

Vers une personnalisation de la durée de l'antibiothérapie chez le nouveau-né ?

Présentation du PHRC PROABIS

Procalcitonin and duration of AntiBiotherapy In late onset Sepsis of neonate

Delphine MITANCHEZ

Service de Néonatalogie

Hôpital Armand Trousseau

Paris



- On distingue chez le nouveau-né :
 - L'infection bactérienne néonatale précoce = early onset sepsis (EOS)
 - L'infection bactérienne secondaire ou tardive = late onset sepsis (LOS)
- Définition variable du LOS :
 - Infections bactériennes ou fongiques acquises après la naissance, d'origine communautaire ou nosocomiale
 - Début variable selon les études : entre le 3^{ème} et le 7^{ème} jour de vie
 - Critères du CDC : recherche bactérienne ou fongique positive
 - Pour au moins une hémoculture
 - Les urines et/ou le LCR

Épidémiologie : facteurs de risques

- Prématurité
- Faible poids de naissance
- Utilisation prolongée de cathéters
- Procédures invasives
- Pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM)
- Antibiothérapie prolongée

Table 2 Incidence of LOS by birth weight

Reference	Birth weight (g)	No. of neonates	LOS, No. (%)
Boghossian <i>et al.</i> , ² USA	400–500	223	146 (65.5)
	501–750	2680	1372 (51.2)
	751–1000	4030	1309 (32.5)
Vergnano <i>et al.</i> , ³ England	1000–1499	1110	113 (10.2)
	1500–2500	2945	66 (2.2)
	>2500	5340	88 (1.6)

LOS, late-onset sepsis.

Dong Y, et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2014

Epidémiologie : fréquence

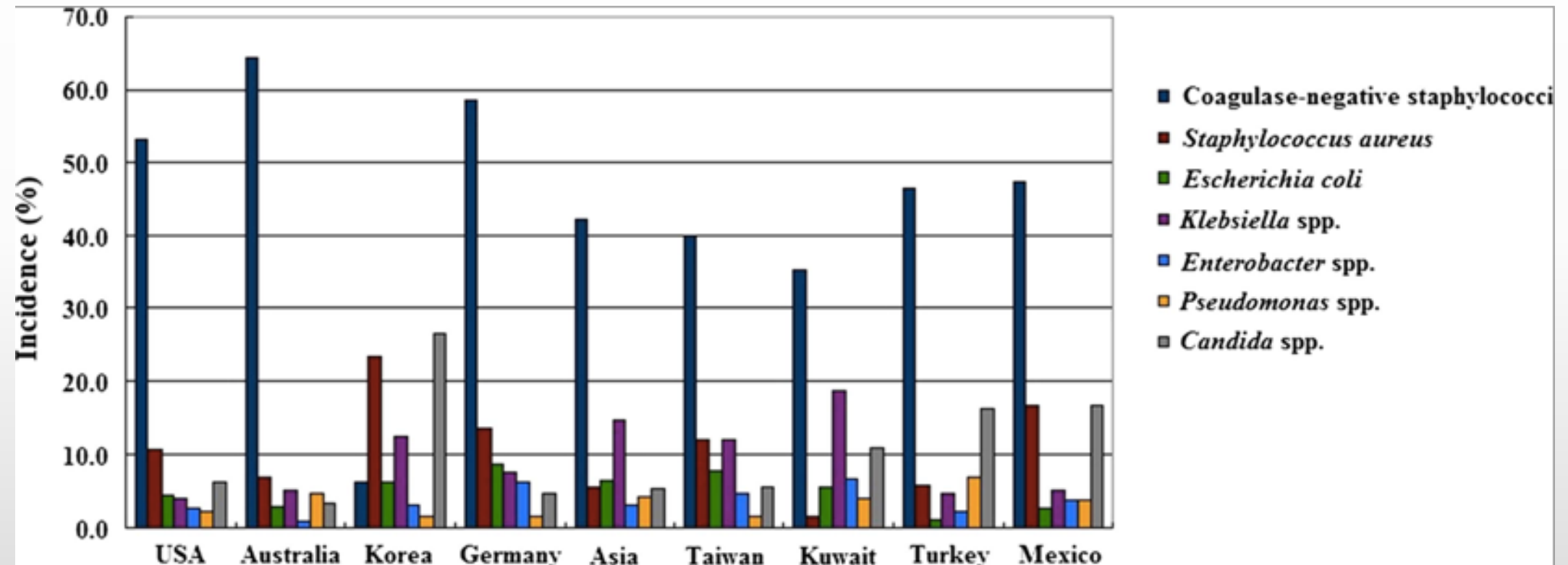
0,6 à 27,6%!!!

