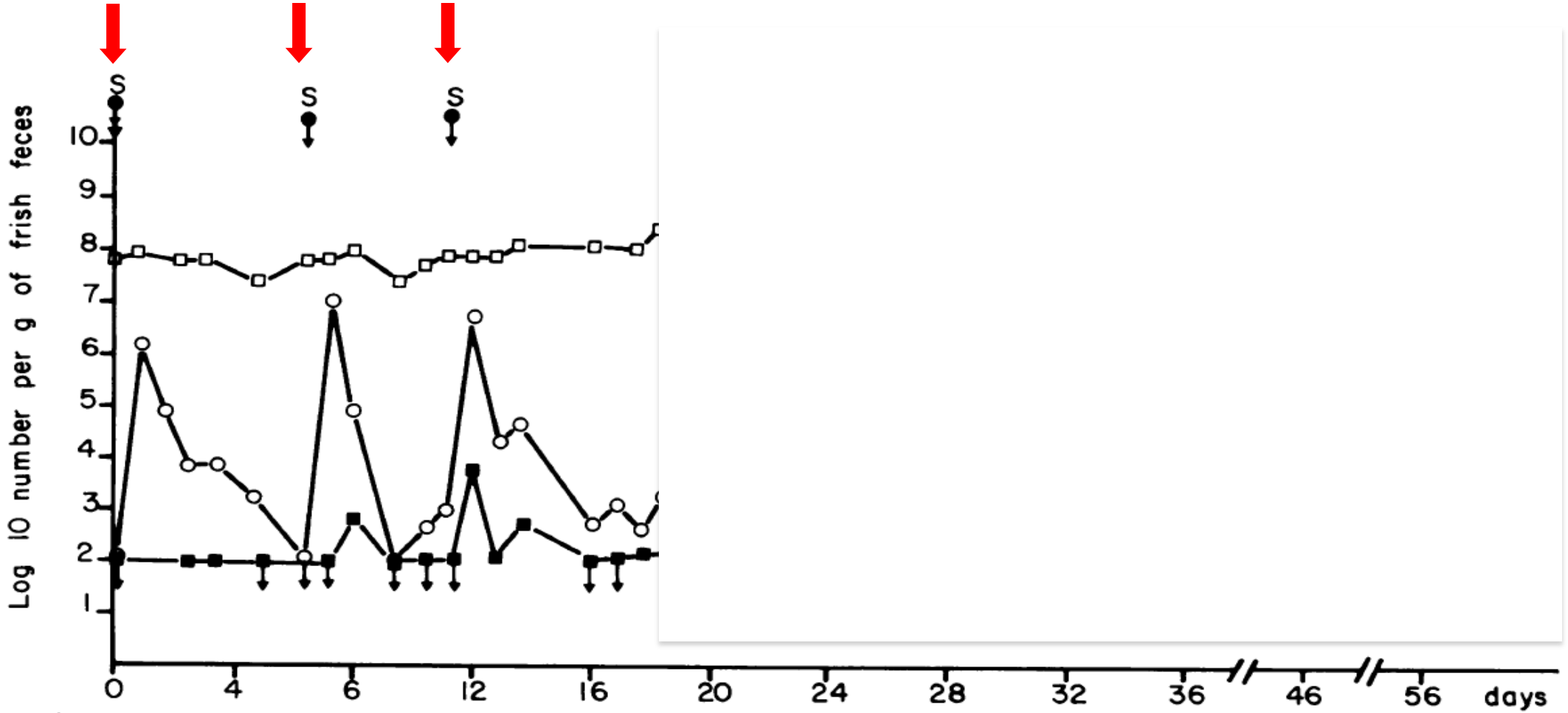
- Essai interrompu prématurément après 416 patients inclus
- Echec à M24:
15% (gatiflo), 10% (moxiflo) vs. 6% (standard, 6 mois), $P < 0.01$

Est-ce que la durée d'ATB a un impact sur le risque d'émergence de résistances ?

Pas sûr du tout...

