



# Apport des antibiotiques à demi-vie longue chez le patient usager de drogue : Retour d'expérience au CHRU de Nancy

Caroline JACQUET

Service de Maladies Infectieuses et Tropicales – CHRU  
Nancy

# Homme, 45 ans

- **Antécédents**

- Toxicomanie IV substituée
- Fracture de l'épaule droite avec ostéosynthèse par vis (2010)
- Pancréatite chronique calcifiante compliquée d'insuffisance pancréatique endocrine et exocrine
- Insuffisance rénale chronique modérée (DFG à 50ml/min)
- Endocardites infectieuses multiples (4 épisodes)
- Bioprothèse tricuspidiennne à 2 reprises + Bioprothèse aortique
- Pacemaker intra-abdominal pour BAV II post opératoire

- **Traitement habituel** : VITAMINE E, PANCREATINE, ACIDE FOLIQUE, WARFARINE, FUROSEMIDE 250mg/j REPAGLINIDE 2mg/j, BUPRENORPHINE/NALOXONE 2mg/0,5mg 1 matin

- **Pas d'allergie connue**

# Des endocardites (EI) à répétition

- **1<sup>er</sup> en 09/2015** : EI sur valve native tricuspide à *SAMS*
  - Traitement médical (relais PO)
- **2<sup>ème</sup> en 03/2016** : EI sur valve native tricuspide à *Streptococcus mitis oralis* et *Pseudomonas aeruginosa*
  - Traitement médical
- **3<sup>ème</sup> en 06/2016** : EI sur valve native tricuspide à *SAMS*
  - Remplacement par bio prothèse tricuspide + PM intra-abdominal + traitement 42 jours (relais PO)
- **4<sup>ème</sup> en 09/2017** : EI sur bioprothèse tricuspide et native aortique à *Enterococcus faecalis* et *Neisseria sp.*
  - Redux avec bioprothèse aortique + changement bioprothèse tricuspide + traitement 42 jours

# Endocardite : épisode V ?

- **Consultation de suivi en infectiologie le 17/11/2017 à M+1 de fin de traitement de la dernière EI**
  - T° C à 37,1° C, pas de dyspnée, pas de signe d'insuffisance cardiaque
  - ETT de contrôle :
    - fraction d'éjection à 50 %,
    - fuite intra prothétique centrale de grade II de la bioprothèse aortique sans critère de gravité et pas de fuite para prothétique. Bioprothèse tricuspide en place avec une fuite minime
  - Biologie de contrôle : Hb 10.9 g/dL, Leucocytes 10 G/L, neutrophiles 4.6 G/L, INR 2.8, créatininémie 14.1 mg/L (DFG 54ml/min), CRP 26.1 mg/L
  - Des hémocultures de contrôle systématiques sont réalisées

# Appel du laboratoire de bactériologie

- Les hémocultures faites en systématique reviennent positives le 18/11 à *Enterococcus faecium*
- Appel du patient
  - Refus initial d'hospitalisation
  - Négociation ++++
  - Finalement accepte d'être hospitalisé le 20/11

# En infectiologie

- **Hospitalisation dans le service d'infectiologie le 20/11**
  - Examen physique
    - TA 105/65mmHg – FC 110bpm – SpO2 94% en AA - T° C 36,4° C
    - Pas de dyspnée, pas de signe d'insuffisance cardiaque, souffle aortique stable connu
    - Pas de notion de diarrhée, abdomen sans particularité
    - Multiples traces d'injection ancienne.
  - Biologie d'entrée
    - Hb : 9.8 g/dl, globules blancs 7.78 G/l, polynucléaires neutrophiles 4.1 G/l, lymphocytes 2.86 G/l, plaquettes 116 G/l, INR 3
    - Ionogramme sanguin normal ; urée : 1.88 g/l ; créatinine : 14.1 mg/l (DFG 54ml/min); glucose : 1.22 g/l ; ASAT : 33 et ALAT : 34 UI/l ; PAL 251 UI/L ; GGT 79 UI/L ; bilirubine totale : 27 mg/l. CRP : 48.8 mg/L
  - 1 flacon d'hémoculture prélevé le 20/11 positif à *Enterococcus faecium*