Table 1 Recent epidemiological data on the incidence of neonatal late-onset sepsis (LOS)

Author and country	No. of centres	Birth year of cohort	No. of neonates	Definition of the onset of LOS	LOS, No. (%)	Proportion (%) of CONS
VLBW infants						
Boghossian <i>et al.</i> , ² USA	6	2002–2008	15 178	72 h	3797 (25.0)	53.2
Lahra <i>et al.</i> , ⁹ Australia	1	1992–2004	798	48 h	220 (27.6)	64.4
Tröger <i>et al.</i> , ¹¹ Germany	46	2003–2011	5886	72 h	882 (15.0)	58.4
All admitted neonates						
Vergnano <i>et al.</i> , ³ England	12	2006–2008	14 225	48 h	868 (6.1)	54
van den Hoogen <i>et al.</i> , ⁸ Netherland	1	2003–2006	22 78	48 h	318 (13.9)	77.9
Shim <i>et al.</i> , ⁷ Korea	1	1996–2005	14 79	96 h	134 (9.1)	6.2
Morioka <i>et al.</i> , ¹² Japan	5	2006–2008	6894	72 h	42 (0.61)	11.9
Al-Taiar <i>et al.</i> , ¹⁰ China (Hebei), Malaysia, Hong Kong and Thailand	4	2006–2009	36 842	72 h	782 (2.12)	42.2
Tsai <i>et al.</i> , ⁴ Taiwan	1	2004–2011	5010	6 days	713 (14.2)	39.9
Hammoud <i>et al.</i> , ⁵ Kuwait	1	2005–2009	12 987	6 days	949 (7.3)	35.5
Leal <i>et al.</i> , ¹³ Mexico	1	2004–2007	11 790	72 h	78 (0.66)	47.4

CONS, coagulase-negative staphylococci; VLBW, very low birth weight.

Epidémiologie : agents pathogènes



Dong Y, et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2014

Improving antibiotic prescribing in neonatal units: time to act

Alison Bedford Russell,¹ Mike Sharland,² Paul T Heath²

Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2012,

LENGTH OF TREATMENT

This will depend on a number of variables such as the type of organism, antibiotic levels that have been achieved, the presence of indwelling catheters and clinical response. There is little published evidence to inform the optimal length of a course of antibiotics for culture-proven infection in neonates, and the following represents the consensus of the authors.

Arrêt des antibiotiques après 36-48h si :

- L'enfant est asymptomatique
- Pas d'argument clinique pour une infection
- Cultures des prélèvements négatives

course may also be appropriate. If there are positive blood cultures but negative cerebrospinal fluid (CSF) cultures, treatment should be **for a minimum of 10 days**. Treatment should be **for at least 14 days for *S aureus***, because of its propensity to seed other tissues, but this decision should be taken in partnership with microbiology or infectious diseases colleagues if possible. For a baby with positive CSF cultures, or a clinical diagnosis of meningitis, then treatment may be **required for at least 21 days** depending on the organism.³⁷

Osteomyelitis, endocarditis and deep abscesses which are not surgically drained may require **several weeks of antibiotic** therapy. The length of treatment course may require extension in those with slow clinical and microbiological resolution. The advice of specialists will again be required to manage such situations.

Choice and Duration of Antimicrobial Therapy for Neonatal Sepsis and Meningitis

Sivanandan S, *Int J Pediatr* 2011

TABLE 2: Randomized controlled trials of short- versus long-course antibiotic therapy in neonatal bacterial sepsis/pneumonia.

Author	Population	Antibiotics used	Duration of treatment	Outcomes	Conclusion
Engle et al., 2000 [53]	Term and near-term neonates with pneumonia. Excluded babies with meconium stained amniotic fluid and O ₂ requirement for >8 hours.	Ampicillin and gentamicin	4 days (n = 35) versus 7 days (n = 38)	Success defined as neonates doing well after discharge and no need for rehospitalization for sepsis or pneumonia	The success rate for therapy was similar between the two groups
Chowdhary et al., 2006 [54]	≥32 weeks and >1500 grams with positive blood culture. Excluded deep seated infections and meningitis	Not specified	7 days (n = 34) versus 14 days (n = 35)	Treatment failure within 28 days	There was a trend towards more treatment failures in 7-day group as compared to 14-day group (5 infants versus 1 infant, P = 0.19)
Gathwala et al., 2010 [55]	Infants ≥32 weeks and >1500 grams with positive blood culture. Excluded deep seated infections and meningitis	Cefotaxime and amikacin	10 days (n = 30) versus 14 days (n = 30)	Treatment failure within 28 days	10-day course was as effective as 14-day course in blood-culture-proven neonatal

In summary, pending further evidence, it is reasonable to treat for 10–14 days with appropriate antimicrobial agents in infants with blood-culture-proven sepsis. However, in selected situations (neonates ≥32 weeks gestation and ≥1500 grams, who become asymptomatic within 5 days of appropriate therapy), we can consider stopping antibiotics at 7–10 days, provided appropriate followup can be ensured.

La durée optimale de l'antibiothérapie dans les infections tardives du nouveau-né, documentées ou non sur le plan bactérien, n'est pas démontrée.