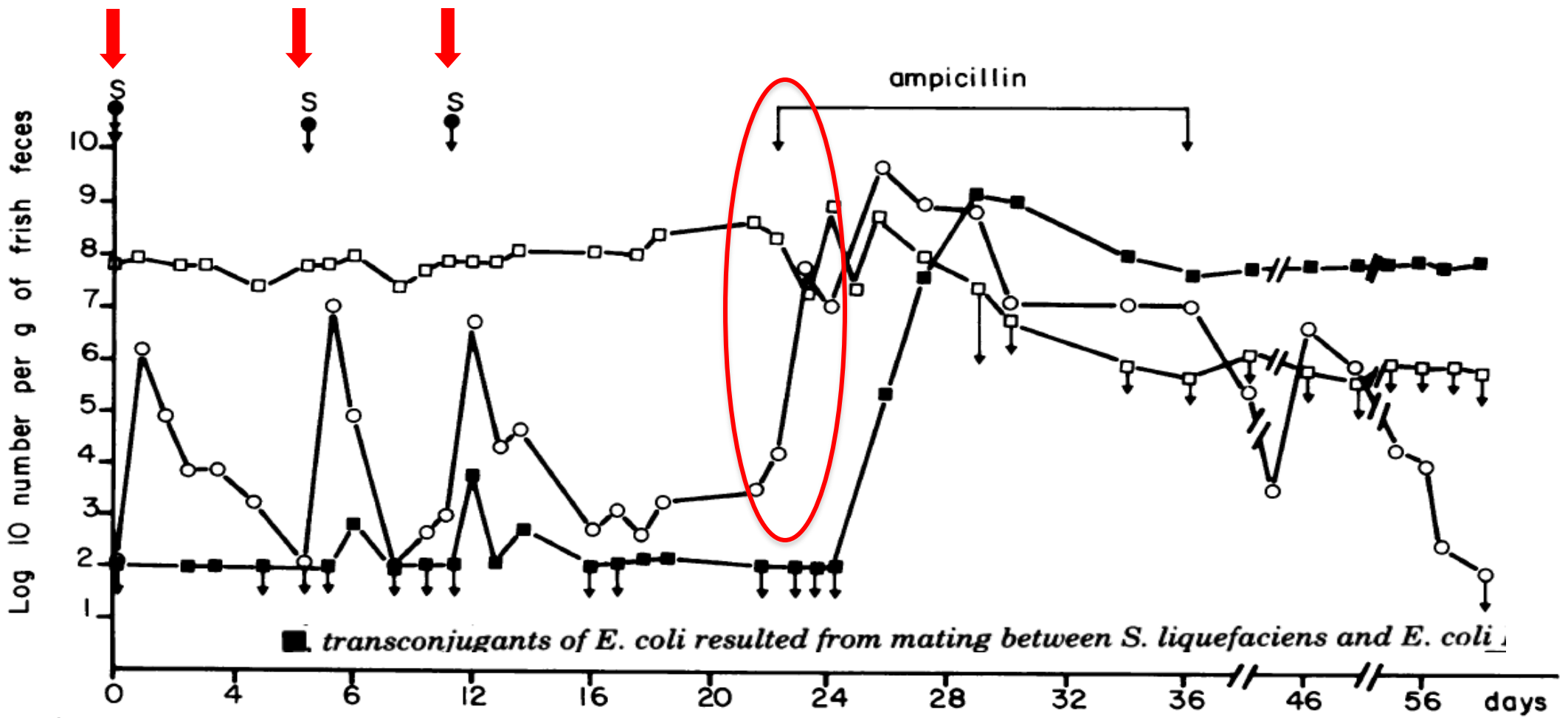
Inoculation of penicillinase-producing *Serratia liquefaciens*

