

Atelier : Durées traitement antibiotique

Laurence Maulin-Aurélien Dinh
Maladies infectieuses-Aix en Provence
Maladies infectieuses-R. Poincaré, APHP, Paris Saclay

Cours d'Automne 2020
Les Pensières

Réduction des durées de traitements



Texte publié en 2017 (*Propositions pour des antibiothérapies plus courtes. Med. Mal. Infect.* 2017, 47: 92–141), qui intégrait les publications jusqu'en 2015



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

Médecine et maladies infectieuses xxx (2017) xxx–xxx

Médecine et
maladies infectieuses

Original article

Proposal for shorter antibiotic therapies

Propositions pour des antibiothérapies plus courtes

C. Wintenberger^a, B. Guéry^b, E. Bonnet^c, B. Castan^d, R. Cohen^e, S. Diamantis^f, P. Lesprit^g,
L. Maulin^h, Y. Péanⁱ, E. Peju^j, L. Piroth^j, J.P. Stahl^k, C. Strady^l, E. Varon^m, F. Vuotto^b,
R. Gauzit^{n,*}, Recommendation Group of the SPILF

Texte révisé, en cours de publication *Med. Mal. Infect.*

Le comité des référentiels de la SPILF

Les objectifs



Proposer une durée optimale dans le cadre des infections courantes non compliquées de l'enfant et de l'adulte:

- Une seule durée
- Pas de fourchettes
- Propositions valables seulement en cas d'évolution clinique favorable
- Les molécules ne sont mentionnées que quand elles modifient la durée d'administration

Infection ostéoarticulaire sur matériel

RCP 2008

HAD 2014

Cas clinique

- Henri, 68 ans, diabétique
- Primo-implantation PTH gauche

pour arthrose il y a 15 jours



**Température = 38°1 C, fistule cicatrice
CRP = 50mg/L ; leucocytes = 11 G/L
Radiographie normale; a mal à la hanche opérée depuis l'intervention
Prélèvement par écouvillon de la fistule fait il y a 3 jours : *S. aureus* oxa-R; FQ-R**

QUIZ

Parmi les propositions suivantes concernant le(s) moyen(s) diagnostique(s) utile(s) chez Henri, laquelle(lesquelles) est(sont) exacte(s)?

- A. le résultat du prélèvement de fistule permet d'affirmer l'existence d'une infection de la prothèse à *S. aureus*
- B. le diagnostic d'infection de la prothèse est établi à ce stade
- C. la ponction articulaire est inutile à ce stade
- D. la ponction articulaire expose à un risque d'infection des implants
- E. la scintigraphie aux leucocytes marqués permettrait d'affirmer le diagnostic d'infection de la prothèse en cas de positivité

QUIZ réponses

Parmi les propositions suivantes concernant le(s) moyen(s) diagnostique(s) utile(s) chez Henri, laquelle(lesquelles) est(sont) exacte(s)?

- A. le résultat du prélèvement de fistule permet d'affirmer l'existence d'une infection de la prothèse à *S. aureus*
- B. le diagnostic d'infection de la prothèse est établi à ce stade**
- C. la ponction articulaire est inutile à ce stade
- D. la ponction articulaire expose à un risque d'infection des implants
- E. la scintigraphie aux leucocytes marqués permettrait d'affirmer le diagnostic d'infection de la prothèse en cas de positivité

QUIZ

Quelle sera la durée de votre antibiothérapie

- A. 3 semaines
- B. 6 semaines
- C. 12 semaines
- D. Cela dépend du traitement choisi
- E. Fonction de l'évolution de la scintigraphie à M3
- F. a vie

QUIZ

Quelle sera la durée de votre antibiothérapie

- A. 3 semaines
- B. 6 semaines
- C. 12 semaines
- D. Cela dépend du traitement choisi
- E. Fonction de l'évolution de la scintigraphie à M3
- F. a vie