Antibiotic therapy in neonates and impact on gut microbiota and antibiotic resistance development: a systematic review

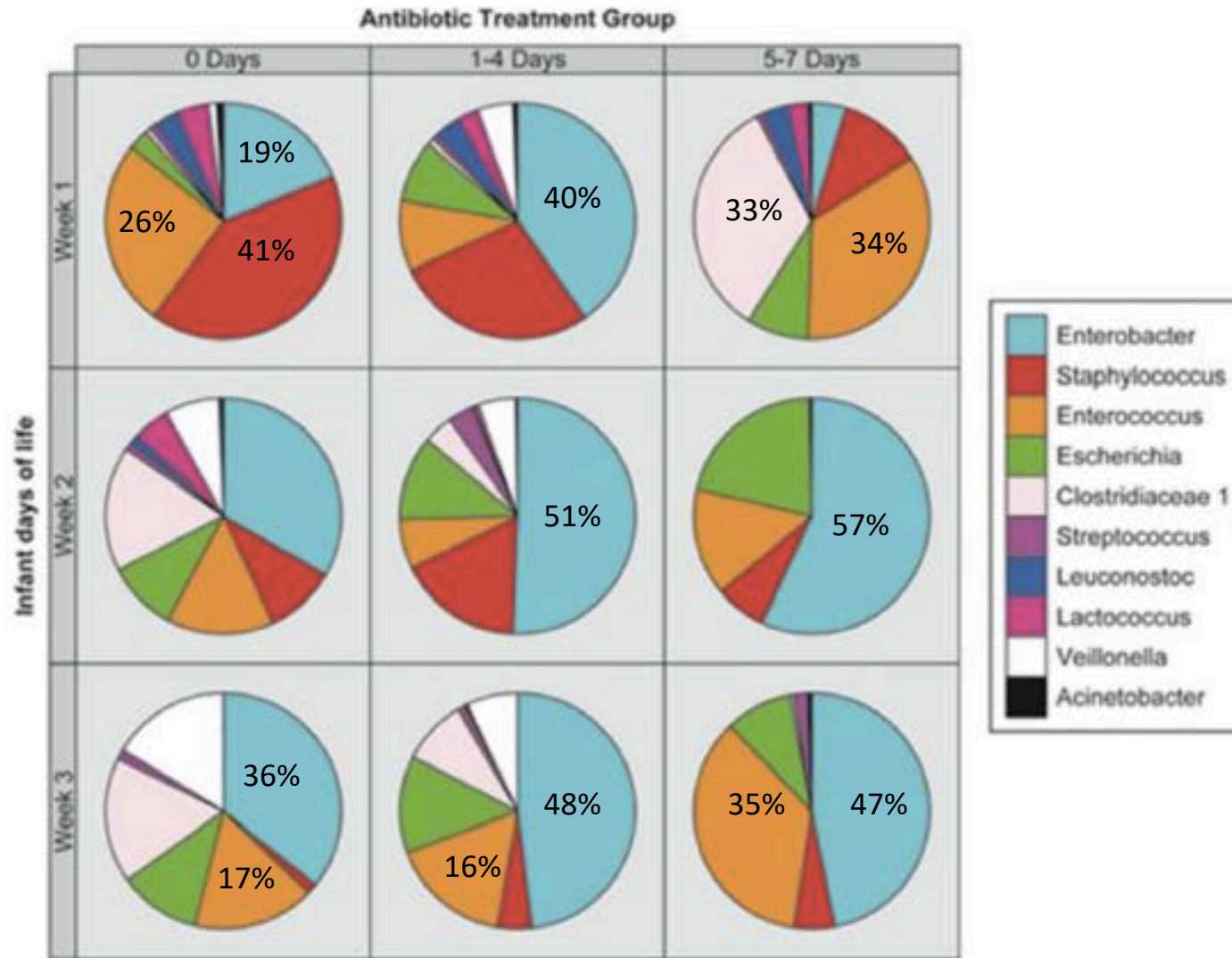
Jon Widding Fjalstad^{1,2}, Eirin Esaiassen^{1,2}, Lene Kristine Juvet^{3,4}, John N. van den Anker^{5,6} and Claus Klingenberg^{1,2*}

J Antimicrob Chemother 2017

- L'antibiothérapie prolongée diminue la diversité microbienne ce qui est associé au risque d'ECUN
- Le traitement antibiotique est associé à une diminution des bactéries anaérobies commensales protectrices comme Lactobacilles, Bifidobactéries et Bactéroïdes.
- Les antibiotiques utilisés chez le nouveau-né sont associés à une augmentation du risque de résistance en particulier à l'émergence des BLSE.

74 nouveau-nés < 32SA

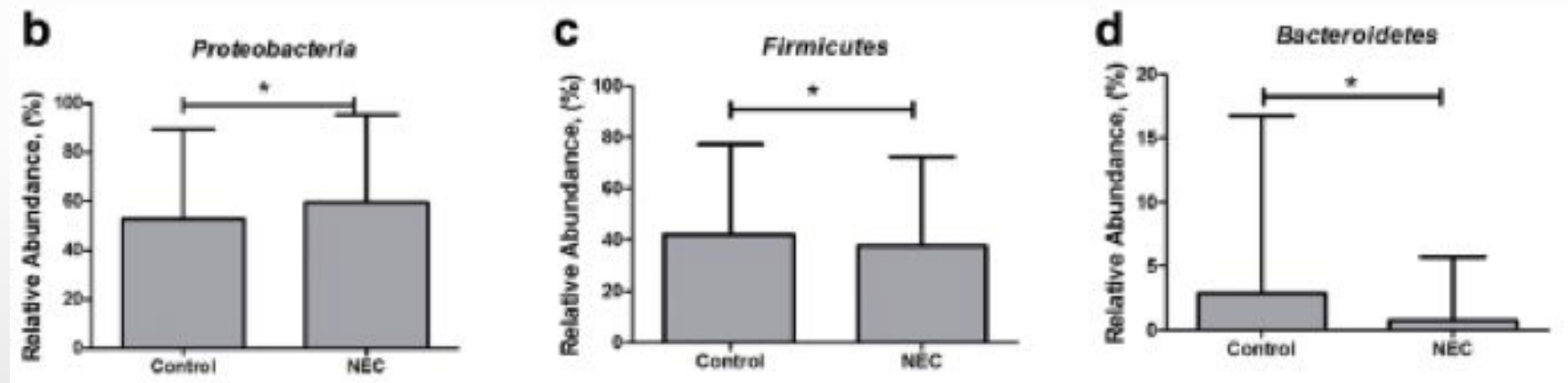
Antibiothérapie empirique(ampicilline, gentamicine)



