

Bactériémies à Cocci Gram + Actualités

Dr Adrien Lemaigen

adrien.lemaigen@univ-tours.fr

Séminaire DESC - Thématique n° 16

01/04/2021

- Quelques mots d'épidémiologie
- Quel choix de molécules ?
- Quelle durée ?
- Place du relai oral
- Nouvelles molécules

Quelques mots d'épidémiologie

○ Exemple surveillance CVL 2017

Communautaire (619)
CG + = ~ 39 % dont 37% Staph

Germes communautaires	2017	
	Nb	%
E COLI	245	39,6
S AUREUS	57	9,2
STREPTOCOQUES autres	34	5,5
SCN	33	5,3
ENTEROCOQUES	32	5,2
KLEBSIELLA SP	29	4,7
PNEUMOCOQUE	27	4,4
PROTEUS/MORGA	23	3,7
Autre Coccigram+	22	3,6
STREPTO B	14	2,3
BACTEROIDES	12	1,9
ANAEROBIE	11	1,8
STREPTO A	11	1,8
STREPTO CG	11	1,8

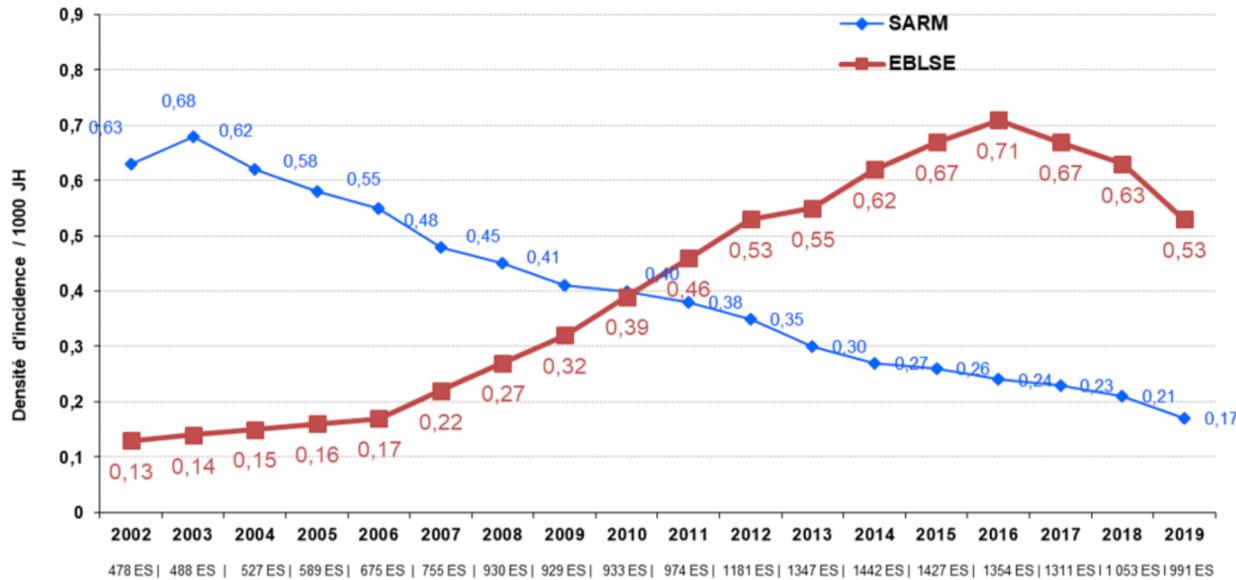
CG+
90% des EI

SA
10-15% EI

IAS (670)
CG + = ~ 51 % dont 72 % Staph

Germes BN1+2	Freq	2017
SCN	148	22,1%
E COLI	144	21,5%
S AUREUS	100	14,9%
ENTEROCOQUES	66	9,9%
KLEBSIELLA SP	43	6,4%
PSEUDOMONAS	28	4,2%
ENTEROBACTER	22	3,3%
LEVURES ET FIL	18	2,7%
BACTEROIDES	16	2,4%
PROTEUS/MORGA	15	2,2%
STREPTOCOQUES autres	13	1,9%
SERRATIA SP	8	1,2%
BG+	6	0,9%
ACINETOBACTER	6	0,9%
AUTRE CG+	5	0,7%
STREPTO B	5	0,7%
STREPTO CG	5	0,7%

Densités d'incidence des SARM et des EBLSE pour 1 000 JH (densité d'incidence globale par année) entre 2002 et 2019



○ FDR SARM :

- EHPAD, ATCD SARM, Insuffisance rénale chronique

Staphylococcus aureus	méticilline	12,1 (dans les ES)	2018
Streptococcus pneumoniae	pénicilline G (I+R)	29,3	2018
	érythromycine (I+R)	25,2	
Streptococcus pyogenes	érythromycine	3	2018
	Adulte	2	
	Enfant	4	
	tétracycline	11	

