

# Bactériémies: des terrains et des germes

Pr Didier Neau  
CHU Bordeaux  
DESC janvier 2019

Bactériémie à *S. aureus*:  
céfazoline ou pénicilline M?



## Propositions d'alternatives à l'oxacilline ou la cloxacilline par voie IV chez l'adulte et l'enfant en contexte de rupture de stock

Ces propositions ne devront plus être considérées dès lors que les pénicillines du groupe M parentérales seront à nouveau disponibles

Mise en ligne : 22 février 2016 – actualisé 29 février 2016

La SPILF et le GPIP ont été sollicités par l'ANSM à l'occasion d'une **rupture de stock de pénicillines M injectables**, afin de proposer dans l'urgence, des alternatives à l'oxacilline et à la cloxacilline IV. Ce travail a été élaboré par le groupe des recommandations de la SPILF, le GPIP et L'ONERBA.

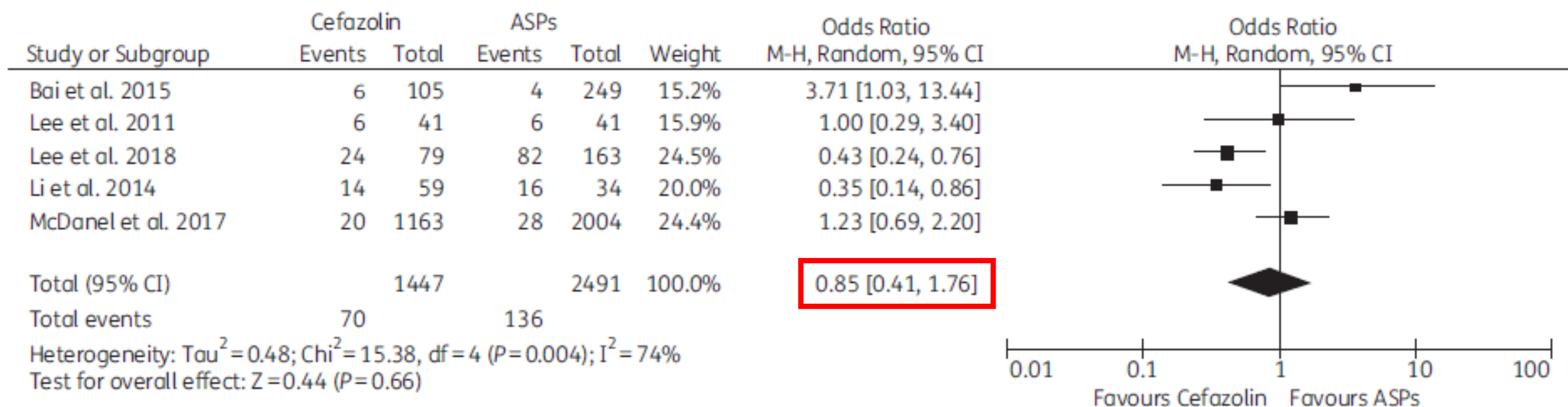
Cette mission a été attribuée au groupe le 09 février 2016 et le document finalisé a été transmis le 19 février 2016.

Ces alternatives sont proposées par défaut dans ce contexte de pénurie. Elles ne remettent pas en cause le positionnement des pénicillines M tel qu'il est défini dans les recommandations et qui restent une classe thérapeutique essentielle et irremplaçable dans l'arsenal thérapeutique antimicrobien.

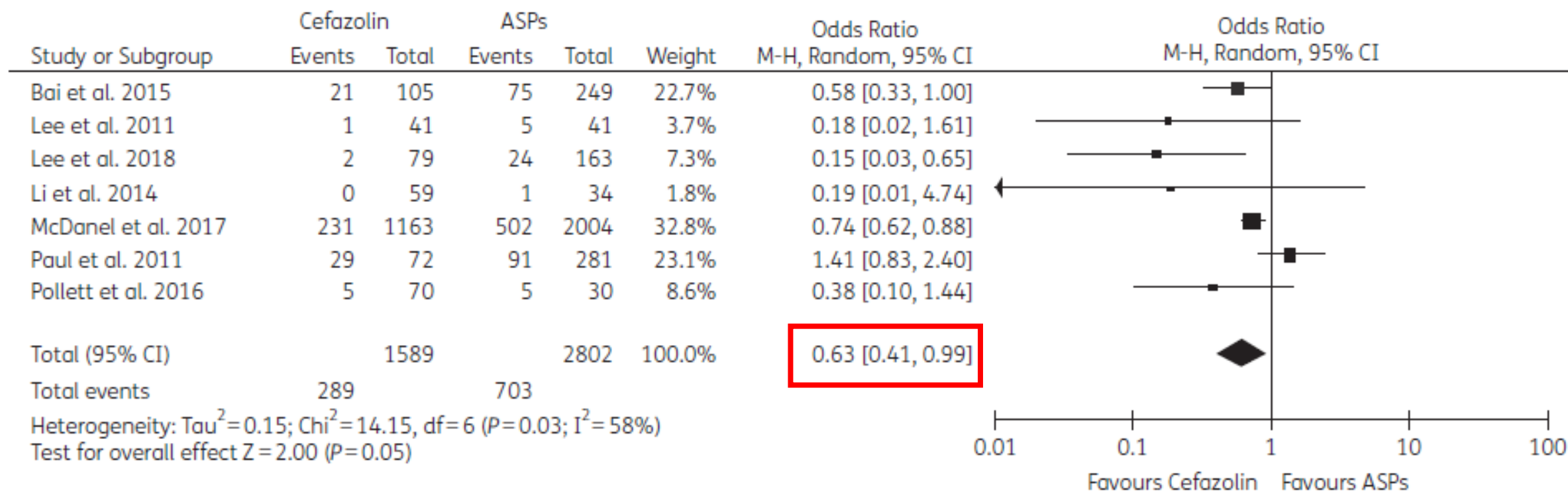
**La céfazoline apparaît comme l'alternative la plus acceptable dans la majorité des cas.** Plusieurs auteurs rapportent une efficacité équivalente à l'oxacilline ou à la nafcilline, en particulier au cours des bactériémies à *Staphylococcus aureus* sensibles à la méticilline et un bon profil de tolérance. Son utilisation en perfusion continue permet la poursuite éventuelle de l'antibiothérapie à domicile. Cependant, les céphalosporines de 1<sup>ère</sup> génération, ont un spectre plus large que celui des pénicillines M et pourraient induire la sélection de bactéries résistantes à partir du microbiote fécal et augmenter le risque de colite à *Clostridium difficile*(1,2).