# Antibiogramme

	<i>E. faecium</i>	CMI (mg/L)
Ampicilline	Résistant	> 16
Gentamicine	Sensible	
Erythromycine	Résistant	> 4
Quinupristine-Dalfopristine	Résistant	2
Lévofloxacine	Résistant	> 4
Vancomycine	Sensible	≤ 0,5
Teicoplanine	Sensible	≤ 0,5
Nitrofurantoïne	Résistant	256
Chloramphénicol	Sensible	8
Triméthoprime + sulfaméthoxazole	Résistant	> 160
Linézolide	Sensible	2
Streptomycine haut niveau de résistance	Résistant	

# Préparez-vous à voter

Internet

1

2

*Cette présentation k4vote a été chargée sans le add-in k4vote.  
Vous voulez télécharger le add-in gratuit? Rendez-vous sur*

SMS

1

*<https://k4dashboard.sendsteps.com/info>.*

2

Les votes sont anonymes





# Quelle antibiothérapie instaurez-vous en 1ère intention?

- A. Vancomycine seule
- B. Vancomycine + gentamicine
- C. Daptomycine seule
- D. Daptomycine + gentamicine
- E. Linézolide + gentamicine

*La question s'ouvrira lorsque vous démarrerez votre session et votre présentation.*

Votes: 0

 Fermé

*Cette présentation k4vote a été chargée sans le add-in k4vote.  
Vous voulez télécharger le add-in gratuit? Rendez-vous sur  
<https://k4dashboard.sendsteps.com/info>.*



# Quelle antibiothérapie instaurez-vous en 1ère intention?

A. Vancomycine seule

B. Vancomycine + gentamicine

C. Daptomycine seule

D. Daptomycine + gentamicine

E. Linézolide + gentamicine

*Nous initialiserons ces exemples de résultats au 0 une fois la session et la présentation démarrées.*

*En attendant, vous pouvez modifier à votre guise l'apparence des résultats (ex. les couleurs).*

60,0%

80,0%

100,0%

**+ On demande la CMI de la Daptomycine**

 Fermé

# Justification du choix de l'antibiothérapie

- **Recommandation ESC 2015 / IDSA 2015**
  - Traitement de 1<sup>ère</sup> intention : vancomycine + gentamicine

Vancomycin <sup>f</sup> with Gentamicin <sup>d</sup>	30 mg/kg/day i.v. in 2 doses	6	I	C	
	3 mg/kg/day i.v. or i.m. in 1 dose	6	I	C	
	<b>Paediatric doses:<sup>e</sup></b> Vancomycin 40 mg/kg/day i.v. in 2–3 equally divided doses. Gentamicin as above				

- Monitoring de la vancocinémie + gentamicine résiduelle
- Surveillance fonction rénale +++

# Bilan d'endocardite

- **ETT (ETO refusée)**
  - Discrète majoration des gradients trans-prothétiques principalement aortique mais sans aggravation de la sévérité des fuites.
- **TDM CTAP :**
  - Pas de nouvel embole
- **Décision de ne pas faire de PET TDM car précoce vis à vis de la dernière chirurgie (<2mois) : interprétation ?**

- **Le patient reste apyrétique. Les hémocultures de contrôle se négativent (1<sup>ère</sup> hémocultures négatives le 22/11)**

### Mais

- **Dégradation de la fonction rénale au cours de l'hospitalisation**
  - Créatinine à 18,9mg/L le 30/11 avec MDRD à 38ml/min
- **Surdité de l'oreille droite confirmée   l'audiogramme**

# Antibiogramme

	<i>E. faecium</i>	CMI (mg/L)
Ampicilline	Résistant	> 16
Gentamicine	Sensible	
Erythromycine	Résistant	> 4
Quinupristine-Dalfopristine	Résistant	2
Lévofloxacine	Résistant	> 4
Vancomycine	Sensible	≤ 0,5
Teicoplanine	Sensible	≤ 0,5
Nitrofurantoïne	Résistant	256
Chloramphénicol	Sensible	8
Triméthoprime + sulfaméthoxazole	Résistant	> 160
Linézolide	Sensible	2
Streptomycine haut niveau de résistance	Résistant	
<b>Rifampicine</b>	<b>Résistant</b>	<b>32</b>
<b>Daptomycine</b>	<b>Sensible</b>	<b>0,5</b>

