

# BEST OF BUA & ACTUALITES 2022-2023

Alexandre Charmillon  
Infectiologue CHRU Nancy



ILS SONT  
PRÉCIEUX,  
UTILISONS-LES  
MIEUX.

# SUMMARY



- Prescrire un antibiotique, quel impact?
- Durées courtes antibiotique quoi de neuf?
- Mon patient est allergique aux ATB comment faire?
- Infections urinaires quoi de neuf?
- Dans le reste de l'actualité



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

## Clinical Microbiology and Infection

journal homepage: [www.clinicalmicrobiologyandinfection.com](http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com)



Systematic review

### Estimating daily antibiotic harms: an umbrella review with individual study meta-analysis

Jennifer Curran<sup>1,\*</sup>, Jennifer Lo<sup>2</sup>, Valerie Leung<sup>3,4</sup>, Kevin Brown<sup>3,5</sup>, Kevin L. Schwartz<sup>3,5</sup>,  
Nick Daneman<sup>2,3,6,7</sup>, Gary Garber<sup>3,8,9</sup>, Julie H.C. Wu<sup>3</sup>, Bradley J. Langford<sup>3,10</sup>

# SHORTER IS BETTER!

# Estimating Daily Antibiotic Harms

## Umbrella Review and Meta-Analysis

 **35** Systematic Reviews

 **71** Short vs. Long Antibiotic Duration Trials

 **92%** studies evaluated respiratory tract and urinary tract infections

 **23,174** patients evaluated

- Méta-analyse de 71 essais contrôlés randomisés (2000 à 2020)
- Ambulatoires et hospitaliers
- Comparaison de durées fixes de traitement antibiotique comprises entre 3 j et 14 jours (majorité <8j)
- **Critère d'évaluation** : proportion de malades présentant des effets indésirables (EI) associés à l'antibiothérapie, des surinfections (secondaire à la pression de sélection ex: ICD/candidose) et l'émergence de résistance

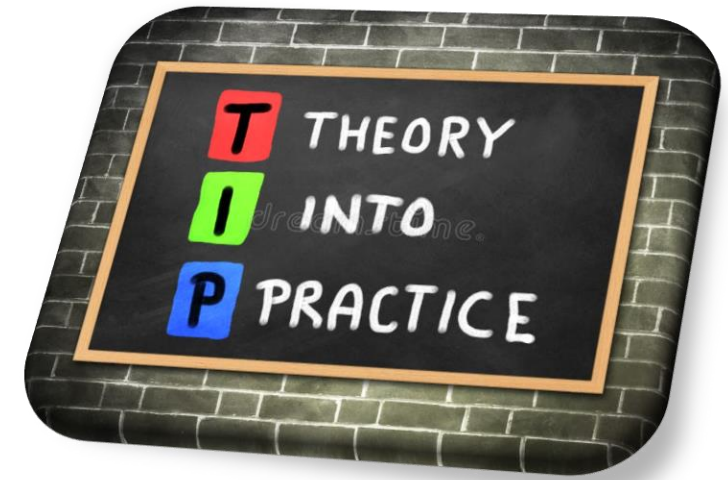
**19.9% (4039/20 345) EI associés à l'antibiothérapie,  
280/5776 (4.8%) surinfections  
246/2330 (10.6%) émergence de résistance**



\* Non-statistically significant difference

Source: Curran J et al. Estimating daily antibiotic harms: An Umbrella Review with Individual Study Meta-analysis Clin Micro Infect. 2021

- **Chaque jour d'antibiothérapie était associé à une augmentation de 4 %** de la probabilité de survenue d'un événement indésirable (OR 1,04, IC95 % 1,02-1,07)
- La probabilité quotidienne d'effets indésirables **graves** est également augmentée de 9% (OR 1,09, IC95 % : 1,00-1,19)
- Les probabilités quotidiennes de surinfection et de résistance étaient non significatives, mais ECR non conçu pour cela (OR 0,98 ;0,92-1,06) et x 1,03 (OR 1.03 ;0,98-1,07), respectivement



## ❑ CONCLUSION Pour la pratique

- ✓ Chaque jour compte
- ✓ Shorter is Better! au moins en terme d'effets indésirables
- ✓ Promotion des durées courtes d' ATB

<https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/spilf/atb/info-antibio/info-antibio-2021-05-tt-courts.pdf>

Shorter  
Simpler  
Better



AMERICAN  
SOCIETY FOR  
MICROBIOLOGY

Antimicrobial Agents  
and Chemotherapy®

## Antibiotic-Specific Risk for Community-Acquired *Clostridioides difficile* Infection in the United States from 2008 to 2020

Jimmy Zhang,<sup>a</sup> Ling Chen,<sup>b</sup> Angela Gomez-Simmonds,<sup>c</sup> Michael T. Yin,<sup>c</sup> Daniel E. Freedberg<sup>a</sup>

### ❖ Problématique ICD :

- ✓ Augmentation du nombre d' ICD en ville ( 20-30% des cas en EU et Am.du Nord)
- ✓ La récurrence environ 25% des cas



## Cohorte rétrospective d'adultes

Exploitation d'une base de données médicale d'assurance aux USA 2008 à 2020

Ayant eu une antibiothérapie **ambulatoire**

**Critère de jugement** : survenue d'une ICD dans les 90 jours suivant le traitement antibiotique

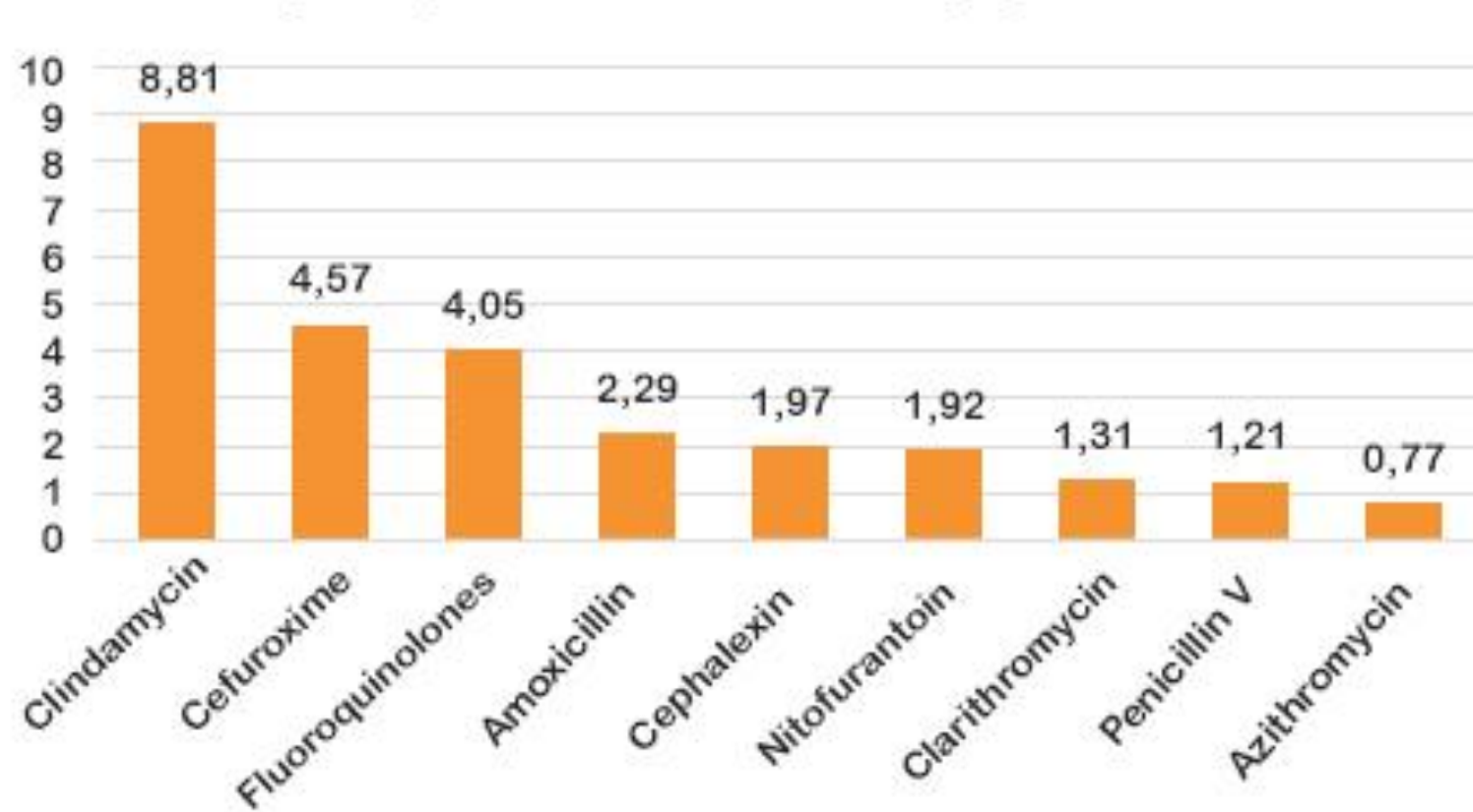
**Antibiotique de référence = Doxycycline**

➤ 36 626 794 patients inclus,

➤ 11 607 (0.03%) ICD



## OR ajusté pour ICD à J90 / Doxycycline référence



□ Le nombre de sujet à risque d'ICD à traiter par ATB pour 1 cas d'ICD :

○ Clindamycine = 293

○ Céfuroxime = 303

○ FQ = 423

○ Amoxicilline = 776

○ Pénicilline V = 3509

□ **Limites étude :**

impossibilité de prendre en compte les durées de ttt ainsi que les bithérapies

### Study Population



Matched case-control study of patients with and without *Clostridioides difficile* infection (CDI), using a large database of commercial insurance claims.

### Methods



Bayesian analysis used to estimate CDI risk associated with exposure to 27 different types of antibiotics within 30 days of infection. Comparison of time periods to capture antibiotic exposure (e.g., 90 days).

### Results



Differentiated and ordered individual antibiotics in terms of their level of associated risk for CDI. Risk estimates varied across antibiotic types, classes and exposure windows.

**CDI risk varies widely within and between classes of antibiotics; the individual type of antibiotic is important to consider for informing antibiotic stewardship tradeoffs with regard to CDI risk.**

Données issues de « l' Assurance maladie » et données de remboursement (données de ville)

27 antibiotiques étudiés

159 504 cas d' ICD appariés à 797 020 contrôles

☐ Les cas d' ICD avaient :

✓ Reçu des IPP (20.02% vs 8.93%),

✓ + de comorbidités (2.38 vs 0.91),

✓ + de contact avec structure de soins dans les 90 jours précédents (9.81 vs 3.48)

**CLINDA**

**C2G & C3G orales**

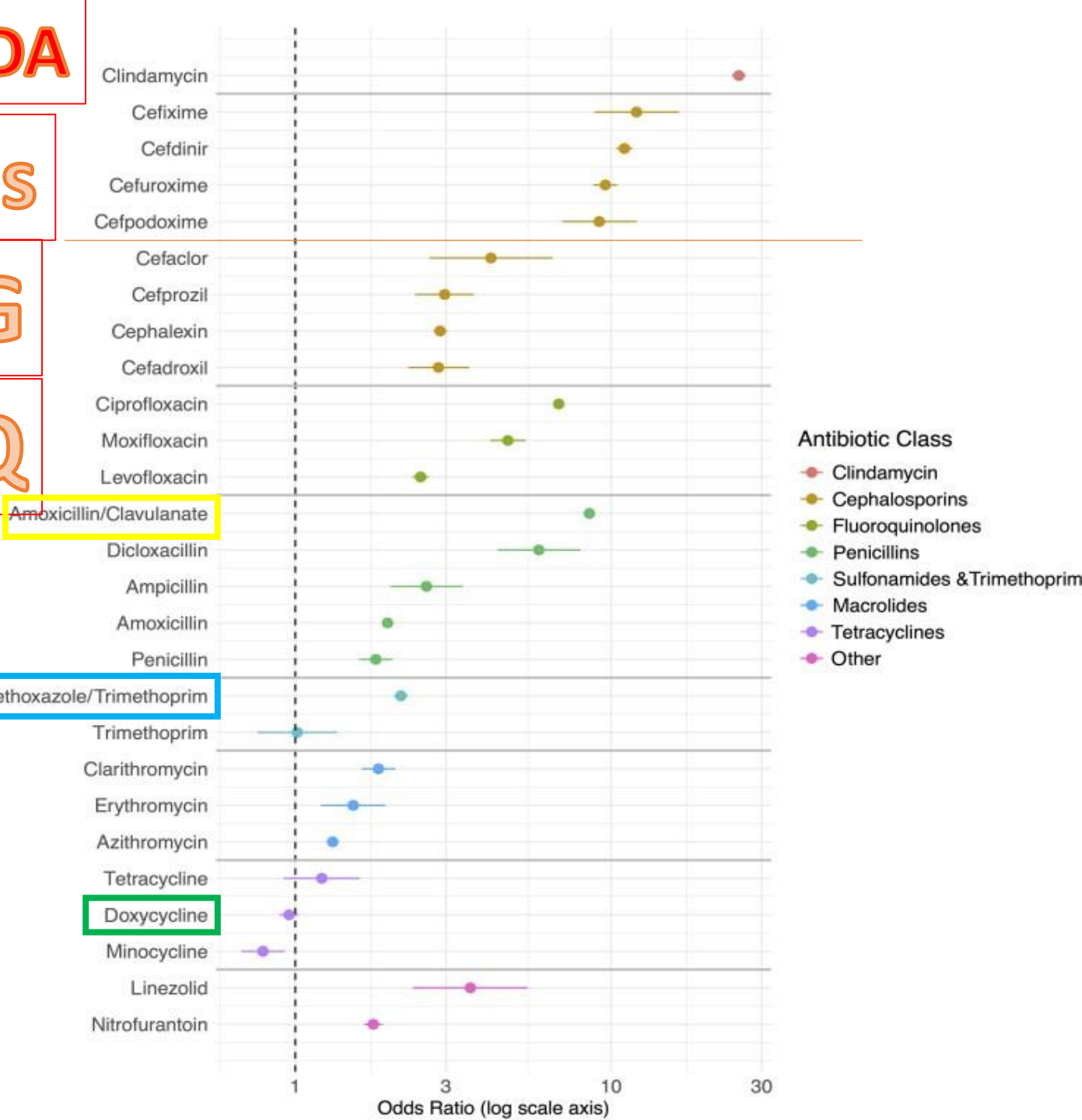
**C1G**

**FQ**

**Pénicillines**

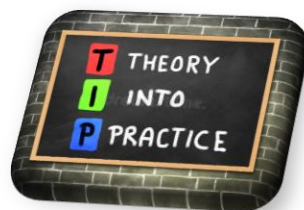
**Macrolides**

**Cyclines**



## ❑ CONCLUSION:

clindamycine = ATB le + fortement associé à la survenue d'ICD et confirmés dans ces études des données historiques

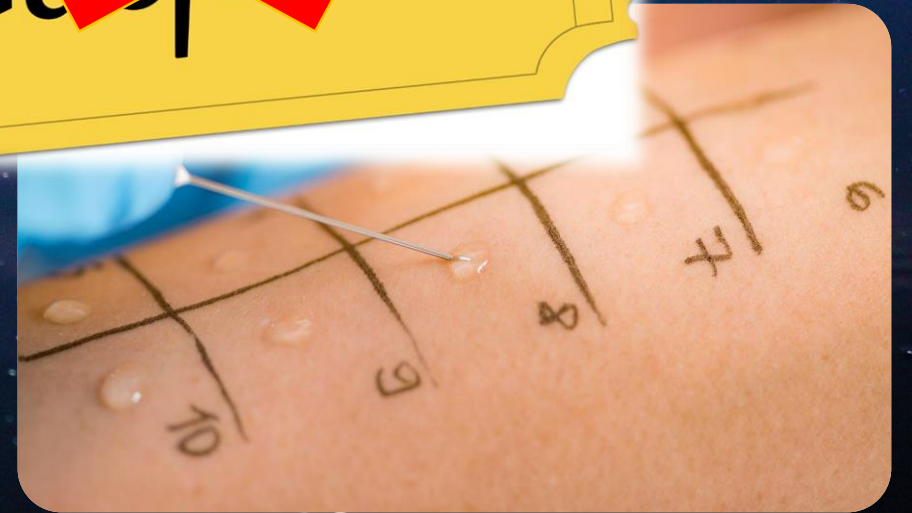


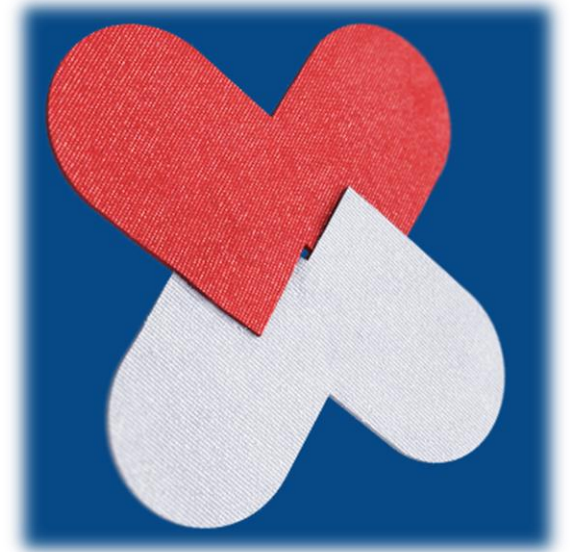
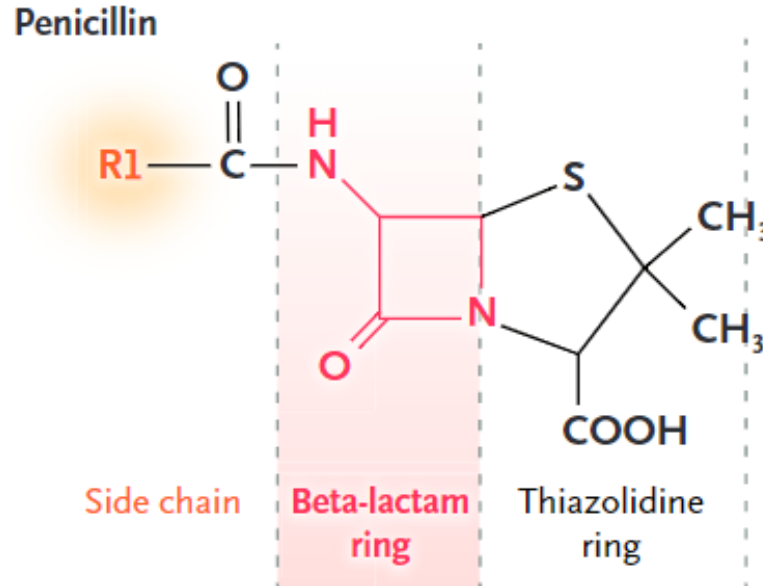
## ❑ En PRATIQUE en 2023:

