

Le traitement des bactériémies à Staph methi-R

Dr Matteo Vassallo
Centre hospitalier de Cannes

ORIGINAL ARTICLE

Methicillin-Resistant *S. aureus* Infections among Patients in the Emergency Department

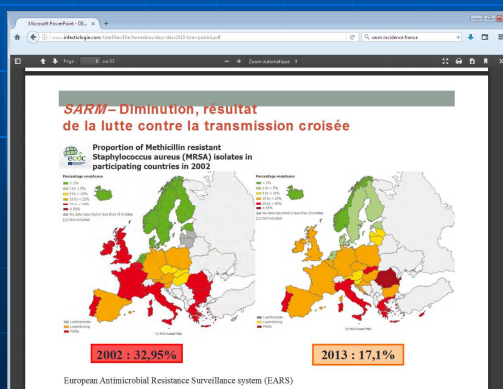
- **Etude « pivot » de la prise de conscience du raz-de-marée des SARM communautaires aux USA**
 - Août 2004, 11 services d'urgences de CHU
 - **422 patients** avec infections purulentes peau & tissus mous
 - 81% abcès / 11% plaies infectées / 8% cellulites
 - **59% SARM (dont 97% = clone USA300)**
- **Prise en charge de ces infections à SARM 'inattendu'**
 - Drainage + traitement ATB (**bêta-lactamine, 2/3 des cas**)

A la visite de suivi (J15-J21) : 96% d'évolution favorable

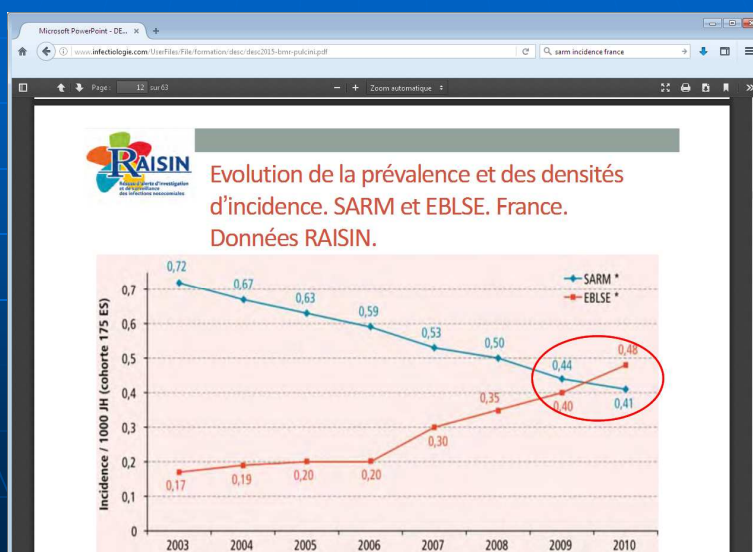
Moran G. et al. New Engl J Med 2006; 355:666-674

En France

- Taux de SARM communautaire très bas
- A l'hôpital aussi baisse de la prévalence



SARM et BLSE: deux cinétiques différentes



Les molécules anti SARM

- La Vancomicine, le médicament « historique »
- Bactéricide lente
- Prévoir dose de charge + administration sur 24h à la SAP
- Toxicité rénale

Les anciens anti-SARM

- Bactrim
- Clindamicine
 - A ne pas utiliser en probabiliste
- Pyostacine
 - Seulement pour infection cutanée et respiratoires

Les anciens anti-SARM (2)

- Acide fusidique
- Rifampicine
 - Toujours en association avec une autre molécule
- Fosfomycine
 - Approvisionnement sous tension!

Les nouvelles molécules

- Daptomycine (Cubicin)
- Linezolid
- Tedizolid (Sivextro)
- Tigécycline (Tygacil)
- Ceftaroline (Zinforo)
- Ceftobiprolol (Mabelio)
- Lipoglycopeptides (Telavancine, Dalbavancine, Oritavancine)

Daptomycine

- Liaison à la membrane bactérienne des cellules en phase de croissance et en phase stationnaire
- Bactéricide rapide, sur SASM et SARM
- 1 fois par jour i.v., 8-12 mg/kg/j
- Adaptation de la dose seulement si clearance < 30 ml/min
- Semble supérieure à la Vanco, surtout si si SARM avec CMI > 1 pour la Vanco (Murray al. 2012)