- Penicillinase-producing *S. liquefaciens*
- Multi-susceptible *E. coli*



Inoculation of penicillinase-producing *Serratia liquefaciens*

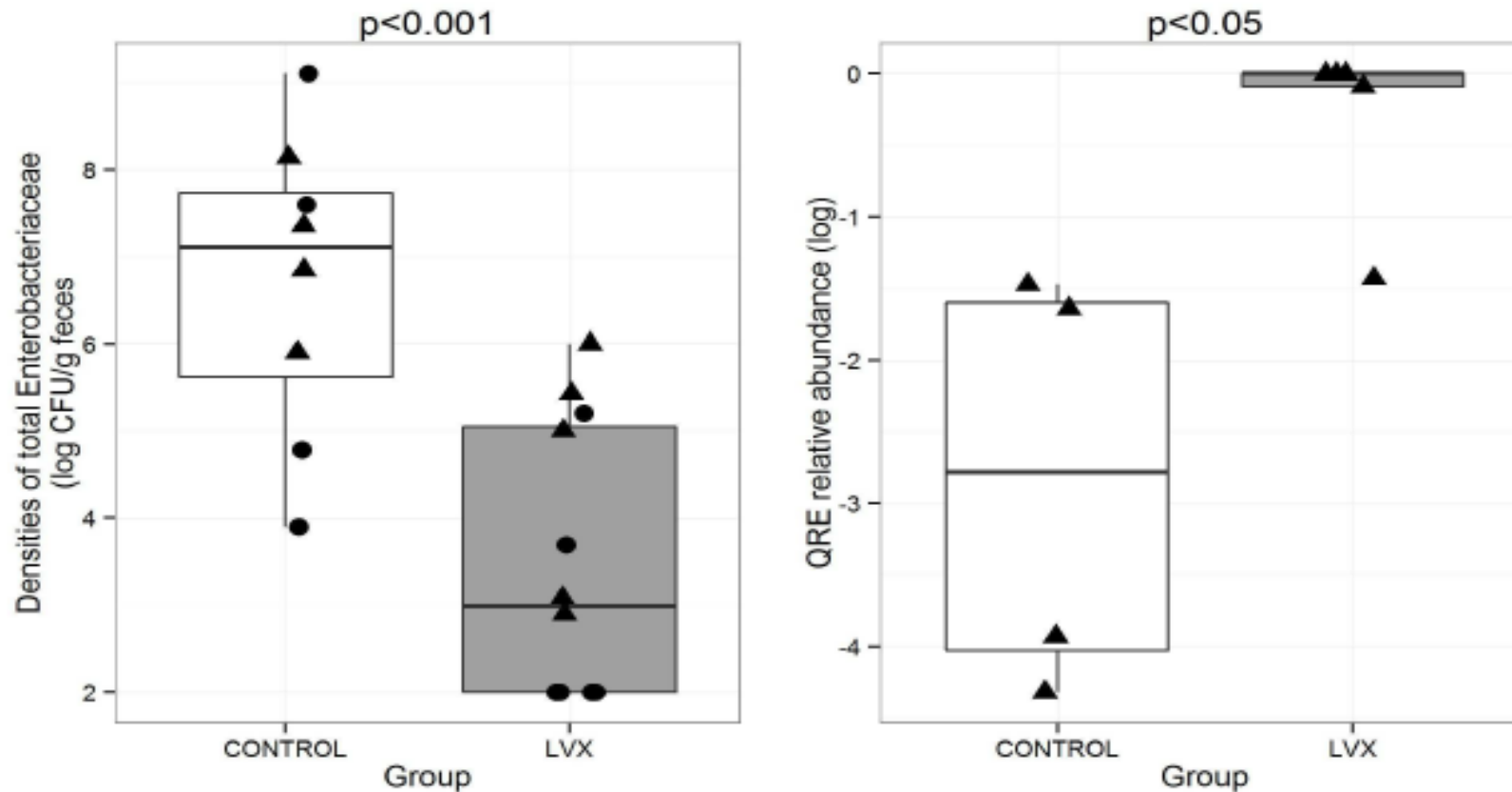
○ Penicillinase-producing *S. liquefaciens*
□ Multi-susceptible *E. coli*



Impact of a short exposure to levofloxacin on faecal densities and relative abundance of total and quinolone-resistant *Enterobacteriaceae*

Julien Bernard, Laurence Armand-Lefèvre, Elsa Luce, Assiya El Mniai, Françoise Chau, Enrique Casalino, Antoine Andremont, Etienne Ruppé

Emergence précoce (< J3 lévofloxacine) d'entérobactéries FQ-R



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

Laurence Armand-Lefèvre,^{a,b} Cécile Angebault,^{a,b} François Barbier,^{b,c} Emille Hamelet,^a Gilles Defrance,^a Etienne Ruppé,^{a,b} Régis Bronchard,^d Raphaël Lepeule,^b Jean-Christophe Lucet,^e Assiya El Mnilal,^a Michel Wolff,^c Philippe Montravers,^d Patrick Pléstat,^f Antoine Andremont^{a,b}