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

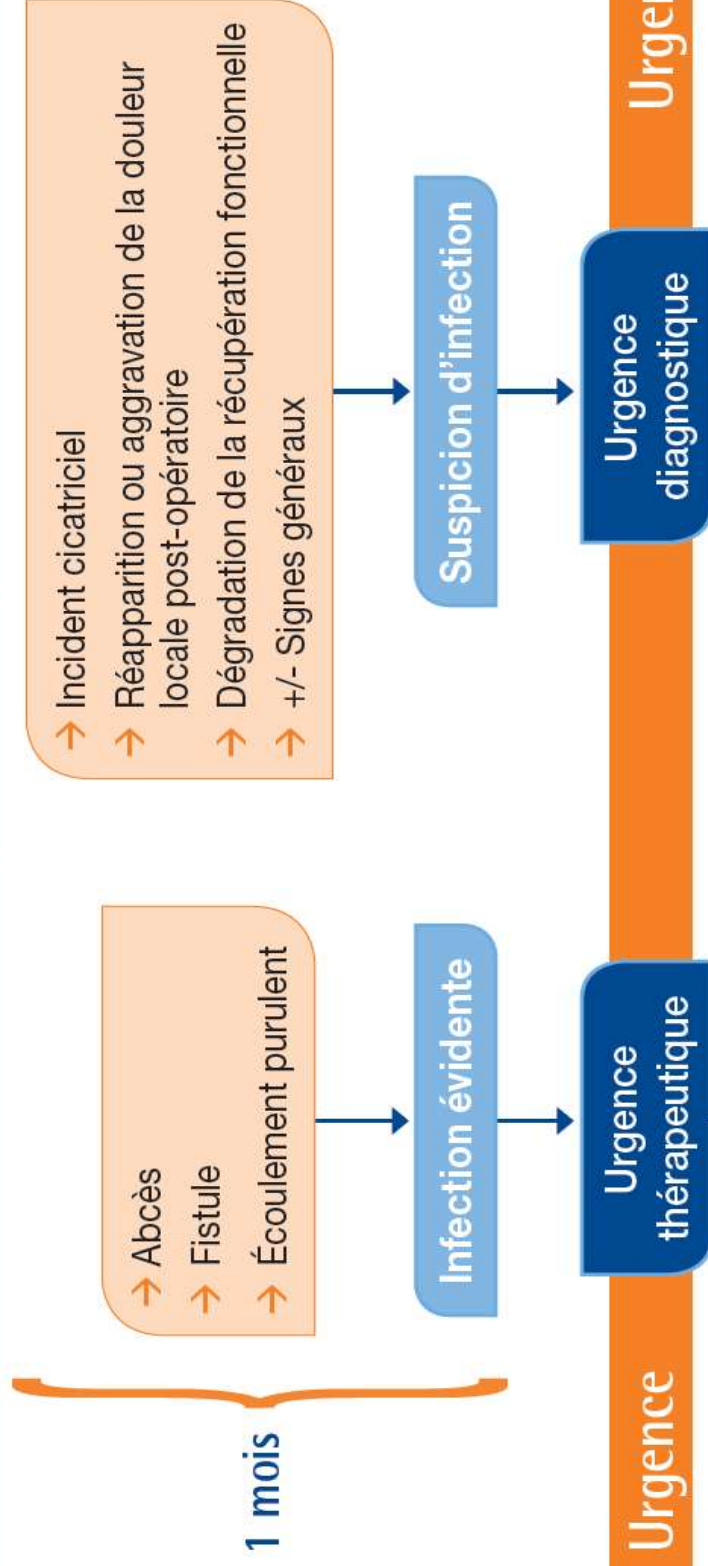
Prothèse de hanche ou de genou : diagnostic et prise en charge de l'infection dans le mois suivant l'implantation

