

# 6<sup>ème</sup> congrès SOMIPEV

## 6-8 Avril 2018

### Marrakech

## Traitements courts

Emmanuel Grimpel

Sorbonne Université, France

CHU Armand-Trousseau, Paris, France

# Introduction

- Les guidelines concernant le traitement des infections les plus fréquentes recommandent des durées souvent variables dans (rapport de 1 à 2).
- Ces durées tiennent compte des diverses présentations cliniques et des agents causaux.
- La réduction de la consommation d'antibiotiques est devenue une priorité majeure pour la santé publique.
- Réduire la durée du traitement est l'un des moyens d'atteindre cet objectif.

# Durées raccourcies de traitement des infections respiratoires hautes

- 6 jours:
  - Amygdalite streptococcique du groupe A
  - Amoxicilline
- 5 jours:
  - Otite moyenne aiguë (OMA) chez les enfants de 2 ans, sans rechute ni otorrhée
  - Sinusite maxillaire chez l'adulte\*
- 10 jours:
  - OMA avant deux ans, ou récurrente, ou avec otorrhée,
  - sinusite maxillaire pédiatrique,
  - sinusite frontale.

\*Wintenberger C, et al. Groupe de recommandations de la SPILF. Med Mal Infect. 2017 Mar;47(2):92-141.

# Durée de traitement des OMAP

**Table 1.** Cumulative Meta-Analysis of Double-Blind, Randomized, Controlled Trials Using the Same Antibiotic Agent in Each Group and Comparing Reduced-Duration with Standard-Duration Treatment in Young Children with Acute Otitis Media.\*

Study	Drug	Rate of Clinical Failure		Risk Difference (95% CI)
		5-Day Regimen	10-Day Regimen	percentage points
		<i>no./total no. (%)</i>		
Cohen et al. 1998	Amoxicillin–clavulanate	51/192 (27)	28/186 (15)	12 (3–20)
Cohen et al. 2000	Cefpodoxime	46/226 (20)	23/222 (10)	10 (3–17)
Summary estimate	—	—	—	11 (5–16)
Hoberman et al. 2016	Amoxicillin–clavulanate	77/229 (34)	39/238 (16)	17 (9–25)
Updated summary estimate	—	—	—	13 (8–17)

Cohen R, Levy C, Chalumeau M. Shortened Antimicrobial Treatment for Acute Otitis Media. *N Engl J Med.* 2017 Mar 30;376(13):e24

# Durée raccourcie de traitement des infections respiratoires basses

- OMS : 5 jours <sup>1</sup>
- Une seule étude prospective et randomisée en pédiatrie <sup>2</sup>
  - Âge 6 mois à 5 ans
  - Pneumopathie alvéolaire, origine pneumococcique suspectée (PNN  $\geq 15\ 000/\text{mm}^3$ ),
  - Traitée par amoxicilline orale : 80 mg/kg en 3 prises / 24h
  - Taux de guérison non statistiquement différent selon la durée : 5 jours, vs. 10 jours
  - Risque échec augmenté si réduction à 3 jours

<sup>1</sup> WHO. Pocket book of hospital care for children.

<sup>2</sup> Greenberg D, et al. Pediatr Infect Dis J 2014;33(2):136–42.

Réduire les durées de traitement AB au cours des infections sévères est plus **difficile**.

- **Rareté ou absence d'études**, particulièrement en pédiatrie.
- **Crainte de l'échec et des complications** avec des traitements jugés trop courts
- **Recommandations très variables** selon les sources et les pays ;
- Souvent basées sur des avis d'experts, les expériences cliniques, les habitudes sans regard critique et quelques suivis de cohortes.

# Durées de traitement antibiotique des infections ostéoarticulaires Europe et USA

Total length of antimicrobial therapy for acute haematogenous osteomyelitis: reports from some high-income countries during the past 10 years.

