

PHRC National 2012- CHU promoteur

Bactériémies à Staphylocoques à coagulase négative résistant à la méthicilline (**SCNMR**) liées aux chambres implantables (**CIP**): étude prospective, multicentrique, randomisée, ouverte comparant le traitement conventionnel par **vancomycine** au traitement par **daptomycine**

« **DAPTCIP** »

Investigateur-Coordonnateur :

Pr Frédéric Lucht
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales - Hôpital Nord
42055 Saint Etienne Cedex 02

Tél : + 33 4 77 12 77 26
frederic.lucht@chu-st-etienne.fr

Introduction

- Les CIP sont considérés comme **précieuses**, c'est-à-dire ne devant pas être retirés, sauf cas de force majeure.
- Ainsi, aux USA, on estime de **250 000 à 500 000/an le nombre de bactériémies et de fungémies associées aux cathéters vasculaires**,
- avec une **mortalité** directement imputable de **12 à 25%** en réanimation
- et un surcoût par infection de **3000 à 56 167 dollars**.
- Les cathéters veineux centraux de longue durée dont les **CIP** sont impliqués dans **67% des cas**.
- Les staphylocoques à coagulase négative (**SCN**), en particulier *St. epidermidis*, hôtes habituels de la peau, sont les germes les plus fréquemment incriminés dans ces infections.
- Ils sont très majoritairement résistants à la méthicilline (**SCNMR**).
- Il n'y a **pas actuellement d'étude clinique** comparatives publiées dans le traitement des infections sur CIP avec **la daptomycine**

Pourquoi la daptomycine?

- **La daptomycine**, compte tenu de son **activité rapidement bactéricide contre les cocci G+**, **activité dose-dépendante**, et **bonne pénétration et activité dans les biofilms** .
- Durante-Mangoni et al. ont rapporté un taux de guérison de **80% d'endocardite sur pacemaker et défibrillateur automatique implantable**, avec une dose quotidienne médiane de 8,3mg/kg.
- Garcia-de-la-Maria et al., modèle animal d' EI, le taux de stérilisation des valves cardiaques infectées est de **19%** avec la dose standard de vancomycine contre **60% avec la dose standard de daptomycine (p=0,02) et 73% avec des hautes doses (10 mg/kg/jour) (p=0,002)**.
- De hautes doses de daptomycine (10 à 12 mg/kg/jour) ne sont pas associées à une tolérance clinico-biologique inférieure.
- Compte tenu d'une activité bactéricide sur les SCNMR (38) même en présence de biofilms dans les cathéters infectés, et d'une bonne tolérance, nous choisissons **la posologie de 10 mg/kg/j de daptomycine**.

Protocole-1

- Etude multicentrique, prospective, randomisée, ouverte, (entrant dans le cadre de la loi du 9 août 2004)
- **Objectif principal**: comparer, dans le traitement des bactériémies à (SCNMR) liées aux CIP,
- le traitement antibiotique conventionnel par **vancomycine intraveineuse 30 mg/kg/j** (adaptée à la fonction rénale) avec **verrou** à la vancomycine,
- au traitement antibiotique de l'étude : **daptomycine intraveineuse 10 mg/kg/j** (adaptée à la fonction rénale), avec **verrou** à la daptomycine.
- systématiquement **association avec la rifampicine**, par voie intraveineuse, à la posologie de 20 mg/kg/jour (après vérification de la sensibilité du germe).
- En cas de résistance à la rifampicine, le traitement associé sera laissé à l'appréciation du médecin.