Intestinal dysbiosis in preterm infants preceding necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis

Mohan Pammi^{1*}, Julia Cope², Phillip L Tam³, Barbara B. Warner³, Ardythe L. Morrow⁴, Volker Mai⁵, Katherine E. Gregory⁶, J. Simon Kroll⁷, Valerie McMurtry⁸, Michael J. Ferris⁸, Lars Engstrand⁹, Helene Engstrand Lijja¹⁰, Emily B. Hollister¹¹, James Versalovic¹¹ and Josef Neu¹

Bactéries gram + et Clostridia, Bacilli dont Lactobacillus, Bifidobacteria

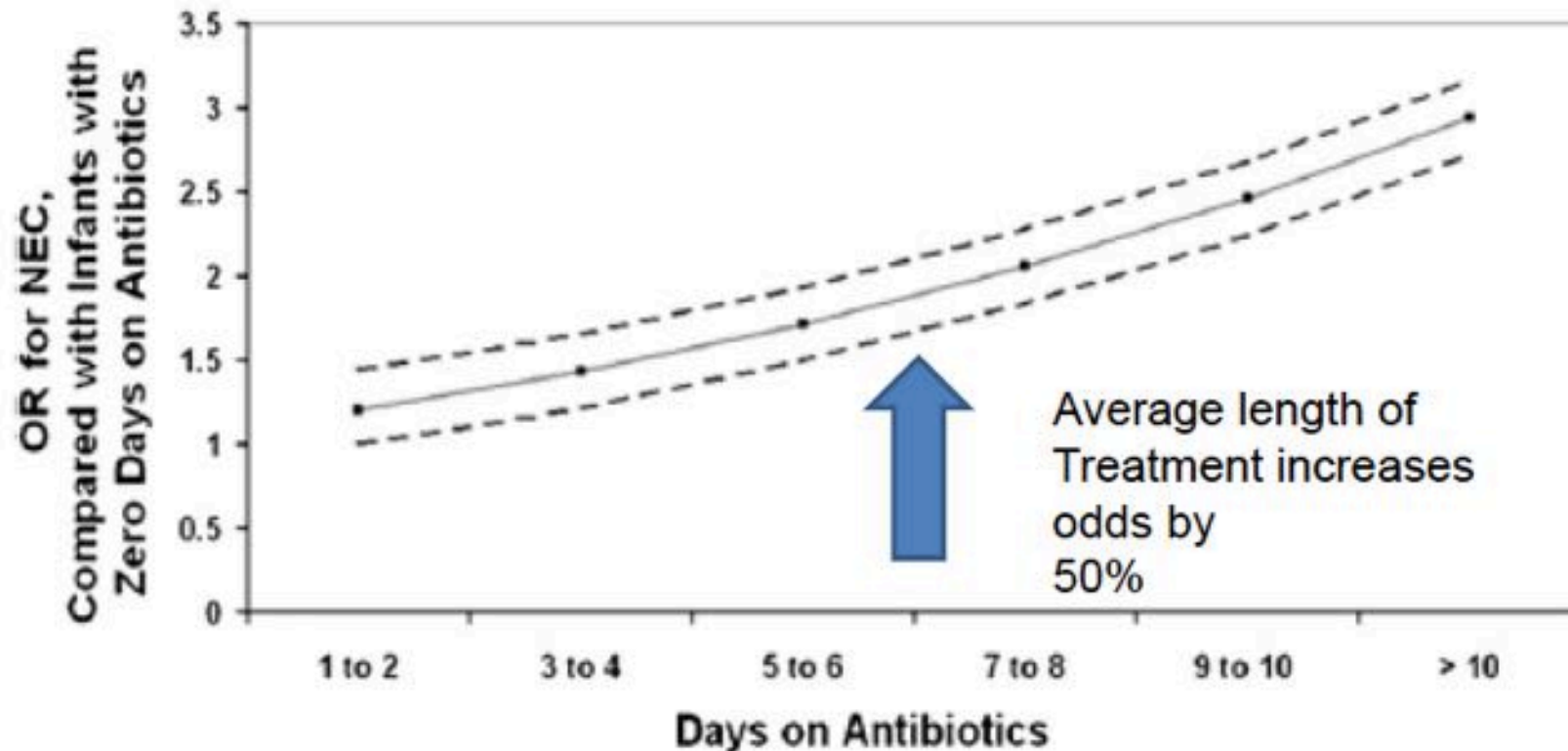


Bactéries gram – (Escherichia, Shigella, Salmonella...)

