



# BEST OF EN INFECTIOLOGIE

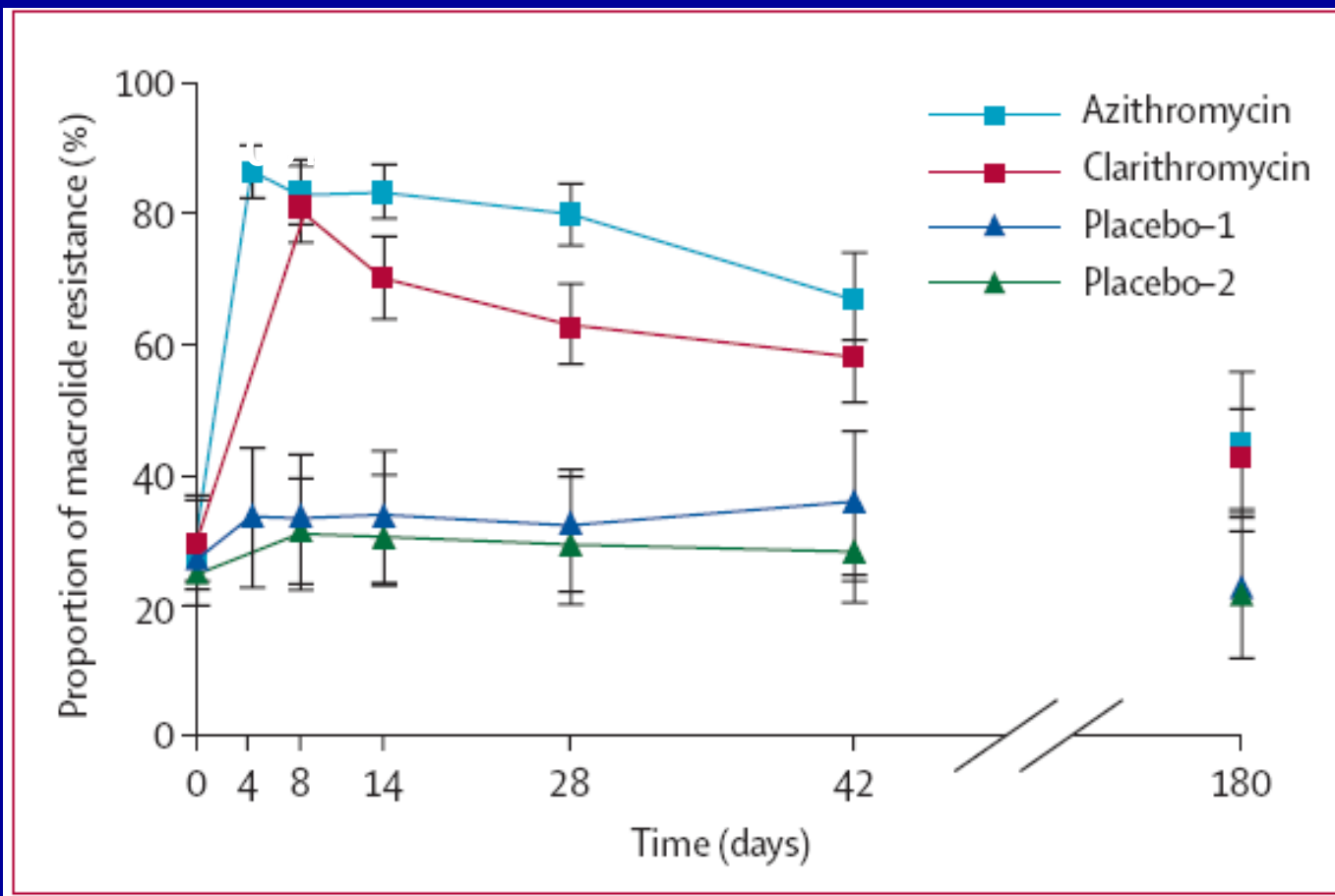
## Antibiothérapie

Séverine Ansart, Michel Garré

# Pression de sélection des antibiotiques

Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study

- **Octobre 2002-May 2003 (Hiver) -Mars 2003 – Octobre 2003 (été)**
  - **Absence d'antibiothérapie préalable dans les 3 mois précédents**
  - **4 groupes**
    - **Azithromycine (500 mg 1X/j pendant 3 jours)**
    - **Clarithromycine (500 mg 2X/j pendant 7 jours)**
    - **2 groupes placebo**
  - **Écouvillon pharyngé**
    - **J0 – Fin du TT +1 jour**
    - **J14 -J28 - J42 (rémunéré)**
    - **J180 (si absence ATBT; n=99)**
- Résistance streptocoque aux macrolides**  
**phénotypique et génotypique**



→ placebo  
 Résistance (%)  
 → Azi/clari

{ J8 (clarithro) : [41.7 – 58.2%], p<0.0001  
 J4 (azithro): [43.4 – 63.5%], p<0.0001

J28: 50.1 / 32.7; p<0.0001

## Sélection gène Erm B

	Proportion	<sup>1</sup> placebo	OR portage	p
<b>Azithromycin</b>				
J0	32/206 (15.5%)	-2.1%		
J8	57/217 (26.3%)	-1.8%	0.75 (0.32-1.74)	0.5062
J42	77/227 (33.9%)	9.3%	1.48 (0.63-3.44)	0.3592
J180	33/203 (16.3%)	-12.7%	0.63 (0.25-1.57)	0.3274
<b>Clarithro</b>				
J0	42/212 (19.8%)	2.2%		
J8	96/181 (53.0%)	25.0%	4.75 (1.99-11.3)	0.0004
J42	81/171 (47.4%)	22.7%	3.60 (1.51-8.54)	0.0037
J180	41/116 (35.3%)	6.4%	2.46 (0.96-6.30)	0.0588

