

Cours d'Automne en Chimiothérapie Infectieuse et Vaccinologie
04-06 novembre 2015
Les Pensières, 74290 Veyrier-du-Lac

Durée des Traitements Antibiotiques :
dans les Pneumonies

Pr Christian Chidiac

Université Claude Bernard Lyon1. UFR Lyon Sud - Charles Mérieux
CIRI - INSERM U1111
Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital de la Croix Rousse
christian.chidiac@univ-lyon1.fr

1

**Peut-on Réduire la Durée du Traitement
Antibiotique des Pneumonies Aigues
Communautaires ?**

2

**Pneumonie Aigue Communautaire : Durée de
l'Antibiothérapie chez les Pts Hospitalisés**

- Analyse secondaire de la cohorte CAPO (Community-Acquired Pneumonia Organization)
 - Données recueillies rétrospectivement dans 12 pays (43 hôpitaux), juin 2001- Juin 2005.
 - Délai de stabilisation clinique / admission
 - Critères de stabilisation clinique :
 - Amélioration des signes cliniques (toux, dyspnée),
 - Apyrexie pendant 8 h,
 - Amélioration de la leucocytose (réduction de 10% vs la veille),
 - Switch oral possible
- Analyse de la durée d'ABT < 10j vs ≥ 10j en fonction de critères :
 - Démographiques, cliniques, sévérité, VM, ICU, Rx, pathogène, ABT probabiliste, et délai de stabilisation clinique

Aliberti S Eur Respir J 2010; 36: 128-134 DOI: 10.1183/09031936.00130909 3

Durée de Traitement ABT et PAC : État des Recommandations

Reference	Durées recommandées	Grade
IDSA/ATS 2011	Minimum : jours (niveau I), apyrexie et signe d'instabilité < 1 (niveau II). Durée supérieure si traitement initial inactif contre le pathogène identifié, ou si complication extrapulmonaire (méningite, EI), (niveau III).	Niveau I: élevé Niveau II: modéré Niveau III: faible
ERS/ESCMID 2011	Ne pas excéder 8 j si réponse clinique (C2). Aide possible par PCT	C2: niveau de preuve insuffisant (1-2 étude randomisée, absence de méta-analyse).
BTS	PAC de gravité légère à modérée, non compliquée : 7 j ABT approprié. PAC grave, non documentée : 7-10 j Selon clinique si S. aureus ou BGN : 14-21 J (C)	C : Avis d'experts
ATS, 1996	HAP (PVAM) : minimum 7-10 j si S. aureus S ou H Influenzae S, 14-21 j plus généralement autres cas	

7

Durée de Traitement ABT et PAC : État des Recommandations

Reference	Durées recommandées	Grade
MAP Légionellose AFSSAPS 2011	Formes non graves : • 8-14 j • 5 j si azithromycine Formes graves/immunodéprimé : • 21 j • 10 j si azithromycine	Avis d'expert
SPILF 2006	7-14 j (10 j en moyenne) 7 j si quinolone anti-pneumococcique	Grade B
MAP PAC SPILF/ AFSSAPS/ SPLF 2010	7-14 j	Avis d'expert

8

Pneumonie Aigue Communautaire : Critères de Stabilité Clinique

Température \leq 37,8°C
Fréquence cardiaque \leq 100/min
Fréquence Respiratoire \leq 24 cycles/min
TA systolique \geq 90 mmHg
SaO ₂ \geq 90% ou PaO ₂ \geq 60 mmHg en air ambiant
Traitement oral possible
Fonctions supérieures normales

Mandell LA Clin Infect Dis 2007; 44: S27-72

9

CLINICAL STUDIES

Implementation of an Evidence-Based Guideline to Reduce Duration of Intravenous Antibiotic Therapy and Length of Stay for Patients Hospitalized with Community-Acquired Pneumonia: A Randomized Controlled Trial

Michael J. Fine, MD, MSc, Roslyn A. Stone, PhD, Judith R. Lave, PhD, Linda J. Hough, MPH, D. Scott Obrosky, MSc, Maria K. Mor, PhD, Wishwa N. Kapoor, MD, MPH