Bactéries gram – (Bactéroïdes)

Odds Ratio of NEC with Increased Days on Antibiotics

Alexander, V.N. J. Pediatrics, Sept. 2011



Durée de l'antibiothérapie en période néonatale et conséquences

- A court terme
 - Résistance bactérienne
 - Augmentation du risque d'ECUN, d'infections secondaires et de décès
 - Altération du microbiote
- A moyen et long terme
 - Lien microbiote/système immunitaire : asthme, allergies, DID
 - Obésité

Comment diminuer l'utilisation des antibiotiques?

Utilisation de la PCT pour guider la durée de l'antibiothérapie

- Plusieurs essais cliniques chez l'adulte ont montré que l'utilisation de la PCT intégrée à un algorithme spécifique permettait de diminuer l'utilisation des ATBT au cours des infections respiratoires ou des sepsis.
- Le schéma des études est similaire : études randomisées avec un groupe de patients traités selon les protocoles habituels et un groupe pour lequel l'antibiothérapie était arrêtée en dessous d'une valeur seuil de la PCT.

Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections (Review)

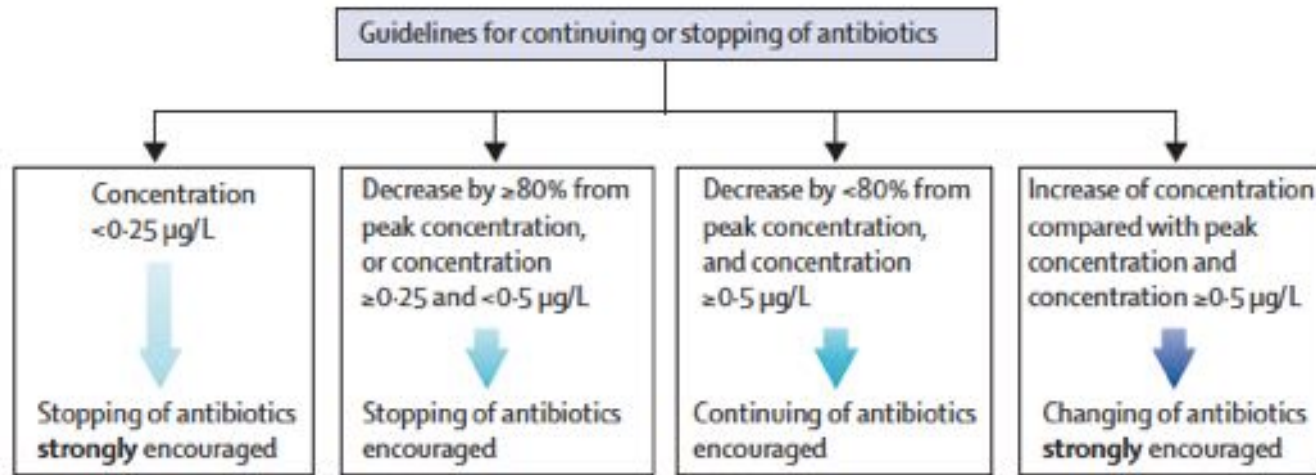
Schuetz P *et al.*

- Revue systématique, 14 essais, 4221 patients
- Infections respiratoires de l'adulte
- Pas d'augmentation de la mortalité dans le groupe PCT (5,7% versus 6,3%), ni de l'échec du traitement

Parameter	Procalcitonin group	Control group	Adjusted OR or difference (95% CI) ^c	P of the regression model
Overall	n = 2085	n = 2126		
Initiation of antibiotics, n (%)	1341 (64%)	1778 (84%)	0.24 (0.20 to 0.29)	< 0.001
^a Duration of antibiotics (days), median (IQR)	7 (4 to 10)	10 (7 to 13)	-2.75 (-3.12 to -2.39)	< 0.001
^b Total exposure of antibiotics (days), median (IQR)	4 (0 to 8)	8 (5 to 12)	-3.47 (-3.78 to -3.17)	< 0.001

Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial

Bouadma L, Lancet 2010



Reason for admission to ICU	Procalcitonin group (n=307)	Control group (n=314)
Septic shock	53 (17%)	55 (18%)
Non-septic shock	46 (15%)	46 (15%)
Acute respiratory failure	115 (37%)	127 (40%)
Renal failure	9 (3%)	6 (2%)
Neurological failure	34 (11%)	36 (11%)
Multiorgan failure	20 (7%)	20 (6%)
Other†	30 (10%)	24 (8%)

	Procalcitonin group (n=307)	Control group (n=314)	Between-group absolute difference	p value
Primary endpoints				
28-day mortality*	65 (21.2%)	64 (20.4%)	0.8% (-4.6 to 6.2)	NA
60-day mortality*	92 (30.0%)	82 (26.1%)	3.8% (-2.1 to 9.7)	NA
Number of days without antibiotics	14.3 (9.1)	11.6 (8.2)	2.7 (1.4 to 4.1)	<0.0001
Secondary endpoints (days 1-28)				
Relapse	20 (6.5%)	16 (5.1%)	1.4% (-2.3 to 5.1)	0.45
Superinfection	106 (34.5%)	97 (30.9%)	3.6% (-3.8 to 11.0)	0.29

Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial

De Jong E, Lancet 2016

- 1546 patients en unité de réanimation avec infection prouvée ou probable
- Diminution de la durée de traitement de 7 à 5 jour ($p < 0,0001$)
- 20% de décès dans le groupe PCT versus 27% dans le groupe contrôle ($p = 0,015$).

