

PHRC: Essai randomisé multicentrique
daptomycine versus vancomycine dans
le traitement des bactériémies
nosocomiales ou liées aux soins à
Staphylococcus aureus résistant à la
mécilline

Bruno Fantin

Service de Médecine Interne, Beaujon

EA3964, Université Paris Diderot

Rationnel : *S. aureus*

- Responsable d'infections nosocomiales et liées aux soins
 - 2^{ème} pathogène responsable de bactériémies nosocomiales en Europe
 - Résistance à la méticilline # 20% en France
-

Rationnel : Bactériémies à *S. aureus*

- Mortalité 20-40%
 - Localisations secondaires
 - Comorbidités
 - Résistance à la méticilline
 - Importance d'une bactéricidie rapide
 - Retard au traitement de 45h augmente mortalité
 - **Hémocultures positives à 48-92h associées à évolution défavorable (endocardite-décès)**
-

Rationnel: traitement des bactériémies à *S. aureus* résistant à la méticilline

- Traitement de référence: vancomycine
 - Limitations:
 - Vitesse de bactéricidie
 - **32 à 39% d'hémocultures encore positives à J3 (48-72h)**
 - Néphrotoxicité
 - Modalités d'administration
 - Dosage et monitoring
-

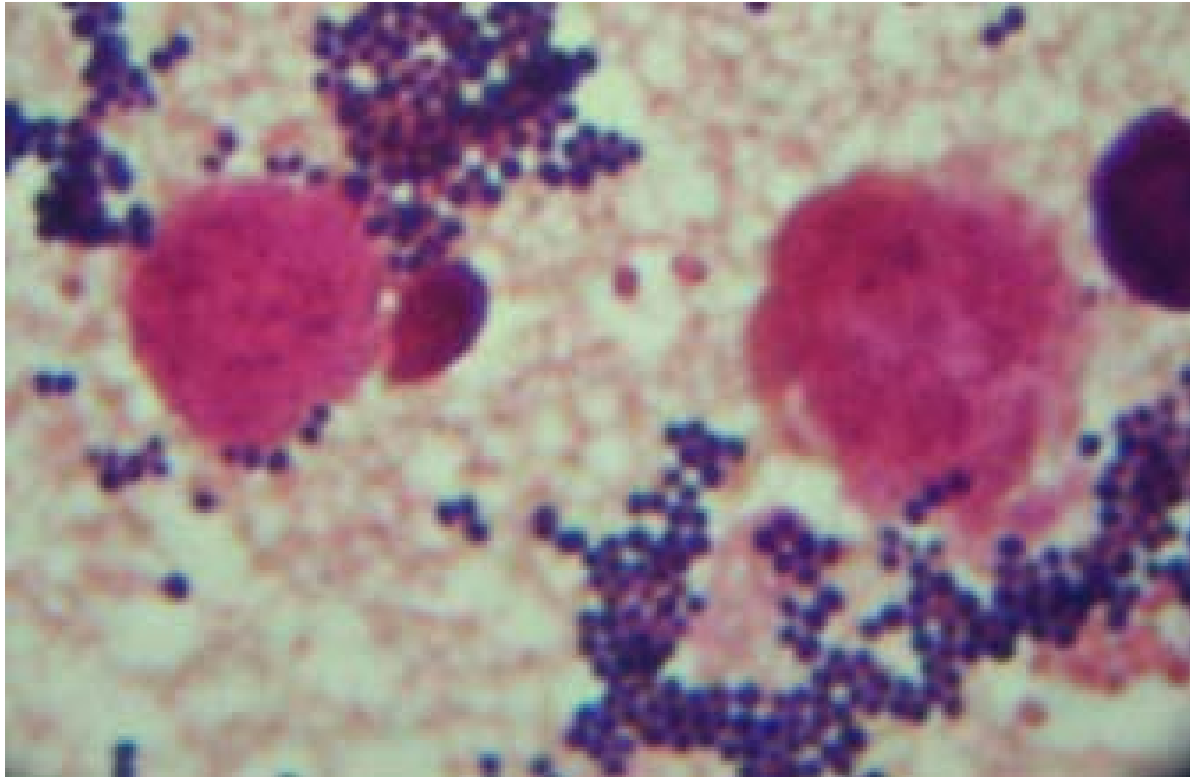
Rationnel: Daptomycine

- Lipopeptide cyclique
 - Bactéricidie rapide et concentration dépendante vs *S. aureus*
 - Facilité d'administration
 - Pas de néphrotoxicité
 - Pas de dosage
 - Non-infériorité dans bactériémies et endocardite du cœur droit à *S. aureus* vs traitement de référence
-