Fine MJ Am J Med 2003 ; 115 : 343-351

10

Implementation of an Evidence-Based Guideline to Reduce Duration of IV ABT Therapy and LOS for Pts Hospitalized with CAP : A Randomized Controlled Trial

- **Méthodes**
 - Étude randomisée contrôlée 7 hôpitaux Pittsburgh
 - Élaboration d'une recommandation sur les critères de switch de la forme IV à PO et de sortie des pts
 - Médecins randomisés en 2 groupes :
 - Groupe contrôle : guidelines envoyés par courrier
 - Groupe intervention : guidelines + formations
- **Résultats**
 - Groupe intervention
 - Switch plus rapide : HR 1,23 95%CI 1,00-1,25 (P = 0,06)
 - Sortie plus rapide : HR 1,16 95%CI 0,97-1,38, (P = 0,11)
 - Moins de complications : 55% (157/283) vs gpe contrôle 63% (206/325); P = 0,04

Fine MJ Am J Med 2003 ; 115 : 343-351

11

Efficacité des Traitement Antibiotiques Raccourcis dans la Pneumonie Communautaire : Méta-Analyse

```

graph TD
    A[Potentially relevant trials identified and screened for retrieval (n = 3725)] --> B[Potentially relevant trials for which full text was retrieved (n = 38)]
    B --> C[Randomized controlled trials included in the meta-analysis (n = 15)]
    B --> D[Trials excluded from meta-analysis:  
Analyzed data from previously included trials (n=2)  
Did not compare short- vs. extended-course monotherapy regimens (n = 18)  
Minority of subjects with community-acquired pneumonia (n = 2)  
Pooled analysis of multiple studies with primary data unavailable (n = 1)]
    
```

- **Pneumonie de gravité légère à modérée**
- **4 familles ABT :**
 - Macrolides 😞
 - Fluoroquinolones 😞
 - Bétalactamines 😊
 - Kétolides 😞

Li JZ Am J Med 2007; 120: 783-790

12

Résultats (3)

- Réduction de la durée médiane de l'ABT de 10 à 7 j
- Réduction 61% journées ABT non nécessaires
- Pas d'augmentation du taux de réadmission
- Pas d'effet sur infection à *C. difficile*
- Limites :
 - Recueil durée = hospitalisation + ambulatoire (?)
 - Pas de contrôle de l'observance
 - Possibles modifications de tt post sortie
 - Seconde période (2010) : post pandémie

Avdic H Clin Infect Dis 2012;54:1581-7 19

Research

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

El Moussaoui R BMJ 2006; 332: 1355 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.332.7554.1355> 20

Effectiveness of Discontinuing Antibiotic Treatment After 3 Days vs 8 Days in Mild to Moderate Severe CAP : Randomised, Double Blind Study

- Amoxicilline IV
- Si évolution favorable à 72h
 - T < 38°C, relai oral possible
- Randomisation J3-J8
 - amoxicilline PO 750 mg/8h
 - vs Placebo
- Critère principal :
 - guérison clinique à j10
 - sans traitement supplémentaire

El Moussaoui R BMJ 2006; 332: 1355 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.332.7554.1355> 21

Effectiveness of Discontinuing Antibiotic Treatment After 3 Days vs 8 Days in Mild to Moderate Severe CAP : Randomised, Double Blind Study

Table 2 Clinical, bacteriological, and radiological outcomes for adults with community acquired pneumonia randomised to oral placebo or oral amoxicillin for five days after three days' amoxicillin treatment. Values are numbers (percentages) unless stated otherwise

Outcomes	Three day treatment group	Eight day treatment group	Difference (95% CI)
Day 10:			
Clinical cure (per protocol analysis)	50/54 (93)	56/60 (93)	0.1 (-9 to 10)
Clinical cure	50/56 (89)	56/63 (89)	0.4 (-11 to 12)
Bacteriological success	22/25 (88)	19/20 (95)	-7 (-23 to 9)
Radiological success	48/56 (86)	52/63 (83)	3 (-10 to 16)
Day 28:			
Clinical cure (per protocol analysis)	47/52 (90)	49/56 (88)	2 (-9 to 15)
Clinical cure	47/56 (84)	49/63 (78)	6 (-8 to 20)
Bacteriological success	20/25 (80)	15/20 (75)	5 (-20 to 30)
Radiological success	48/56 (86)	50/63 (79)	6 (-7 to 20)

All analyses were by intention to treat, unless indicated otherwise.