Méthode Recommandation pour la pratique clinique

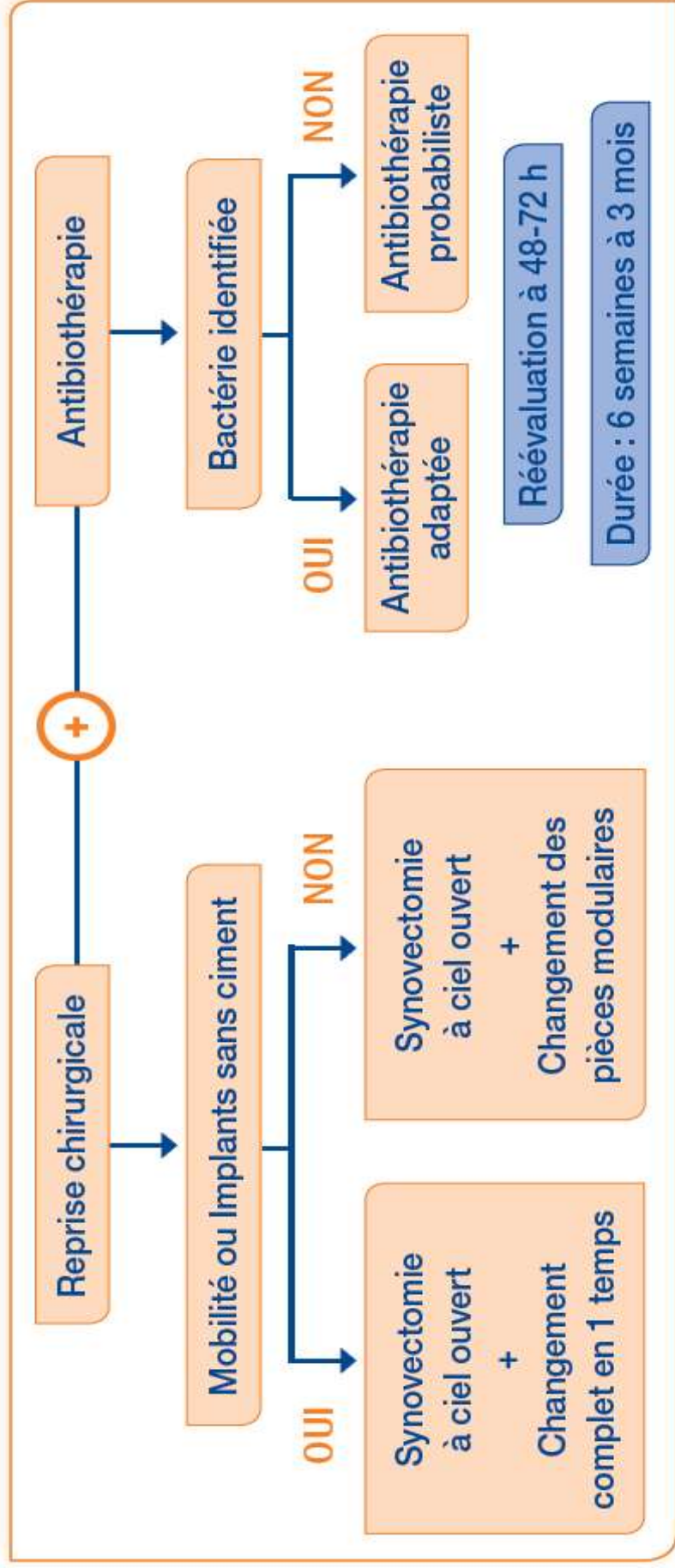
Mars 2014

Au total

Mise en place de la prothèse



Prise en charge médico-chirurgicale



Infections ostéo-articulaires sur matériel

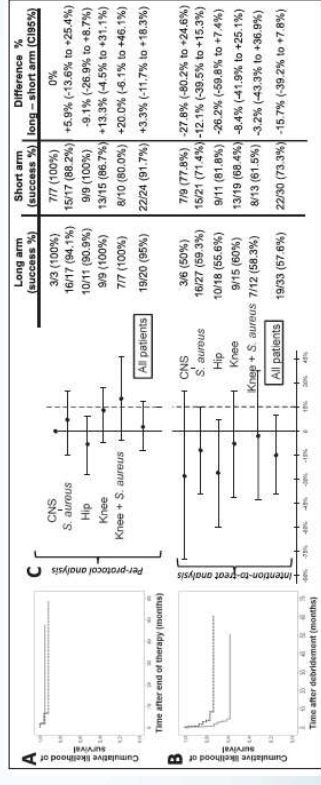
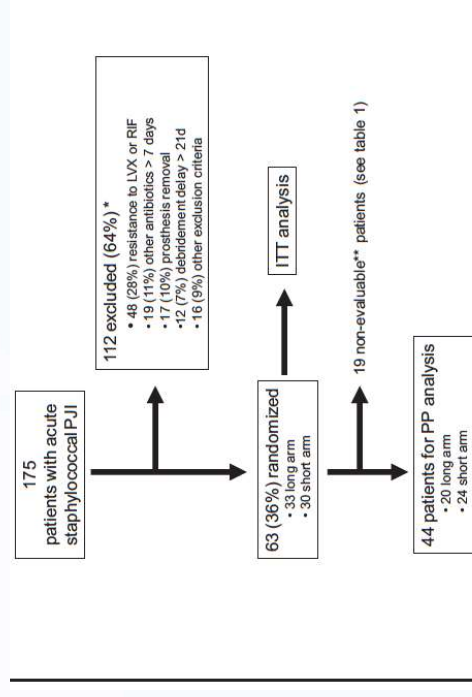


- II-1. Recommandations nationales/internationales
- Recommandations françaises :
 - RCP 2008 : durée minimale 6 semaines, une durée supérieure à 12 semaines doit être argumentée
 - HAS 2014 : Il est recommandé de traiter entre 6 semaines et 3 mois. Il n'est pas recommandé de prolonger le traitement au-delà de 3 mois
- La durée de traitement proposée pour le traitement des infections de prothèse articulaire lors de l'International Consensus on Orthopedic Infections
 - varie **de 2 semaines à 6 semaines** en fonction de la nature de la prise en charge chirurgicale.
 - En cas de changement en un temps, il est précisé que 4 à 6 semaines sont suffisantes.

Infection aigue : une étude randomisée comparant deux durées de traitements



- Infection aigue à staphylococcique de PTH ou PTG.
- Médiane 16 jours
- Traitement conservateur type « DAIR » (lavage-synovectomie-antibiothérapie-prothèse laissée en place)
- Lévoﬂoxacine 750 mg et rifadine 600mg
- Bras court 24 patients (6 semaines) versus bras long 20 patients (3 mois pour PTH et 6 mois pour PTG)
- Echec 8% dans le bras court et 5% dans le bras long
- Traitement court non validé pour les PTG avec évolution clinique non rapidement favorable