# Que faites-vous concernant l'antibiothérapie ?

- A. Vous poursuivez par vancomycine seule
- B. Vous modifiez par linézolide
- C. Vous modifiez par daptomycine seule
- D. Vous modifiez par daptomycine + amoxicilline
- E. Vous modifiez par dalbavancine

*La question s'ouvrira lorsque vous démarrerez votre session et votre présentation.*

Votes: 0

 Fermé

*Cette présentation k4vote a été chargée sans le add-in k4vote.  
Vous voulez télécharger le add-in gratuit? Rendez-vous sur  
<https://k4dashboard.sendsteps.com/info>.*



# Que faites-vous concernant l'antibiothérapie ?

A. Vous poursuivez par vancomycine seule

B. Vous modifiez par linézolide

C. Vous modifiez par daptomycine seule

D. Vous modifiez par daptomycine + amoxicilline

E. Vous modifiez par dalbavancine

*Nous initialiserons ces exemples de résultats au 0 une fois la session et la présentation démarrées.*

*En attendant, vous pouvez modifier à votre guise l'apparence des résultats (ex. les couleurs).*



→ Demande de tester la Dalbavancine

→ CMI à 0,094mg/L (sensible)

● Fermé



# Ce que disent les recommandations

American Heart Association (AHA)		European Society of Cardiology (ESC)
Adult dose	Pediatric dose	Adult dose
<p>Linezolid<sup>¶</sup> 600 mg IV or orally every 12 hours for &gt;6 weeks</p> <p><b>or</b></p> <p>Daptomycin<sup>Δ</sup> 10 to 12 mg/kg IV every 24 hours for &gt;6 weeks</p> <p><b>or</b></p> <p>Alternative regimens (ie, daptomycin plus ampicillin, or ceftaroline) may be reasonable in patients with persistent bacteremia or strains with daptomycin MIC at high end of susceptible range</p>	<p>Consultation with a pediatric infectious disease specialist is recommended</p>	<p>Daptomycin 10 mg/kg per 24 hours IV once per day for ≥8 weeks</p> <p><b>plus</b></p> <p>Ampicillin 12 g per 24 hours (or 200 mg/kg per 24 hours) IV in six divided doses for ≥8 weeks</p> <p><b>OR</b></p> <p>Linezolid<sup>¶</sup> 1200 mg per 24 hours IV or orally in two divided doses for ≥8 weeks</p> <p><b>OR</b></p> <p>Quinupristin-dalfopristin<sup>◇</sup> 22.5 mg/kg per 24 hours IV in three divided doses for ≥8 weeks</p> <p><b>OR</b></p> <p>Combinations of antibiotics according to in vitro susceptibility<sup>§</sup> (eg, daptomycin plus ertapenem or ceftaroline)</p>

# Linézolide versus Daptomycine

Outcome	Continuous treatment		Risk ratio (95% CI)	P value
	DAP (n = 853)	LZD (n = 853)		
30-day all-cause mortality [n (%)]	251 (29.4)	298 (34.9)	1.13 (1.02–1.26)	0.015
Infection-related mortality <sup>b</sup> [n (%)]	12 (1.4)	46 (5.4)	1.47 (1.19–2.09)	<0.001
Hospital mortality [n (%)]	250 (29.3)	305 (35.8)	1.16 (1.05–1.39)	0.004
Persistent VREF-BSI <sup>c,d</sup> [n (%)]	37 (6.4)	54 (10.0)	1.30 (1.02–1.67)	0.027
Duration of VREF-BSI (days) <sup>d,e</sup> [median (IQR)]	2 (1–3)	3 (2–4)		<0.001
Hospital length of stay (days) [median (IQR)]	21 (12–43)	25 (14–47)		0.001

## Effect of Continuous and Sequential Therapy among Veterans Receiving Daptomycin or Linezolid for Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* Bacteremia