- ✓ Clindamycine/ Céphalo Orales / FQ ET les IPP à utiliser avec précautions
- ✓ « Allergie » aux BL → Importance du « désétiquetage » des patients



Shorter  
Simpler  
Better





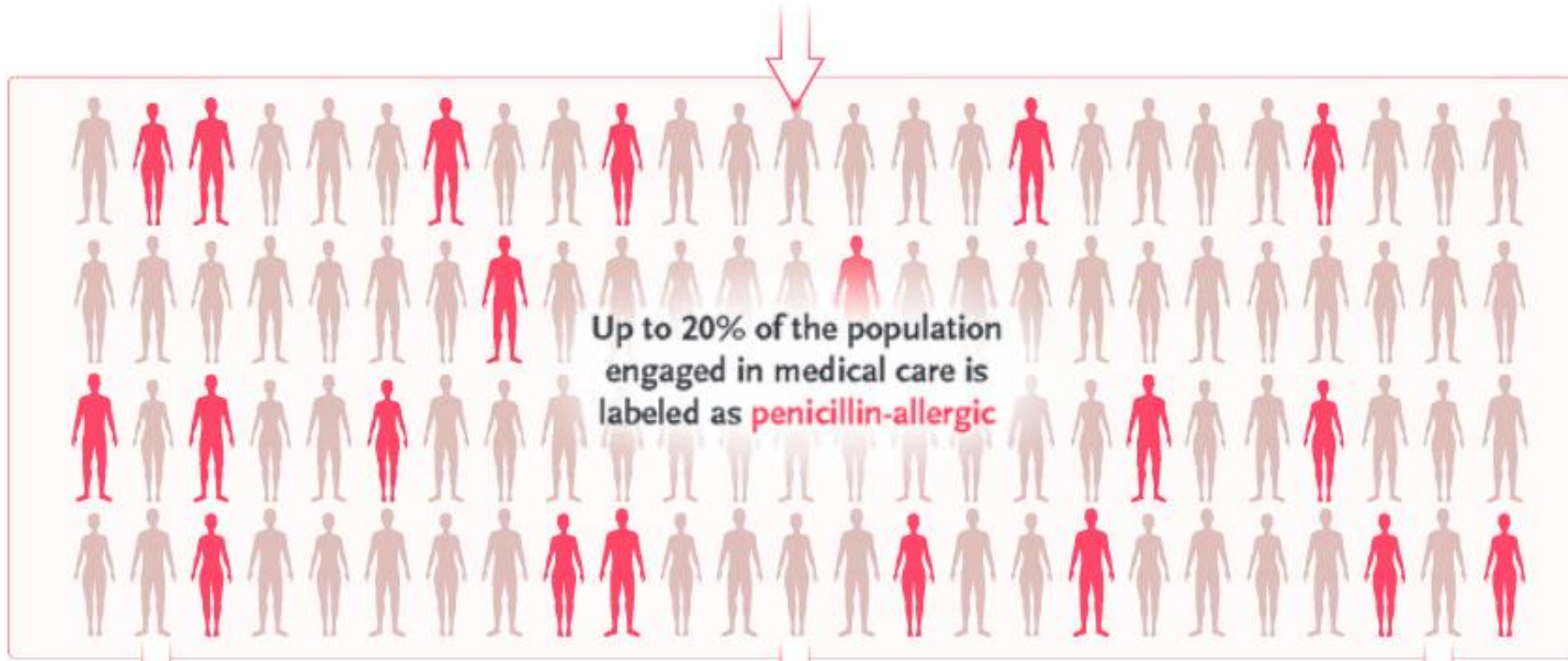
# Allergie aux Pénicillines & Bon Usage Antibiotiques



**BECOME AN  
ANTIBIOTIC GUARDIAN**

Keep Antibiotics Working

A **penicillin-allergy label** is usually acquired in childhood



## Les faits

Fréquent 10% population (8-25%)

Rare 5% sont finalement vraiment allergiques (1-10%)

¾ personnes étiquetées allergiques durant leur enfance

*Allergy 2019*

### Unnecessary labels:

- Viral exanthemata
- Drug/virus interactions (E.g: Epstein-Barr virus and amoxicillin)
- Benign penicillin exanthemata
- Nonallergic minor side effects
- Family history of penicillin adverse event
- Fear of the drug

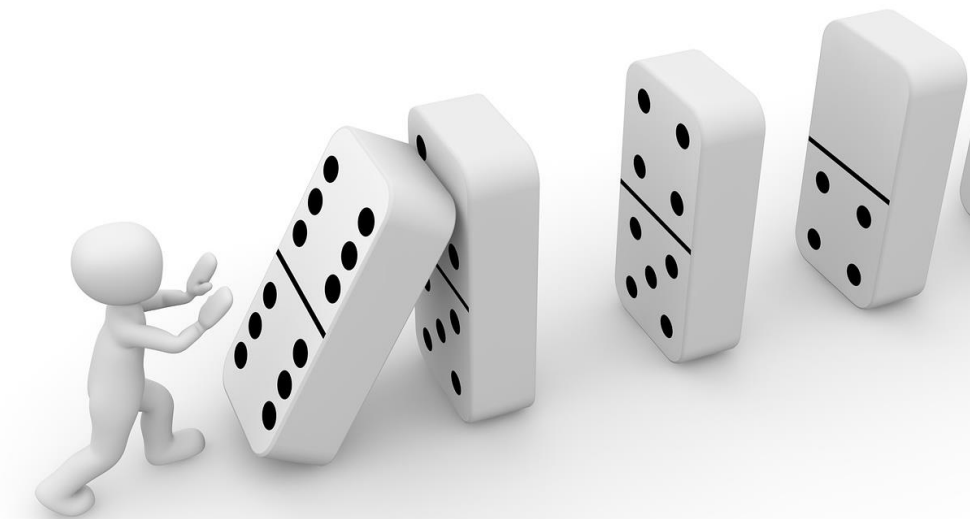
95 %

### Necessary labels:

True penicillin hypersensitivities

5 %





Quelles  
conséquences?

A **penicillin-allergy label** is usually acquired in childhood



# Efficacy of a Clinical Decision Rule to Enable Direct Oral Challenge in Patients With Low-Risk Penicillin Allergy: The PALACE Randomized Clinical Trial

Ana Maria Copaescu<sup>1 2 3 4</sup>, Sara Vogrin<sup>5</sup>, Fiona James<sup>1</sup>, Kyra Y L Chua<sup>1</sup>,  
Morgan T Rose<sup>1 4 6</sup>, Joseph De Luca<sup>1 4</sup>, Jamie Waldron<sup>1</sup>, Andrew Awad<sup>1</sup>, Jack Godsell<sup>1 7</sup>,  
Elise Mitri<sup>1</sup>, Belinda Lambros<sup>6 8</sup>, Abby Douglas<sup>1 6 8</sup>, Rabea Youcef Khoudja<sup>3</sup>,  
Ghislaine A C Isabwe<sup>2 3</sup>, Genevieve Genest<sup>2 3</sup>, Michael Fein<sup>2</sup>, Cristine Radojicic<sup>9</sup>,  
Ann Collier<sup>9</sup>, Patricia Lugar<sup>9</sup>, Cosby Stone<sup>10</sup>, Moshe Ben-Shoshan<sup>3 11</sup>, Nicholas A Turner<sup>12</sup>,  
Natasha E Holmes<sup>1 13</sup>, Elizabeth J Phillips<sup>10 14</sup>, Jason A Trubiano<sup>1 8 13</sup>



Etude randomisée en ouvert de non-infériorité  
Adultes considérés à faible risque allergique = score PEN-FAST < 3

<b>PEN</b>	Penicillin allergy reported by patient	<input type="checkbox"/> <i>If yes, proceed with assessment</i>
<b>F</b>	Five years or less since reaction <sup>a</sup>	<input type="checkbox"/> <b>2 points</b>
<b>A</b>	Anaphylaxis or angioedema	<input type="checkbox"/> <b>2 points</b>
<b>S</b>	OR Severe cutaneous adverse reaction <sup>b</sup>	
<b>T</b>	Treatment required for reaction <sup>a</sup>	<input type="checkbox"/> <b>1 point</b>
<hr/> <input type="checkbox"/> <b>Total points</b>		
Interpretation		
Points		
0	<b>Very low risk</b> of positive penicillin allergy test <1% (<1 in 100 patients reporting penicillin allergy)	
1-2	<b>Low risk</b> of positive penicillin allergy test 5% (1 in 20 patients)	
3	<b>Moderate risk</b> of positive penicillin allergy test 20% (1 in 5 patients)	
4-5	<b>High risk</b> of positive penicillin allergy test 50% (1 in 2 patients)	

<sup>a</sup>Includes unknown.

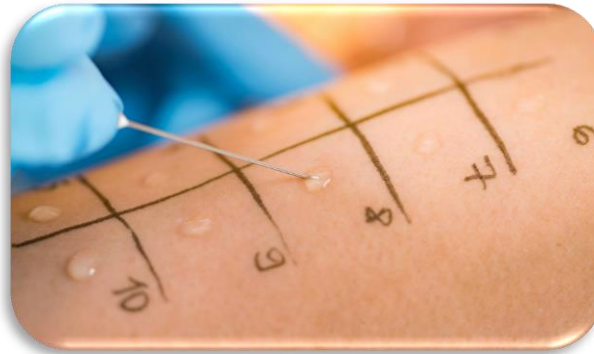
<sup>b</sup>Forms of severe delayed reactions include potential Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, and acute generalized exanthematous pustulosis.

Patients with a severe delayed rash with mucosal involvement should be considered to have a severe cutaneous adverse reaction. Acute interstitial nephritis, drug induced liver injury, serum sickness and isolated drug fever were excluded phenotypes from the derivation and validation cohorts.

## Key Points

**Question** Is direct oral penicillin challenge in adults with a low-risk penicillin allergy, defined as a PEN-FAST score less than 3, safe and effective compared with the standard-of-care penicillin skin testing followed by an oral penicillin challenge?

- ❑ L'objectif comparer, chez des patients à faible risque, l'efficacité et la tolérance d'une démarche diagnostique simplifiée = Test de provocation PO (GI) à celles du bilan allergologique complet:

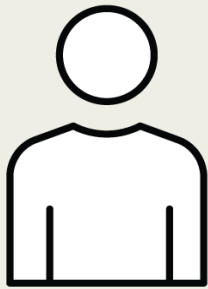


1. Groupe contrôle (GC) : bilan allergologique complet (prick-test, tests intradermiques puis challenge oral)
2. Groupe intervention (GI) : Test de provocation oral directement

## RCT: Efficacy of a Clinical Decision Rule to Enable Direct Oral Challenge in Patients With Low-Risk Penicillin Allergy

### POPULATION

130 Men, 247 Women



Adults  $\geq 18$  y old with a low-risk penicillin allergy

Median age, 51 y

### SETTINGS / LOCATIONS



6 Hospitals in North America and Australia

### INTERVENTION

377 Participants analyzed



#### 190 Control

Skin prick and intradermal penicillin testing, followed by oral challenge if skin testing results are negative



#### 187 Intervention

Direct oral penicillin drug challenge

### PRIMARY OUTCOME = test positif de provocation PO

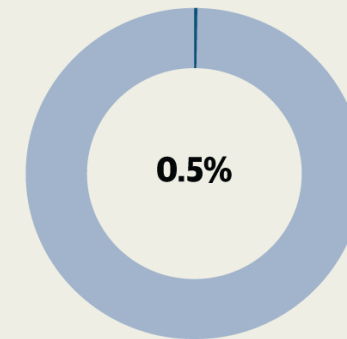
Between-group difference in the proportion of participants with a physician-verified immune-mediated positive oral penicillin challenge (percentage points); noninferiority margin was set at 5 percentage points

### FINDINGS

The intervention was found to be noninferior to the control for the primary outcome in adults with low-risk penicillin allergy

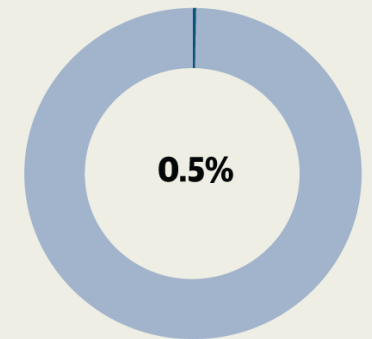
#### Proportion of participants with a positive oral penicillin challenge

Control



1 of 190 participants

Intervention



1 of 187 participants

**Risk difference**, 0.0084 (90% CI, -1.22 to 1.24) percentage points, which is less than the noninferiority margin

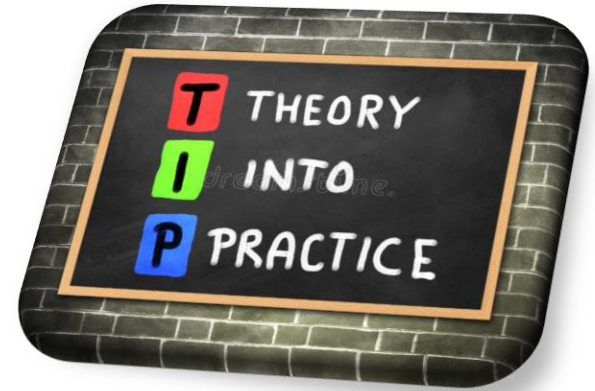
# En PRATIQUE CLINIQUE en 2023

Utiliser le score PEN-FAST

**Si Score < 3 → Test de provocation PO direct**

Aussi rentable que les tests cutanés

Gain de temps +++



*NB: 1/5 avait une immunodépression significative, ce qui permet de penser que la démarche proposée est également applicable à cette population particulière de patients.*

Autre étude intéressante : étude CATALYST JAC 2023 <https://doi.org/10.1093/jac/dkad081>

# Après PEN-FAST → SULF-FAST

Research Letter | Allergy

June 5, 2023

## Development and Validation of a Sulfa Antibiotic Allergy Clinical Decision Rule

Jamie L. Waldron, MD<sup>1</sup>; Morgan Rose, MBBS<sup>1</sup>; Sara Vogrin, MBIostat<sup>1,2</sup>; [et al](#)



Un peu moins bon que score PEN-Fast  
mais

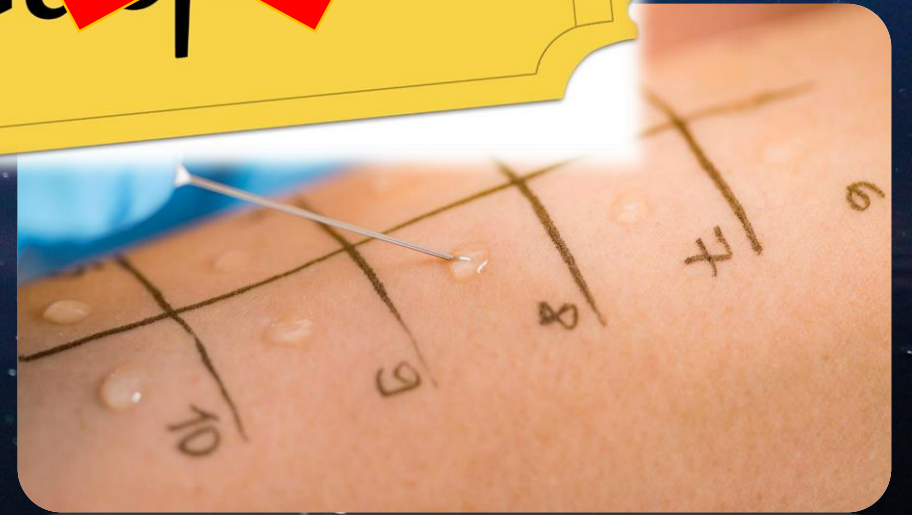
si score <3 → VPN élevée >95%

Prometteur surtout pour patients  
immunodéprimés étiquetés allergiques

Future = Etudes "PALACE II"?



