

7^e Congrès Francophone Pédiatrique de Pneumologie et d'Allergologie

DDB : Rationnel de l'antibiothérapie

Robert Cohen, Marc Koskas

Point de vue d'un infectiologue-pédiatre

Dans un contexte où :

- la résistance aux antibiotiques n'a jamais posé autant de problèmes
- les infections « intraitables » ne sont plus spectre mais une réalité qui est croissante
- la nécessité de réduire la pression de sélection est un impératif absolu qui passe:
 - par la réduction de la consommation d'antibiotique globale
 - par la réduction plus massive de certaines classes (Céphalo, quinolones, azithromycine...)

Point de vue d'un infectiologue-pédiatre

Trois erreurs majeures. S'imaginer que:

- le traitement d'une infection pulmonaire ne retentit pas sur les autres écosystèmes
- il existe des solutions antibiotiques pour toutes les situations
- de nouveaux antibiotiques vont arriver

Emergence et diffusion des entérobactéries sécrétrices de carbapénèmases

Klebsielles KPC

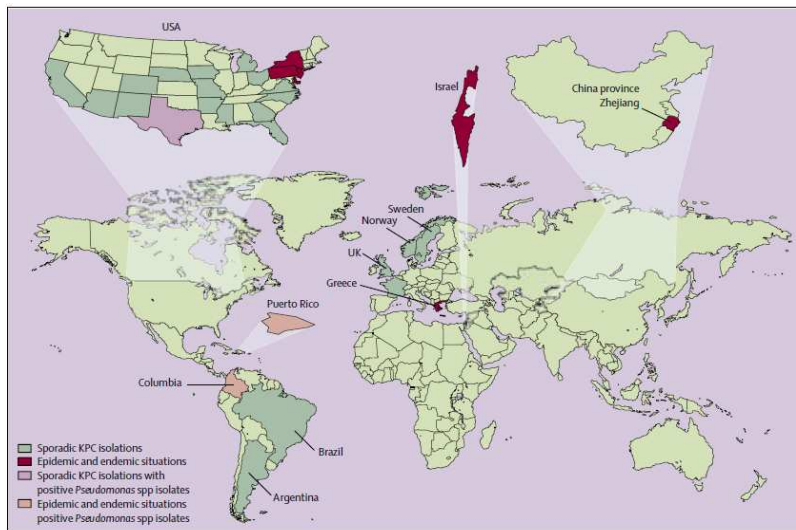


Figure 2: Geographic distribution of KPC worldwide

Nordmann. Lancet 2008

E. coli NDM-1

New superbug in UK

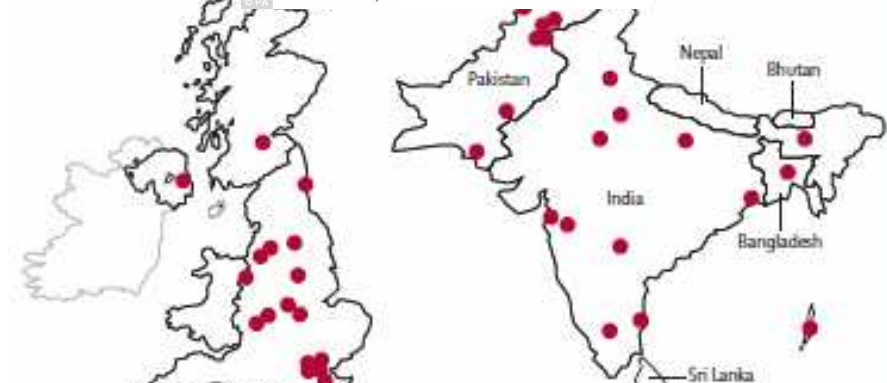
New Delhi metallo- β -lactamase-1, or NDM-1 for short, is an enzyme that can live inside different bacteria. Any bacteria that carry it will be resistant to antibiotics

Countries where NDM-1 has spread



Two types of bacteria have been host to NDM-1: the gut bacterium *E.coli* and another that can invade the lungs called *Klebsiella pneumoniae*. Both can lead to urinary tract infections and blood poisoning

Press Association Graphic

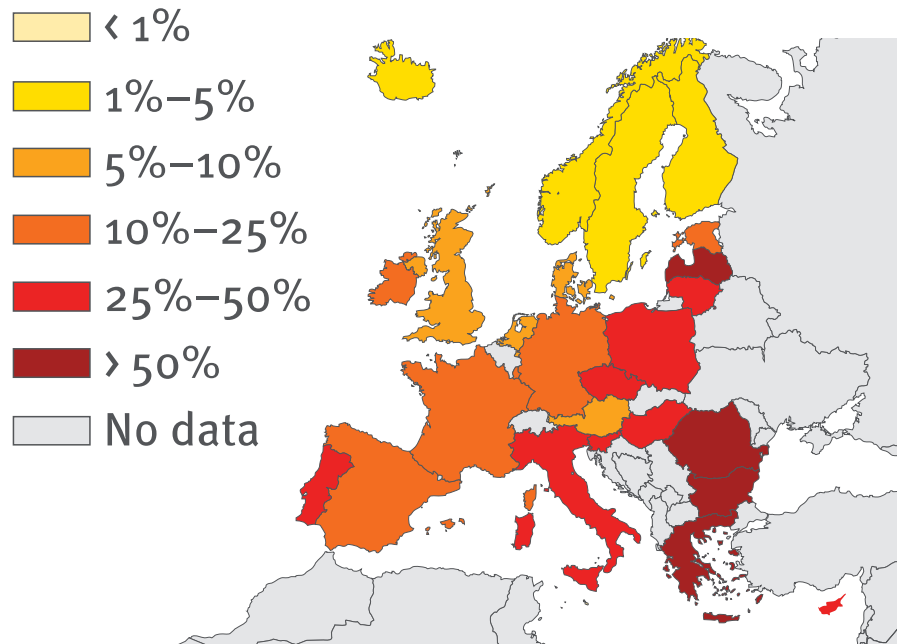


Kumarasamy. Lancet 2010

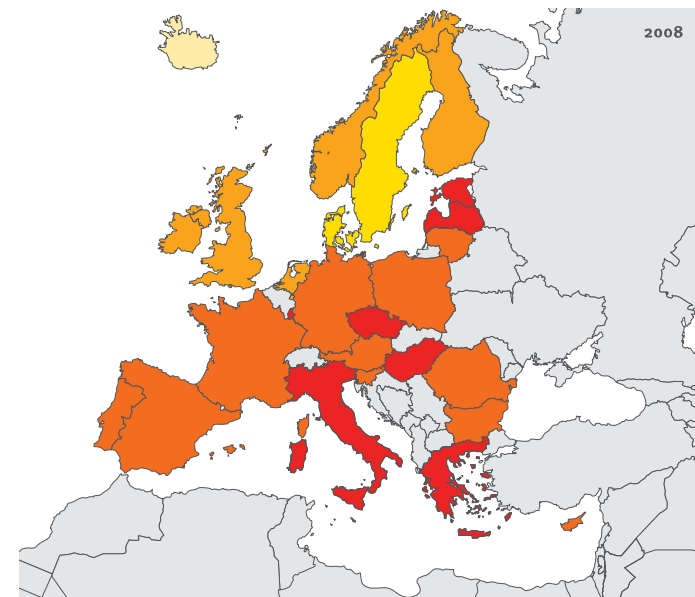
Dans la région parisienne en 2009-2010, une trentaine de patients ont été infectés par ce type de bactéries

Résistances en Europe

K. Pneumoniae R C3G 2008



P. Aeruginosa hémoc et LCR
R Carbapénèmes 2008



More than 10 isolates are shown.