# Sélection gène Erm B

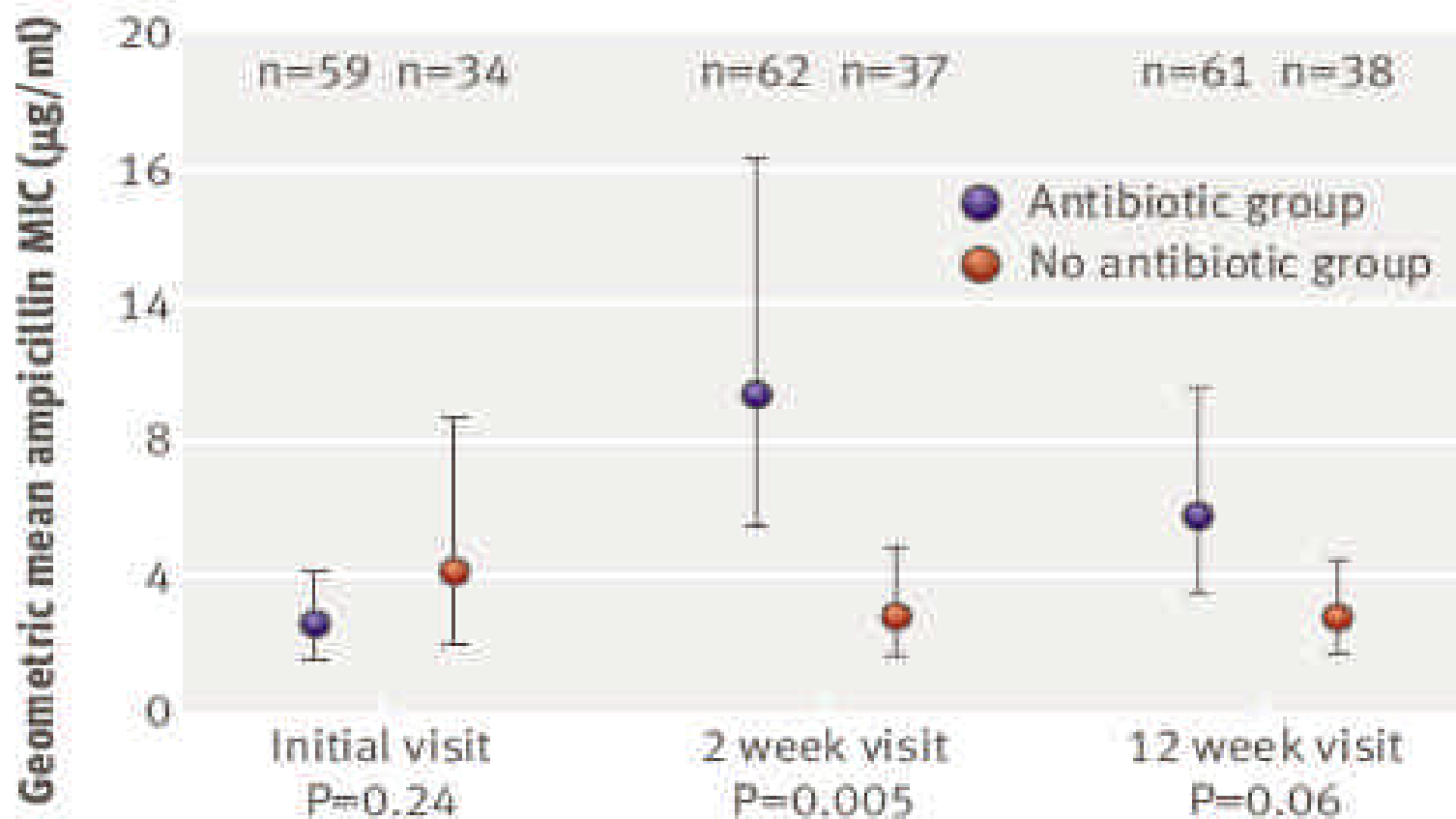
	Proportion	<sup>1</sup> % placebo	OR portage	p
<b>Azithromycin</b>				
J0				0.5062
J8				0.3592
C				0.3274
J0				
J8	181 (53.0%)	25.0%	4.75 (1.99-11.3)	0.0004
	81/171 (47.4%)	22.7%	3.60 (1.51-8.54)	0.0037
J180	41/116 (35.3%)	6.4%	2.46 (0.96-6.30)	0.0588

**L'ADAGE DU SPECTRE ETROIT TOMBE!!!!**

# Effect of antibiotic prescribing on antibiotic resistance in individual children in primary care: prospective cohort study

Etude observationnelle auprès MG -119 enfants avec infection tractus respiratoire

71 traités par Béta-lactamines *Haemophilus spp*



Ÿ Transitoire S2

Retour progressif Nle S12

# Effect of antibiotic prescribing on antibiotic resistance in individual children in primary care: prospective cohort study

Etude observationnelle auprès MG -119 enfants avec infection tractus respiratoire  
71 traités par Béta-lactamines





# Les nouveaux ATBT...

... Dalvabancine, Télavancine, Oritavancine,  
Ceftobiprole, Iclaprim...

... Pas de données publiées concernant les essais

**Les moins nouveaux...**

**Efficacy and safety of colistin (colistimethate sodium) for therapy of infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in Siriraj Hospital, Bangkok, Thailand**

- **Etude ouverte monocentrique Janvier 2005 ? Avril 2006**
- **Infections systémiques *P. aeruginosa* et / ou *A. baumannii* multi-R**
- **Traitement (proposition systématique colistine): N=93**
  - Colistine 5 mg/kg/j IV en 2 fois n=78
  - Autres antibiotiques(carbapenems) n=15
- **Critère de jugement principal**
  - réponse clinique (guérison – amélioration) et mortalité à J30

Characteristic	Colistin group (N = 78)	Non-colistin group (N = 15)
Male	45 (57.7%)	11 (73.3%)
Mean age, years (range)	63.5 (18–103)	58.9 (27–90)
ICU admission	45 (57.7%)	5 (33.3%)
Mechanical ventilation	62 (79.5%)	14 (93.3%)
Mean APACHE II score	21.9	22.3
Pre-existing renal impairment (serum creatinine $\geq$ 1.5 mg/dl)	37.2%	40%
Pathogenic organism		
<i>Acinetobacter baumannii</i>	71 (91.0%)	12 (80%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7 (9.0%)	3 (20%)