Country	Treatment (weeks)	Reference
Germany	8	Dieckmann et al., 2008 [62]
France	6	Milcent et al., 2009 [63]
Australia	5	Vinod et al., 2002 [64]
Italy	4–6	Lazzarini et al., 2004 [65]
UK	4–6	Weichert et al., 2008 [66]
USA	4–6	Harik and Smeltzer, 2010 [2]
Belgium	4	Rasmont et al., 2008 [67]
Finland	3	Peltola et al., 2010 [3]

# Traitement oral et raccourci dans les IOA de l'enfant

50 cas d'OM à SA sensibles  
3 mois à 14 ans, terrain sain

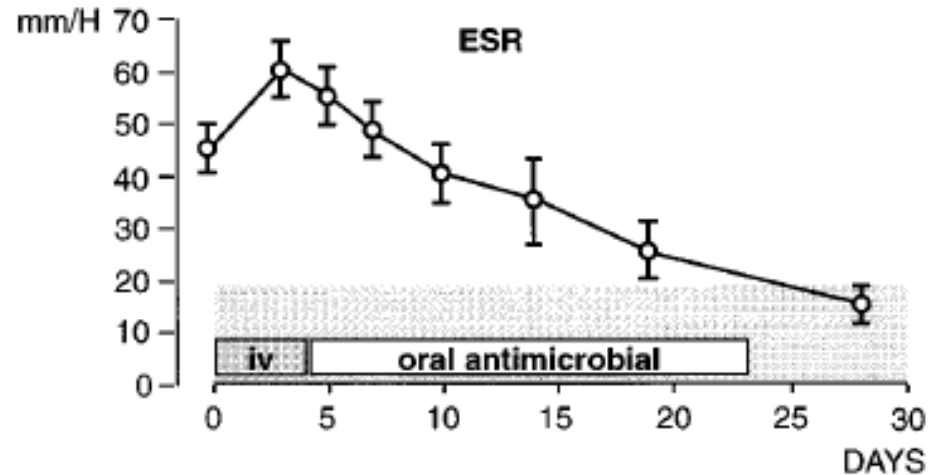
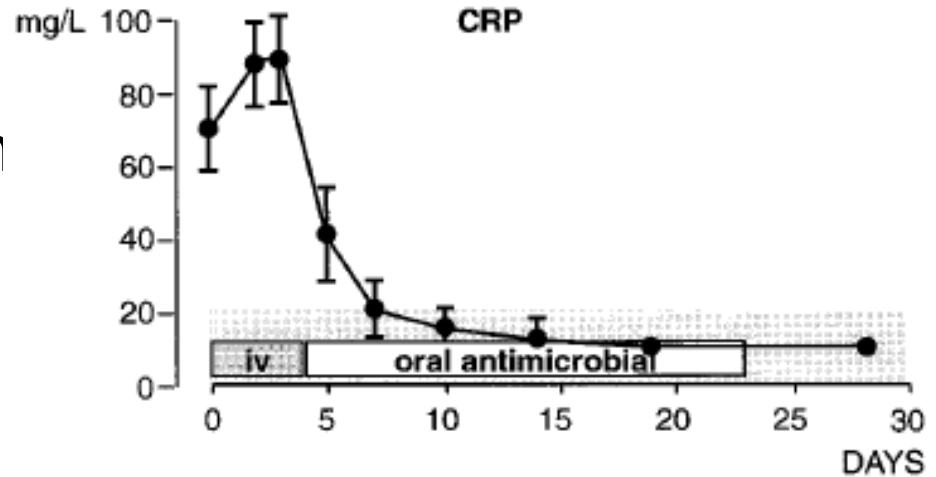
Traitement IV initial 3 à 4 jours

- C1G 150 mg/kg en 4x
- ou Clinda 40 mg/kg en 4x

Relais oral même dose

**3 à 4 semaines en tout**

100% guérison





# Short- Versus Long-term Antimicrobial Treatment for Acute Hematogenous Osteomyelitis of Childhood

*Prospective, Randomized Trial on 131 Culture-positive Cases*

*Heikki Peltola, MD,\* Markus Pääkkönen, MD,†† Pentti Kallio, MD, PhD,\* Markku J. T. Kallio, MD,\*  
and The Osteomyelitis-Septic Arthritis Study Group*