Tous les antibiotiques sont également sélectionnant

NON!!!!!!

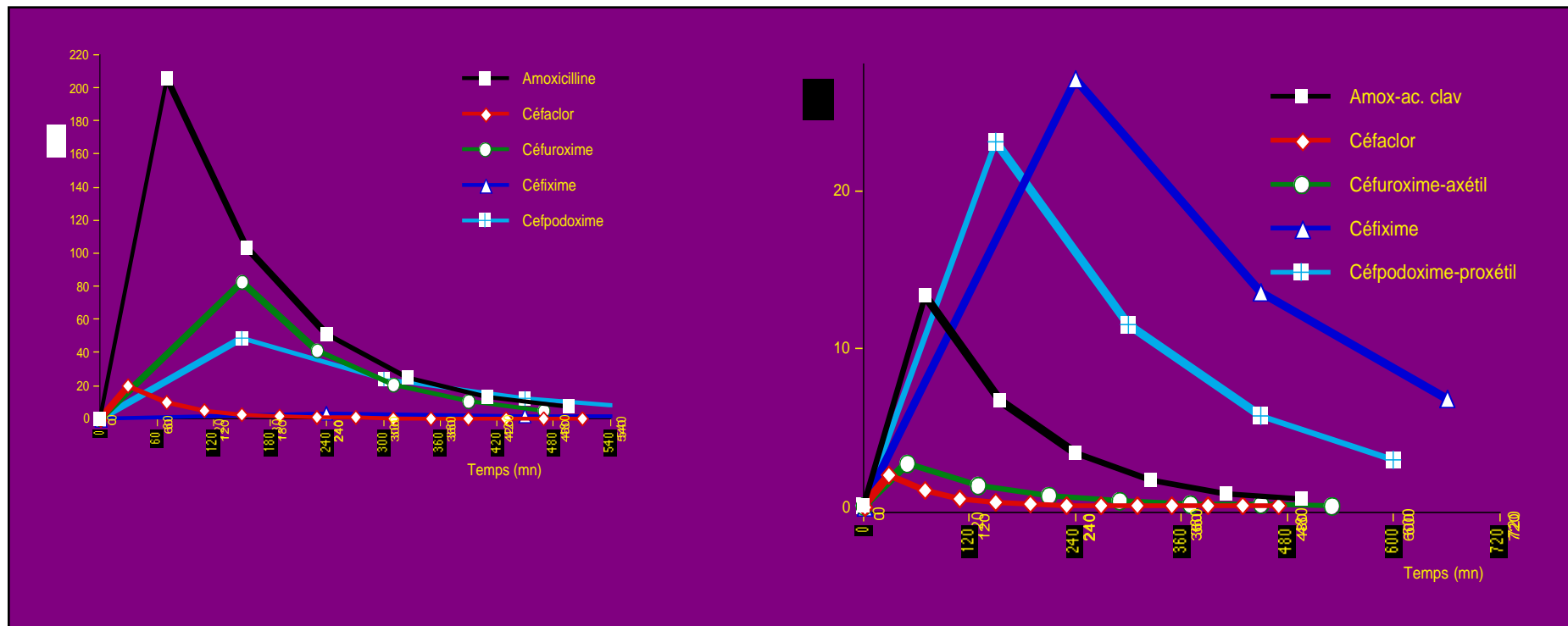
2 choses à distinguer:

- Les antibiotiques sont d'autant plus sélectionnant que leurs C° sont proches des CMI
- Quelles sont les résistantes induites?(avec ou sans solutions thérapeutiques)

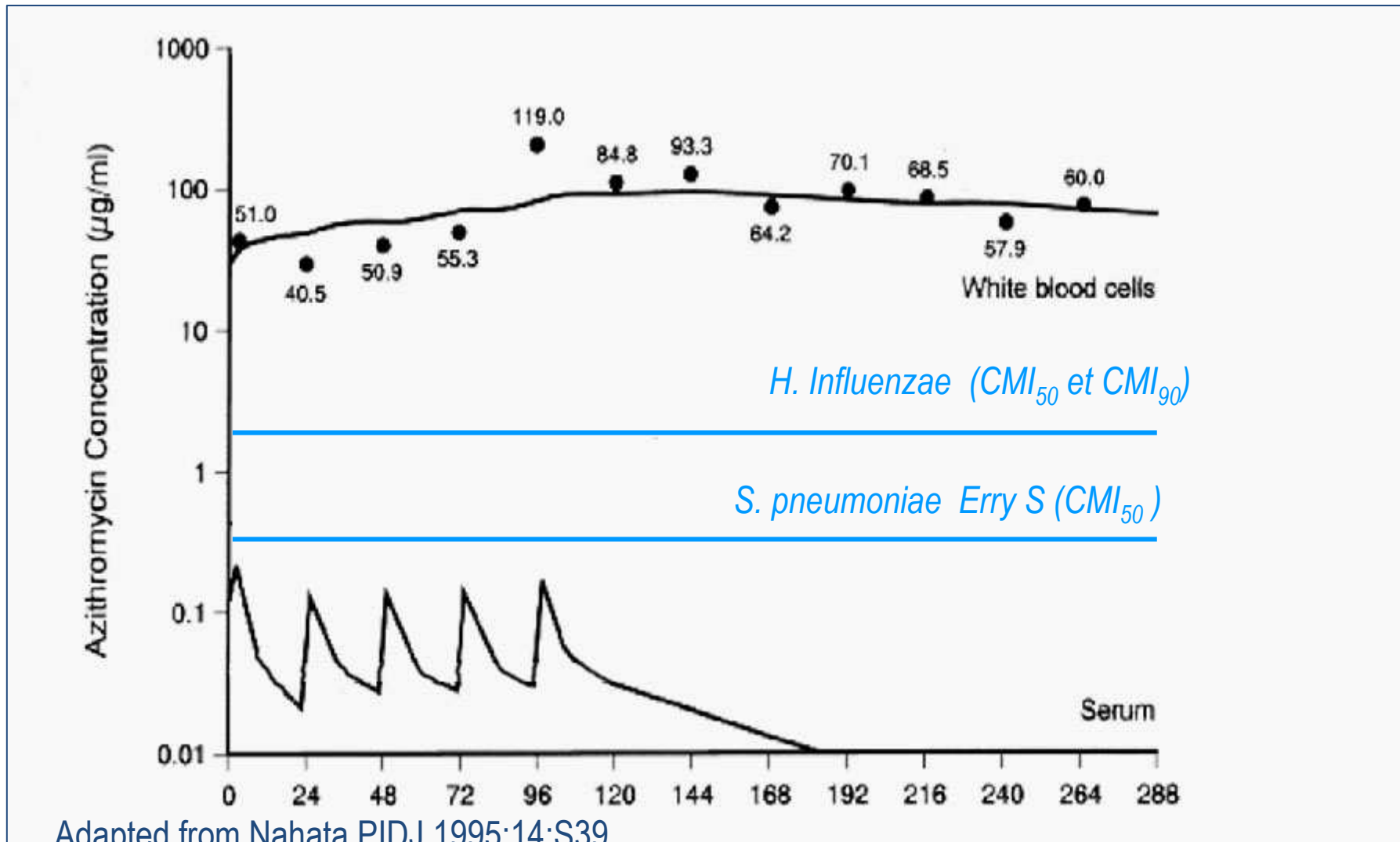
Cinétique de l'index inhibiteur libre des β -lactamines orales (CMI50)