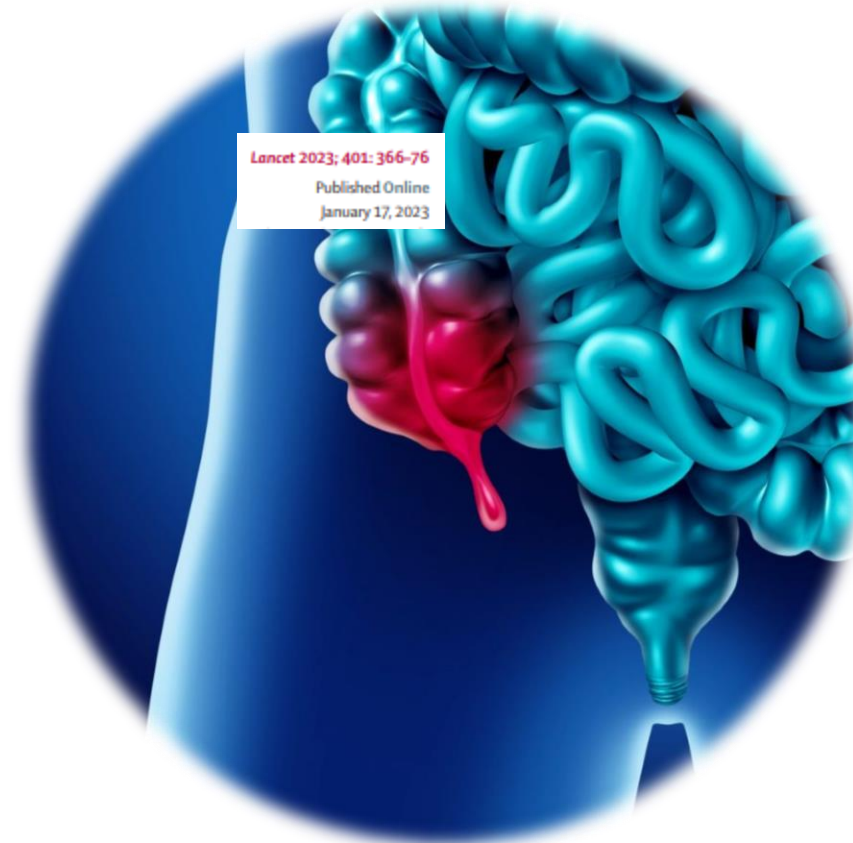
Shorter  
Simpler  
Better



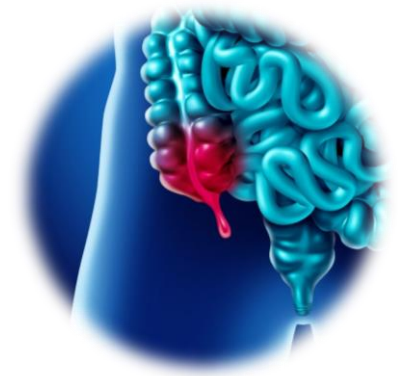


# 2 days versus 5 days of postoperative antibiotics for complex appendicitis: a pragmatic, open-label, multicentre, non-inferiority randomised trial

*Elisabeth M L de Wijkerslooth, Evert-Jan G Boerma, Charles C van Rossem, Joost van Rosmalen, Coen I M Baeten, Frédérique H Beverdam, Johanna W A M Bosmans, Esther C J Consten, Jan Willem T Dekker, Marloes Emous, Anna A W van Geloven, Anton F Gijsen, Luc A Heijnen, An P Jairam, Damian C Melles, Augustinus P T van der Ploeg, Pascal Steenvoorde, Boudewijn R Toorenvliet, Maarten Vermaas, Bas Wiering, Bas P L Wijnhoven\*, Anne Loes van den Boom\* for the APPIC Study Group†*



# ❑ Problématique actuelle



- ✓ **Urgence chirurgicale la plus fréquente** (E et A)
- ✓ Incidence élevée : 100-151 cas pour 100 000 hab/an dans les pays à Ht revenu
- ✓ **30% des appendicites aiguës** sont compliquées
- ✓ **Appendicite compliquée (AC)**= nécrose/abcès/perforation- péritonite purulente
- ✓ **SOC des AC**= appendicectomie + ATB post op
- ✓ **But ATB**= réduire les complications infectieuses des AC survenant chez 20% des cas



# 2 days versus 5 days of postoperative antibiotics for complex appendicitis: a pragmatic, open-label, multicentre, non-inferiority randomised trial

*Elisabeth M L de Wijkerslooth, Evert-Jan G Boerma, Charles C van Rossem, Joost van Rosmalen, Coen I M Baeten, Frédérique H Beverdam, Johanna W A M Bosmans, Esther C J Consten, Jan Willem T Dekker, Marloes Emous, Anna A W van Geloven, Anton F Gijzen, Luc A Heijnen, An P Jairam, Damian C Melles, Augustinus P T van der Ploeg, Pascal Steenvoorde, Boudewijn R Toorenvliet, Maarten Vermaas, Bas Wiering, Bas P L Wijnhoven\*, Anne Loes van den Boom\* for the APPIC Study Group†*

## Méthode:

Essai randomisé ouvert multicentrique conduit dans 15 hôpitaux aux Pays-Bas d'avril 2017 à Juin 2021

**Patients > 8 ans, opérés pour des appendicites compliquées** (constat peropératoire de nécrose et/ou perforation et/ou abcès)

**2 j vs 5 j d' ATB IV post appendicectomie**

Métronidazole 500mg.x 3/j + au choix Cefuroxime 1,5g x 3/j ou Ceftriaxone 2g x 1/j

## Le critère principal de jugement composite:

complication infectieuse (abcès intra abdominaux et/ou infection de site opératoire)

**ET**

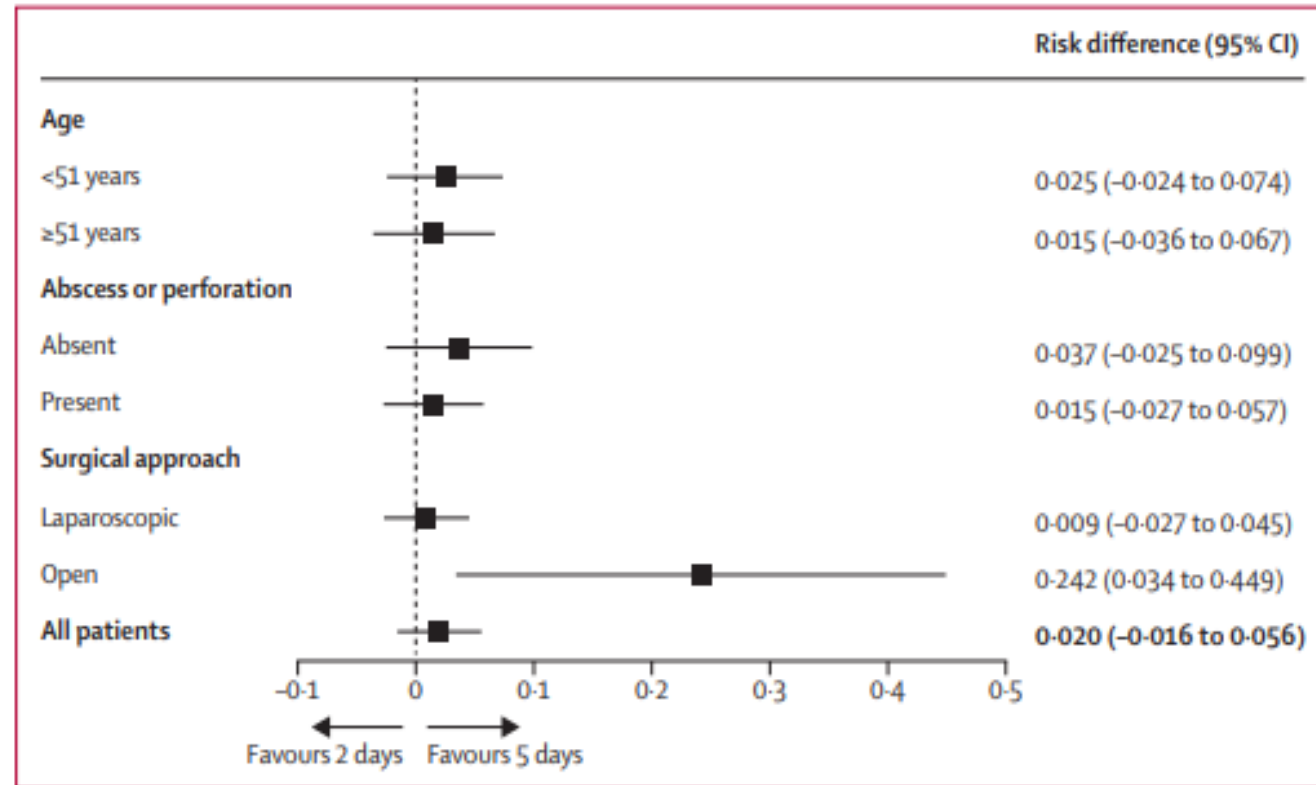
mortalité à J90 post appendicectomie

- 503 patients dans chaque groupe, 90% des malades avaient plus de 18 ans
- Le critère principal de jugement a été atteint chez 51/502 (10%) malades du bras 2 j, vs 41/503 (8%) dans le bras 5 j ( $\neq$  du risque absolu ajusté sur l'âge et la gravité de l'appendicite : 2.0% IC95% -1.6 à 5.6)
- Chez les 775 malades avec perforation et/ou péritonite péri-appendiculaire l'issue était **identique entre 2j vs 5j d'antibiothérapie** ( $\neq$  1.5% IC95% -2.7 à 5.7)
- Le taux de **complications infectieuses post opératoires et ré-interventions (6% vs 4%) étaient similaires**
- **Ré-hospitalisations plus fréquentes dans le bras 2 j** comparé au bras 5 j :15% vs 8% respectivement ( $\neq$  2.118 IC 1.4 à 3.2)

→ La moitié (53%) étaient attribuée à des complications infectieuses.

Et 1/3 survenait dans les 5j post op dans le groupe 2j

Malgré tout la durée totale d'hospitalisation à J 90 restait + courte dans le bras 2j



**Figure 2: Forest plot of primary endpoint by age, severity of appendicitis, and surgical approach**  
Risk differences and 95% CIs are based on the Klingenberg method for the Mantel-Haenszel common risk difference.<sup>38,39</sup>

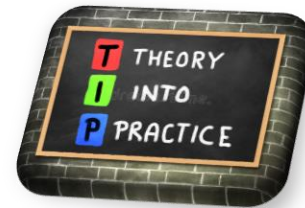
Shorter  
Simpler  
Better

❑ Conclusion:

- ✓ Appendicite **compliquée** : nécrose/abcès/perforée
- ✓ Traitée par **laparoscopie**
- ✓ **2 days is enough!** (reco SPILF 2021: 4 jours pour les péritonites généralisées, de 3 jours pour les péritonites localisées, et ≤ 24 heures pour les appendicites non perforées)
- ✓ hors grossesse/immunodéprimé/laparotomie/ et enfants <8 ans

❑ Intérêts pour notre pratique en 2023 :

- ✓ diminution pression sélection
- ✓ diminution DMS-> Diminution pression sur capacitaire Hospitalier-> médico-éco



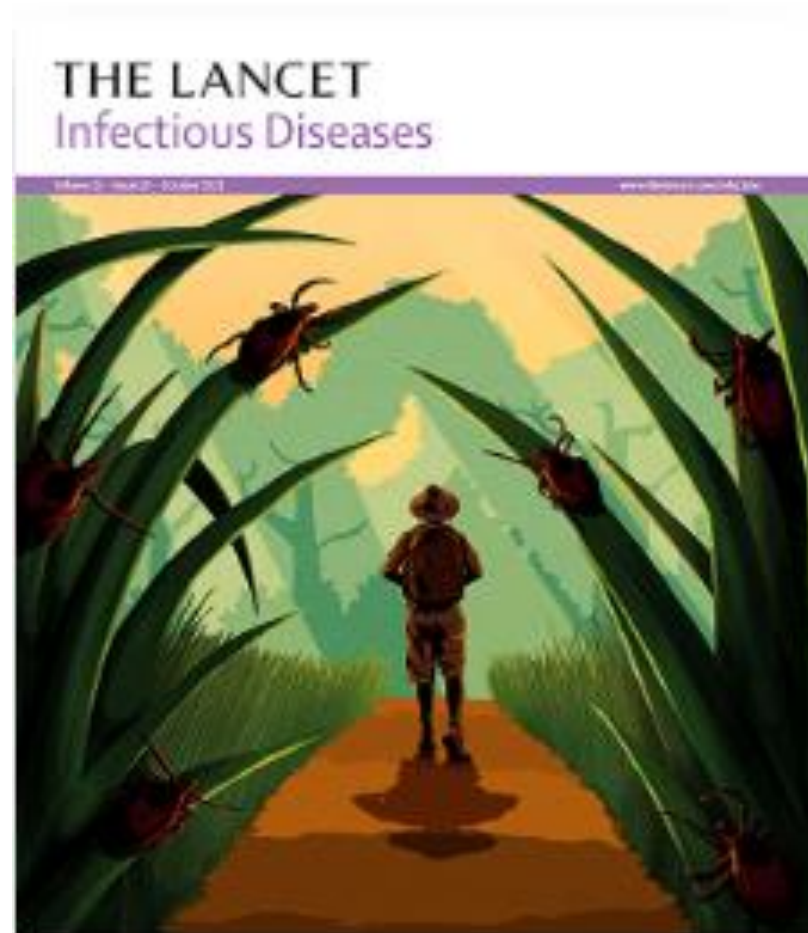
# Treatment of erythema migrans with doxycycline for 7 days versus 14 days in Slovenia: a randomised open-label non-inferiority trial



Daša Stupica, Stefan Collinet-Adler, Rok Blagus, Anja Gomišček, Tjaša Cerar Kišek, Eva Ružič-Sabljić, Maša Velušček

- Reco Fr 2019: Doxycycline 100mg 2x/ j= 14 j
- ❖ Essai randomisé ouvert de non-infériorité
- **ECM unique sans s. extra cutanée(hors ID)**  
7j vs 14j Doxy

Echec= la persistance de l'ECM /nouvelle manifestation de maladie de Lyme, et/ou la présence de *borrelia* sur une nouvelle biopsie cutanée



❑ À M2 Echecs cliniques :

Groupe 7J = 5/147 (3%)

Groupe 14J = 3/147 (2%) ( $p=0.64$ )

Tous les échecs étaient dus à la persistance de l'ECM

Aucune apparition de nouveau symptôme de maladie de Lyme dans aucun des 2 groupes.

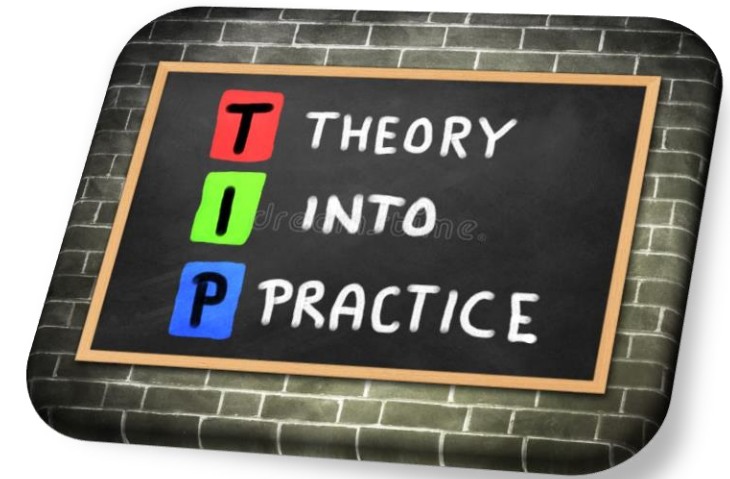
❑ A M12 : pas de nouvelle manifestation de maladie de Lyme

○ fréquence des symptômes non spécifiques, et la mesure de la qualité de vie identiques entre les 2 bras.

