

# Bon usage des antibiotiques durant la pandémie de COVID 19

**Solen Kernéis**

Université de Paris – APHP.Nord Hôpital Bichat

Congrès de la SF2H  
Session SPILF-SF2H

5 Septembre 2021

# Dans l'ère pré-COVID

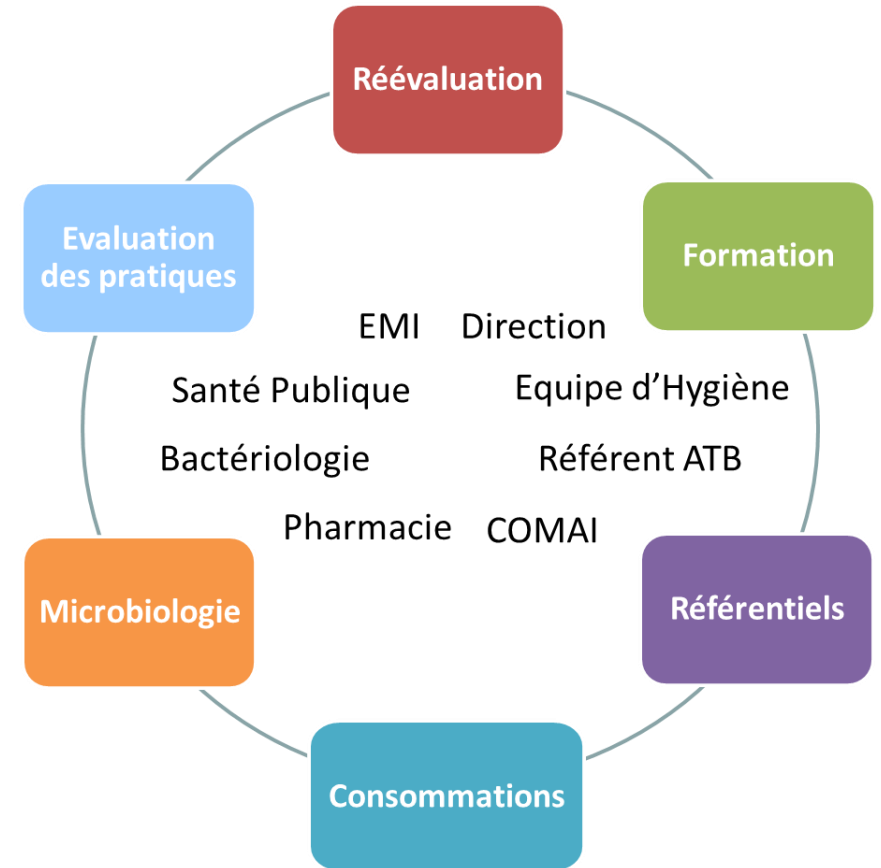
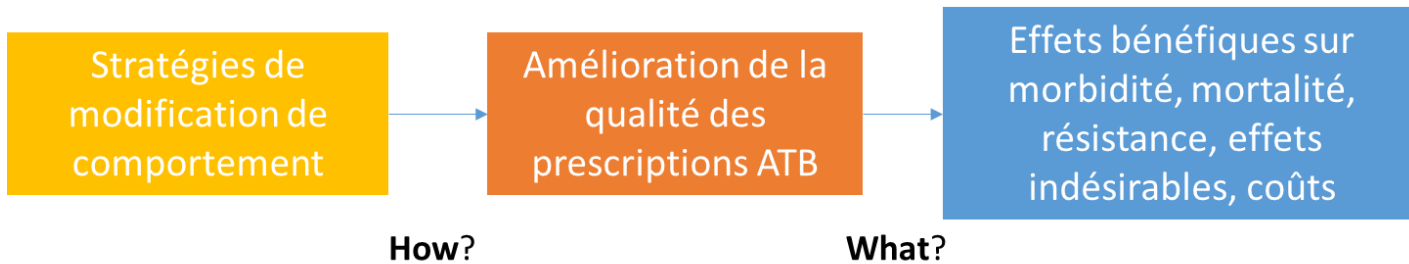
Review

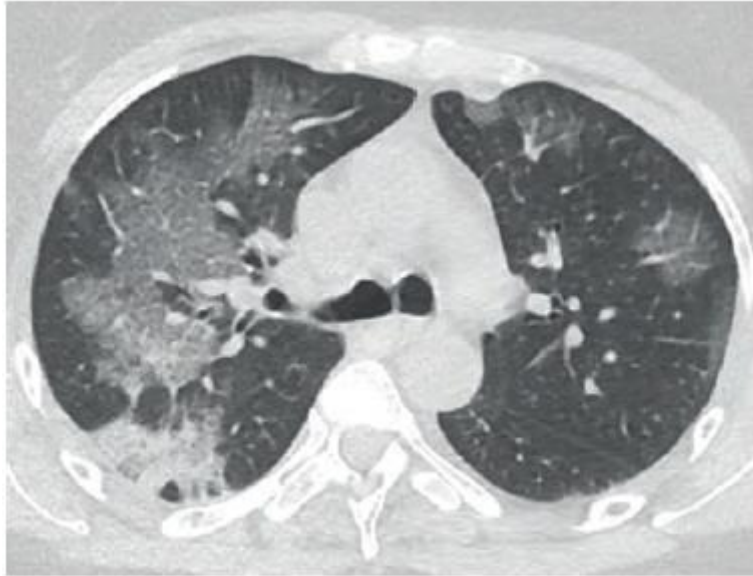
Antibiotic stewardship: does it work in hospital practice? A review of the evidence base

M.E.J.L. Hulscher <sup>1,\*</sup>, J.M. Prins <sup>2</sup>

*“Antimicrobial stewardship is a coherent set of actions which promote using antimicrobials responsibly, i.e, in ways that ensure sustainable access to effective therapy for all who need them”*

Hulscher Clin Microbiol Infect 2017  
Dyar Clin Microbiol Infect 2017

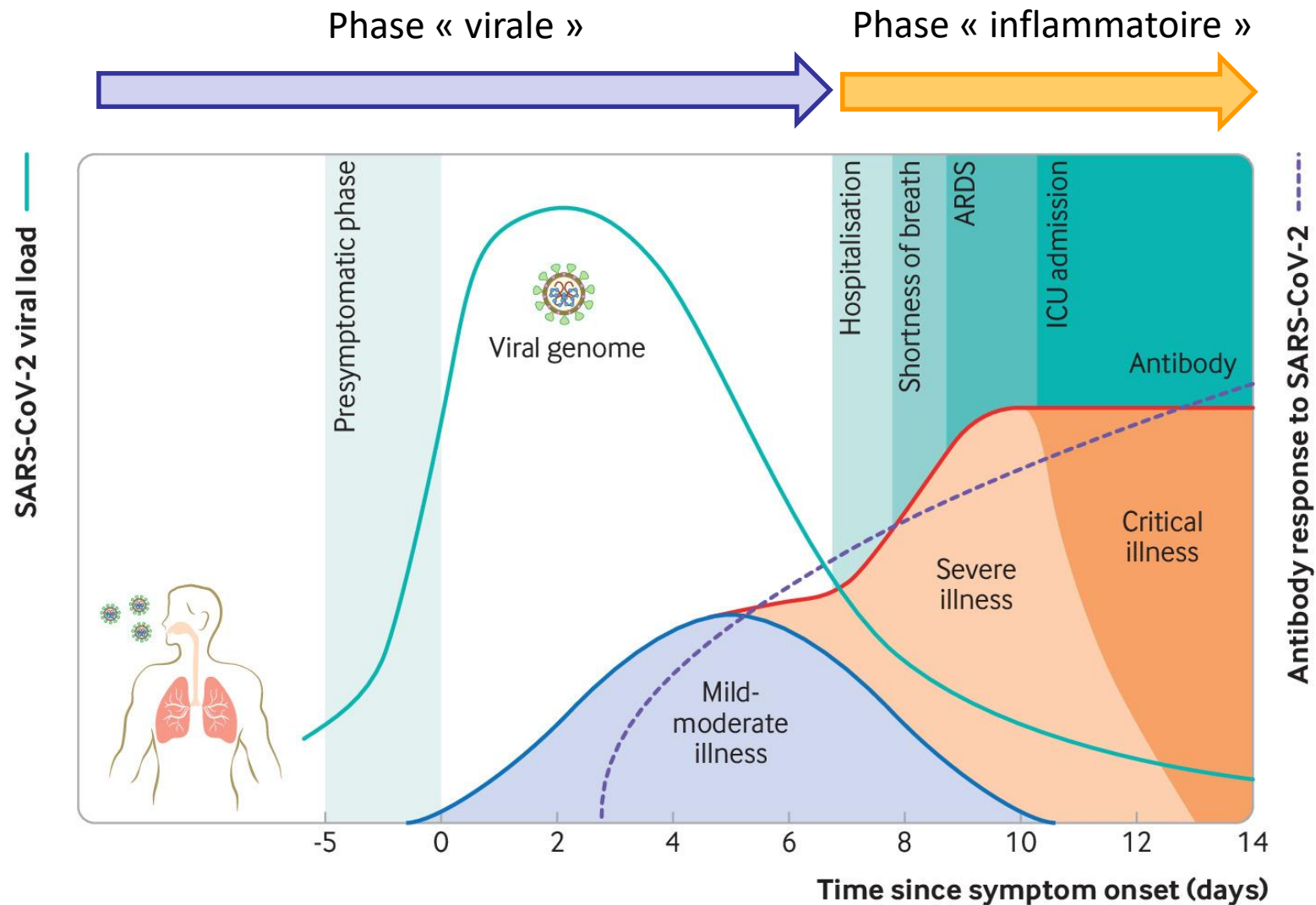




Fièvre  
Infection respiratoire  
Signes de gravité



**Pneumonie interstitielle grave  
→ Antibiothérapie rapide, à  
large spectre**



Une évolution en deux phases, avec aggravation secondaire → surinfection bactérienne?