2018 – Institut des Agents Infectieux, HCL

% Résistance *S. aureus* n= 8,018 *S. epidermidis* n= 2,475

Méticilline	13	76
Kanamycine	9	62
Tobramycine	7	61
Gentamicine	2	59
Ofloxacine	12	59
Rifampicine	2	23
Vancomycine	1	1

○ SA

- **SARM communautaires** : CC80 > USA300 1.5 à 4% des SARM

Porteurs de PVL, diffusion épidémique, limitée

Patients jeunes, présentation typique, voyage ++

- **SA CC398** ~20% des SAMS

Diffusion endémique, émergence en 2003, associé au bétail

Virulence possiblement plus importante, comorbidités ++

○ SCN multiresistants

- **Clones MDR** : diffusion mondiale, hospitalière

Hétéro-R aux GP, non détectable par méthodes classiques - ▲ Methi-R/Rifam-R

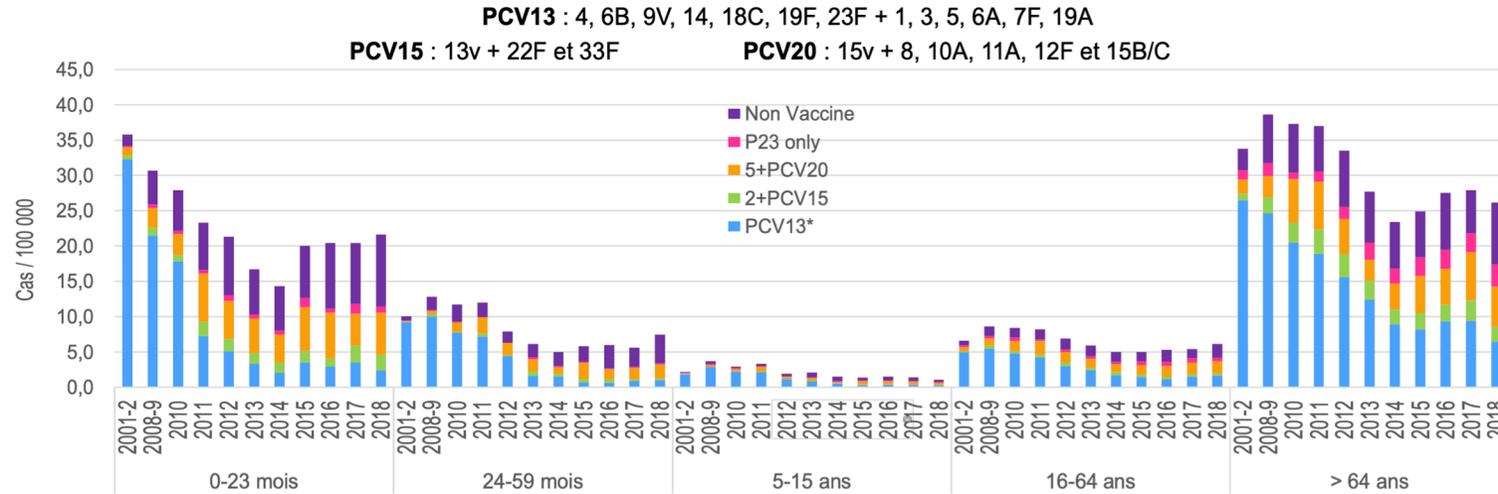
- **SCN Liné-R**

Corré à utilisation oxazolidinones

Différents mécanismes de R - ▲ plasmide *cfr* : transfert horizontal possible

○ Streptocoques

- Pneumocoques de sérotypes non vaccinaux



Significant decrease in all age groups

→ Partial replacement

Incidence rate: EPIBAC-SantéPublique France
 CNRP-ORP, unpublished data

○ Entérocoques

- ERV

prévalence restant faible en France < 1% des entérocoques
 diffusion épidémique hospitalière : rôle des CLIN ++

Quel choix de molécule ?

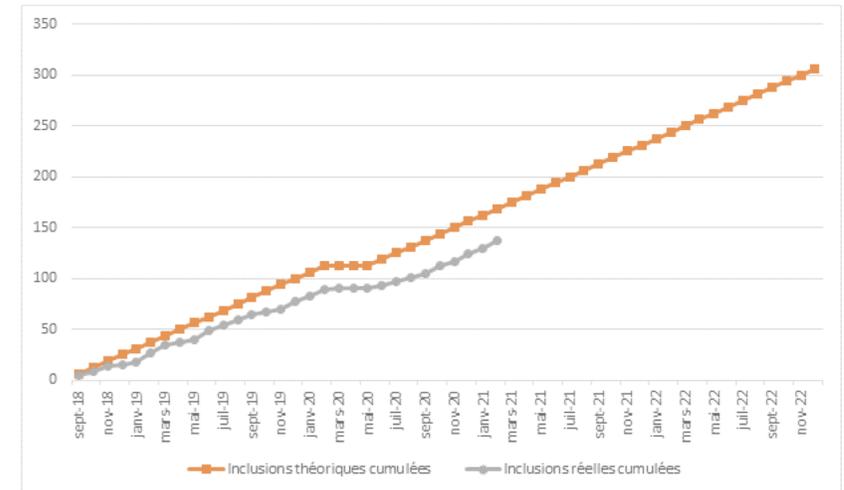
- **Référence = Peni M IV** : cloxacilline / oxacilline 200 mg/kg/j
 - Index thérapeutique favorable, peu de résistances en France
 - 20% d'EI à fortes doses (rein)
 - Tensions d'approvisionnement récurrentes
 - **Céfazoline**
 - Utilisation ancienne sur staph (Japon, néphro, ABP)
 - « mauvaise réputation » : effet inoculum, hydrolyse par pénicillinase A du Staph
 - Etudes comparatives rétrospectives rassurantes
 - 3 méta-analyses
 - **non-infériorité clinique**
 - **Diminution mortalité globale OR ~ 0.7**
 - **Diminution des EI (rein ++ et foie) OR ~0.3**
- } Cefazo à privilégier ?