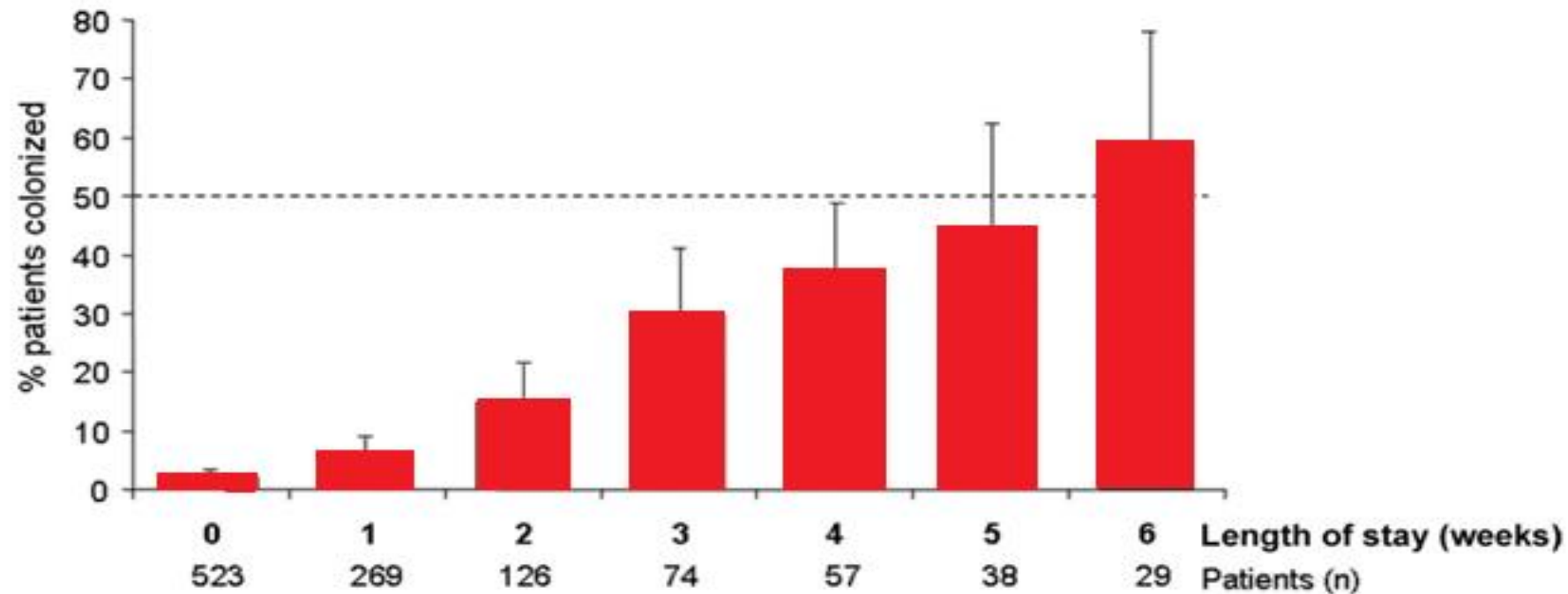


FIG 1 Rates of intestinal colonization by imipenem-resistant gram-negative bacilli in intensive care patients. Bars indicate observed rates \pm standard deviation (SD) (error bars).

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

Laurence Armand-Lefèvre,^{a,b} Cécile Angebault,^{a,b} François Barbier,^{b,c} Emille Hamelet,^a Gilles Defrance,^a Etienne Ruppé,^{a,b} Régis Bronchard,^d Raphaël Lepeule,^b Jean-Christophe Lucet,^e Assiya El Mnlal,^a Michel Wolff,^c Philippe Montravers,^d Patrick Pléstat,^f Antoine Andremont^{a,b}

Characteristic or outcome	No. of individuals or parameter value (% unless range is specified)		Univariate OR ^a	Univariate <i>P</i> ^b	Multivariate OR ^c
	Carrier patients (<i>n</i> = 22 (%))	Controls (<i>n</i> = 22)			
Days of imipenem exposure				0.09	
0	5 (22.7)	12 (54.5)	1.0		1.0
1 to 3	8 (36.4)	6 (27.3)	3.1 (0.6–18.3)		5.3 (1.0–38.4)
4 to 21	9 (40.9)	4 (18.2)	5.1 (0.9–35.1)		6.8 (1.2–50.2)