	Treatment group		Difference (percentage points)	Upper bound of 95% CI*	p value*
	7-day doxycycline group	14-day doxycycline group			
14 days post-enrolment	25/144 (17%)	29/145 (20%)	-2.6	5.6	0.34
2 months post-enrolment					
Obtained from patients attending follow-up visits†	28/137 (20%)	24/137 (18%)	2.9	11.4	0.68
Obtained by telephone‡	28/147 (19%)	24/147 (16%)	2.7	10.7	0.68
6 months post-enrolment					
Obtained from patients attending follow-up visits	17/118 (14%)	14/127 (11%)	3.4	11.2	0.73
Obtained by telephone	17/144 (12%)	15/147 (10%)	1.6	8.3	0.60
12 months post-enrolment					
Obtained from patients attending follow-up visits	10/104 (10%)	10/103 (10%)	-0.1	6.8	0.50
Obtained by telephone	10/141 (7%)	11/146 (8%)	-0.4	5.1	0.50
Last evaluable visit					
Obtained from patients attending follow-up visits	13/146 (9%)	18/148 (12%)	-3.3	3.3	0.24
Obtained by telephone	10/147 (7%)	11/148 (7%)	-0.6	4.9	0.50

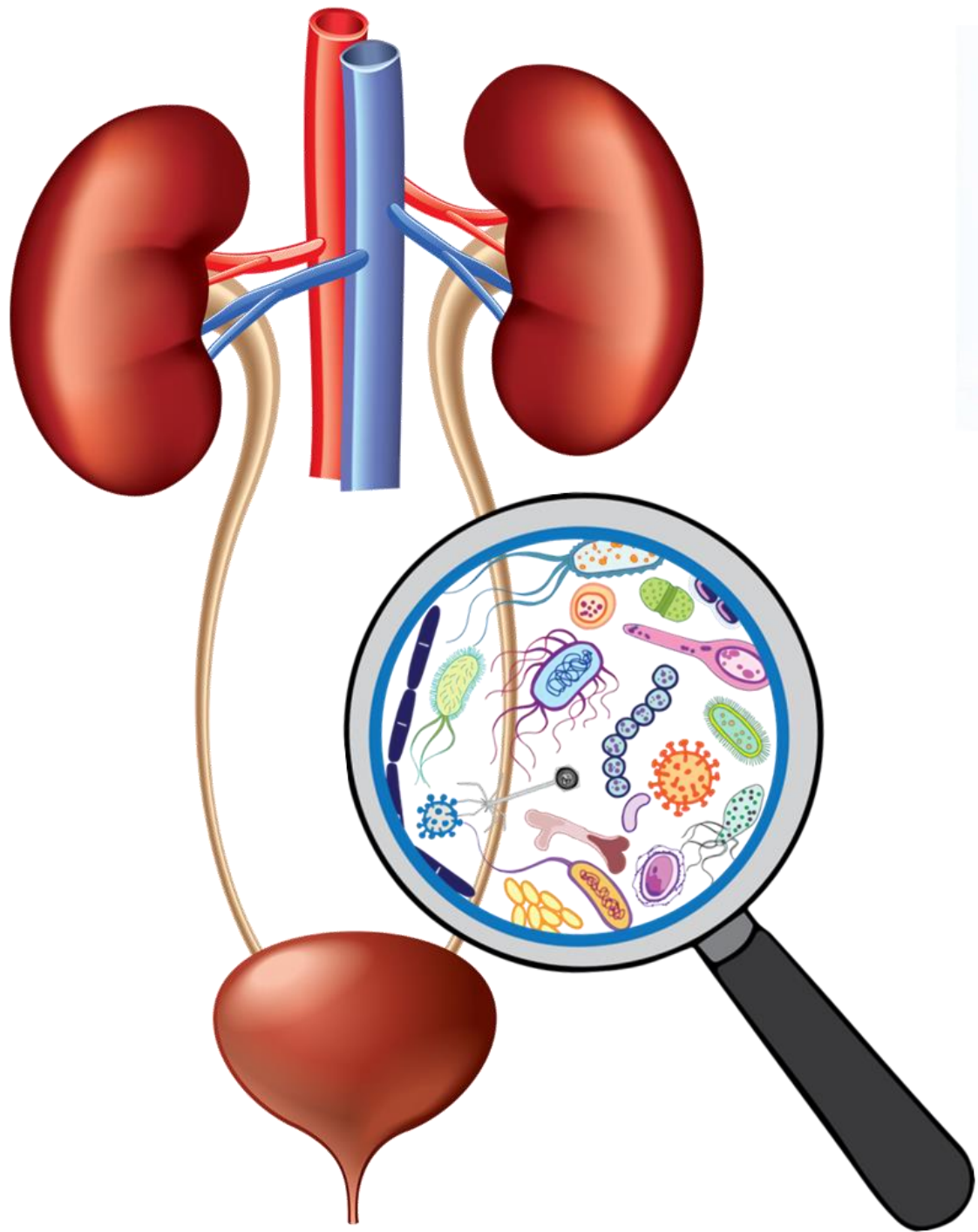


Shorter  
Simpler  
Better



✓ ECM unique isolé **7J de Doxy** semble suffisant (hors ID/ grossesse)





JOURNAL ARTICLE CORRECTED PROOF

# Antimicrobial for 7 or 14 Days for Febrile Urinary Tract Infection in Men: A Multicenter Noninferiority Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial

[Get access >](#)

Matthieu Lafaurie ✉, Sylvie Chevret, Jean-Paul Fontaine, Pierre Mongiat-Artus, Victoire de Lastours, Lélia Escaut, Stéphane Jaureguiberry, Louis Bernard, Franck Bruyere, Caroline Gatey ... [Show more](#)

*Clinical Infectious Diseases*, ciad070, <https://doi.org/10.1093/cid/ciad070>

**Published:** 14 February 2023 **Article history** ▼

# PROSTASHORT

# Etude multicentrique française randomisée en double aveugle, de non-infériorité, incluant des patients ayant une IUM fébrile communautaire traités en probabiliste par une C3G (ceftriaxone ou céfotaxime) ou par ofloxacine, randomisés à J3

si température <38°C, absence de résidu post-mictionnel et uroculture positive mono microbienne isolant une souche bactérienne sensible à l'acide nalidixique, aux FQ et aux C3G.



**Day 1**  
Fever + UTI signs  
+ Leukocyturia  $\geq 10^3$ /mL  
**Inclusion**



**Antibiotic therapy**  
- Ofloxacin 200 mg bd (IV or per os)  
- Ceftriaxone 1 g od (IV or IM)  
- Cefotaxime 1g td (IV or IM)



**Day 3-4**  
- Urine culture positive  
- Single uropathogen ( $\geq 10.3$ /mL)  
- Susceptible to : 3rd generation cephalosporins, nal acid and FQ  
- No prostate abscess  
- post-void residue <100mL  
- No fever (<38°C)  
- Possible oral route



**7-day treatment**  
Day 3-4 to Day 7 oral ofloxacin  
Day 8 to Day 14 placebo

**Yes**  
To all items  
**Randomisation**



**14-day treatment**  
Day 3-4 to Day 7 oral ofloxacin  
Day 8 to Day 14 oral ofloxacin



**Week 6**  
**Main assessment**



**Week 12**  
**Secondary assessment**

- A S6, le taux de succès était significativement plus bas dans le bras court, démontrant l'infériorité d'une durée courte de 7 jours.

Critère	Bras court (n-115)	Bras long (n=125)	Différence (IC95%)
Succès global, n (%)	64/115 (55,7)	97/125 (77,6)	-21,9 (-33,1 ; -10,1)
Succès microbiologique, n (%)	91 (79,1)	117 (93,6)	-14,5 (-23,5 ; -6,0) p=0,001
Succès clinique, n (%)	110 (95,6)	125 (100)	-4,3 (-9,8 ; -1,3) p=0,02
Absence de nouvelle antibiothérapie, n (%)	93 (80,9)	116 (92,8)	-11,9 (-20,9 ; -3,5) p=0,007
Effets indésirables	4 (3,5%)	7 (5,6%)	p=0,54

- En analyse multi-variée, les 2 facteurs associés au succès étaient la durée de traitement de 14 jours (OR 0,4. IC95% 0,2-0,7 ; P=0,002) et l'âge < 50 ans (OR 0,4 ; IC95% 0,2-0,9 ; P=0,23).
- Parmi les critères secondaires de jugement, il n'y avait pas de différence significative du nombre de rechutes cliniques d'IUM entre les 2 groupes entre S6 et S12 (bras court, n=2 ; bras long, n=5 ; P=0,45). Enfin le pourcentage de patients ayant une colonisation rectale à Entérobactéries résistantes aux FQ ou productrices de BLSE ne différait pas entre les 2 groupes, que ce soit à S6 ou à S12.

**On ne peut pas faire 7J d' ATB pour les IU masculine fébrile,  
mais quid de 10j d'antibiothérapie?**

# Defining the Optimal Duration of Therapy for Hospitalized Patients With Complicated Urinary Tract Infections and Associated Bacteremia

John McAteer,<sup>1</sup> Jae Hyoung Lee,<sup>1</sup> Sara E. Cosgrove,<sup>2</sup> Kathryn Dzintars,<sup>3</sup> Suiyini Fiawoo,<sup>1</sup> Emily L. Heil,<sup>4</sup> Ronald E. Kendall,<sup>5</sup> Ted Louie,<sup>5</sup> Anurag N. Malani,<sup>7</sup> Priya Nori,<sup>8</sup> Kelly M. Percival,<sup>9</sup> and Pranita D. Tamma<sup>1,6</sup>

- Etude observationnelle avec score de propension
- 24 centres hospitaliers aux **USA** ( CHU/CH..)
- **UTI compliquées\* ET Bactériémiques** (ECBU= Hémoc)
- Adultes (64% d'homme)

## □ Critère de jugement principal:

**Récurrence de l'infection avec la même bactérie dans les 30j après la fin du traitement**

\*Complicated UTI (cUTI) defined as growth of at least 1,000 CFU/mL of a gram-negative organism in the urine of an adult patient (same bacterial species as in the blood culture) with any of the following conditions:

- Male sex OR
- UTI associated with one or more of the following underlying conditions at time of diagnosis:
  - Prostate hypertrophy
  - Prostate cancer
  - Nephrolithiasis
  - Intermittent or indwelling urinary catheter
  - Urethral stent
  - Nephrostomy tube
  - Intestinal conduit
  - Renal transplant

Baseline Characteristics of 1099 Adults With Complicated Urinary Tract Infections With Associated Bloodstream Infections, Before and After Inverse Probability of Treatment Weighting, Comparing 10 Days With 14 Days of Antibiotic Therapy

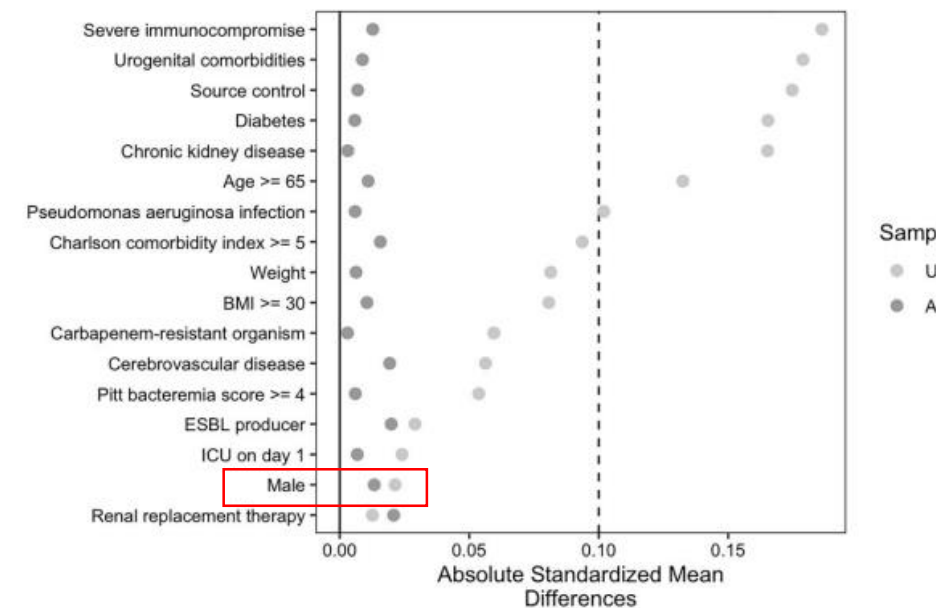
Variable	Full Cohort			Inverse Probability Weighted Cohort		
	10 Days (n = 382; 46%)	14 Days (n = 452; 54%)	P	10 Days (%)	14 Days (%)	Standardized Mean Difference
Age in years, median (IQR)	70 (60–80)	68 (56–77)	.04	...	...	...
Age ≥65 years	246 (64%)	263 (58%)	.08	64.4	64.9	0.011
Male sex, n (%)	244 (64%)	293 (65%)	.83	63.9	64.5	0.013
Weight, median (IQR), kg	78 (66–94)	82 (68–96)	.09	78 (66–94)	80 (68–93)	0.007
Body mass index ≥30 kg/m <sup>2</sup>	137 (36%)	178 (39%)	.33	35.9	35.4	0.011
Race/ethnicity, n (%)						
White	212 (55%)	238 (53%)	.45	...	...	...
Black	76 (20%)	110 (24%)	.15	...	...	...
Asian	15 (3.9%)	17 (3.8%)	.99	...	...	...
Hispanic	53 (14%)	60 (13%)	.88	...	...	...
Severe immunocompromise, <sup>a</sup> n (%)	71 (19%)	117 (26%)	.015	18.6	18.1	0.013
Intensive care unit on day 1, n (%)	107 (28%)	120 (27%)	.69	28.0	27.7	0.007
Pitt bacteremia score ≥4 on day 1, n (%)	52 (14%)	70 (15%)	.51	13.6	13.8	0.006
Charlson Comorbidity Index ≥5, n (%)	58 (15%)	84 (19%)	.23	15.2	15.7	0.016
Diabetes, n (%)	116 (30%)	172 (38%)	.02	30.4	30.6	0.006
Cerebrovascular disease, n (%)	61 (16%)	63 (14%)	.47	16.0	15.3	0.019
Chronic kidney disease, n (%)	95 (25%)	143 (32%)	.04	24.9	25.0	0.003
Renal replacement therapy, n (%)	11 (2.9%)	14 (3.1%)	.99	2.9	3.2	0.020
Urologic conditions/devices on day 1, n (%)	208 (54%)	288 (64%)	.008	54.5	54.0	0.009
Renal transplant	13 (3.4%)	42 (9.3%)	.001	...	...	...
Prostate hypertrophy	45 (12%)	55 (12%)	.95	...	...	...
Nephrostomy tube	19 (5%)	36 (8%)	.11	...	...	...
Ureteral stent	9 (2.4%)	6 (1.3%)	.39	...	...	...
Ileostomy	5 (1.3%)	7 (1.5%)	.99	...	...	...
Suprapubic catheter	3 (0.8%)	16 (3.5%)	.015	...	...	...
Intermittent urinary catheterization	19 (5%)	25 (5.5%)	.84	...	...	...
Foley catheter	55 (14%)	56 (12%)	.45	...	...	...
Prostate cancer	12 (3.1%)	18 (4%)	.64	...	...	...
Nephrolithiasis	70 (18%)	96 (21%)	.34	...	...	...
Active empiric therapy, n (%)	348 (91%)	407 (90%)	.61	90	90	0.008
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n (%)	20 (5.2%)	34 (7.5%)	.23	5.2	5.4	0.006
ESBL-producing Enterobacterales, n (%)	51 (13%)	55 (12%)	.68	13.4	14.0	0.019
Carbapenem-resistant organism, n (%)	4 (1%)	2 (0.4%)	.54	...	...	...
Source control by end of antibiotic therapy, n (%)	65 (17%)	50 (11%)	.03	11.3	11.5	0.009

Abbreviations: ESBL, extended-spectrum beta-lactamase; HIV, human immunodeficiency virus; IQR, interquartile range.

<sup>a</sup>Defined by at least 1 of the following: (1) hematopoietic stem cell transplantation within the previous 12 months or active treatment for graft-versus-host disease, (2) active chemotherapy within the prior 6 months, (3) previous solid-organ transplantation, (4) HIV infection with a CD4 count <200 cells/mm<sup>3</sup>, (5) absolute neutrophil count <500 cells/mm<sup>3</sup> at the time of or within 7 days after blood culture collection, or (6) receipt of corticosteroids at a dose equivalent to 10 mg daily of prednisone for ≥14 days or other immunosuppressive therapy.

**Table 1. Gram-Negative Organisms Recovered From 1099 Patients With Complicated Urinary Tract Infection and Associated Bloodstream Infections Receiving 7, 10, or 14 Days of Antibiotic Therapy**

Organism	7 Days (n = 265)	10 Days (n = 382)	14 Days (n = 452)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	0	2
<i>Citrobacter freundii</i>	1	3	2
<i>Citrobacter koseri</i>	4	7	5
<i>Citrobacter youngae</i>	0	2	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	6	8	15
<i>Escherichia coli</i>	160	247	240
<i>Klebsiella aerogenes</i>	4	1	5
<i>Klebsiella oxytoca</i>	6	8	9
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	41	47	85
<i>Morganella morganii</i>	3	4	4
<i>Proteus mirabilis</i>	19	26	40
<i>Proteus vulgaris</i>	0	1	1
<i>Providencia stuartii</i>	1	1	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13	20	34



**Figure 2.** Standardized mean differences across variables for patients receiving 10 days versus 14 days of antibiotics for cUTI. Abbreviations: BMI, body mass index; ESBL, extended-spectrum beta-lactamase; ICU, intensive care unit.