Open access

Protocol

BMJ Open Efficacy of cloxacillin versus cefazolin for methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia (CloCeBa): study protocol for a randomised, controlled, non-inferiority trial

Charles Burdet,^{1,2} Paul Loubet,^{1,3} Vincent Le Moing,⁴ William Vindrios,³ Marina Esposito-Farèse,^{5,6} Morgane Linard,² Tristan Ferry,⁷ Laurent Massias,^{1,8} Pierre Tattevin,⁹ Michel Wolff,^{1,10} François Vandenesch,¹¹ Nathalie Grall,^{1,12} Caroline Quintin,⁵ France Mentré,^{1,2} Xavier Duval,^{1,6} François-Xavier Lescure,^{1,3} for the CloCeBa study group



○ Céfazoline

- Posologie 80-100 mg/kg (adapter au poids ++ max 12 g)
- en 3 à 4 inj/j ou IVSE
- dose de charge de 30 mg/kg sur 1h
- Objectif résiduelle : 40-80 mg/L
- Adaptation fonction rénale
- EI « spécifiques »
Neurotoxicité (Iren)
Effet anticoagulant (radical AVK)

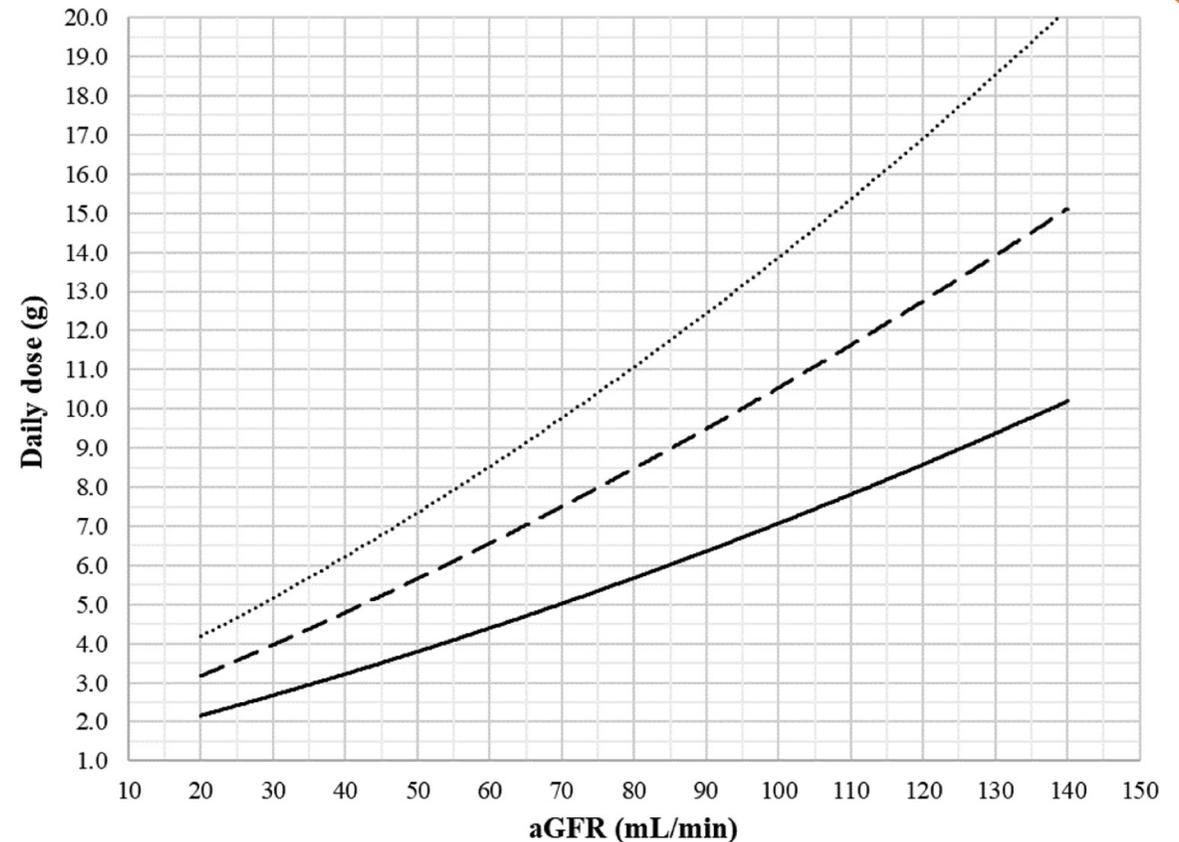


FIG 3 Nomogram of the daily dose of continuous-infusion cefazolin to be administered after a loading dose to attain steady-state plasma concentration targets of 40 mg/liter (full line), 60 mg/liter (dashed line), and 80 mg/liter (dotted line) in 90% of the studied population, accounting for renal function estimated by the CKD-EPI formula and expressed as an absolute value (aGFR). Equations were defined as $y = 0.0001x^2 + 0.448x + 1.2112$ for the 40-mg/liter target, $y = 0.0002x^2 + 0.0699x + 1.705$ for the 60-mg/liter target, and $y = 0.0003x^2 + 0.0837x + 2.3808$ for the 80-mg/liter target, with x being the aGFR and y being the cefazolin daily dose.

○ Autres antibio