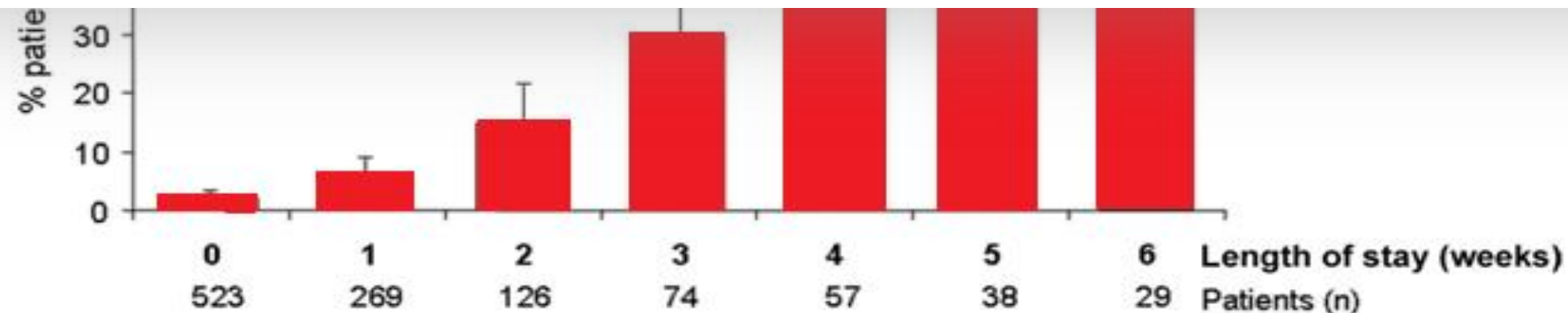


FIG 1 Rates of intestinal colonization by imipenem-resistant gram-negative bacilli in intensive care patients. Bars indicate observed rates \pm standard deviation (SD) (error bars).

Trial of Short-Course Antimicrobial Therapy for Intraabdominal Infection

R.G. Sawyer, J.A. Claridge, A.B. Nathens, O.D. Rotstein, T.M. Duane, H.L. Evans,

Variable	Control Group (N=260)	Experimental Group (N=257)	P Value
Primary outcome: surgical-site infection, recurrent intraabdominal infection, or death — no. (%)	58 (22.3)	56 (21.8)	0.92
Secondary outcome			
Surgical-site infection or recurrent intraabdominal infection with resistant pathogen — no. (%)	9 (3.5)	6 (2.3)	0.62
<i>Clostridium difficile</i> infection — no. (%)	3 (1.2)	5 (1.9)	0.71
Extraabdominal infection with resistant pathogen — no. (%)	6 (2.3)	2 (0.8)	0.29

En conclusions

1. Diminuer la durée de traitement des infections courantes est un des moyens les + simples pour réduire la consommation :
 - Efficacité (non-infériorité) démontrée dans plusieurs indications (PAC, pyélonéphrite, érysipèle, etc.)
 - Stratégie mieux acceptée que la non-prescription !
2. L'impact sur le risque d'émergence n'est pas évident...
3. Mais beaucoup de bénéfices secondaires sont à la clef (individuels, économiques, écologiques...)



Alors, faites-le (savoir) !



Des questions ?



DATIPO



Etude randomisée évaluant l'efficacité de deux Durées d'Antibiothérapie (6 versus 12 semaines) dans le Traitement des Infections sur Prothèses Ostéo-articulaires, avec changement prothétique (en 1 temps ou 2 temps long) ou non (lavage articulaire)

PHRC National - Promoteur : CHRU de TOURS

Investigateur coordonnateur : Pr Louis Bernard

Etude randomisée multicentrique sans insu

- 400 patients inclus
- Analyses intermédiaires => pas d'arrêt prématuré
- **Toutefois non-infériorité non démontrée**

Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial

Louis Bernard, Aurélien Dinh, Idir Ghout, David Simo, Valerie Zeller, Bertrand Issartel, Vincent Le Moing, Nadia Belmatoug, Philippe Lesprit,

	6-week regimen (n=176)	12-week regimen (n=175)	Total (n=351)	p value
Adverse events	51 (29%)	50 (29%)	101 (29%)	1
Death	14 (8%)	12 (7%)	26 (7%)	0.85
Cardiorespiratory failure	7 (4%)	12 (7%)	19 (5%)	0.33
Digestive tract bleeding	4 (2%)	2 (1%)	6 (2%)	0.68
<i>Clostridium difficile</i> infection	2 (1%)	2 (1%)	4 (2%)	1
Antibiotic intolerance	12 (7%)	9 (5%)	21 (6%)	0.66