# Un médicament prometteur

## **Azithromycine**

- Activité immunomodulatrice
- Activité anti-virale contre rhinovirus, VRS dans les cellules épithéliales bronchiques, contre Zika sur cellules Vero...
- Quelques données cliniques dans la grippe

Gielen Eur Respir J 2010  
Asada Antiviral Res 2009  
Lee Antiviral Research 2017

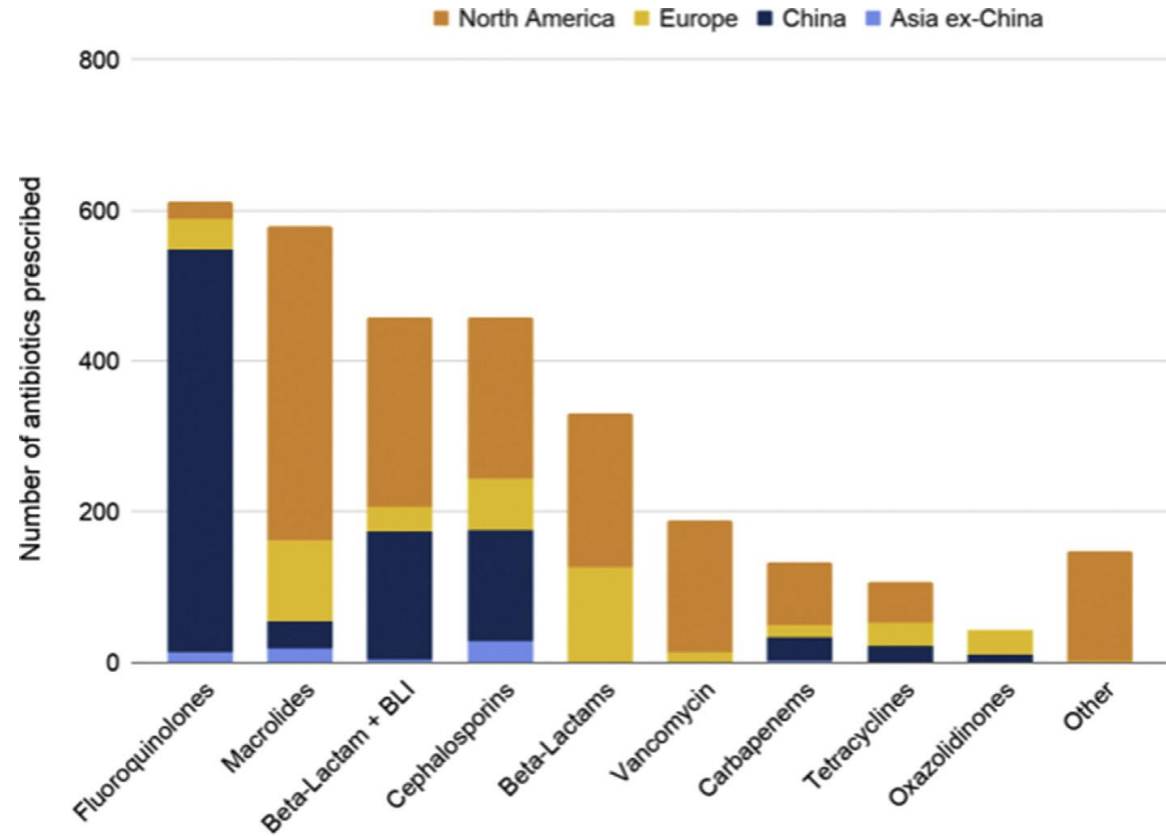
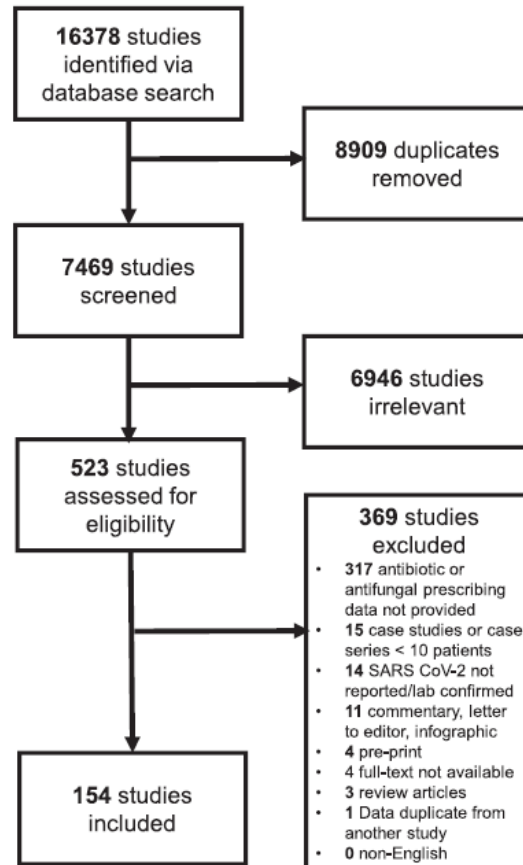
Qu'avons-nous fait?

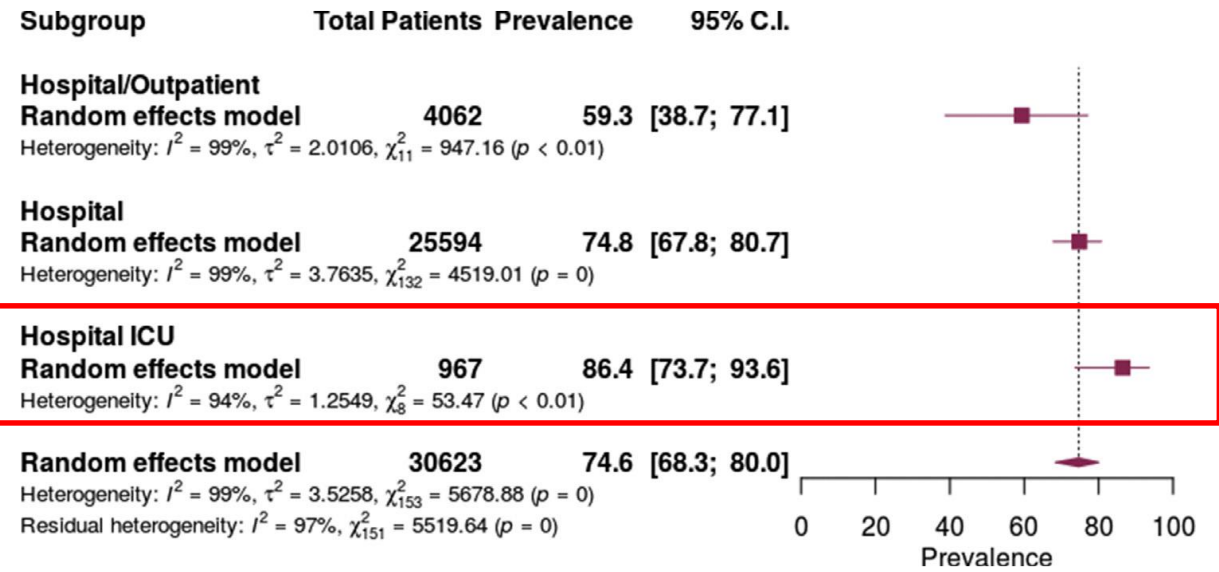
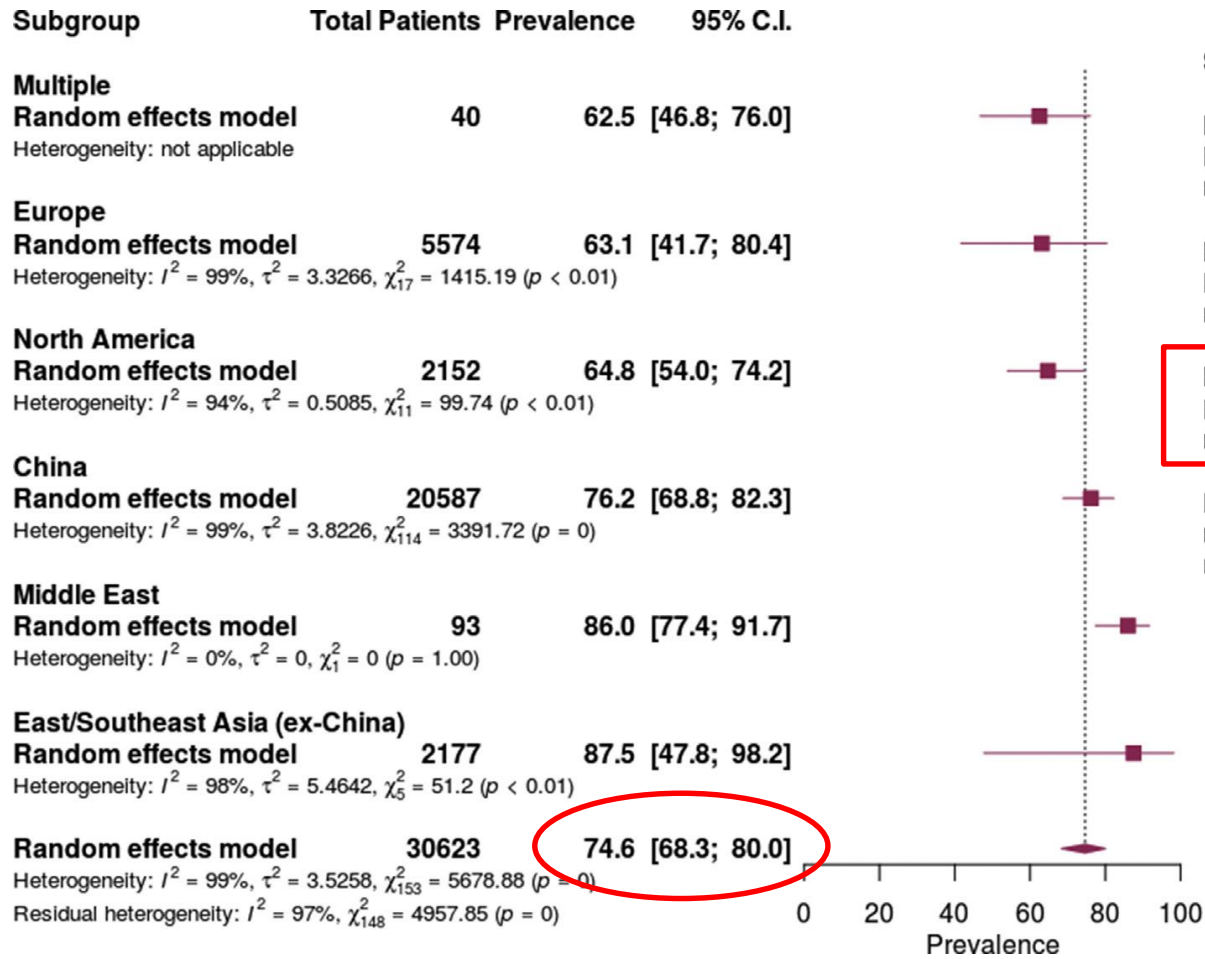
A l'hôpital

En ville

# Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis

Bradley J. Langford <sup>1, 2, \*</sup>, Miranda So <sup>3, 4, 5</sup>, Sumit Raybardhan <sup>6</sup>, Valerie Leung <sup>1, 7</sup>, Jean-Paul R. Soucy <sup>8</sup>, Duncan Westwood <sup>9</sup>, Nick Daneman <sup>1, 4, 9, 10</sup>, Derek R. MacFadden <sup>11</sup>