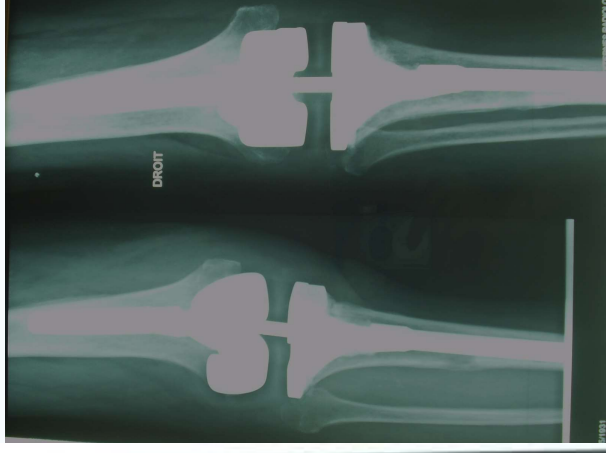
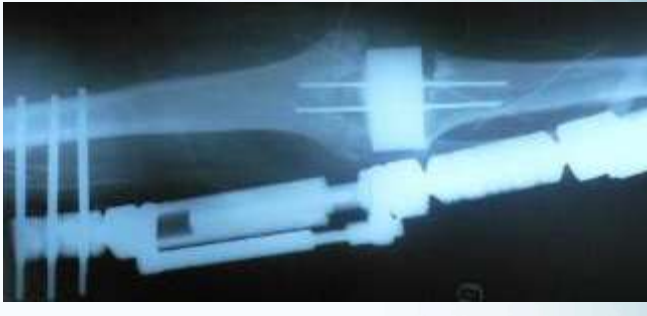
Short- versus long-duration levofloxacin plus rifampicin for acute staphylococcal prosthetic joint infection managed with implant retention: A randomised clinical trial

Int J Antimicrob Agents. 2016; 48: 310-6.

Cas Clinique Sepsis chronique



- Terrain : 72 ans, dermatopolymyosite, traitement immunosupprimeur
- PTG gauche 2015
- Repris pour descellement en 2017
- Douloureux depuis
- Scintigraphie technétium : descellement pièce fémorale
- CRP à 10mg/l
- Scintigraphie aux polynucléaires marquées : pas de fixation
- Ponction articulaire : SEMS sur milieu enrichis à J12 (GB 5000)



QUIZ

Quelle sera la durée de votre antibiothérapie

- A. 3 semaines
- B. 6 semaines
- C. 12 semaines
- D. Cela dépend du traitement choisi
- E. Fonction de l'évolution de la scintigraphie à M3
- F. a vie

Etude randomisée comparant deux durées de traitements



- Etude randomisée, monocentrique (Genève), non double aveugle
- Infection sur PTH ou PTG ou ostéite sur matériel aigue ou chronique
- Une ablation du matériel était réalisée chez tous les patients (avec changement en 2 temps pour ceux porteurs de prothèse)
- Antibiothérapie (choisie par le clinicien) de 4 semaines dans le bras « court » et 6 semaines dans le bras « long » ;
- Rechute chez 4/62 patients du bras 4 semaines et 3/61 du bras 6 semaines ($p = 0,74$).
- Réf : Benkabouche M, Racloz G, Spechbach H, Lipsky BA, Gaspoz JM, Uçkay I. Four versus six weeks of antibiotic therapy for osteoarticular infections after implant removal: a randomized trial. J Antimicrob Chemother. 2019; 74: 2394-9.

Endocardites bactériennes et infections de dispositif électronique cardiaque implantable (DECI)

Cas clinique DECI

- 81 ans
- Rajout de sondes de défibrillation ventriculaires le 14/9/20, ancienne sonde laissée en place
- J14 : fébrile
- 3/3 hémocultures + SAMS. CRP 300mg/l
- ETO pas d'éléments surajoutés sur les sondes
- Loge du boîtier : inflammatoire
- Insuffisance rénale modérée DFG 43 mg/l
- CAT ? ATB ?

- Explantation de l'ensemble des sondes
- Daptomycine 10mg/kg/j + gentamicine J1
- Oxacilline 150mg/kg/j + gentamicine + rifadine J3

QUIZ

Quelle sera la durée de votre antibiothérapie

- A. 2 semaines
- B. 4 semaines
- C. 6 semaines
- D. 12 semaines
- E. Cela dépend du traitement choisi
- F. a vie

Antibiothérapie documentée sur antibiogramme

Antibiotique	Dosage et voie	Durée (semaines)		Commentaires
		Avec ablation	Sans ablation	
Infection de sonde				
Staphylocoque sensible à méticilline				
(Cl)oxacilline ou Cefazoline	150 mg/kg/j, IV, en 6 injections 80-100 mg/kg/j en perfusion continue	2 2	6 6	
Avec Rifampicine Et	10 mg/kg/j, IV ou PO en 1 ou 2 fois		6	Il est possible de démarrer la rifampicine sans délai
Gentamicine	3 mg/kg/j, IV en 1 injection		2	En 1 injection/j (réduction toxicité rénale)
Allergie vraie à la pénicilline avec réaction anaphylactique ou allergie aux céphalosporines ou staphylocoque résistant à la méticilline				
Daptomycine ou Vancomycine	10 mg/kg/j , IV, une fois par jour 40 mg/kg/j IV, en perfusion continue après dose de charge de 30mg/kg IVL sur 2h00	2 2	6 6	
Avec Rifampicine Et	10 mg/kg/j, IV ou PO en 1 ou 2 fois		6	Il est possible de démarrer la rifampicine sans délai
Gentamicine	3 mg/kg/j, IV en 1 injection		2	En 1 injection/j (réduction toxicité rénale)

Recommandations SPILF 2020



- Infection précoce superficielle, infection du boîtier sans bactériémie : 7 jours
- Bactériémie sans endocardite 2 semaines (1 S si BGN ?)
- Infection de sonde, après ablation de tout le matériel : 2 semaines (1 S si BGN ?)
- Infection de sonde sans ablation du matériel : 6 semaines (dont les **2 premières** avec de la gentamicine)

