



Peut on traiter les patients, avec comorbidités, hospitalisés pour pneumonies communautaires par 3 jours de bêta-lactamines ?

A. Dinh¹, C. Duran¹, B. Davido¹, V. Delcey², V. De Lastour³, V. Vitrat⁴, YE. Claessens⁵, J. Ropers⁶, JP. Bedos⁷, AC. Crémeux¹

¹Maladies Infectieuses, CHU R. Poincaré, GHU Île de France Ouest, AP-HP, Garches ; ²Médecine Interne, CHU Lariboisière, AP-HP, Paris ; ³Médecine Interne, CHU Beaujon, GHU Paris Nord Val de Seine, AP-HP, Clichy ; ⁴Médecine Interne, CHU Annecy Genevois ; ⁵Urgences, CH Princesse Grace, Monaco ; ⁶URC, CHU A. Paré, GHU Île de France Ouest, AP-HP, Boulogne-Billancourt ; ⁷Réanimation, CH André Mignot, Versailles

Contexte

- **Résistance bactérienne** : incidence croissante = enjeu de santé publique mondial
- **Diminution durée de traitement** : résistances bactériennes, durée d'hospitalisation, incidence des effets indésirables, et coût du traitement
- **PAC** : infections bactériennes fréquentes et cause majeure de prescriptions d'antibiotiques
- **Durée de traitement antibiotique des PAC** : pas de durée standardisée, recommandations varient suivant les pays et les sociétés savantes, ne reposent pas sur preuves univoques

Essai PTC

- **Hypothèse** : Une antibiothérapie de 3 jours est indiquée chez les patients avec une PAC non sévère répondant favorablement après 3 jours de C3G ou amoxicilline-ac clav.
- **Méthode** : Étude multicentrique, contrôlée, randomisée vs placebo, de non infériorité, en double aveugle, sur 2 groupes parallèles, comparant 2 durées de traitement, 3 jours vs 8 jours

Critère de jugement principal

- La **guérison** à J15, définie par l'association de :
 - Apyrexie (température corporelle $< 37,8^{\circ}$ C)
 - Disparition ou amélioration des signes cliniques suivants s'ils étaient initialement présents :
 - dyspnée,
 - toux,
 - expectorations muco-purulentes,
 - foyer de crépitants
 - Sans antibiothérapie additionnelle