# Defining the Optimal Duration of Therapy for Hospitalized Patients With Complicated Urinary Tract Infections and Associated Bacteremia

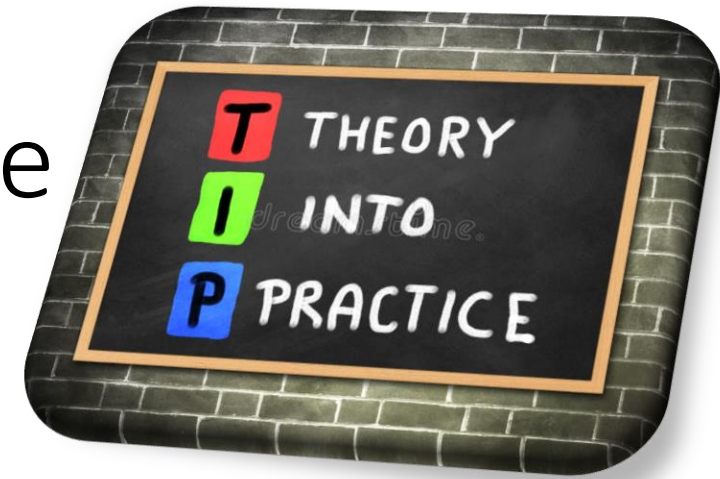
John McAteer,<sup>1</sup> Jae Hyoung Lee,<sup>1</sup> Sara E. Cosgrove,<sup>2</sup> Kathryn Dzintars,<sup>3</sup> Suiyini Fiawoo,<sup>1</sup> Emily L. Heil,<sup>4</sup> Ronald E. Kendall,<sup>5</sup> Ted Louie,<sup>6</sup> Anurag N. Malani,<sup>7</sup> Priya Nori,<sup>8</sup> Kelly M. Percival,<sup>9</sup> and Pranita D. Tamma<sup>1,10</sup>

- 1099 patients inclus : ont reçu 7J (n=265), 10J (n=382) ou 14J (n=452) de traitement
- Augmentation du risque de récurrence chez les patients recevant un traitement de 7 j vs 14 j (aOR : 2,54 ; 95% CI : 1,40-4,60)
- **Il n'y a pas eu de différence entre les patients ayant reçu 10 j de traitement et ceux ayant reçu 14 j** (aOR : .99 ; 95% CI : .52-1.87) en ce qui concerne le risque d'infection récurrente à J30 (IC À 95 % : 0,52-1,87)
- En limitant l'analyse 7 j versus 14 j aux 627 patients qui sont restés sous traitement bêta-lactamine IV ou qui sont passés à ATB à forte biodisponibilité\* (eg FQ/TMP-SXT), les différences de résultats n'ont plus persisté (aOR : 0,76 ; 95% CI : 0,38-1,52)
- Sur les 76 patients présentant des infections récurrentes, 2 (11 %), 2 (10 %) et 10 (36 %) dans les groupes à 7, 10 et 14 jours, respectivement, présentaient des infections résistantes aux médicaments (P = 0,10)

\*Les agents inclus dans la catégorie des ATB à haute biodisponibilité comprenaient :

- 1) ciprofloxacine 500-750 par voie orale toutes les 12 heures, (2) lévofloxacine 500-750 par voie orale toutes les 24 heures, (3) triméthoprime-sulfaméthoxazole [TMP-SMX]. ≥5 mg/kg par jour, (4) amoxicilline 1000 mg par voie orale toutes les 8 heures, (5) amoxicilline-clavulanate 875-1000 mg par voie orale toutes les 8 heures, ou (6) céphalexine 1000 mg par voie orale toutes les 6 h

# Conclusion & apport pour la pratique



## ❑ Limites de l'étude:

Rétrospectif

Durée totale d'antibiothérapie choisi par le clinicien au cours de l'infection

Choix du critère de jugement? Données de récurrences à J30 exhaustives?

## ❑ En Pratique conforte les recommandations Françaises pour la femme:

- **Femme avec IU fébrile à risque de complication = 10 j**

→ Futur = 7J ATB?? si IV ou relais PO par FQ ou Bactrim ( nb: poso élevées de TMP dans l'étude majorité à 8-10mg/kg/j)

- Possibilité de 10J dans l' IU fébrile de l'homme, à **confirmer par RCT**



Antibiogrammes ciblés  
antibiogrammes du



# Principes généraux

- L'ATBg ciblé concerne le rendu des molécules, pas les molécules testées
  - ✓ la liste des molécules testées par le laboratoire reste inchangée (s'aider des listes STD et complémentaires du CA-SFM)
  - ✓ le suivi épidémio (données transmises à SPARES/PRIMO) reste basé sur l'antibiogramme complet disponible dans le SIL du labo
- Les molécules à rendre ou à masquer sont fonction du phénotype de la souche ± renseignement clinique (si dispo)
- Rappel sur l'importance des renseignements cliniques (possibilité ATBg ciblé spécifique cystite ou pyélo)
  - ✓ encourager les prescripteurs à indiquer les infos cliniques ... et les labos à optimiser les procédures de recueil de ces infos
- L'ATBg complet (avec l'ensemble des molécules testées) reste à disposition du clinicien, s'il en fait la demande
- Possibilité de déroger (rendu complet "d'emblée") pour certains services/prescripteurs après concertation biologistes/cliniciens
- Il est recommandé de rendre aussi les molécules catégorisées « résistantes » non prévues dans le rendu ciblé

Original article

## Impact of selective reporting of antibiotic susceptibility testing results for urinary tract infections in the outpatient setting: a prospective controlled before-after intervention study

Maïa Simon<sup>1,2,\*</sup>, Sébastien Fougnot<sup>3</sup>, Patrice De Monchy<sup>4</sup>, Alain Duda<sup>3</sup>, Nathalie Thilly<sup>1,2,†</sup>, Céline Pulcini<sup>1,5,†</sup> on behalf of the ANTIBIO-ciblés Scientific Committee

<sup>1</sup> Université de Lorraine, Laboratoire APEMAC, Nancy, France

<sup>2</sup> Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy, Département Méthodologie, Promotion, Investigation, Nancy, France

<sup>3</sup> Laboratoire ATOUTBIO, Nancy, France

<sup>4</sup> Laboratoire BIOGROUP, Metz, France

<sup>5</sup> Centre Hospitalier Régional Universitaire de Nancy, Centre régional en antibiothérapie de la région Grand Est AntibioEst, Nancy, France

- Etude prospective contrôlée multicentrique de type avant /après
- **ECBU + à E.coli: 2017 = 21123 ECBU / 2019= 21 833 ECBU)**

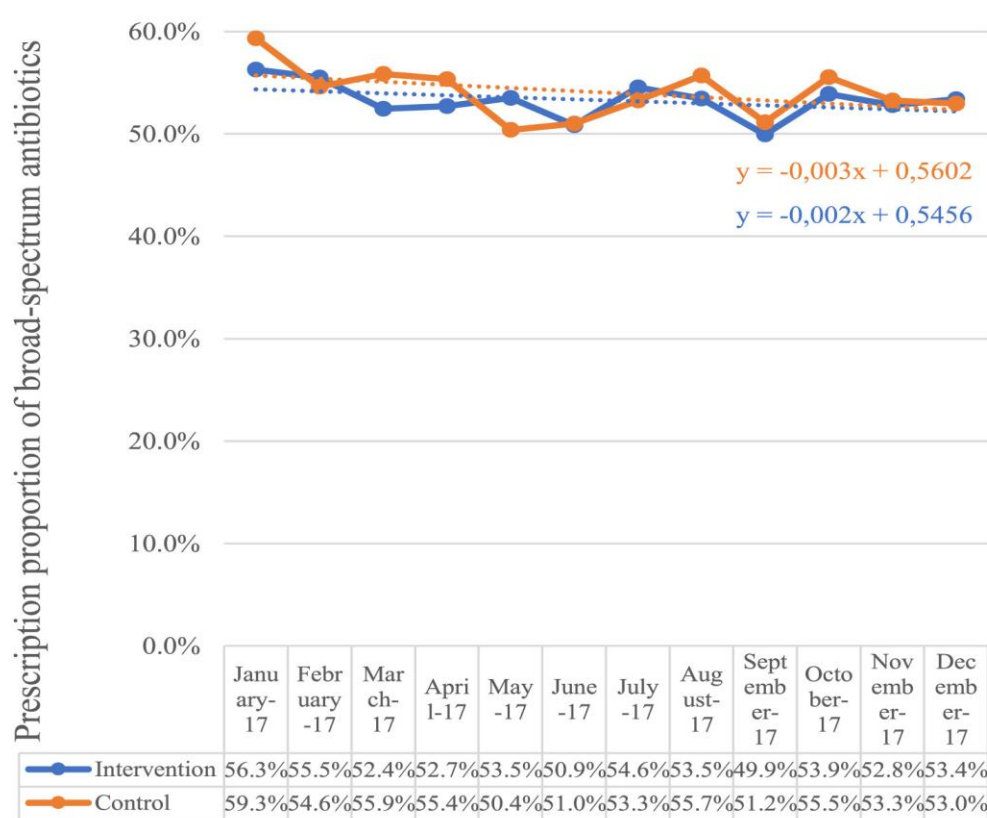
**labo 1** = ATBg ciblé vs en fonction du sexe du patient avec antibiotiques de 1<sup>ère</sup> ligne plus commentaires

**labo 2** = antibiogramme classique complet (16 ATB ) plus commentaires.

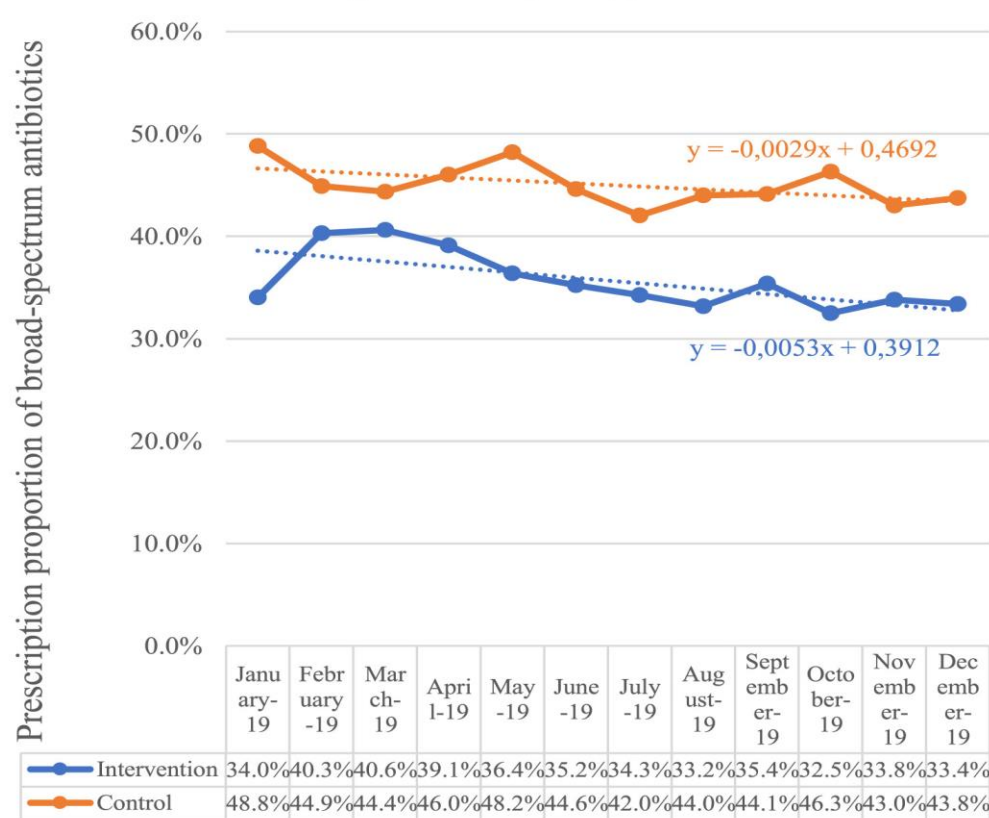
- **Critère de jugement principal** (données CPAM): pourcentage de prescriptions d'ATB à spectre large (amoxicilline/acide clavulanique , C3G ; fluoroquinolones) dans les 15 jours suivant la prescription de l'ECBU, et évaluation d'un éventuel impact clinique délétère (consultation ou hospitalisation dans les 30 jours suivant la prescription de l'ECBU).



Prescription proportion of broad-spectrum antibiotics during the 'before' (2017) period



Prescription proportion of broad-spectrum antibiotics during the 'after' (2019) period



- ✓ Moins d' ATB large spectre
- ✓ Moins de C3G
- ✓ Pas de différence sur les FQ

	Période avant (2017)		Période après 2019		Différence avant après	
N (%)	Intervention	Contrôle	Intervention	Contrôle	Intervention	Contrôle
ATB large spectre	5382 (53,3%)	6759 (54,1%)	3983 (35,7%)	5324 (45,1%)	-17,6%	-9,0%
C3G	2114 (20,9%)	2582 (20,7%)	1379 (12,4%)	2426 (20,6%)	-8,5%	-0,1%
FQ	2909 (28,8%)	3659 (29,3%)	2325 (20,9%)	2528 (21,4%)	-7,9%	-7,9%
Amoxi/clav	359 (3,6%)	518 (4,1%)	279 (2,5%)	370 (3,1%)	-1,1%	-1,0%
Autres ATB	4717 (46,7%)	5743 (45,9%)	7163 (64,3%)	6481 (54,9%)	+17,6%	+9,0%

✓ **Meilleur adéquation aux recommandations IU ( homme++ )**

□ **A améliorer :**

→ **information des bio et MG et délais de rendu du complet**

Autres expérimentations : haut de France /Bourgogne Franche Comté



---

## **Selective reporting of antibiotic susceptibility testing results for urine cultures: feasibility and acceptability by general practitioners and laboratory professionals in France**

**Gaëlle Le Dref<sup>1†</sup>, Maïa Simon<sup>1,2†</sup>, Aurélie Bocquier<sup>1</sup>, Sébastien Fougnot<sup>3</sup>, Joëlle Kivits<sup>1</sup>, Alain Duda<sup>3</sup>, Céline Pulcini<sup>1,4</sup>, and Nathalie Thilly<sup>1,2\*</sup> on behalf of the ANTIBIO-ciblés Scientific Committee‡**

<sup>1</sup>EA 4360 APEMAC, Université de Lorraine, Nancy F-54000, France; <sup>2</sup>Département Méthodologie, Promotion, Investigation, Université de Lorraine, CHRU-Nancy, Nancy F-54000, France; <sup>3</sup>Laboratoire ATOUTBIO, unité de microbiologie, Nancy F-54000, France; <sup>4</sup>Service des maladies infectieuses et tropicales, Université de Lorraine, CHRU-Nancy, Nancy F-54000, France

- ✓ **Acceptabilité élevée**
- ✓ **1,2% de demande d'antibiogramme complet**
- ✓ **Coût 23 000 E et 80h de travail (biologiste + informaticien)**



# Antibiogrammes ciblés pour les infections urinaires à Entérobactéries dans la population féminine adulte (à partir de 12 ans)

RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE - Mis en ligne le 10 oct. 2023



# Les tableaux décisionnels

## Sans renseignements cliniques

	Sensible amoxicilline	Résistant amoxicilline	Résistant amoxicilline-acide clavulanique ET triméthoprim-sulfaméthoxazole	Résistant CSG ou BLSE
Amoxicilline				
Pivmécillinam (1)				
Fosfomycine-trométamol (1)				
Nitrofurantoiné (1)				
Triméthoprim (1) (2)				
Triméthoprim-sulfaméthoxazole (2)				
Amoxicilline-acide clavulanique (cystite)				
Amoxicilline-acide clavulanique (pyélonéphrite)				
Céfixime			(A)	
Céfotaxime, ceftriaxone			(A)	
Fluoroquinolones (ofloxacine, ciprofloxacine, lévofloxacine)				
Témocilline				
Céfoxitine				
Pipéracilline-tazobactam				
Ceftazidime				
Céfépime			(A)	
Aztréonam				
Amikacine, gentamicine				
Carbapénèmes (imipénème, méropénème)				(B)
Autres molécules (ex. nouvelles associations avec inhibiteurs)				(C)

## Cystite

	Au moins une de ces molécules de 1 <sup>re</sup> intention sensible (*)	Résistance aux molécules de 1 <sup>re</sup> intention	Résistance aux molécules de 1 <sup>re</sup> intention ET amoxicilline-acide clavulanique ET céfixime
Amoxicilline			
Pivmécillinam			
Fosfomycine-trométamol			
Nitrofurantoiné			
Triméthoprim (1)			
Triméthoprim-sulfaméthoxazole (1)			
Amoxicilline-acide clavulanique (cystite)			
Céfixime			(A)
Céfotaxime, ceftriaxone			
Fluoroquinolones (ofloxacine, ciprofloxacine, lévofloxacine)			
Témocilline			
Céfoxitine			
Pipéracilline-tazobactam			
Ceftazidime			
Céfépime			
Aztréonam			
Amikacine, gentamicine			
Carbapénèmes (imipénème, méropénème)			(B)
Autres molécules (ex. nouvelles associations avec inhibiteurs)			(C)

## Pyélonéphrite

	Sensible amoxicilline	Résistant amoxicilline	Résistant amoxicilline-acide clavulanique ET triméthoprim-sulfaméthoxazole	Résistant CSG ou BLSE
Amoxicilline				
Triméthoprim-sulfaméthoxazole				
Amoxicilline-acide clavulanique (pyélonéphrite)				
Céfixime			(A)	
Céfotaxime et ceftriaxone			(A)	
Fluoroquinolones (ofloxacine, ciprofloxacine, lévofloxacine)				
Témocilline				
Céfoxitine				
Pipéracilline-tazobactam				
Ceftazidime				
Céfépime			(A)	
Aztréonam				
Amikacine, gentamicine				
Carbapénèmes (imipénème, méropénème)				(B)
Autres molécules (ex. nouvelles associations avec inhibiteurs)				(C)

## Tableaux décisionnels

## Notes pour les labos

### Notes à destination des laboratoires

- Cases orange = molécules à rendre sur l'antibiogramme ciblé
- Cases gris clair = molécules à ne pas rendre sur l'antibiogramme ciblé sauf en cas de résistance<sup>1</sup>
- Pour certains antibiotiques, les concentrations et diamètres critiques cliniques proposés par le CA-SFM ne sont validés que pour certaines espèces (ex : valeurs critiques de la fosfomycine per os validées uniquement pour E. coli) ; il est préférable de ne pas rendre le résultat de ces molécules pour les autres espèces.

