



Facteurs pronostiques associés à la mortalité intra-hospitalière sur 30 jours lors des bactériémies à staphylocoques à coagulase négative : Absence d'impact de la CMI à la vancomycine

Maxime HENTZIEN, Christophe STRADY, Véronique VERNET-GARNIER, Amélie SERVETTAZ, Christophe DE CHAMPS, Alain DELMER, Firouzé BANI-SADR,
Yohan N'GUYEN

Introduction

Pas de recommandations explicites sur le choix de l'antibiothérapie

- **Les bactériémies à SCN sont fréquentes**
 - 1/3 des bactériémies nosocomiales : SCN (devant SA, 20%)
 - Infections sur cathéter : ++
- **Les bactériémies liées au matériel étranger ont un coût**
 - Allongement de la durée d'hospitalisation
 - Surmortalité attribuable de 1,8% (réanimation)
- **Traitement : de manière générale :**
 - Si méti-S : traitement par méticilline
 - Si méti-R : traitement par vancomycine

→ Mais quid des souches de SCN qui ont des concentrations minimales inhibitrices (CMI) à la vancomycine élevées ?

- N'Guyen Y et al. Scand J Infect Dis 2012
- Rosenthal VD et al. Am J Infect Control 2012
- Warren DK et al. Crit Care Med 2006
- Blot SI et al. Clin Infect Dis 2005
- Dominguez-Herrera J *et al.* Antimicrob Agents Chemother 2012
- Laplante KL *et al.* Antimicrob Agents Chemother 2009

Introduction

- Si on fait le rapprochement avec les bactériémies à SA
 - Concernant les souches méticillinorésistantes (SAMR)
 - CMI à la vancomycine >1,5 mg/l voire >1 mg/l
 - Echecs de traitement et surmortalité
 - Difficulté à atteindre les cibles PK/PD
 - Préférence de la daptomycine dans ces situations
 - Mais question encore débattue
- Très peu de données pour les SCN

| Factor | OR (95% CI) | P |
|---------------------------------|------------------|-------|
| Age, per year | 1.02 (1.00–1.04) | .013 |
| Receipt of corticosteroids | 1.85 (1.04–3.29) | .034 |
| Prognosis of underlying disease | | |
| Nonfatal | 1 | |
| Rapidly fatal | 1.81 (1.06–3.10) | .029 |
| Ultimately fatal | 10.2 (2.85–36.8) | <.001 |
| Source of bacteremia | | |
| Low risk | 1 | |
| Intermediate risk | 2.18 (1.17–4.04) | .014 |
| High risk | 3.60 (1.89–6.88) | <.001 |
| Treatment group | | |
| VMIC1 | 1 | |
| VMIC1.5 | 2.86 (0.87–9.35) | .08 |
| VMIC2 | 6.39 (1.68–24.3) | <.001 |
| NA | 3.62 (1.20–10.9) | <.001 |
| Shock | 7.38 (4.11–13.3) | <.001 |

- Falcone M *et al.* J Infect Chemother 2015
- Soriano A *et al.* Clin Infect Dis 2008
- Patel N *et al.* Clin Infect Dis 2011
- Jacob JT *et al.* Int J Infect Dis 2013
- Kalil AC *et al.* JAMA 2014

Objectif

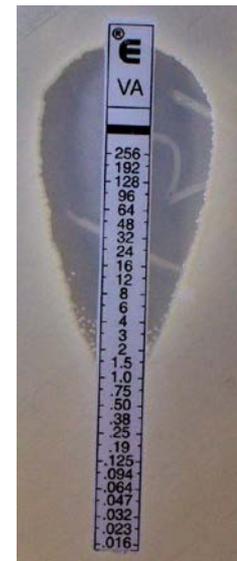
- Etudier l'impact de la CMI à la vancomycine et rechercher les facteurs indépendamment associés
- À la mortalité intra-hospitalière sur 30 jours
- Au cours des bactériémies à SCN

Méthodes

- **Design:**
 - Etude de cohorte rétrospective monocentrique
- **Patients :**
 - Tous ceux ayant présenté une bactériémie significative à SCN
 - au centre hospitalier universitaire de Reims
 - entre le 01/01/2008 et le 31/12/2012
- **Extraction des données:**
 - Consultation des dossiers médicaux

