Infections : accélérer le virage ambulatoire

Benedikt Huttner

Hervé Spechbach

Conflits d’intérêt

Vignette 1: Homme, 62 ans

- Pas d'antécédents particuliers
- Dysurie, algurie depuis 3 jours
- Etat fébrile à 39°C & frissons, normotendu, normocarde
- Toucher rectal s.p.
- Début d'un traitement empirique par Ceftriaxone 2g iv
- A 48h du bilan
  - CRP 109 mg/l, Lc 11.2 G/l
  - Hémocultures *E. coli* multisensible

Vignette 1: Homme, 62 ans

- Quel traitement proposez-vous ?
  - Continuer ceftriaxone IV en OPAT
  - Hospitalisation pour amoxicilline IV
  - Amoxcilline IV perfusion continue en OPAT
  - Switch à amoxicilline PO
  - Switch à ciprofloxacine PO
  - Switch à cotrimoxazole PO

Traitement per os

Avantages potentiels du traitement antimicrobien oral

- Réduction du risque d'infection associé aux accès vasculaires
- Économies de coûts (y compris les « coûts d'opportunité » liés à l'administration iv)
- Réduction de la durée de séjour

Faible qualité des preuves mais bonne validité apparente

Systematic review: 18 studies from 13 countries
- 12 multicenter studies
- 13 RCTs
- Diverse patient populations
- Generally low quality of evidence
  - small sample size & serious risk of bias

La "pensée magique" en médecine

- Les antibiotiques par voie intraveineuse sont «plus forts»

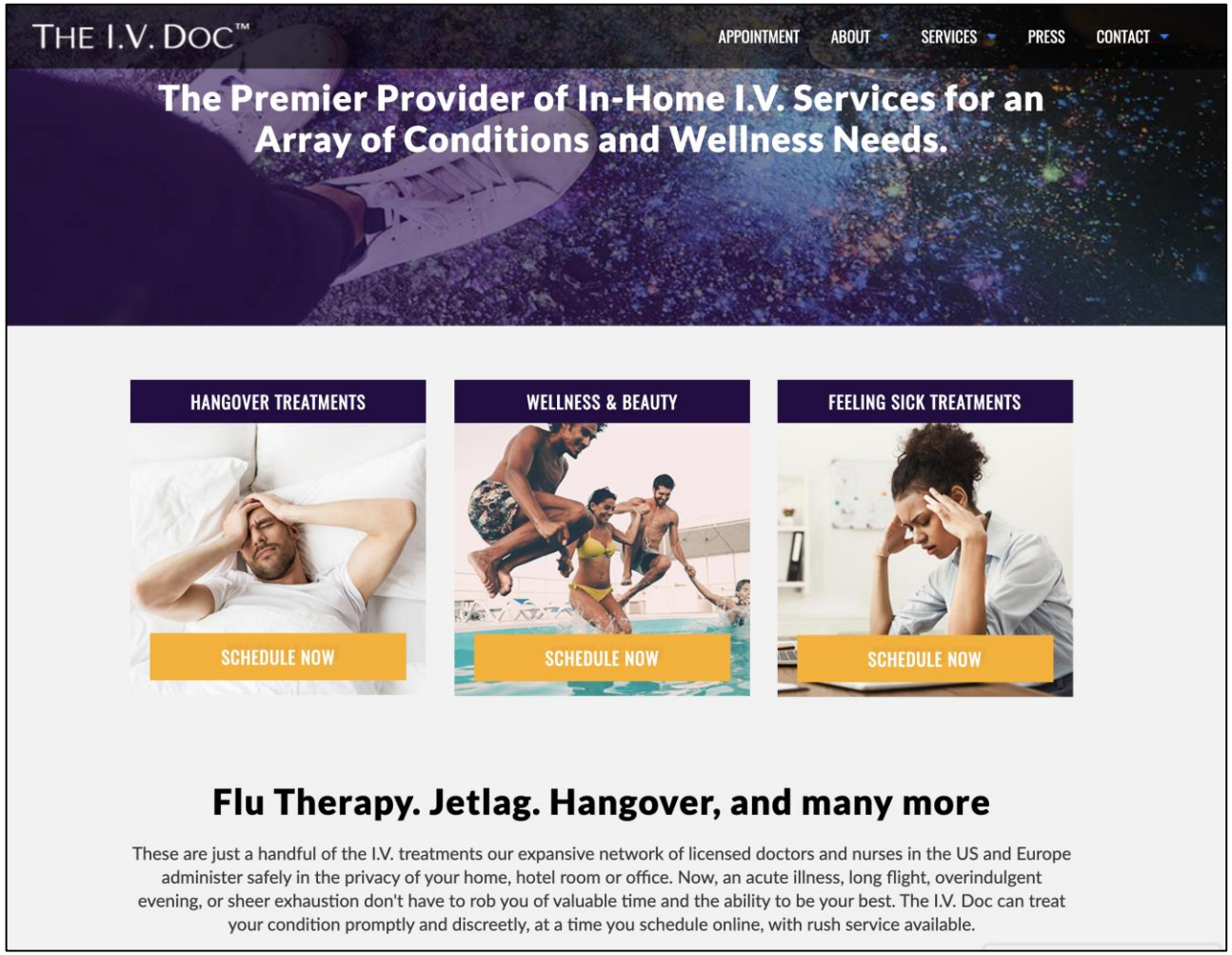
- *«les antibiotiques intraveineux sont perçus comme plus puissants et ayant* ***des qualités mythiques importantes,*** *dont les participants ont reconnu qu'elles n'étaient pas nécessairement fondées sur des preuves»*

Broom et al. J Antimicrob Chemother 2016; 71: 2295 –2299.

A Life Upended After an IV Glucose Treatment Popular Among Asian Immigrants

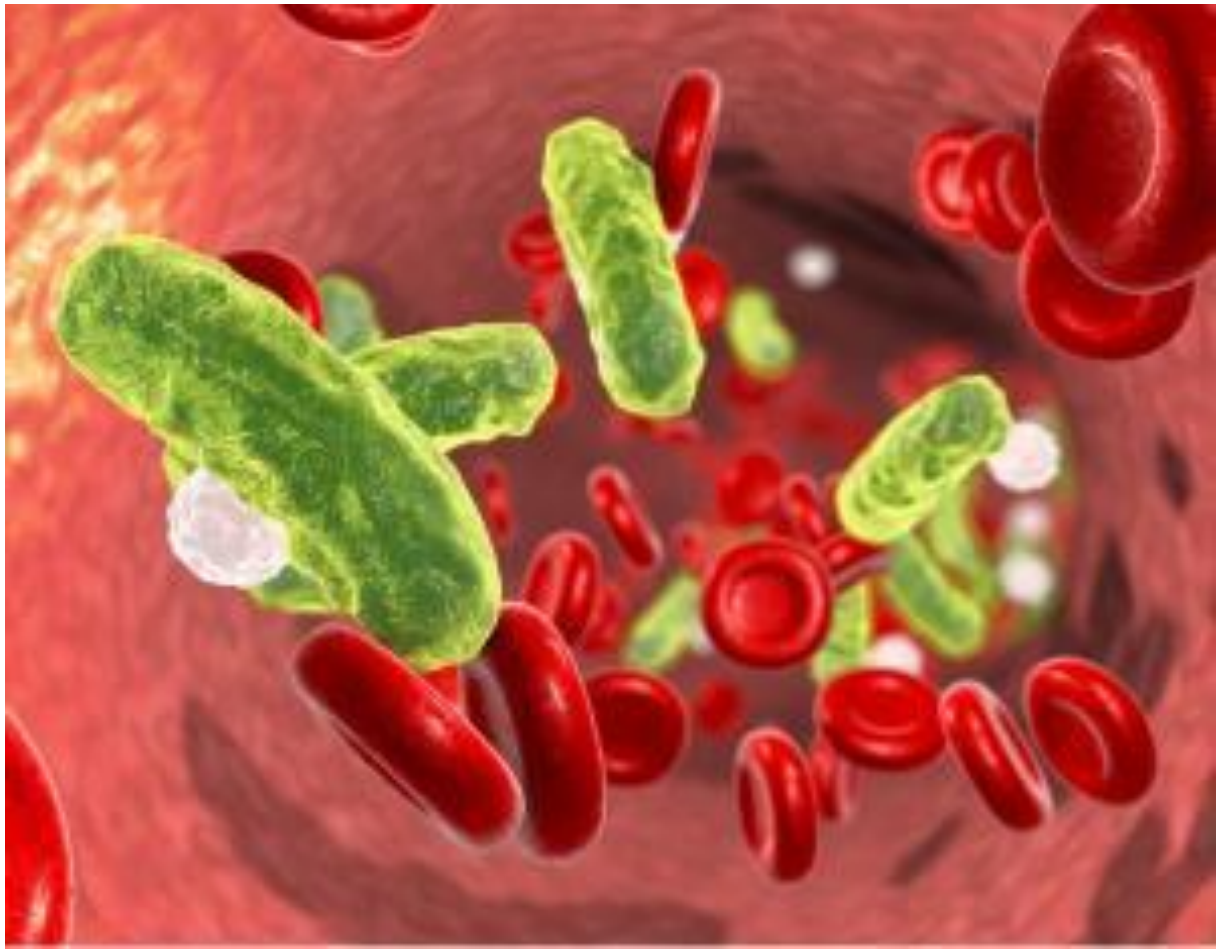
Myung Hwa Jang at the National Rehabilitation Center in Seoul, South Korea. Ms. Jang's legs were partially amputated after an infection she attributes to a glucose injection. Jean Chung for The New York Times

nytimes.com/2015/03/21



https://www.theivdoc.com/

Mais le patient dans la vignette avait une bactériémie!



Are oral antibiotics as ”strong” as intravenous antibiotics for bacteremia due to Enterobacteriaceae?

Research

JAMA Internal Medicine | Original Investigation | LESS IS MORE

Association of 30-Day Mortality With Oral Step-Down vs Continued Intravenous Therapy in Patients Hospitalized With Enterobacteriaceae Bacteremia

Pranita D. Tamma, MD, MHS; Anna T. Conley, BA; Sara E. Cosgrove, MD, MS; Anthony D. Harris, MD, MPH; Ebbing Lautenbach, MD, MPH, MSCE; Joe Amoah, MD; Edina Avdic, PharmD, MBA; Pam Tolomeo, MPH; Jacqueleen Wise, BA; Sonia Subudhi, BA; Jennifer H. Han, MD, MSCE; for the Antibacterial Resistance Leadership Group

Association of 30-Day Mortality With Oral Step-Down vs Continued Intravenous Therapy in Patients Hospitalized With Enterobacteriaceae Bacteremia

STUDY TYPE	RETROSPECTIVE COHORT STUDY
Population	• Adult hospitalized patients with • monomicrobial Enterobacteriaceae* bacteremia
Intervention	• Oral step-down therapy by day 5 of treatment
Control	• IV therapy for entire course**
Outcome	• 30-day all-cause mortality • 30-day recurrent bloodstream infection • with the same organism • Duration of hospitalization (from day 1 of bacteremia)
Setting	• Three US tertiary care centers • Baltimore (2x), Philadelphia • 2008-2014