- Bêta-lactamines > vancomycine si SAMS
- Péni M ou céfazoline > BL + inhibiteur ou céfotaxime/ceftriaxone
- TMP/SMX < vanco si SARM

Kim SH et al. AAC 2008

Paul M et al. CMI 2011

Paul M et al. BMJ 2015

○ Et si Staph Peni G-S ?

- 10-15% des SA communautaires
- CMI peni G < peni A < peni M
- Lecture antibiogramme par bactériologiste habitué



○ Prévalence en augmentation

- Soulève la question de l'utilisation de peni G/amox dans ces situations
- Possibilité de relai oral facilité

Peu de données de littérature, plutôt rassurantes

Courant dans certains centres avec résultats satisfaisants

○ **Monothérapie suffit** (y compris endocardites)

○ **Combinaison avec la Rifampicine ?**

- Attention: **interactions** + tolérance
- Intérêt possible en présence de **matériel** (moins franc sur EI prothétiques)

Siegbert Rieg et al. JAC 2020 – Le Bot et al. CID 2020

- Un risque à la **phase initiale**:

=> **20% émergence souches RMP-R si début en phase bactériémique**

Forrest et al. Clin Microbiol Rev 2010

○ **Combinaison avec la Gentamicine ?**

- **Aucun bénéfice évident** (essai randomisé endocardites SAMS)

Korzeniowski et al. Annals Intern Med 1982 – Lebeaux et al. CMI 2019

- **Néphrotoxicité** significative même si durée brève

Cosgrove et al. Clin Infect Dis 2009

Bactériémie à *S. aureus*
résistant à la méticilline (SARM) :
vancomycine ou daptomycine ?

12 octobre 2020

DES-C Maladies Infectieuses

David Lebeaux / david.lebeaux@aphp.fr

Matthieu Revest / Matthieu.REVEST@chu-rennes.fr

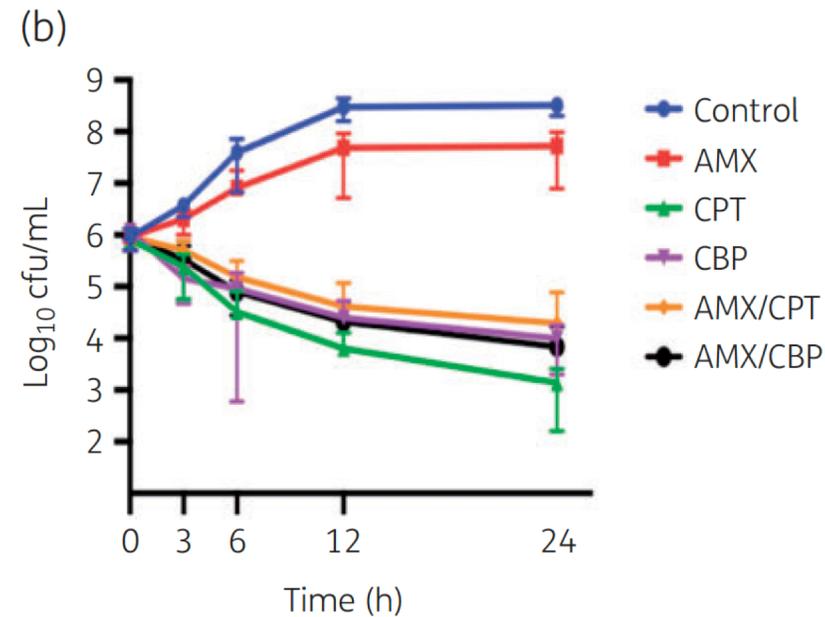
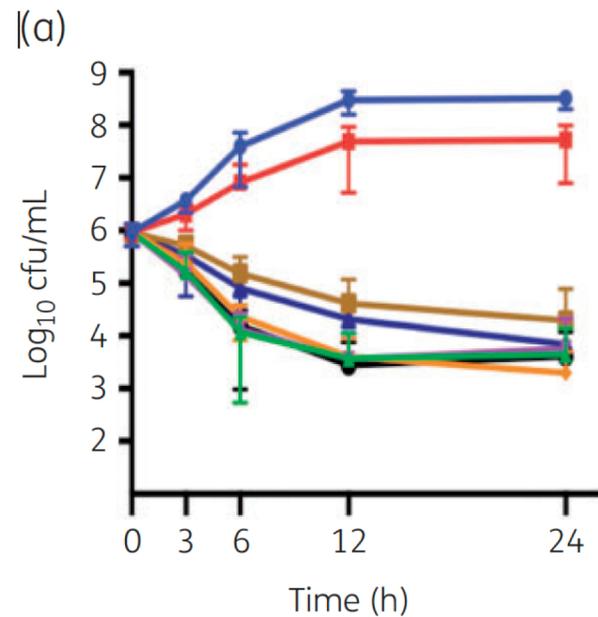