Pneumocoques sensibles

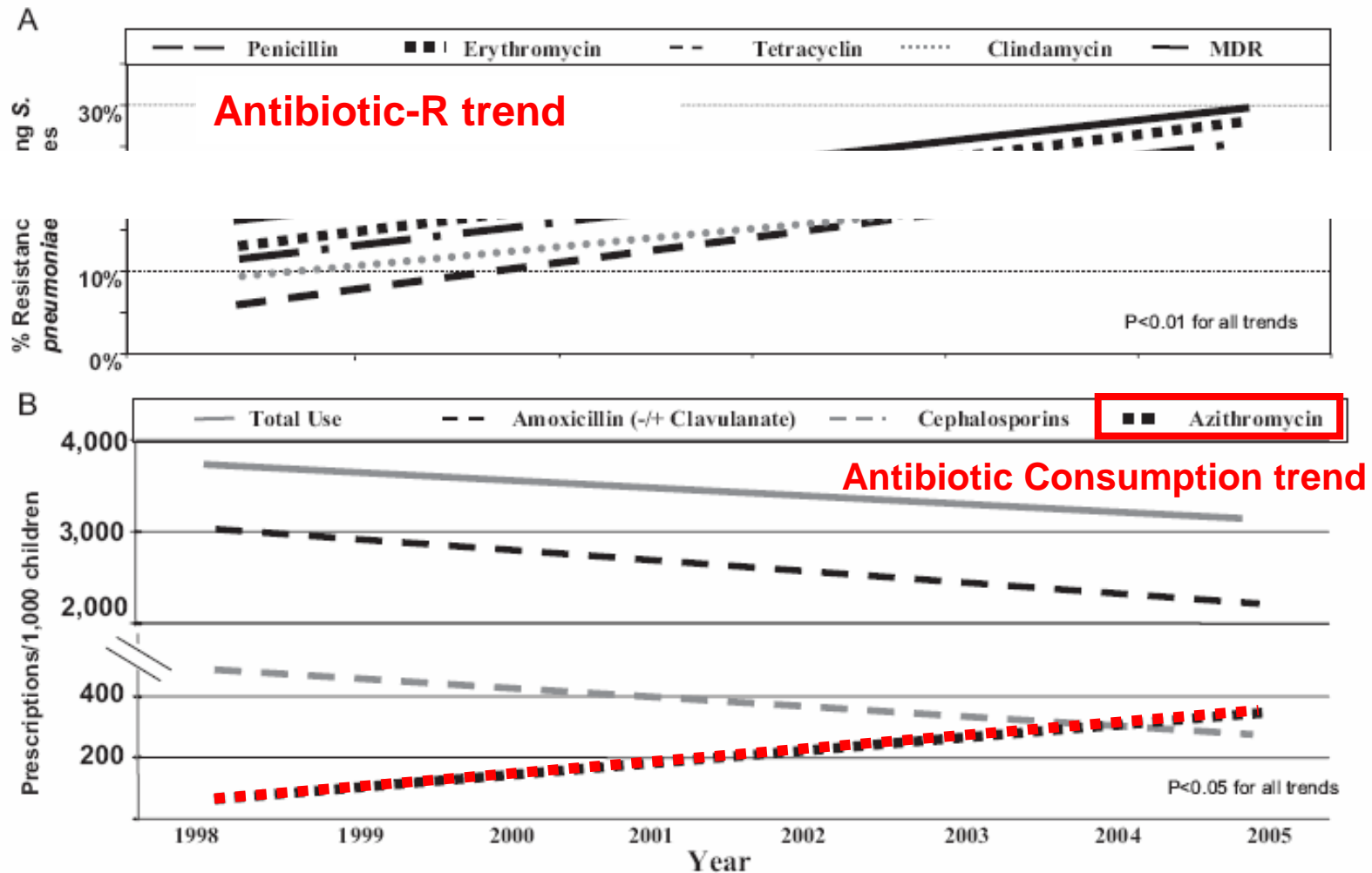
Hæmophilus influenzae



Pharmacocinétique de l'azithromycine



Comparison of Dynamics in Antibiotic-R among Nasopharyngeal *S. pneumoniae* and Antibiotic Consumption in Bedouin Children <5 Years, Southern Israel, 1998–2005



***The Immediate Effect of Antibiotics
on NP During Rx for AOM***

Studies 1997 -2003

AOM
Age: 6-30m
Not treated in last 7 days

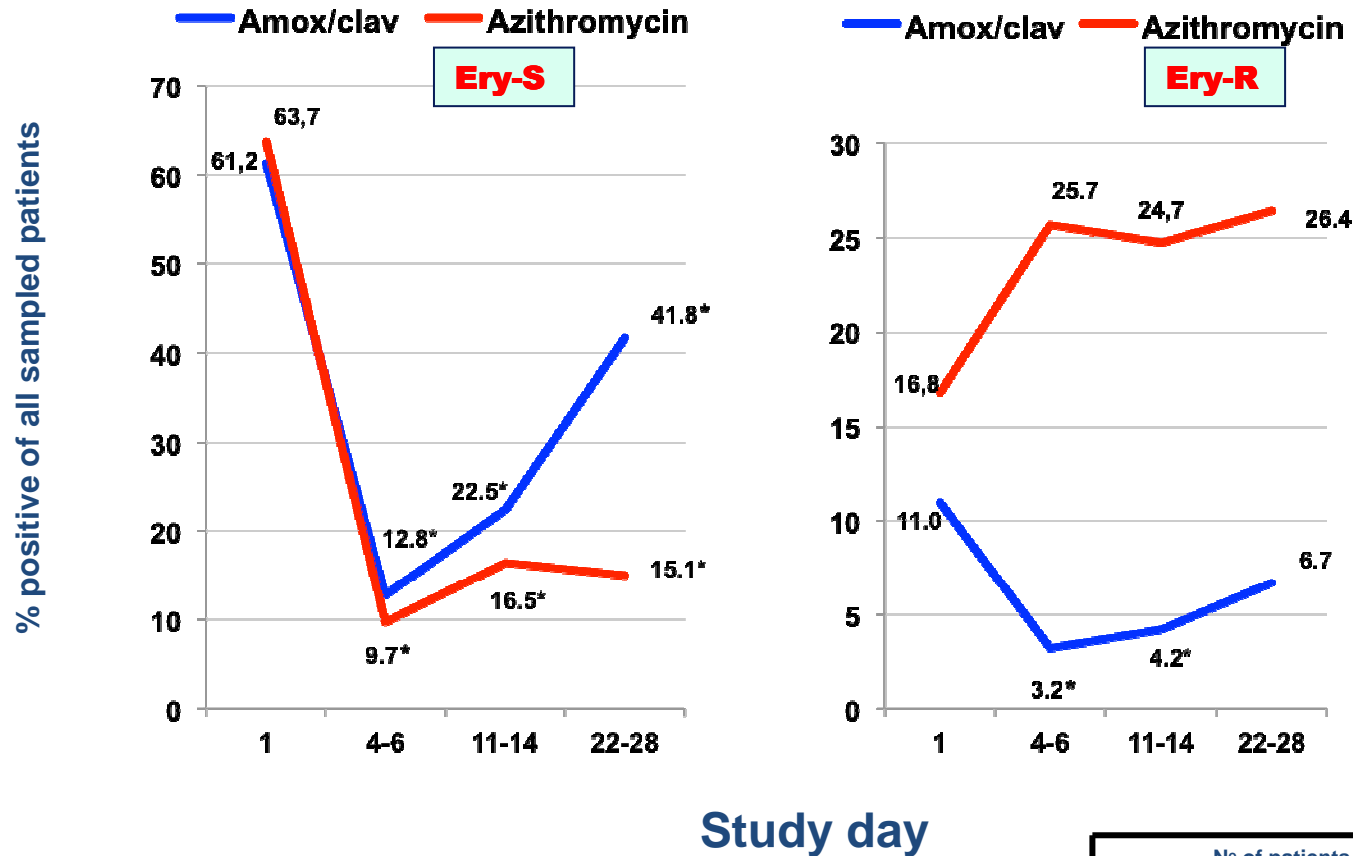
ES- Amox/clav
10 days
(45 mg/Kg x2/d)