Objectifs de l'étude

- Objectif principal: supériorité dapto vs vanco dans la stérilisation des hémocultures à 72h
 - Objectifs secondaires:
 - Evaluation clinique J14 et J90 (guérison, mortalité)
 - Insuffisance rénale J1-J14
 - Nécessité de changement de traitement J1-J14 pour intolérance clinique ou biologique
 - Durée d'hospitalisation pour épisode de bactériémie
 - Comparaison CMI dapto/vanco premier et dernier isolat
-

Population de l'étude (1)



Avec temps de pousse < 18 h
(probabilité *S. aureus* = 61% vs 9% si > 18 h)

Population de l'étude (2)

- Hémoculture(s) positive(s) à CG +
 - Signes d'infection
 - Infection nosocomiale ou liée aux soins
-

Population de l'étude (3)

Se = 98.3%

Sp = 99.4%

Xpert MRSA/SA BC



defining *on-demand* molecular diagnostics

 **Cepheid.**
Bring answers to life.

Résultat en 1 heure

Inclusion

- Signes d'infection
 - Infection nosocomiale ou liée aux soins
 - Hémocultures positives à CG +
 - Xpert positif à MRSA
 - Patient > 18 ans
 - Consentement écrit du patient
-

Non Inclusion

- Femme enceinte
 - Localisation spécifique de l'infection au diagnostic:
 - Pneumonie
 - SNC: méningite, abcès cérébral
 - Vanco > 24 h entre hémoculture diagnostique et randomisation
 - Infection polymicrobienne
 - Espérance de vie estimée < 90 jours
 - Allergie connue à un des 2 antibiotiques
 - Insuffisance hépatique sévère (Child C)
-