Table 2 Treatment outcomes of the patients

Outcome	Colistin group (N = 78)	Non-colistin group (N = 15)	p Value
Good clinical response	63 (80.8%)	4 (26.7%)	<0.001
All cause mortality within 30 days	36 (46.2%)	12 (80%)	0.03
Microbiological response	74 (94.9%)	0	<0.001
Nephrotoxicity	24 (30.8%)	10 (66.7%)	0.02
Neurotoxicity	0	0	

## Colistin is effective in treatment of infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in cancer patients

- Etude de cohorte rétrospective
- 95 malades cancéreux traités pour une infection à MDRPA
- Groupe colistine (vs contrôle)
  - Hospitalisation dans les 30 jours précédents le plvt +: 97% vs 61%, p=0.0002
  - ATCD IN (87% vs 64%, p=0.02)
  - Résistance 4 classes de molécules (52% vs 16%, p=0.0002)
- Multivariée (p<0.25)
  - Réponse clinique OR=2.9 [1.1-7.6] Groupe colistine (vs contrôle), p=0.026

### Univariée

Outcome	No. (%) of patients		P value
	Colistin group (n = 31)	Control group (n = 64)	
Nephrotoxicity	7 (23)	14 (22)	0.94
Clinical response at:			
Day 6	16 (52)	20 (31)	0.055
End of therapy	16 (52)	22 (34)	0.11
Microbiologic response at:			
Day 6	15 (48)	25 (39)	0.39
End of therapy	15 (48)	26 (41)	0.47
Relapse	3 (10)	7 (11)	>0.99
Infection-related mortality	8 (26)	11 (17)	0.33
Overall mortality	19 (61)	30 (47)	0.19

# Colistin is effective in treatment of infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in cancer patients

- Etude de cohorte rétrospective
- 95 malades cancéreux traités pour une infection à MDRPA (R 3/5)
- Groupe contrôle (n=25)
  - Hospitalisation
  - Absence de
  - Résistance
  - (52% vs 16%)
- Multivariable (n=25)
  - Résultat clinique OR=2.9 [1.1-7.6]
  - Groupe colistine (vs contrôle), p=0.026

**Absence de néphrotoxicité!!!!**

## Univariée

Outcome	No. (%) of patients		P value
	Colistin group (n = 31)	Control group (n = 64)	
		14 (22)	0.94
		20 (31)	0.055
		22 (34)	0.11
	15 (48)	25 (39)	0.39
	15 (48)	26 (41)	0.47
Relapse	3 (10)	7 (11)	>0.99
Infection-related mortality	8 (26)	11 (17)	0.33
Overall mortality	19 (61)	30 (47)	0.19

# Response to emerging infection leading to outbreak of linezolid-resistant enterococci

## Etude cas-témoins LRE vs LSE au cours d'une épidémie de LRE (USA):

15 LRE (13 *E. faecalis*) dont 7 VRE vs 61 LSE



### FDR indépendant en multivariée

Cultures antérieures + *S. aureus* AOR=27

Hospitalisation antérieure AOR=1.1/J

Durée TTT par linézolide AOR=1.1/J

 **Transmission patient – patient**

 **Durée d'exposition linézolide**

# Response to emerging infection leading to outbreak of linezolid-resistant enterococci

Etude cas-témoins LRE vs LES au cours d'une

LA RESISTANCE  
AUX SEMI-  
NOUVEAUX

LSE

- **Transmission patient – patient**
- **Durée d'exposition linézolide**



# Tolerability of meropenem in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins

## Pré-requis

*Table 1. Rate of Adverse Reactions to Meropenem Therapy Based on the History of Penicillin Allergy\**