(A) Pour les *Enterobacterales* du groupe 3 (*Enterobacter cloacae* complex, *Klebsiella aerogenes*, *Citrobacter freundii* complex, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, *Providencia* spp., *Pantoea agglomerans*, *Hafnia* spp.), privilégier le rendu du céfépime plutôt que le rendu des céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération (céfixime, céfotaxime et ceftriaxone).

(B) En cas de sensibilité aux carbapénèmes, ces molécules (imipénème, méropénème, et ertapénème) sont à rendre uniquement :

- si aucune des autres β-lactamines de spectre plus étroit suivantes n'est catégorisée « sensible » ou « sensible à forte posologie » : amoxicilline-acide clavulanique, céphalosporines, témocilline, pipéracilline-tazobactam, aztréonam,
- sur demande du clinicien.

(C) Les nouvelles associations avec inhibiteurs (ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam, imipénème-relebactam, méropénème-vaborbactam...) ou les nouvelles céphalosporines (comme le cefiderocol) doivent être rendues uniquement sur demande du clinicien, après avis spécialisé. Pour rappel, ces molécules ne doivent pas être utilisées en épargne des carbapénèmes.

### Commentaires associés au rendu de l'antibiogramme ciblé

La liste des molécules rendues correspond à un antibiogramme « ciblé » pour le traitement d'une cystite ou d'une pyélonéphrite, incluant les antibiotiques les plus adaptés aux recommandations en vigueur<sup>11</sup> et privilégiant les antibiotiques à faible impact écologique. La liste inclut également les antibiotiques testés et catégorisés « résistant ». L'antibiogramme complet reste disponible sur demande auprès du laboratoire.

En cas de cystite simple, le traitement repose sur une antibiothérapie probabiliste et ne nécessite pas la réalisation d'un ECBU.

Tout ECBU positif (leucocyturie et bactériurie) ne nécessite pas obligatoirement de traitement antibiotique : les colonisations (= absence de signes cliniques) ne doivent pas être traitées par antibiotiques, sauf à partir du 4<sup>e</sup> mois de grossesse ou avant un geste invasif sur les voies urinaires.

(1) L'indication des molécules suivantes est limitée au traitement des cystites : pivmécillinam, nitrofurantoiné, fosfomycine-trométamol et triméthoprim.

(2) Si le triméthoprim-sulfaméthoxazole est envisagé pour le traitement d'une cystite, privilégier le triméthoprim seul en l'absence de résistance, en raison d'un risque moindre d'effets secondaires.

Il est rappelé que la prescription doit tenir compte des recommandations en vigueur et de l'analyse bénéfice/risque en fonction des dernières données scientifiques et des alertes ANSM.

### Notes à destination des laboratoires

- Sensible (\*) : sensible à posologie standard ou sensible à forte posologie
- Cases orange = molécules à rendre sur l'antibiogramme ciblé
- Cases gris clair = molécules à ne pas rendre sur l'antibiogramme ciblé sauf en cas de résistance<sup>10</sup>
- Pour certains antibiotiques, les concentrations et diamètres critiques cliniques proposés par le CA-SFM ne sont validés que pour certaines espèces (ex : valeurs critiques de la fosfomycine per os validées uniquement pour E. coli) ; il est préférable de ne pas rendre le résultat de ces molécules pour les autres espèces.

(A) Pour les *Enterobacterales* du groupe 3 (*Enterobacter cloacae* complex, *Klebsiella aerogenes*, *Citrobacter freundii* complex, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, *Providencia* spp., *Pantoea agglomerans*, *Hafnia* spp.), ne pas rendre le résultat du céfépime en cas de résistance aux molécules de première intention.

(B) En cas de sensibilité aux carbapénèmes, ces molécules (imipénème, méropénème, et ertapénème) sont à rendre uniquement sur demande du clinicien.

(C) Les nouvelles associations avec inhibiteurs (ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam, imipénème-relebactam, méropénème-vaborbactam...) ou les nouvelles céphalosporines (comme le cefiderocol) doivent être rendues uniquement sur demande du clinicien, après avis spécialisé. Pour rappel, ces molécules ne doivent pas être utilisées en épargne des carbapénèmes.

### Commentaires associés au rendu de l'antibiogramme ciblé

La liste des molécules rendues correspond à un antibiogramme « ciblé » pour le traitement d'une cystite, incluant les antibiotiques les plus adaptés aux recommandations en vigueur<sup>11</sup> et privilégiant les antibiotiques à faible impact écologique.

La liste inclut également les antibiotiques testés et catégorisés « résistant ». L'antibiogramme complet reste disponible sur demande auprès du laboratoire (notamment si le diagnostic finalement retenu est celui d'une pyélonéphrite).

En cas de cystite simple, le traitement repose sur une antibiothérapie probabiliste et ne nécessite pas la réalisation d'un ECBU.

Tout ECBU positif (leucocyturie et bactériurie) ne nécessite pas obligatoirement de traitement antibiotique : les colonisations (= absence de signes cliniques) ne doivent pas être traitées par antibiotiques, sauf à partir du 4<sup>e</sup> mois de grossesse ou avant un geste invasif sur les voies urinaires.

(1) Si le triméthoprim-sulfaméthoxazole est envisagé pour le traitement d'une cystite, privilégier le triméthoprim seul en l'absence de résistance, en raison d'un risque moindre d'effets secondaires.

Il est rappelé que la prescription doit tenir compte des recommandations en vigueur et de l'analyse bénéfice/risque en fonction des dernières données scientifiques et des alertes ANSM.

### Notes à destination des laboratoires

- Cases orange = molécules à rendre sur l'antibiogramme ciblé
- Cases gris clair = molécules à ne pas rendre sur l'antibiogramme ciblé sauf en cas de résistance<sup>12</sup>
- Pour certains antibiotiques, les concentrations et diamètres critiques cliniques proposés par le CA-SFM ne sont validés que pour certaines espèces (ex : valeurs critiques de la céfoxitine validées uniquement pour E. coli) ; il est préférable de ne pas rendre le résultat de ces molécules pour les autres espèces.

(A) Pour les *Enterobacterales* du groupe 3 (*Enterobacter cloacae* complex, *Klebsiella aerogenes*, *Citrobacter freundii* complex, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, *Providencia* spp., *Pantoea agglomerans*, *Hafnia* spp.), privilégier le rendu du céfépime plutôt que le rendu des céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération (céfixime, céfotaxime et ceftriaxone).

(B) En cas de sensibilité aux carbapénèmes, ces molécules (imipénème, méropénème, et ertapénème) sont à rendre uniquement si aucune des autres β-lactamines de spectre plus étroit suivantes n'est catégorisée « sensible » ou « sensible à forte posologie » : amoxicilline-acide clavulanique, céphalosporines, témocilline, pipéracilline-tazobactam, aztréonam, il) ou sur demande du clinicien.

(C) Les nouvelles associations avec inhibiteurs (ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam, imipénème-relebactam, méropénème-vaborbactam...) ou les nouvelles céphalosporines (comme le cefiderocol) doivent être rendues uniquement sur demande du clinicien, après avis spécialisé. Pour rappel, ces molécules ne doivent pas être utilisées en épargne des carbapénèmes.

### Commentaires associés au rendu de l'antibiogramme ciblé

La liste des molécules rendues correspond à un antibiogramme « ciblé » pour le traitement d'une pyélonéphrite, incluant les antibiotiques les plus adaptés aux recommandations en vigueur<sup>13</sup>, et privilégiant les antibiotiques à faible impact écologique.

La liste inclut également les antibiotiques testés et catégorisés « résistant ». L'antibiogramme complet reste disponible sur demande auprès du laboratoire (notamment si le diagnostic finalement retenu n'est pas celui d'une pyélonéphrite).

Tout ECBU positif (leucocyturie et bactériurie) ne nécessite pas obligatoirement de traitement antibiotique : les colonisations (= absence de signes cliniques) ne doivent pas être traitées par antibiotiques, sauf à partir du 4<sup>e</sup> mois de grossesse ou avant un geste invasif sur les voies urinaires.

Il est rappelé que la prescription doit tenir compte des recommandations en vigueur et de l'analyse bénéfice/risque en fonction des dernières données scientifiques et des alertes ANSM.

## Propositions commentaires rendu

# Tableau "générique" en l'absence de renseignements cliniques

	Sensible amoxicilline	Résistant amoxicilline	Résistant amoxicilline-acide clavulanique ET triméthoprim-sulfaméthoxazole	Résistant C3G ou BLSE
Amoxicilline				
Pivmécillinam (1) <span>iii</span>				
Fosfomycine-trométamol (1) <span>iii</span>				
Nitrofurantoïne (1) <span>i</span>				
Triméthoprim (1) (2)				
Triméthoprim-sulfaméthoxazole (2)				
Amoxicilline-acide clavulanique (cystite) <span>ii</span>				
Amoxicilline-acide clavulanique (pyélonéphrite)				
Céfixime			(A)	
Céfotaxime, ceftriaxone			(A)	
Fluoroquinolones (ofloxacine, ciprofloxacin, lévofloxacine)				
Témocilline <span>iii</span>				
Céfoxitine <span>iii</span>				
Pipéracilline-tazobactam				
Ceftazidime				
Céfépime (A)			(A)	
Aztréonam				
Amikacine, gentamicine				
Carbapénèmes (imipénème, ertapénème, méropénème)				(B) B
Autres molécules (ex. nouvelles associations avec inhibiteurs)				(C) C

## Rendu basé uniquement sur le profil de résistance de la souche

- i - cases oranges = molécules à rendre
- ii - cases gris clair = molécules à masquer ... sauf si R = à rendre
- iii - rappel de la limitation de qq BP à certains genres/espèces

## Règles de masquage spécifiques EB grp III

- A - note pour application règle céphalosporines (privilégier céfépime)

## Règles de masquage "épargne molécules dernier recours"

- B - note pour masquage carbapénèmes ... à ne rendre que
  - ✓ si aucune autre  $\beta$ -lactamine de spectre plus étroit S ou SFP
  - ✓ sur demande du clinicien
- C - note pour masquage nouvelles assos ... à ne rendre que
  - ✓ sur demande du clinicien après avis spécialisé

# Tableau “générique” en l’absence de renseignements cliniques

	Sensible amoxicilline	Résistant amoxicilline	Résistant amoxicilline-acide clavulanique ET triméthoprim-sulfaméthoxazole	Résistant C3G ou BLSE
Amoxicilline				
Pivmécillinam (1)				
Fosfomycine-trométamol (1)				
Nitrofurantoïne (1)				
Triméthoprim (1) (2)				
Triméthoprim-sulfaméthoxazole (2)				
Amoxicilline-acide clavulanique (cystite)				
Amoxicilline-acide clavulanique (pyélonéphrite)				
Céfixime			(A)	
Céfotaxime, ceftriaxone			(A)	
Fluoroquinolones (ofloxacine, ciprofloxacine, lévofloxacine)				
Témocilline				
Céfoxitine				
Pipéracilline-tazobactam				
Ceftazidime				
Céfépime			(A)	
Aztréonam				
Amikacine, gentamicine				
Carbapénèmes (imipénème, ertapénème, méropénème)				(B)
Autres molécules (ex. nouvelles associations avec inhibiteurs)				(C)

## Rendu basé uniquement sur le profil de résistance de la souche

- cases oranges = molécules à rendre
- cases gris clair = molécules à masquer ... sauf si R = à rendre

## Souche sensible amox

- molécules adaptées pour TT documenté d’une “cystite”
- si pyélo, TT de relai documenté → amox (bactrim si allergie)

# Tableau “générique” en l’absence de renseignements cliniques

	Sensible amoxicilline	Résistant amoxicilline	Résistant amoxicilline-acide clavulanique ET triméthoprime-sulfaméthoxazole	Résistant C3G ou BLSE
Amoxicilline				
Pivmécillinam (1)				
Fosfomycine-trométamol (1)				
Nitrofurantoïne (1)				
Triméthoprime (1) (2)				
Triméthoprime-sulfaméthoxazole (2)				
Amoxicilline-acide clavulanique (cystite)				
Amoxicilline-acide clavulanique (pyélonéphrite)				
Céfixime			(A)	
Céfotaxime, ceftriaxone			(A)	
Fluoroquinolones (ofloxacine, ciprofloxacine, lévofloxacine)				
Témocilline				
Céfoxitine				
Pipéracilline-tazobactam				
Ceftazidime				
Céfépime			(A)	
Aztréonam				
Amikacine, gentamicine				
Carbapénèmes (imipénème, ertapénème, méropénème)				(B)
Autres molécules (ex. nouvelles associations avec inhibiteurs)				(C)

## Rendu basé uniquement sur le profil de résistance de la souche

- cases oranges = molécules à rendre
- cases gris clair = molécules à masquer ... sauf si R = à rendre

## Souche sensible amox

- molécules adaptées pour TT documenté d’une “cystite”
- si pyélo, TT de relai documenté → amox (bactrim si allergie)

## Souche résistante amox

- démasquer amox-clavu (cystite/pyélo)

# Tableau “générique” en l’absence de renseignements cliniques

	Sensible amoxicilline	Résistant amoxicilline	Résistant amoxicilline-acide clavulanique ET triméthoprime-sulfaméthoxazole	Résistant C3G ou BLSE
Amoxicilline				
Pivmécillinam (1)				
Fosfomycine-trométamol (1)				
Nitrofurantoïne (1)				
Triméthoprime (1) (2)				
Triméthoprime-sulfaméthoxazole (2)				
Amoxicilline-acide clavulanique (cystite)				
Amoxicilline-acide clavulanique (pyélonéphrite)				
Céfixime			(A)	
Céfotaxime, ceftriaxone			(A)	
Fluoroquinolones (ofloxacine, ciprofloxacine, lévofloxacine)				
Témocilline				
Céfoxitine				
Pipéracilline-tazobactam				
Ceftazidime				
Céfépime			(A)	
Aztréonam				
Amikacine, gentamicine				
Carbapénèmes (imipénème, ertapénème, méropénème)				(B)
Autres molécules (ex. nouvelles associations avec inhibiteurs)				(C)

## Rendu basé uniquement sur le profil de résistance de la souche

- cases oranges = molécules à rendre
- cases gris clair = molécules à masquer ... sauf si R = à rendre

## Souche sensible amox

- molécules adaptées pour TT documenté d’une “cystite”
- si pyélo, TT de relai documenté → amox (bactrim si allergie)

## Souche résistante amox

- démasquer amox-clavu (cystite/pyélo)

## Souche résistante amox-clavu et bactrim

- démasquer CG3 et FQ

# Tableau “générique” en l’absence de renseignements cliniques

	Sensible amoxicilline	Résistant amoxicilline	Résistant amoxicilline-acide clavulanique ET triméthoprim-sulfaméthoxazole	Résistant C3G ou BLSE
Amoxicilline				
Pivmécillinam (1)				
Fosfomycine-trométamol (1)				
Nitrofurantoïne (1)				
Triméthoprim (1) (2)				
Triméthoprim-sulfaméthoxazole (2)				
Amoxicilline-acide clavulanique (cystite)				
Amoxicilline-acide clavulanique (pyélonéphrite)				
Céfixime			(A)	
Céfotaxime, ceftriaxone			(A)	
Fluoroquinolones (ofloxacine, ciprofloxacine, lévofloxacine)				
Témocilline				
Céfoxitine				
Pipéracilline-tazobactam				
Ceftazidime				
Céfépime			(A)	
Aztréonam				
Amikacine, gentamicine				
Carbapénèmes (imipénème, ertapénème, méropénème)				(B)
Autres molécules (ex. nouvelles associations avec inhibiteurs)				(C)

## Rendu basé uniquement sur le profil de résistance de la souche

- cases oranges = molécules à rendre
- cases gris clair = molécules à masquer ... sauf si R = à rendre

## Souche sensible amox

- molécules adaptées pour TT documenté d’une “cystite”
- si pyélo, TT de relai documenté → amox (bactrim si allergie)

## Souche résistante amox

- démasquer amox-clavu (cystite/pyélo)

## Souche résistante amox-clavu et bactrim

- démasquer CG3 et FQ

## Souche résistante CG3 ou BLSE

- rendu de l’ATBg complet (avec règles pour carba/nvelles assos)