Daptomycine (2)

- Les sites principaux
 - Bactériémies (y compris sur cathéter)
 - Endocardites
 - Ostéites
- Inefficace dans les poumons à cause des concentrations insuffisantes

Use of Antistaphylococcal β -Lactams to Increase Daptomycin Activity in Eradicating Persistent Bacteremia Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Role of Enhanced Daptomycin Binding

Abhey Dhand,¹ Arnold S. Bayer,^{2,4} Joseph Pogliana,⁵ Soo-Jin Yang,^{2,4} Michael Bolaris,⁶ Victor Nizek,⁶ Guizhong Wang,⁷ and George Sakoulas^{1,5,6}

■ 7 patients 'bactériémie SARM réfractaire'

- 7 à 22 jours bactériémie sous vanco, avec associations et relais divers (gentamicine, rifampicine, daptomycine)
 - Pas de foyer persistant
 - CMI vanco et dapto restées < 1 (n=6)
 - Une souche => VISA (CMI vanco 3; dapto 2-4 mg/L)

Tous ont rapidement négativé HC sous dapto + pénicilline M

Pourquoi les associations pour traiter les SARM?

- Dapto + Beta-lactamine
 - La Dapto semble inhiber l'expression du gène *MecA*, avec potentialisation de la bactéricidie de la Beta-lactamine
 - La beta-lactamine augmente l'affinité de la Dapto

Tygécycline

- Alerte de la FDA sur une surmortalité dans les études randomisées
- Actuellement conseillée en cas de BMR et absence d'alternative thérapeutique

Ceftaroline (Zinforo)

- Indiquée pour les infections de la peau et les pneumonies
- 600 mg 2 fois/j i.v.
- Excellente action sur le biofilm
- Pas d'AMM pour les bactériémies, mais plusieurs séries de cas avec une efficacité sur SASM et SARM
- Mais si SARM avec CMI > 2 risque potentiel d'échec

Ceftobiprole (Mabelio)

- Spectre plus large que Ceftaroline (SARM, BLSE, Pseudomonas)
- Indiqué dans les pneumonies de la Réanimation (sauf PAVM)
- Quelques données sur le traitement des SARM
- Excellente action sur le biofilm
- % sensibilité au SARM supérieur à Ceftaroline (96% vs 86%, Pfaller et al. 2018)

Linezolid

- Oxazolidinone
- Actif sur SASM et SARM
- Disponible per os (seulement Pharmacies hospitalières)
- Bactériostatique, mais plusieurs données rassurantes sur son efficacité dans les endocardites à Staph et Entérocoque
- Toxicité médullaire

Les bactériémies à Staph à point de départ d'un cathéter de longue durée

Facteurs de risque pour une infection de cathéter

- Matériel utilisé (plus ou moins thrombotique)
- Facteurs liés à l'hôte (immunodépression, cachéxie...)
- Facteurs liés aux bactéries (production de protéines avec capacité d'adhésion)

La formation du biofilm

- Les bactéries qui infectent les cathéters peuvent produire des substances polymériques extracellulaires ou du glycocalyx
- Le résultat est la formation d'une barrière qui réduit l'efficacité des antibiotiques et de la réponse immunitaire

Incidence des CLABSI

- Taux médian d'infection (TMI) de 2.71 CLABSI par 1000 journées cathéters si patients de cancérologie, TMI 0.82 si pas de cancer
- Odds ratio pour la mortalité liée à CLABSI:
 - 2.75 si cancer
 - 1.71 si absence de cancer

(Dreesen 2012)

Diagnostic de bactériémie associée à une infection du cathéter central

- Présence du même germe sur au moins une hemoculture sur le dispositif veineux et en périphérie
- Une différence d'au moins 2 heures entre la positivité de la culture sur le dispositif veineux et celle en périphérie est évocatrice d'une infection du cathéter

En cas de bactériémie à Staph est-il possible un traitement conservateur sans retrait du matériel?

- Si Staph coag neg: **oui**
- Si Staph aureus: **non**

Quand il faut retirer le cathéter?