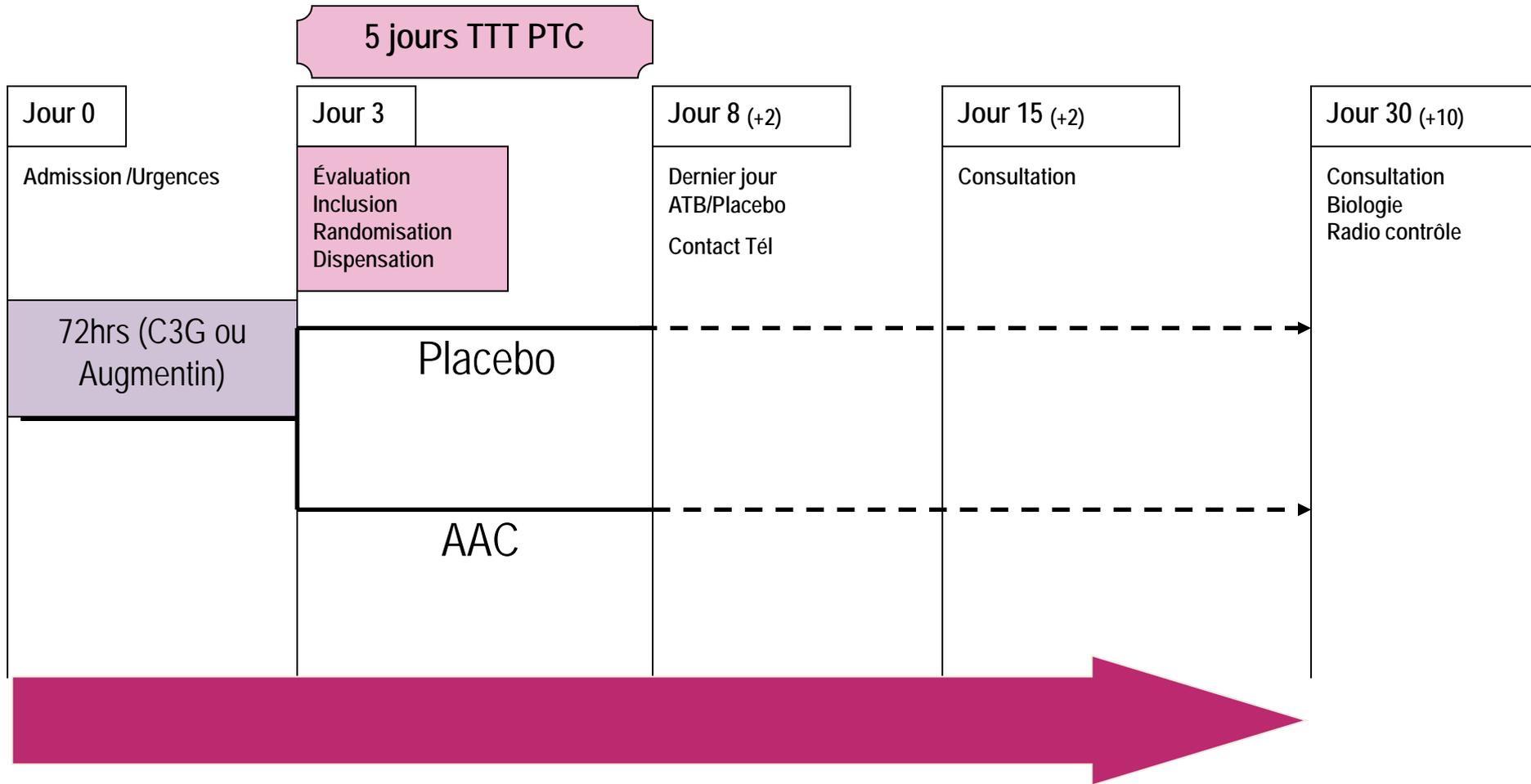
Critère de jugement principal

- L' **échec**, évalué de J3 à J15, est défini par la présence d' au moins 1 des critères suivants :
 - persistance ou progression de la fièvre (sans autre cause possible) et des signes cliniques de pneumonie
 - survenue d' une nouvelle pneumonie ou d'un épanchement pleural significatif
 - nécessité de prolonger ou modifier l' antibiothérapie d'après le clinicien en charge du patient
 - hospitalisation en réanimation ou service de soins intensifs
 - effet(s) indésirable(s) sévère(s) nécessitant l' arrêt ou le changement du traitement antibiotique de l' étude et/ou la sortie de l' étude
 - décès lié à la pneumonie

Objectifs secondaires

- Efficacité clinique à J30
- Survenue d'EI lié au traitement antibiotique
- Durée d'hospitalisation
- Satisfaction globale des patients à J30
- Reprise de l'activité professionnelle et des activités habituelles

Schéma de l'étude



Critères d'inclusion

- Age > 18 ans
- Ayant consulté en urgence **3 jours avant**
- Admis pour PAC
- J0 {
 - 1 des signes : dyspnée, toux, exp. muco-pur., foyer de crépitants
 - + T° C > 38
 - + Nouvel infiltrat à la RX
- Ayant répondu à 3 jours de TT par C3G ou amox-clav (Critères de stabilité IDSA).
- J3 {
 - T° C ≤ 37,8
 - + FC < 100/min et FR < 24c/min
 - + SaO2 ≥ 90% (mode oxygénation normale préalable PAC)
 - + Pa Systolique ≥ 90 mmHg
- Ayant donné son consentement éclairé
- Apte à prendre un traitement oral

Critères de non inclusion

- PAC sévère ou compliquée
- Terrain immunodéprimé connu
- Antibiothérapie préalable de plus de 24 h avant la consultation aux urgences
- Bithérapie (patients ayant reçu une seule dose de macrolides ou de fluoroquinolones aux urgences non exclus)
- Légionellose suspectée
- Clairance de la Créatinine < à 30ml/min
- Antécédents d'ictères/Atteinte hépatique liés à l'amox/ac.clav
- Antécédent d'hypersensibilité à une β -lactamine
- Pneumonies liées aux soins
- Suspicion de pneumopathie d'inhalation
- Infection intercurrente requérant un traitement antibiotique
- Femmes enceintes
- Allaitement
- Espérance de vie < 1 mois
- Patient sous tutelle ou sans couverture sociale
- Personnes sans domicile fixe.