- Devant bactériémie à *S. aureus*, privilégier les fondamentaux (« source control », écho cœur, ...)
- Peu d'indications à un traitement anti-SARM en probabiliste : favoriser les tests rapides (PCR, PLP2a)
- Si anti-SARM débuté en probabiliste : réévaluation précoce (<48h)
- Vanco VS dapto :
 - Méfiance avec les données *in vitro*
 - Multiples biais des études rétrospectives
 - Probablement peu de différence d'efficacité (attention au critère de CMI : impact de la technique microbio)
 - Plus de néphrotoxicité si vanco (à intégrer dans le choix)
- Si vanco : à optimiser +++ (dose de charge, suivi thérapeutique)
- Si daptomycine : à optimiser = 10 mg/kg/j
 - +/- bithérapie (si « gros inoculum » ?), en fonction des équipes
 - Dans ce cas, favoriser céphalosporines (céfazo +++ / ceftaroline ?)

- Amoxicilline seule :
 - CMI x 100 par rapport aux strepto (PLP5) : 0.25-1, faible bactéricidie
- Association « historique » : Amox 200 mg/kg/j + Gentamicine 3 mg/kg/j
 - Association synergique, synergie temps-dépendante
 - Toxicité rénale + vestibulo-cochléaire
 - Problématique des souches R-HN aux aminosides
- Combinaison **Amox 200 mg/kg/j + Ceftriaxone 2 g x 2/j**
 - Potentialisation/Synergie conférant une bactéricidie à l'association
 - Efficacité similaire
 - Meilleure tolérance rénale

○ Modèle *in vitro* :

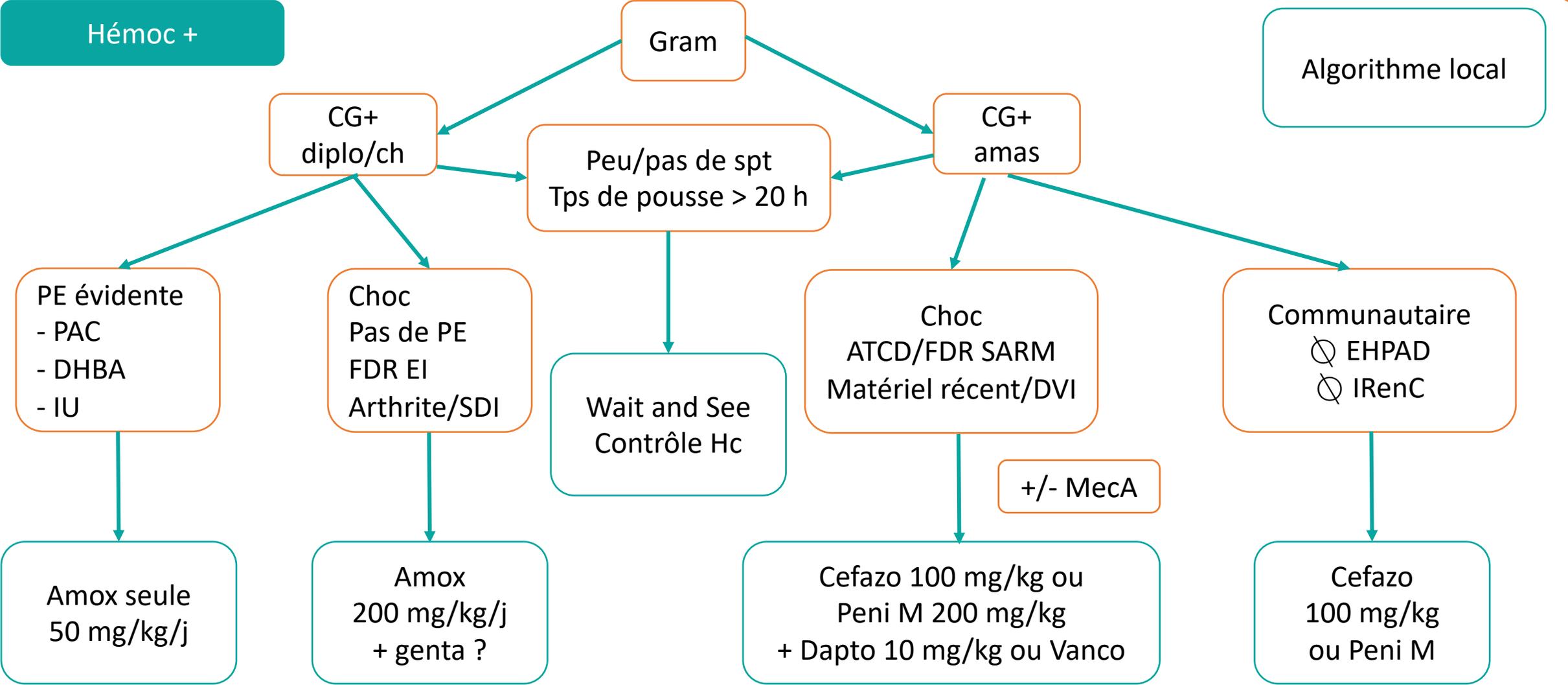
- équivalence amox + Céfazo / Cefotax / Ceftriaxone
- > Ceftobiprole/Ceftaroline (en association ou non)