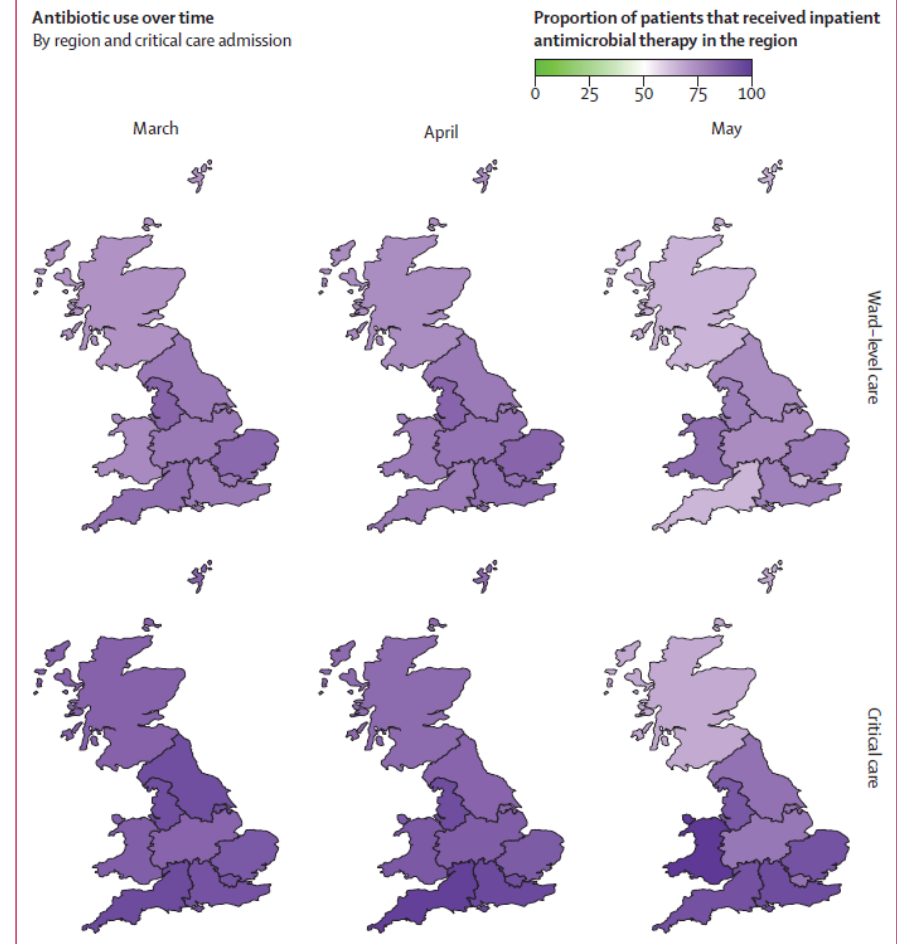
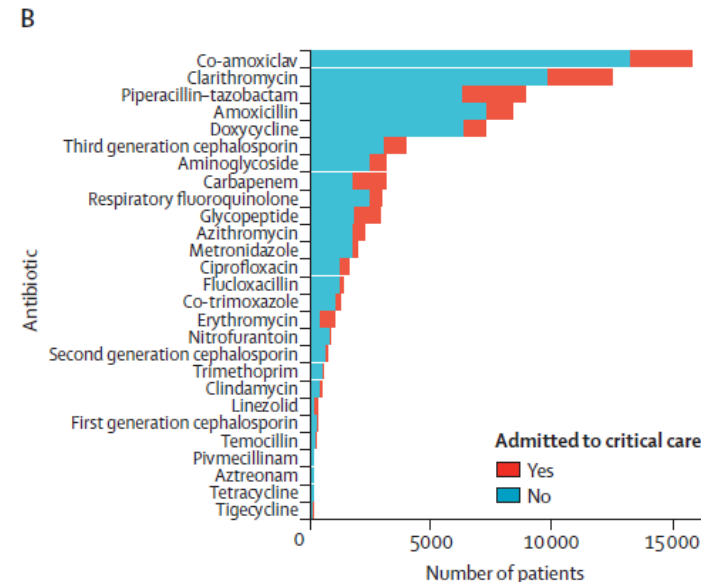
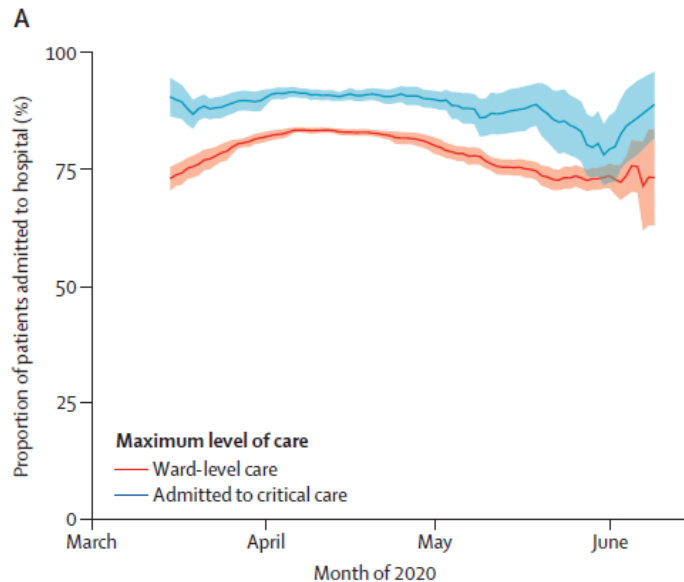




# Co-infections, secondary infections, and antimicrobial use in patients hospitalised with COVID-19 during the first pandemic wave from the ISARIC WHO CCP-UK study: a multicentre, prospective cohort study

Clark D Russell\*, Cameron J Fairfield\*, Thomas M Drake, Lance Turtle, R Andrew Seaton, Dan G Wootton, Louise Sigfrid, Ewen M Harrison, Annemarie B Docherty, Thushan I de Silva, Conor Egan, Riinu Pius, Hayley E Hardwick, Laura Merson, Michelle Girvan, Jake Dunning, Jonathan S Nguyen-Van-Tam, Peter J M Openshaw†, J Kenneth Baillie†, Malcolm G Semple†, Antonia Ho†, on behalf of the ISARIC4C investigators‡

48 902 patients SARS-CoV-2+  
England, Scotland, and Wales  
Février-Juin 2020



## Facteurs prédictifs de prescription d'antibiotiques

**Table 4** Mixed effects logistic regression analysis of potential drivers associated with antibiotic prescribing

Variable	OR (95% confidence interval)	<i>p</i> value
Patient admitted to		0.108
Regular ward exclusively	Ref	
ICU	1.96 (0.86–4.48)	
Presence of fever at admission		0.004*
No	Ref	
Yes	2.97 (1.42–6.21)	
History of pulmonary disease		0.030*
No	Ref	
Yes	3.04 (1.12–8.27)	
Neutrophil count (per neutrophil increase in 1000 units/mL)	1.14 (1.04–1.26)	0.007*
SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> at admission (per rise of 10 units)	0.96 (0.93–0.99)	0.019*
Length of stay (per supplementary day)	1.09 (1.03–1.16)	0.002*

\* *p* < 0.05 is considered statistically significant

Van Laethem Internal and  
Emergency Medicine 2021

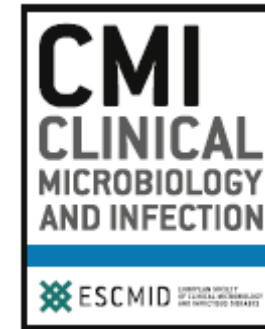
**Table 5.** Multivariable analysis of factors associated with antibiotic prescribing for a respiratory tract infection indication<sup>a,b</sup>

Variable	OR	Lower 95% CI	Upper 95% CI	Wald test <i>P</i> value
SARS-CoV-2 positive	0.51	0.33	0.81	0.005
COPD/chronic lung disease	2.40	1.66	3.46	<0.001
Diabetes	0.58	0.40	0.84	0.006
CRP ≥ 100 mg/L	1.83	1.28	2.61	0.001
Abnormal chest X-ray	1.88	1.22	2.90	0.005
Purulent or bloody sputum	1.85	1.17	2.91	0.01
Probable or definite nosocomial COVID-19	0.43	0.24	0.74	0.004

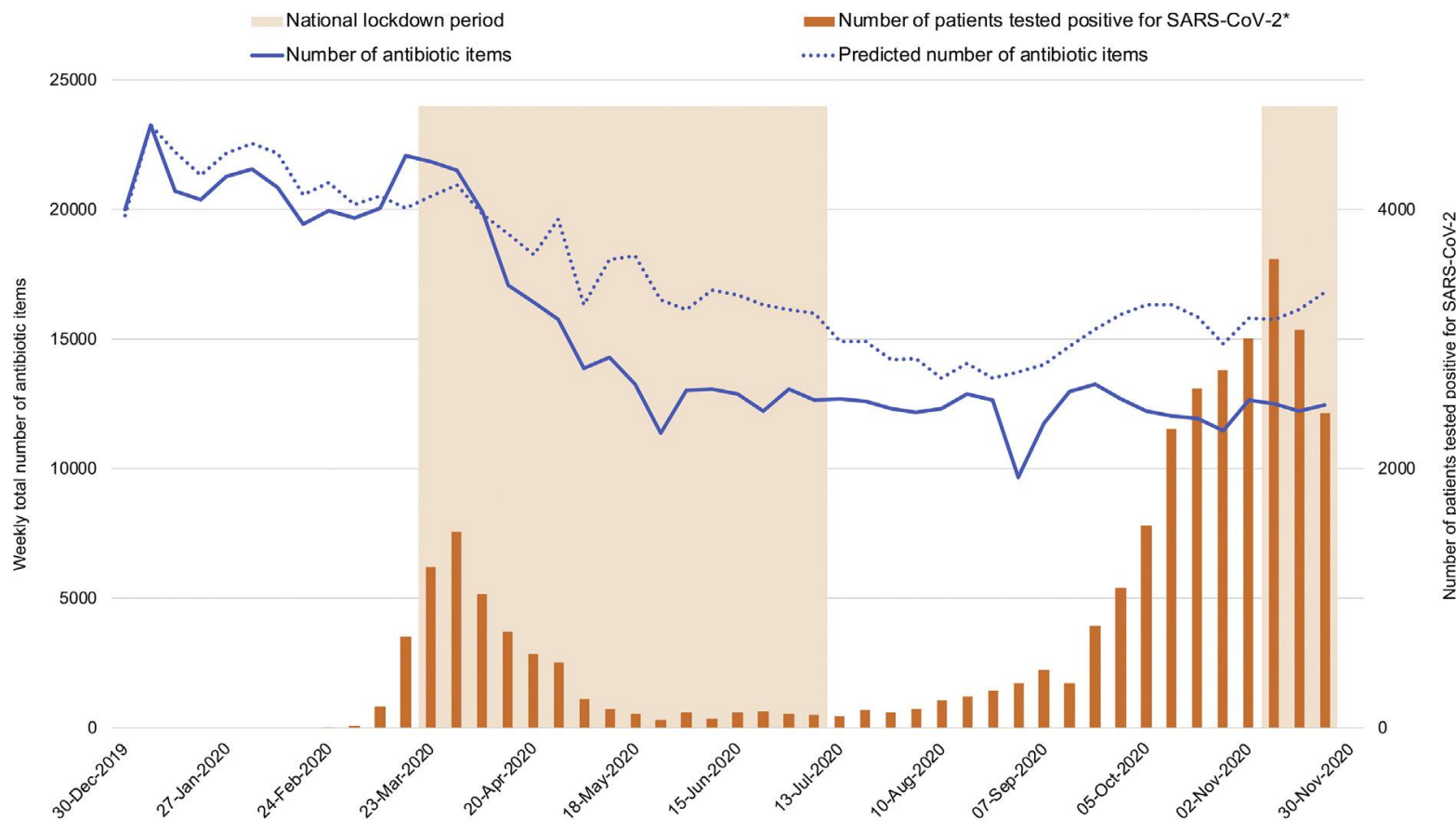
Andrew Seaton JAC  
Antimicrob Resist 2021