# Optimal treatment of MSSA bacteraemias: a meta-analysis of cefazolin versus antistaphylococcal penicillins

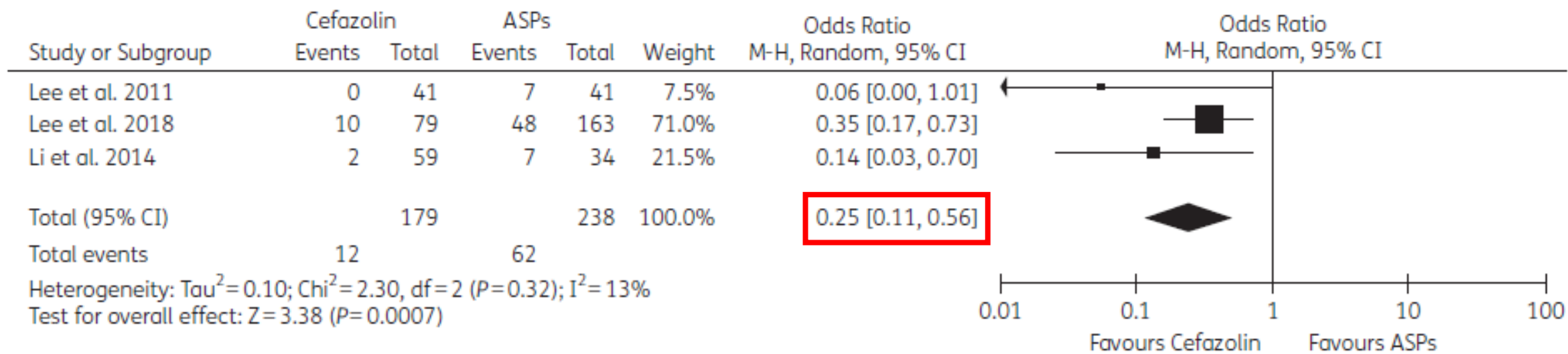
*J Antimicrob Chemother* 2018; **73**: 2643–2651



**Figure 3.** Forest plot of ORs for **clinical failure.**



**Figure 2.** Forest plot of ORs for **90 day mortality.**



**Figure 4.** Forest plot of ORs for discontinuation due to **adverse effects.**

Bactériémie à *S. aureus*:  
quelle dissémination?

# <sup>18</sup>F-FDG PET/CT Optimizes Treatment in *Staphylococcus Aureus* Bacteremia and Is Associated with Reduced Mortality

J Nucl Med 2017; 58:1504–1510

- 105 patients
- 73% ont des embols métastatiques
  - 71% asymptomatiques
  - 74% ont des modifications du tt

TABLE 2

Localization of Metastatic Foci and Number of Foci First Detected by <sup>18</sup>F-FDG PET/CT in 99 High-Risk SAB Patients

Metastatic foci identified	Total	First detected by <sup>18</sup> F-FDG PET/CT
Vertebral osteomyelitis/ spondylodiscitis	14	8 (57.1)
Arthritis or joint prosthesis	19	7 (36.8)
Nonvertebral osteomyelitis	10	4 (40.0)
Skin and soft tissue	31	20 (64.5)
Psoas abscess	7	3 (42.9)
Lung	31	17 (54.8)
Spleen	5	5 (100.0)
Liver/gallbladder	3	2 (66.7)
Kidney	1	1 (100.0)
Endocarditis	18	11 (61.1)
Endovascular infection (excluding endocarditis)	20	15 (75.0)
Pericarditis or mediastinitis	4	3 (75.0)
Total	164	97 (59.1)



**FIGURE 1.** Transverse  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT images at level of celiac trunk (left) and maximum-intensity-projection image (right) of 60-y-old man who was admitted because of septic arthritis of his right knee. Blood cultures grew methicillin-susceptible *S. aureus*. Transesophageal echocardiography was negative for endocarditis. Besides an arthritis of his right knee,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT also showed a mycotic aneurysm of celiac trunk (arrows) and multiple small abscesses in liver and spleen. This patient underwent a surgical repair of celiac trunk and was successfully treated with flucloxacillin intravenously for 6 wk after surgery.