*

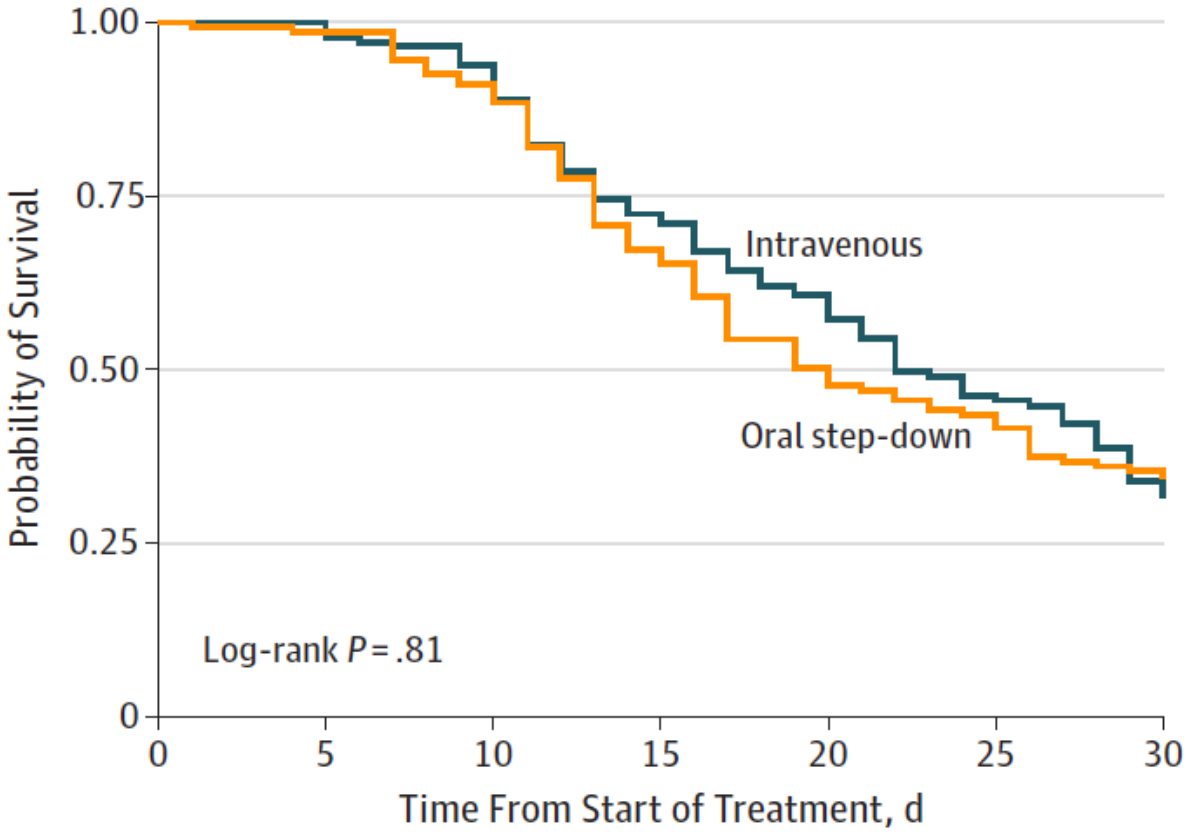
Citrobacter species
Enterobacter species
Escherichia coli
Klebsiella species
Proteus mirabilis
Serratia marcescens

**

Had to be candidates for oral step-down therapy

Patients with oral stepdown after day 5 or oral treatment from the beginning excluded

Figure 3. Probability of 30-Day Survival in the Propensity Score–Matched Cohort



No. at risk

Intravenous	739	739	730	699	682	661	640
Oral step-down	739	739	726	691	666	656	642

30-day mortality

- Oral step-down group : 97 deaths (13.1%)
- IV group: 99 deaths (13.4%)
- **HR 1.03 (95% CI 0.82-1.30)**

Recurrent bacteremia

- Oral step-down group : 6 episodes (0.8%)
- IV group: 4 episodes (0.5 %)
- **HR 0.82 (95% CI 0.33-2.01)**

Median time to hospital discharge

- Oral step-down group : 5 days (IQR 3-8)
- IV group: 7 days (IQR 4-14 days)
- **HR 0.98 (95% CI 0.97-1.00)**

Antibiotiques avec excellente biodisponibilité

Antibiotiques

- Cotrimoxazole
- Clindamycine
- Doxycycline
- Fluoroquinolones (sauf norfloxacine)
- Linézolide
- Macrolides
- Métronidazole
- Rifampicine

Antifongiques

- Fluconazole
- Isavuconazole
- Posaconazole
- Voriconazole

CAVE:

- Bon fonctionnement du tractus gastro-intestinal nécessaire
- Interactions (p.ex. éviter prise concomitante de Mg++, Ca++ et quinolones)

Vignette 1 – conclusions

Homme, 62 ans avec infection urinaire bactériémique à *E. coli*

- Un switch rapide per os est enivsageable
  - Si bonne adhérence au traitement
  - Si pas d'obstruction des voies urinaires
  - Si bon fonctionnement du tractus gastrointestinal
  - Si antibiotiques avec bonne bidosiponibilité et pénétration urinaire / prostatique

- **Durée de traitement**
  - Peu d'évidence
  - 14 jours si prostatite pas exclue, autrement 7 jours probablement suffisants

Vignette 2: Patiente de 63 ans

- Genou gauche rouge, chaud, douloureuse
  - pas de traumatisme.
  - blessure à l'orteil gauche il y a quelques semaines
  - pas d'antécédents particuliers
- Aux urgences: ponction compatible avec arthrite septique
  - Lc 135'000/mcl
  - Absence de cristaux
  - Présence de cocci Gram+ en amas à la microscopie

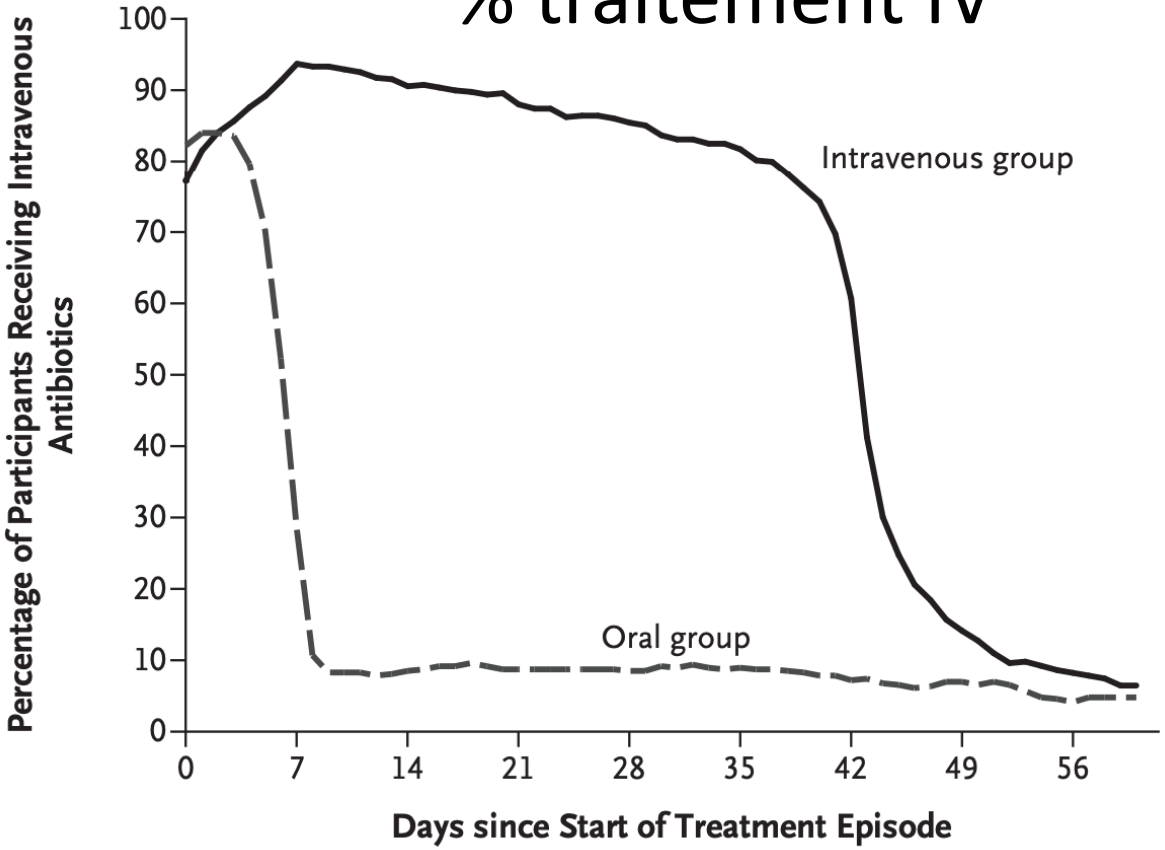
Vignette 2: Patiente de 63 ans

- Vous débutez un traitement empirique IV (céfuroxime 1.5g/8h) après la ponction et les hémocultures
  - Lavage et arthroplastie
  - Les hémocultures sont négatives (avant antibiotiques)
  - ETT sans signes d'endocardite
  - Culture ponction: MSSA multisensible

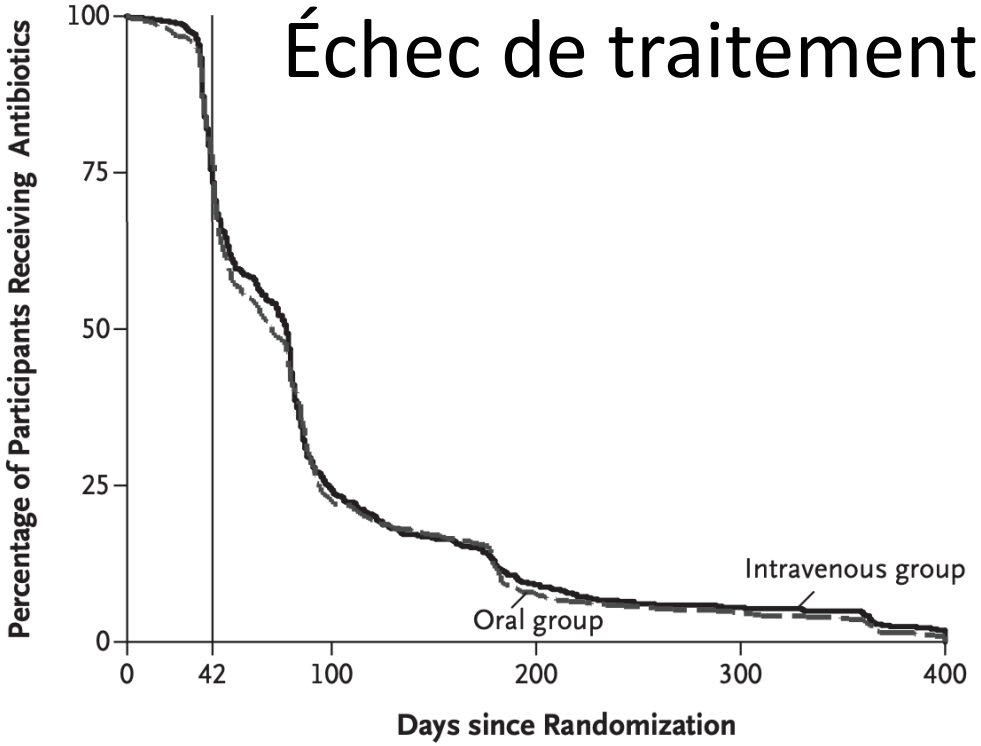
- Quelle durée totale de traitement est-ce que vous proposez?
  - 2 semaines
  - 3 semaines
  - 4 semaines
  - 6 semaines
- Dont IV?
  - 2 semaines
  - 3 semaines
  - 4 semaines
  - 6 semaines

Oral versus Intravenous Antibiotics for Bone and Joint Infection

% traitement IV



Échec de traitement



No. at Risk						
Intravenous group	523	395	129	48	29	10
Oral group	526	410	120	41	25	5

Li HK, et al. N Engl J Med 2019.

Durée de traitement en cas d'arthrite septique

- Peu d'évidence solide dans la littérature
- Durée dépend de
  - Type du germe
  - Profil de résistantce (possibilité d'utiliser des antibiotiques avec bonne biodisponibilité comme quinolones)
  - Bactériémie / endocardite
  - Comborbidités (immmunosuppression)
- "Old school": six semaines (dont au moins 2 iv)
- "New school": trois semaines (avec switch rapide per os)

Vignette 2 - conclusions

Patiente de 63 ans avec arthrite septique à MSSA

- Une durée de traitement de 3 à 4 semaines semble raisonnable
  - Si pas de bactériémie / endocardite
  - Si prise en charge chirurgicale adéquate

- Un switch rapide per os après quelques jours est enivsageable
  - Si bonne adhérence au traitement
  - Si bon fonctionnement du tractus gastrointestinal
  - Si antibiotiques avec bonne bidosiponibilité et pénétration dans les tissus

Vignette 3: Homme de 32 ans

- Toxicomanie iv active
  - Consulte régulièrement pour des complications infectieuses en lien avec l'injection

- Problème actuel
  - Baisse d'état général progressive
  - Etat subfébrile fluctuant avec frissons.
  - Status: 39°C, frissons, nouveau souffle éjectionnel au foyer aortique
  - ETT: végétations sur la valve aortique
  - Le patient ne veut pas rester à l'hôpital.