- 131 cas d' IOA, Age m. 9 ans (3 mois - 15 ans)
  - 7 hôpitaux en Finlande, 1983-2005
  - Scintigraphie + ; Culture +
  - SAMS = 117/131
  - Isolement : Hémoc 52, OA 44, OA + Hémoc 35
  - **Clindamycine ou C1G (IV 2-4j puis relais oral)**
  - Randomisation sur la durée de TT :
    - **20 jours N = 67 (IV 3,7 j)**
    - 30 jours N = 64 (IV 4,1 j)
- Pas de différence :**
- 100% guérison
  - Aucune rechute

# L'étude Finlandaise est-elle extrapolable ailleurs ?

- Enfants : âge moyen 9 ans
- Effectuée sur 22 ans
  - SA : 100% méthi-S, 100% clinda-S
  - Probablement aucune souche LVP +
  - Absence de *Kingella kingae*
- Gravité moindre ? mais CRP élevée
- Chirurgie limitée à visée bactériologique
- TT IV 3-4j, relais oral dose élevée QID

# Durée de traitement des méningites bactériennes : recommandations européennes

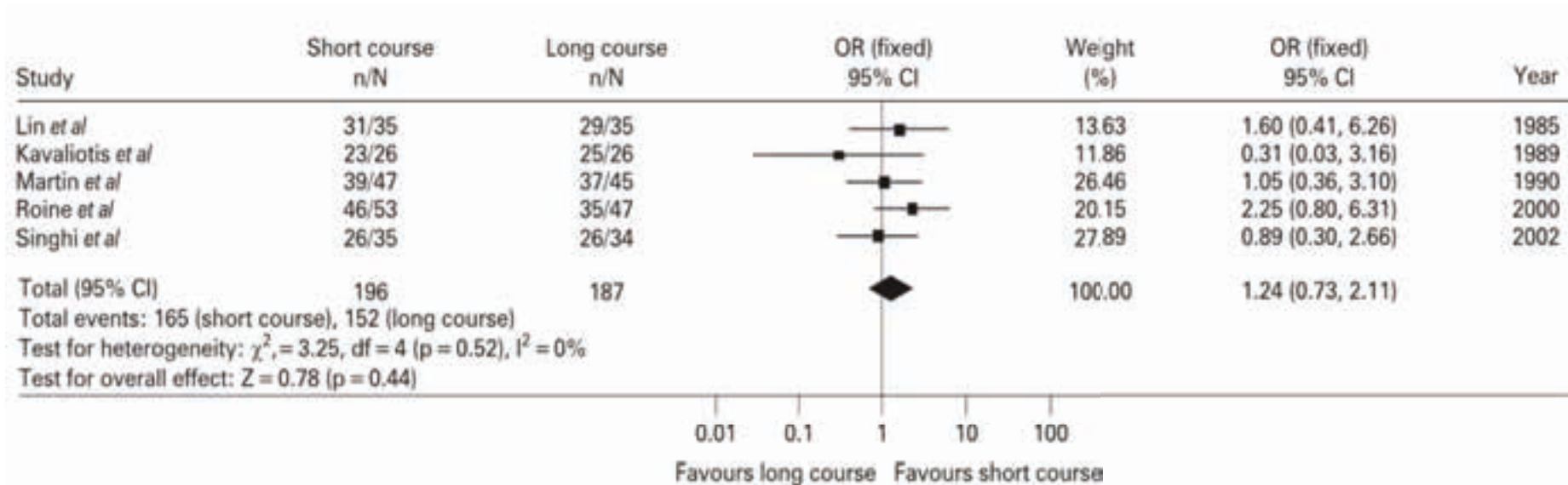
Société / Pathogène	UK 2016	ESCMID 2016	France 2018
<i>N meningitidis</i>	5 j	7 j	5-7 j
<i>H influenzae b</i>		7-10 j	7 j
<i>S pneumoniae</i>	10 j	10-14 j	10-14 j

McGill F et al. Journal of Infection 2016 ; 72 : 405e438

van de Beek et al. Clin Microbiol Infect 2016; 22: S37–S62

# Réduire la durée de TT des méningites bactériennes ?

- Karageorgopoulos ADC 2009.
  - Méta-analyse
  - 4-7 j vs. 7-14 j (ceftriaxone)



- Pas d'étude appropriée : expérience clinique

# 5 versus 10 days of treatment with ceftriaxone for bacterial meningitis in children: a double-blind randomised equivalence study