Added value of this study

The Stop Antibiotics on Procalcitonin guidance Study (SAPS) was conceived as a pragmatic trial with fewer exclusion criteria than previous trials, with mortality used as a safety endpoint. SAPS used the same procalcitonin criterion as PRORATA as non-binding advice. The SAPS trial showed that procalcitonin monitoring coupled with a non-binding advice to consider stopping using antibiotics reduced duration of antibiotic treatment. The procalcitonin-guided group had a lower mortality than the standard-of-care group.

Implications of all available evidence

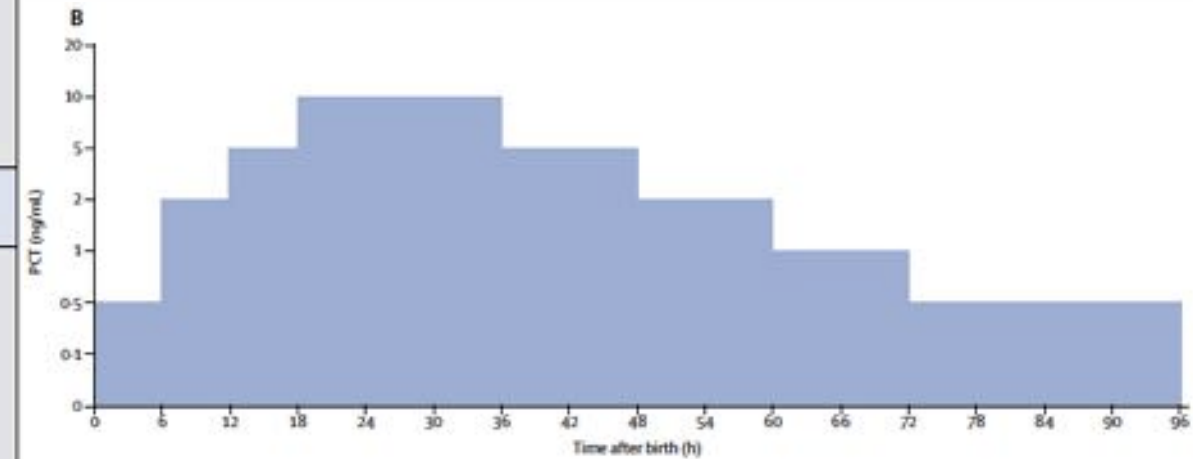
The timecourse of procalcitonin provides information on the resolution of severe bacterial infection. All evidence indicates that procalcitonin-guided treatment can reduce antibiotic treatment duration. Even in the context of a comparatively short antibiotic treatment duration this is feasible.

Addition of procalcitonin measurements to the current diagnostic arsenal will help clinicians reduce antibiotic treatment duration. Whether the procalcitonin assay will also be cost-effective is not clear.

Et chez l'enfant?

- Une étude dans la **pneumopathie communautaire non compliquée** (arrêt des ATBT pour PCT < 0,25 ng/ml) : diminution de la durée d'antibiothérapie de 11 jours à 5,4 jours, pas de différence pour la récurrence ou l'utilisation des ATBT dans le mois suivant l'inclusion (*Esposito S, Respir Med 2011*).
- Chez le nouveau-né à terme ou proche du terme : **NeoPInS, infection bactérienne néonatale précoce.**

Assessment of risk classification (on t=1-12 hours)				
Risk factors		Check box if positive		A= 0/1
<input type="checkbox"/>	1 Mother Group B streptococcus positive	<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>	2 Maternal chorioamnionitis (fever >38.5, fetal tachycardia)	<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>	3 Premature rupture membranes >18 hours	<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>	4 Gestational age <37 weeks	<input type="checkbox"/>		
		0 boxes checked? Score 0	≥1 box checked? Score 1→	
Clinical symptoms		Check box if positive		B= 0/1
<input type="checkbox"/>	1 Respiratory distress or apnoea	<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>	2 Tachycardia or bradycardia	<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>	3 Arterial hypotension and/or poor perfusion	<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>	4 Hypothermia or hyperthermia	<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>	5 Seizure, floppy infant, irritability, or lethargy	<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>	6 Vomiting or feeding intolerance or ileus	<input type="checkbox"/>		
		0 boxes checked? Score 0	≥1 box checked? Score 1→	
Laboratory findings		Check box if abnormal		C= 0/1
<input type="checkbox"/>	1 White blood cells <5x10 ⁹ cells per L	<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>	2 C-reactive protein >10 mg/L	<input type="checkbox"/>		
		0 boxes checked? Score 0	≥1 box checked? Score 1→	
		Total score A+B+C=		
	Culture	Total score	Category	Duration of antibiotic therapy
<input type="checkbox"/>	Neg	0/1	Category 4 infection unlikely (low risk)	PCT group: At least 24 h, stop after 2 consecutive procakitonin values within range
<input type="checkbox"/>	Neg	2	Category 3 infection possible (medium risk)	Standard group: 36-72 h
<input type="checkbox"/>	Neg	3	Category 2 infection probable (high risk)	Standard group: 5-7 days
<input type="checkbox"/>	Pos	≥1	Category 1 infection proven	Standard group: 7-21 days