# Investigating the impact of COVID-19 on primary care antibiotic prescribing in North West London across two epidemic waves

Nina Zhu <sup>1</sup>, Paul Aylin <sup>1,2</sup>, Timothy Rawson <sup>1,3,4,5</sup>, Mark Gilchrist <sup>1,3,4,5</sup>, Azeem Majeed <sup>2</sup>, Alison Holmes <sup>1,3,4,5,\*</sup>

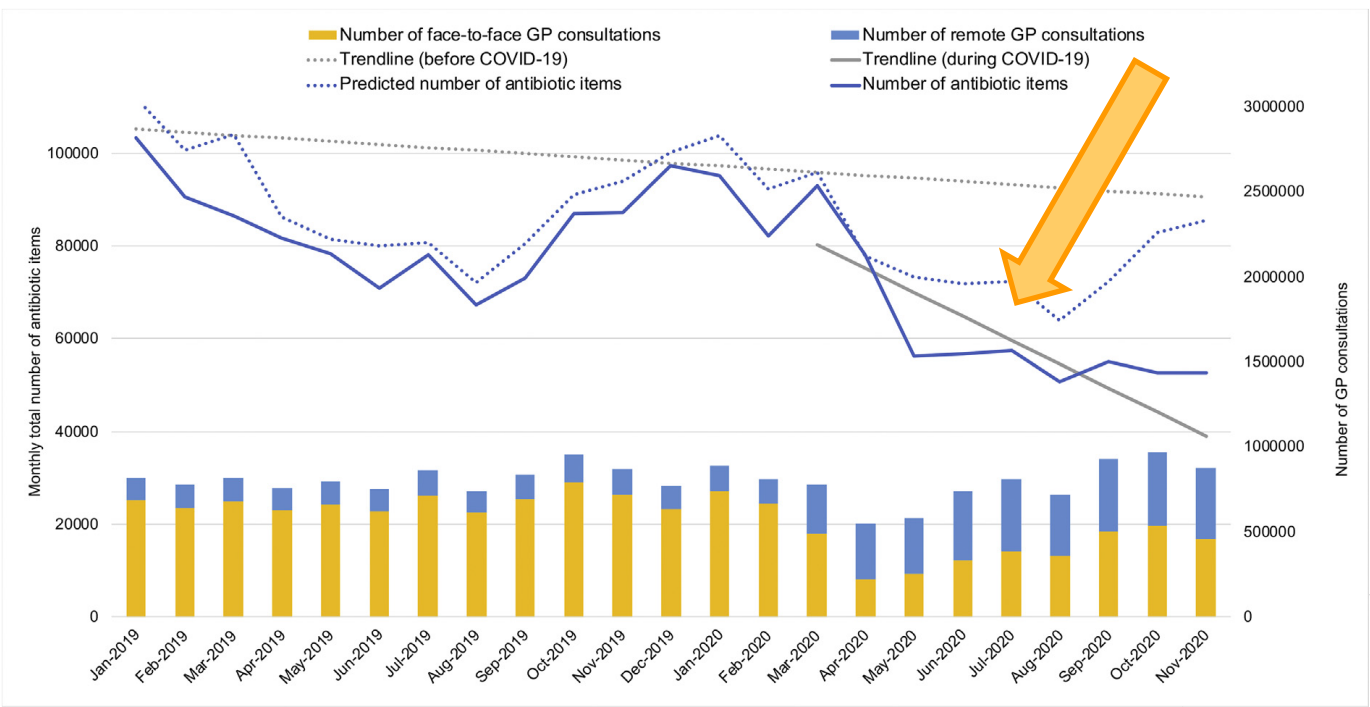


Communauté



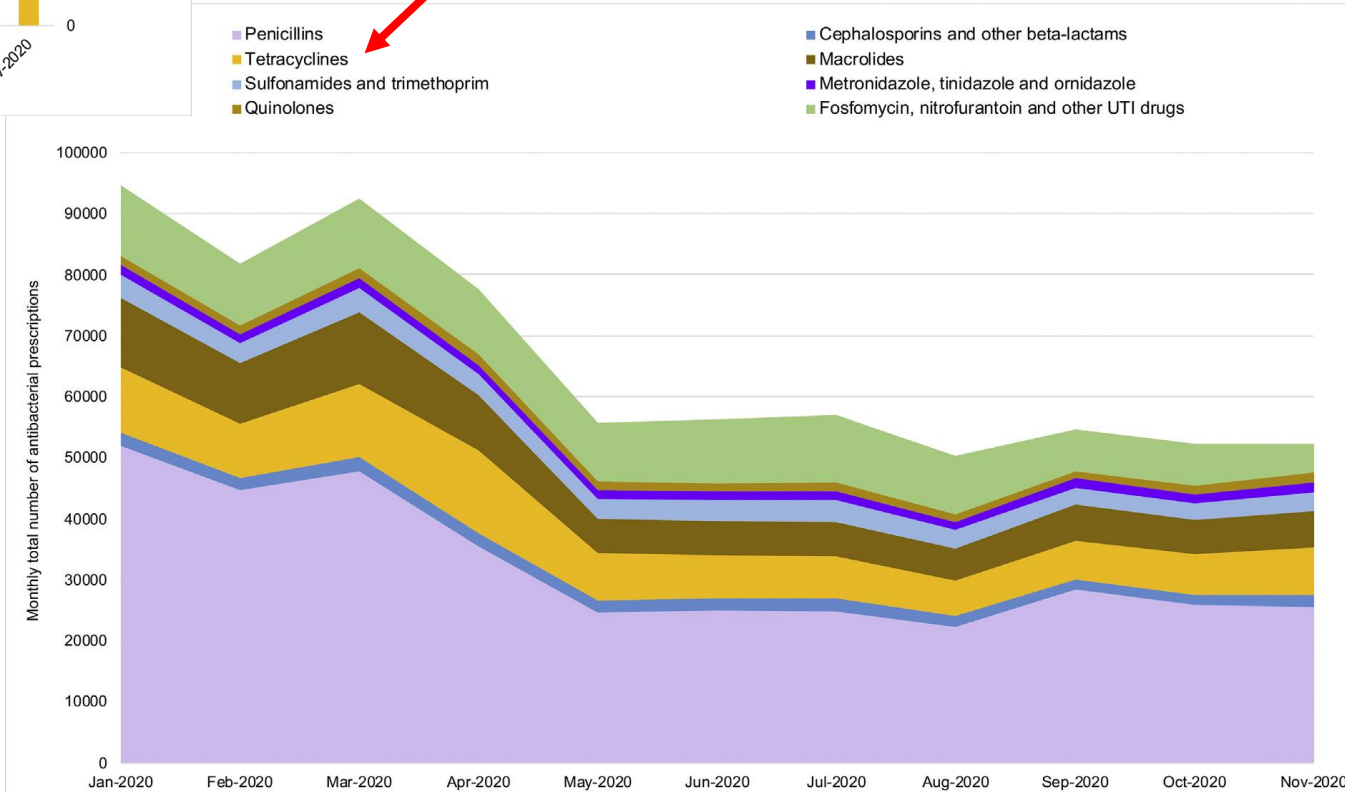
351 GP practices  
Jan-Nov 2020

\*The number of patients tested positive for SARS-CoV-2 in the study population in North West London decreased during the last two weeks in November. This does not represent the decline of the second wave or the end of the pandemic in the UK.



**Interrupted time series analysis**

- Diminution significative des prescriptions ATB pendant le confinement
- Persiste jusqu'à 6 mois après le 1<sup>er</sup> pic épidémique
- Malgré retour à la normale du nb de consultations



Diminution des pénicillines mais sans modification majeure de la répartition des antibiotiques prescrits

