



Infections à *Pseudomonas aeruginosa* Durée de traitement

Rémy Gauzit
Unité de réanimation thoracique
Unité mobile d'infectiologie
CHU Cochin - Paris V



Déclaration d'intérêts de 2012 à 2015

- **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
- **Vice-président de la Spilf**



Merci à vous deux...
Non, non cela n'a pas été difficile,
mais pas du tout !!!

Topo plus basé sur « ma vie, mon œuvre »...
que sur l'evidence-based medicine...

Pourquoi ces remerciements ?

- **Contexte actuel**: réduction des durées de traitements
Faire disparaître les fourchettes de durée traitement dans les recommandations
- **MAIS** :
 - Peu d'études dans la littérature comparant des durées de traitement (≈ 0 sur *P. aeruginosa*)
 - Le plus souvent durée de traitement = avis d'experts (d'où les fourchettes de durée...)
 - Hétérogénéité des situations cliniques
Analyse littérature délicate

Pourquoi réduire la durée de traitement ?

Réduction durée traitements ATB



Réduction de la consommation ATB

Réduction effets indésirables

Réduction coûts

Avec un pré-requis



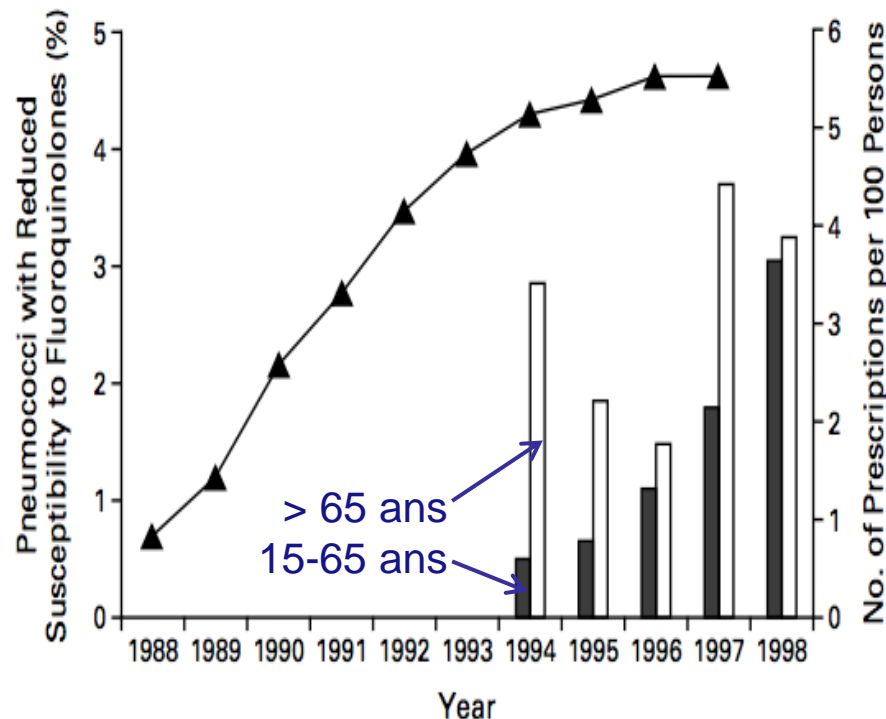
pas de perte d'efficacité

- du traitement lui-même
- des modalités d'administration, de surveillance
- de la prise en charge des effets indésirables
- liés à prolongation durée d'hospitalisation

**Relation *consommation* ATB et
émergence de résistances**

DECREASED SUSCEPTIBILITY OF *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* TO FLUOROQUINOLONES IN CANADA

A l'échelon collectif



1988-1997

- Prescriptions FQ :
0,8 → 5,5/100 patients
- Pneumocoques de Se diminuée aux FQ :
0 → 1,7% ($p=0,01$)

Forecasting carbapenem resistance from antimicrobial consumption surveillance: Lessons learnt from an OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* outbreak in a West London renal unit