QUELLE(S) MOLÉCULE(S) CHOISIR EN PROBABILISTE ?

Hémoc +

Algorithmme local



Quelle durée ?

Bacteremias and candidemia associated with central venous catheters

1) After catheter ablation and initial negative hemoculture

- Coagulase-negative staphylococcus:
 - 3 days with apyrexia and absence of endovascular material
 - Catheter ablation alone can suffice according to clinical evolution (with specialist advice) – Expert opinion
- *Streptococcus*, *Enterococcus* and gram-negative bacilli: 7 days
- *Staphylococcus aureus*: 14 days
- With septic thrombophlebitis: 21 days
- *Candida spp*: 14 days

2) Catheter remaining in place and associated with an antibiotic lock:

- *Streptococcus*, *enterococcus*, coagulase-negative staphylococcus and gram-negative bacilli:
 - 10 days of systemic treatment

Duration of associated lock: 10 days

Infectious Diseases Now 51 (2021) 114–139

Guidelines

Anti-infectious treatment duration: The SPILF and GPIP French guidelines and recommendations

Durées des traitements anti-infectieux. Recommandations françaises SPILF et GPIP

R. Gauzit^{a,*}, B. Castan^b, E. Bonnet^c, J.P. Bru^d, R. Cohen^e, S. Diamantis^f, A. Faye^g, H. Hitoto^h, N. Issaⁱ, D. Lebeaux^{j,k}, P. Lesprit^l, L. Maulin^m, D. Poitreauⁿ, J. Raymond^o, C. Strady^p, E. Varon^q, R. Verdon^{r,s}, F. Vuotto^t, Y. Welker^u, J.P. Stahl^v

Uncomplicated primary bacteremias:

- Gram-negative bacilli (including enterobacteria and non-fermenting GNB) *streptococci, enterococci*: 7 days
- *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus lugdunensis*: 14 days

Et le relai oral ?

○ Avantages

- Facilité d'utilisation
- Coût
- Durée d'hospitalisation

Mouwen AMA et al – IJAA 2020

Li HK et al – Plos Med 2015

○ Inconvénients

- Pic plus lent
- Biodisponibilité variable
- Absorption saturable
- Malabsorption/vomissements
- Observance
- Impact de flore ?



- **Bonne biodisponibilité**
- **Bonne diffusion ...**
- **½ vie acceptable**
- **Bactéricide ... ou pas**

- **Beta-lactamines**
 - Amoxicilline +/- Clav
 - C1G orales ?

- **Fluoroquinolones**
 - Ciprofloxacin
 - Levofloxacin
 - moxifloxacin

- **Macrolides et apparentés**
 - Clindamycine
 - Pristinamycine
 - Azithromycine

- **Autres**
 - Rifampicine
 - Oxazolidinones
 - Cotrimoxazole
 - Cyclines ...