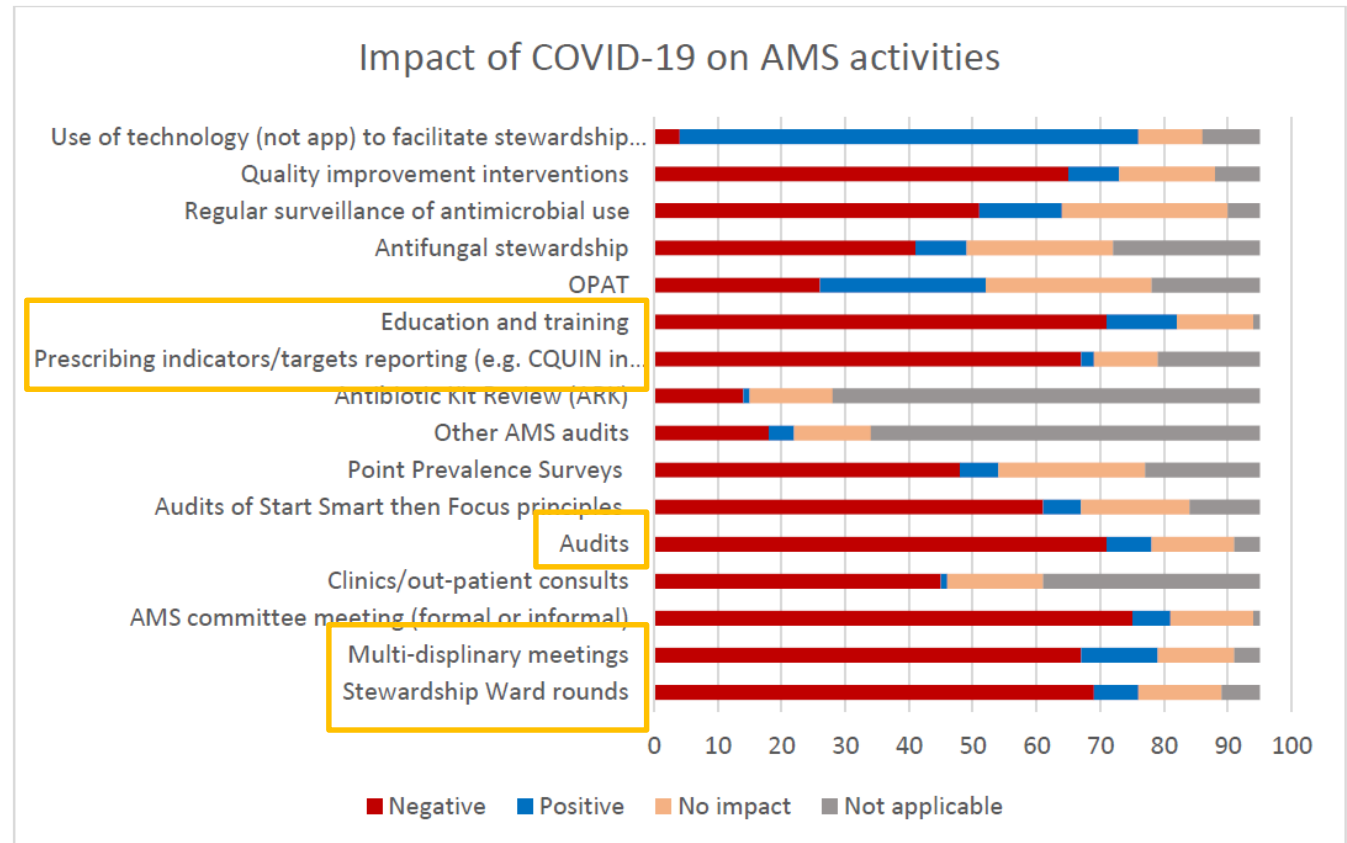
Article

# Assessing the Impact of COVID-19 on Antimicrobial Stewardship Activities/Programs in the United Kingdom

Diane Ashiru-Oredope <sup>1,\*</sup>, Frances Kerr <sup>2</sup>, Stephen Hughes <sup>1</sup>, Jonathan Urch <sup>1</sup>, Marisa Lanzman <sup>1</sup>, Ting Yau <sup>1</sup>, Alison Cockburn <sup>2</sup>, Rakhee Patel <sup>1</sup>, Adel Sheikh <sup>1</sup>, Cairine Gormley <sup>3</sup>, Aneeka Chavda <sup>1</sup>, Tejal Vaghela <sup>1</sup>, Ceri Phillips <sup>4</sup>, Nicholas Reid <sup>4</sup> and Aaron Brady <sup>3</sup>

UK  
Questionnaire envoyé aux  
pharmaciens spécialistes AMS

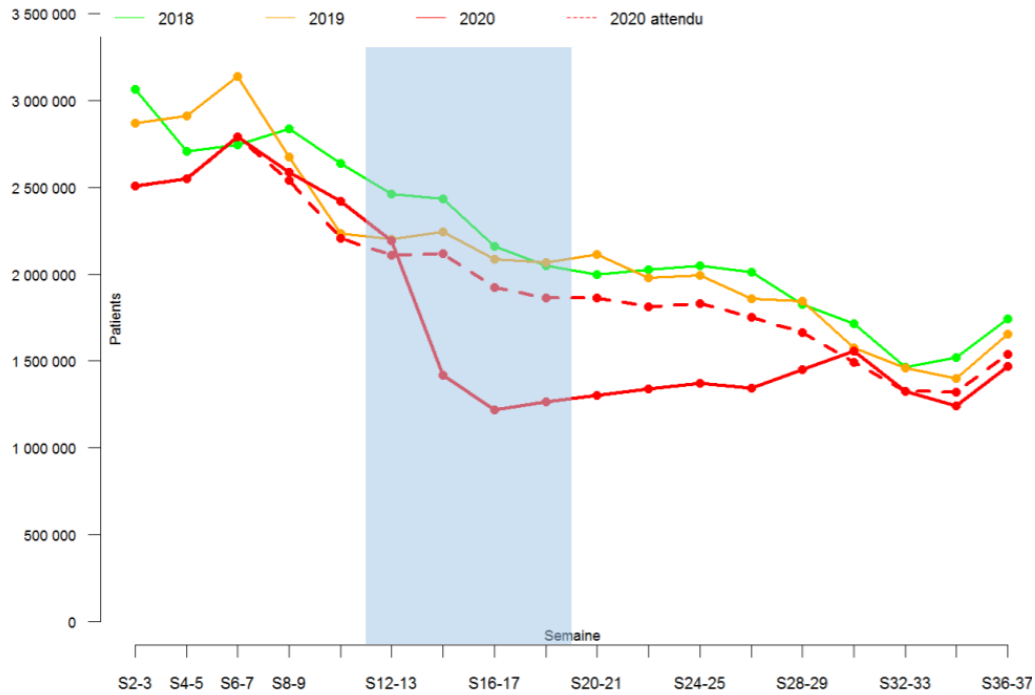
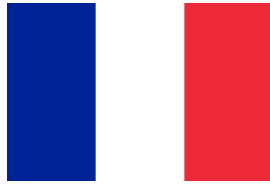
64% (61/95) déclarent que COVID-19 a eu un impact négatif sur leurs activités de routine





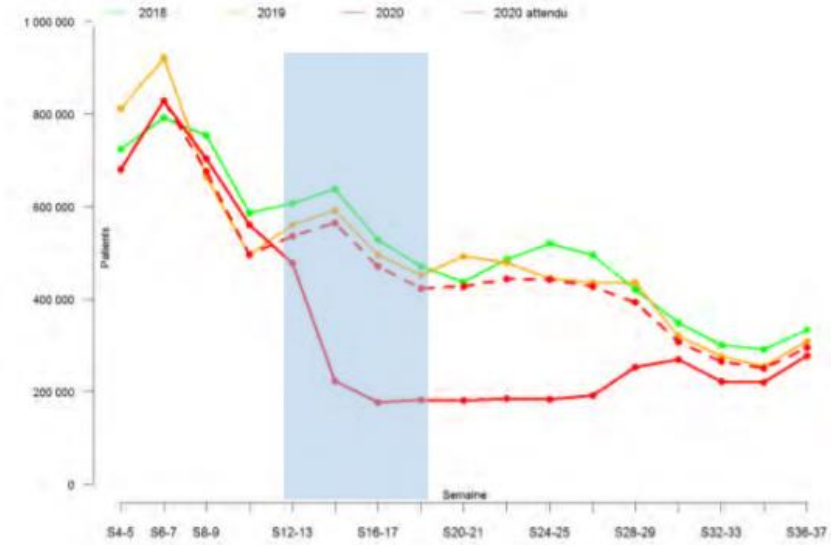
# EPI-PHARE

épidémiologie des produits de santé

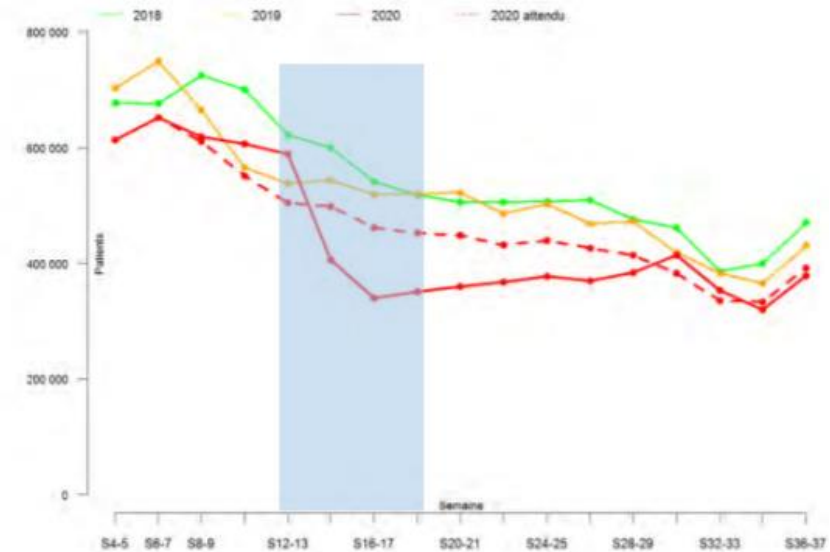


Hydroxychloroquine/azithromycine +7000 % en S13 (mars 2020) = 10 000 patients

Groupement d'intérêt scientifique (GIS) Epi-Phare. Usage des médicaments en ville durant l'épidémie de Covid-19 : point de situation de situation après 5 semaines de confinement. Avril 2020.