Randomisation 1:1

Vancomycine

15 mg/kg

puis

30 mg/kg/j IVSE

ou

15 mg/kg x 2/j

± genta 3mg/kg/j x

3-5 j

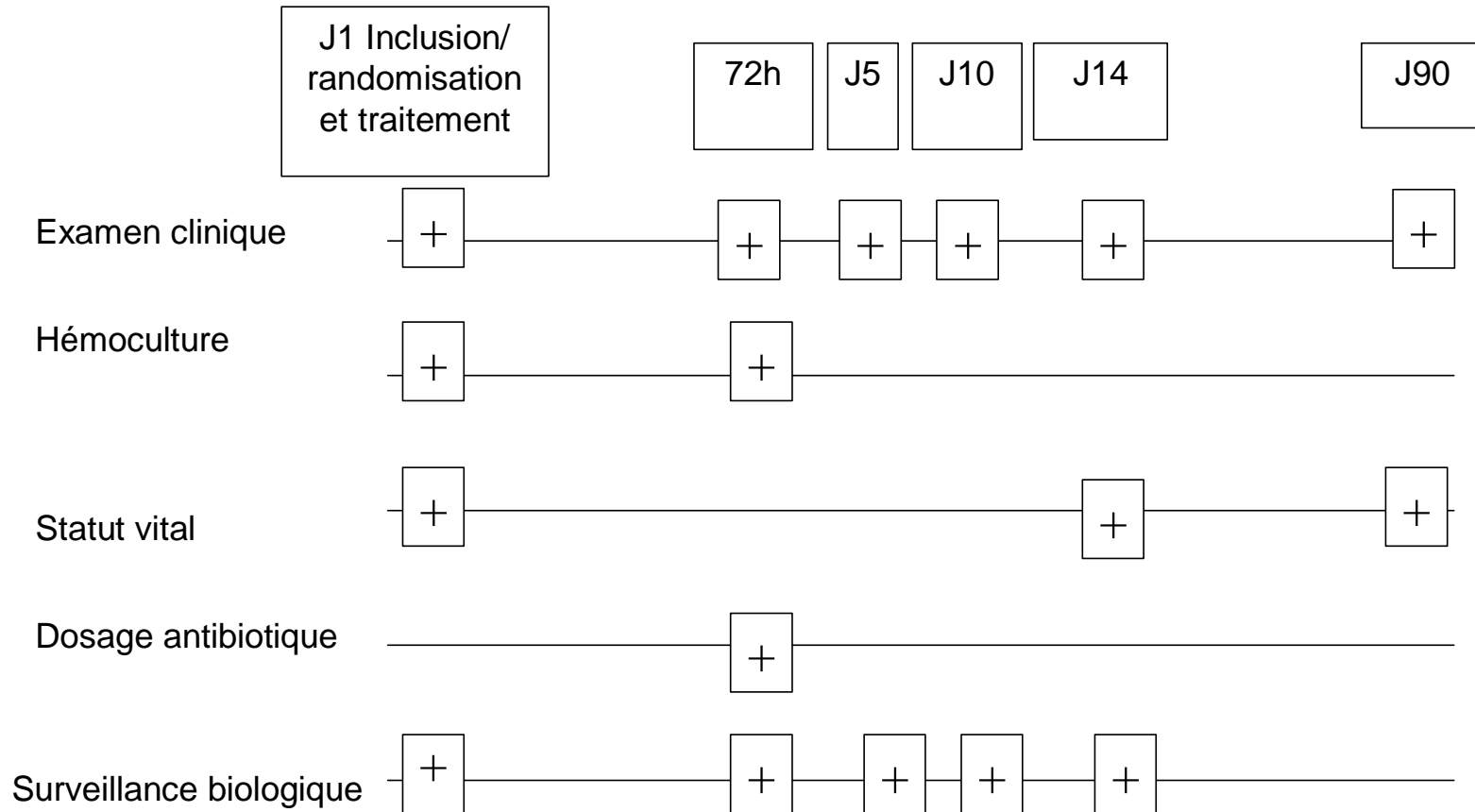
x 14 jours

Daptomycine

6 mg/kg/j en une
perfusion de 2
minutes/j

x 14 jours

Suivi des patients



Suivi à 72h

- Hémoculture à 72 h:
 - end point principal
 - BactAlert avec charbon (carryover +++)
 - Dosage de concentration résiduelle d'antibiotique à 72h:
 - Vanco: modalités locales
 - Dapto: Pharmacie Bichat (L. Massias)
-

Suivi des patients J1-J14

- Prise en charge habituelle
 - Surveillance bio: NFS, créat, CPK, transa
 - Dosage vanco:
 - Résiduelle : 15-20 mg/L
 - Plateau: 20 mg/L
 - Echographie cardiaque dans les premiers jours de la bactériémie
 - Recherche de localisations septiques secondaires en fonction de la clinique
-

Suivi des patients après J14

- Prise en charge habituelle
 - Prolongation du traitement antibiotique au-delà de J14 :
 - en fonction des localisations secondaires
 - Choix des antibiotiques à la discrétion du clinicien
 - Evaluation clinique et biologique à J90
-

Analyse statistique

- Nombre de patients calculé pour une supériorité de 15% des hémocultures stériles à 72h (80 vs 65%)
 - N = 370 au total (185 x 2)
 - Potentiel d'inclusion:
 - 364 bactériémies à *S. aureus* résistants à la méticilline dans les centres en 2008
 - 21 mois d'inclusion prévus
 - URC Paris Nord
-

1 binôme bactériolo/clinicien par centre

| | | |
|-----------------------------|----------------------|--------------------|
| • J.L. Mainardi/P. Parize | Microbio/infectieux | APHP-HEGP |
| • J.L. Donay/M. Lafaurie | Microbio/infectieux | APHP-Saint-Louis |
| • R. Ruimy/M. Wolff | Microbio/réa med | APHP-Bichat |
| • J. Tankovic/J. Pacanowski | Microbio/infectieux | APHP-Saint-Antoine |
| • C. Rousseau/W. Kamoun | Microbio/réa med | APHP-Jean Verdier |
| • C. Poyard/J.P. Mira | Microbio/réa med | APHP-Cochin |
| • J. Robert/J.L. Trouillet | Microbio/réa med | APHP-Pitié |
| • B.S. Bialek/A. Lefort | Microbio/med.interne | APHP-Beaujon |
| • P.Legrand/P. Lesprit | Microbio/infectieux | APHP-Henri Mondor |
| • R. Leclercq/R. Verdon | Microbio/infectieux | CHU de Caen |
| • J. Caillon/G. Potel | Microbio/medecine | CHU de Nantes |
| • P.Y. Donnio/P. Tattevin | Microbio/infectieux | CHU de Rennes |
| • P. Lanotte/L. Bernard | Microbio/infectieux | CHU de Tours |
| • M.C. Ploy/E. Denes | Microbio/infectieux | CHU de Limoges |
| • C. Neuwirth/P. Chavanet | Microbio/infectieux | CHU Dijon |
| • J. Etienne/L. Argaud | Microbio/réa méd | CHU Lyon |

Critères de choix des centres :

- BactAlert avec charbon
- Xpert disponible
- Accord écrit binôme