Study, Year (Reference)	Patients, <i>n</i>	History of Penicillin Allergy		No History of Penicillin Allergy	
		Patients, <i>n</i>	Reactions, <i>n</i> (%)	Patients, <i>n</i>	Reactions, <i>n</i> (%)
Ciofu et al., 1996 (5)	62 (with cystic fibrosis)	57	8/114 courses (7)*	5	1/10 courses (10)
Prescott et al., 2004 (6)	110	51	5 (9)	59	1 (1)
Sodhi et al., 2004 (7)†	266	163	15 (9)	103	4 (3)

**Objectif:** Tolérance méropénème en cas d'allergie documentée à la pénicilline

**Etude prospective – 2 centres italiens – Janvier 2002 ? Juin 2006**

- Prick test + tests intradermiques (+20 contrôles non allergiques)
- Injection méropénème IV à dose progressivement croissante si test –

**Critères d'Inclusion:**

>13 ans; ATCD allergie pénicilline; **test cutané + pour au moins 1 pénicilline**

## Tolerability of meropenem in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins

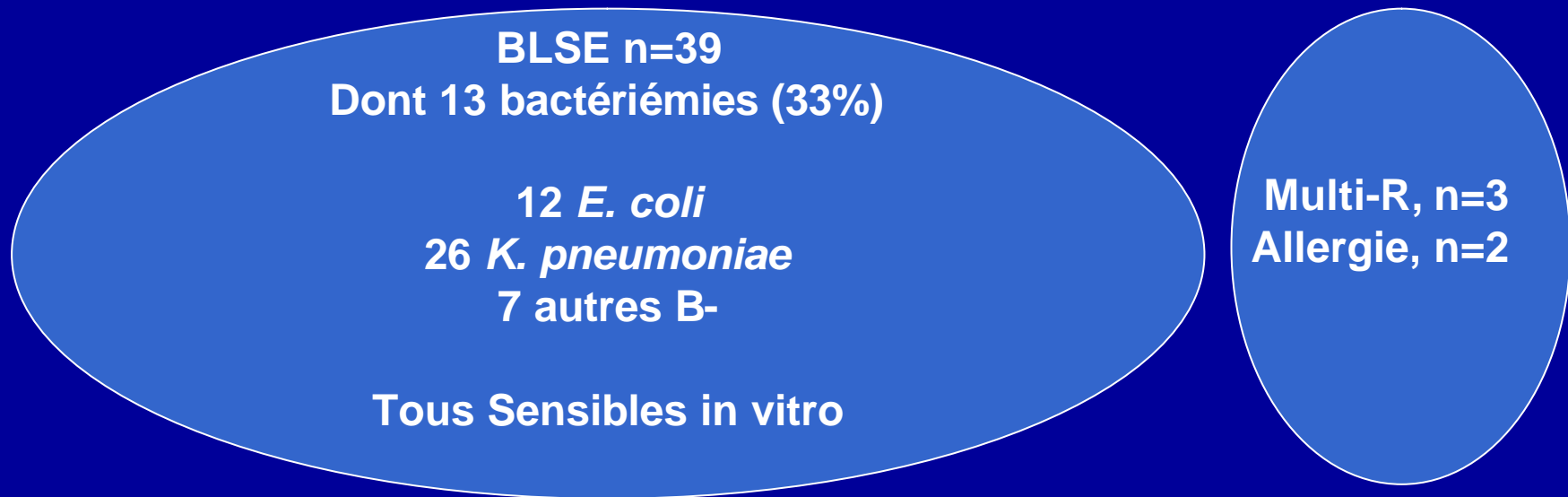
N	104
Episodes allergiques	138
Délai réaction allergique	6 mois (1-360)
Amino-pénicilline - Ampicilline	52% -18%
Choc - Urticaire- U + Angioedème	61 / 21 / 17%
Test +: Ampi/Amox/Pipéracilline	60 / 60 / 42%
Test cutané + méropénème	0.9% (1/104)
Test cutané + imipénème	1%
Test cutané + céphalosporine	13%