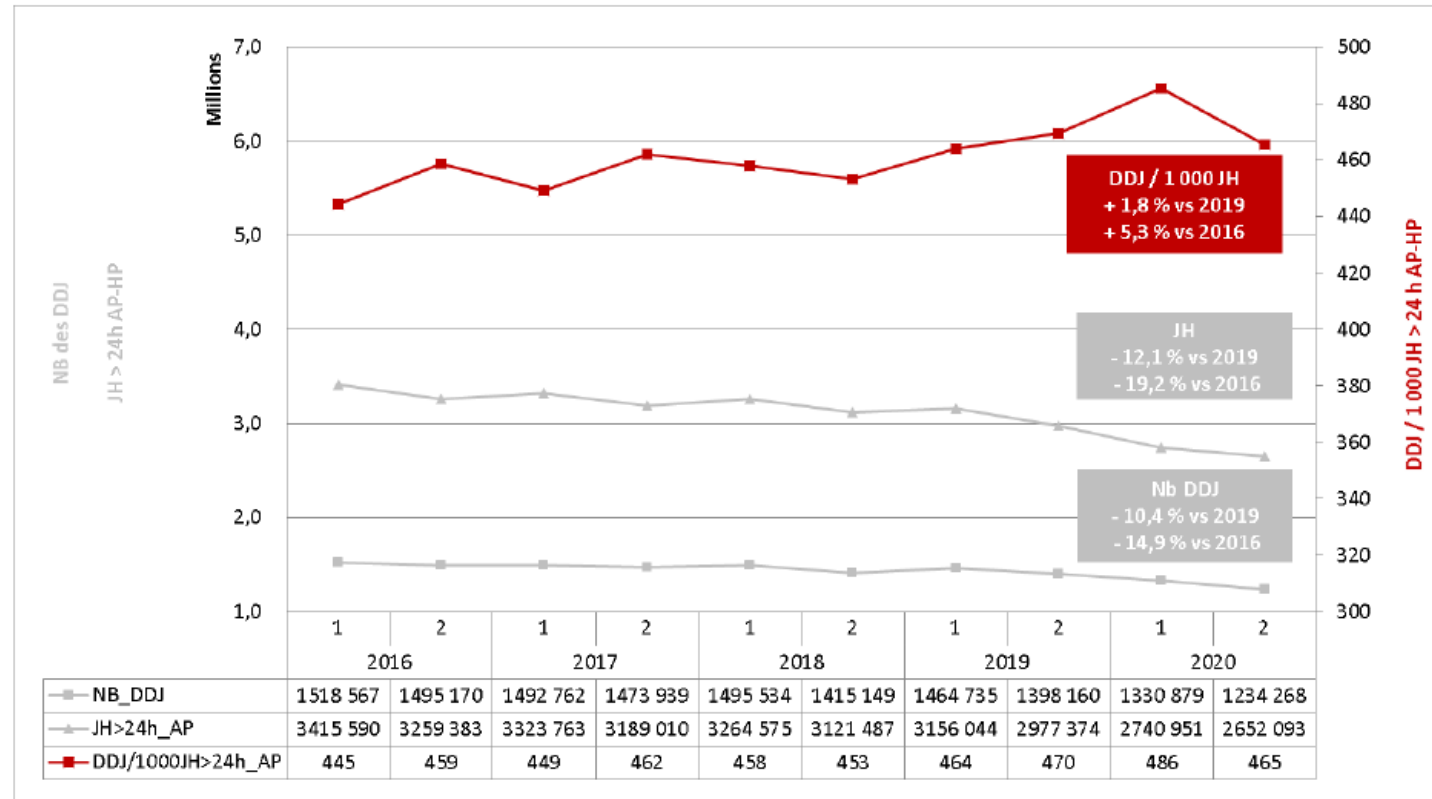
0-19 ans



40-59 ans

# Global AP-HP : consommation en ATB / activité

Évolution des consommations (classes J01 + P01AB + rifampicine) par semestre



# Global AP-HP : classement par famille

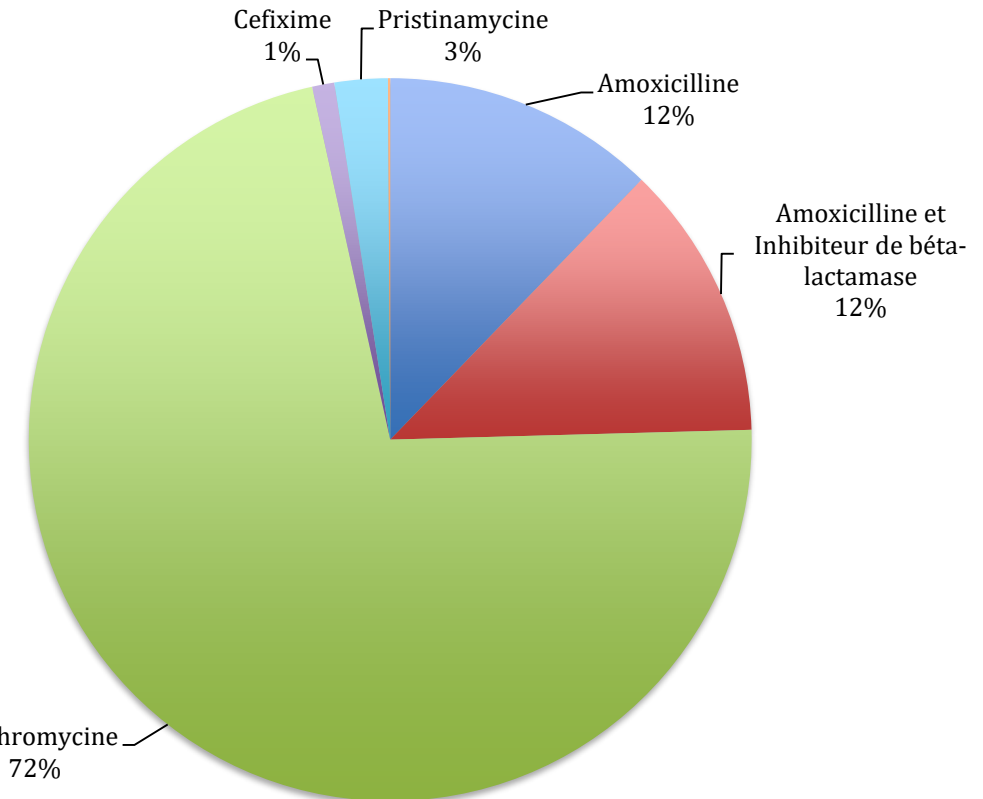
## Évolution des consommations (classes J01 seulement)

DDJ / 1000 JH > 24h - APHP	2016		2017		2018		2019		2020		Evolution 2019-2020	Pts de contrib. Croissance 2019-2020	Evolution 2016-2020
	S1	S2	S1	S2	S1	S2	S1	S2	S1	S2			
BETALACTAMINES : PENICILLINES	185,4	189,1	186,0	187,3	194,3	185,7	195,0	190,0	191,5	186,1	-2%	-0,89	1%
CEPHALOSPORINES & AZTREONAM	54,0	56,2	57,4	60,5	59,9	58,9	62,3	64,5	73,6	70,3	13%	2,03	31%
QUINOLONES	31,6	34,0	32,7	35,8	36,3	36,8	31,4	33,3	33,6	32,1	2%	0,12	0%
GLYCOPEPTIDES, DAPTOMYCINE, OXAZOLIDINONES	20,4	20,6	19,7	22,3	20,5	21,7	22,3	25,4	25,0	29,2	14%	0,78	32%
SULFAMIDES + TRIMETHOPRIME	18,3	20,4	21,1	22,1	20,4	21,7	22,9	22,9	23,3	22,6	0%	0,01	19%
MACROLIDES & LINCOSAMIDES	24,1	23,8	23,7	22,9	23,6	22,3	25,0	25,0	41,1	21,9	26%	1,55	32%
PENEMES	13,0	14,9	11,9	13,8	13,5	14,3	13,3	14,5	16,3	17,4	21%	0,70	20%
TETRACYCLINE	10,4	10,8	11,9	12,0	12,7	13,5	17,3	18,1	13,6	16,9	-14%	-0,59	44%
IMIDAZOLES	10,1	10,4	10,6	10,7	11,4	11,0	10,2	12,0	11,9	13,3	14%	0,36	23%
AMINOSIDES	14,0	14,9	13,1	13,8	12,5	12,1	11,1	11,5	12,6	11,9	9%	0,24	-15%
NITROFURANTOINES, COLISTINE, ACIDE FUSIDIQUE, FOSFOMYCINE, PHENICOLES	4,4	5,0	4,0	5,0	4,3	4,5	4,8	5,3	4,5	5,2	-4%	-0,05	3%
<b>Total général (J01)</b>	<b>385,7</b>	<b>400,2</b>	<b>392,0</b>	<b>406,1</b>	<b>409,5</b>	<b>402,5</b>	<b>415,6</b>	<b>422,4</b>	<b>446,9</b>	<b>426,9</b>	<b>4%</b>	<b>4,27</b>	<b>11%</b>

**COVID-19**

- Hausse de +4 % des consommations sur l'ensemble des antibiotiques en 2020 vs 2019
- Augmentation notable des céphalosporines et macrolides (2,0 et 1,6 pts de croissance)

	Mars-Avril 2017-2019	Mars-Avril 2020
<b>Nombre moyen de consultations</b>	873	792
<b>Nombre moyen de prescriptions d'ATB</b>	108	80



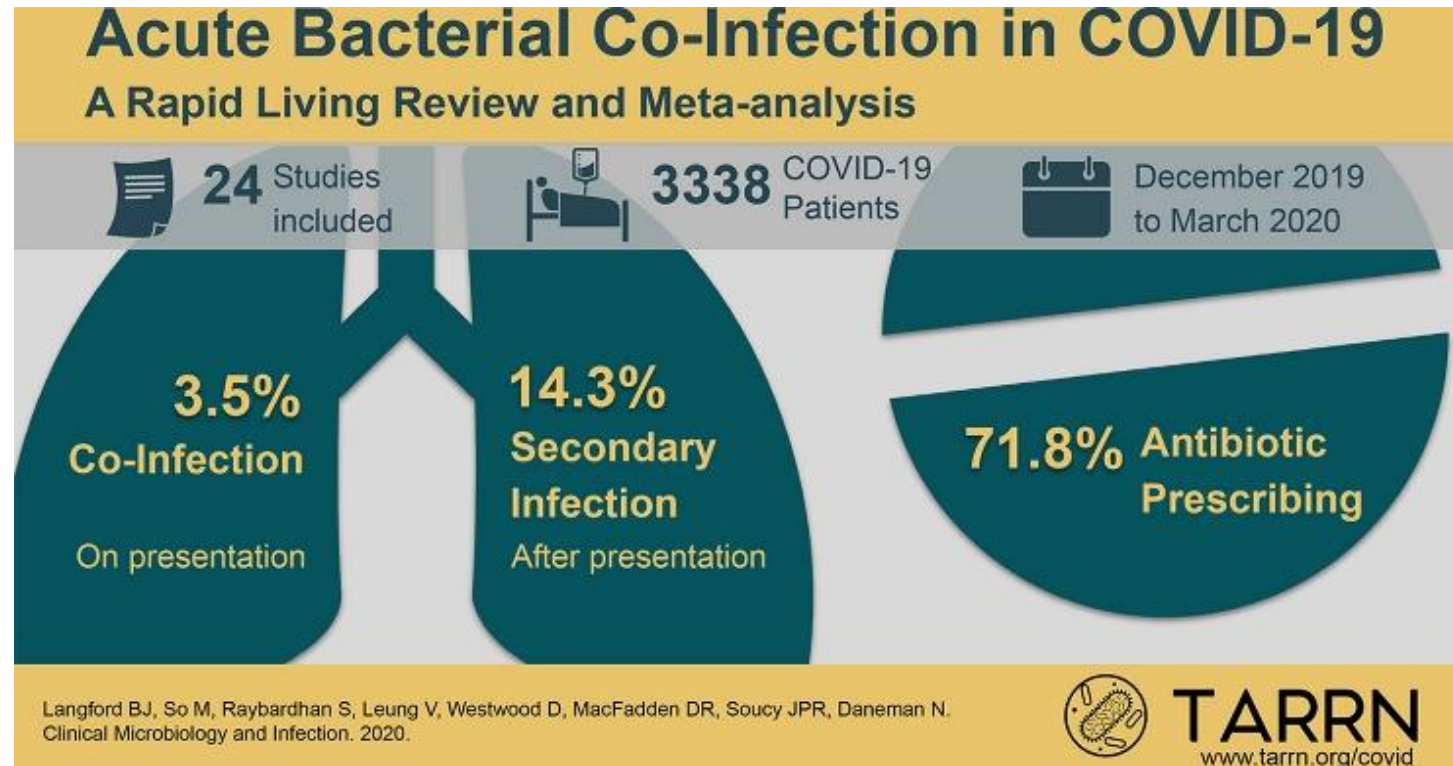
En 2020  
Baisse des consultations, des prescriptions d'antibiotiques  
7% (2009/26749) des consultations pour COVID ont donné  
lieu à une prescription d'antibiotiques  
Azithromycine dans 72% des cas

Qu'avons-nous appris?