Vignette 3: Homme de 32 ans

A. Antibiotique po ?
B. Antibiotique IV au domicile (OPAT) ?
C. Antibiotiques IV et changement rapide vers un antibiotique oral ?
D. Une forme d'antibiotique dépôt?

Traitement oral d'endocardite
Recommandations ESC 2025

- "Alternatively, when conventional i.v. route therapy is not possible, **right-sided *S. aureus*** IE in IVDAs may also be treated with oral ciprofloxacin [750 mg bis in die (b.i.d.)] plus rifampicin (300 mg b.i.d.) provided that the strain is fully **susceptible to both drugs**, the case is **uncomplicated** and **patient adherence is** monitored carefully."

Habib G, et al. Eur Heart J 2015.

Une seule étude randomisée avec des limitations majeures (unblinded, underpowered)

Demographic Data for All Subjects with Sustained Staphylococcal Bacteremia

	Oral Therapy (n = 45)	Intravenous Therapy (n = 48)
Age (years, mean ± SD)	35.0 ± 7.1	35.4 ± 7.0
Percent male	47.8	62.5
Percent African-American	93.3	91.7
HIV positive	32 (71.1%)	31 (64.6%)
HIV negative	8 (17.8%)	14 (29.2%)
HIV indeterminate	2 (4.4%)	0
HIV unknown	3 (6.7%)	3 (6.3%)
Bacteremia with		
S. aureus	44	43
Oxacillin resistant	2	3
Coagulase-negative staphylococci	1	5

Efficacy of Oral Versus Parenteral Antibiotics

	Oral	Intravenous
a. Bacteriologic evaluation of outcome		
Cured	18	22
Failed	1	3($P = 0.6$)
b. Combined bacteriologic and projected clinical evaluations of outcome		
Cured	26	30
Failed	3	3($P = 0.9$)

Traitement per os des endocardites

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 JANUARY 31, 2019 VOL. 380 NO. 5

Partial Oral versus Intravenous Antibiotic Treatment of Endocarditis

Kasper Iversen, M.D., D.M.Sc., Nikolaj Ihlemann, M.D., Ph.D., Sabine U. Gill, M.D., Ph.D., Trine Madsen, M.D., Ph.D., Hanne Elming, M.D., Ph.D., Kaare T. Jensen, M.D., Ph.D., Niels E. Bruun, M.D., D.M.Sc., Dan E. Høfsten, M.D., Ph.D., Kurt Fursted, M.D., D.M.Sc., Jens J. Christensen, M.D., D.M.Sc., Martin Schultz, M.D., Christine F. Klein, M.D., Emil L. Fosbøll, M.D., Ph.D., Flemming Rosenvinge, M.D., Henrik C. Schønheyder, M.D., D.M.Sc., Lars Køber, M.D., D.M.Sc., Christian Torp-Pedersen, M.D., D.M.Sc., Jannik Helweg-Larsen, M.D., D.M.Sc., Niels Tønder, M.D., D.M.Sc., Claus Moser, M.D., Ph.D., and Henning Bundgaard, M.D., D.M.Sc.

Traitement per os des endocardites

- Au moins 10 jours de traitement IV
- Endocardite gauche
  - *Streptococcus* spp., *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, staphylocoques à coagulase négative

Component	Intravenous Treatment (N=199)	Oral Treatment (N=201)	Difference	Hazard Ratio (95% CI)
	number (percent)		*percentage points (95% CI)*	
All-cause mortality	13 (6.5)	7 (3.5)	3.0 (–1.4 to 7.7)	0.53 (0.21 to 1.32)
Unplanned cardiac surgery	6 (3.0)	6 (3.0)	0 (–3.3 to 3.4)	0.99 (0.32 to 3.07)
Embolic event	3 (1.5)	3 (1.5)	0 (–2.4 to 2.4)	0.97 (0.20 to 4.82)
Relapse of the positive blood culture†	5 (2.5)	5 (2.5)	0 (–3.1 to 3.1)	0.97 (0.28 to 3.33)

RODEO trial: en cours

Oral Switch During Treatment of Left-sided Endocarditis Due to Multi-susceptible Streptococcus (Relais Oral Dans le Traitement Des Endocardites à Streptocoques Multi-sensibles)

Oral Switch During Treatment of Left-sided Endocarditis Due to Multi-susceptible Streptococcus

Vignette 3 - conclusions

Homme de 32 ans avec toxicomanie et endocardite gauche

- Pour le moment pas recommandé de routine sauf endocardite droite non-compliquée

- A considérer dans certains cas exceptionels
  - Uniquement après avis maladies infectieuses
  - Uniquement pour les endocardites non compliquée avec des germes suceptibles

- OPAT peut être considéré
  - CAVE: acces veineux central et toxicomanie

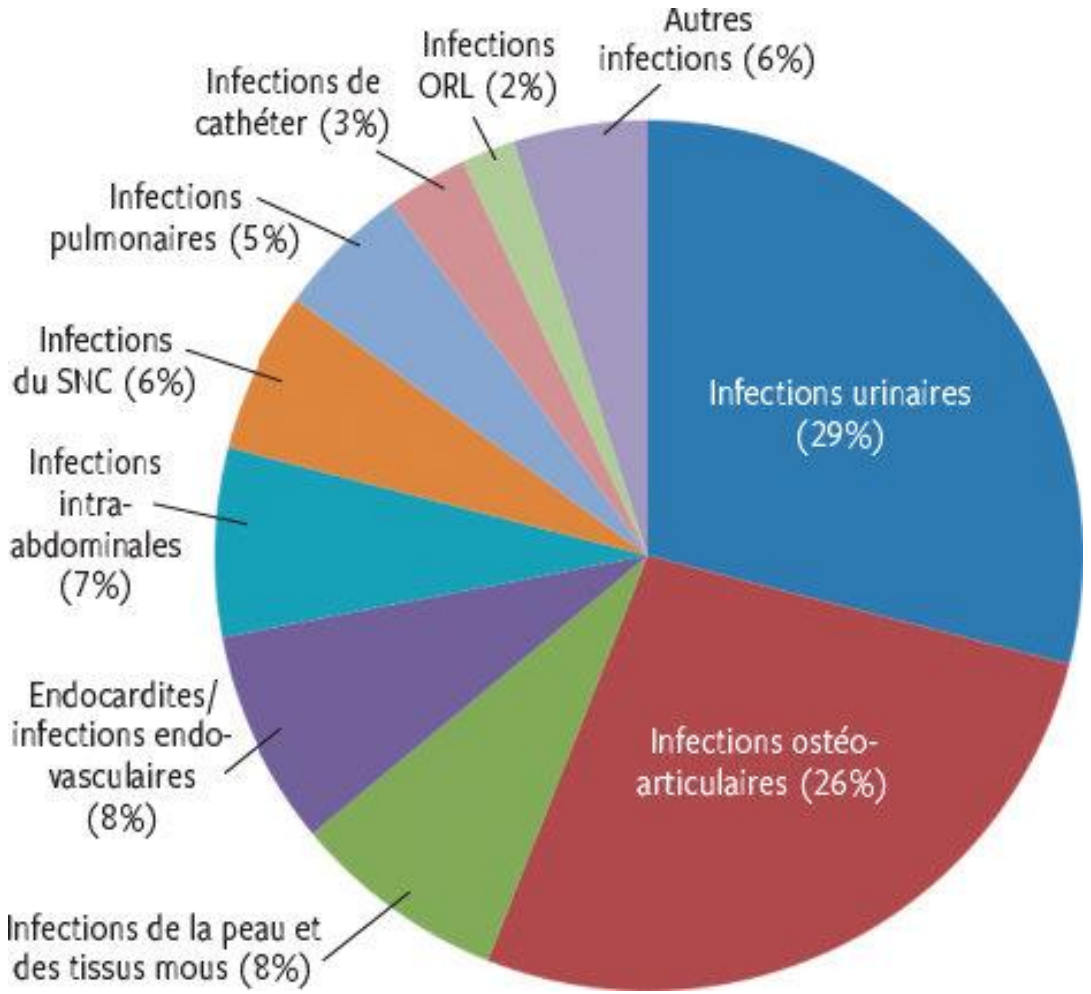
Antibiothérapie parentérale ambulatoire

Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT)

Antibiothérapie parentérale ambulatoire

- Certaines infections nécessitent un traitement intraveineux à long terme
  - Soit à cause de la sévérité de l'infection, pour des raisons de PK/PD (p.ex. Endocardite, abcès cérébral)
  - Soit pour le traitement d'infections de germes multi-résistants (p.ex. prostatite à BLSE etc.)

Antibiothérapie parentérale ambulatoire



Moulin et al. Rev Med Suisse 2016; volume 12. 726-730

Antibiothérapie parentérale ambulatoire

Type d'infection	Critères pour référer un patient au service APA, et précautions spécifiques
Endocardite	• Considérer APA après 2 semaines d'hospitalisation (sauf si infection à *Streptococcus* du groupe *viridans*, 1 semaine) • Fonction cardiaque équilibrée • Absence d'une insuffisance rénale, de critères échocardiographiques (végétation significative >10 mm) ou de complication neurologique
Infection ostéo-articulaire	• Eventail d'indications large (ostéite aiguë, chronique, arthrite ou infection de prothèse) • Durant le traitement initial intraveineux comme indiqué dans les recommandations d'usage et/ou secondairement en l'absence d'alternative orale • Situation orthopédique ou chirurgicale compatible avec un retour à domicile
Infection urinaire	• Considérer APA en présence d'un germe résistant aux traitements oraux disponibles • Absence de complication urologique non résolue (lithiase obstructive, abcès avec critères de drainage)
Autres infections	• Considérer une prise en charge APA en cas d'indication à une administration antibiotique intraveineuse >24 heures, chez un patient pour lequel aucune comorbidité ne justifie un séjour en structure hospitalière et acceptant ce type de prise en charge • Suivi médical à une fréquence adaptée au tableau global, mais minimum 1x/semaine

Antibiotiques intraveineux avec administration 1x/jour

Administration 1x/j

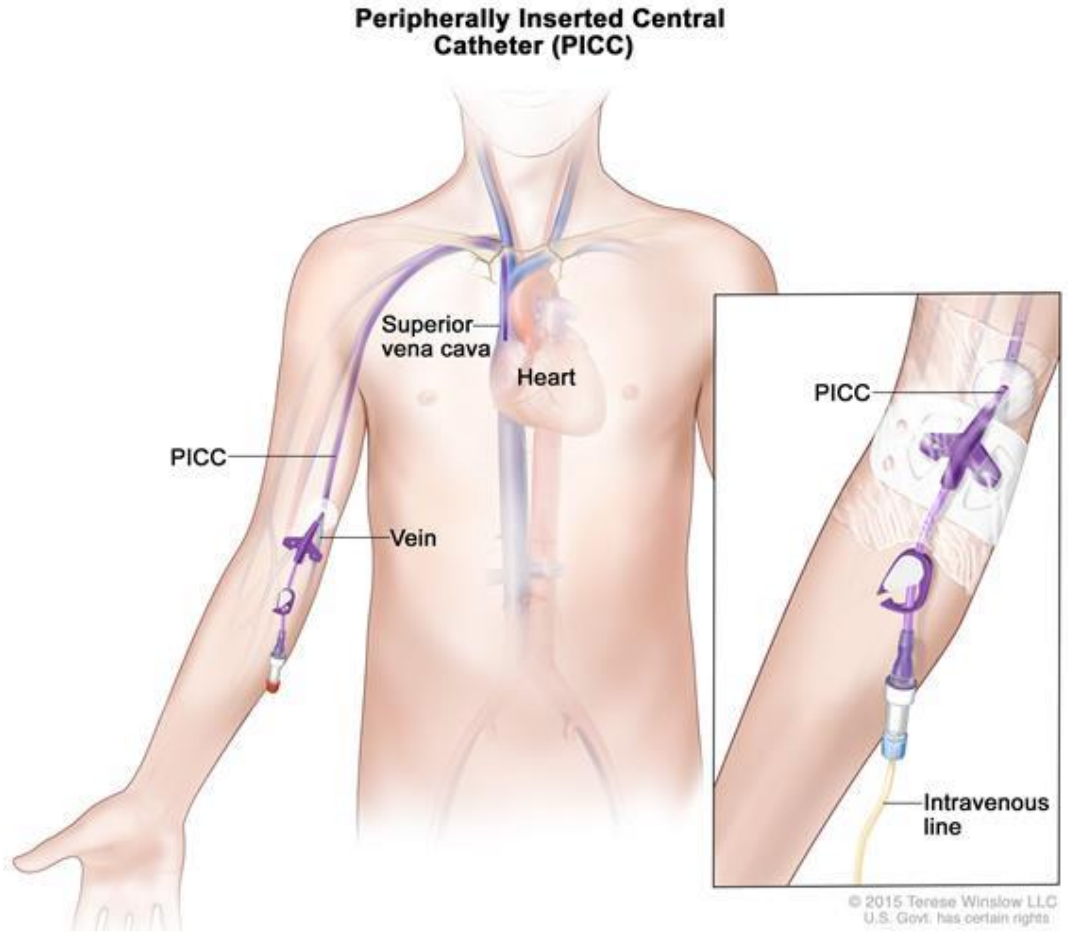
- Ceftriaxone
- Ertapénème
- Daptomycine
- Teicoplanine