Elizabeth Molyneux, Shaikh Qamaruddin Nizami, Samir Saha, Khanh Truong Huu, Matloob Azam, Zulfiqar Ahmad Bhutta, Ramadan Zaki, Martin Willi Weber, Shamin Ahmad Qazi, for the CSF 5 Study Group\*

10 hôpitaux référents , Bangladesh, Égypte, Malawi, Pakistan, et Vietnam Tous germes confondus	5-day treatment group (n=496)	10-day treatment group (n=508)	Total	Risk difference (%; 95% CI)
<b>Overall outcomes for all children</b>				
Therapy successfully completed (10 days)	469 (95%)	485 (96%)	954	-0.92 (-3.6 to 1.8)
Antibiotic therapy modified after random assignment or therapy failure	17 (3%)	16 (3%)	33	0.3 (-1.9 to 2.5)
Changed diagnosis (to tuberculous meningitis)	2 (0%)	2 (0%)	4	0.009 (-0.7 to 0.7)
Adverse events to the study drug	0	0	0	..
Bacteriological failures	0	0	0	..
Another episode of meningitis	8 (2%)	13 (3%)	21	-0.95 (-2.7 to 8.2)
Relapse of meningitis	2 (0%)	0	2	-0.4 (-0.15 to 0.96)
Deaths related to meningitis only*	9 (2%)	6 (1%)	15	0.63 (-0.87 to 2.1)
Deaths due to any reason after cure (until follow-up at 6 months after enrolment)	22 (4%)	19 (4%)	41†	0.69 (-1.8 to 3.1)
Survival with sequelae	129 (26%)	138 (27%)	267	-1.2 (-6.6 to 4.3)

# Fine with five? Shorter antibiotic courses for childhood meningitis



Des réserves cependant sur :

- L'évaluation clinique
- Les décès avec SP : 8% vs. 5% (NS)

<i>Streptococcus pneumoniae</i>	n=154	n=181	n=335	
Death due to any reason after cure (all deaths)	12	9	21	2.8 (-2.5 to 8.1)
Survival with sequelae (all)	54	72	126	-4.7 (-15.1 to 5.7)
Antibiotic therapy modified after random assignment or therapy failure	2	3	5	-0.4 (-2.9 to 2.2)



# W Ceftriaxone as effective as long-acting chloramphenicol in short-course treatment of meningococcal meningitis during epidemics: a randomised non-inferiority study

N Nathan, T Borel, A Djibo, D Evans, S Djibo, J F Corty, M Guillemin, K P Alberti, L Pinoges, P J Guerin, D Legros

Ceftriaxone : 1 dose	Overall		Chloramphenicol		Ceftriaxone		Difference % (90% CI)
	n (%)	Total	n (%)	Total	n (%)	Total	
<b>Intention-to-treat analysis</b>							
Treatment failure at 72 h	44 (9%)	503	22 (9%)	256	22 (9%)	247	0.3% (-3.8 to 4.5)
Death at 72 h	26 (5%)	503	12 (5%)	256	14 (6%)	247	1.0% (-2.3 to 3.8)
Second injection between 24 h and 48 h	35 (7%)	481	19 (8%)	247	16 (7%)	234	-0.9% (-4.7 to 3.0)
Neurological sequelae at 72 h	29 (6%)	477	13 (5%)	244	16 (7%)	233	1.6% (-2.1 to 5.1)
<b>Per-protocol analysis</b>							
Treatment failure at 72 h	16 (5%)	308	8 (5%)	148	8 (5%)	160	-0.4% (-4.6 to 3.8)
Death at 72 h	11 (4%)	308	5 (3%)	148	6 (4%)	160	0.4% (-3.1 to 3.8)
Second injection between 24 h and 48 h	20 (7%)	298	9 (6%)	144	11 (7%)	154	0.8% (-3.9 to 5.7)
Neurological sequelae at 72 h	23 (8%)	297	9 (6%)	143	14 (9%)	154	2.8% (-2.3 to 7.9)

**Table 2: Proportion of primary and secondary endpoints**

# Durée de traitement de la fièvre typhoïde

- La durée du traitement antibiotique de la fièvre typhoïde varie de 3 à 14 jours selon l'agent utilisé. Pas d'études comparatives.
- Efficacité de l'ofloxacine démontrée en 5 jours, mais l'émergence de résistances limite l'utilisation de cet agent.
- La plupart des experts recommandent un traitement de 7 jours.
- Plus récemment, un traitement de 5 jours avec de l'azithromycine s'est avéré aussi efficace que les comparateurs (ceftriaxone ou ofloxacine).