# Co/Surinfection bactérienne

Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis

Bradley J. Langford <sup>1,2,\*</sup>, Miranda So <sup>3,4,5</sup>, Sumit Raybardhan <sup>6</sup>, Valerie Leung <sup>1,7</sup>,  
Duncan Westwood <sup>8</sup>, Derek R. MacFadden <sup>9</sup>, Jean-Paul R. Soucy <sup>10</sup>, Nick Daneman <sup>1,4,8,11</sup>



A l'admission: Très rare

Respiratoires, Bactériémies



Jusqu'à 30% en réanimation

*Russel Lancet Microbe 2021*

# Azithromycine

**Pas de supériorité**

Ni sur les formes hospitalisées (RECOVERY Lancet 2021)

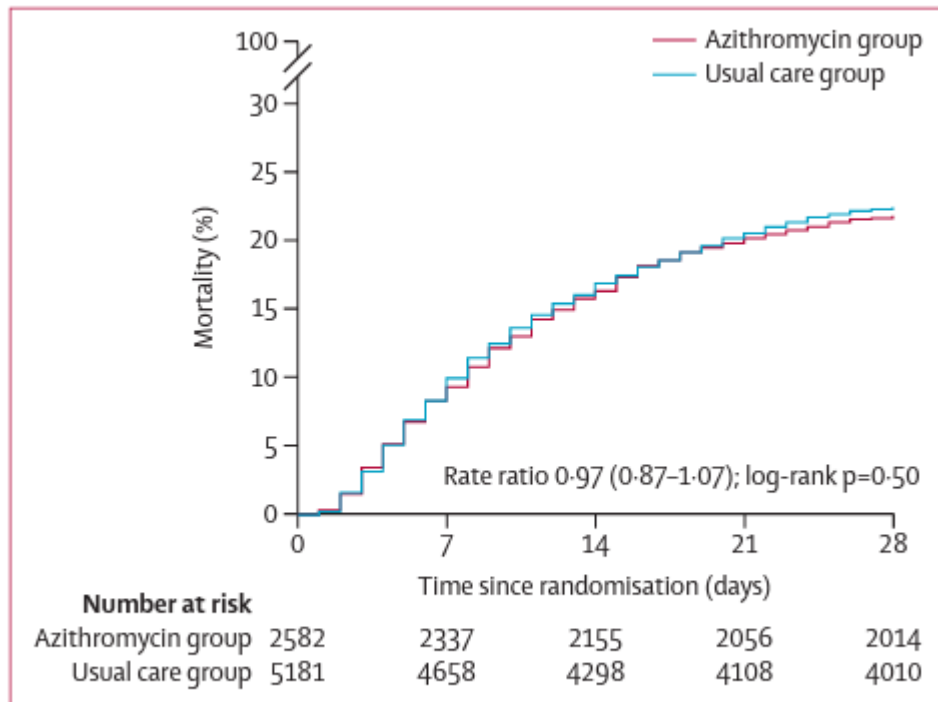
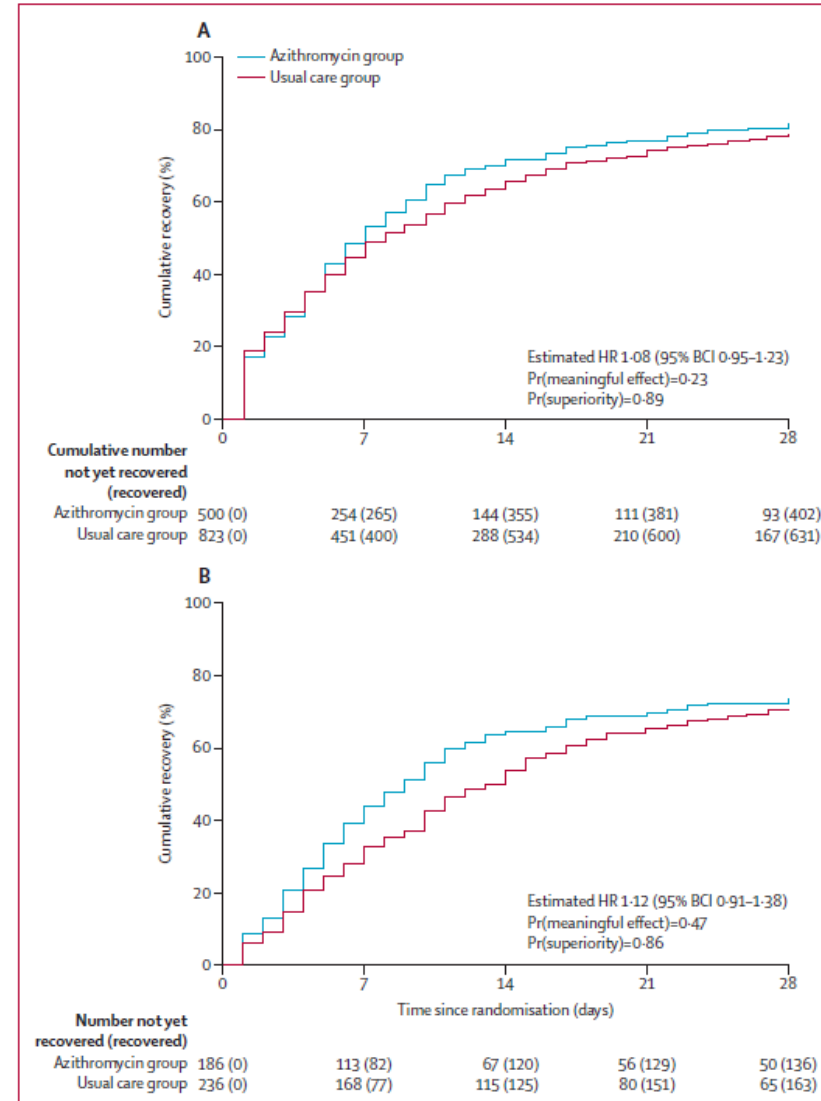


Figure 2: Effect of allocation to azithromycin on 28-day mortality

Ni sur les formes ambulatoires (PRINCIPLE Lancet 2021)



Et comment faire mieux maintenant ?

# A l'admission

**Le HCSP recommande :**

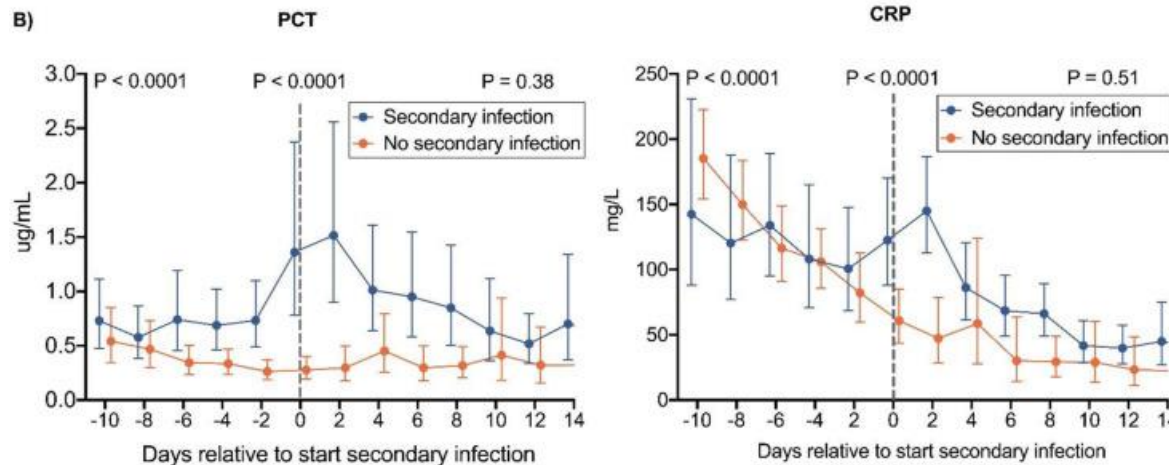
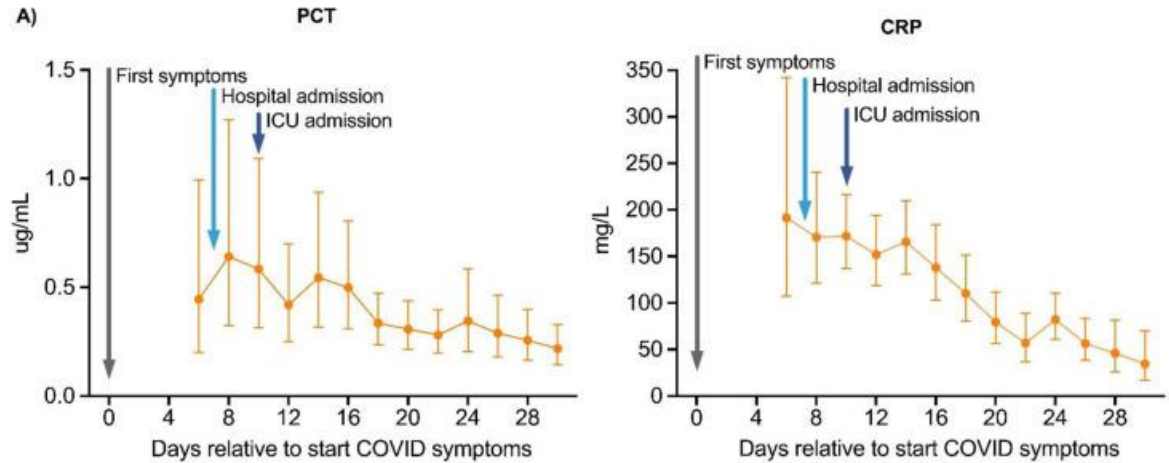
- **Qu'aucune antibiothérapie ne soit prescrite chez un patient présentant des symptômes rattachés à un Covid-19 confirmé** (en dehors d'un autre foyer infectieux) du fait du caractère exceptionnel de la co-infection bactérienne.
- **Que dans l'attente de la confirmation du diagnostic virologique de Covid-19 :**
  - **en cas de doute avec une infection bactérienne des voies respiratoires hautes**, les recommandations de prise en charge (SPILF 2011) soient suivies :
    - Tableau de sinusite maxillaire : amoxicilline (pristinamycine si allergie aux bêtalactamines)
    - Tableau de sinusite frontale/ethmoïdale/sphénoïdale : amoxicilline-acide clavulanique (levofloxacine si allergie vraie aux bêtalactamines)
    - Tableau d'angine bactérienne : amoxicilline (macrolide si allergie vraie)
  - **En cas de doute avec une infection bactérienne des voies respiratoires basses**, les recommandations de prise en charge (AFSSAPS 2010) soient suivies :
    - Sujet sain : amoxicilline (pristinamycine si allergie vraie)
    - Sujet avec comorbidité(s) : amoxicilline-acide clavulanique (pristinamycine si allergie vraie)
    - Sujet avec signe(s) de gravité : céphalosporine de 3ème génération injectable associée à un macrolide