Azithromycin
5 days
(10 mg day 1, 5 mg days 2-5)

High-dose Cefdinir
10 days
(25 mg/Kg x1/d)

NP Cx for Pnc
Days 1, 4-6, 11-14, 22-28

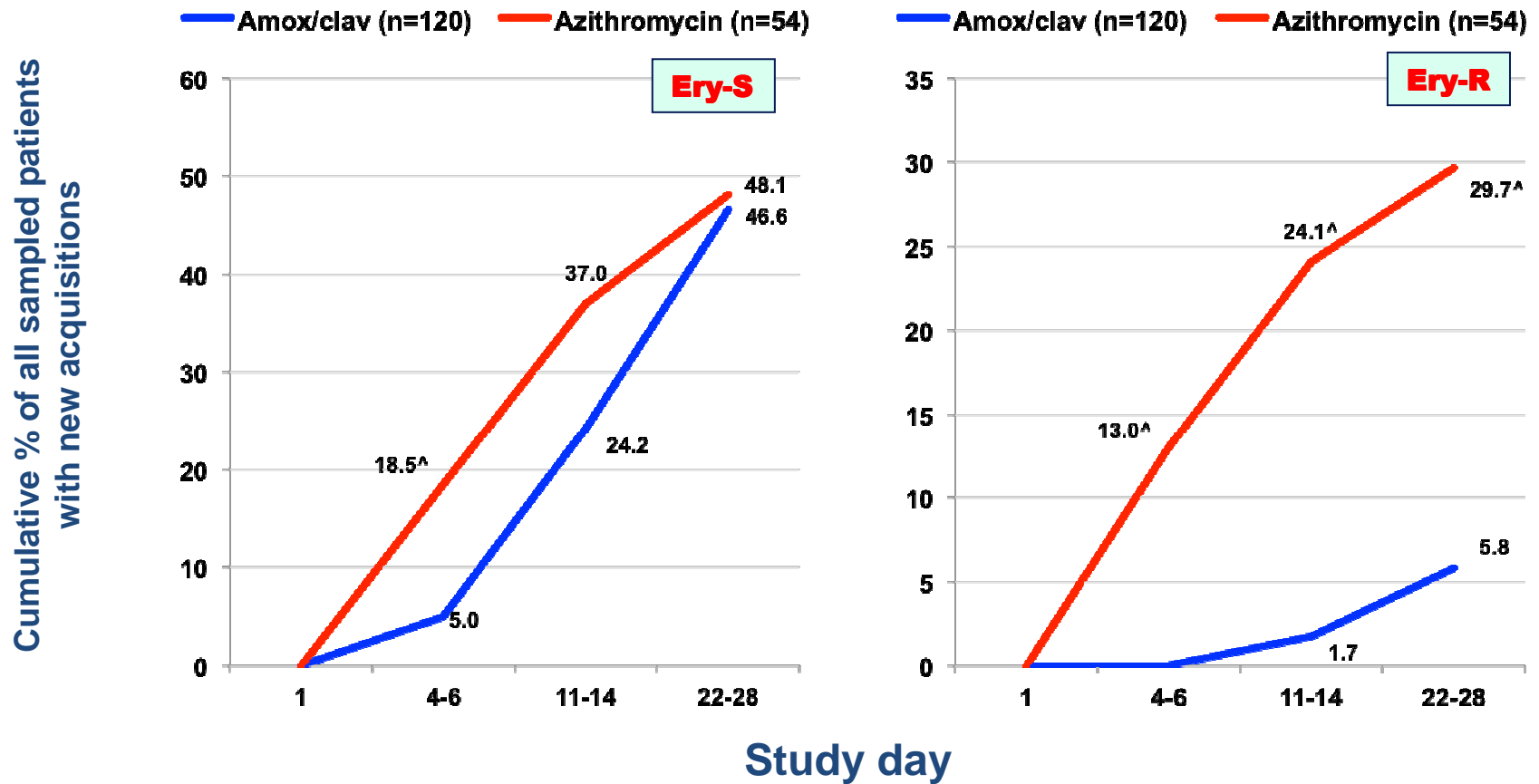
Dynamics of Pneumococcal NP Carriage by Erythromycin Susceptibility



N° of patients sampled per visit				
Visit	1	2	3	4
Amox/clav	219	219	191	134
Azithromycin	113	113	85	53