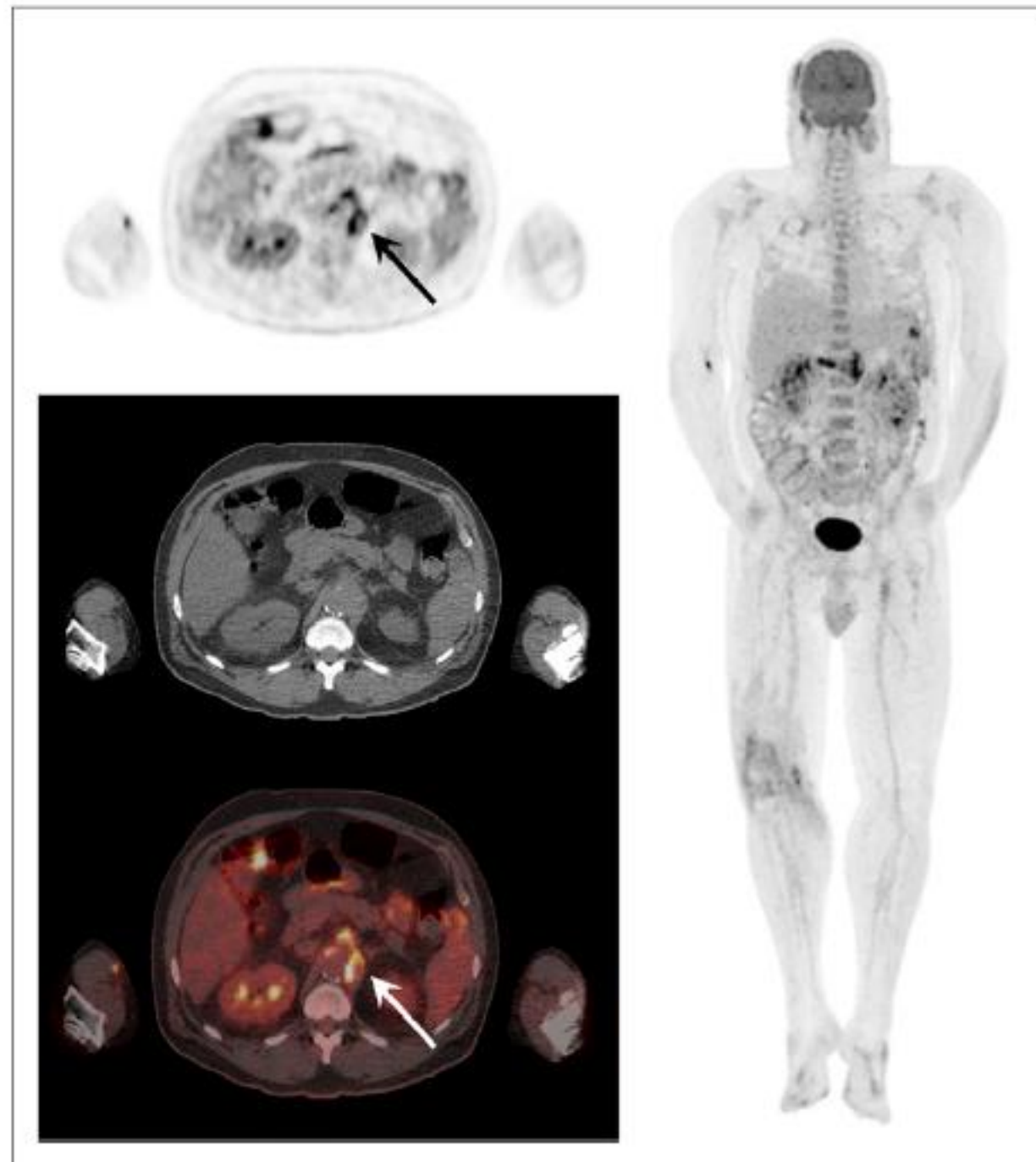


TABLE 4

Univariate and Multivariate Analysis of Risk Factors for 3-Month Mortality in Patients with 1 or More Risk Factors for Metastatic Infection ( $n = 148$ )

Characteristic	Alive at 3 mo follow-up ( $n = 120$ )	Death at 3-mo follow-up ( $n = 28$ )	Univariate analysis $P$	Multivariate analysis $P$	Odds ratio in multivariate analysis
Male	67 (60.8)	19 (67.9)	0.490		
Echocardiography performed	91 (75.8)	19 (67.9)	0.384		
Composite risk score $\pm$ SD*	1.65 $\pm$ 1.14	1.93 $\pm$ 1.09	0.067	0.052	1.537 (95% CI, 0.997–2.371)
Charlson comorbidity score $\pm$ SD	4.24 $\pm$ 2.90	6.46 $\pm$ 3.49	0.002	0.003	1.254 (95% CI, 1.078–1.457)
$^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT performed	87 (72.5)	12 (42.9)	0.003	0.005	0.204 (95% CI, 0.066–0.624)
ID specialist consultation	99 (82.5)	20 (71.4)	0.184	0.786	0.851 (95% CI, 0.266–2.721)
Intensive care unit admission	29 (24.2)	11 (39.3)	0.105	0.125	2.147 (95% CI, 0.809–5.698)

\*Composite risk score: community-acquisition, persistent fever  $> 72$  h, and skin findings suggesting presence of metastatic infection were separately scored as 1 point, and positive follow-up blood culture results were scored as 2 points (3).

CI = confidence interval.

Data in parentheses are percentages, unless otherwise specified.

Bactériémie à *Streptococcus gallolyticus*:  
que chercher?

# Bactériémies à streptocoques du groupe *bovis*

- Changements dans la nomenclature
  - *S. gallolyticus* (sp *gallolyticus*, *pasteurianus*, *macedonicus*)
  - *S. infantarius* (sp *infantarius*)
  - *S. lutetiensis*
  - *S. equinus*
- Associations classiques
  - Endocardites infectieuses
  - Cancers digestifs (cancer colo-rectal)
  - Pathologies hépato-biliaires
- Associations préférentielles depuis le changement de nomenclature?