Extraction de matériel

- Extraction complète (boitier et sondes) si infection de DECI certaine.
A réaliser le plus précocement possible :
 - idéalement dans les 3 jours suivant le diagnostic
 - indépendamment de la durée du traitement antibiotique préalable
- Extraction percutanée :
 - si végétations < 2 cm
 - à discuter au cas par cas si végétations > 2 cm
- Extraction à discuter en RCP si :
 - endocardite valvulaire sans implication identifiée des sondes et/ou du boitier
 - isolement d'une bactérie à fort pouvoir pathogène sur les DECI (staphylocoques >> streptocoques >> BGN)

CC endocardite à *enterococcus faecalis*

- 73 ans
- Double pontage et remplacement valvulaire bioprothèse aortique 30/6/20
- 14/9 hémocultures + *enterococcus faecalis* : augmentin 7j
- Récidive fièvre : 3/3 hémocultures positives à *enterococcus faecalis* le 20 , 21/9/20 puis 24/9/20
- TDM thoraco abdo pelvien avec injection : RAS
- ETO : bon fonctionnement de la valve aortique
- CAT? ATB?

- Diagnostic d'endocardite sur bioprothèse retenue
- Pas d'indication opératoire (pour l'instant)
- Amoxicilline 200mg/kg/j + gentamicine 3mg/kg
- J6 : PNN 300 : CAT?

QUIZ

Quelle sera la durée de votre antibiothérapie

- A. 2 semaines
- B. 6 semaines
- C. 12 semaines
- D. Cela dépend du traitement choisi
- E. A vie

Endocardites à *Enterococcus spp* sur valves natives 2015

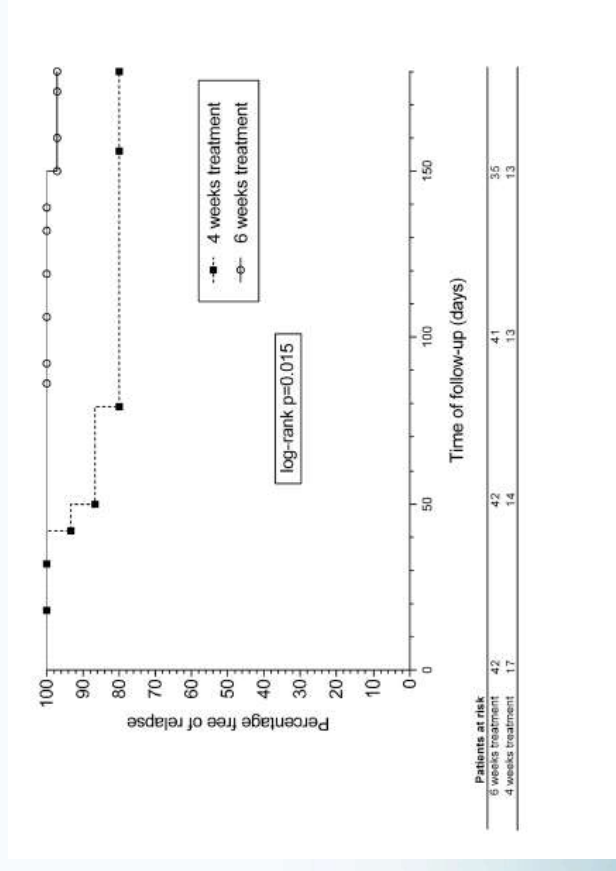


Antibiotique	Dosage et voie	Durée (semaine)	Commentaires
Souches sensibles aux bêta-lactamines et bas niveau de résistance à la gentamicine			
Amoxicilline avec	200 mg/kg/j, IV en 6 injections ou en continu	6	Premier choix chez les patients à haut risque de toxicité rénale ou oto-cochléaire des aminosides
Ceftriaxone	4g/j, IV en 2 injections	6	Premier choix pour les souches avec haut niveau de résistance aux aminosides pour l'endocardite à <i>E. faecalis</i> .
L'association amoxicilline/ceftriaxone n'est pas active contre <i>E. faecium</i>			
Amoxicilline avec	200 mg/kg/j, IV en 6 injections	4	Durée de 6 semaines recommandée pour les patients dont les symptômes évoluent depuis 3 mois ou si infection sur valve prothétique
Gentamicine ¹	3 mg/kg/j, IV en 1 injection	2	En 1 injection/j (réduction toxicité rénale)
Vancomycine avec	30 mg/kg/j, IV, en 2 injections ou en perfusion continue	6	Exclusivement pour les allergies vraies aux pénicillines Objectif de concentrations résiduelle ou à l'équilibre = 15-20 mg/L
Gentamicine ¹	3 mg/kg/j, IV en 1 injection	2	En 1 injection/j (réduction toxicité rénale)

1. Fonction rénale et résiduelle sérique de gentamicine (< 1 mg/l) à évaluer 1 fois/semaine

Outcome of *Enterococcus faecalis* infective endocarditis according to the length of antibiotic therapy: Preliminary data from a cohort of 78 patients