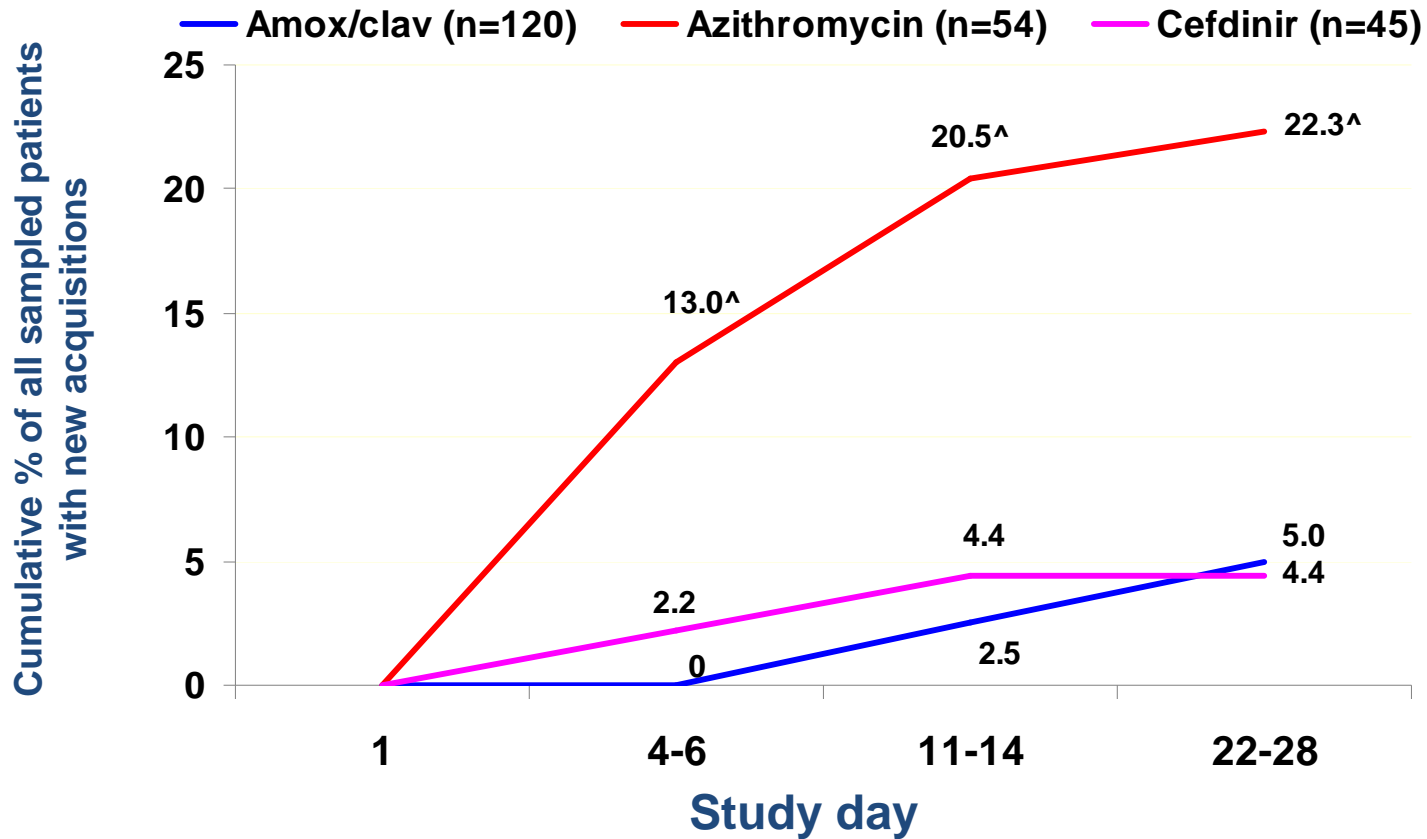
* P <0.05 Vs Visit 1

**Cumulative Events of New Pneumococcal Acquisitions During the Study Period,
by Erythromycin Susceptibility
(in patients who completed all 4 visits)**



[^] P <0.05 Vs Amox/clav in same visit

**Cumulative Events of Dual-Resistant (to Penicillin and Erythromycin) New Pneumococcal Acquisitions
During the Study Period
(in patients who completed all 4 visit)**

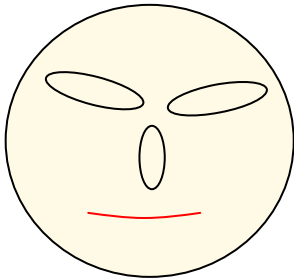


[^] P <0.05 Vs Amox/clav in same visit

***Effect of Antibiotics on Carriage and Disease by
Antibiotic-R Pneumococci***



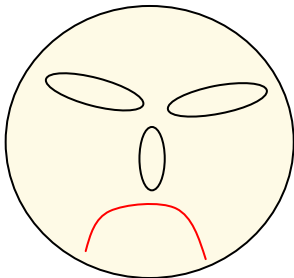
No antibiotics



Penicillins (Amox +/- Clav)



Oral cephalosporins, erythromycin



Azithromycin, clarithromycin

Facteurs de risques des bactériémies dues à des entérobactéries BLSE

- Usage récent d'antibiotiques OR = 3,1 IC95% 1,8-5,4
- Amoxicilline OR = 1 IC95% 0.4-1.7
- Céphalosporines OR = 13,4 IC95% 2,9-61
- Quinolones OR = 5,6 IC95% 2,5-12,5

Etude ACTIV

- Octobre 2010 à Mars 2011
- 18 pédiatres/ 411 nourrissons (moyenne d'âge 12.8 ± 5.3 m) jamais hospitalisé
- 4.9% porteurs sains de BLSE (E. coli)
- Facteurs de risque de portage
 - Céphalosporines dans les 3 mois précédents
OR=3.52, 95% CI [1.06; 11.66], p=0.04

Mycoplasmes résistant aux macrolides

- Connu depuis plusieurs années en Asie
 - Cao B *Clin Infect Dis.* 2010;51:189.
 - Xin D *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:2158
 - Liu Y *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:2160
 - Isozumi R *Respirology.* 2009;14:1206
- Commence à être largement décrit en occident
 - Favorisée par l'azithromycine
 - Rôle des C° subinbitrices
 - Averbuch *Emerging Infectious Diseases* 2011;17

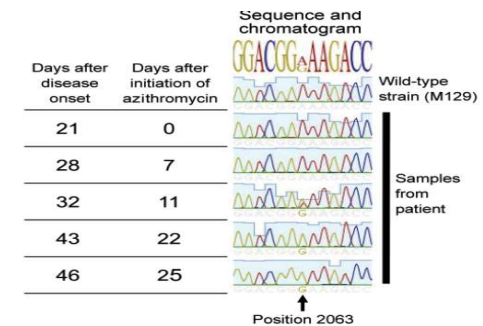


Figure 1. Time elapsed and chromatogram of wild-type *Mycoplasma pneumoniae* strain M129 (ATCC 29342) compared with results from 5 samples from a 6-year-old boy in Israel. The A2063G mutation is shown to be evolving during treatment and predominates at the end.

Stratégies Antibiotiques dans les DDB

- Coup par coup pour les « exacerbations »
 - Guidée par le prélèvement bactériologique du sputum
 - A l'aveugle
- Antibiothérapie préventive
 - Même antibiotique
 - Alternée

Traitement au « coup par coup »

- Vu l'évolution des résistances → Privilégier les traitements « guidés » par la bactériologie
- Ecueils
 - Prendre le résultat de la bactériologie pour de « l'argent comptant »
 - Penser que parce que le prélèvement est fait par un « bon » kiné qu'il met à l'abri des contaminations
 - Les bactéries « impliquées » (Pneumocoques, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*) sont les bactéries habituelles de la flore normale (>50% des enfants normaux en portent à des C° élevées)
- Donner une « idée » de la résistance

Antibioprophylaxie

Chirurgicale

- Brève (...1 injection)
- Eventuellement à large spectre
- Mais en principe **pas** avec une molécule qui pourrait être utilisée en thérapeutique

Médicale

- Viser une bactérie
 - SGA : RAA
 - Pneumo : Drépanocytose et asplénique
 - *Déficit en C' : méningo*
 - *Infections urinaires récidivantes : E. coli*
- Spectre étroit...pour limiter l'émergence de résistance
- **Ne Pas** utiliser en principe la molécule qui sera utilisée en thérapeutique