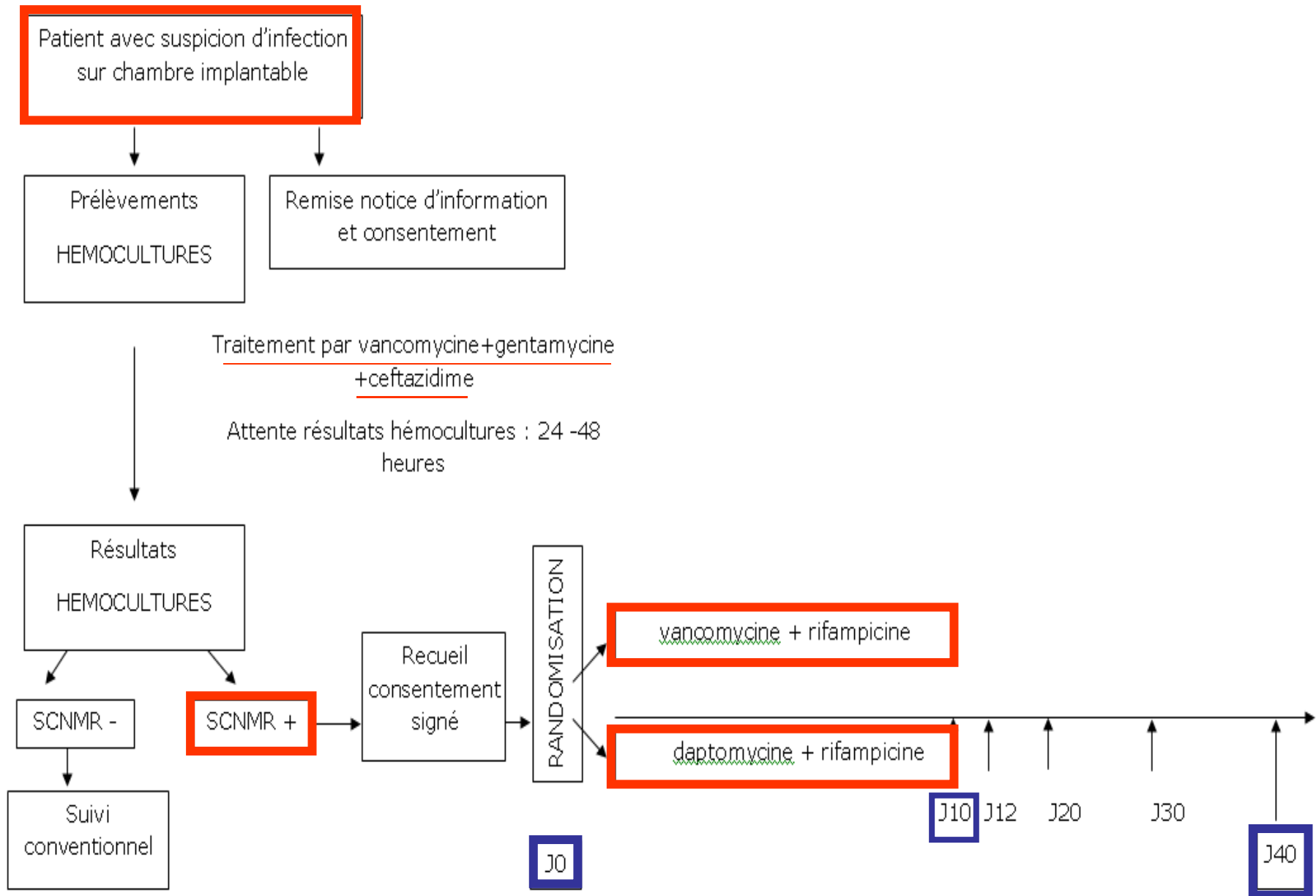
Protocole-2

- Les CIP seront initialement **maintenues en place** en cas d'infection à SCNMR, conformément aux recommandations.
- La durée du traitement antibiotique intraveineux sera de **10 jours après la stérilisation des hémocultures** prélevées dans le cathéter et en périphérie.
- Il sera administré par une voie veineuse différente de la CIP.

Protocole-3

- Seront considérés comme échec, soit la **persistance** de l'infection sous traitement > 72H, soit la **rechute** de l'infection dans le mois après l'arrêt du traitement.
- L'infection, symptomatique ou asymptomatique, doit être prouvée par **un critère objectif : au moins une hémoculture centrale (prélevée sur CIP) et au moins une hémoculture périphérique, positives au même germe.**
- En cas d'échec, la CIP sera retirée.
- Le traitement conventionnel comporte 40% de risque d'échec.
- **En espérant réduire ce taux de 50%, il faut 105 patients par bras de l'étude, soit 210 patients au total.**

Annexe 1 : Schéma de l'étude.



Objectifs secondaires

- Décrire et évaluer les **facteurs de risque d'échec** de traitement des bactériémies à SCNMR sur CIP.
- Evaluer la **tolérance** biologique de la daptomycine.
- **Comparer** par **PCR** (sur collection et en un temps) les **souches de SCNMR** isolées dans la CIP et en périphérie, lors de l'infection initiale et en cas d'échec.
- Réaliser une étude de **pharmacocinétique de population** de la daptomycine administrée à cette posologie chez ces patients (CHU Poitiers-Pr Couet).
- Evaluer le **rapport coût-efficacité** pour les deux stratégies de traitement.

Critères de non-inclusion

- Toute co-infection sur CIP (BGN, levures,...)
- Patients en choc septique
- **Patients infectés à *Staphylococcus lugdunensis* (la CIP doit être retirée)**
- Patients atteints ou suspects d'être atteint **d'endocardite infectieuse** (ETT systématique à l'inclusion)
- Patients atteints de **thrombophlébite** sur cathéter (écho-doppler veineux systématique à l'inclusion)
- Patients avec signes d'infection locale (site de la CIP)
- Porteurs de valve prothétique, de pacemaker ou de défibrillateur
- Prélèvement impossible en central et en périphérie
- Patients présentant une contre-indication (allergie, associations contre-indiquées avec la daptomycine : statines) aux médicaments de l'essai
- Insuffisances hépatique et rénale sévères
- Patiente enceinte ou allaitante,...

Co-investigateurs

CHU par ordre alphabétique :

- CHU Clermont-Ferrand : Pr Beytout, Laurichesse et Dr Lessens (Maladies Infectieuses)
- CHU Grenoble : Pr Stahl, Dr Brion, Dr Pavese (Maladies Infectieuses)
- CHU Lille-Tourcoing : Dr E. Senneville, Pr B. Guéry (Maladies Infectieuses)
- CHU Lyon, Hôpital de la Croix-Rousse: Pr Peyramond, Pr Chidiac, Dr T. Ferry (Maladies Infectieuses)
- CHU Nancy: Pr T. May (Maladies Infectieuses)
- CHU Poitiers : Pr F. Roblot, Dr G. Béraud (Maladies Infectieuses) et INSERM (Pr W. Couet - INSERM)

CH par ordre alphabétique :

- CH Annecy : Dr Bru et Dr Gaillat (Maladies Infectieuses)
- CH Annonay : Dr Blanc (Médecine Interne)
- CH Bourg en Bresse : Dr Bouhour (Maladies Infectieuses)
- CH Chambéry : Dr Rogeaux (Maladies Infectieuses)
- CH Roanne : Dr Lutz (Maladies Infectieuses)
- CH Valence: Dr Ponceau (Maladies Infectieuses)

Soutien NOVARTIS: médicament de l'étude