A l'échelon collectif

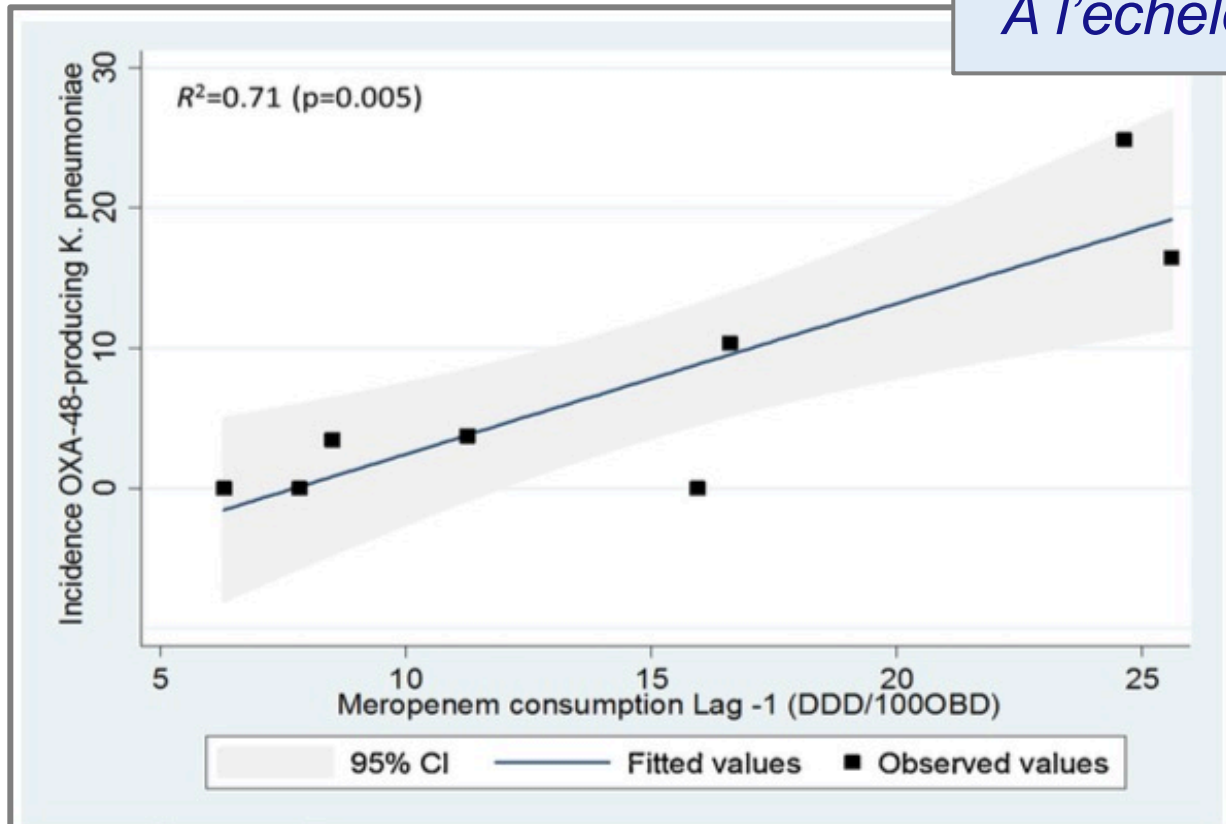


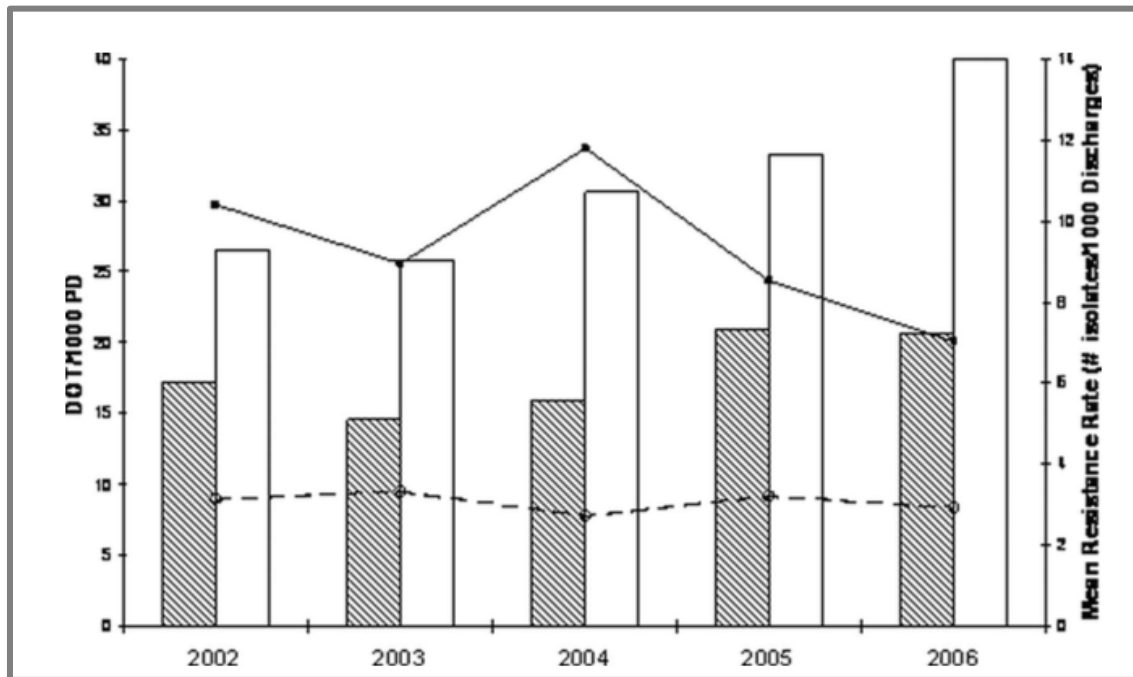
Fig. 1. Cross-correlation between meropenem consumption lag -1 (the preceding year) and the incidence rate of OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in a West London renal unit from 2008–2009 to 2013–2014.

Relationship of Carbapenem Restriction in 22 University Teaching Hospitals to Carbapenem Use and Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*

A l'échelon collectif

- Rétrospectif 2002-2006
- 8 CHU « carbapénème-restrictifs » vs 14 « non restrictifs »

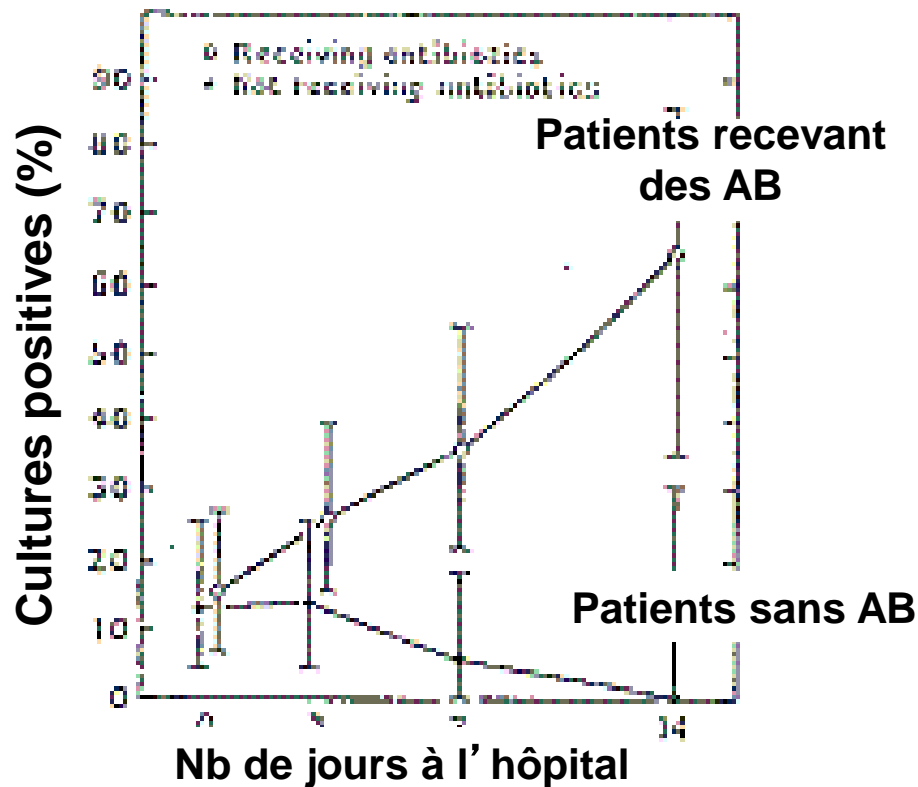
Corrélation linéaire entre consommation des carbapénèmes et incidence des *P. aeruginosa* carbapénèmes-R



FACTORS INFLUENCING COLONISATION AND ANTIBIOTIC-RESISTANCE PATTERNS OF GRAM-NEGATIVE BACTERIA IN HOSPITAL PATIENTS

A l'échelon individuel

- 56 patients admis en médecine
- Colonisation mains et gorge par *Klebsiella spp*



Sur les 15 souches R



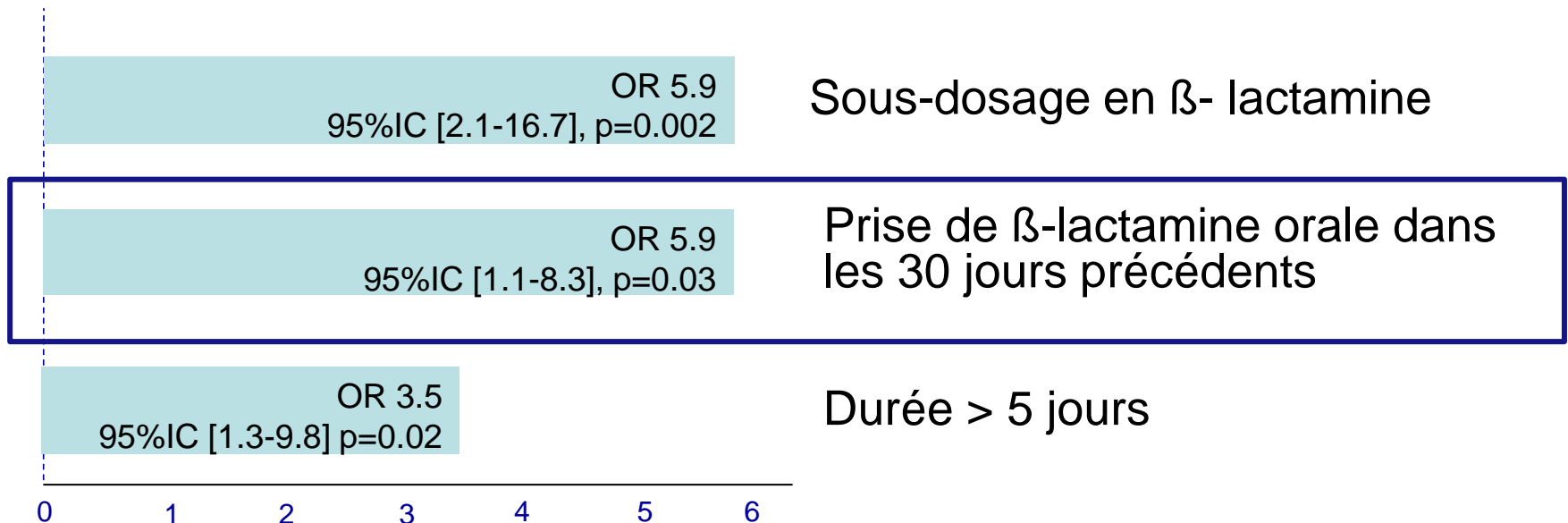
14 sont isolées chez patients recevant des AB