# Au cours de l'évolution

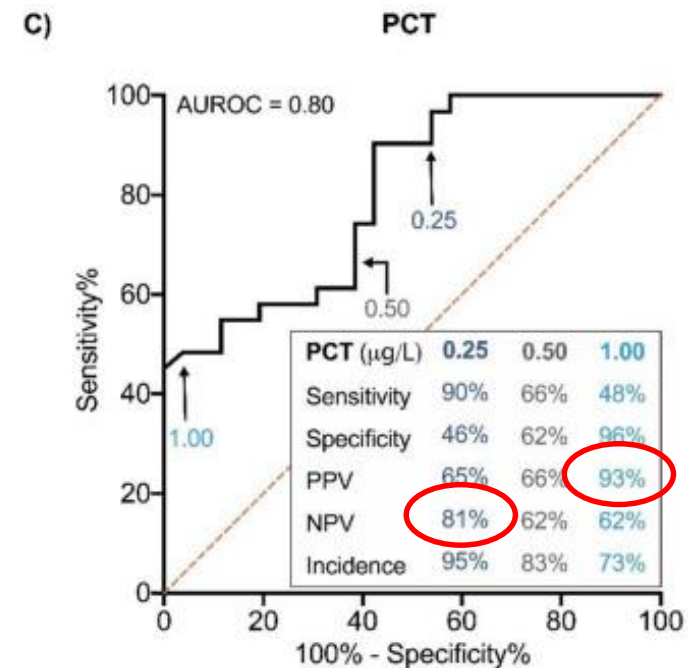
## Intérêt des biomarqueurs?

Intérêt potentiel pour

- Eviter l'instauration d'ATB à l'admission
- Détecter une surinfection bactérienne en cours d'évolution
- Raccourcir la durée de traitement



66 COVID-19 ICU patients  
33 avec surinfection bactérienne (avis d'expert)



Influence des traitements immunomodulateurs ?

## Original Article

# Changes in antimicrobial utilization during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic after implementation of a multispecialty clinical guidance team

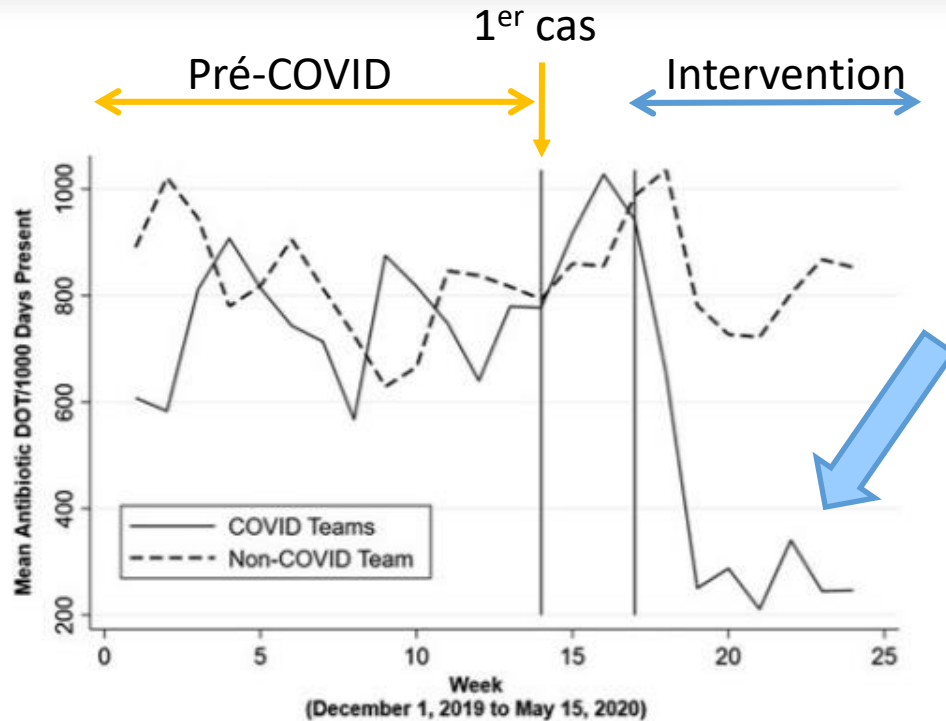
Milner B. Staub MD<sup>1,2,\*</sup>, Ronald M. Beaulieu MD<sup>1,\*</sup>, John Graves PhD<sup>3</sup> and George E. Nelson MD<sup>1</sup>

USA

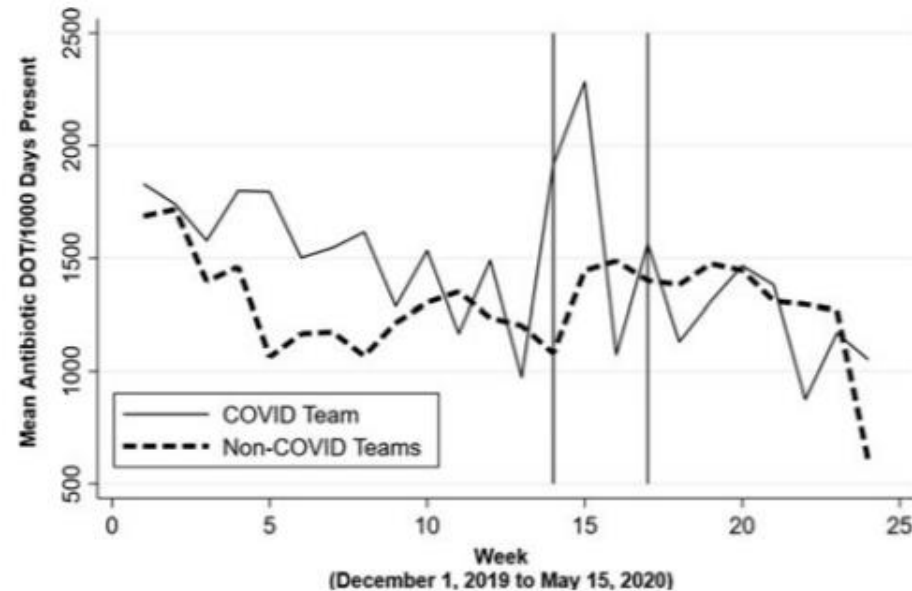
Rétrospective monocentrique

Intervention :

- Algorithme d'arrêt de l'antibiothérapie basé sur la valeur de PCT ( $<0,5 \mu\text{g/L}$ ) + -
- Reco de ne pas utiliser l'azithro



Médecine



Réanimation


# Diagnostic moléculaire rapide

Algorithm for rational use of Film Array Pneumonia Panel in bacterial coinfections of critically ill ventilated COVID-19 patients

Emmanuel Novy, MD<sup>a,b</sup>, Antoine Goury, MD<sup>c</sup>, Carine Thivilier, MD<sup>d</sup>,  
Thomas Guillard, PharmD, PhD<sup>e,f</sup>, Corentine Alauzet, PharmD, PhD<sup>b,g,\*</sup>

	N=22	N=92
Type of pneumonia	CAP	VAP
<b>Contribution of FAPP at first intensivist decision<sup>c</sup></b>		
No modification of empirical antibiotics	0	3 (7.5)
Speeded-up adequate antibiotic	2 (20.0)	9 (22.5)
Antibiotic spare <sup>d</sup>	8 (80.0)	20 (50.0)
Inappropriate antibiotic treatment	0	7 (17.5)
Inappropriate stopped antibiotic	0	1 (2.5)
<b>Contribution of FAPP based on MEC analysis<sup>e</sup></b>		
No modification of empirical antibiotics	1 (3.7)	11 (12.0)
Speeded-up adequate antibiotic	4 (14.8)	13 (14.1)
Antibiotic spare <sup>d</sup>	22 (81.5)	56 (60.9)
Inappropriate antibiotic treatment	0	10 (10.9)
Inappropriate stopped antibiotic	0	2 (2.2)

Impact of rapid multiplex PCR on management of antibiotic therapy in COVID-19-positive patients hospitalized in intensive care unit

Naouale Maataoui<sup>1,2</sup>  • Lotfi Chemali<sup>2</sup> • Juliette Patrier<sup>3</sup> • Alexy Tran Dinh<sup>4,5</sup> • Lucie Le Fèvre<sup>3</sup> • Brice Lortat-Jacob<sup>4</sup> • Mehdi Marzouk<sup>3</sup> • Camille d'Humières<sup>1,2</sup> • Emilie Rondinaud<sup>1,2</sup> • Etienne Ruppé<sup>1,2</sup> • Philippe Montravers<sup>4,5</sup> • Jean-François Timsit<sup>1,3</sup> • Laurence Armand-Lefèvre<sup>1,2</sup>

112 respiratory samples from 67 COVID-19 ICU patients  
Filmarray Pneumonia panel

FA positif (n=36)

Introduction/modification ATB (n=16, 44%)

Désescalade (n=4, 11%)

FA négatif (n=68)

Arrêt ATB (n=13, 19%)

Non introduction : (n=16, 24%)

Maintien (n=39, 57%)

- Diminution des consommations en ville, liée à une diminution de recours aux soins, à la diminution des interactions sociales (incidence d'autres infections virales)...
- Augmentation massive mais transitoire des consommations à l'hôpital, notamment en réanimation → mais difficile de faire mieux en situation d'émergence
  - Patients graves, très inflammatoires
  - Signes cliniques et radiologiques mimant une infection bactérienne
  - Incertitudes initiales sur la sécurité des prélèvements profonds, sur le taux de surinfection/coinfection bactérienne, sur un effet de l'azithro
- Quelles leçons en tirer?
  - Pour la prise en charge du COVID
    - Pas d'antibiothérapie probabiliste initiale
    - Apport des biomarqueurs et du diagnostic moléculaire rapide? A confirmer
  - Pour le bon usage des anti-infectieux
    - Opportunité de questionner la pertinence des antibiothérapies ambulatoires
    - Comment reconstruire? « Sortir la tête » du COVID (pas simple), réaborder le bon usage sur les infections non respiratoires, revenir aux fondamentaux avec des messages simples (durées de traitement courtes, diagnostic microbiologique avant le traitement)
    - Evaluer l'impact à moyen et long terme sur l'antibiorésistance++