- Nécessité de retrait immédiat du cathéter si
 - Sepsis sévère
 - Endocardite
 - Thrombophlébite septique
 - Persistance d'hémoculture positive à J3 d'un traitement efficace
 - Infection à *Staph aureus*, *Pseudomonas*, champignons ou mycobactéries

Traitement antibiotique en verrou

- Instillation directe dans le cathéter infecté
- Il permet d'atteindre des concentrations d'antibiotiques très élevés sur dans le site infecté
- Peut être efficace sur le biofilm
- Indispensable pour les stratégies de maintien du cathéter infectés
- A associer à un traitement systémique

Vancomicine

- Active sur les cocci+
- Doit être associé à l'héparine pour augmenter sa bactéricidie pour Staph coag neg, pas pour Staph doré (Laplante 2007)
- Dose entre 1 et 5 mg/ml, durée du verrou entre 3 et 27 jours (O'Horo 2011)
- Efficace si associée à un traitement systémique (Bookstaver 2010, Beigi 2010)
- Durée du verrou inconnu

Daptomycine

- Dose en verrou 5 mg/ml, à diluer dans du Ringer, car calcium indispensable pour la stabilité du produit et pour prolonger l'activité antibactérienne
- Durée du verrou entre 12 et 18 heures par jour
- Etudes in vivo rares, mais généralement il faut associer à Dapto et Rifampicine en systémique, car synergisme (Cirioni 2010)
- La durée de la thérapie en verrou reste à préciser

Autres molécules en verrou

- Tigecycline: 2 mg/ml, synergique avec la Rifampicine, > Vanco mais < Dapto, manque d'étude in vivo
- Linezolid: 2 mg/ml
- Ethanol 74%: 3 ml + 1 ml de NaCl 20-24 heures/j pendant 3 j (NY guidelines), efficace mais
 - risque de toxicité systémique
 - et intégrité cathéters si polyuréthane

Autres molécules en verrou (2)

- Taurolidine: molécule antimicrobienne et anti-lipopolisaccharide
 - Supérieure à l'héparine
 - Trois formes disponibles: avec citrate de sodium, héparine ou urokinase
 - Utilisée surtout pour la prophylaxie primaire et secondaire, pour l'instant très peu de données sur la phase thérapeutique

Autres molécules en verrou (3)

- Ceftobiprole (Mabelio): C5G, qui a une action prometteuse sur le biofilm
 - *In vitro* efficacité comparable à Vanco et Dapto sur les biofilms immatures de Staph aureus et S. coag neg (24h)
 - Efficacité supérieure pour les biofilms matures (4J)
 - Semble synergique avec la Rifampicine, la Vanco et le Gentamycine
 - Pas d'étude *in vivo*

Abbanat D et al. 2014

Tedizolid (Sivextro, MSD)

- Oxazolidinone (comme le Linezolid)
- Disponible per os
- Une prise par jour
- Très bonne action sur le biofilm
- Moins d'effet secondaires (myelotoxicité et neuropathie optique) que le Linezolid

Vanco ou Dapto en verrou?

- La plupart des études montrent une supériorité de Dapto par rapport à la Vanco (LaPlante 2007, Aumeran 2013, Dominguez-Herrera 2013)
- Meilleure action de la Dapto sur le biofilm grâce à l'activité sur les bactéries en phase stationnaire
- Héparine nécessaire pour la Vanco, pas pour la Dapto