# Bacteremia with the bovis group streptococci: species identification and association with infective endocarditis and with gastrointestinal disease

Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 85 (2016) 239–242



**Table 1**  
Demographical data of 53 patients with bovis group streptococci bacteremia.

Demographical data	n (%)
Gender (men)	36 (67.9)
Median age (range)	75 (52-92)
Obesity	10 (18.9)
Smoking	4 (7.5)
Alcohol abuse	5 (9.4)
Diabetes mellitus	9 (17.0)
Chronic pancreatitis	0
Inflammatory bowel disease	0
Family history of gastrointestinal cancer	0
Former gastrointestinal surgery	10 (18.9)
Former or present cancer	15 (28.3)

Endocardite: 60% des cas (recherchée dans 52% des cas!)  
Cancer : 35% des cas

**Table 2**  
The distribution of bovis group streptococci species/subspecies (n = 53) and the number of cases of infective endocarditis and location of cancer.

Species/subspecies (n)	Infective endocarditis (n)	Colon cancer (n)	Small intestine cancer (n)	Pancreatic cancer (n)	Other abdominal cancer* (n)	Other cancer** (n)
<i>S. gallolyticus</i> subsp. <i>gallolyticus</i> (19)	10	3	1	-	-	2
<i>S. gallolyticus</i> subsp. <i>pasteurianus</i> (12)	4	-	-	2	-	2
<i>S. gallolyticus</i> subsp. <i>macedonius</i> (2)	0	-	-	-	-	1
<i>S. infantarius</i> subsp. <i>infantarius</i> (7)	1	-	-	-	-	2
<i>S. lutetiensis</i> (12)	2	-	-	-	1	4
<i>S. equinus</i> (1)	0	1	-	-	-	-
TOTAL	17	4	1	2	1	11

\* Retroperitoneal liposarcoma.

\*\* Hematologic, lung, breast or prostate.

**Table 3**

One-year mortality according to the different bovis group streptococci species/subspecies (n = 53).

Species/subspecies (n)	Number of deaths within 1-year of follow-up (%)
<i>S. gallolyticus</i> subsp. <i>gallolyticus</i> (19)	4 (21.1)
<i>S. gallolyticus</i> subsp. <i>pasteurianus</i> (12)	7 (58.3)
<i>S. gallolyticus</i> subsp. <i>macedonius</i> (2)	1 (50)
<i>S. infantarius</i> subsp. <i>infantarius</i> (7)	0
<i>S. lutetiensis</i> (12)	8 (66.7)
<i>S. equinus</i> (1)	1 (100)
TOTAL	21 (39.6)

Mortalité à 1 an: 40%

Bactériémie à streptocoque:  
faut-il faire une échocardiographie?