○ Bactériémies à Streptocoques : relais oral FQ vs BL

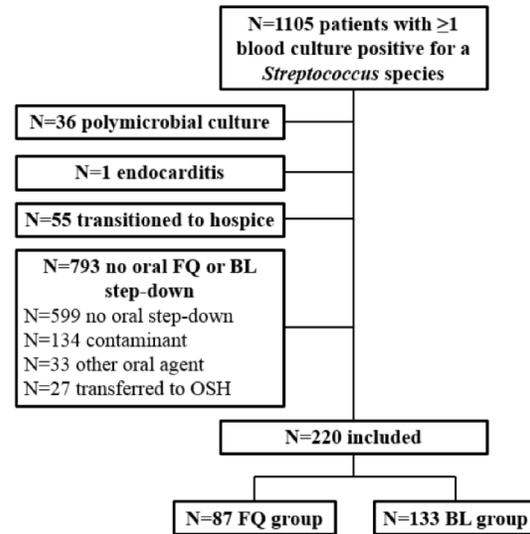


Table 4. Backward elimination multivariable logistic regression analysis for predicting clinical failure (n=220)

Variable	β	SE	OR	95% CI	P-value
Oral step-down at <3 days	1.6451	0.7415	5.182	1.211 - 22.162	0.0265
Low dose oral step-down regimen	1.0068	0.5411	2.737	0.948 - 7.903	0.948

SE, Standard error; CI, confidence interval; OR, odds ratio

Arensman K et al, AAC 2020

○ Bactériémies et linézolide ?

- Données plutôt rassurantes sur infections monobactériennes, préférer relais
- Entérocoque ?
 - Étude rétrospective avec score de propension sur ERV vs Dapto : Line < Dapto (*Britt NS et al, CID 2015*)
 - Etude rétrospective sur *E faecium* vs GP : « équivalence » mais nombreux biais

Echeverria-Esnal, IJAA 2019

- Bactériémies à SAMS non compliquées :
 - Etude exploratoire : outcome pour 100 patients IV vs relais oral
 - Relais oral à J6 en médiane
 - Flucloxacilline
- Recrutement terminé pour essai SABATO
 - Résultats en attente
 - RCT relai oral à J7 vs IV 14 j
 - Clinda vs FQ/RMP

TABLE 3

Outcomes at 90 days after initial blood culture^a

Outcome measure	No. (%)		P
	EOS group (n = 81)	i.v. group (n = 16)	
Recurrence of SAB	3 (4)	1 (6)	0.64
Relapse	1 (1)	1 (6)	0.20
New infection	2 (2)	0 (0)	0.52
Recurrence of deep infection	0 (0)	1 (6)	0.02
Readmission to hospital	30 (37)	6 (38)	0.97
Related to SAB	3 (4)	1 (6)	0.64
Mortality	2 (2)	1 (6)	0.42
Attributable to SAB	0 (0)	0 (0)	

^aEOS, early oral switch; SAB, *S. aureus* bacteremia.

Molécules récentes ?

○ Glycopeptides à longue demi-vie

- Dalbavancine (Xydalba®) : $\frac{1}{2}$ vie 14,5 j - AMM France 2017



CMI élevées *E faecium*

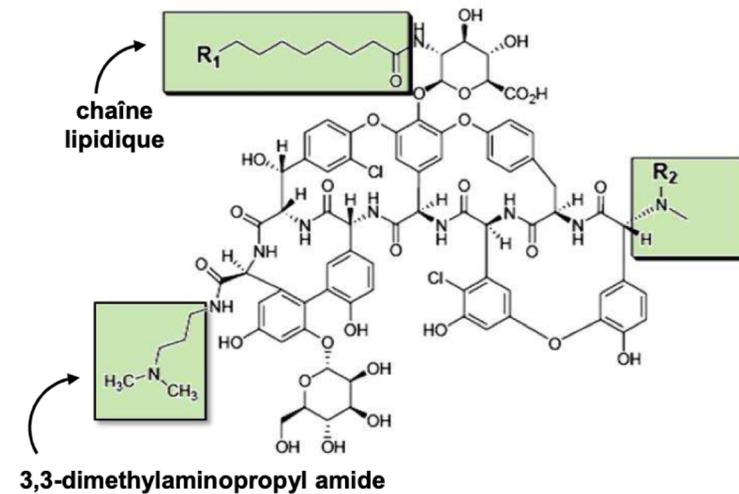
Apparition R sous traitement

Werth et al. CMI 2018 - Kussmann et al. Emerg Microb and Inf

Schéma le + fréquent

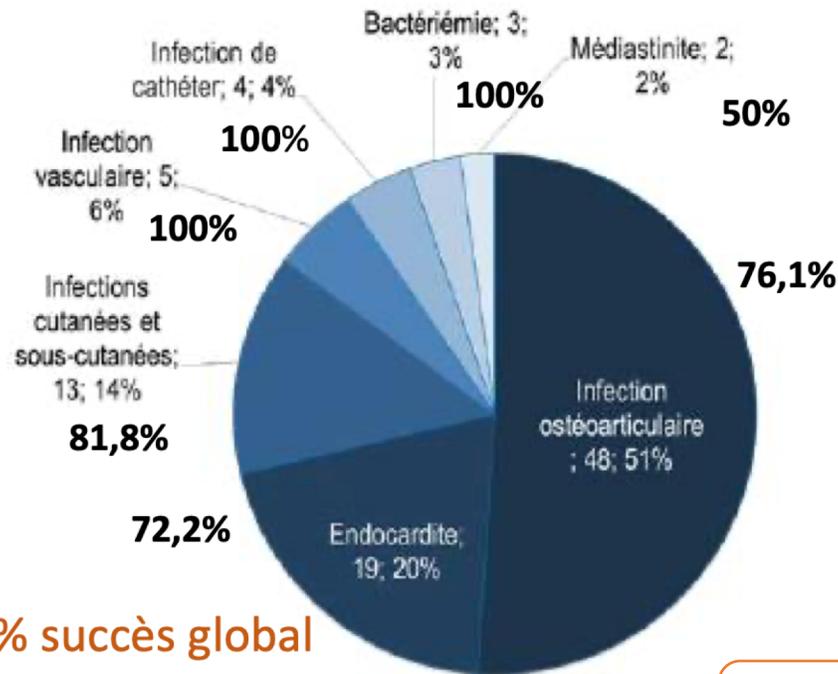
1500 mg J0 + réinjection 1500 mg J8 à J14