El Moussaoui R BMJ 2006; 332: 1355 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.332.7554.1355> 22

Effectiveness of Discontinuing Antibiotic Treatment After 3 Days vs 8 Days in Mild to Moderate Severe CAP : Randomised, Double Blind Study

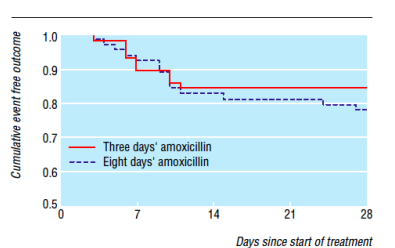


Fig 3 Proportion of patients considered clinical successes in intention to treat population. Day 3=day of randomisation

El Moussaoui R BMJ 2006; 332: 1355 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.332.7554.1355> 23

Limites

- Exclusion :
- PSI > 110, immunodéprimés (VIH, neutropénie), atypiques, empyèmes, pts graves (USI, détresse respiratoire)
- Diagnostic de PAC ?
 - Seulement 6/56 et 8/63 pneumocoques
 - Pas de légionellose
- Seuls les pts améliorés à j3 sont randomisés
- Évaluation à j3 post tt : les rechutes/échecs du groupe 3 j ne sont pas comptabilisées à J8 !!!
- Exclus : tous les pts qui ne vont pas bien, ou qui risquent de mal aller !

El Moussaoui R BMJ 2006; 332: 1355 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.332.7554.1355> 24

Pneumonies Communautaires, Adultes: Comparaison de Durées Différentes, d'un Même Traitement

	Patients (n)	TT court	TT Long
Siegel RE, Am J Ther, 1999	Hospitalisés (52)	Céfuroxime 750 mg IV/8h 2 J, relai céfuroxime axétil 500 mg/12h, 5 j	Céfuroxime 750 mg IV/8h 2 j, relai céfuroxime axétil 500 mg/12h, 8 j
Léophonte P, Med Mal Inf 2002	Hospitalisés (244)	Ceftriaxone 1 g od, 5 j	Ceftriaxone 1 g od, 10 j
Tellier G, Curr Med Res Opin, 2004	Hospitalisés, ambulatoires (388)	Télithromycine 800mg PO od, 5 j	Télithromycine 800mg PO od, 7 j
El Moussaoui R, BMJ 2006	Hospitalisés (119)	Amoxicilline 1 g IV/6 h, 3 j	Amoxicilline 1 g IV/6 h, 3 j, relai PO 750 mg/8h, 5j
File TM, JAC 2007	Hospitalisés (510)	Gémifloxacine 320mg PO od, 5 j	Gémifloxacine 320mg PO od, 7j

D'après Pinzone MR, SWJ 2014; <http://dx.doi.org/10.1155/2014/759138>

25

Pneumonies Communautaires, Adultes : Comparaison de Durées Différentes, Traitements Différents

	Patients (n)	TT court	TT long
Schonwald S, JAC 1990	Hospitalisés, ambulatoires (101)	Azithromycine PO 500 mg j1, 250 mg j2 à j5	Erythromycine 500 mg PO od, 10 j
Bohte R, EJCMI 1995	Hospitalisés (40)	Azithromycine PO 500 mg j1, 250 mg j2 à j5	Erythromycine 500 mg PO od, 10 j
Schonwald S, Scan J Inf Dis 1994	Hospitalisés (150)	Azithromycine PO 500 mg od, 5j	Rosithromycine 150mg PO bid, 10 j
Rizzato G, ERJ 1995	Hospitalisés (40)	Azithromycine PO 500 mg od, 5j	Clarithromycine 250mg PO bid, ≥ 8 j
O'Doherty B, EJCMI 1998	Hospitalisés (203)	Azithromycine PO 500 mg od, 5j	Clarithromycine 250mg PO bid, 10 j
D'ignazio J, AAC 2005	Hospitalisés (427)	Azithromycine PO 2g, dose unique	Levofloxacine 500mg PO od, 7 j
Drehobl MA, Chest 2005	Hospitalisés (501)	Azithromycine PO 2g, dose unique	Clarithromycine 1P, 1 g PO od, 7 j
Léophonte P, Respir Med 2004	Hospitalisés, ambulatoires (324)	Gémifloxacine 320mg PO od, 7 j	Amoxicilline-ac. clavulanique 1 g/125mg PO bid, 10 j
Tellier G, Curr Med Res Opin, 2004	Hospitalisés, ambulatoires (575)	Télithromycine 800mg PO od, 5-7 j	Clarithromycine 500mg PO bid, 10 j