Etudes in vivo sur la Dapto

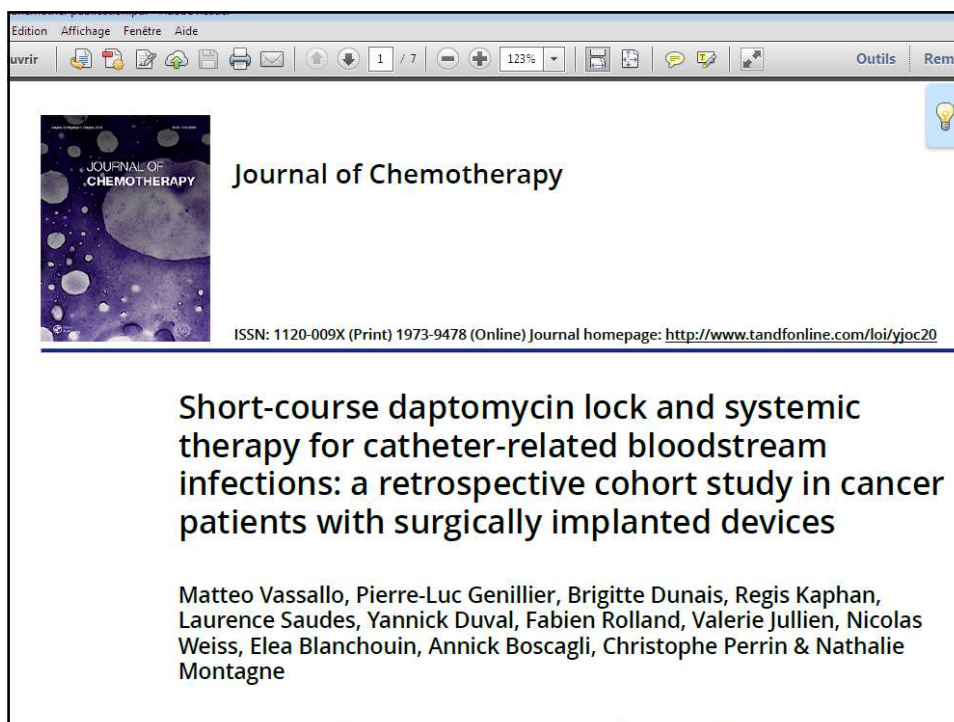
- Delpozo 2012: 13 pts (50% cancer, 50% IRC) avec Staph coag neg CLABSI, traités par 14 j de Dapto en verrou + trt systémique
 - 11/13 pts avec cathéter gardé à 1 mois
- Tatarelli 2014: 8 pts (7 cancer) traités par Dapto verrou 13 j + trt systémique
 - 6/8 en succès

Protocole cannois pour DVI infectés à Staph coag neg

- 25 mg/j de Dapto 18 heures par jour pendant 3 j (Van Praagh 2011), dilué dans du Ringer
- Traitement systémique par Dapto et Rifampicine pendant 3-4 jours, puis switch à une autre molécule, de préférence per os, pour compléter une durée totale de 14 jours
- DVI utilisé de nouveau à J4

Protocole cannois (2)

- 21 épisodes inclus, correspondant à 20 patients (âge moyen 67, 12 hommes, DVI en place depuis 7,5 mois)
- Tous pts de cancérologie, dont la moitié en stade métastatique
- La moitié avec une nutrition parentérale



The screenshot shows a PDF viewer window with the following content:

Journal of Chemotherapy

ISSN: 1120-009X (Print) 1973-9478 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/yjoc20>

Short-course daptomycin lock and systemic therapy for catheter-related bloodstream infections: a retrospective cohort study in cancer patients with surgically implanted devices

Matteo Vassallo, Pierre-Luc Genillier, Brigitte Dunais, Regis Kaphan, Laurence Saudes, Yannick Duval, Fabien Rolland, Valerie Jullien, Nicolas Weiss, Elea Blanchouin, Annick Boscagli, Christophe Perrin & Nathalie Montagne

Principaux résultats

- Staph epidermidis et hominis les plus fréquents
- Durée Dapto 3 j en verrou et systémique, Rifampicine 4 j
- Switch per os les plus fréquents: Linezolid ou Bactrim
- 16/21 (76%) succès (maintien du DVI 1 mois après la fin du trt antibiotique)

Les échecs

- 5 patients sur 21
- 3/5 avaient une documentation microbiologique de l'échec
- 2/5 sans documentation, mais récurrence de la fièvre et décision de retrait du cathéter

- Le moment des récurrences:
 - 3/5 après la fin du trt de 14 jours
 - 2/5 pendant la phase de relais post Dapto

Nos recommandations

- Généraliser l'utilisation de la Daptomycine en verrou à la place de la Vanco
- Modifier le protocole Cubicin avec le rajout de la Tauroloquine et du Tedizolid dans la phase de relais

Actuellement

- En cas de diagnostic d'infection DVI à Staph coag neg:
 - Phase de 3 jours de DPT verrou + systémique DPT et Rifampicine
 - Puis relais entre J4 et J14 par Taurolidine citraté 1 fois/j 5 mL + Tedizolid per os

Merci de votre attention

mail: m.vassallo@ch-cannes.fr