Antibiothérapie préventive

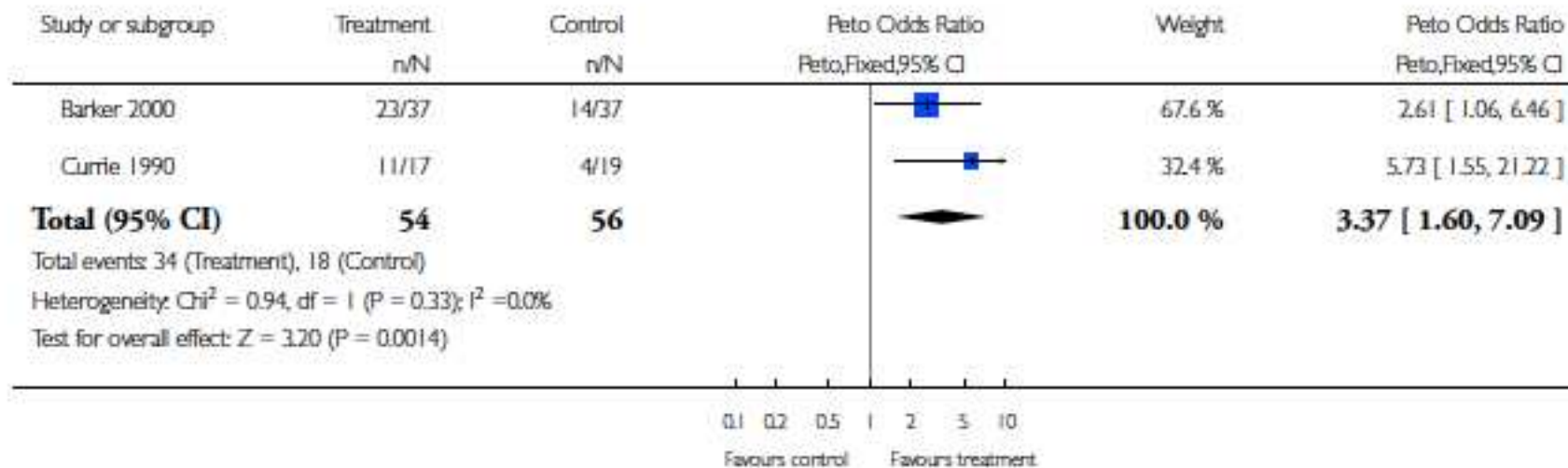
Prolonged antibiotics for purulent bronchiectasis in children and adults (Review)

Evans DJ, Bara A, Greenstone M



Main results

- Nine trials met the inclusion criteria, recruiting a total of 378 participants.
- Antibiotics were given for between 4 weeks and one year.



- Conversely for exacerbation rates there was no significant difference between prolonged antibiotics and placebo OR (95% CI), 0.96 (0.27 to 3.46)).
- Data for lung function showed no significant benefit in favour of antibiotic treatment (% predicted FEV1 mean difference -1.05 % (95% CI -6.93 to 4.83)).

Authors' conclusions

- The evidence available shows a small benefit for the use of prolonged antibiotics in the treatment of bronchiectasis
- This review is limited by the diversity of the trials
- Further randomised controlled trials with adequate power and standardised end points are required.

DDB et Antibiothérapies alternées

- C1G
- Amox
- Amox-Clav
- C2G
- C3G
- Cotrimoxazole
- Macrolides
- Aucune étude randomisée de « qualité »
- Pouvaient se concevoir « éventuellement » à une période où les résistances n'étaient pas « croisées »
- De toute façon, pas de molécules utilisées en curatif
- Résistance croisée, la règle:
 - Pneumo peni I ou R résistant en même temps à tous ces antibiotiques
 - H. influenzae résistant à l'amox...résistant C1G, C2G et parfois amox-clav

Effects of long-term low-dose azithromycin in patients with non-CF bronchiectasis.

Anwar GA,

- ***Institutional efficacy experience*** of azi 250 mg thrice weekly in adult bronchiectasis.
- 3 exacerbations requiring antibiotics over the previous 6 months.
- Retrospectively reviewed
- 50 patients had treatment $>$ or $=$ 3 months
- Spirometry, pre- and post-azithromycin in 29 patients, who had 3 or more months of treatment, showed a mean increase in FEV(1) of 83 ml (0.14) ($P=0.005$) from 1.560 to 1.643l.
- Decrease in the exacerbation frequency from 0.81/month pre-azithromycin to 0.41/month ($P<0.001$) post-azithromycin.
- Clinically significant suppression of previous sputum microbial isolates was also observed.

Azithromycin for Prevention of Exacerbations of COPD Albert R NEJM August 2011

- Etude randomisée en double aveugle
 - Azi 250 mg/ j
 - Placébo
- 1500 patients recrutés > 1000 inclus