# HANDOC: A Handy Score to Determine the Need for Echocardiography in Non- $\beta$ -Hemolytic Streptococcal Bacteremia

Clinical Infectious Diseases® 2018;66(5):693–8

Clinical Infectious Diseases

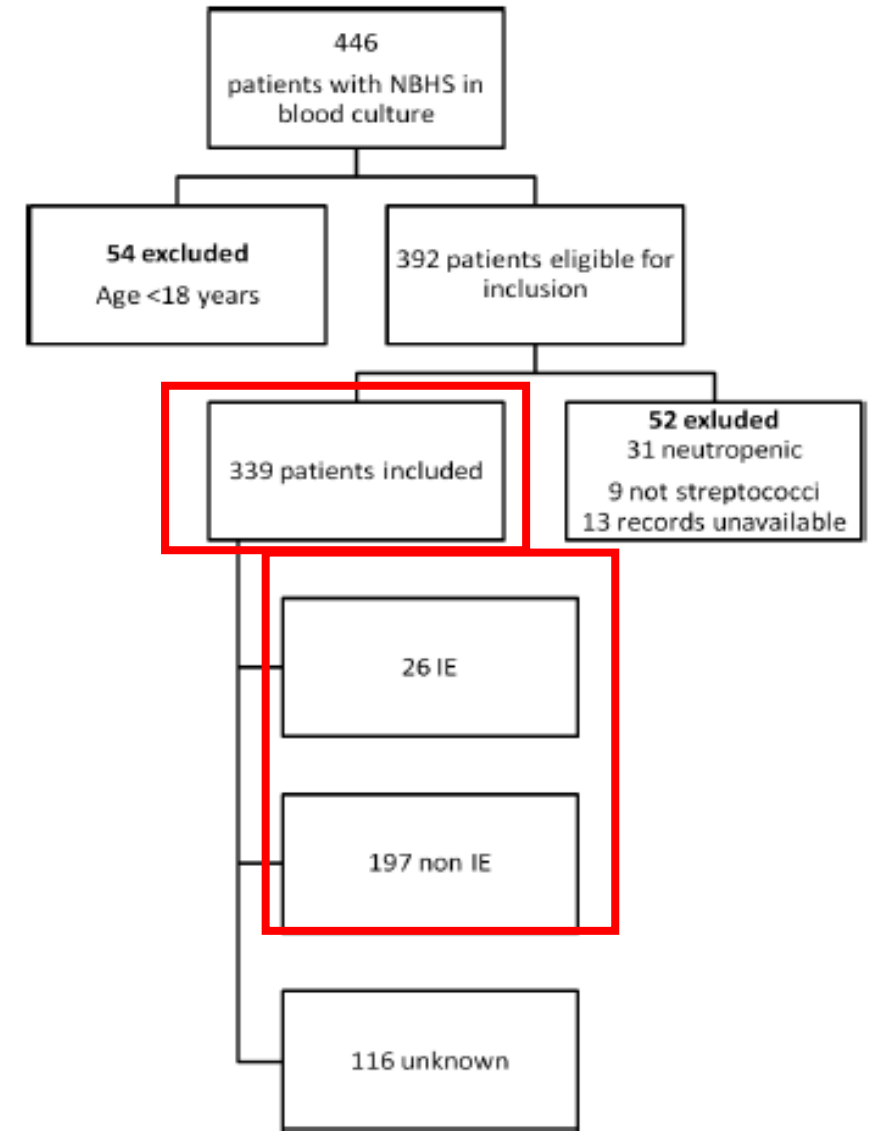
MAJOR ARTICLE

Risque mal étudié

°Facteur favorisant: chirurgie dentaire

°Facteur protecteur: neutropénie

Absence de score prédictif d'une EI  
8,5% d'EI dans cette étude





**Table 2. Microbiological Data**

Streptococcal Species	Overall (N = 339)	IE Confirmed (n = 26)	IE Excluded (n = 197)	PValue, Difference Between IE Confirmed and Excluded
<i>S. mitis</i> group	102 (30)	4 (15)	61 (31)	.1
<i>S. sanguinis</i> group	52 (15)	11 (42)	28 (14)	.001
<i>S. bovis</i> group	27 (8)	5 (19)	11 (6)	.03
<i>S. anginosus</i> group	105 (31)	0 (0)	64 (33)	<.001
<i>S. mutans</i> group	9 (3)	4 (15)	4 (2)	.007
<i>S. salivarius</i> group	35 (10)	2 (8)	25 (13)	.8
Other NBHS	19 (6)	1 (4)	12 (6)	1.0
No. of positive cultures, median (range)	2 (1–8)	2 (1–7)	1 (1–8)	<.001
Continous bacteremia <sup>a</sup>	12 (4)	5 (19)	5 (3)	.002
Only 1 species in culture	213 (63)	25 (96)	123 (62)	<.001

Cut-off 3

Sensibilité 100%

Spécificité 76%

**Table 4. The HANDOC Score**

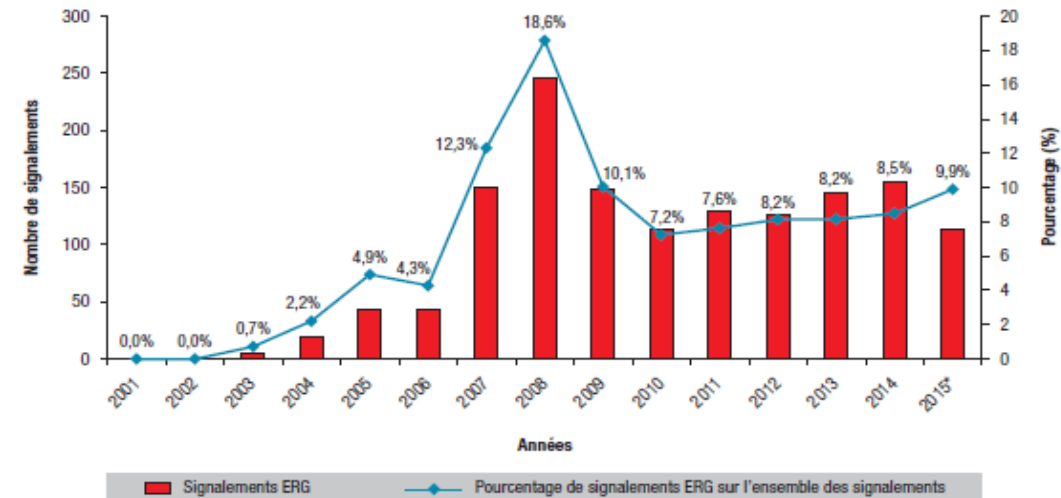
Variable	Components of Score	Univariate Association Odds Ratio for Cases With IE vs IE Excluded (95% CI)	PValue
Heart murmur or valvular disease (H) 1 point for the presence of a valvular disease or prosthesis or the finding of a heart murmur.	Heart murmur	8.0 (3–19)	<.001
	Heart valve disease	14 (5–34)	<.001
	Heart murmur or heart valve disease	20 (6.6–62)	<.001
Aetiology (A) 1 point if the species is in the <i>S. bovis</i> , <i>S. sanguinis</i> , or <i>S. mutans</i> group. Subtract 1 point if in <i>S. anginosus</i> group. Other streptococcal groups neither give nor subtract points.	<i>S. bovis</i> group	4.0 (1.3–13)	.02
	<i>S. mutans</i> group	8.8 (2–38)	.003
	<i>S. anginosus</i> group	0.039 (.002–.7)	.02
	<i>S. sanguinis</i> group	4.4 (2–11)	<.001
	<i>S. mitis</i> group	0.4 (.1–1.2)	.1
Number of cultures (N) 1 point if the number of blood cultures containing NBHS is 2 or more.	<i>S. salivarius</i> group	0.6 (.1–2.6)	.5
		45 (6–340)	<.001
Duration of symptoms (D) 1 point if the duration of symptoms is 7 days or more		13 (5–33)	<.001
Only 1 species (O) 1 point if there is only 1 bacterial species in the blood cultures		42 (5–310)	<.001
Community acquired (C) 1 point if the infection is community acquired		3.0 (1–7)	.02

Bactériémie à entérocoque  
résistant aux glycopeptides (ERG):  
quel traitement?