Perfusion continue avec stabilité 24h

- Flucloxacilline
- Vancomycine
- Pipéracilline/tazobactam
- Cefepime
- Cefazoline
- Amoxicilline

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Hôpitaux Universitaires Genève

Mode d'administration



- Dépend de
  - la qualité du réseau veineux du patient
  - la durée de traitement
  - le type d'administration (perfusion intermittente vs continue)

Auto-administration d'antibiotiques

Questionnaire patients OPAT CHUV (2014-2015)

	Auto-administration (n=71)	OPAT à l'hôpital ou EMS (n=41)
Est-ce que vous choisiriez ce type de traitement à nouveau?	97% (66/69)	97% (38/39)
Est-ce que vous recommanderiez ce type de traitement à d'autres patients?	87% (61/70)	82% (31/38)
Satisfaction générale	96% (68/71)	80% (32/40)

Pompe élastomérique

Démarche à suivre pour obtenir la garantie de prise en charge d'une antibiothérapie parentérale ambulatoire

Vérifier si antibiotique est sur la Liste des spécialités (LS) ou a des limitations
http://www.spezialitätenliste.ch/ShowPreparations.aspx

↓

Si hors liste ou avec limitations: remplir formulaire de demande de garantie de prise en charge disponible sur
https://www.medecins-conseils.ch/tools/dynaforms_kvv71/

↓

Envoyer formulaire de demande de garantie:
- Assura par mail: secretariat-medical@assura.ch
- Autres assurances: par fax

↓

Pour patients Assura, téléphoner 15 minutes plus tard au 021 555 12 05 pour informer de l'envoi du mail

Sur la liste des spécialités, pas de limitation
- Vancomycine
- Pipéracilline-tazobactam
- Céfépime
- Ertapénème

Sur la liste des spécialités, mais avec limitations
- Ceftriaxone (lyme, abcès pulm, ostéomyélite, endocardite, gonorrhée)
- Daptomycine
- Amoxicilline-acide clavulanique
- Meropénème
- Caspofungine

Pas sur la liste des spécialités
- Imipénème
- Flucloxacilline
- Amoxicilline
- Cefazoline

Vignette 5: Patiente de 30 ans

- Etat subfébrile et douleur péri-ombilicale
  - migre en fosse iliaque droite
  - CRP 43 mg/l, légère leucocytose, lymphopénie

- CT scan low-dose
  - Signes d'appendicite non compliquée

Vignette 5: Patiente de 30 ans

Quel traitement envisagez-vous?

- amoxicilline-clavulanate IV jusqu'à la chirurgie puis stop
- amoxicilline-clavulanate IV sans chirurgie pendant 10 jours
- ciprofloxacine et métronidazole PO jusqu'à la chirurgie puis stop
- ciprofloxacine et métronidazole PO sans chirurgie pendant 10 jours
- AINS et paracétamole sans chirurgie et suivi clinique rapproché

Antibiotiques au lieu d'intervention

Exemple appendicite

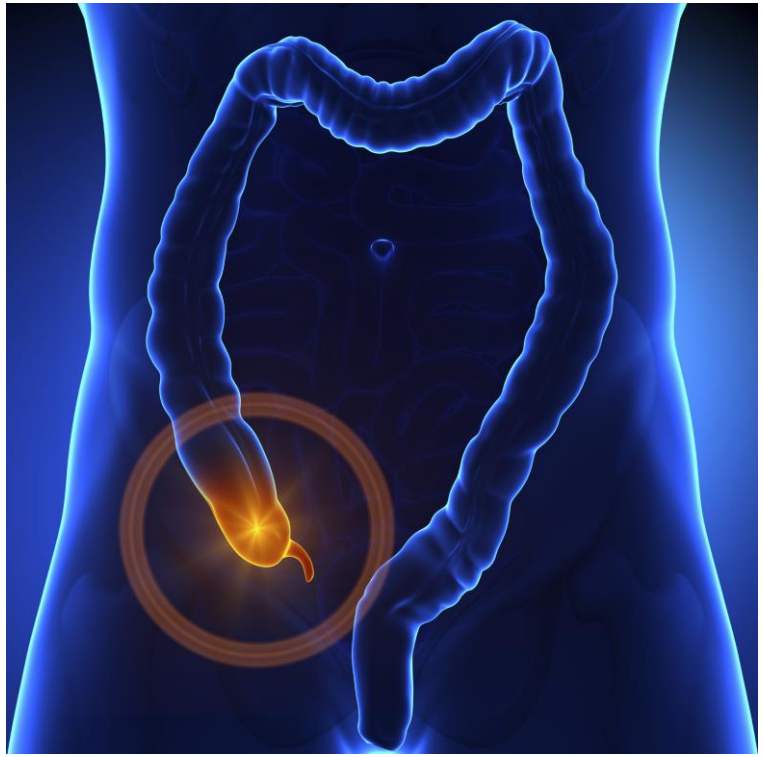


Image: https://www.health.harvard.edu/

Reference	Major complications		Weight (%)	Risk difference (%)	Risk difference (%)
	Antibiotics	Appendicectomy			
Eriksson and Granström[8]	1 of 20	1 of 20	7	0·0 (–13·5, 13·5)	
Salminen *et al.*[13]	6 of 227	11 of 215	44	–2·5 (–6·1, 1·1)	
Styrud *et al.*[9]	7 of 128	6 of 124	29	0·6 (–4·8, 6·1)	
Svensson *et al.*[14]	1 of 24	2 of 26	7	–3·5 (–16·5, 9·5)	
Vons *et al.*[12]	10 of 111	21 of 104	13	–11·2 (–20·6, –1·8)	
Total	25 of 510	41 of 489	100	–2·6 (–6·3, 1·1)	

Heterogeneity: $\tau^2 = 0{\cdot}00$; $\chi^2 = 5{\cdot}37$, 4 d.f., $P < 0{\cdot}25$; $I^2 = 26\%$
Test for overall effect: $Z = 1{\cdot}39$, $P = 0{\cdot}16$

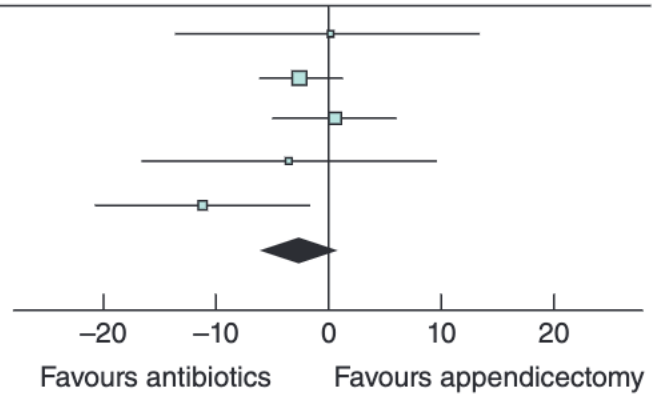
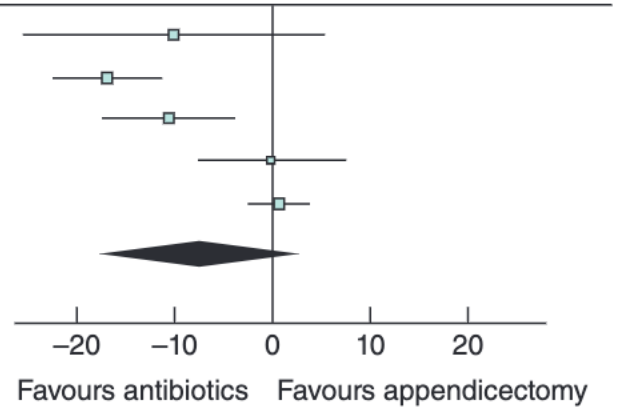


Fig. 2 Forest plot showing absolute risk difference in major complications in antibiotic therapy *versus* appendicectomy group. Risk differences are shown with 95 per cent c.i.

Reference	Minor complications		Weight (%)	Risk difference (%)	Risk difference (%)
	Antibiotics	Appendicectomy			
Eriksson and Granström[8]	0 of 20	2 of 20	16	–10·0 (–25·3, 5·3)	
Salminen *et al.*[13]	5 of 227	41 of 215	21	–16·9 (–22·5, –11·3)	
Styrud *et al.*[9]	4 of 128	17 of 124	21	–10·6 (–17·3, –3·8)	
Svensson *et al.*[14]	0 of 24	0 of 26	20	0·0 (–7·5, 7·5)	
Vons *et al.*[12]	2 of 111	1 of 104	22	0·8 (–2·3, 3·9)	
Total	11 of 510	61 of 489	100	–7·2 (–18·1, 3·8)	

Heterogeneity: $\tau^2 = 0{\cdot}01$; $\chi^2 = 62{\cdot}51$, 4 d.f., $P < 0{\cdot}001$; $I^2 = 94\%$
Test for overall effect: $Z = 1{\cdot}28$, $P = 0{\cdot}20$



Reference	Major complications: Antibiotics	Major complications: Appendicectomy	Weight (%)	Risk difference (%)
Eriksson and Granström[8]	1 of 20	1 of 20	7	0·0 (–13·5, 13·5)
Salminen *et al.*[13]	6 of 227	11 of 215	44	–2·5 (–6·1, 1·1)
Styrud *et al.*[9]	7 of 128	6 of 124	29	0·6 (–4·8, 6·1)
Svensson *et al.*[14]	1 of 24	2 of 26	7	–3·5 (–16·5, 9·5)
Vons *et al.*[12]	10 of 111	21 of 104	13	–11·2 (–20·6, –1·8)
Total	25 of 510	41 of 489	100	–2·6 (–6·3, 1·1)

Heterogeneity: $\tau^2 = 0{\cdot}00$; $\chi^2 = 5{\cdot}37$, 4 d.f., $P < 0{\cdot}25$; $I^2 = 26\%$
Test for overall effect: $Z = 1{\cdot}39$, $P = 0{\cdot}16$

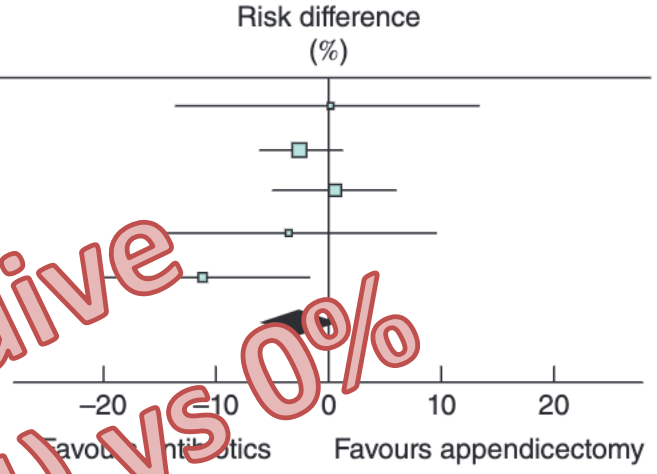
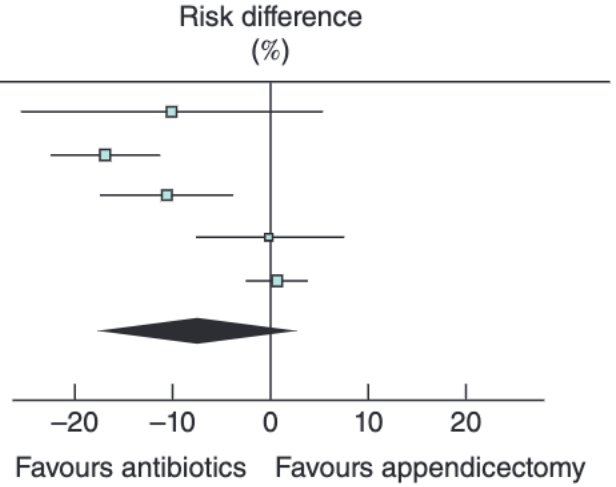


Fig. 2 Forest plot showing absolute risk difference in major complications in antibiotic therapy *versus* appendicectomy group. Risk differences are shown with 95 per cent c.i.