# Tableau “générique” en l’absence de renseignements cliniques

	Sensible amoxicilline	Résistant amoxicilline	Résistant amoxicilline-acide clavulanique ET triméthoprim-sulfaméthoxazole	Résistant C3G ou BLSE
Amoxicilline				
Pivmécillinam (1)				
Fosfomycine-trométamol (1)				
Nitrofurantoïne (1)				
Triméthoprim (1) (2)				
Triméthoprim-sulfaméthoxazole (2)				
<b>Amoxicilline-acide clavulanique (cystite)</b>				
<b>Amoxicilline-acide clavulanique (pyélonéphrite)</b>				
<b>Céfixime</b>				
<b>Céfotaxime, ceftriaxone</b>				
<b>Fluoroquinolones (ofloxacine, ciprofloxacin, lévofloxacine)</b>				
<b>Témocilline</b>				
<b>Céfoxitine</b>				
<b>Pipéracilline-tazobactam</b>				
<b>Ceftazidime</b>				
<b>Céfépime</b>				
<b>Aztréonam</b>				
<b>Amikacine, gentamicine</b>				
<b>Carbapénèmes (imipénème, ertapénème, méropénème)</b>				
<b>Autres molécules (ex. nouvelles associations avec inhibiteurs)</b>				

## Rendu basé uniquement sur le profil de résistance de la souche

- cases oranges = molécules à rendre
- cases gris clair = molécules à masquer ... sauf si R = à rendre

## Souche sensible amox

- molécules adaptées pour TT documenté d’une “cystite”
- si pyélo, TT de relai documenté → amox (bactrim si allergie)

## Souche résistante amox

- démasquer amox-clavu (cystite/pyélo)

## Souche résistante amox-clavu et bactrim

- démasquer CG3 et FQ

## Souche résistante CG3 ou BLSE

- rendu de l’ATBg complet (avec règles pour carba/nouvelles assos)

## Quel que soit le phénotype

- rendre les ATB catégorisés R “en plus” des ATB du rendu ciblé



# Tableau spécifique si diagnostic renseigné = “cystite”

	Au moins une de ces molécules de 1 <sup>re</sup> intention sensible (*)	Résistance aux molécules de 1 <sup>re</sup> intention	Résistance aux molécules de 1 <sup>re</sup> intention ET amoxicilline-acide clavulanique ET céfixime
Amoxicilline			
Pivmécillinam			
Fosfomycine-trométamol			
Nitrofurantoïne			
Triméthoprim (1)			
Triméthoprim-sulfaméthoxazole (1)			
Amoxicilline-acide clavulanique (cystite)			
Céfixime		(A)	
Céfotaxime, ceftriaxone			
Fluoroquinolones (ofloxacine, ciprofloxacine, lévofloxacine)			
Témocilline			
Céfoxitine			
Pipéracilline-tazobactam			
Ceftazidime			
Céfépime			
Aztréonam			
Amikacine, gentamicine			
Carbapénèmes (imipénème, értapénème, méropénème)			(B)
Autres molécules (ex. nouvelles associations avec inhibiteurs)			(C)

## Au moins 1 molécule de première intention S ou SFP

- adapté aux recos SPILF & HAS

## Toutes les molécules de première intention R

- démasquer amox-clavu et céfixime

## Souche R molécules 1<sup>re</sup> intention et amox-clavu et bactrim

- rendu de l'ATBg complet (sauf carba/nouvelles assos)

## Quel que soit le phénotype

- rendre les ATB catégorisés R “en plus” des ATB du rendu ciblé

# Tableau spécifique si diagnostic renseigné = “pyélo”

	Sensible amoxicilline	Résistant amoxicilline	Résistant amoxi-cilline-acide clavulanique ET triméthoprim-sulfaméthoxazole	Résistant C3G ou BLSE
Amoxicilline				
Triméthoprim-sulfaméthoxazole				
Amoxicilline-acide clavulanique (pyélonéphrite)				
Céfixime			(A)	
Céfotaxime et ceftriaxone			(A)	
Fluoroquinolones (ofloxacine, ciprofloxacine, lévofloxacine)				
Témocilline				
Céfoxitine				
Pipéracilline-tazobactam				
Ceftazidime				
Céfépime			(A)	
Aztréonam				
Amikacine gentamicine				
Carbapénèmes (imipénème, ertapénème, méropénème)				(B)
Autres molécules (ex. nouvelles associations avec inhibiteurs)				(C)

## Ne pas rendre les molécules à mauvaise diffusion tissulaire

- masquer mécillinam, nitrofurantoïne, fosfomycine et triméthoprim

## Souche sensible amox

- TT relai documenté molécule de choix = amox (bactrim si allergie)

## Souche résistante amox

- démasquer amox-clavu

## Souche résistante amox-clavu et bactrim

- démasquer CG3 et FQ

## Souche résistante CG3 ou BLSE

- rendu de l'ATBg complet (avec règles pour carba/nouvelles assos)

## Quel que soit le phénotype

- rendre les ATB catégorisés R “en plus” des ATB du rendu ciblé



**Masquage des molécules “cystites”**

# Commentaires à rajouter au compte rendu

## Cas de la situation sans renseignement clinique

La liste des molécules rendues correspond à un **antibiogramme « ciblé »** pour le traitement d'une **cystite ou d'une pyélonéphrite**, incluant les antibiotiques les plus **adaptés aux recommandations en vigueur** et privilégiant les antibiotiques à **faible impact écologique**. **La liste inclut également les antibiotiques testés et catégorisés « résistant »**. **L'antibiogramme complet reste disponible** sur demande auprès du laboratoire.

- infos générales ATBg ciblé

En cas de **cystite simple**, le traitement repose sur une **antibiothérapie probabiliste** et ne nécessite **pas la réalisation d'un ECBU**.

- cystite simple ECBU pas indiqué

Tout ECBU positif (leucocyturie et bactériurie) ne nécessite pas obligatoirement de traitement antibiotique : les **colonisations** (= absence de signes cliniques) ne doivent pas être traitées par antibiotiques, sauf à partir du 4<sup>e</sup> mois de grossesse ou avant un geste invasif sur les voies urinaires.

- infos sur colonisations

(1) L'indication des molécules suivantes est limitée au traitement des cystites : **pivmécillinam, nitrofurantoïne, fosfomycine-trométamol et triméthoprime**.

- molécules non adaptées si pyélo

(2) Si le triméthoprime-sulfaméthoxazole est envisagé pour le traitement d'une cystite, privilégier le triméthoprime seul en l'absence de résistance, en raison d'un risque moindre d'effets secondaires.

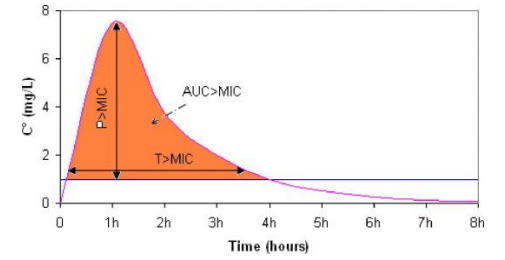
- infos spé trim & trim-sulfa

Il est rappelé que la prescription doit tenir compte des recommandations en vigueur et de l'analyse bénéfique/risque en fonction des dernières données scientifiques et des alertes ANSM.

- rappel règles "juste prescription"



Dans le reste de l'actu





## Highlights

- Gastroenteritis is most often viral in origin and Rotavirus and Norovirus most frequently implicated in young children.
- Very few bacterial causes require antibiotic treatment, apart from shigellosis, severe forms of salmonellosis and a few Campylobacter sp. infections.
- The development of antibiotic resistance in Salmonella sp., Shigella sp. and Campylobacter sp. is a cause for concern worldwide, limiting therapeutic options.
- Azithromycin is preferentially used to treat infections with Shigella sp. or Campylobacter sp.
- Empirical treatments, without bacterial identification, are not indicated except in cases of severe sepsis or in subjects at risk (e.g., sickle-cell diseases).



## Highlights

- Lower respiratory tract infections (LRTI) encompass a wide range of clinical syndromes, prominently including bronchiolitis, bronchitis and pneumonia.
- LRTIs are the second leading cause of antibiotic prescriptions. The vast majority are due to (or triggered by) viruses and are self-limited diseases.
- Pneumonia in children is responsible for significant morbidity and mortality worldwide.
- One of the main difficulties consists in diagnosing pneumonia in febrile children on the basis of anamnesis, clinical examination and (if necessary) complementary testing by means of chest X-ray or thoracic ultrasound; biological markers are particularly important.
- The therapeutic choices proposed in this article are in full compliance with the previously published French recommendations.



## Highlights

- Urinary tract infections are the most frequently proven bacterial infections in pediatrics.
- Except in rare situations (newborns, neutropenia, sepsis), a positive urine dipstick for leukocytes and/or nitrites should precede a urine cytobacteriological examination and any antibiotic therapy.
- Escherichia coli is, by far, the main bacterial species implicated: Extended spectrum  $\beta$ -lactamase strains represent 5–10%.
- Even in the case of ESBL E. coli febrile urinary tract infections, avoid prescribing penems, preferring amikacin as initial treatment.
- Relay oral treatment is chosen according to strain sensitivity; the combination of clavulanate and cefixime offers a new opportunity.



# INFECTIOLOGIE.com



- Pneumonies/BPCO: Mise au point SPILF/SPLF/AFFSAPS 2010 **(en cours de révision)**
- Pied diabétique texte court - texte long SPILF 2006 **(en cours de révision)**
- Infections sexuellement transmissibles SFD 2016 **(en cours de révision)**
- Endocardite (recos européennes, en anglais): version PDF - version HTML ESC 2015
  - A utiliser avec précautions: CF "diaporama du groupe recommandations de la SPILF **(en cours de révision)**
- Antibioprophylaxie chirurgicale SFAR 2018 **(en cours de révision)**
- Préparation et administration des antibiotiques par voie injectable mmi 2016 **(en cours de révision)**
- Prise en charge initiale des états septiques graves multi sociétés 2007 (obsolète) **(en cours de révision)**
- Prise en charge du VIH – Recommandations du groupe d'experts 2019 **(en cours de révision)**



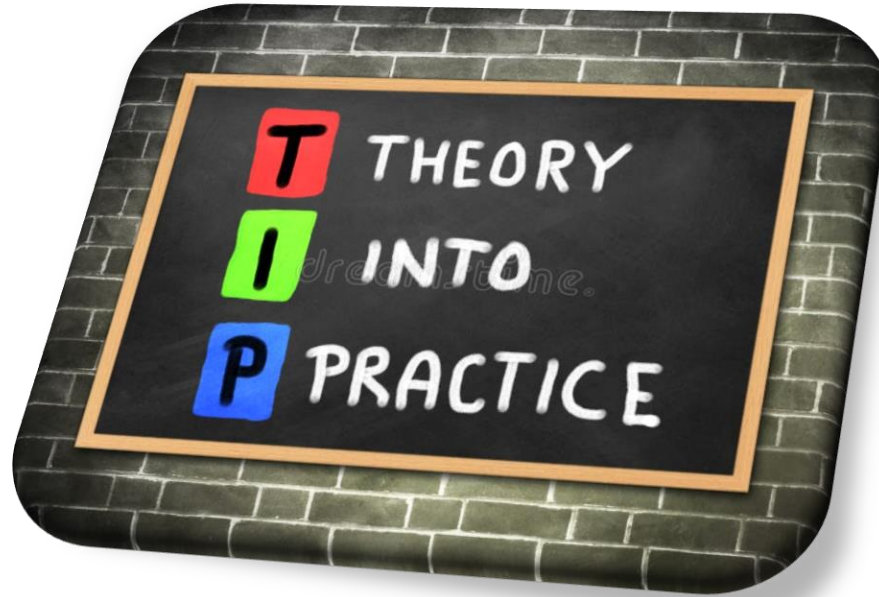
<https://www.infectiologie.com/fr/recommandations.html>



**EVERY DAY MATTERS.®**



**HAS**



**10j ?**



**Péni-Fast <3 = test PO**



# MERCI

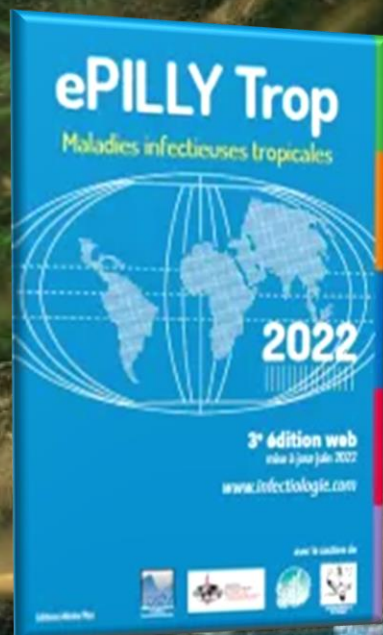


ILS SONT  
PRÉCIEUX,  
UTILISONS-LES  
MIEUX.



**BECOME AN  
ANTIBIOTIC GUARDIAN**

Keep Antibiotics Working



<https://www.infectiologie.com/fr/actualites/epilly-trop-2022> -n.html

**Bonus**





Lancet Infect Dis 2022;  
22: 390-400

# The clinical and microbiological efficacy of temocillin versus cefotaxime in adults with febrile urinary tract infection, and its effects on the intestinal microbiota: a randomised multicentre clinical trial in Sweden

Charlotta Edlund, Anders Ternhag, Gunilla Skoog Ståhlgren, Petra Edquist, Åse Östhölm Balkhed, Simon Athlin, Emeli Månsson, Maria Tempé, Jakob Bergström, Christian G Giske, Håkan Hanberger, on behalf of the Temocillin Study Group\*

## Problématique

- **AntibioRésistance** = pandémie silencieuse = 5500 morts en France en 2015, 33 000 en Eu ; 1,27 millions en 2019 dans le monde
- **IU fébriles infections fréquentes**
- **E.coli ++**
- **Inf° invasives à E.Coli C3G-R** en Suède= 7,6% ; en Fr en 2021 = 8,3% \*
- **Témocilline** : pas d'action anti-anaérobie, ni gram+, ni pyo (microbiote) et efficace sur majorité Entérobactéries C3G-R (BLSE et AmpC)

## Objectif :

Comparaison de l'impact écologique (colonisation à EB C3G-R ou à C.difficile) de la témocilline vs céfotaxime sur le microbiote digestif des adultes traités en probabiliste pour une IU fébrile

\* Mission nationale Spares



# The clinical and microbiological efficacy of temocillin versus cefotaxime in adults with febrile urinary tract infection, and its effects on the intestinal microbiota: a randomised multicentre clinical trial in Sweden

Charlotta Edlund, Anders Ternhag, Gunilla Skoog Ståhlgren, Petra Edquist, Åse Östholm Balkhed, Simon Athlin, Emeli Månsson, Maria Tempé, Jakob Bergström, Christian G Giske, Håkan Hanberger, on behalf of the Temocillin Study Group\*

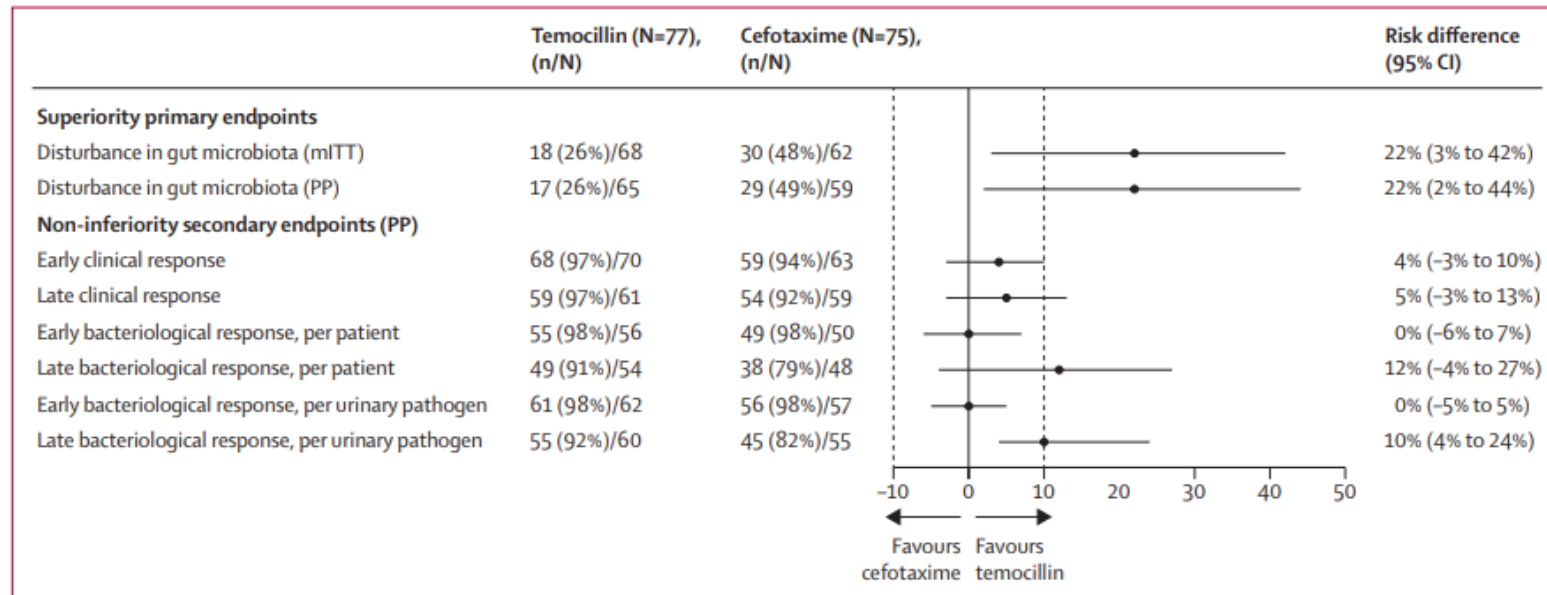
❑ Etude randomisée multicentrique de supériorité en ouvert dans 12 hôpitaux suédois (05/2016-> 07/2019)

- Témocilline 2g/8h vs Céfotaxime 1 à 2g/8h
- **Principaux critères de non inclusion:** antibiothérapie préalable dans le mois précédent (sauf pivmécillinam et nitrofurantoïne), une insuffisance rénale chronique et un portage connu d'E.BLSE
- **Après 3 j d' ATB IV**, les patients ayant une réponse clinique favorable, **relais oral** par ciprofloxacine, une C3G orale ou le cotrimoxazole
- Durée totale d'antibiothérapie de 7 à 14 j (homme ou bactériémie présente) .