1710 NN randomisés dans 18 centres

Durée ATBT PCT versus standard (h):

- ITT : 55,1 versus 65,0 p<0,0001
- Per protocole : 51,8 versus 64,0 p<0,0001

Pas de décès, 9/1710 réinfections

Diminution de la durée d'hospitalisation dans le groupe PCT : 123,0 versus 126,5h p=0,002

Stoker M, Lancet 2017

- Aucune étude à ce jour n'a évalué l'utilisation de la PCT pour guider individuellement la durée de l'antibiothérapie dans l'infection tardive du nouveau-né.
- Notre hypothèse est que l'utilisation de la PCT pour guider la durée de l'antibiothérapie dans l'infection tardive du nouveau-né doit permettre de diminuer celle-ci de 30%, sans augmenter le nombre de décès ou de récurrence.

Procalcitonine and duration of AntiBiotherapy in late onset Sepsis of neonate

PROABIS

Etude randomisée contrôlée multicentrique

Projet : AOM17464

Investigateur principal : Pr Delphine Mitanchez (Paris)
Directeur scientifique : Pr Christèle Gras-Leguen (Nantes)



PROABIS

- Objectif principal :
 - Évaluer l'efficacité de l'utilisation de la Procalcitonine sur la durée du traitement antibiotique de l'infection secondaire du nouveau-né comparé aux protocoles habituels.
- Primary outcome :
 - Nombre de jours cumulés d'antibiotiques défini par le nombre de jours entre le début et la fin du traitement, incluant le traitement des récurrences de l'infection.

PROABIS

- Objectif secondaire :
 - Évaluer la sécurité et la morbidité liées à l'utilisation de la Procalcitonine pour guider la durée de l'antibiothérapie comparé aux protocoles habituels de traitement.
 - Évaluer la non infériorité de la stratégie basée sur la PCT sur la mortalité dans les 28 jours suivants la randomisation.
 - Évaluer la non infériorité de la stratégie basée sur la PCT sur la récurrence de l'infection dans les 72 h suivants l'arrêt du traitement.
- Secondary assessment endpoint :
 - Mortalité à 28 jours post-randomisation
 - Proportion d'enfants avec récurrence de l'infection dans les 72h après arrêt des antibiotiques
 - Nombre total d'épisodes infectieux au cours des 28 jours post-randomisation en dehors de l'épisode initial et de la récurrence
 - Enregistrement des espèces bactériennes identifiées au cours de l'infection initiale.

PROABIS

- Critères d'inclusion :

- Les nouveau-nés **de plus de 24 SA**, âgés **de plus de 96 h de vie** et de moins d'un mois d'âge post-conceptionnel
- Poids à l'inclusion $\geq 1000\text{g}$
- Pour lesquels un diagnostic d'infection bactérienne très probable ou prouvée a été posé
- Et pour lesquels **le traitement antibiotique est poursuivi au-delà de 48h.**

- Critères d'exclusion :

- Les nouveau-nés avec infection bactérienne **non confirmée**, sans poursuite du traitement antibiotique au-delà de 48h.
- Infections **sévères** (méningites, choc septique) ou nécessitant une antibiothérapie prolongée (endocardite, infection osseuse, abcès..)
- Nouveau-nés traités par ECMO.
- Infections virales ou fongiques
- Inclusion dans PROABIS ou dans **une autre étude interventionnelle** ou durant la période d'exclusion d'une autre étude.

PROABIS

- Groupe expérimental : groupe PCT

- Dosage de la PCT au cours du deuxième jour suivant la première dose d'antibiotiques (randomisation), puis tous les deux jours.
- **Arrêt du traitement quand $PCT \leq 0,5$ ng/mL.**
- Si $PCT \leq 0,5$ ng/mL au cours du deuxième jour suivant la première dose d'antibiotique (randomisation), dosage supplémentaire 48h après.
 - Si $PCT \leq 0,5$ ng/mL, arrêt du traitement
 - Si $PCT > 0,5$ ng/mL, dosage tous les deux jours.