Reference	Major complications: Antibiotics	Major complications: Appendicectomy	Weight (%)	Risk difference (%)
Eriksson and Granström[8]	0 of 20	3 of 20	16	–10·0 (–25·3, 5·3)
Salminen *et al.*[13]	5 of 227	16 of 215	21	–16·9 (–22·5, –11·3)
Styrud *et al.*[9]	4 of 128	17 of 124	21	–10·6 (–17·3, –3·8)
Svensson *et al.*[14]	0 of 24	0 of 26	20	0·0 (–7·5, 7·5)
Vons *et al.*[12]	2 of 111	1 of 104	22	0·8 (–2·3, 3·9)
Total	11 of 510	61 of 489	100	–7·2 (–18·1, 3·8)

Heterogeneity: $\tau^2 = 0{\cdot}01$; $\chi^2 = 62{\cdot}51$, 4 d.f., $P < 0{\cdot}001$; $I^2 = 94\%$
Test for overall effect: $Z = 1{\cdot}28$, $P = 0{\cdot}20$



Risque de récidive
22.6% (15.6-30.4) vs 0%

Sallinen V, et al. Br J Surg 2016

WSES Jerusalem guidelines for diagnosis and treatment of acute appendicitis (2016)

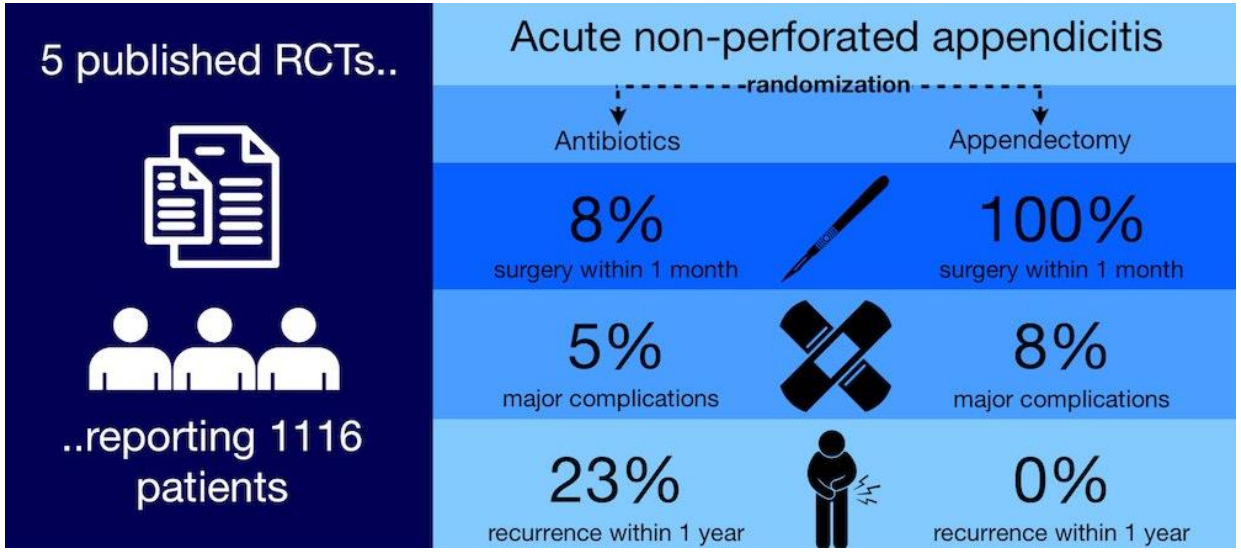
Statement 3.1: Antibiotic therapy can be successful in selected patients with uncomplicated appendicitis who wish to avoid surgery and accept the risk up to 38 % recurrence. (EL 1, GoR A)

Statement 3.2: Current evidence supports initial intravenous antibiotics with subsequent conversion to oral antibiotics. (EL2, GoR B)

Vignette 5: Patiente de 30 ans avec appendicite

- L'option d'un traitement per os avec des antibiotiques* peut être discutée avec la patiente
  - Moins de complications à court terme
  - Mais risque de récidive pendant l'année: environ 1 sur 5 patients

- "Shared decision-making"



*p.ex. Ciprofloxacine/métronidazole ou co-amoxicillline

Vignette 5b: Patiente de 50 ans

- La même patiente a vieilli, elle revient vous voir **20 ans plus tard** pour des **douleurs abdominales** dans le bas ventre, elle est **subfébrile** et se demande si elle peut refaire une appendicite
- Il y a un syndrome inflammatoire modéré et le **CT** met en évidence une **diverticulite non compliquée**
- La patiente craint toute opération et aimerait garder sa flore intestinale intacte. Elle est adepte des remèdes naturelles.

Vignette 5b: Patiente de 50 ans

Vous le traitez comment?

A. amoxicilline-clavulanate IV pendant 7 jours
B. amoxicilline-clavulanate PO pendant 7 jours
C. Ciprofloxacine et métronidazole PO pendant 7 jours
D. AINS et paracétamol, avec un suivi clinique très rapproché

Recommandations: biais chirurgical

- « Les recommandations actuelles ont été largement écrites pour un public chirurgical et sont orientées vers **la population de patients vus par les chirurgiens** »
- « Cependant, **aucune directive clinique ne vise spécifiquement les cliniciens de soins primaires** qui rencontrent un autre spectre de la maladie dans le cadre des soins primaires »

Morris et al. JAMA. 2014 Jan 15;311(3):287-97.

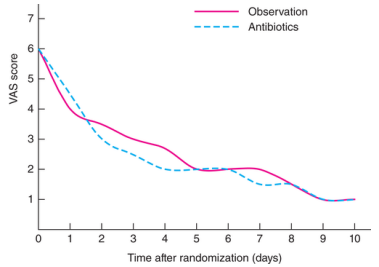
Deux études randomisées ont montre la non-infériorité d'un traitement sans antibiotiques comparé à un traitement antibiotique

Chabok et al. Br J Surg 2012;99:532-539.

- Etude randomisée multicentrique Scandinavie
- Diverticulite aiguë non compliquée vérifiée par CT
  - 314 patients antibiotiques (IV ensuite PO; ≥7 jours)
  - 309 patients sans antibiotiques
- Complications (perforation, abcès)
  - Avec antibiotiques: 3 patients
  - Sans antibiotiques: 6 patients (NS)

Daniels et al. Br J Surg 2017;104:52-61.

- Etude randomisée multicentrique Pays-Bas
- Diverticulite aiguë non compliquée vérifiée par CT
  - 287 patients antibiotiques (IV 48h ensuite PO; 10 jours)
  - 283patients sans antibiotiques



- Pas de différennce statistiquement significative en ce qui concerne les complications
- Durée de séjour inférieure sans antibiotique (2 vs 3 jours)

Guideline	Recommendation
Pays-Bas 2013 Dig Surg 2013;30:278–292 	• **No evidence that antibiotics should be routinely administered** to patients **with uncomplicated diverticulitis** (level 2). • Antibiotic treatment is recommended when signs of generalized infection (T>38.5°C) and affected general condition or signs of bacteremia or septicemia are present (level 4) • Antibiotic treatment is recommended in immunocompromised patients (level 4).
Italie 2014 United European Gastroenterol J. 2014 Oct;2(5):413-42. 	• **Antibiotics may not improve outcome** in acute uncomplicated diverticulitis (AUD) and are used on a case-by-case basis.
Allemagne 2014 Digestion. 2014;90(3):190-207. 	• In acute **uncomplicated left-sided diverticulitis** with no risk indicators for a complicated course, **antibiotic therapy can be omitted** subject to close clinical monitoring. • Antibiotic therapy for acute uncomplicated left-sided diverticulitis should be given to patients with risk indicators of a complicated course (hypertension, chronic kidney diseases, immunosuppression and allergic predisposition.)
Danemark 2014 Dan Med J. 2012 May;59(5):C4453. 	• There is **no evidence of any beneficial effect of antibiotics** in **uncomplicated diverticulitis**, but antibiotics may be used in selected cases depending on the overall condition of the patients and the severity of the infection.
WSES Guideline, 2016 World J Emerg Surg 2016	• **Antimicrobial therapy can be avoided in immunocompetent patients with uncomplicated diverticulitis** without systemic manifestations of infection • If patients need antimicrobial therapy, oral administration may be acceptable

Diverticulose et diverticulite

De nouvelles perspectives dans le traitement conservateur et chirurgical

Werner Inauen[a], Sabine Beeler[a], Bruno Loosli[a], Christophe Petrig[a], Jean-Pierre Barras[b]

[a] GastroenterologieZentrum, Bürgerspital, Solothurner Spitäler AG, Solothurn
[b] Klinik für Viszerale, Thorax- und Gefässchirurgie, Solothurner Spitäler AG, Solothurn

● Plus spécifiquement, la constatation que l'usage répandu des antibiotiques dans le cas d'une diverticulite non compliquée n'est pas très utile doit nous encourager à être d'autant plus prudent avec la prescription d'antibiotiques dans notre pratique quotidienne.

Forum Med Suisse 2013;13(40):794–796.

Vignette 5b: Patiente de 50 ans avec diverticulite non compliquée

- Réserver les antibiotiques aux patients présentant
  - un tableau clinique sévère
  - une diverticulite compliquée
  - une immunosuppression

Pour les autres: MICLO
Masterly inactivity and cat-like observation

Vignette 6: Homme de 26 ans

- Clinique compatible avec une pharyngite
  - 4 critères de Centor
  - Strepto test rapide positif

- Comment est-ce que vous traitez le patient ?
  A. Pénicilline V PO pendant 10 jours pour éviter le RAA (risque élevé si 4 points au Centor!)
  B. Amoxicilline PO pendant 6 jours pour raccourcir les symptômes de 4 jours (le patient a un job prenant)
  C. Co-amoxicilline PO pendant 7 jours pour éviter des abcès
  D. Azithromycine PO pendant 3 jours parce que c'est facile à prendre
  E. Une prescription retardée de pénicilline
  F. AINS et Dafalgan et un suivi à 48h

Antibiotics for sore throat (Review)

Spinks A, Glasziou PP, Del Mar CB

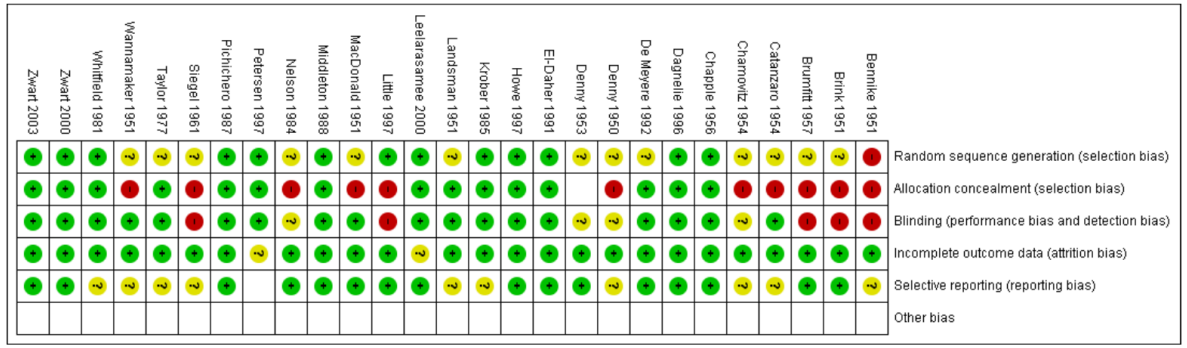
Les antibiotiques réduisent la durée des symptômes de 16 heures (comparaison : cystite diminution des symptômes d'environ 2 jours)