Dosage résiduelle avant inj ++ (Obj > 20 mg/L)



- Oritavancine (Orbactiv®) : AMM 2016, commercialisation en attente

- Experiences Dalbavancine en vie réelle
France : Cohorte nationale rétrospective
Dinh et al, IJAA 2019



79,4% succès global

EI (Autriche)

Tobudic et al, CID 2018
27 patients, EI CG+
Relais > 90%
92% succès
1 décès 1resistance

Espagne : cohorte nationale

Bouza et al, IJID 2018
69 patients, diverses infections à CG+
dont 18 avec bactériémie
Relais 97%
84% succès, echec : non contrôle PE ++
2 décès 0 resistance

Schémas non standardisés

Bonne tolérance
Probablement cost-saving

○ Ceftaroline

- Spectre : SARM, Pneumo peni-G R, BGN = C3G
- 600 mg x 2 à 3/j
- ⚠ Neutropénie sur ttt prolongés

○ Ceftobiprole

- Spectre : Idem + E faecalis et Pyo (65%)
- 500 mg x 3/j – poso élevées ?

○ Peu utilisées en pratique

(max 0,02 DDJ/1000 JH)

- Association avec Dapto ?
 - Infections neuro-méningées à SA/ERM ?
 - Inf pluribacteriennes ?
- Poso élevées, sur documentation ++ si BGN

Table 3. Summary of trials for the use of ceftaroline in adult patients with MRSA infection. (ABSSSI = Acute bacterial skin and skin structure infection; CABP = community-acquired bacterial pneumonia; SAB = *Staphylococcus aureus* bacteremia).

Criteria	Ho et al. [20]	Casapao et al. [21]	Vazquez et al. [22]	Lin et al. [23]	Polenakovitch et al. [24]	Sakoulas et al. [25]	Santos et al. [26]
Total number of patients who received ceftaroline, n	6	630	48 (27 with ABSSSI and 21 with CABP)	10	31	26	647
Patients with MRSA, n (%)	6 (100%)	241 (38%)	16 (59%) with ABSSSI and 16 (76%) with CABP	10 (100%)	31 (100%)	20 (76%)	191 (29%)
Patients who received antibiotics prior to ceftaroline	6	422	14 with ABSSSI and 13 with SAB	10	31	26	515
Duration of treatment with ceftaroline, median (range)	Varies per case	6 days	5.8 days for ABSSSI and 7 days for CABP	Varies per case	5 days	16 days	6 days
Number of patients that were treated with ceftaroline as monotherapy	6	447	22 in ABSSSI and 10 in CABP	-	-	none	114
Clinical success of MRSA patients, n (%)	5 (83%)	426/484 (88%)	8/16 (50%) with ABSSSI And 10/16 (63%) with CABP	6 (60%)	23 (74%)	23 (88%)	144/178 (81%)
Safety outcome	GI bleeding and death reported in one patient	8% hospital mortality 0.9% diarrhea 0.6% vomiting 1.1% renal failure	-	Rash, eosinophilia, pruritis and <i>clostridium difficile</i> infection	Eosinophilic pneumonia, rash and diarrhea	-	-

- Bactériémies à CG+
 - 40% à 50% des bactériémies 90% des endocardites
- Antibiothérapie **initiale**
 - Délai d'introduction d'un agent actif *in vitro* (48 h) (⚠ aux situations à risque de R-methi)
 - Situations d'impasse rares en France, arsenal étendu
 - Strepto : peni A
 - Bêta-lactamines > vancomycine si SAMS
 - Céfazoline ou Peni M > BL + inhibiteur ou céfotaxime/ceftriaxone
- **Divers (essentiel)**
 - **Eradication de la source / foyer(s) secondaire(s)**
 - Cathéter si responsable
 - Traitement chirurgical
 - **Durée bactériémie** : > 72h = bactériémie compliquée
Jung N et al. Infection 2018
 - **Avis spécialisé**: les référents ont un impact sur la mortalité !
Lopez-Cortés L et al. Clin Infect Dis 2013 – Perez-Rodriguez MT et al. JAC 2019

Merci pour votre attention