Low Dosage and Long Treatment Duration of β -Lactam

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

A l'échelon individuel

- 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



Relation *durée de traitement* et *émergence de résistances*

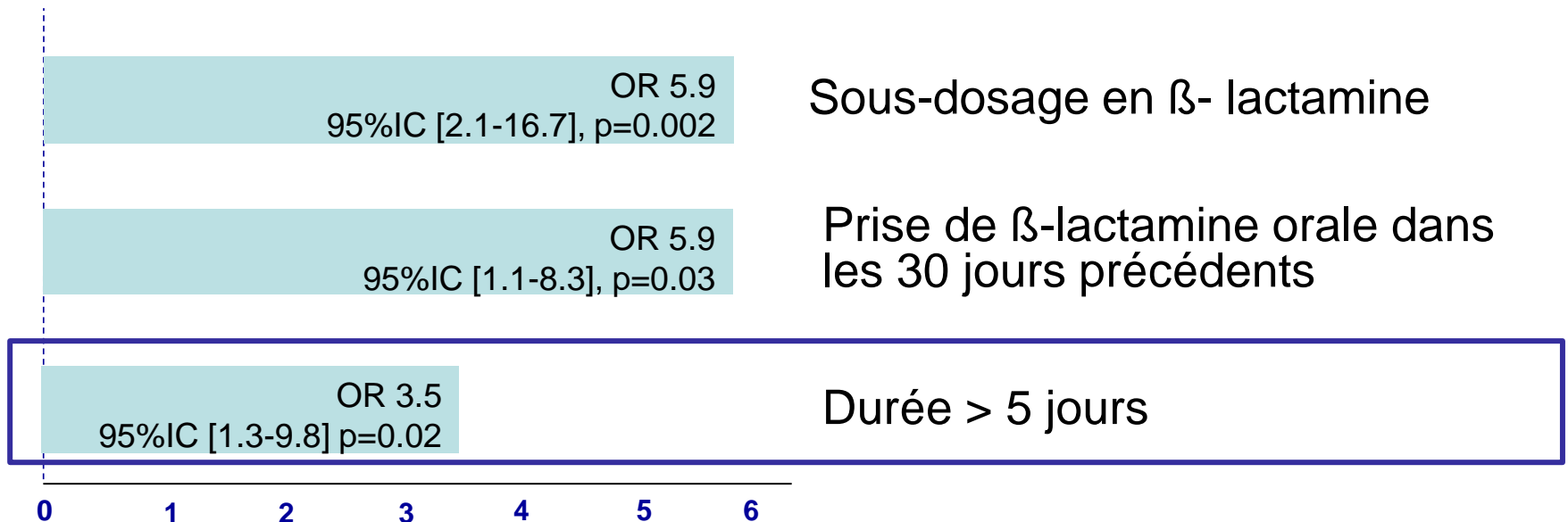
Plus compliquée...

- Pas/peu de données cliniques
- Nombreux facteurs « confondants »
 - Impact des premiers jours de traitement vs impact durée totale de traitement ?
 - Impact du choix de la molécule
ex : traitements courts avec une FQ
 - Impact monothérapie vs association d'ATB
 - Impact paramètres Pk/Pd

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 intestinal à BGN pénèmes-R

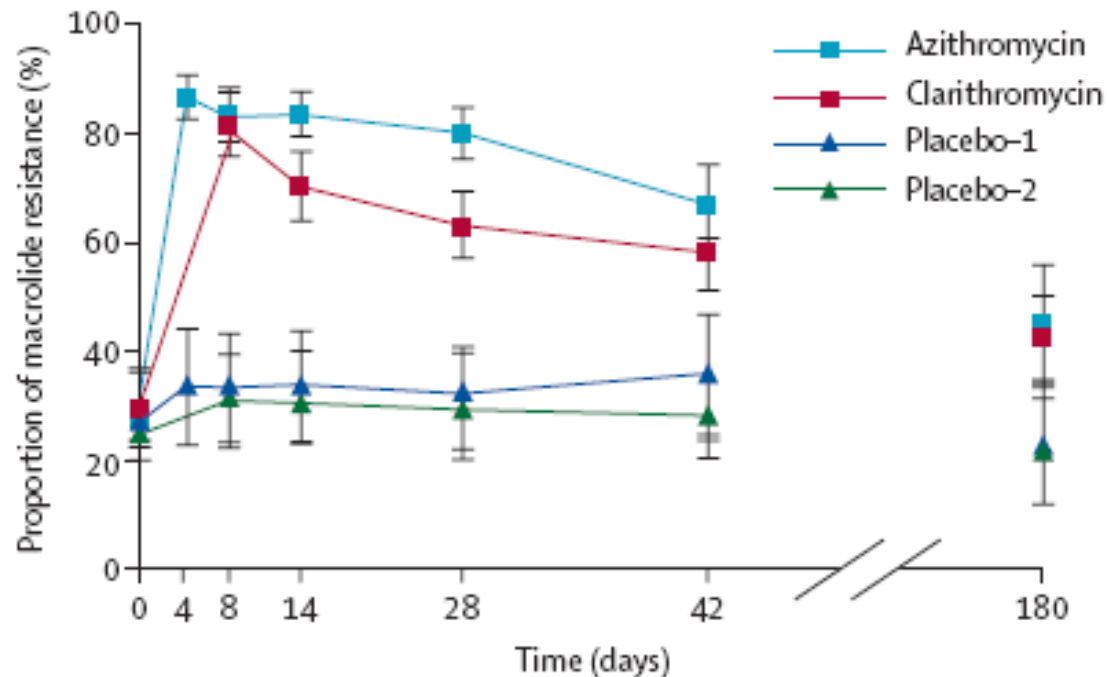
Characteristic or outcome	No. of individuals or parameter value (%, unless range is specified)		Univariate OR ^b	Univariate <i>P</i> ^c	Multivariate OR ^d
	Carrier patients (<i>n</i> = 36)	Controls (<i>n</i> = 36)			
Days of imipenem exposure				<0.01	
0	8 (22.2)	22 (61.1)	1.0		1.0
1 to 3	10 (27.8)	6 (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)

**Sélection sous traitement par tétracyclines
de *E. coli* porteur de résistance plasmidique
(flore fécale, population générale)**

Traitement (Nb patients)	% R tétra	% R > 3 AB
J0 (18)	50	0
1 semaine (13)	69	0
4 semaines (16)	75	38
> 4 semaines (41)	88	49

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

➤ **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”

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.

Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile*
Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare
Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases
Society of America (IDSA)

22. Minimize the frequency and duration of antimicrobial therapy and the number of antimicrobial agents prescribed, to reduce CDI risk (A-II).

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update
of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection

2014

Poursuite ATB après diagnostic et
/ou traitement ICD



FR de récurrence d'ICD

SHEA/IDSA PRACTICE RECOMMENDATION

Strategies to Prevent *Clostridium difficile* Infections
in Acute Care Hospitals: 2014 Update

1. Encourage appropriate use of antimicrobials (quality of evidence: II).

P. aeruginosa

Quelle durée de traitement ?

Si association...

Quelle durée pour l'association ?

- Dans la quasi totalité des cas $\leq 3j$
- Rares exceptions (sans preuves « définitives »)
 - Infections ostéo-articulaires
 - Infections prothèses vasculaires
 - Infections matériels endo-cavitaires/endocardites
 - ...

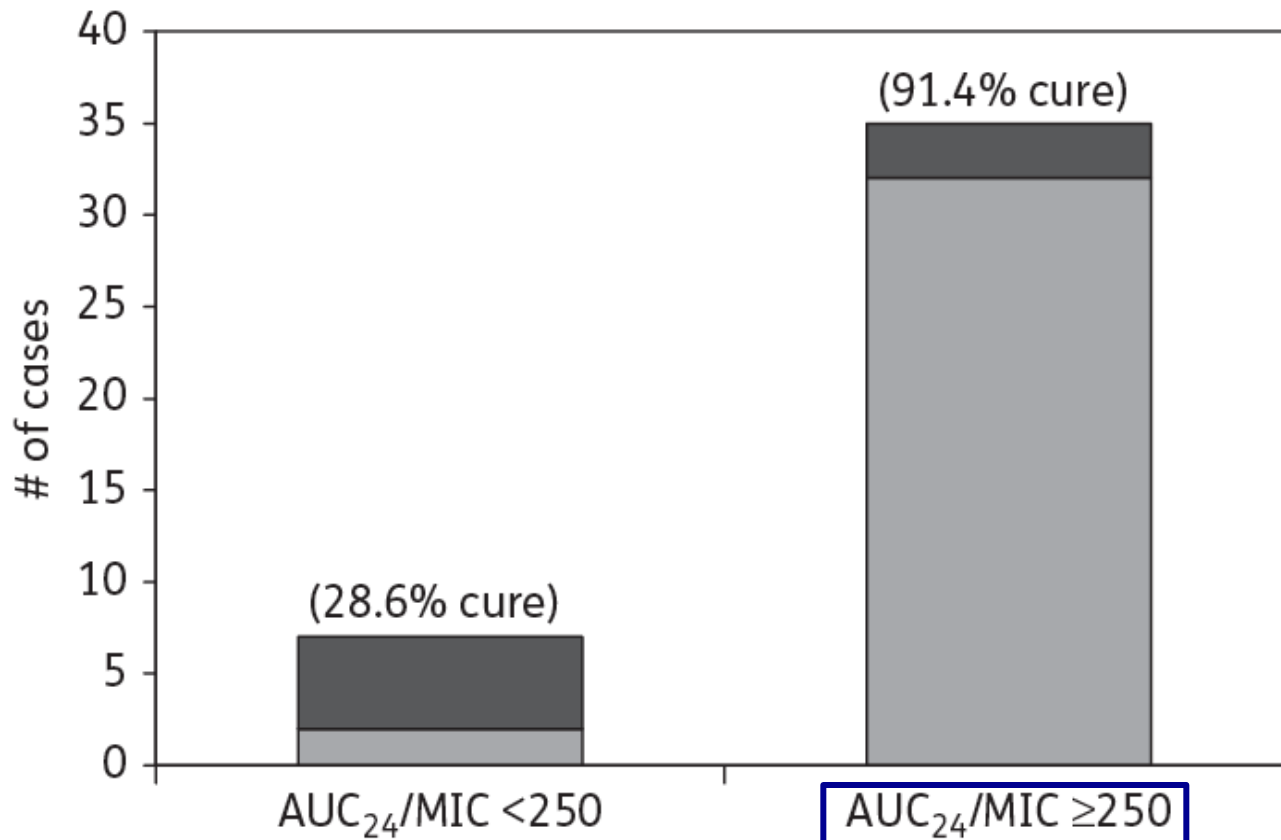
Tableau 2. Objectif : assurer une antibiothérapie curative conforme aux bonnes pratiques

N°	Critères	Source	Oui	Non	NA	Commentaires
1	L'origine bactérienne documentée ou probable de l'infection est identifiable dans le dossier	DP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
2	L'antibiothérapie prescrite est conforme au protocole utilisé dans le service ou aux recommandations de la spécialité	DP Ordonnance nominative Protocoles antibiotiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Présent dans ICATB
3	L'antibiothérapie tient compte des résultats microbiologiques	DP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
4	Si l'hypothèse diagnostique à l'admission est celle de choc septique, l'antibiothérapie est débutée dans la 1 ^{re} heure après le début du choc septique	DP Feuille de surveillance journalière	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5	Si lors de la réévaluation à la 48 ^e heure-72 ^e heure, la poursuite de l'antibiothérapie est décidée, la durée prévisionnelle de l'antibiothérapie est précisée	DP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
6	La durée d'une antibiothérapie ne dépasse pas une semaine sans justification	Ordonnance DP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
7	En cas d'association d'antibiotiques, la prolongation de cette association au-delà de 3 jours est justifiée dans le dossier	DP Feuille de surveillance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
8	Lorsqu'une désescalade est possible, elle a été réalisée	DP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
9	Lorsqu'une désescalade est possible et n'a pas été réalisée, la justification de la décision est précisée	DP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

DP : dossier patient

Support for higher ciprofloxacin AUC_{24}/MIC targets in treating Enterobacteriaceae bloodstream infection

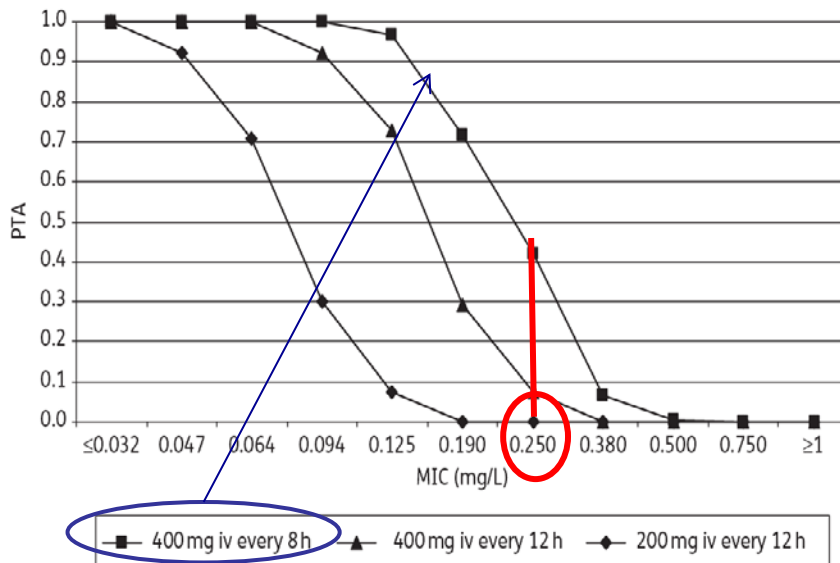
Sheryl A. Zelenitsky^{1,2*} and Robert E. Ariano^{1,2}