D'après Pinzone MR, SWJ 2014; <http://dx.doi.org/10.1155/2014/759138>

26

Pneumonies Communautaires : LévoFloxacine 750 mg 7j vs 500 mg 10 j

- Essai prospectif, randomisé, multicentrique, double insu
 - LEV : 750 mg, IV/PO, od, 5 j vs 500 mg, IV/PO, od 10 j
 - Efficacité clinique en pp à la visite post thérapeutique :
- Résultats :
 - 750 mg : 183/198 (92,4%)
 - 500 mg : 175/192 (91,1%) [IC95%, -7,0, 4,4].
 - Absence de différence pour :
 - Guérison clinique (visite post tt)
 - Réponse microbiologique (visite post tt)
 - Réponse microbiologique par pathogène (visite post tt)
 - Réponse clinique et microbiologique post étude
 - Effets indésirables imputés au traitement

Dunbar LM Clin Infect Dis 2003; 37: 752-60

27

Pneumonies Communautaires : Lévofloxacine 750 mg 7j vs 500 mg 10 j

- **Limites**
 - ITT = 528, PP = 390
 - Arrêts pour EI : 16/256 (6,3%) vs 21/272 (7,7%)
 - Pneumonie de gravité légère à modéré :
 - Majorité PSI I-II (60%), combinaison III-IV (40%)
 - Pas de PSI V !
 - Comorbidités ?
 - Bactériémies : 7/530 pts randomisés = 1,3%
 - Epidémiologie microbienne : PAC (?) ambulatoire sans gravité
 - *H. influenzae* = *H. parainfluenzae* > *S. pneumoniae*
 - 131 atypiques (majorité *M. pneumoniae*) > 91 bactéries classiques
 - Absence de données sur le suivi tardif (14-35 j) post traitement

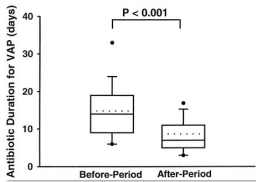
Dunbar LM Clin Infect Dis 2003; 37: 752-60 28

Peut-on Réduire la Durée du Traitement Antibiotique des Pneumonies sous Ventilation Mécanique ?

29

Effets de l'Application de Recommandations pour le Traitement des PAVM

- Étude prospective 1999-2000
- Hôpital universitaire 1000 lits
- St Louis, MO
- Application d'un référentiel local
 - Dirigé contre *P. aeruginosa* et MRSA
 - ABT initiale 24-48h : imipénème + vancomycine + ciprofloxacine
 - Puis ajustement
 - Et limitation durée ABT à 7 jours
- **Durée tt ABT avant vs après**
 - 8,6 ± 5,1 j vs 14,8 ± 8,1 j, P < ,001




	Avant	Après	P
Mortalité	21 (42%)	27 (51,9%)	0,102
Durée hospitalisation en USI, j	23,1 ± 17,4	21,7 ± 12,9	0,987
Durée hospitalisation, j	39,3 ± 33,1	34,2 ± 26,2	0,379
VAP secondaire	12 (24%)	4 (7,7%)	0,03

Ibrahim EH, Crit Care Med 2001;29:1109-1115 30

Antibiothérapie des PAVM : 8 vs 15 j

Eur Respir Rev 2007; 16: 103, 40-44
DOI: 10.1183/09045958.00010303
Copyright ©ERSU, Ltd 2007