Méthodes

- **Données collectées**
 - Données sociodémographiques
 - Score de Charlson
 - Donnée clinico-biologiques
 - Matériel étranger
 - Endocardite
 - Espèce, antibiogramme, CMI vancomycine (E-test)
 - Données thérapeutiques
 - Antibiothérapie
 - Retrait du matériel



- Définition d'une bactériémie significative:
 - Fièvre +
 - deux hémocultures positives sur deux prélèvements différents
 - Une hémoculture positive sur cathéter central avec évolution favorable sous antibiothérapie et pas d'argument pour d'autre site infectieux
 - une hémoculture isolée associée à un autre prélèvement positif avec le même SCN
- Autres définitions
 - Souche multirésistante:
 - Méricillinorésistance + résistance à 3 autres classes

- Burton DC *et al.* JAMA 2009

Méthodes

- **Analyse des facteurs associés à la mortalité :**
 - Modèle de Cox uni- puis multivarié
 - Ajustement systématique sur le profil de résistance

Résultats

- **Analyse descriptive**
 - 269 patients inclus
 - Mortalité intra-hospitalière sur 30j : 41 décès (16%)

Résultats

| | Caractéristiques cliniques (N=269) | | Données manquantes |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------|--------------------|
| Age (années) [moyenne (\pm et)] | 61,2 | \pm 15,7 | 0 |
| Sexe masculin | 190 | (70,6) | 0 |
| Type d'infection | | | 0 |
| Communautaire | 23 | (8,6) | |
| Liée aux soins | 73 | (35,7) | |
| Nosocomiale | 173 | (64,3) | |
| Service d'hospitalisation | | | 0 |
| Médecine | 109 | (40,5) | |
| Hématologie | 91 | (33,8) | |
| Chirurgie | 53 | (19,7) | |
| Réanimation | 16 | (6,0) | |
| Durée d'hospitalisation (jours) [moyenne (\pm et)] | 39,9 | \pm 43,0 | 0 |
| Temps avant survenue de la bactériémie (jours) [moyenne (\pm et)] | 13,1 | \pm 21,8 | 0 |

Résultats

| | Caractéristiques cliniques | | Données manquantes |
|-----------------------------------------|----------------------------|-----------|-----------------------|
| | (N=269) | | |
| Score de Charlson [moyenne (\pm et)] | 3,1 | \pm 2,3 | 0 |
| <3 | 143 | (53,2) | |
| \geq 3 | 126 | (46,8) | |
| Immunodépression | 227 | (84,4) | 0 |
| Insuffisance rénale chronique | 37 | (13,8) | 0 |
| Diabète de type 2 | 60 | (22,3) | 0 |
| Pathologie valvulaire | 58 | (21,7) | 1 |
| Toxicomanie intraveineuse | 1 | (0,4) | 0 |
| Présence de matériel étranger | 247 | (91,8) | 0 |

Résultats

| | Caractéristiques cliniques (N=269) | | Données manquantes |
|--------------------------------|---------------------------------------|--------|-----------------------|
| Porte d'entrée identifiée | 213 | (79,2) | 0 |
| Cathéter | 182/213 | (85,5) | |
| Infection de site opératoire | 16/213 | (7,5) | |
| Autres | 15/213 | (7,0) | |
| Métastase septique | 37 | (13,8) | 0 |
| Ostéo-articulaire | 11/37 | (29,7) | |
| Thrombophlébite septique | 18/37 | (48,7) | |
| Autres | 11/37 | (29,7) | |
| Endocardite certaine | 22 | (8,2) | 0 |
| Sepsis sévère ou choc septique | 34 | (12,6) | 0 |
| Insuffisance rénale aigüe | 95 | (35,3) | 0 |