# Infections à ERG

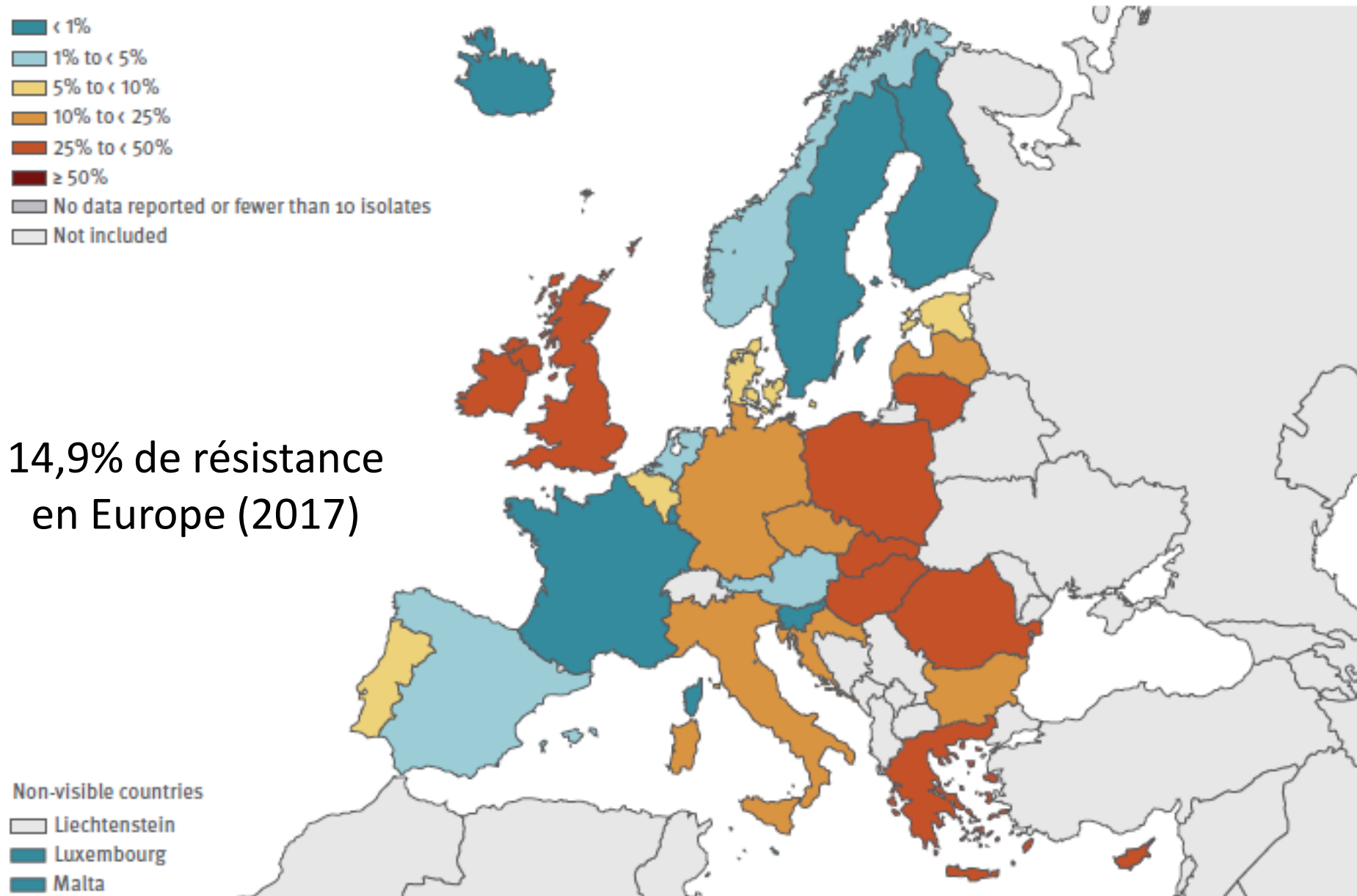
- Entérocoque ayant développé une résistance à au moins un antibiotique de la famille des glycopeptides
- Proportion stable en France (*E. faecium* < 1%)
- Problème plus fréquent aux USA
  - 20 000 infections
  - 1300 décès
  - *E. faecium*
    - 5<sup>ème</sup> cause de bactériémie sur cathéter
    - 3<sup>ème</sup> cause en cas de cancer

Signalements d'entérocoques résistants aux glycopeptides (N=1 440) et proportion de signalements rapportée à l'ensemble des signalements pour infection associée aux soins reçus via le dispositif de SIN, France, 2001-2015



\* Les six premiers mois de l'année 2015.