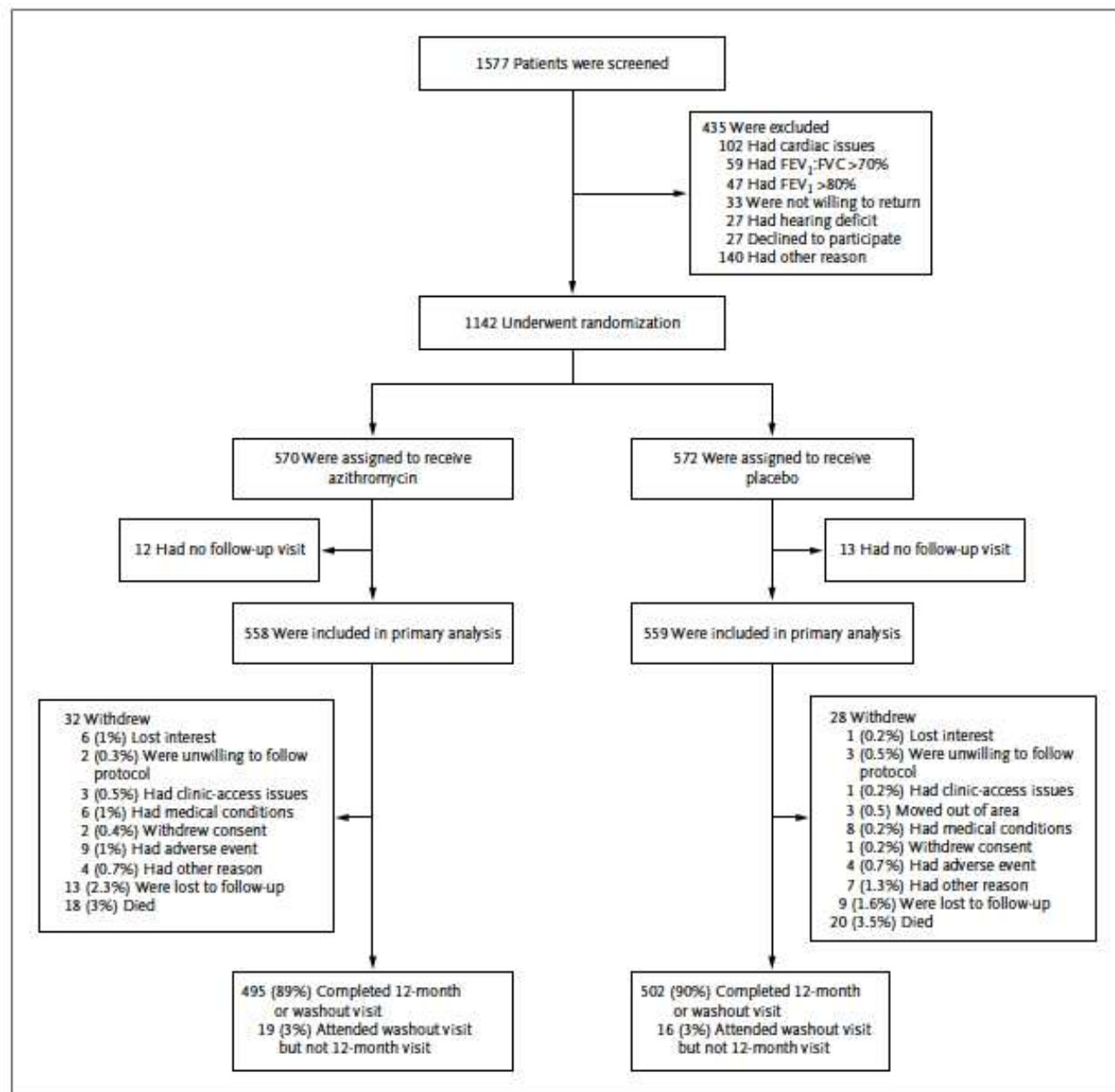
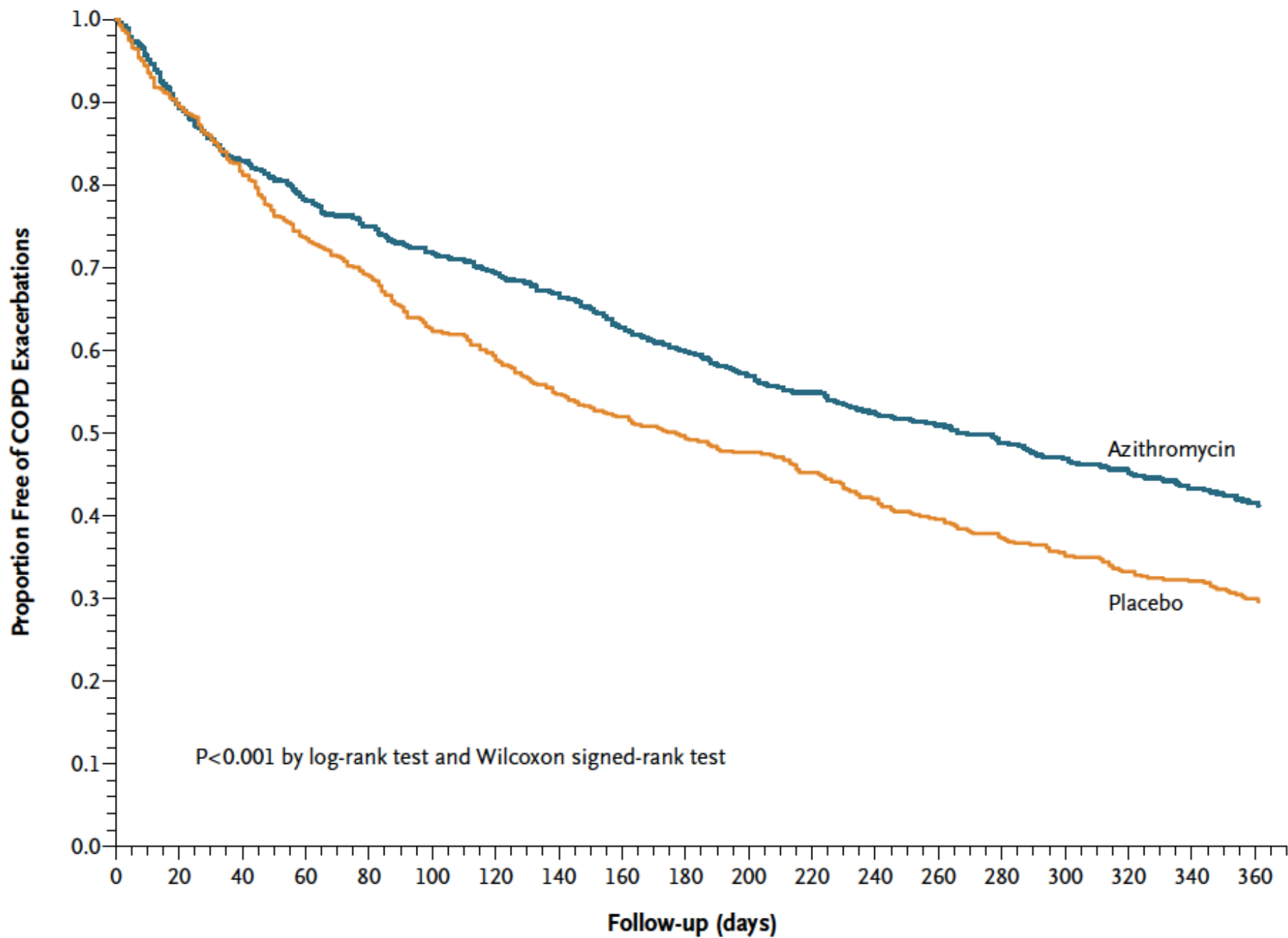


Figure 1. Screening, Randomization, and Follow-up.

Patients who completed the 12-month course of the study drug were asked to return 1 month later for a washout visit. FEV₁ denotes forced expiratory volume in 1 second, and FVC forced vital capacity.