- Etude rétrospective incluant 78 patients avec endocardite à *E. faecalis* sur **valve native** traités soit par amoxicilline-gentamicine soit par amoxicilline-ceftriaxone
- montre un taux de rechute plus élevée dans le groupe de patients survivants traités pendant 4 semaines que dans celui traité pendant 6 semaines (3 rechutes sur 18 vs 1 sur 41, $p = 0,045$)





Durée de traitement

- **Endocardite sur prothèse : 6 semaines**
- **Endocardite sur valve native** : 2-6 semaines, selon la bactérie et son niveau de sensibilité
- En l'absence de chirurgie, le J0 de l'antibiothérapie est le 1^{er} jour d'obtention d'hémocultures négatives
- Si chirurgie cardiaque en cours de traitement, 2 situations :
 - culture valve positive : J0 de l'antibiothérapie = jour de chirurgie;
 - culture valve négative : J0 de l'antibiothérapie = date 1^{ère} hémoculture négative, avec durée minimale de traitement postopératoire de 14 jours.



VI
DE LANGUE FR

Endocardite à *Enterococcus faecalis* (1)

- L'ampicilline est remplacée par l'amoxicilline.
- Si l'option amoxicilline/gentamicine est choisie, la gentamicine est administrée en 1 injection/j, pour une durée de 2 semaines.
- L'association vancomycine/gentamicine est à réserver aux allergies vraies aux pénicillines.
- L'objectif de concentration résiduelle ou à l'équilibre de vancomycine est de 15-20 mg/L



Endocardite à *Enterococcus faecalis* (2)

- L'association amoxicilline / ceftriaxone est à privilégier en cas de risque de toxicité rénale ou vestibulo-cochléaire des aminosides, notamment si DFG < 50 ml/mn
 - La ceftriaxone est administrée en 2 injections/jour
 - Traitement de 6 semaines, même si valve native
 - La ceftriaxone peut être remplacée par le céfotaxime

Infection urinaire

Etat des lieux

- 1995 Recommandations ANAES Cystite et Pyélonéphrite aiguë simple de la femme de 15 à 65 ans
- 2002 infections urinaires nosocomiales
- 2008 Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Recommandations de bonne pratique : diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires chez l'adulte.
- 2015 pour les infections urinaires nosocomiales
- 2017 pour les infections urinaires communautaires

Recommandations européennes

- **Recommandations anglaises (NICE) de 2018 (3)**
 - 3 jours de nitrofurantoïne, triméthoprimé ou pivmécillinam pour une cystite simple
 - 7 à 10 jours d'amoxicilline/acide clavulanique pour une pyélonéphrite aiguë (PNA)
- **Recommandations allemandes de 2017 (4) :**
 - 3 jours de pivmécillinam, triméthoprimé ou triméthoprimé - sulfaméthoxazole (TMP/SMX) pour une cystite simple
 - 5 jours de levofloxaciné à 750 mg/jour pour une PNA non compliquée de la femme pré ménopausée
- **Recommandations européennes d'Urologie de 2018 (5) :**
 - 3 à 5 jours de pivmécillinam pour une cystite simple
 - 3 jours de TMP/SMX pour une cystite simple
 - 5 jours de levofloxaciné à 750 mg/jour ou 7 jours de ciprofloxacine pour une PNA non compliquée
 - 7 jours de fluoroquinolone ou triméthoprimé dans la « cystite chez l'homme »

La littérature depuis 2015

- Cystite simple
- Une méta-analyse parue dans le Lancet en 2020 **(6)** s'est focalisée sur la durée de traitement des cystites aiguës non compliquées de la femme adulte. Soixante et une études randomisées ont été analysées. Les conclusions notent une non-infériorité d'un traitement 3 jours de pivmécillina ou de TMP/SMX versus 5 ou 7 jours.
- De même, il n'y avait pas de différence significative retrouvée entre 3 et 5 jours de traitement par nitrofurantoïne ou triméthoprime mais avec un niveau de preuve plus faible.

- Pyélonéphrite aigue (PNA)
- Une méta-analyse de 2020 de la société de médecine interne italienne **(7)** centrée sur la durée de traitement antibiotique optimale des PNA non compliquées a conclu que les traitements courts d'une durée inférieure ou égale à 7 jours étaient aussi efficaces que les traitements longs de 7 et 14 jours, pour les traitements par fluoroquinolones ou céphalosporines de 3^{ème} génération. Pour le TMP/SMX, un traitement de 14 jours reste recommandé.
- Une étude observationnelle multicentrique menée entre 2010 et 2016 en Angleterre **(8)** et incluant 272 femmes avec une PNA à *E. coli*, a conclu à une efficacité comparable d'un traitement par ciprofloxacine de 7 jours et d'un traitement par TMP/SMX de 7 jours plaçant pour un raccourcissement du traitement habituel de 14 jours par TMP/SMX.
- Une étude française prospective, multicentrique, ouverte, randomisée **(9)** ayant inclus 100 PNA non compliquées a comparé 5 jours de traitement par fluoroquinolones (ofloxacine ou levofloxacine) à 10 jours et a conclu à une équivalence en terme de guérison et de risque de récurrence.