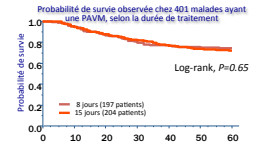
Optimising the duration of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia

J. Chastre and C.E. Luyt

Chastre J, JAMA 2003;290:2588-2598 31

Antibiothérapie des PAVM : 8 vs 15 j

- Étude Française prospective, randomisée, double insu (jusqu'à J8), 51 USI
- 1999-2002, 197 pts
- Critères d'évaluation à J28 :
 - Décès toutes causes
 - Récurrence infection pulmonaire documentée
 - Journées sans ABT (n)



Probabilité de survie observée chez 401 malades ayant une PAVM, selon la durée de traitement

Log-rank, P=0.65

	8 j	15 j	Résultats (diff ; IC95%) ou P
Mortalité %	18,8	17,2	1,6%; (-3,7% à 6,9%)
Récurrence %	28,9	26,0	2,9%; (-3,2% à 9,1%)
J sans ABT n	13,1	8,7	P < 0,001
Émergence pathogène multi-R %	42,1	62,0	P = 0,04

Réduction de la durée ABT

- Possible
- Sans excès mortalité
- Réduction récurrences infection
- Réduction émergence R

Chastre J, JAMA 2003;290:2588-2598 32

Infiltrat Pulmonaire en USI : ABT Oui ou Non ? Arrêt du Traitement ABT à J3 en Absence d'Infection

Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS)

> 6

Antibiotics for 10-21 days

Randomize

Ciprofloxacin for 3 days

Standard Care (antibiotics for 10-21 days)

Re-evaluate at 3 days

CPIS > 6 → Treat as pneumonia

CPIS ≤ 6 → Discontinue Ciprofloxacin

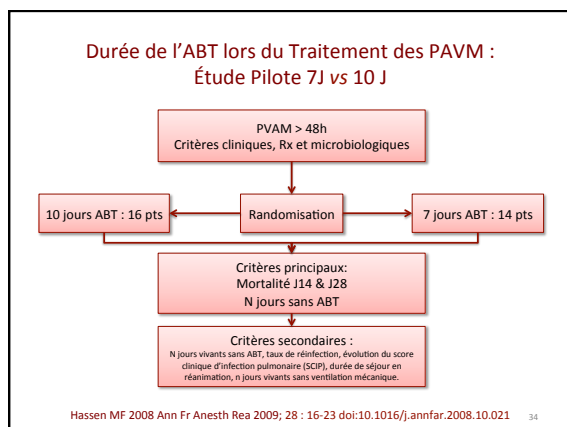
	Exper. group	Standard group	P
ABT continuation > 3j	28%	90%	0,0001
	11/39	38/42	
Extrapulmonary infection	18%	24%	
	7/39	6/42	
Length of ICU stay	9,4	14,7	0,04
Death, D30	13%	31%	0,06
	5/39	13/42	
Antimicrobial resistance and/or superinfections	15%	35%	0,017
	5/37	14/37	