Antibiotics compared with placebo for sore throat

Patient or population: patients presenting with sore throat
Settings: community
Intervention: antibiotics
Comparison: placebo

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Antibiotics	Placebo				
Sore throat: day 3	0.66	0.72	0.68 to 0.76	3621 (15)	High	
Sore throat: day 7	0.18	0.65	0.55 to 0.76	2974 (13)	High	

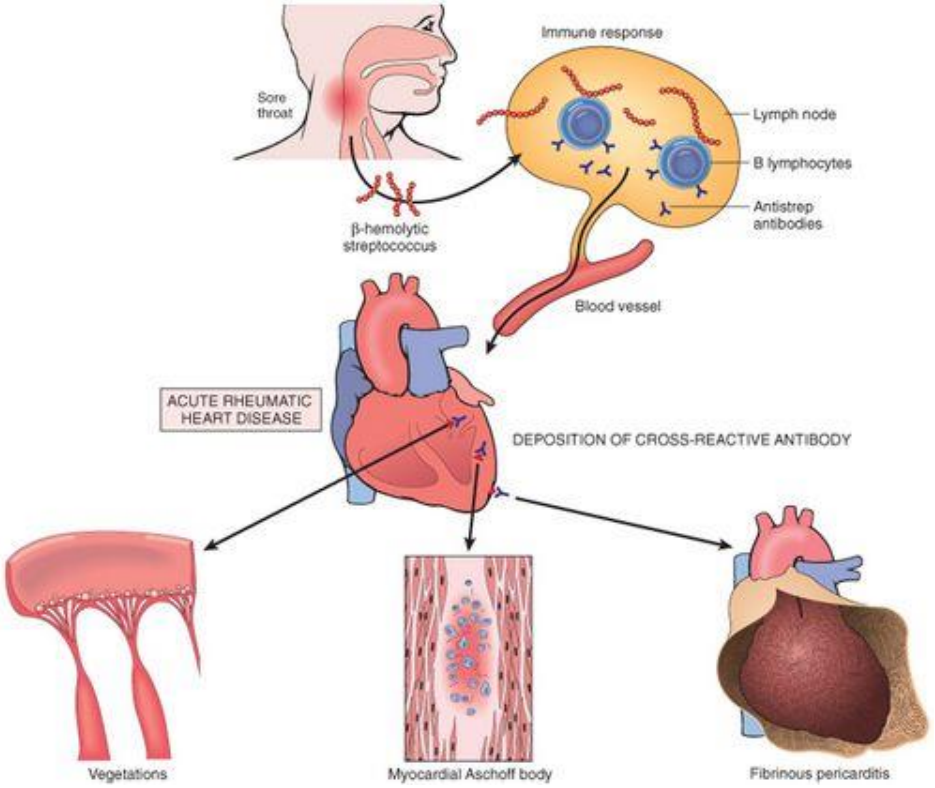
Dans les groupes placebo, après trois jours, les symptômes de mal de gorge et de fièvre avaient disparu dans environ 40% et 85%, respectivement



Les antibiotiques étaient plus efficaces contre les symptômes au troisième jour (RR 0,58 ; IC 95% 0,48 à 0,71) si prélèvements de gorge positif pour *Streptococcus pyogenes*.

Fièvre rhumatismale

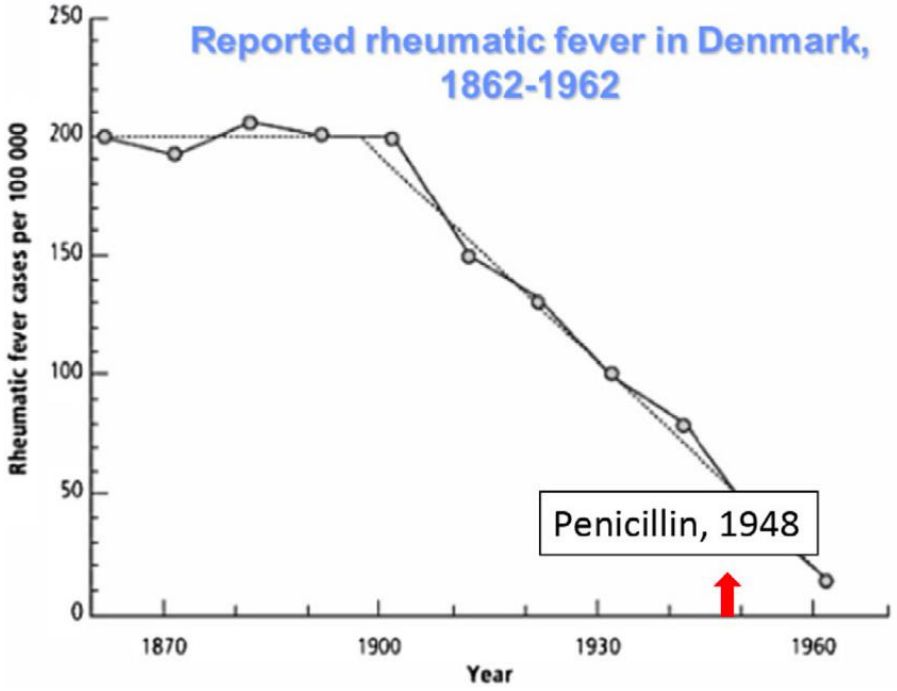
NY Times 16.09.2018



https://www.nytimes.com/2018/09/16/health/rwanda-strep-heart-disease.html

La diminution de l'incidence du rhumatisme articulaire aigu en Europe a commencé bien avant l'utilisation généralisée des antibiotiques

- Hygiène ?
- Nutrition ?



L'incidence reste élevée dans certaines zones géographiques

	Country or territory	Population at risk (age)	Annual incidence (per 100 000)	Comments
Steer et al (2009)[8]	Fiji	5–14 years	15·2	Prospective surveillance of hospital admissions for acute rheumatic fever in a tertiary care hospital; annual incidence rates suggest a decline from the annual rate of 144 per 100 000 estimated in 1965–66
Vinker et al (2010)[15]	Israel	5–14 years	7·5	Retrospective survey of community clinics and hospital records
Breda et al (2012)[4]	Italy	2·5–17 years	4·1	Retrospective community-based survey of practitioners and health records
Milne et al (2012)[14]	New Zealand	5–14 years	17·2	Data obtained from National Medical Statistics; annual incidence rates varied widely by ethnicity—Maori people 40·2 per 100 000, Pacific islanders 81·2 per 100 000, and others 2·1 per 100 000
Lawrence et al (2013)[13]	Australia	5–14 years	194	Data obtained from the Northern Territory, Australia, acute rheumatic fever and rheumatic heart disease register; annual incidence was recorded in Aboriginal children
Kumar et al (2014)[7]	India	5–14 years	8·7	Prospective, active surveillance of a single district of 1·1 million individuals over 8 years
Beaudoin et al (2015)[10]	American Samoa	<18 years	150	Retrospective review of hospital records at the only hospital in the country
Fauchier et al (2015)[12]	French South Pacific Island	5–19 years	112	Retrospective review of medical records
Corsenac et al (2016)[11]	New Caledonia	9–10 years	131	Retrospective review of the acute rheumatic fever and rheumatic heart disease register (we calculated the crude rate from data in the paper)
Kočevar et al (2017)[3]	Slovenia	3–14 years	1·25	Retrospective review of hospital records at a single tertiary referral hospital

This table presents the most recent data on acute rheumatic fever incidence reported in the literature. Data published before 2010 have been reviewed previously.[6,9] Note that most data are from retrospective studies, and there was a single study from Asia and no studies from Africa.

Sorour. The Egypt Heart J 2014.
Karthikeyan G, Guilherme L. Lancet. 2018 Jul 14;392(10142):161-174.

INFECTION HOT TOPIC 10.1111/1469-0691.12802

Does it make sense to detect *Streptococcus pyogenes* during tonsillitis in Europe to prevent acute rheumatic fever?

S. Edouard[1], A. Michel-Lepage[2] and D. Raoult[1]

1) Aix Marseille Université, URMITE, UM63, CNRS 7278, IRD198, Inserm 1095, Marseille, France and 2) IHU Fondation Méditerranée Infection, Aix Marseille Université (Aix Marseille School of Economics – SESSTIM UMR 912, Inserm IRD), Marseille, France

- Bénéfice clinique marginal du traitement antibiotique (dans un pays à faible incidence de RAA)

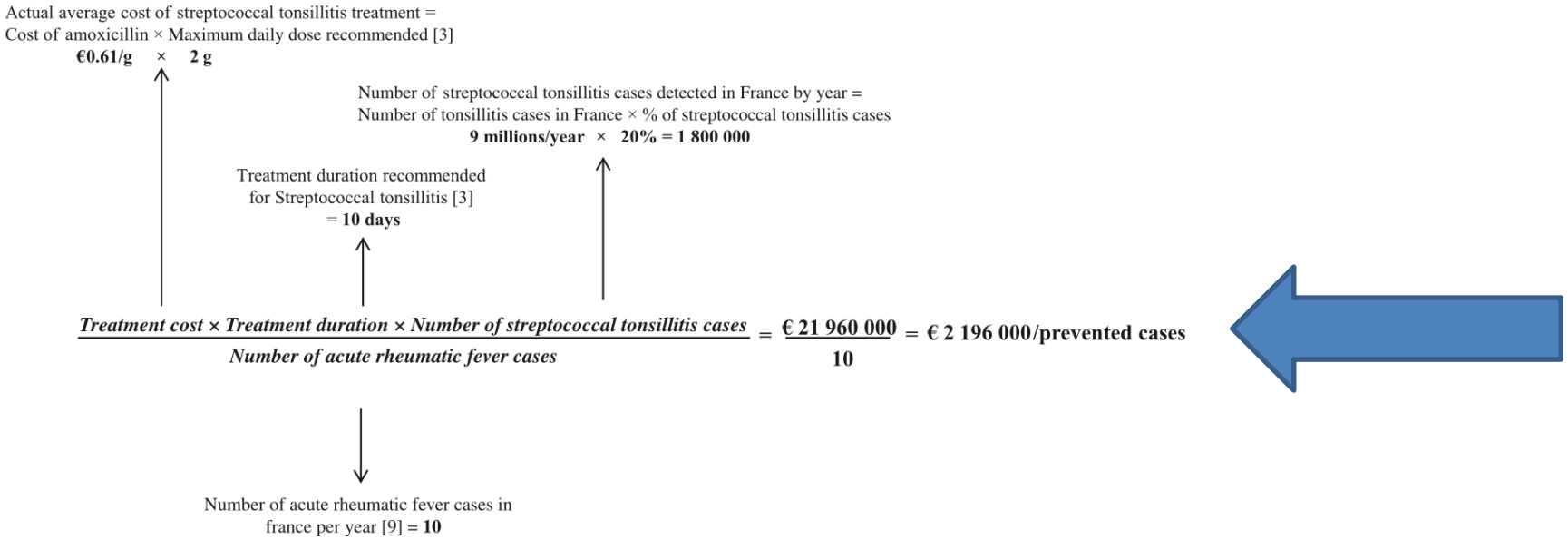


FIG. 1. Evaluation of the cost of antibiotic treatment of streptococcal tonsillitis to prevent a putative case of acute rheumatic fever in France.

Prédicteurs des complications suppuratives de la pharyngite en soins primaires

- >14'600 patients âgés ≥16 ans souffrant de mal de gorge aigu (≤14 jours) non compliquée avec examen anormal du pharynx
- Issue primaire:
  - complications suppuratives dans le mois suivant (otite moyenne, sinusite, abcès, cellulite)
- Environ 1% de complications
- Analyse multivariée des prédicteurs de complications :
  - inflammation sévère des amygdales (OR 1,92, IC à 95 % 1,28 à 2,89)
  - maux d'oreille sévères (OR 3,02, IC 95% 1,91 à 4,76)
  - AUC ROC 0,61 (0,57 à 0,65)
  - 70 % des complications (124/177) chez des patients sans ces symptômes/signes!