Support for higher ciprofloxacin AUC₂₄/MIC targets in treating Enterobacteriaceae bloodstream infection

Sheryl A. Zelenitsky^{1,2*} and Robert E. Ariano^{1,2}

Probabilités d'atteindre AUC/CMI > 250 stratifiées sur la CMI (Monte Carlo 5000 pts)



Avec 400 mg/8 h : objectif atteint dans < 50 % des cas si CMI = 0,25

P.aeruginosa :

CMI 50% : 0,25 mg/l

CMI 90% : 2 mg/l

Nécessité de mesurer la CMI (le plus souvent non fait)

Association indispensable

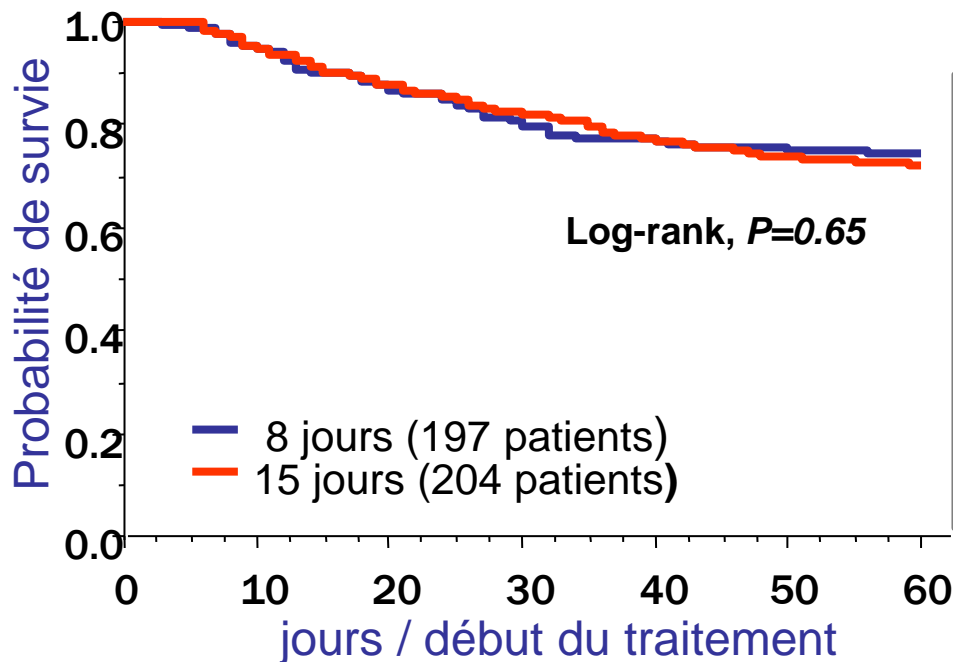
**Quasi absence de données
spécifiques au *Pseudomonas***

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)



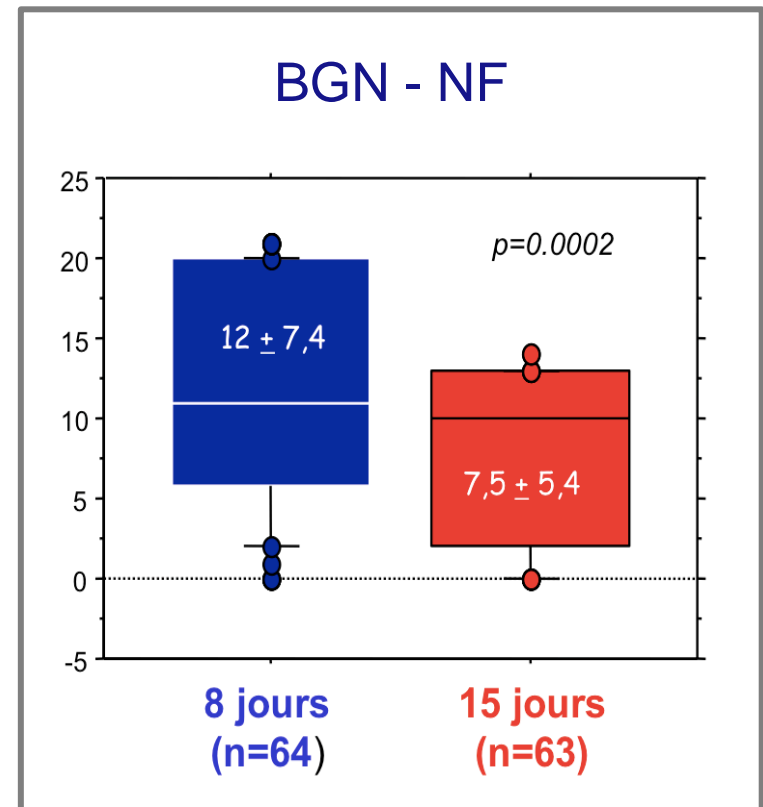
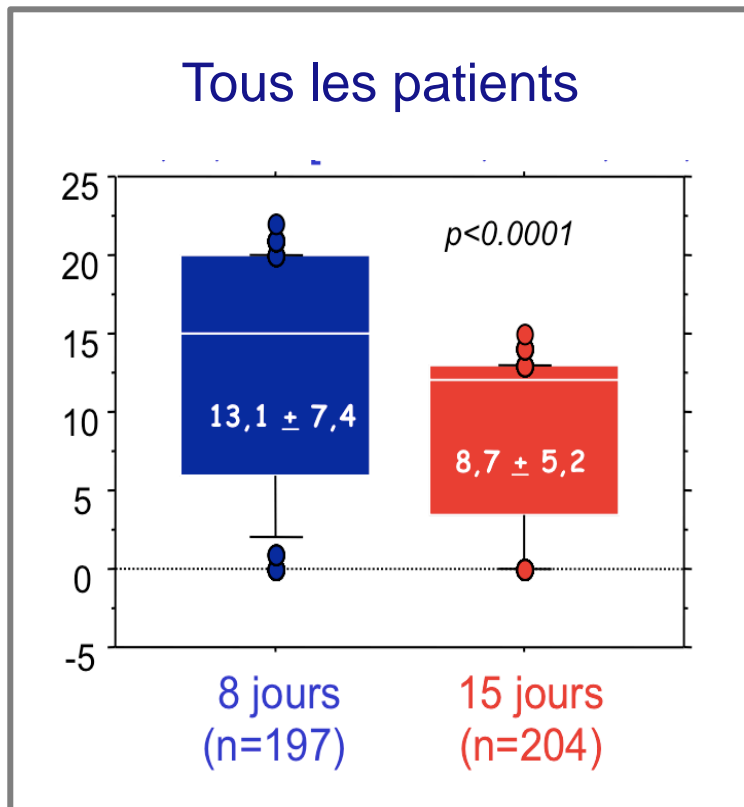
Dans le bras 8 j

- Pas plus de récurrence
28,9% vs 26% (NS)
- Si récurrence moins de BMR
42 vs 62 % ($p = 0.04$)

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

A Randomized Trial

Jours sans ATB à J28 chez les survivants



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

A Randomized Trial

Table 4. Primary Study Outcomes 28 Days After Bronchoscopy as a Function of Duration of Antibiotic Administration