Britt et al., *Antimicrob Agents Chemother*, 2017

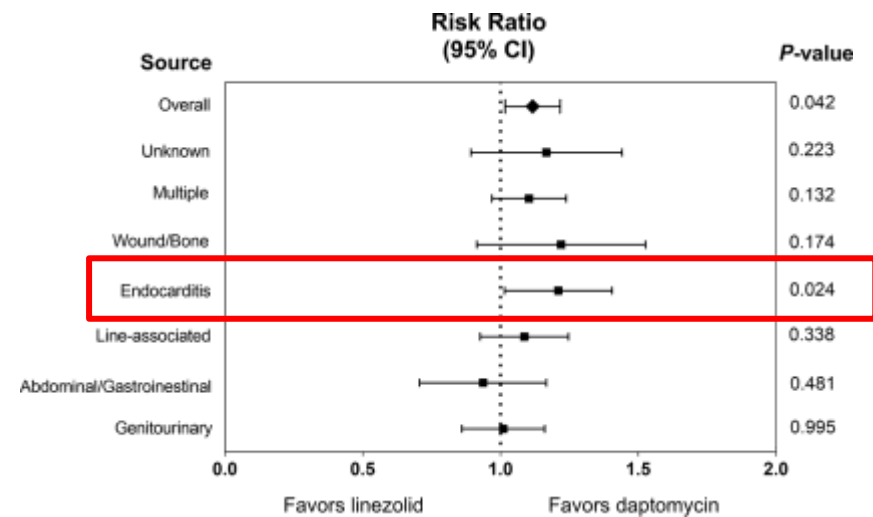


FIG 1 Comparison of 30-day mortality by treatment with LZD or DAP, stratified by source of infection.

# Daptomycine monothérapie ou association ?

- Peu de données sur association avec la daptomycine
- Plusieurs études suggèrent un bénéfice Dapto + Ampicilline versus Dapto seule

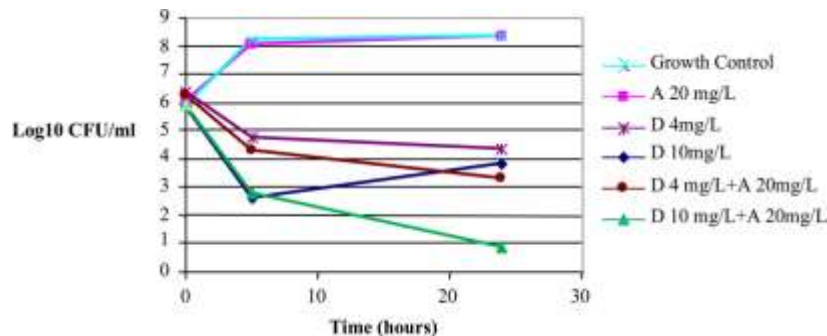


FIG 1 Time-kill curves against vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* to daptomycin (D) and ampicillin (A) at the specified concentrations in Mueller Hinton broth. The results of one representative experiment are shown.

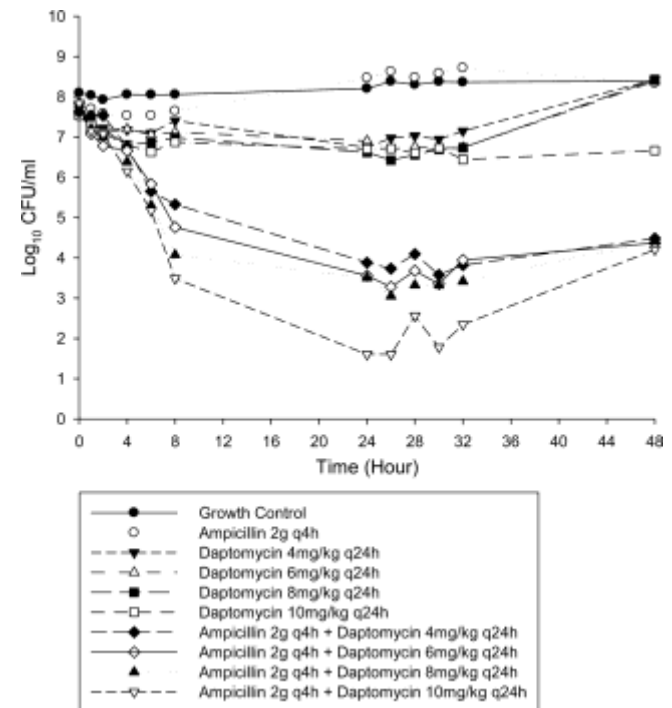


FIG 2 *In vitro* pharmacodynamic model simulating ampicillin at 2 g i.v. q4h and daptomycin at 4 to 10 mg/kg alone or in combination. Daptomycin up to 10 mg/kg provided only bacteriostatic activity against this VRE isolate. Ampicillin markedly potentiated the killing activity of daptomycin to bactericidal levels, such that the combination regimen provided more killing than any concentration of daptomycin monotherapy up to 10 mg/kg.