Recommandations SPILF 2020

- CYSTITE
- cystite aiguë simple traitée par fosfomycine trométamol : **1 jour** (dose unique)
- *cystite aiguë simple traitée par pivmécillinam : 3 jours*
- cystite aiguë sur sonde urinaire : **3 jours**
- cystite aiguë simple traitée par nitrofurantoïne : **3 jours**
- cystite aiguë à risque de complications ou associée aux soins traitée par TMP/SMX ou fluoroquinolone : **5 jours**
- cystite aiguë à risque de complications ou associée aux soins traitée par un autre antibiotique que TMP/SMX ou fluoroquinolone : **7 jours**

➤ PYELONEPHRITE AIGUE

- pyélonéphrite aiguë non compliquée traitée par fluoroquinolone ou bêta-lactamine injectable : **7 jours**
- pyélonéphrite aiguë grave et/ou à risque de complication et/ou associée aux soins et/ou pyélonéphrite aiguë non compliquée traitée par un autre antibiotique que fluoroquinolone ou bêta-lactamine injectable : **10 jours**
- infection urinaire masculine communautaire ou associée aux soins traitée par TMP/SMX ou fluoroquinolone : **14 jours**

Modification de la terminologie

Recommandations 2008	Recommandations 2014
IU simple	IU simple
IU compliquée	IU à risque de complication ou avec FDR de complication
Prostatite	IU masculine

Prise en compte des éléments de gravité :

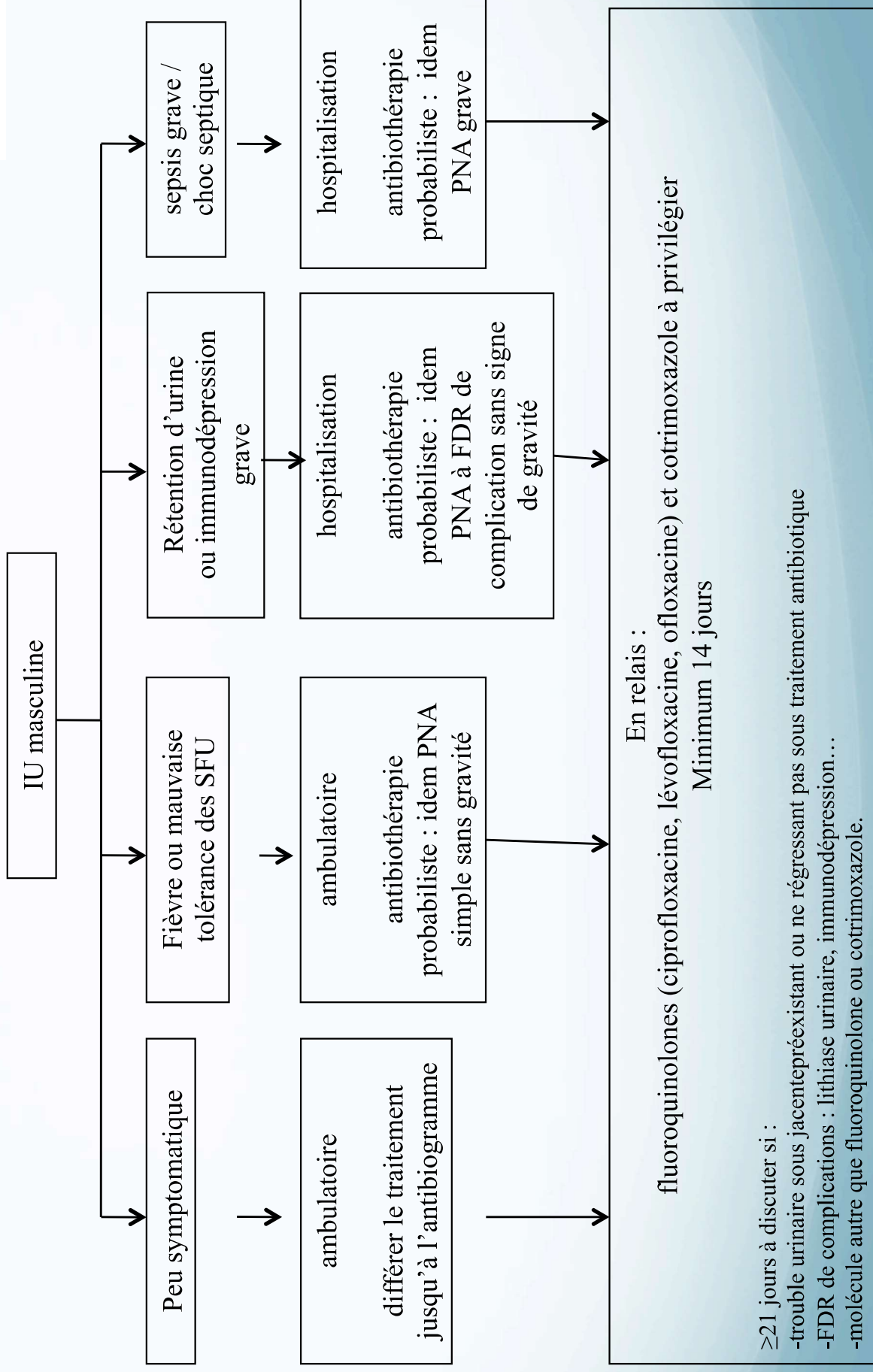
- sepsis grave*
- choc septique*
- indication à un drainage chirurgical ou instrumental des voies urinaires (hors sondage vésical simple)