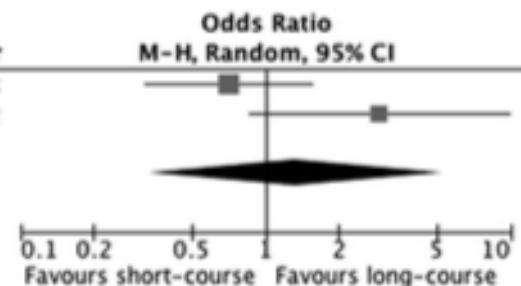
Event	No./Total (%)		Between-Group Risk Difference (90% CI), %
	8-Day Regimen (n = 197)	15-Day Regimen (n = 204)	
Death from all causes*			
All patients	37/197 (18.8)	35/204 (17.2)	1.6 (-3.7 to 6.9)
Nonfermenting GNB†	15/64 (23.4)	19/63 (30.2)	-6.7 (-17.5 to 4.1)
Pulmonary infection recurrence*			
All patients	57/197 (28.9)	53/204 (26.0)	2.9 (-3.2 to 9.1)
Superinfection‡	39/197 (19.8)	38/204 (18.6)	1.2 (-4.3 to 6.6)
Relapse‡	33/197 (16.8)	23/204 (11.3)	5.5 (0.7 to 10.3)
Nonfermenting GNB†	26/64 (40.6)	16/63 (25.4)	15.2 (3.9 to 26.6)
Superinfection‡	13/64 (20.3)	8/63 (12.7)	7.6 (1.1 to 14.2)
Relapse‡	21/64 (32.8)	12/63 (19.0)	13.8 (7.8 to 19.7)

Short- vs Long-Duration Antibiotic Regimens for Ventilator-Associated Pneumonia

A Systematic Review and Meta-analysis

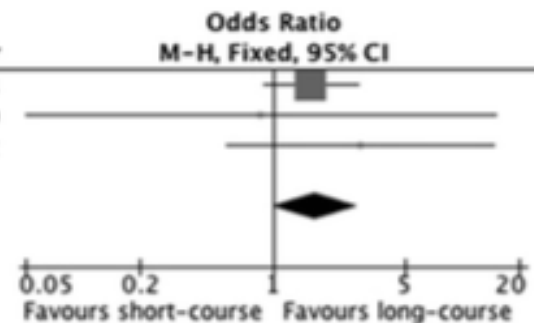
Mortalité BGN - NF

Study or Subgroup	Short-course		Long-course		Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
Chastre et al	15	64	19	63	55.7%	0.71 [0.32, 1.56]	2003
Kollef et al	12	47	4	38	44.3%	2.91 [0.86, 9.93]	2012
Total (95% CI)		111		101	100.0%	1.33 [0.33, 5.26]	
Total events	27		23				
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.73$; $\chi^2 = 3.62$, $df = 1$ ($P = 0.06$); $I^2 = 72\%$							
Test for overall effect: $Z = 0.40$ ($P = 0.69$)							



Récidives

Study or Subgroup	Short-course		Long-course		Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
Chastre et al	33	197	23	204	86.4%	1.58 [0.89, 2.81]	2003
Fekih Hassen et al	1	16	1	14	4.6%	0.87 [0.05, 15.28]	2009
Capellier et al	6	116	2	109	9.0%	2.92 [0.58, 14.78]	2012
Total (95% CI)		329		327	100.0%	1.67 [0.99, 2.83]	
Total events	40		26				
Heterogeneity: $\chi^2 = 0.69$, $df = 2$ ($P = 0.71$); $I^2 = 0\%$							
Test for overall effect: $Z = 1.91$ ($P = 0.06$)							



5. Comment réévaluer et diminuer la durée des traitements antibiotiques ?

RFE SRLF/SFAR/SFILF Juin 14

► Lorsque l'antibiothérapie initiale est adaptée, pour une pneumonie associée à la ventilation chez les patients non immunodéprimés, il faut limiter la durée totale de l'antibiothérapie à 8 jours quelle(s) que soi(en)t la(les) bactérie(s) responsable(s). (Accord faible)

iDIAPASON (mise en place en cours)
PAVM à *P. aeruginosa* 8 j vs 15 j

Persistent Infection with *Pseudomonas aeruginosa* in Ventilator-associated Pneumonia

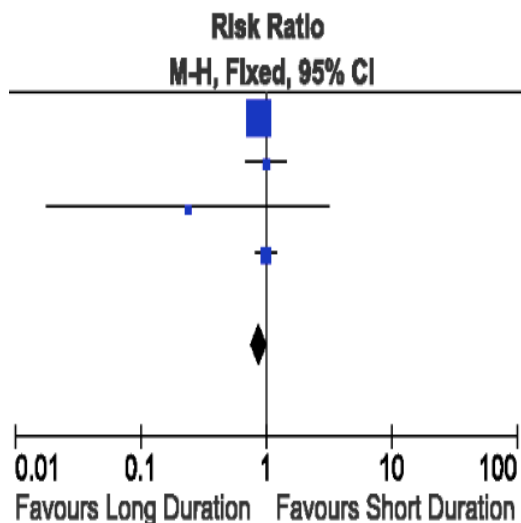
Conclusions: The increased apoptosis in neutrophils by the TTSS⁺ isolates may explain the delay in eradication of *Pseudomonas* strains in patients with VAP. Short-course antimicrobial therapy may not be adequate in clearing the infection with a TTSS secretory phenotype.

El Sohl AA AJRCCM 2009; 178 : 513

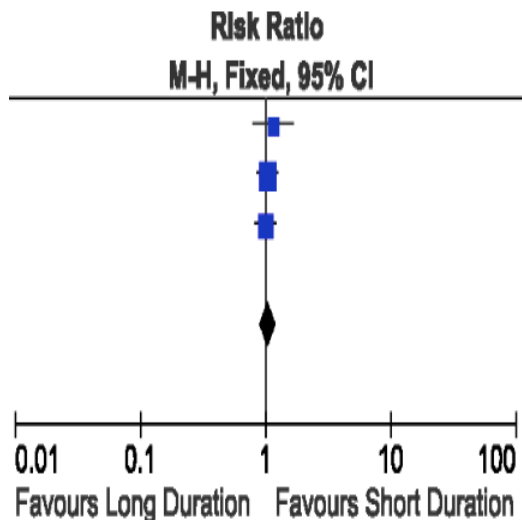
Duration of antibiotic therapy for bacteremia: a systematic review and meta-analysis