Vignette 6 – conclusion
Homme de 26 ans avec pharyngite

- Le traitement antibiotique raccorucit la durée de symptômes d'un jours
  - Peu d'impact sur complications (NNT très élevé)
  - Pas d'impact sur RAA en Europe

- Plusieurs attitudes possibles
  - Si Centor Score 3-4 => frottis => traitement si positif
  - Aucun traitement et suivi clinique même si Centor 3-4

ssi.guidelines.ch

Option : Observer - sans antibiotiques

- Même possible en cas de pharyngite causée par streptocoque du groupe A
- La durée des symptômes est légèrement raccourcie avec des antibiotiques (1-2 jours)

Indication thérapeutique (adultes et enfants)

- 3-4 points au score de Centor (voir diagnostic)

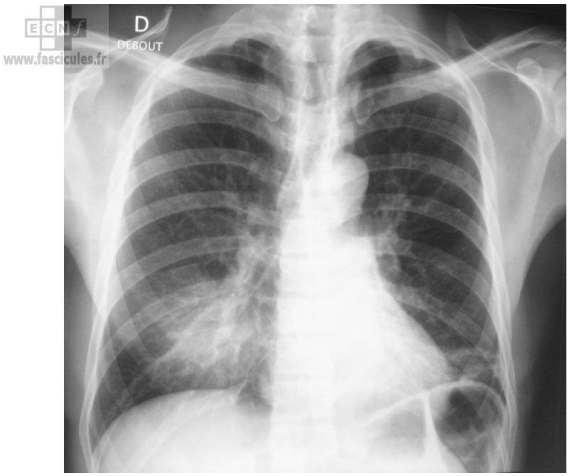
  ET
- TDR positive pour streptocoque du groupe A (Faire TDR uniquement si traitement antibiotique envisagé en cas de résultat positif)

Adultes

- Pénicilline V 1 Mio U.I./12h per os, 6 jours
- Amoxicilline 1g /12h per os, 6 jours
- **Exceptions**
  - Allergie non sévère à la pénicilline: cefuroxime 500mg /12h per os, 6 jours
  - Contre indication absolue à l'ensemble des béta-lactamines: clarithromycine 500mg /12h per os, 6 jours

Vignette 7: Patient de 40 ans

- Toux et état fébrile (39-40°C) depuis 3 jours
  - crachats jaunes-verts
- Auscultation
  - murmure vésiculaire diminué à droite.
- Radiographie
  - pneumonie basale droite



- Par ailleurs le patient le patient est stable au niveau hémodynamique et la fréquence respiratoire est normal, tout comme la saturation et la fonction rénale. Pas de comorbidités.

Que faites-vous pour une durée la plus courte d'antibiotique (SMART MEDICINE!!)

- Quel antibiotique
  - Amoxicilline
  - Amoxicilline/acide clavulanique
  - Clarithromycine
  - Lévofloxacine

- Durée de traitement
  - 3 jours
  - 5 jours
  - 7 jours
  - 10 jours
  - Individualisé basé sur symptômes
  - Individualisé basé sur CRP

Raccourcir les durées de traitement

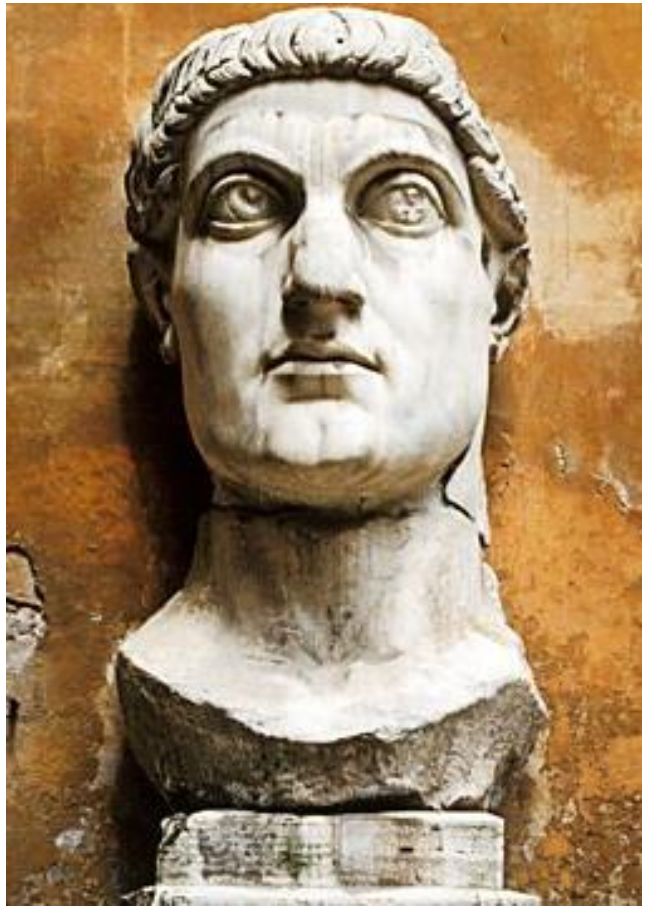
Avec quelle durée de traitement est-ce que vous êtes le plus aise? (multiples choix possibles)

- 7 jours
- 8 jours
- 9 jours
- 10 jours
- 11 jours
- 12 jours
- 13 jours
- 14 jours

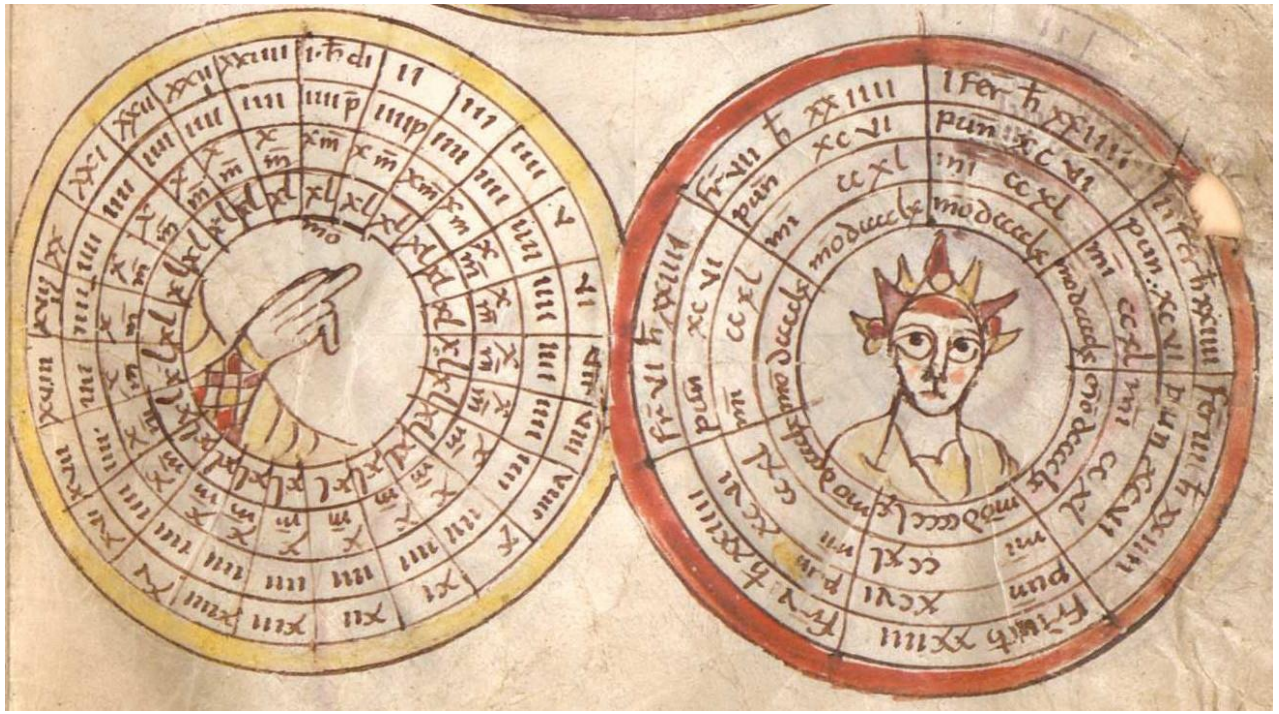
Si une recommendation mentionne une durée de traitement entre 7 à 14 jours, j'ai tendance à traiter …

- 7 j
- 8 j
- 9 j
- 10 j
- 11 j
- 12 j
- 13 j
- 14 j

Constantin Ier (empereur romain)

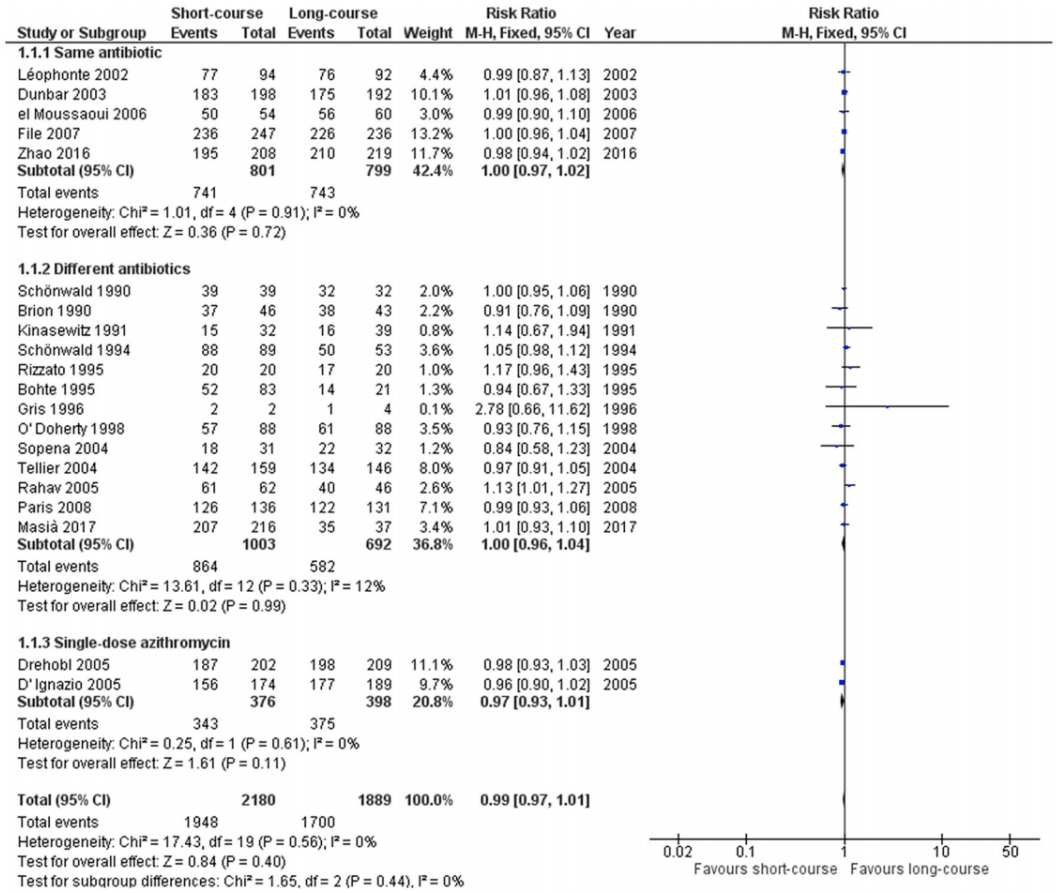


- Introduction de la semaine de 7 jours



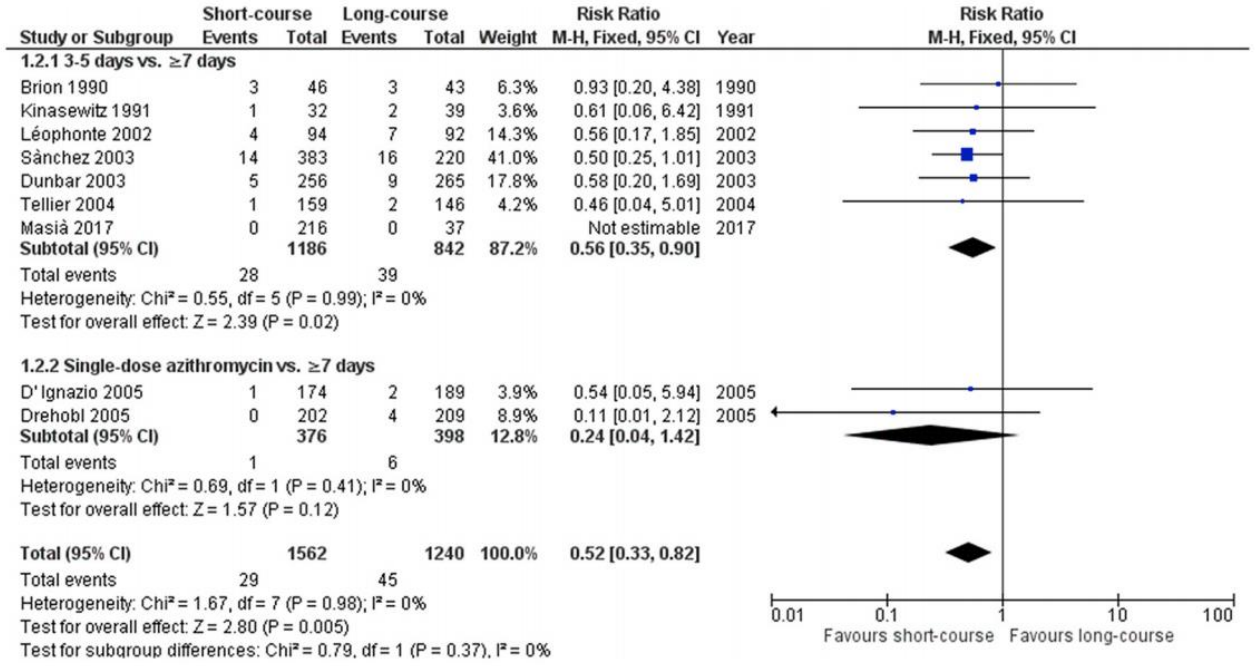
Pneumonie communautaire: ≤6 jours vs ≥7 jours