Résultats

| | Caractéristiques thérapeutiques (N=269) | | Données manquantes |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------|-----------------------|
| Antibiothérapie active sur la souche | 250 | (94,0) | 3 |
| Traitement par vancomycine | 183 | (73,5) | 1 |
| Traitement par daptomycine | 42 | (17,0) | 2 |
| Traitement par aminosides | 135 | (54,2) | 1 |
| Durée de traitement antibiotique [médiane [IQR]] | 16 | [11-26] | 24 |
| >15 jours | 129 | (53,3) | 8 |
| ≤15 jours | 113 | (46,7) | 8 |
| Traitement chirurgical | 21 | (7,8) | 1 |
| Ablation de matériel infecté | 149 | (55,4) | 0 |
| Verrou antibiotique | 25 | (10,0) | 18 |

- **Souches isolées**
 - *S. epidermidis* : n=227 (84,4%)
 - Méticillino-sensibilité: n=81 (30,1%)
 - Méticillino-résistance : n=188 (69,9%)
 - Multirésistance : n=136 (72,3%, 50,6% de l'ensemble)
 - CMI vancomycine (manquants=26)
 - <2mg/l : n=35 (21,6%)
 - ≥2mg/l : n=127 (78,4%)

Résultats

| | Analyse multivariée (n=240) | | |
|------------------------------------|-----------------------------|----------------|-------------------|
| | HRa | IC 95% | p |
| Age | | | |
| ≤60 ans | - | - | - |
| 61-74 ans | 2.37 | [0.94 – 5.94] | 0.07 |
| ≥75 ans | 3.72 | [1.39 – 9.97] | 0.009 |
| Multirésistance | 3.9 | [1.14 – 13.43] | 0.03 |
| Profil de résistance | | | |
| <i>Méticillino-sensible</i> | 2.95 | [0.66 – 13.24] | 0.16 |
| <i>CMI vancomycine < 2 mg/l</i> | - | - | - |
| <i>CMI vancomycine ≥ 2 mg/l</i> | 0.80 | [0.30 – 2.19] | 0.67 |
| Métastase septique | 0.28 | [0.06 – 1.21] | 0.09 |
| Sepsis sévère ou choc | 2.07 | [0.95 – 4.52] | 0.07 |
| Insuffisance rénale aiguë | 4.45 | [2.08 – 9.56] | 10 ⁻⁴ |
| Absence d'antibiothérapie active | 5.52 | [1.13 – 26.87] | 0.03 |
| Ablation de matériel infecté | 0.23 | [0.11 – 0.48] | <10 ⁻⁴ |

Discussion

- Population conforme aux données de la littérature

- Agée
- Comorbide
- Immunodéprimée
- Porteuse de matériel étranger
- Contexte nosocomial ou lié au soin
- Mortalité comprise entre 10 et 31%

- Prédominance des souches de *S. epidermidis* (85%)

- Méricillinerésistance élevée (70 – 80%)
- Prévalence élevée de CMI vancomycine $\geq 2\text{mg/l}$

- Valencia-Rey P *et al.* J Infect 2015
- Park SY *et al.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2015
- Molina J *et al.* J infect 2013
- Topeli A *et al.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997

- Valencia-Rey P *et al.* J Infect 2015
- Park SY *et al.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2015
- Raad I *et al.* Clin Infect Dis 2009
- Ahlstrand E *et al.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2015

Discussion

- Ce qui impacte la mortalité
 - Modifiable
 - Antibiothérapie active
 - Enlever le matériel infecté
 - Insuffisance rénale aigüe
 - Non-modifiable
 - Age
 - Multirésistance
 - *Sepsis/choc*

Mais pas la CMI à la vancomycine

Discussion

- Etude rétrospective monocentrique sur 8 ans (162 bactériémies)