Possibilité dans certains cas de limiter

- Les ABT inutiles
- L'émergence de Résistance

Sans préjudice

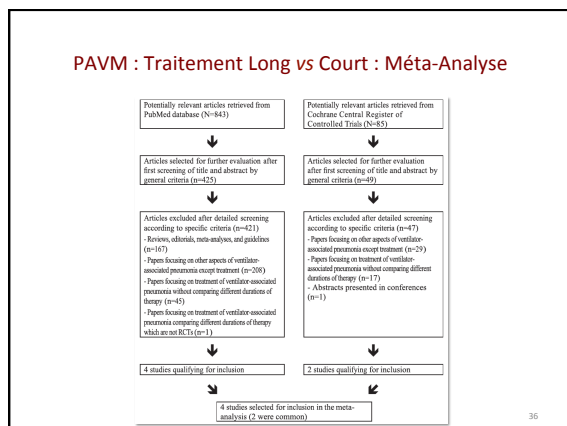
Singh N, AJRCCM 2000; 162:505+511 33

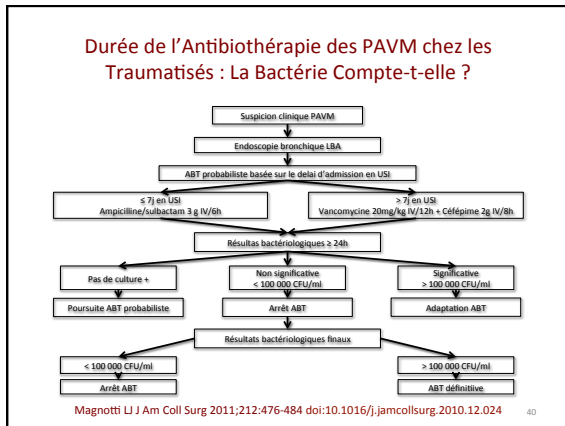


Durée de l'ABT lors du Traitement des PAVM : Étude Pilote 7J vs 10 J

	Groupe 10 j (n = 16)	Groupe 7 j (n = 14)	P
Décès, n (%)	8 (50)	6 (42,8)	0,7
Décès à J14, n (%)	5 (31,2)	1 (7,1)	0,2
Décès à J28, n (%)	6 (37,5)	5 (35,7)	0,9
N jours vivants sans ABT	1,75 1,6	4,14 1,9	0,06
Survenue d'autres infections, n (%)			
Pulmonaires	3 (18,7)	2 (14,3)	0,5
Extrapulmonaires	2 (12,5)	2 (14,3)	0,7
SCIP à J10	3,17 1,5	3,8 1,5	0,5
SCIP à J14	0,75 1	1,83 1,4	0,3
N jours en réanimation	27,7 4,6	26,07 3,8	0,8
N jours vivant sans VM	2,06 1,8	3,43 1,9	0,3

Hassen MF 2008 Ann Fr Anesth Rea 2009; 28 : 16-23 doi:10.1016/j.annfar.2008.10.021 35



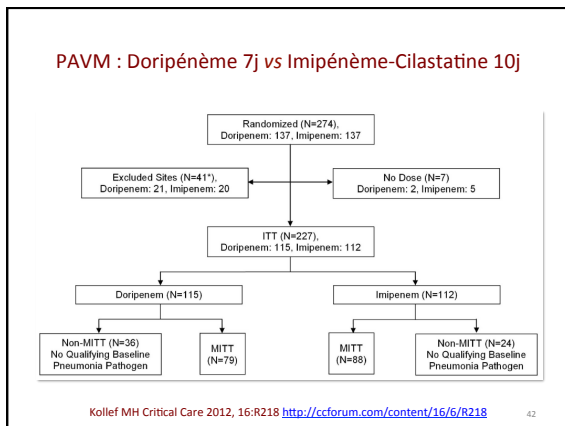


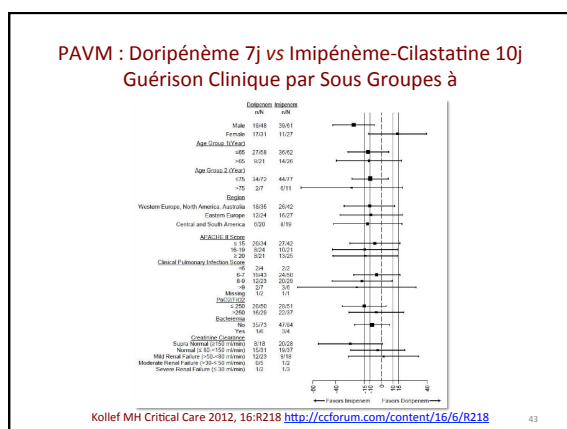
Durée de l'Antibiothérapie des PAVM chez les Traumatisés : La Bactérie Compte-t-elle ?