* Prise en charge initiale des états septiques graves de l'adulte et de l'enfant. Réanimation 2007, 16: S1-21

Facteurs de risque de complications

- Homme
- Grossesse
- Anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire
- Insuffisance rénale sévère (clairance créatinine < 30 mL/mn)
- Immunodépression sévère
- sujets âgés
 - > 65 ans « fragile » : ≥ 3 critères de la classification de Fried :
 - perte de poids involontaire au cours de la dernière année
 - vitesse de marche lente
 - faible endurance
 - faiblesse/fatigue
 - activité physique réduite
 - > 75 ans (sauf exception)
- Le diabète **n'est plus** considéré comme un facteur de risque

IU masculine 2014



Infection urinaire masculine



- Le concept de « cystite chez l'homme » semble émerger et se différencier des tableaux de prostatites.
- Une étude rétrospective anglaise (10) rapporte que 20% des hommes âgés se présentant avec une IU se voient prescrire un traitement antibiotique de moins de 7 jours, suggérant que certains cliniciens prescrivent déjà des traitements courts sur une population masculine ciblée.
- Une analyse de cohorte rétrospective - à partir d'une base de données multicentrique de 573 dossiers d'IU masculines traitées en ambulatoire (11) - a évalué l'impact des choix antibiotiques et de leur durée sur le risque de récurrence. Cette étude suggère qu'après exclusion des patients ayant des facteurs de complications (infection parenchymateuse, signe de prostatite, PNA, anomalie de l'arbre urinaire, uropathie, hyperplasie bénigne de prostate, lithiase ou immunodépression) une durée de traitement de 7 jours est suffisante et n'est pas associée à un risque de récurrence plus élevé que des traitements plus longs.
- Une large analyse anglaise d'une cohorte rétrospective d'IU chez des hommes de plus de 65 ans a comparé le devenir en fonction de différentes durées de traitement antibiotiques allant de 3 à 14 jours (12). Leurs conclusions pointent la moindre toxicité des traitements courts avec une augmentation du risque de récurrence jugée acceptable.
- Enfin, une étude rétrospective d'une cohorte de 21 864 patients réalisée au Danemark (13) a conclu qu'une durée de traitement de 5 jours par pivmecillinam (400 mg 3 fois par jour) est aussi efficace qu'un traitement de 7 jours pour prévenir le risque de récurrence dans le traitement d'une IU basse communautaire à *E. coli* chez les hommes de plus de 70 ans.
- Une étude multicentrique française (PROSTASHORT) comparant 7 et 14 jours de fluoroquinolones dans les infections urinaires masculines est en cours d'analyse.

« Cystite chez l'homme »?

- Etude rétrospective anglaise¹ (n=196 358) : 20 % des hommes âgés avec une IU sont traités < 7 jours
- Etude rétrospective² (n=573) suggérant que 7 jours sont suffisant sans augmentation du risque de récurrence (**après exclusion** des patients avec FR de complications : PNA, signe de prostatite, anomalie de l'arbre urinaire et uropathie, hyperplasie bénigne de la prostate, lithiase ou immunodépression)
- Etude rétrospective³, âge > 65 ans, (n=33 745) 3 vs 7 jours de traitement → 1 récurrence toutes les 150 IU dans le bras 3 j et 1 hospitalisation en moins pour insuffisance rénale
- Etude rétrospective⁴, > 70 ans (n=21 864) pivmecillinam 5 jours aussi efficace que 7 jours, sans augmentation des récurrences

¹ Ahmed H et al. Plos One 2018 Jan 5; 13 : e0190521

² Germanos GJ et al. Open forum Infect Dis 2019 ; 6 : ofz216

³ Ahmed H et al. Pharmacoevidemiol Drug Saf 2019 ; 28 : 857 -

⁴ Boel JB et al. J antimicrob chemother 2019£ ; 74 : 2767

CC IU masculine

- 90 ans
- Antécédent adénome prostatique multi opéré
- Médecin
- Bactériémie récidivante à E.coli d'origine urinaire avec stérilisation des urines entre les épisodes auto traités souvent
- Un à deux épisodes par an
- CAT ?

Dermo-hypodermes bactériennes non nécrosantes (DHBNN)

- En l'absence de signes de gravité, pas d'examen complémentaires
- Etiologie microbienne
 - Adulte → *Streptococcus pyogenes*
 - Enfant → *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*
- Complications
 - Récidive (20 à 30% des cas)
 - Abcédation
 - Décompensation des comorbidités
 - Sepsis, choc septique, choc toxinique, bactériémie (très rares)



Merci de votre attention !



L'Hôpital Aix-Pertuis recrute



**Hôpitaux
de Provence**
Groupement Hospitalier
et Universitaire
des Bouches-du-Rhône