**Figure 3.27. *Enterococcus faecium*. Percentage (%) of Invasive Isolates with resistance to vancomycin, by country, EU/EEA countries, 2017**



14,9% de résistance en Europe (2017)



Surveillance of antimicrobial resistance in Europe

2017

[www.ecdc.europa.eu](http://www.ecdc.europa.eu)

# Association of daptomycin dosing regimen and mortality in patients with VRE bacteraemia: a review

*J Antimicrob Chemother* 2018; **73**: 2277–2283

Journal of  
Antimicrobial  
Chemotherapy

- Traitements possibles
  - Linézolide (oxazolidinone)
    - Reconnu dans cette indication par la FDA, pas d'AMM
  - Daptomycine (lipopeptide cyclique)
    - Non reconnu dans cette indication
- Pas d'essai randomisé mais possible supériorité de la daptomycine
  - Différentes méta-analyses avec résultats contradictoires
  - Importance de la dose de daptomycine (non reconnue dans les 1<sup>ère</sup> méta-analyses)
- Comparaison des études utilisant des doses standards (6 mg/kg) et des doses élevées (>6 mg/kg)
  - Effet sur la mortalité
  - Tolérance

**Table 1.** Studies reporting on daptomycin dosing and mortality for VRE bacteraemia

Study	Study design	No. of patients	Mortality endpoint	Mortality (%)	Mortality HR <sup>a</sup>	Mortality aOR <sup>a</sup>
Hayakawa <i>et al.</i> (2014) <sup>25</sup>	retrospective, multicentre	6 mg/kg: 35 >6 mg/kg: 21	in-hospital mortality	6 mg/kg: 46% >6 mg/kg: 43%	NR	NR
Chong <i>et al.</i> (2016) <sup>26</sup>	retrospective, single centre	6 mg/kg: 20 >6 mg/kg: 13	30 day mortality	NR	6 mg/kg versus >6 mg/kg: HR 0.62 (95% CI 0.12–3.06), <i>P</i> =0.55	NR
Shukla <i>et al.</i> (2016) <sup>27</sup>	retrospective, multicentre	<8 mg/kg: 27 ≥8 mg/kg: 35	in-hospital mortality	<8 mg/kg: 44.4% ≥8 mg/kg: 37.1%	NR	NR
Chuang <i>et al.</i> (2016) <sup>28</sup>	prospective, multicentre	6–9 mg/kg: 107 ≥9 mg/kg: 34	14 day mortality	6–9 mg/kg: 41.1% ≥9 mg/kg: 23.5%	NR	≥9 mg/kg versus 6–9 mg/kg: aOR 0.26 (95% CI 0.09–0.74), <i>P</i> =0.01
Britt <i>et al.</i> (2017) <sup>29</sup>	retrospective, multicentre	6 mg/kg: 709 8 mg/kg: 142  10 mg/kg: 60	all-cause mortality	6 mg/kg: 30.3% 8 mg/kg: 33.1%  10 mg/kg: 16.7%	6 mg/kg versus ≥10 mg/kg: HR 2.58 (95% CI 1.27–4.88), <i>P</i> <0.01 8 mg/kg versus ≥10 mg/kg: HR 2.52 (95% CI 1.27–5.00), <i>P</i> <0.01	NR
Chuang <i>et al.</i> (2017) <sup>30</sup>	retrospective, multicentre	<7 mg/kg: 36  7–9 mg/kg: 51 ≥9 mg/kg: 25	14 day mortality	<7 mg/kg: 50.0%  7–9 mg/kg: 33.3% >9 mg/kg: 20.0%	NR	7–9 mg/kg versus <7 mg/kg: aOR 0.47 (95% CI 0.16–1.40), <i>P</i> =0.18 ≥9 mg/kg versus <7 mg/kg: aOR 0.09 (95% CI 0.02–0.44), <i>P</i> <0.01

NR, not reported.

<sup>a</sup>HRs or aORs of mortality of first indicated dose in comparison with the second indicated dose.

# Conclusion

- Nécessité d'études randomisées
  - Comparant de fortes doses (10-12 mg/kg)
  - Évaluant la toxicité musculaire
- Traitement de la bactériémie à VRE: daptomycine 10 mg/kg avec dosage hebdomadaire des enzymes musculaires

Bactériémie à entérocoque:  
faut-il faire une échocardiographie?