Guérison clinique



Study or Subgroup	Short-course Events	Total	Long-course Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
1.1.1 Same antibiotic							
Léophonte 2002	77	94	76	92	4.4%	0.99 [0.87, 1.13]	2002
Dunbar 2003	183	198	175	192	10.1%	1.01 [0.96, 1.08]	2003
el Moussaoui 2006	50	54	56	60	3.0%	0.99 [0.90, 1.10]	2006
File 2007	236	247	226	236	13.2%	1.00 [0.96, 1.04]	2007
Zhao 2016	195	208	210	219	11.7%	0.98 [0.94, 1.02]	2016
Subtotal (95% CI)		**801**		**799**	**42.4%**	**1.00 [0.97, 1.02]**	
Total events	741		743				
Heterogeneity: Chi² = 1.01, df = 4 (P = 0.91); I² = 0%							
Test for overall effect: Z = 0.36 (P = 0.72)							
1.1.2 Different antibiotics							
Schönwald 1990	39	39	32	32	2.0%	1.00 [0.95, 1.06]	1990
Brion 1990	37	46	38	43	2.2%	0.91 [0.76, 1.09]	1990
Kinasewitz 1991	15	32	16	39	0.8%	1.14 [0.67, 1.94]	1991
Schönwald 1994	88	89	50	53	3.6%	1.05 [0.98, 1.12]	1994
Rizzato 1995	20	20	17	20	1.0%	1.17 [0.96, 1.43]	1995
Bohte 1995	52	83	14	21	1.3%	0.94 [0.67, 1.33]	1995
Gris 1996	2	2	1	4	0.1%	2.78 [0.66, 11.62]	1996
O' Doherty 1998	57	88	61	88	3.5%	0.93 [0.76, 1.15]	1998
Sopena 2004	18	31	22	32	1.2%	0.84 [0.58, 1.23]	2004
Tellier 2004	142	159	134	146	8.0%	0.97 [0.91, 1.05]	2004
Rahav 2005	61	62	40	46	2.6%	1.13 [1.01, 1.27]	2005
Paris 2008	126	136	122	131	7.1%	0.99 [0.93, 1.06]	2008
Masià 2017	207	216	35	37	3.4%	1.01 [0.93, 1.10]	2017
Subtotal (95% CI)		**1003**		**692**	**36.8%**	**1.00 [0.96, 1.04]**	
Total events	864		582				
Heterogeneity: Chi² = 13.61, df = 12 (P = 0.33); I² = 12%							
Test for overall effect: Z = 0.02 (P = 0.99)							
1.1.3 Single-dose azithromycin							
Drehobl 2005	187	202	198	209	11.1%	0.98 [0.93, 1.03]	2005
D' Ignazio 2005	156	174	177	189	9.7%	0.96 [0.90, 1.02]	2005
Subtotal (95% CI)		**376**		**398**	**20.8%**	**0.97 [0.93, 1.01]**	
Total events	343		375				
Heterogeneity: Chi² = 0.25, df = 1 (P = 0.61); I² = 0%							
Test for overall effect: Z = 1.61 (P = 0.11)							
Total (95% CI)		**2180**		**1889**	**100.0%**	**0.99 [0.97, 1.01]**	
Total events	1948		1700				
Heterogeneity: Chi² = 17.43, df = 19 (P = 0.56); I² = 0%							
Test for overall effect: Z = 0.84 (P = 0.40)							
Test for subgroup differences: Chi² = 1.65, df = 2 (P = 0.44), I² = 0%							

Mortalité



Study or Subgroup	Short-course Events	Total	Long-course Events	Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Year
1.2.1 3-5 days vs. ≥7 days							
Brion 1990	3	46	3	43	6.3%	0.93 [0.20, 4.38]	1990
Kinasewitz 1991	1	32	2	39	3.6%	0.61 [0.06, 6.42]	1991
Léophonte 2002	4	94	7	92	14.3%	0.56 [0.17, 1.85]	2002
Sànchez 2003	14	383	16	220	41.0%	0.50 [0.25, 1.01]	2003
Dunbar 2003	5	256	9	265	17.8%	0.58 [0.20, 1.69]	2003
Tellier 2004	1	159	2	146	4.2%	0.46 [0.04, 5.01]	2004
Masià 2017	0	216	0	37		Not estimable	2017
Subtotal (95% CI)		**1186**		**842**	**87.2%**	**0.56 [0.35, 0.90]**	
Total events	28		39				
Heterogeneity: Chi² = 0.55, df = 5 (P = 0.99); I² = 0%							
Test for overall effect: Z = 2.39 (P = 0.02)							
1.2.2 Single-dose azithromycin vs. ≥7 days							
D' Ignazio 2005	1	174	2	189	3.9%	0.54 [0.05, 5.94]	2005
Drehobl 2005	0	202	4	209	8.9%	0.11 [0.01, 2.12]	2005
Subtotal (95% CI)		**376**		**398**	**12.8%**	**0.24 [0.04, 1.42]**	
Total events	1		6				
Heterogeneity: Chi² = 0.69, df = 1 (P = 0.41); I² = 0%							
Test for overall effect: Z = 1.57 (P = 0.12)							
Total (95% CI)		**1562**		**1240**	**100.0%**	**0.52 [0.33, 0.82]**	
Total events	29		45				
Heterogeneity: Chi² = 1.67, df = 7 (P = 0.98); I² = 0%							
Test for overall effect: Z = 2.80 (P = 0.005)							
Test for subgroup differences: Chi² = 0.79, df = 1 (P = 0.37), I² = 0%							

Recommendations internationales: 5 jours

Tansarli GS and Mylonakis E. Antimicrob Agents Chemother 2018.

Durée de traitement des pneumonies: les vieux temps

- 100,000 IU Penicillin/d pendant 2 – 3 jours

  Keefer et al, *JAMA* 1943

- 60,000 IU Penicillin/d pendant 1-2 jours

  Dawson et al, *JAMA* 1944

- La plupart des infections traitées pendant 3-4 jours

  Tillett et al, *Bull NY Acad Med* 1944

Vers des traitements plus courts

Infections respiratoires hautes

- **5 jours**: - Otite moyenne aiguë (OMA) de l'enfant à partir de l'âge de 2 ans, non récidivantes, sans otorrhée
  - Sinusite maxillaire de l'adulte
- **6 jours**: Angine à Streptocoque du groupe A traitée par amoxicilline
- **10 jours**: - OMA de l'enfant< 2 ans, ou récidivante, ou avec otorrhée
  - Sinusite maxillaire de l'enfant
  - Sinusite frontale

Infections respiratoires basses.

- **5 jours**: - Exacerbations de BPCO
  - Pneumonies communautaires de l'enfant
- **7 jours**: Pneumonies communautaires de l'adulte.

Une évolution clinique et/ou biologique favorable pourrait permettre de réduire la durée de traitement **(3-5 jours)**, cependant les données de la littérature restent encore insuffisantes. Des études sont en cours.

Bactériémies liées aux cathéters veineux centraux (BLC)

- **5 jours:** BLC à staphylocoque coagulase négative, après retrait du cathéter
- **7 jours:** BLC à streptocoques, entérocoques et BGN, après retrait du cathéter
- **10 jours** (+ verrou local antibiotique): BLC si cathéter laissé en place, SAUF *S. aureus*
- **14 jours**: BLC à *S. aureus*, après retrait du cathéter
- **21 jours**: thrombophlébite suppurée

Si localisation 2^{naired} ou endocardite infectieuse, la durée peut être modifiée

Bactériémies primaires non compliquées.

En l'absence d'endocardite infectieuse et de localisation secondaire

- **5 jours:** staphylocoques à coagulase négative, streptocoques oraux
- **7 jours**: entérobactéries, entérocoques
- **10 jours**: bacilles à Gram négatif non fermentants
- **14 jours**: *S. aureus et S. lugdunensis.*

Infections intra-abdominales (IIA):

- **≤ 24 heures**: - Perforation digestive opérée,
  - Appendicite opérée non perforée,
  - Cholécystite opérée dans les 24 heures, non compliquée
- **3 jours**: - Péritonite communautaire localisée opérée ou drainée*
  - Angiocholite drainée
  - Diarrhée aiguë nécessitant une antibiothérapie
- **4 jours**: Péritonite communautaire généralisée opérée ou drainée*
- **5 jours**: - Infection de liquide d'ascite, communautaire
  - Fièvre typhoïde (si azithromycine)

8 jours: - Péritonites postopératoires si le traitement antibiotique probabiliste est actif sur les germes isolés en peropératoire

- **10 jours**: Infection à *Clostridium difficile* toxinogène

** contrôle de la source de l'infection*

Infections urinaires

- **1 jour** (dose unique): cystite aiguë simple (fosfomycine trométamol)
- **3 jours**: cystite aiguë sur sonde urinaire
- **5 jours**: - cystite aiguë simple (pivmécillinam ou nitrofurantoïne)
  - cystite aiguë à risque de complications ou associée aux soins (cotrimoxazole ou fluoroquinolone)
- **7 jours:** - cystite aiguë à risque de complications ou associée aux soins (antibiotique autre que cotrimoxazole ou fluoroquinolone)
  - pyélonéphrite aiguë (fluoroquinolone ou bêta-lactamine injectable)
- **10 jours**: pyélonéphrite aiguë grave et/ou à risque de complication et/ou associée aux soins et/ou antibiotique autre que fluoroquinolone ou bêta-lactamine injectable.
- **14 jours**: infection urinaire masculine (cotrimoxazole ou fluoroquinolone) communautaire ou associée aux soins

Infections génitales hautes et infections sexuellement transmises.

- **Dose unique**: urétrite et cervicite (ceftriaxone 500 mg IM + azithromycine 1 g per os)
- **10 jours**: Infections génitales hautes non compliquées (alternative : ceftriaxone 500 mg IM dose unique + azithromycine per os 1g 2 prises à 7 jours d'intervalle)
- **14 jours** : Infections génitales hautes compliquées (abcès tubo-ovariens, pelvi-péritonite)

Vignette 7 – conclusions

Patient de 40 ans avec pneumonie communautaire

- 5 jours suffisant dans la majorité de cas
- Amoxicilline (sans acide clavulanique) suffit pour la pneumonie communautaire
- En général
  - Tendance à raccourcir les durée de traitement (less is more)
  - Considérer urée individualisée (selon comorbidités, évolution clinique, CRP)
  - Ne pas avoir peur d'arrêter après 6 jours ou 8 jours (même si pas multiple de 5 ou 7)

Infections: accélérer le virage ambulatoire

Conclusions

- Eviter des traitements antibiotiques pour les présentations non-sévères (observation)
  - Diverticulite non-compliquée
  - Pharyngite
- Privilégier un traitement per os / switch per os rapide
- Antibiotiques au lieu de chirurgie pour appendicite non compliquée
- Si traitement IV nécessaire discuter OPAT
- Raccourcir les durées de traitement

Merci beaucoup!