Résultats (1/2)

- Aujourd'hui : **189 inclusions**
- **Patients :**
 - Âge moy 67.6 ± 18.3 ans,
 - Sexe ratio 1.35 (M/F),
 - PSI score $78,9 \pm 32,5$ (15-181; médiane 77)>> Fine III
 - Température $38,9 \pm 0,6^\circ$ C
- Principaux **antécédents :**

| Principales comorbidités | N (%) |
|------------------------------|-------|
| BPCO | 44 |
| Diabète | 36 |
| Insuffisance cardiaque | 35 |
| Insuffisance coronarienne | 29 |
| Maladie vasculaire cérébrale | 18 |
| Pathologie rénale | 12 |
| Néoplasie | 5 |
| Pathologie hépatique | 4 |

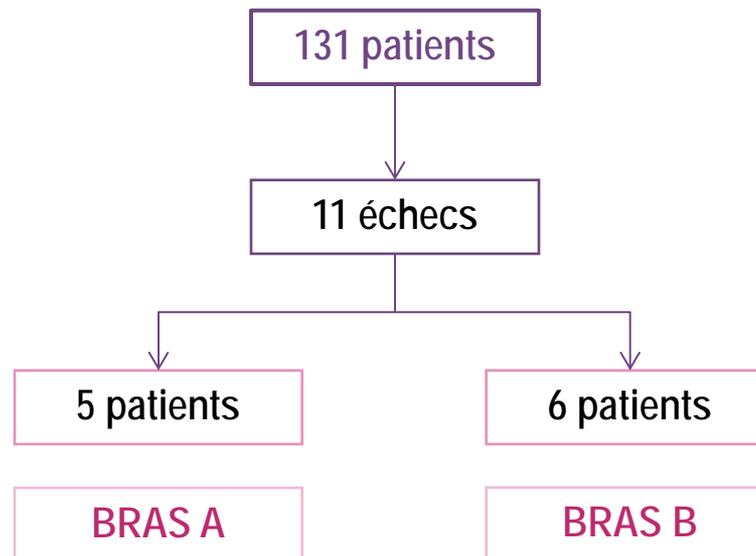
Résultats (2/2)

- **Durée moyenne d'hospitalisation** : $8 \pm 8,7$ jours
- **Principal évènement indésirable** : diarrhées (n=20), dont 1 infection à *Clostridium difficile*
- 20 patients ont présenté un évènement indésirable grave, 3 patients décédés.

| Evènement indésirable grave | N |
|-----------------------------|----|
| Récidive pneumonie | 11 |
| Insuffisance cardiaque | 2 |
| Néoplasie | 1 |
| Hépatite | 1 |
| Péricardite | 1 |
| Crise d' asthme | 1 |
| Douleurs lombaires | 1 |
| Lithiase rénale | 1 |

Comité de Surveillance Indépendant

- Révision des 131 premiers patients inclus : 19 ont présenté un effet indésirable grave et 3 sont décédés.
- Taux de guérison global : 91,6%
 - 11 échecs dont 2 décès.
- Le comité indépendant a conclu à la sécurité de l'essai et à sa poursuite.



Discussion

- Population âgée avec comorbidités correspondant aux données de la littérature sur les patients avec PAC hospitalisés
- R. El Moussaoui *et al.* (BMJ 2006) >> patients jeunes, PAC peu grave
- PAC bactérienne ?
- Rapidité de la réponse au traitement antibiotique : élément essentiel pronostique de la durée nécessaire

Conclusion

- 3 jours de traitement antibiotique avec une bétalactamine au cours des PAC semblent suffisants dans cette analyse préliminaire.
- Ces résultats permettraient de réduire considérablement l'exposition antibiotique et de participer à la lutte contre la résistance bactérienne.