- 40 484 références
- 7 essais exploitables/bactériémie

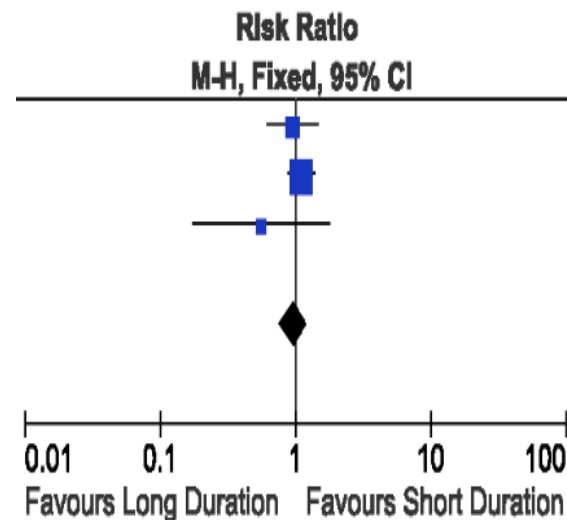
Court : 5 à 7 j
Long : 7 à 21 j



Clinical cure
101 pts



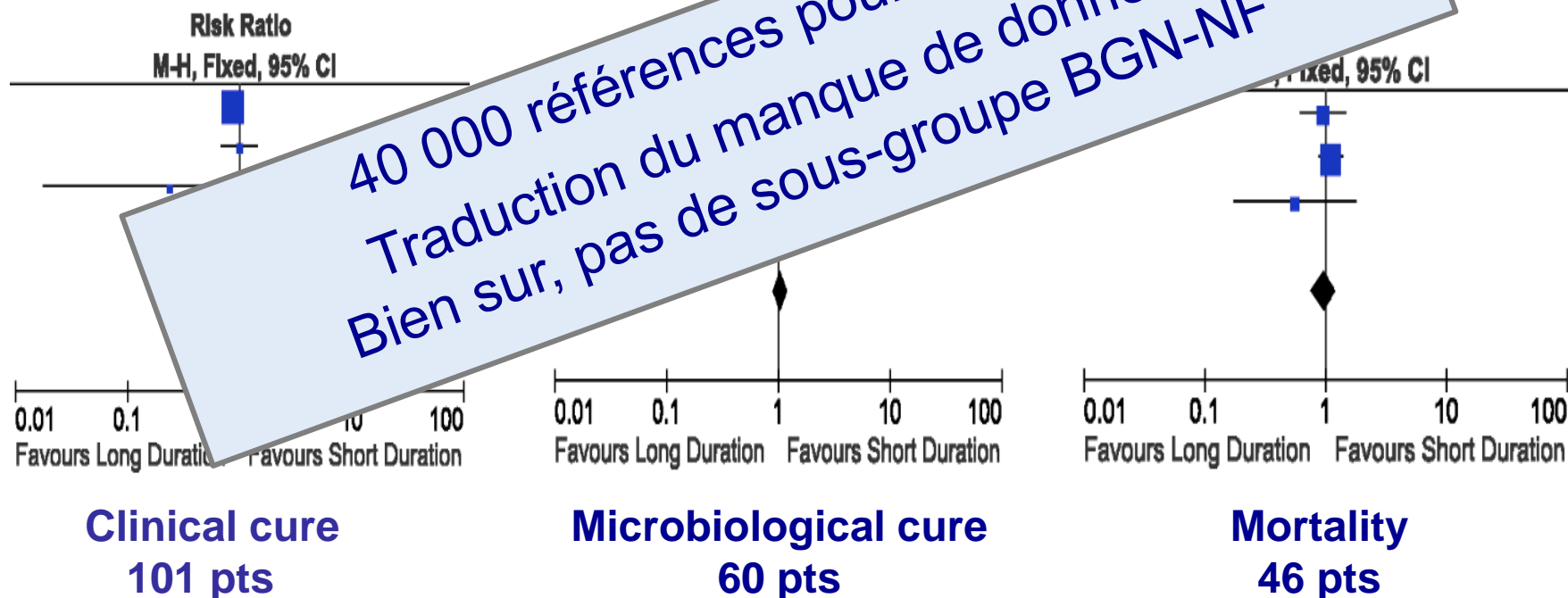
Microbiological cure
60 pts



Mortality
46 pts

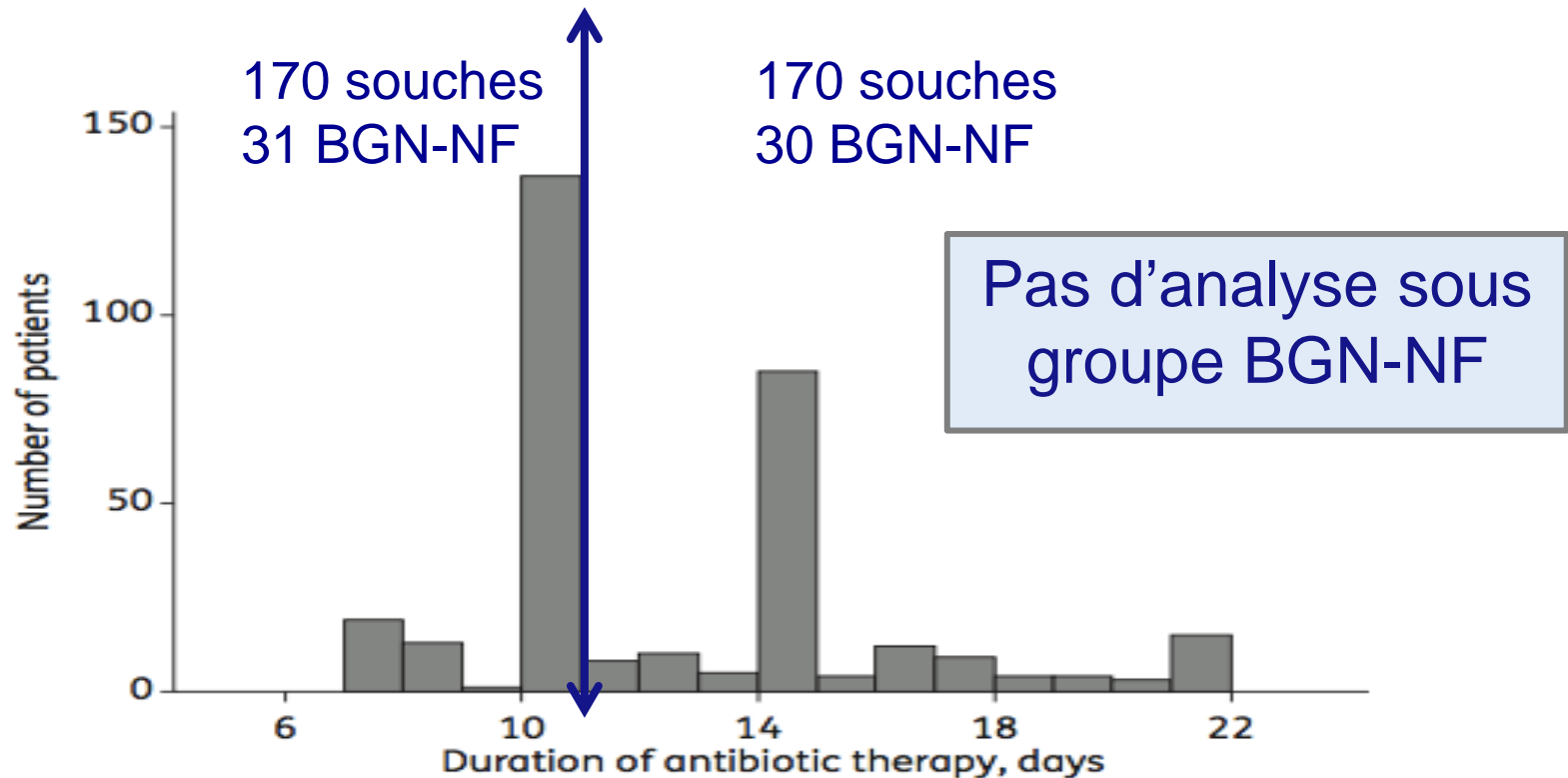
Duration of antibiotic therapy for bacteremia: a systematic review and meta-analysis