# Azithromycine vs. ceftriaxone dans la typhoïde chez l'enfant et l'adolescent

- 149 patients, 3 à 17 ans
- Typhoïde clinique avec isolement *S typhi* (sang et/ou selle).
- Azithromycine (20 mg/kg/J, 5 jours; max 1g/J) vs. Ceftriaxone IV (75 mg/J, 5 jours; max 2.5 g/J)

Molécule	Guérison J7	Guérison J30	Rechute
Azithromycine (N = 32)	94%	100%	0%
Ceftriaxone (N= 36)	97%	80%	14%

# Durée de traitement de la fièvre typhoïde

Molécule	Taux guérison	Taux rechute	Prévalence R	Durée TT
Azithromycine	81-100%	0%	0-71%	5-7 j
Ceftriaxone	72-97%	0-17%	0%	3-14 j
Chloramphénicol	83-96%	0-14%	0-88%	7-14 j
Quinolones*	64-100%	0-12% <sup>§</sup>	0%	3-7 j

\* ciprofloxacin, ofloxacin, ou gatifloxacin

§ résistance ac nalidixique et/ou sens. réduite à cipro. (CMI 0.12–1 mg/L) = 0-96%

Butler T. Treatment of typhoid fever in the 21st century: promises and shortcomings. Clin Microbiol Infect 2011;17(7):959–63.

# Neutropénie fébrile

- Santolaya CID 1997
  - 75 FUO, CRP < 40 mg/L et bactério < 0
  - Arrêt J3 ou jusqu'à apyrexie ou normalisation PNN
- Klaassen J Pediatr Hemato Oncol 2000
  - 73 FUO, bas risque
  - Normalisation température / 24h, rémission, sans comorbidité
  - Sortie encore neutropénique ± AB : pas de différence

# Infections intra-abdominales

- Péritonite communautaire généralisée / Adulte
  - Durée AB = fixe 4 ± 1 j vs. 2 j après disparition fièvre, leucocytose et ileus
  - **Résultats : 4 j vs. 8 j**

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
Surgical-site infection	23 (8.8)	17 (6.6)	0.43
Recurrent intraabdominal infection	36 (13.8)	40 (15.6)	0.67
Death	2 (0.8)	3 (1.2)	0.99