Sakoulas et al., *Antimicrob Agents Chemother*, 2011

# Evolution

**Nous sommes le 13/12, il reste 3 semaines de traitement :**

- **La fonction rénale s'améliore (DFG habituel à 40ml/min)**
- **La VVC s'obstrue à 3 reprises**
  - Plus d'accès des gros axes veineux
- **Gestion du patient compliquée dans le service**
  - Absent régulièrement pour les soins
  - Menaces à plusieurs reprises de sortie contre avis médical
- **Refus de prise en charge par l'HAD**

# Que faites-vous ?

- A. Vous arrêtez l'antibiothérapie (pas de preuve d'une nouvelle EI)
- B. Vous poursuivez la traitement à l'identique et garder le patient en hospitalisation
- C. Vous modifiez par teicoplanine IM
- D. Vous modifiez par linézolide PO
- E. Vous modifiez par dalbavancine IV

*La question s'ouvrira lorsque vous démarrerez votre session et votre présentation.*

Votes: 0

 Fermé

*Cette présentation k4vote a été chargée sans le add-in k4vote.  
Vous voulez télécharger le add-in gratuit? Rendez-vous sur  
<https://k4dashboard.sendsteps.com/info>.*



# Que faites-vous ?

A. Vous arrêtez l'antibiothérapie (pas de nouvelle EI)

B. Vous poursuivez la traitement à l'identique et garder le patient en hospitalisation

C. Vous modifiez par teicoplanine IM

D. Vous modifiez par linézolide PO

E. Vous modifiez par dalbavancine IV

*Nous initialiserons ces exemples de résultats au 0 une fois la session et la présentation démarrées.*

*En attendant, vous pouvez modifier à votre guise l'apparence des résultats (ex. les couleurs).*

60,0%

80,0%

100,0%

Fermé

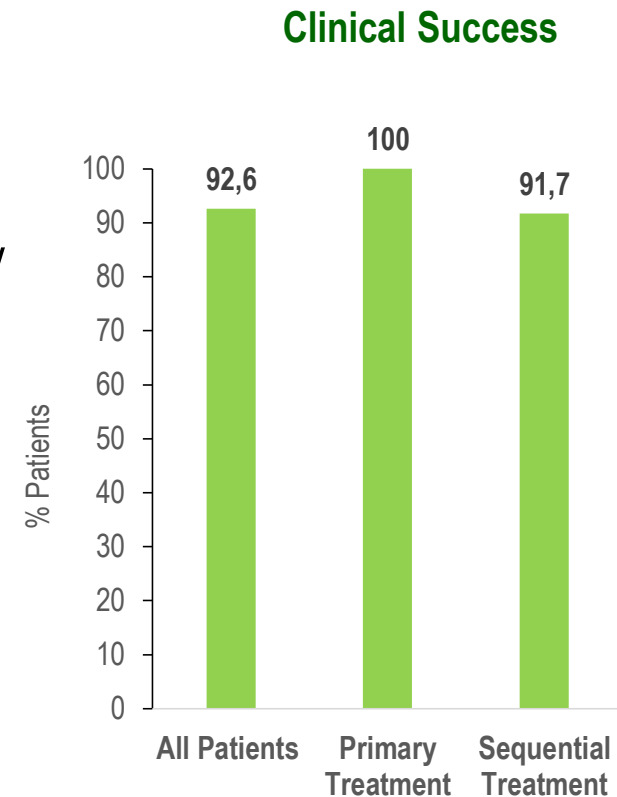
→ **Dalbavancine IV 1500mg**

1ère injection le 15/12 - 2ème injection le 29/12 - Bonne tolérance

# Dalbavancine et EI

## Real-World Clinical Experience with Dalbavancin for Infective Endocarditis, Vienna, Austria

- 31 patients between 2015 and 2016, 27 evaluable, median age : 60 [ range 27-85]
- 6 (1-30) weeks median duration of dalbavancin therapy
- 9/27 once-weekly regimens and 18/27 two-weekly regimens
  - native valve IE (n=16)
  - prosthetic valve IE (n=6)
  - cardiac device-related endocarditis (CDE) (n=5)
- Sequential treatment (OPAT\* after initial therapy):
  - Microbiological and clinical success = 25/27
  - 2 treatment failures
    - Resistance (n=1)
    - Death due to postoperative compl. (n=1)