- 40 484 références
- 7 essais exploitables/bactériémie



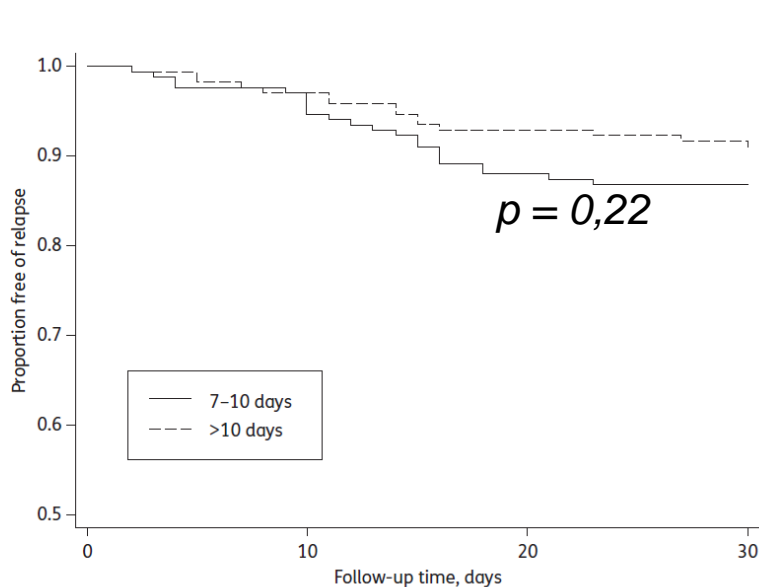
Short versus prolonged courses of antibiotic therapy for children with uncomplicated Gram-negative bacteraemia

- Monocentrique, rétrospectif 2002-2012
- Appariement sur score de propension



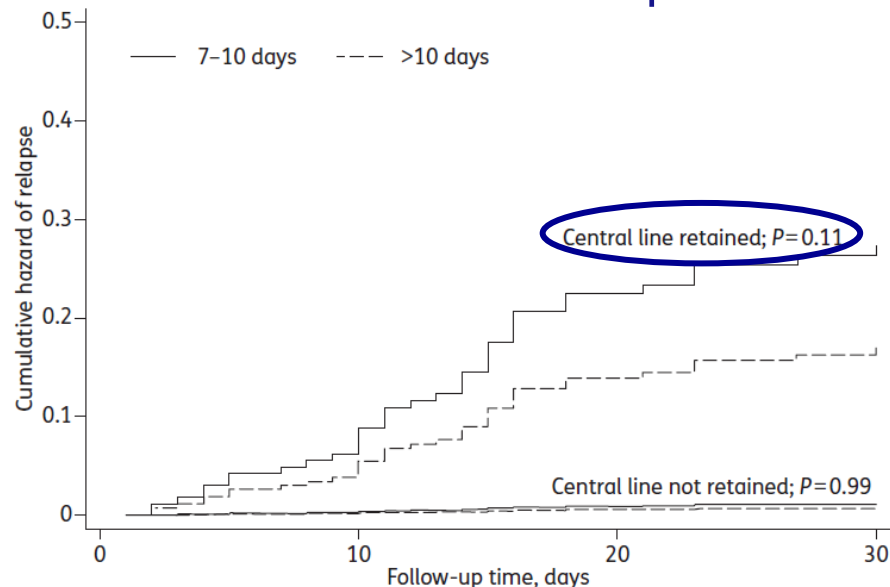
Short versus prolonged courses of antibiotic therapy for children with uncomplicated Gram-negative bacteraemia

Récidives



Number at risk	0	10	20	30
7-10 days	170	162	145	143
>10 days	170	163	155	153

205 KTC enlevés 133 KTC laissés en place



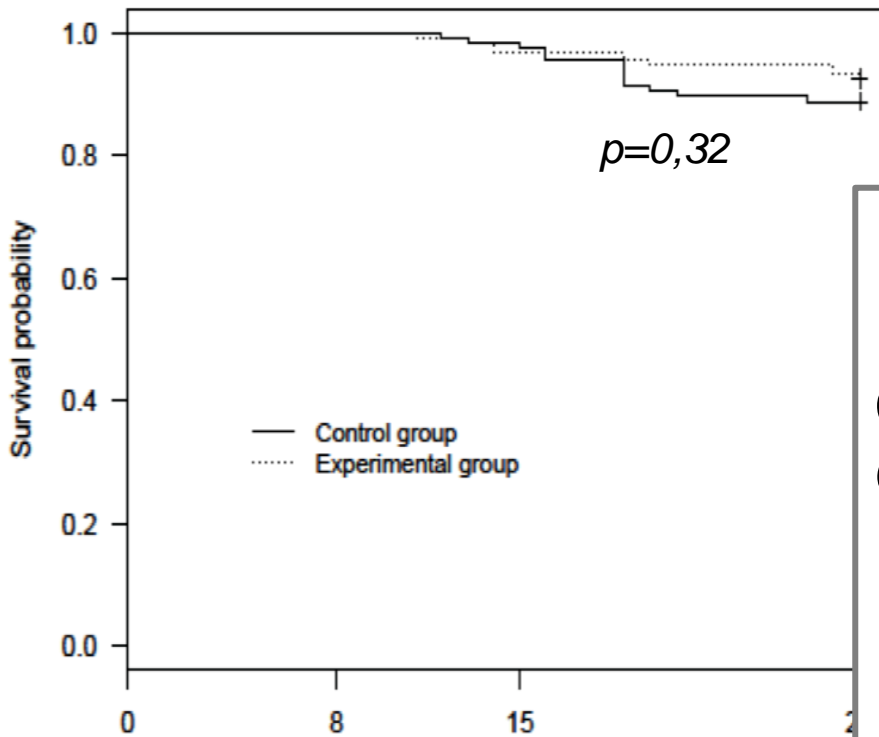
Central line retained	0	10	20	30
7-10 days	65	59	42	40
>10 days	68	63	55	53

- Si ablation KTC ou pas de KTC : < 10 j équivalent à > 10 j
- Si KTC laissé en place : 25% récidives vs 1% ($p < 0,001$)
Moins de récidives si > 10 j (HR 0,57, $p = 0,11$)

103
100

DURATION OF ANTIBIOTIC THERAPY IN POST-OPERATIVE PERITONITIS: THE DURAPOP STUDY

236 PPO ; traitement 8 j vs 15 j



Nb de jour sans ATB à J28
(chez les survivants)

Contrôle : 15 j

Groupe expérimental : 12 j

$p < 0,001$

Sous-groupe BGN-NF
en cours d'analyse

Propositions pour des antibiothérapies plus courtes

(Groupe Recommandations de la SPILF)

Publication
en cours

Propositions durée traitement spécifique si *P.aeruginosa*
(extrapolation si spécificité = BGN)

- ILC avec bactériémie : 7 j si BGN (après retrait du KT et en l'absence de thrombose suppurée)
- Bactériémie I non compliquée à BGN non-fermentant : 10 j
- Méningites à BGN : 21 j
- Péritonites postopératoires (quelque soit le germe) : 8 j

Stratégies de réduction de l'utilisation des
antibiotiques à visée curative en réanimation

RFE SRLF/SFAR/SPILF Juin 14

PAVM : 8 j quelque soit le germe

Au total

- Quasi absence de données
- Quelques recommandations spécifiques, mais non basées sur evidence-based medicine
- Dans toutes les autres situations (hors mucoviscidose) absence d'argument justifiant de prolonger le traitement si *P. aeruginosa*
- Mieux vaut probablement optimiser les modalités de prescription (posologie et Pk/Pd) que prolonger le traitement