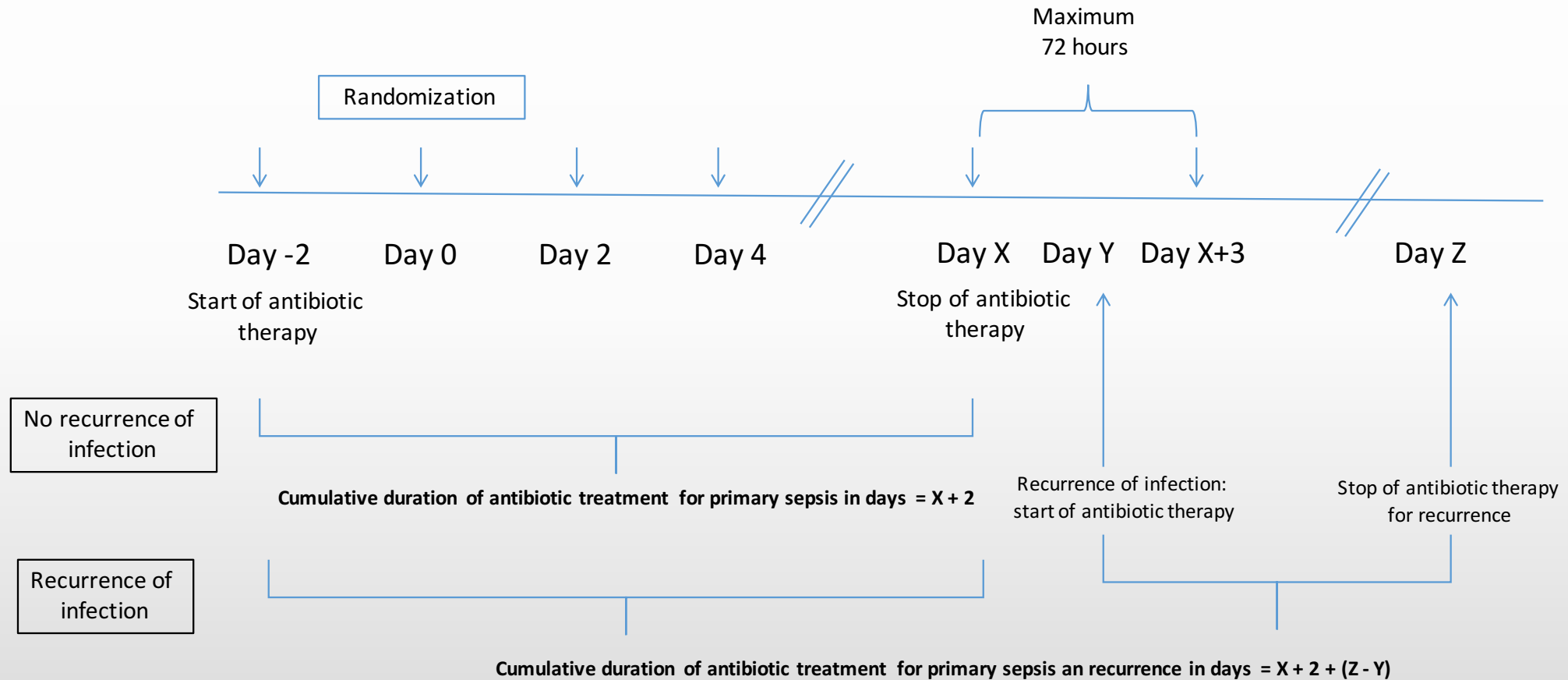
- Groupe contrôle :

- Le dosage de la PCT peut être utilisé pour le diagnostic de l'infection, mais ne sera plus réalisé après randomisation dans ce groupe.
- la prise en charge et le traitement de l'infection seront réalisés selon le protocole habituel du service.

PROABIS: chronologie

Période d'inclusion	30 mois
Durée de participation des sujets inclus : <ul style="list-style-type: none">• Durée maximale entre sélection et inclusion• Durée des actes pratiqués• Période de monitoring	48h Variable selon l'évolution de l'infection 28+/-2 jours après randomisation
Durée totale de l'étude	31 mois

PROABIS : évaluation de la durée du traitement



Définition de la récurrence

- Isolement de la même bactérie que lors de l'infection primaire dans un prélèvement bactériologique associé ou non à des signes cliniques ou biologiques dans les 72h après l'arrêt des antibiotiques ;
- Ou au moins un signe clinique ($T^{\circ} >38^{\circ}\text{C}$, hypothermie inexplicquée $< 36^{\circ}\text{C}$, aggravation ou apparition d'apnées et/ou bradycardie, signes hémodynamiques) dans les 72h après l'arrêt des antibiotiques lorsqu'il n'y a pas de documentation bactériologique de l'épisode initial.
- **L'augmentation isolée d'un marqueur de l'inflammation ou une hémoculture positive à staphylocoque coagulase négative isolée, sans signe clinique ne sont pas considérées comme une récurrence.**

PROABIS: nombre de sujets

- Considérant l'hypothèse de non-infériorité pour la mortalité avec un pourcentage de décès estimé à 6% dans le groupe contrôle (6.1% [3.1; 9.1]), une marge de non-infériorité à 3%, alpha=2.5% unilatérale, beta=0.20, et 10% de patients non évaluables, **2162 patients randomisés sont nécessaires.**
- Cela permettra de montrer avec une puissance > 90% **une diminution d'au moins 30% de la durée d'antibiotique**, considérant la durée de 11+/-5.5 jours dans le groupe contrôle, risque alpha 5% bilatéral.

Méthode de recrutement

	Nombre de sujets
Nombre total de sujets	2162
Nombre de centres	34
Période d'inclusion (mois)	30
Nombre moyen de sujets par centre	64
Nombre de sujets/centre/mois	2.1

- Les antibiotiques sont nécessaires et indispensables pour la survie dans un certain nombre de situations cliniques néonatales.
- Leur utilisation doit être raisonnée et raisonnable pour limiter les effets délétères en particulier l'émergence de bactéries multi-résistantes.
- La durée de l'antibiothérapie dans le LOS du nouveau-né est définie arbitrairement.
- L'utilisation d'un biomarqueur comme la PCT pourrait être un moyen d'ajuster individuellement la durée de l'antibiothérapie dans le LOS.