**103 patients avec test - au méropénème**

**⊃ Tolérance parfaite**

# Ertapenem for the treatment of extended-spectrum $\beta$ -lactamase-producing Gram-negative bacterial infections

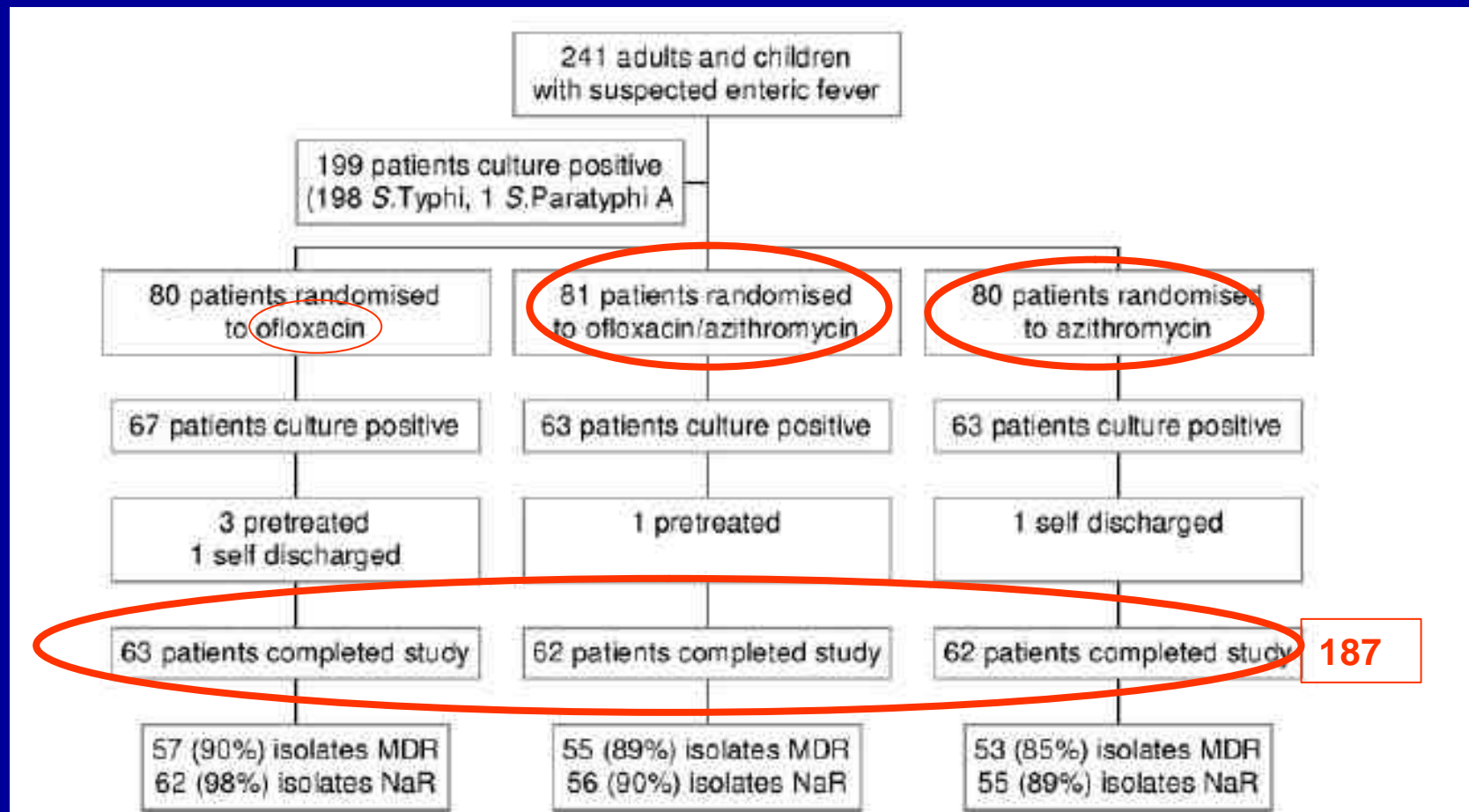
- Audit rétrospectif sur l'usage d'ertapeneme sur 13 mois (pharmacie)
- 47 malades – 50 TTT
- 44 documentations microbiologiques