Table 2 Outcomes of CoNS BSI according to vancomycin MIC.^a

| Outcomes | All BSI (n = 152) | | | BSIs treated with vancomycin (n = 136) ^b | | |
|--------------------------------------|-------------------|-----------------|---------|-----------------------------------------------------|-----------------|---------|
| | MIC 2–4 µg/L | MIC ≤1 µg/L | p-value | MIC 2–4 µg/L | MIC ≤1 µg/L | p-value |
| | N (%) = 122 (80) | N (%) = 30 (20) | | N (%) = 110 (80) | N (%) = 26 (19) | |
| Bacteremia >72 h: n (%) | 24/122 (19.6) | 5/30 (16.7) | 0.70 | 23/110 (20.9) | 4/26 (15.3) | 0.52 |
| Median days of bacteremia (Range) | 2 (1–13) | 1 (1–5) | 0.09 | 2 (1–13) | 1 (1–5) | 0.06 |
| Median days of Hospital stay (Range) | 13.5 (2–97) | 11.5 (5–57) | 0.84 | 13.5 (2–97) | 11.5 (5–57) | 0.92 |
| Hospital mortality: n (%) | 12/122 (9.8) | 5/30 (16.6) | 0.28 | 12/110 (10.9) | 5/26 (19.2) | 0.24 |
| Readmissions at 30 days: n (%) | 31/112 (27.6) | 5/26 (19.2) | 0.37 | 30/100 (30.0) | 5/22 (22.7) | 0.49 |

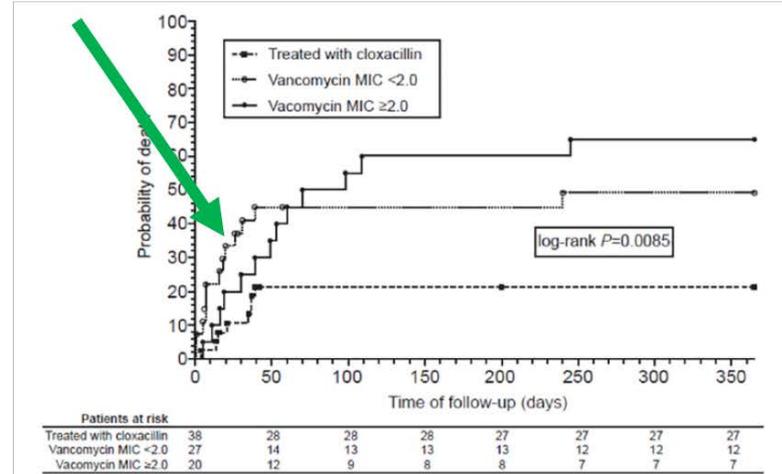
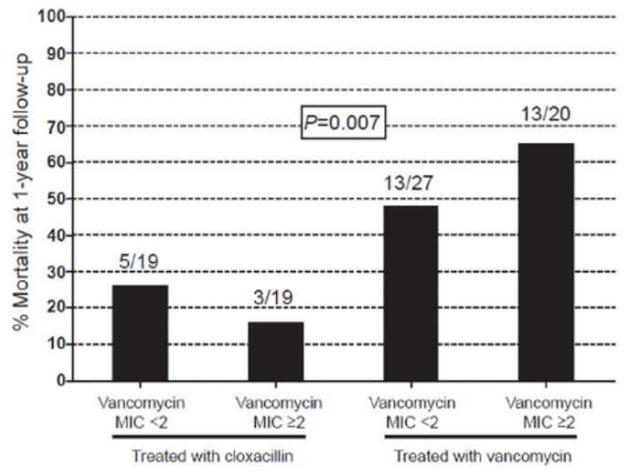
^a Minimal Inhibitory Concentrations.

^b Patients that received at least one dose of vancomycin.

- Valencia-Rey et al. J Infect 2015

Discussion

- Etude prospective monocentrique de 103 endocardites à SCN



| | Univariate analysis | | | Multivariate analysis | | |
|---------------------------|-----------------------------|-------------------|---------|-----------------------|-----------|---------|
| | One-year mortality (N = 34) | Survived (N = 51) | P value | OR | 95% CI | P value |
| Cloxacillin | 8 (24) | 30 (59) | | 0.12 | 0.02–0.55 | 0.008 |
| Vancomycin (MIC <2 µg/mL) | 13 (38) | 14 (27) | | 1.0 | | |
| Vancomycin (MIC ≥2 µg/mL) | 13 (38) | 7 (14) | | 3.7 | 0.9–15.2 | 0.069 |