Pathogène	Résolution microbiologique (%)		
	J 7	J 10	J 14
SARM	26	12	62
<i>P. aeruginosa</i>	11	8	81
<i>A. baumannii</i>	11	60	29
<i>S. maltophilia</i>	8	58	34
<i>Enterobacteriaceae</i>	12	62	26

Délai de résolution microbiologique :
 J 14 pour la majorité des pts SARM ou *P. aeruginosa*
 10 J pour la majorité des pts *A. baumannii*, *S. maltophilia*, *Enterobacteriaceae*

Magnotti LJ J Am Coll Surg 2011;212:476-484 doi:10.1016/j.jamcollsurg.2010.12.024 41





- ### PAVM : Doripénème 7j vs Imipénème-Cilastatine 10j : Résultats
- Arrêt prématuré de l'étude par le comité indépendant
 - Analyse finale sur 274 pts
 - Guérison clinique en fin de traitement (EOT) MITT inférieure dans le bras doripénème :
 - 45,6% vs 56,8% ; 95%CI, -26,3% - 3,8%
 - *P.aeruginosa* : 41,2% vs 60,0% ; 95%CI, -57,2 - 19,5
 - Mortalité toutes causes à J28 MITT supérieure dans le bras doripénème
 - 21,5% vs 14,8% ; 95%CI, -5,0 - 18,5
 - *P.aeruginosa* : 35,3% vs 0,0% ; 95%CI, 12,6 - 58,0
- Kollef MH Critical Care 2012, 16:R218 <http://ccforum.com/content/16/6/R218> 44

En Conclusion

45

Raccourcir le Traitement ABT : Dans les Pneumonies Communautaires ?

- Niveau de preuve insuffisant :
 - Quels critères de gravité ? (PSI I-II)
 - Microbiologie ? Agents infectieux résistants ?
 - Pts avec comorbidités ?
 - Quels critères d'évaluation ?
 - Comparaison de durées différentes avec des molécules différentes
 - Majorité des études : molécules non recommandées en probaliliste, ou non commercialisées
- Pneumonies de gravité légère à modérée : PSI I et II
 - Sous réserve d'une amélioration à J3
 - Critères de stabilisation
- Difficultés :
 - Concerne peu les pts hospitalisés
 - Quelle évaluation en ambulatoire ?
- Durée optimale ? 3 j ? 5 J ?

46

Raccourcir le Traitement ABT : Dans les Pneumonies Communautaires ? Pourquoi ?

- Bronchite aigue :
 - 10 x 10⁶/an
- EBPCO :
 - 2 x 10⁶
 - 60 000 hospitalisations
- Pneumonie communautaire :
 - 400 000-600/an
 - 16% décès (pts hospitalisés)

Long-term survival by pneumonia severity index (PSI) risk class for all patients (n=1555)

Mortensen EM Clin Infect Dis 2003; 37: 1617-24

47

Raccourcir le Traitement ABT : Dans les PAVM

- Puissance études ?
- BGN non fermentant et *P. aeruginosa*
 - Chastre J (JAMA 2003):
 - 8 vs 15 NS si ABT initiale appropriée
 - Mais récurrence plus fréquente si BGN NF ou *P. aeruginosa* 40,6% vs 25,4%; 95% CI, 3,9% - 26,6%
 - Hedrick TL (Surg Infect 2007)
 - 6,4 ± 0,3 j vs 17,1 ± 0,7 J
 - Mortalité supérieure si tt court BGN NF : 22% vs 14%; P = 0,38
 - Kollef MH (Crit Care 2012)
 - Mortalité toutes causes à J28 MITT supérieure dans le bras court pour *P.aeruginosa* : 35,3% vs 0,0%; 95%CI, 12,6 - 58,0
 - Montravers P (Am Rev Respir Dis 1993)
 - Suivi endoscopique et brossage distal protégé
 - Éradication bactérienne chez 2/3 pts à J3 si ABT adaptée

48

**Raccourcir le Traitement ABT :
Dans les PAVM**

- **Recommandations ATS (Am J Respir Crit Care Med 2005) :**
 - 7-10 j ABT PAVM
 - Non compliquée
 - Bonne réponse
 - À l'exclusion des PAVM à BGN non fermentant

« 7 days of antibiotic treatment in NF-GNB is not enough, and more exploratory trials for VAP due to NF-GNB are clearly not recommended. Until a strategy based on the integration of clinical judgment, dynamic changes in biomarkers, and microbiologic eradication can be implemented for tailoring antibiotic treatment in daily clinical practice, a week of antibiotic treatment seems to be weak »

Martin-Loeches Critical Care 2013, 17:106 <http://ccforum.com/content/17/1/106> 49