Remerciements

Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt : ATTAL-BEHAR Julie, BEAUNE Sebastien, BLIVET Sandra, CHINET Thierry, CUDENNEC Tristan, DUMOULIN Jennifer, DUPONT Caroline, GIRAUT Violaine, GREFFE Ségolène, GRENET Julie, GUYOT Caroline, LABRUNE Sylvie, MOULIAS Sophie, NALINE Charlotte, ROUVEIX Elisabeth, SAHUT-D'IZARN Marine, SEFSSAFI Abel, TEILLET Laurent, TRAD Salim

CH Annecy : BRU Jean-Pierre, GAILLAT Jacques, GAUTIER Vincent, JANSSEN Cecile, PAGANI Leonardo, VITRAT Virginie

CH Argenteuil : ABDERRAHMANE Malika, CAMUSET Juliette, LEGALL Catherine, LONGUET-FLANDRES Pascale, MENN Anne-Marie

Beaujon, Clichy : DE LASTOURS Victoire, PREVOST Gwenolée

Bicêtre : BURDET Charles, DERRADJI Ouda, ESCAUT Lelia, HINGLAIS Etienne, LEBRAS Philippe, LEFEVRE Edouard, NOAILLON Mathilde, RABIER Pauline, RAPHAEL Maurice, TEICHER Elina, VERNY Christiane, VITTECOQ Daniel, WYPLOSZ Benjamin

Bichât : BEN HAYOUN Michèle, BRUN-VEZINET Françoise, CASALINO Enrique, CHOQUET Christophe, DOMBRET Marie-Christine, DUVAL Xavier, JOLY Véronique, LESCURE Xavier, POGLIAGHI Manuela, RIOUX Christophe, YAZDANPANAH Yazdan

CHI Créteil : BARROS Elsa, BEGGA Belinda, BOUKOBZA Sébastien, BOUREDJI Houria, CHOUAHI Imad, DELACROIX Isabelle, FROISSART Antoine, GARRAIT Valérie, NGWEM Elsa, PHLIPPOTEAU Catherine, SALEHABADI Sepehr, TOPER Cécile, VINAS Florent

CHU Grenoble : AMSILLI Marie, EPAULARD Olivier, PAVESE Patricia, PIERRE Isabelle, STAHL Jean-Paul

Foch, Suresnes : AULAGNIER Jérôme, CELERIER Julie, COJOCARIU Roxana, KAHN Jean-Emmanuel, MATHIEU Emmanuel, RACHLINE Charlotte, SENE Thomas, THIERRY Christelle

Lariboisière : APARICIO Caroline, DELCEY Veronique, LOPES Amanda, MORGAND Marjolaine, SELLIER Pierre, SIMONEAU Guy

Melun : CHAKVETADZE Catherine, DIAMANTIS Sylvain, GAUTHIER Arnaud, JIDAR Kaoutar, JOURDAIN Béatrice, MARIE Elisabeth, POSTAL Pâques Marie-Joelle

CH Pontoise : BOITIAUX Jean-Francois, DESCHAMPS Patrick, DEVAUD Edouard, PHILIPPE Bruno

Raymond Poincaré : CALIN Ruxandra-Oana, CHROBOCZEK Tomasz, DAVIDO Benjamin, DE TRUCHIS Pierre, HANACHI Mouna, LAGRANGE Aurore, MAKHLOUFI Sabrina, MELLON Guillaume, SALOMON Jérôme, SENARD Olivia

CHU Rennes : REVEST Matthieu, TATTEVIN Pierre

CHU Rouen : BENHAMOU Daniel, CHAPUZET Claire, CHAUFFREY Laure, ETIENNE Manuel, JOLY Luc-Marie, OBSTOY Bérengère, SALAUN Mathieu, THIBERVILLE Luc, TILLON Julie

Saint-Antoine : BOLLENS Diane, BOTTERO Julie, CAMPA Pauline, COSQUERIC Gâelle, LEFEBVRE Bénédicte, OUAZENE Zineb, PACANOWSKI Jérôme, PATERON Dominique, THOMAS Caroline, VALIN Nadia

CH Saint-Denis : COMPAIN Caroline, CORDEL Hugues, DOUMENC Benoit, FOIS Elena, GAMBIER Nicolas, KHUONG Marie-Aude, PASQUALONI Elisa, POUPARD Marie

Merci de votre attention