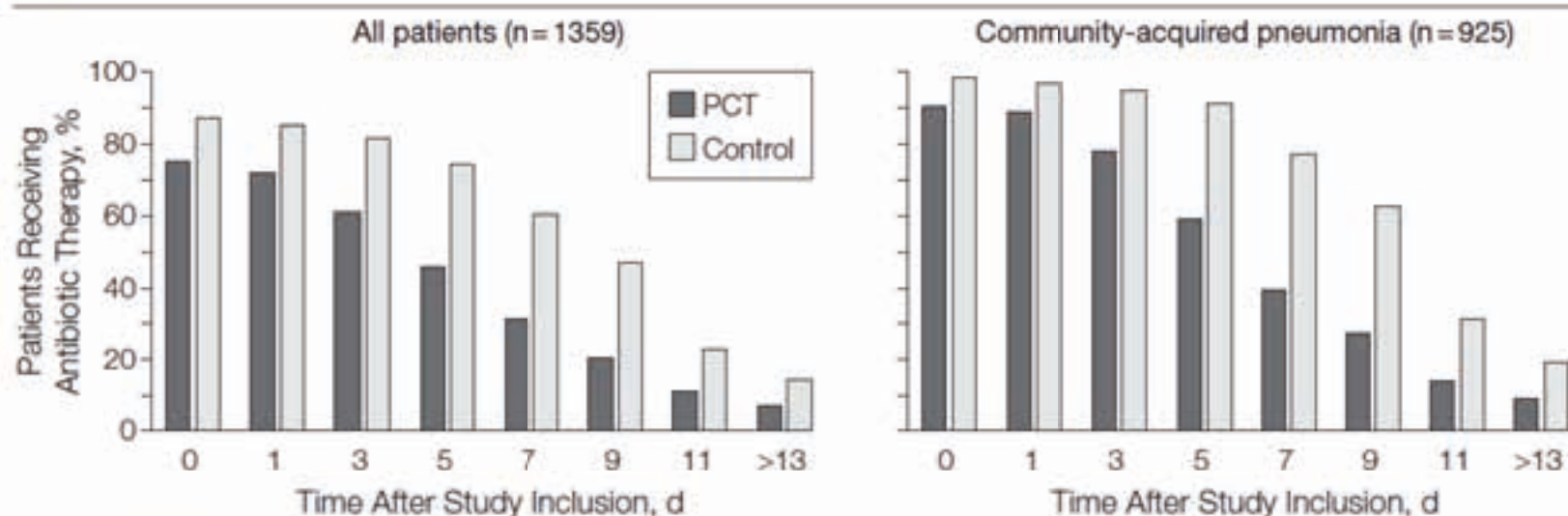
# Apport des marqueurs inflammatoires

## exemple de la procalcitonine

- Étude effectuée chez l'adulte (n = 925)
- Infections respiratoires basses / adultes
- Réduction la durée d'antibiothérapie selon le taux de PCT sérique (algorithme).
  - Initiation ou poursuite fortement découragée si PCT < 0.1 µg/L et simplement découragée si ≤ 0.25 µg/L
  - Initiation ou poursuite fortement encouragée si PCT > 0.5 µg/L et simplement encouragée si > 0.25 µg/L.
- Résultats :
  - PCT = 7.2 vs. Contrôle = 10.7 jours
  - Réduction -32.4% (95% CI : -37.6% à -26.9%)

Schuetz P. et al, the ProHOSP randomized controlled trial.  
JAMA 2009;302(10):1059–66.

**Figure 2.** Antibiotic Exposure in Patients Receiving Antibiotic Therapy



No. of patients	All patients (n = 1359)								Community-acquired pneumonia (n = 925)							
PCT	506	484	410	306	207	138	72	46	417	410	359	272	181	126	64	41
Control	603	589	562	516	420	324	157	100	461	453	444	426	361	292	146	91

**Table 2.** Rates of Combined Adverse Outcomes and Mortality by Randomization Group

	No. (%) of Patients		Risk Difference, % (95% CI)
	PCT Group	Control Group	
All patients (intention-to-treat) <sup>a</sup>	(n = 671)	(n = 688)	
Overall adverse outcome	103 (15.4)	130 (18.9)	-3.5 (-7.6 to 0.4)
Death	34 (5.1)	33 (4.8)	0.3 (-2.1 to 2.5)
ICU admission	43 (6.4)	60 (8.7)	-2.3 (-5.2 to 0.4)
Recurrence/rehospitalization	25 (3.7)	45 (6.5)	-2.8 (-5.1 to -0.4)
Disease-specific complication	17 (2.5)	14 (2.0)	0.5 (-1.1 to 2.0)
Per-protocol population	(n = 633)	(n = 650)	
Overall adverse outcome	95 (15.0)	123 (18.9)	-3.9 (-8.2 to 0.03)
Death	29 (4.6)	31 (4.8)	-0.2 (-2.6 to 2.0)

# Conclusions

- Lecture critique de la littérature.
- Encourager les études de suivi de cohortes.
- Mais également les études comparatives.
- Respecter les durées recommandées: **Stewardship**.
  
- Utiliser les données cliniques et les marqueurs inflammatoires.
- Développer la culture du **Step-down** pour le relais oral mais aussi pour l'arrêt.

# Step-down et Stewardship

- Stewardship :
  - la conduite, la supervision ou la gestion de quelque chose; en particulier: la gestion prudente et responsable de quelque chose confié à ses soins
- Step-down :
  - démissionner, descendre, abaisser, se retirer, se désister, se soustraire...
- Relais oral
- **Réévaluation systématique des prescriptions** au regard de l'évolution et des informations à **48h, puis 5-7j, et justifier au delà...**