- Garcia de la Maria C et al. Plos One 2015

Discussion

- Ablation de matériel déjà retrouvée comme facteur protecteur de mortalité

Table 3 Independent predictors of coagulase-negative staphylococci (CoNS) bacteremia-related mortality in the multivariate analysis

| Characteristics | Deceased (n=15) | Survived (n=94) | Univariate analysis | | Multivariate analysis | |
|-------------------------------------|--------------------|--------------------|---------------------------|---------|---------------------------|---------|
| | | | Hazard ratio (95 % CI) | p-Value | Hazard ratio (95 % CI) | p-Value |
| Age (years) | 67 (54–76) | 74 (55–79) | 0.99 (0.95–1.02) | 0.39 | | |
| Methicillin resistance | 14 (93) | 80 (85) | 1.39 (0.50–3.85) | 0.53 | | |
| Charlson comorbidity index | 8 (6–9) | 7 (5–8) | 1.12 (0.92–1.37) | 0.25 | | |
| Ultimately fatal diseases | 10 (67) | 52 (55) | 1.72 (0.52–5.56) | 0.37 | | |
| Solid tumor | 9 (60) | 22 (23) | 4.59 (1.50–14.1) | 0.008 | | |
| Infection acquired in ICU | 3 (20) | 30 (32) | 0.40 (0.09–1.82) | 0.24 | | |
| Persistent bacteremia | 5/10 (50) | 20/66 (30) | 1.64 (0.44–6.08) | 0.46 | | |
| CRBSI | 12 (80) | 52 (55) | 4.22 (0.94–19.1) | 0.06 | | |
| Primary bacteremia | 3 (20) | 36 (38) | 0.31 (0.07–1.41) | 0.13 | | |
| Retention of eradicable focus | 8/12 (67) | 13/56 (23) | 4.35 (1.27–14.9) | 0.02 | 5.0 (1.39–17.9) | 0.01 |
| Severe sepsis or shock | 4 (27) | 20 (21) | 1.09 (0.30–3.95) | 0.90 | | |
| Inappropriate empirical antibiotics | 10 (67) | 67 (71) | 0.63 (0.21–1.94) | 0.43 | | |
| Pitt bacteremia score | 1 (1–3) | 0 (0–2) | 1.42 (1.09–1.85) | 0.009 | 148 (1.09–2.01) | 0.01 |

- Park SY *et al.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2015

Discussion

- Hypothèses:
 - Plus faible virulence
 - Possibilité d'enlever le matériel et peu d'EI et de chocs
 - Moindre nécessité d'antibiothérapie rapidement bactéricide
 - Association discutée également pour SA

Discussion

- Avantages
 - Effectif le plus important de la littérature
 - Population similaire aux données de la littérature
 - Validité externe

Discussion

- Limites
 - Rétrospectif
 - Population hétérogène / traitements hétérogènes
 - Biais de sélection (définition stringente des bactériémies à SCN)
 - Biais d'indication
 - Mais patients n'ayant pas eu d'antibiothérapie ont eu autant d'ablation de matériel que le reste de la population
 - Mortalité attribuable non évaluable
 - Pas de prise en compte des dosages de vancomycine

Conclusion

- **Nos données suggèrent que:**
 - Les bactériémies à SCN devraient être traitées en premier lieu par une antibiothérapie adaptée et l'ablation du matériel infecté
 - Le choix de l'antibiothérapie ne devrait pas être guidé par la CMI à la vancomycine
- **Prudence dans des populations spécifiques**
 - Choc septique
 - Endocardite infectieuse

Merci de votre attention

- mhentzien@chu-reims.fr

Analyses en sous-groupes

- **Pas d'antibiothérapie adaptée exclus:**
 - n=229, aHR=0.75, 95%CI [0.27 – 2.05], p=0.57
- **patients avec IE exclus**
 - n=222, aHR=0.83, 95%CI [0.30 – 2.28], p=0.72
- **Patients avec souches méthicillino-sensible exclus**
 - n=161, aHR=0.91, 95%CI [0.31 – 2.63], p=0.91
- **Analyses restreintes: aux patients qui ont reçu de la vancomycine**
 - n=167, aHR=0.74, 95%CI [0.26 – 2.09], p=0.74
- **Aux patients qui ont reçu de la vancomycine pour un minimum de 7j**
 - n=78, aHR=0.39, 95%CI [0.09 – 1.81], p=0.39
- **Aux patients qui ont reçu de la vancomycine et jamais de daptomycine**
 - n=103, aHR=0.78, 95%CI [0.26 – 2.36], p=0.78