Survie: 12/13 (92%) et 26/26  
Rechute: 6/39 (15%) – J54– Toujours infection urinaire

# Randomized controlled comparison of ofloxacin, azithromycin, and an ofloxacin-azithromycin combination for treatment of multidrug-resistant and nalidixic acid-resistant typhoid fever

- Essai randomisé fièvre typhoïde multirésistante et résistante à l'acide nalidixique : ofloxacine (20 mg/kg/j 7 jours), l'azithromycine (10 mg/kg/j 7 jours) et ofloxacine (15 mg/kg/j 7 jours) associé à l'azithromycine les 3 premiers jours (10 mg/kg/j).



## Randomized controlled comparison of ofloxacin, azithromycin, and an ofloxacin-azithromycin combination for treatment of multidrug-resistant and nalidixic acid-resistant typhoid fever

- Le taux de guérison clinique était de 64 (ofloxacine), 82 (azithromycine) et 76% (+azithromycine) ( $p=0.053$ )
- La durée moyenne de la fièvre était significativement plus faible dans le groupe traité par azithromycine (5.8 j, (5.1-6.5)) que dans le groupe ofloxacine+azithromycine (7.1 j, (6.2-8.1)) et ofloxacine (8.2 j, (7.2-9.2)) ( $p<0.001$ ).
- Un portage digestif était positif à la fin du traitement chez 19.4% des malades traités par ofloxacine, 6.5% de ceux traités par bithérapie et 1.6% de ceux traités par azithromycine ( $p=0.006$ ).