# Pourquoi avoir choisi la dalbavancine ?

- **Peu de néphrotoxicité**
- **Observance sûre**
- **Retour à domicile possible**
- **Pas de différence de coût entre poursuite daptomycine et dalbavancine**





# Bilan de fin de traitement

- **Bilan de fin de traitement**
  - Apyrétique, va bien
  - Hémocultures négatives
  - ETT : FEVG conservée sans trouble cinétique. Bon fonctionnement de la prothèse aortique ; petite fuite centrale de gradient 25/19mmHg, pas de valvulopathie mitrale. Bon fonctionnement de la prothèse tricuspide avec gradients 12/8 mmHg

# PET TDM de contrôle

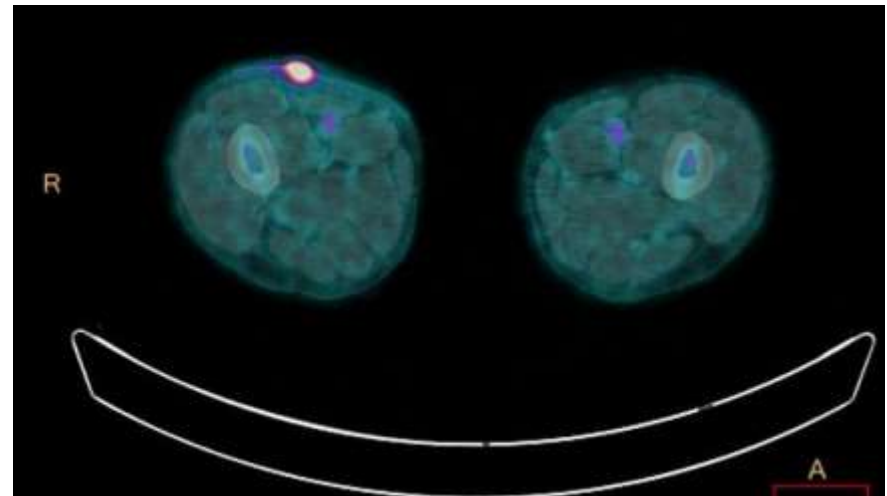
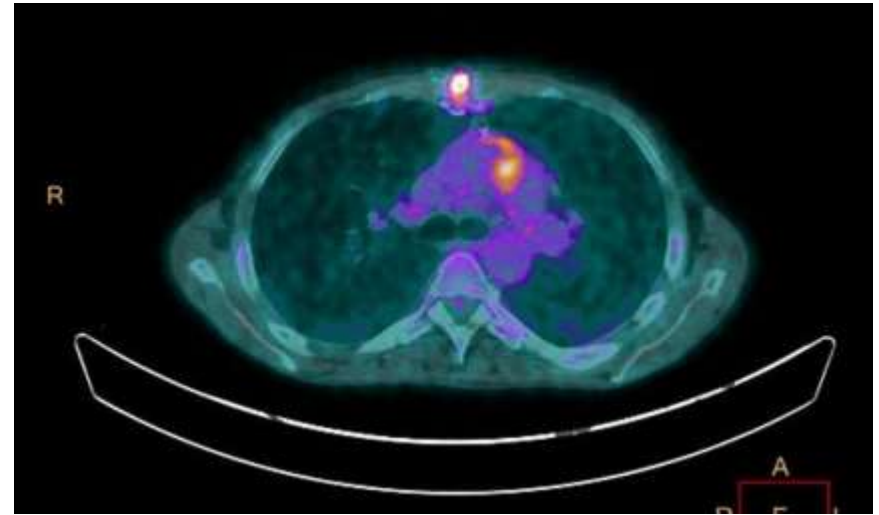
## Hypermétabolismes :

- d'une sonde à visée cardiaque à son extrémité rétro-auriculaire droite
- d'une plage de condensation sous-pleurale lobaire supérieure gauche
- et de multiples nodules sous-cutanés de la cuisse

➔ Pas de nouvelle épisode de bactériémie

➔ Pas d'hospitalisation depuis

➔ Bilan prévu début juillet



# Merci de votre attention