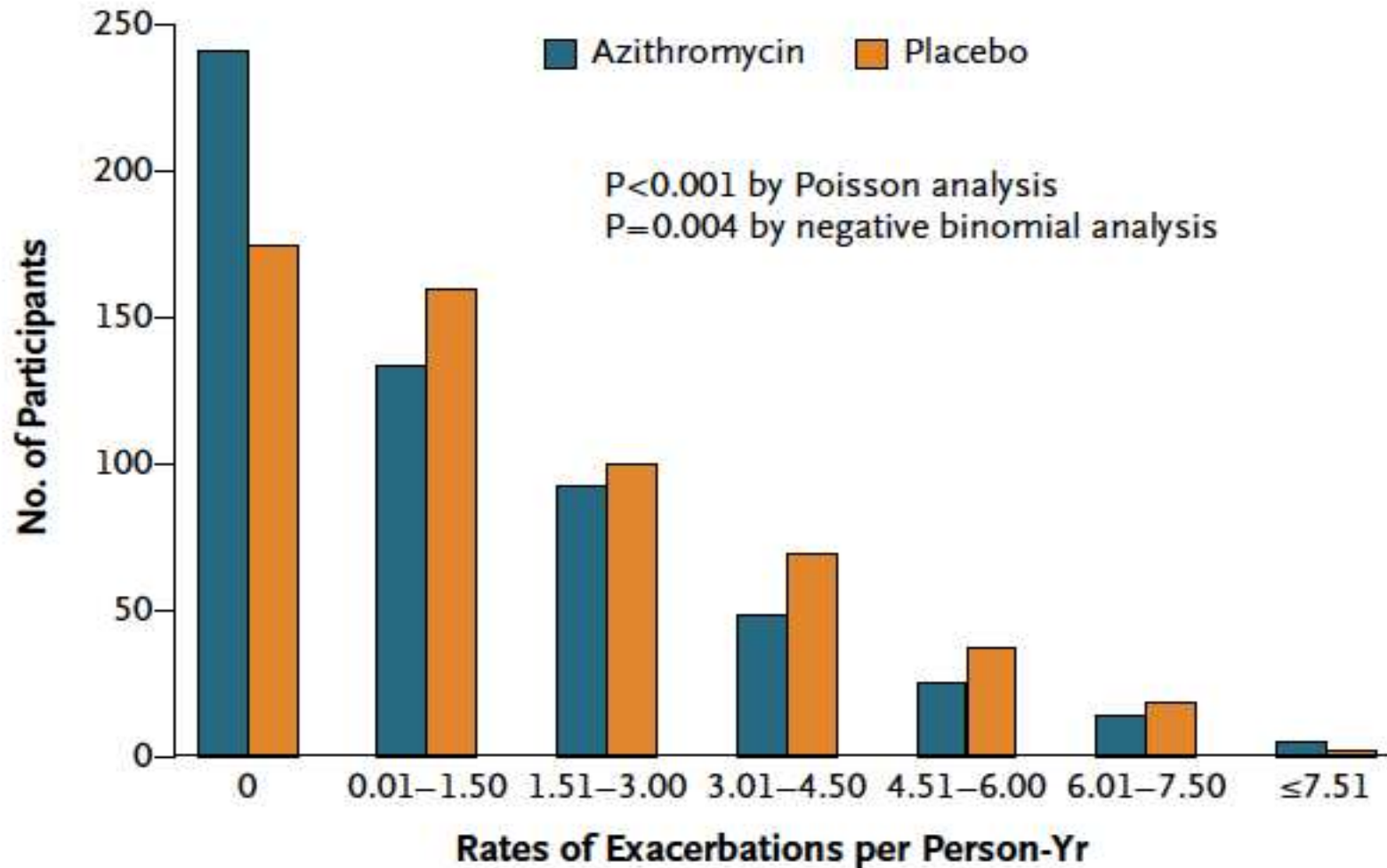


Figure 3. Rates of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease per Person-Year, According to Study Group.

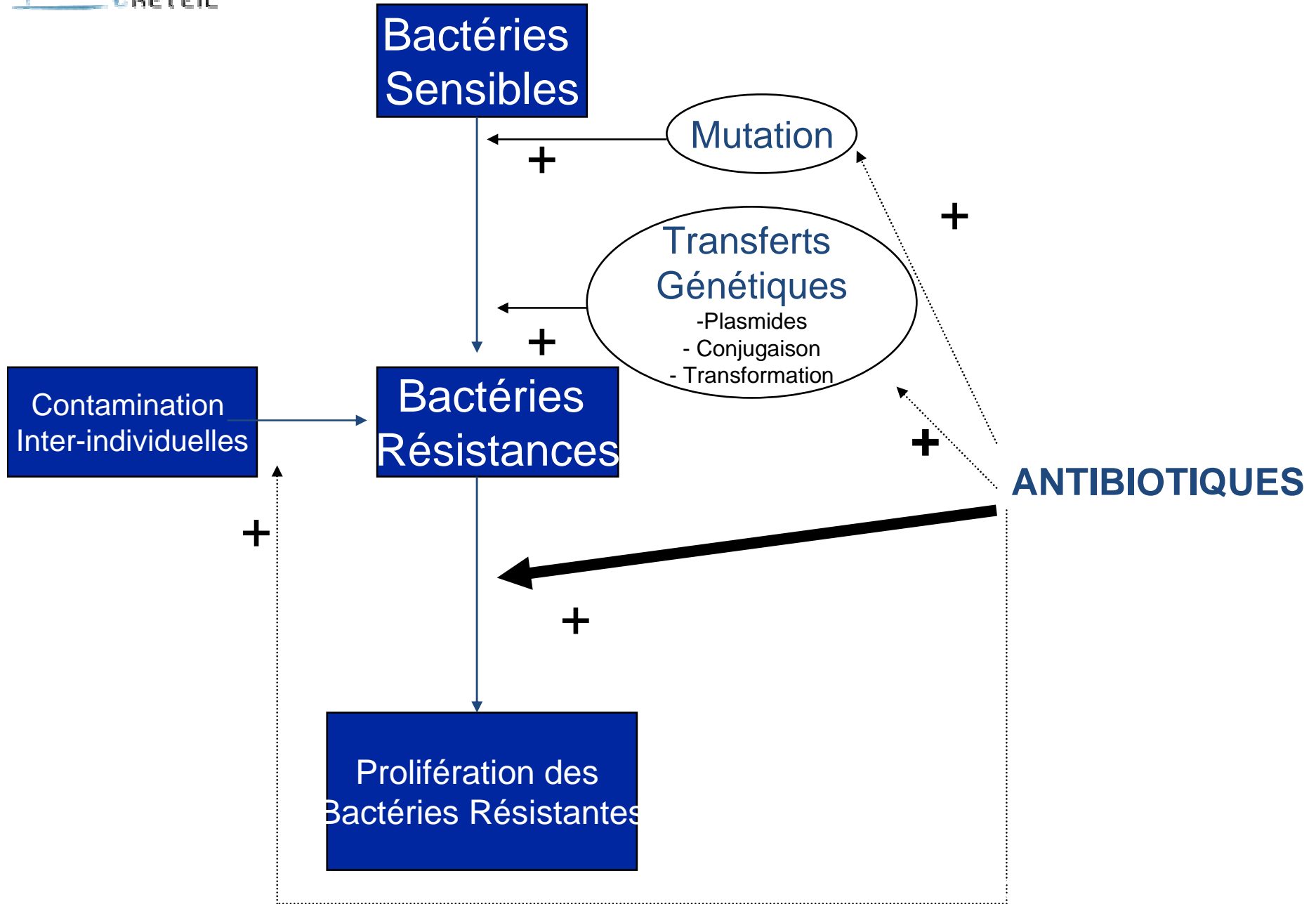
Table 2. Effect of Treatment for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) on Hospitalization Rates, Emergency Department or Urgent Care Visits, and Unscheduled Office Visits.

Event	Azithromycin		Placebo		P Value*	Hazard Ratio (95% CI)†	P Value‡
	no. of events	mean events/ patient-yr (95% CI)	no. of events	mean events/ patient-yr (95% CI)			
Hospitalization for any cause	323	0.74 (0.60–0.89)	329	0.95 (0.76–1.18)	0.13	0.94 (0.76–1.15)	0.52
Hospitalization related to COPD	156	0.34 (0.26–0.43)	200	0.49 (0.31–0.67)	0.14	0.82 (0.64–1.07)	0.15
Emergency department or urgent care visit	199	0.43 (0.34–0.53)	257	0.48 (0.39–0.57)	0.47	0.81 (0.63–1.04)	0.09
Unscheduled office visit	1202	2.46 (2.08–2.48)	1345	2.57 (2.21–2.60)	0.048	0.85 (0.74–0.98)	0.02
Intubations	11	0.02 (0.01–0.04)	16	0.04 (0.01–0.06)	0.23	0.79 (0.04–1.75)	0.56

Table 2. Effect of Treatment for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) on Hospitalization Rates, Emergency Department or Urgent Care Visits, and Unscheduled Office Visits.

Event	Azithromycin no. of patients	P Value*	Hazard Ratio (95% CI)†	P Value‡
Hospitalization for any cause	1202	0.52	0.94 (0.76–1.15)	0.52
Hospitalization related to COPD	1202	0.15	0.82 (0.64–1.07)	0.15
Emergency department or urgent care visit	1202	0.09	0.81 (0.63–1.04)	0.09
Unscheduled office visit	1202	0.048	0.85 (0.74–0.98)	0.02
Intubations	11	0.23	0.79 (0.04–1.75)	0.56

Résistance aux macrolides
 -81 % groupe Azithromycin
 -41% dans le groupe Placébo
 -P < 0.001
 !!!!!!!
 Surdité
 -25 % groupe Azithromycin
 -20 % groupe placebo
 P = 0,04



Balance bénéfice/risque



Bénéfices « incertains »
Non prouvés ou Modestes

Résistance...autres EI