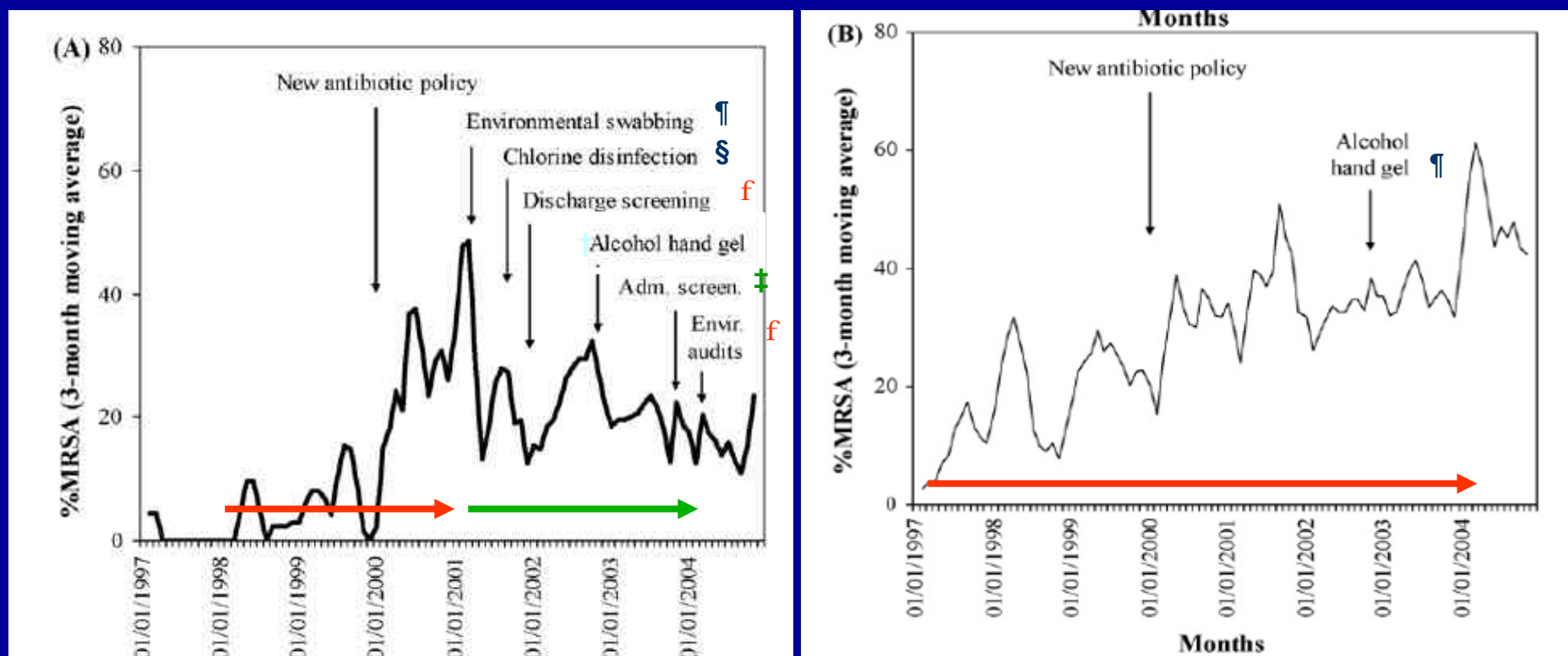
**Stratégies...**

## Continuous infusion of $\beta$ -lactam antibiotics in severe infection : a review of its role

- **Devenir en cas de gravité clinique: Peu d'études**
    - Mortalité
    - Délai normalisation leucocytose
    - Délai apyrexie
    - Durée ventilation mécanique
    - Durée réanimation ou hospitalisation
- } Pas de différence significative
- **En faveur perfusion continue: Données pharmaco-éco<sup>q</sup>**
  - **Mais...Pb stabilité molécules ... Diffusion tissulaire mal évaluée (1 étude - dosage intrapéritonéal ceftazidime NS)**

# Impact of infection control interventions and antibiotic use on hospital MRSA: a multivariate interrupted time series analysis

- Recueil mensuel des infections MRSA : 01/97 ? 12/04
- 2 hôpitaux: contrôle (CH) et intervention (IH)



**IH**

**CH**

¶: - 32%; §: - 27%; †: - 21%; ‡: - 22%

¶: - 30%



# Méthodologie

# Use of different thresholds of prior antimicrobial use in defining exposure: impact of the association between antimicrobial use and antimicrobial resistance

**Database: Etude cas-témoin antérieure**

**Janv. 1999 – 31 Déc 2000**

**872 *P. aeruginosa***

**332 (38.2%) FQ-R**

**Usage de FQ comme FDR de FQRPA????**

**Déf FQRPA? (NaI R???)**

**Table 2 Multivariable analysis**

Variable	Adjusted OR (95% CI)	p Value
<b>Model 1 (any use)</b>		
FQ use	3.43 (2.37, 4.96)	<0.001
Time from admission to culture	1.00 (0.99, 1.01)	0.34
<b>Model 2 (&gt;24 h of use)</b>		
FQ use	4.68 (3.00, 7.32)	<0.001
Time from admission to culture	1.00 (0.99, 1.01)	0.29
Use of anti-anaerobic agent	0.71 (0.50, 1.06)	0.06
<b>Model 3 (&gt;48 h of use)</b>		
FQ use	4.80 (3.01, 7.66)	<0.001
Time from admission to culture	1.00 (0.99, 1.01)	0.21
Use of anti-anaerobic agent	0.68 (0.47, 0.99)	0.04
<b>Model 4 (&gt;72 h of use)</b>		
FQ use	5.65 (3.46, 9.24)	<0.001
Time from admission to culture	1.00 (0.99, 1.01)	0.26
Use of anti-anaerobic agent	0.69 (0.47, 1.01)	0.06

# En conclusion...

- **Les nouveaux antibiotiques....**
  - ..... **Les anciens: le retour de la colistine et de l'azithromycine**
- **Les carbapénèmes**
  - ... **En cas d'allergie: Méropénème ...**
  - ... **TTT ambulatoire des BLSE: Ertapenème?**
- **La Méthodologie**