❑ Critère principal de jugement composite:

- **impact sur le microbiote digestif après 3 j d' ATB IV et avant le relais oral** = colonisation rectale par des Enterobacterales de sensibilité diminuée aux C3G et/ou par du *Clostridioides difficile* toxigène (rectal swab at baseline + J3 avant le relais PO + J7-J10 post ATB)

- **152 patients** ont été inclus (témocilline n = 77, céfotaxime n = 75), dont 46% d'hommes, majoritairement infectés par des souches d'*E. coli* (69,7%).
- Après 3j d' ATB IV, la majorité recevait ensuite un **relais PO (87,9%)** principalement par la ciprofloxacine (77,7%)
- **Critère principal de jugement après J3 : supériorité démontrée de la témocilline** (colonisation 18/68, 26%) par rapport au céfotaxime (colonisation 30/62, 48%) soit une différence de 22% (IC95% -42% à -3%).
- C'est la **colonisation à Enterobacterales dont les C3G-R** qui fait la différence, le nombre de colonisations à *C. difficile* étant faible (4 au total). Et moins de colonisation à *Candida Non Albicans*
- Efficacité élevée et comparable en termes de réponse clinique et d'éradication microbiologique
- Effet secondaire équivalent dans les 2 groupes (troubles digestifs modérés)



**Figure 2: Forest plot of primary and major secondary endpoints**

Disturbance in gut microbiota was defined as colonisation with Enterobacterales with reduced susceptibility to third-generation cephalosporins or with toxin-positive *Clostridioides difficile* at the end of intravenous treatment. 95% CIs calculated using  $\chi^2$  with Yates' correction. Early response—after 3 days of study treatment. Late

## ❑ **CONCLUSION IU fébrile:**

Témocilline en probabiliste dans les IU fébriles

✓ efficacité clinique et microbiologique similaire

✓ impact écologique à J3 moins délétère que le céfotaxime

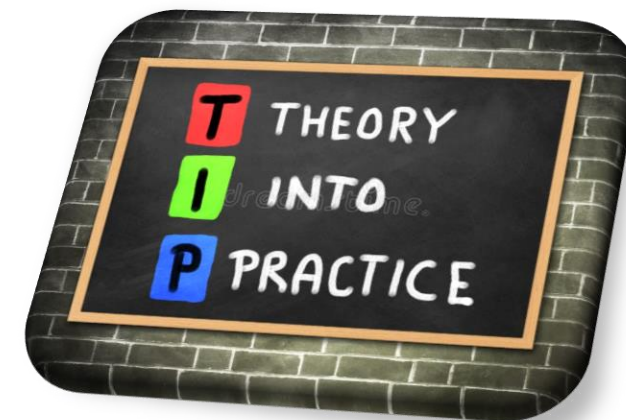
## ❑ **Extrapolation pratique en 2023 ?**

IU fébriles communautaires hospitalisées en France:

En probabiliste Témocilline IV 6g/j (IVSE) puis relais PO avec ATB à moindre impact éco chaque fois que possible ( SXT-TMP chez l'homme?)

→ **Lutter contre émergence antibiorésistance « sans » l'entretenir**

**Nb** : épargne des carbapénèmes également si eg E.BLSE



## **Oral levofloxacin: population pharmacokinetics model and pharmacodynamics study in bone and joint infections**

Etienne Canoui<sup>1,2,3\*</sup>, Solen Kerneis<sup>2,3,4</sup>, Philippe Morand<sup>1,3,5</sup>, Maya Enser<sup>3,6</sup>, Rémy Gauzit<sup>2,3</sup>, Luc Eyrolle<sup>3,6</sup>, Philippe Leclerc<sup>3,7</sup>, Adrien Contejean <sup>1,2</sup>, Yi Zheng<sup>8,9</sup>, Philippe Anract<sup>1,3,7</sup>, Deborah Hirt<sup>1,8,9</sup>, Jean Marc Treluyer<sup>1,8,9</sup>, Naim Bouazza<sup>1,8,9</sup> and Sihem Benaboud<sup>1,8,9,10,11</sup>

### **□ CONTEXTE:**

- Lévoﬂoxacine : Large spectre; PO; excellent paramètres PK/PD
- Recommandation EUCAST/SFM 2020 : Forte posologie de Lévoﬂoxacine (500mgx2/j) pour traiter les infections à Staph et Strepto

### **□ PROBLEMATIQUE:**

- Quelle Posologie vraiment nécessaire pour atteindre la cible PK/PD dans les IOA?
- Cible fixée =  $AUC/MIC > 100$



## ☐ METODOLOGIE:

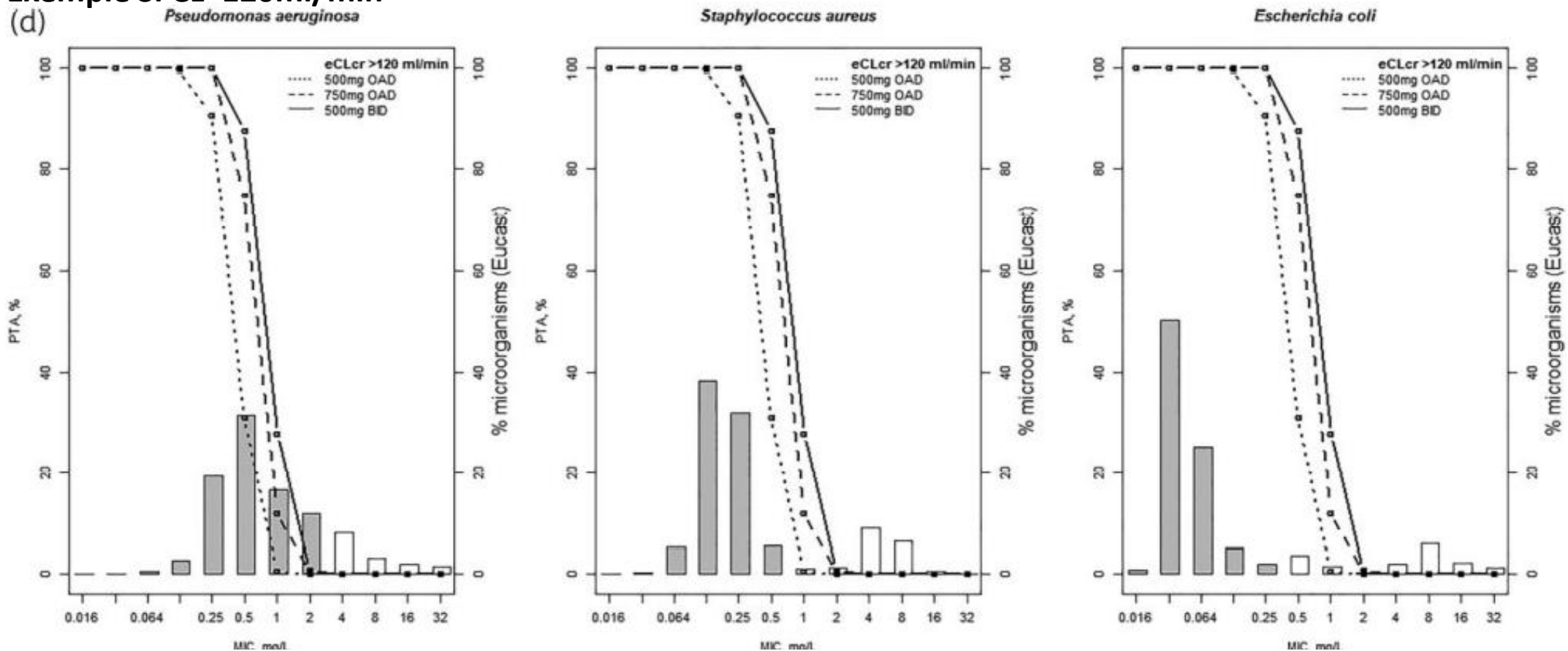
- Etude monocentrique Fr ( Cochin ) Sous Groupe d' OptiPOP (recueil 2015-2019)
- Dosages de lévoflo chez 102 patients (199 dosages).  
Analyse sous-groupe de malades ayant des IOA (n=32 → IPD= 15; Arthrite native = 7; IOA sur matériel= 6)
- Modélisation PK/PD par Simulation Monte Carlo

## ☐ RESULTATS

- Les principaux paramètres influant sur la PK de la lévofloxacin étaient **l'âge et la fonction rénale** (*concordance Eloy & al Antibiotics 2020*)
- Il n'a pas été trouvé de relation entre PK et évolution clinique chez les malades avec IOA  
→ Explications possibles : fortes posologies pour la plupart des patients (500mgx2/J) et manque de puissance ++

# Exemple Si CL>120ml/min

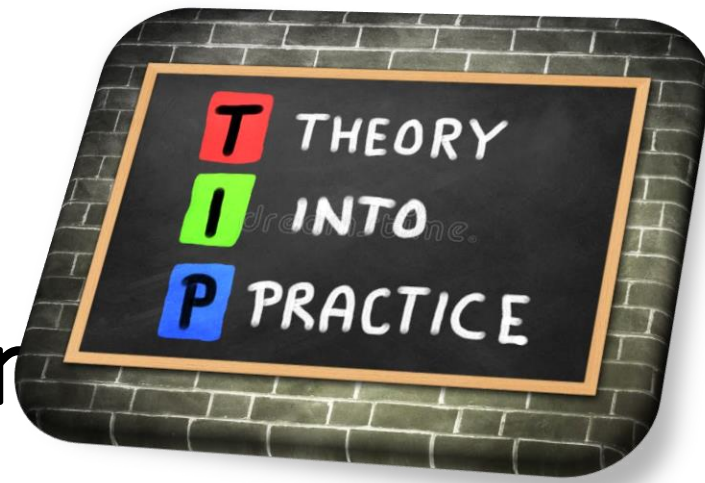
(d)



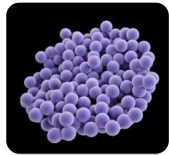
**Figure 2.** PTA (PK/PD target: AUC/MIC >100) versus MIC according to three different oral regimens of levofloxacin (500 q24h, 750 q24h, 500 q12h) in four renal function categories [30–60 mL/min (a), 60–90 mL/min (b), 90–120 mL/min (c) and >120 mL/min (d)]. EUCAST MIC distribution for *P. aeruginosa*, *S. aureus* and *E. coli* are overlaid on each PTA. The grey areas correspond to the epidemiological cut-off value (ECOFF) distribution for each bacteria.

Posologies optimales proposées	Doses pour atteindre AUC/CMI > 100			
	Fct rénale 30-60 mL/mn	Fct rénale 60-90 mL/mn	Fct rénale 90-120 mL/mn	Fct rénale >120 mL/mn
Enterobacterales	500mg/24h	500mg/24h	750mg/24h	750mg/24h
<i>Staphylococcus spp</i>	500mg/24h	750mg/24h	750mg/24h	500mg/12h

*P.Aeruginosa* : Importance de déterminer la CMI si utilisation levoflo et de la doser Car risque de ne pas atteindre la cible PK/PD



## ❑ CONCLUSION pour la pratique en



➤ **IOA à Staph:** possibilité de ttt avec poso < à 500mg x 2/j si CI <120ml/min



➤ **IOA à EB:** pas de nécessité de posologie > 750mg x 1/j (observance & EII)

➤ **IOA à Pyo:** Levofloxaciné que si CMI basse et TDM possible

*Open Forum Infectious Diseases*

**MAJOR ARTICLE**

**High Dose Cefepime Versus Carbapenems for Bacteremia  
Caused by Enterobacterales with Moderate to High Risk of  
Clinically Significant ampc  $\beta$ -lactamase Production**

Ashlan J. Kunz Coyne<sup>1,2</sup>, Amer El Ghali<sup>1,2</sup>, Kristen Lucas<sup>1,2</sup>, Paige Witucki<sup>2</sup>, Nicholas Rebold<sup>1,2\*</sup>, Dana J. Holger<sup>1,2\*\*</sup>, Michael P. Veve<sup>1,3</sup>, Michael J. Rybak<sup>4,5</sup>

# Recommandations pour le traitement des EB à risque élevé ou modéré d'inductibilité de leur Amp-C chromosomique (8-40%)

*Enterobacter cloacae*, *Klebsiella* (ex *Enterobacter*) *aerogenes*, *Citrobacter freundii*

- **IDSA Mars 2022**
  - Céfépime suggéré si **CMI  $\leq 2$  mg/L**
  - Meropénème recommandé si CMI céfépime  $\geq 4$ mg/L
- **ESCMID Avril 2022**
  - **Pas de céfépime si BSLE**, même si sensible
  - Pas de recommandation spécifique aux EC3-HR (manque de preuves)
- **Positionnement de la SPILF Septembre 2022**
  - Imipénème ou méropénème si infection grave
  - Céfépime si pas de BLSE,
  - pas de C3G,
  - Piper-Tazo n'est pas le choix préférentiel : non recommandé (car données contradictoires pour l'instant)

CMI	0,5	1	2	4	8	16
<b>CLSI</b>	S	S	S	I	I	R
<b>Reco IDSA UTI</b>	S	S	S	R	R	R
<b>Reco IDSA non UTI</b>	SFP	SFP	SFP	R	R	R
<b>EUCAST</b>	S	SFP	SFP	SFP	R	R

**MAJOR ARTICLE**

**High Dose Cefepime Versus Carbapenems for Bacteremia Caused by Enterobacterales with Moderate to High Risk of Clinically Significant ampc  $\beta$ -lactamase Production**

Ashlan J. Kunz Coyne<sup>1,2</sup>, Amer El Ghali<sup>1,2</sup>, Kristen Lucas<sup>1,2</sup>, Paige Witucki<sup>2</sup>, Nicholas Rebold<sup>1,2\*</sup>, Dana J. Holger<sup>1,2\*\*</sup>, Michael P. Veve<sup>1,3</sup>, Michael J. Rybak<sup>1,4,5</sup>

**Etude rétrospective USA :**

- **315** patients, 169 traité définitivement par céfépime (forte dose: 2g/8h dont 66% étendue), 146 par carbapénème (méropénem 1-2g/8h n=56 ou ertapénem 1g/j n=90)
- Pour une **bactériémie à *E. cloacae*, *K. aerogenes* ou *C. freundii*** = EB à risque élevé ou modéré d'inductibilité de leur Amp-C chromosomique (8-40%)

✓ **Pas de différence significative de mortalité à 30 jours :**

Céfépime 18.9% vs 17.1% carba risque relatif ajusté 1,45 [0,79-2,14]

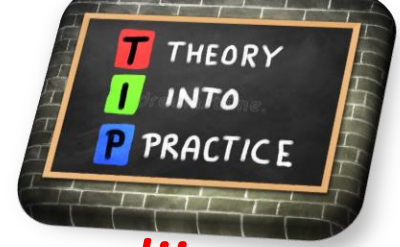
→ Y compris pour les **souches « I »** (CLSI 4 ≤ CMI ≤8) : céfépime 6/48 (12.5%) vs carba 10/50 (19.6%) 1,19 [0,52-1,77]

✓ **FdR de mortalité = infection avec EB C3G-R : 1,32 [ 1,33-1,59]** (et aussi infection profonde et Pittscore >4)

✓ **Facteur protecteur de la mortalité = perfusion prolongée (0,67 [0,40-0,89])**

**En faveur d'une équivalence entre carbapénèmes et céfépime chez les patients avec une CMI céfépime ≤ 8 mg/L (S ou I CLSI)**

# En PRATIQUE CLINIQUE en 2023



## ❑ *Enterobacter cloacae, Klebsiella aerogenes et Citrobacter freundii*

(Haut risque d'induction de l' *ampC* chromosomique)

❌ C3G (céfotaxime, ceftriaxone, ceftazidime)

❌ Piper-Tazo (sauf si rendue S avec  $CMI \leq 8$  (mesure CMI systématique en microdilution en plaque si infection autre qu'urinaire ou biliaire) ET infection contrôlée non grave ET à FORTE POSO (ex 16g/J) ET en perfusion **CONTINUE**, avis infectiologue recommandé)

✓ Céfépime si  $CMI \leq 4$  et pas de BLSE

FORTE POSOLOGIE (ex: 6g/j) ET chaque fois que possible en perfusion **CONTINUE** (après dose de charge)

✓ Carbapénèmes (Imipénème/Méropénème)

❑ *Si infection GRAVE à EB Résistante aux C3G<sub>(1)</sub> → 1<sup>ère</sup> intention = Carbapénèmes puis désescalade fonction de la situation clinique et des règles ci-dessus (+ optimisation PK/PD & drainage chaque fois que possible)*