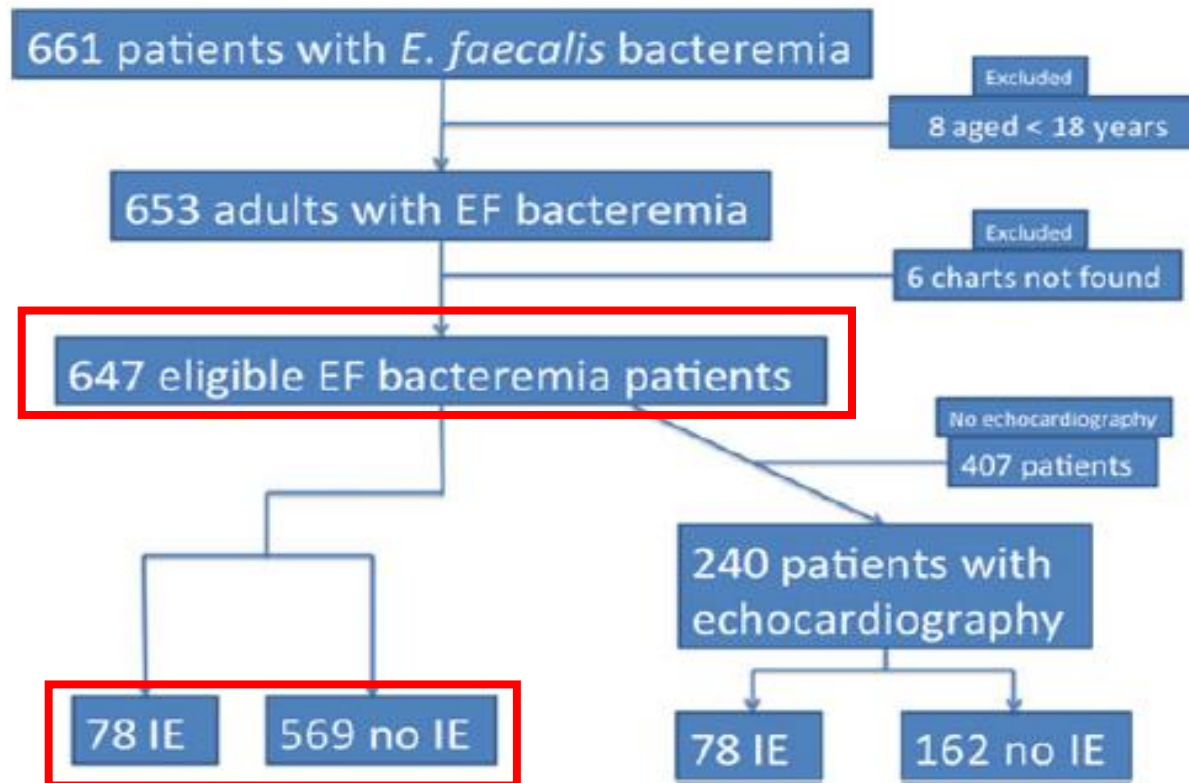


# Risk Factors of Endocarditis in Patients With *Enterococcus faecalis* Bacteremia: External Validation of the NOVA Score

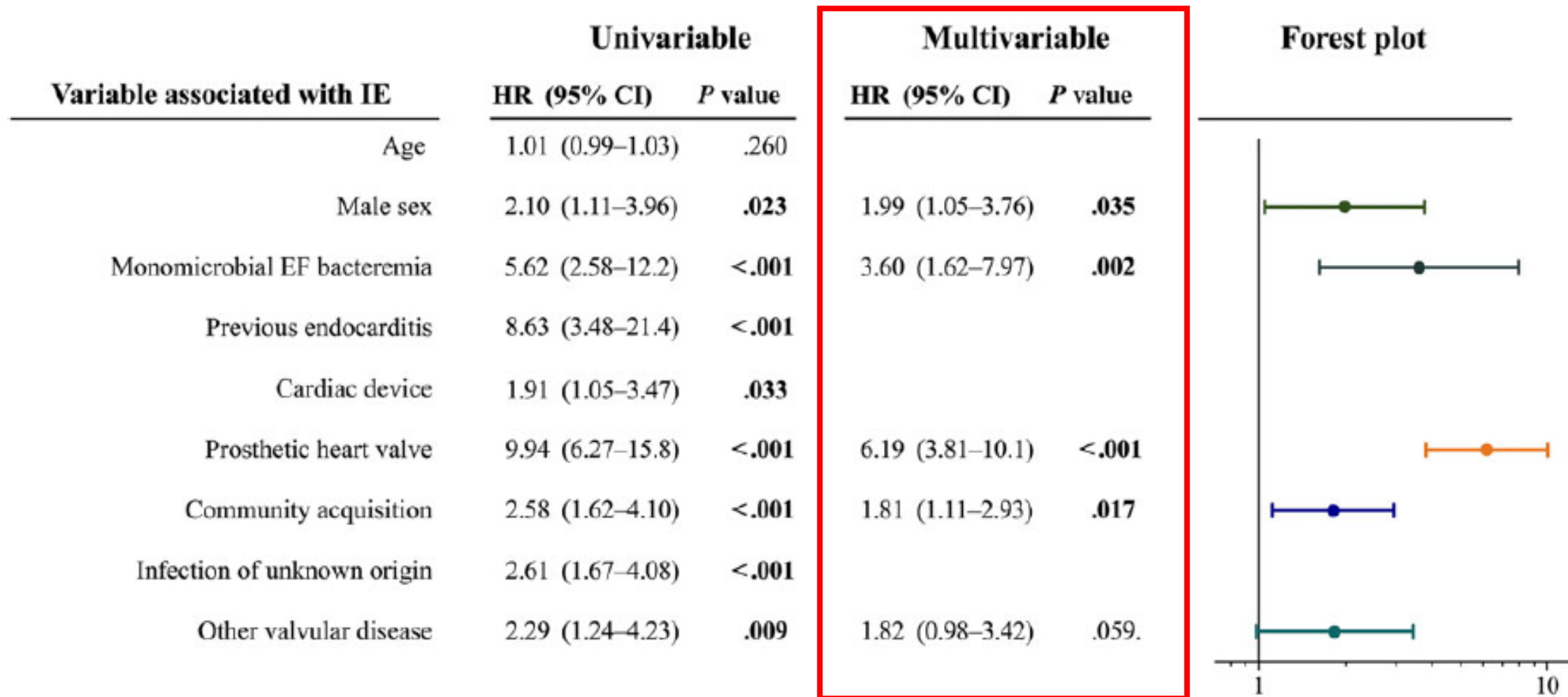
Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

Clinical Infectious Diseases® 2016;63(6):771–5



- EI 12% des patients
- Score NOVA
  - **N**: nombre d'hémocultures positives (5)
  - **O**: bactériémie d'origine inconnue (4)
  - **V**: maladie valvulaire pré-existante (2)
  - **A**: auscultation (1)



**Figure 2.** Univariable and multivariable analysis of infective endocarditis (IE) risk factors in *Enterococcus faecalis* (EF) bacteremia (n = 647). Forest plot (right) of risk factors for IE in the multivariable Cox regression model, including sex, monomicrobial EF bacteremia, prosthetic heart valve, other known valve disease, and community acquisition. Hazard ratio (HR) >1 indicates increased risk of IE. Abbreviation: CI, confidence interval.

**Table 3. Adapted NOVA Score in Patients Examined by Echocardiography**

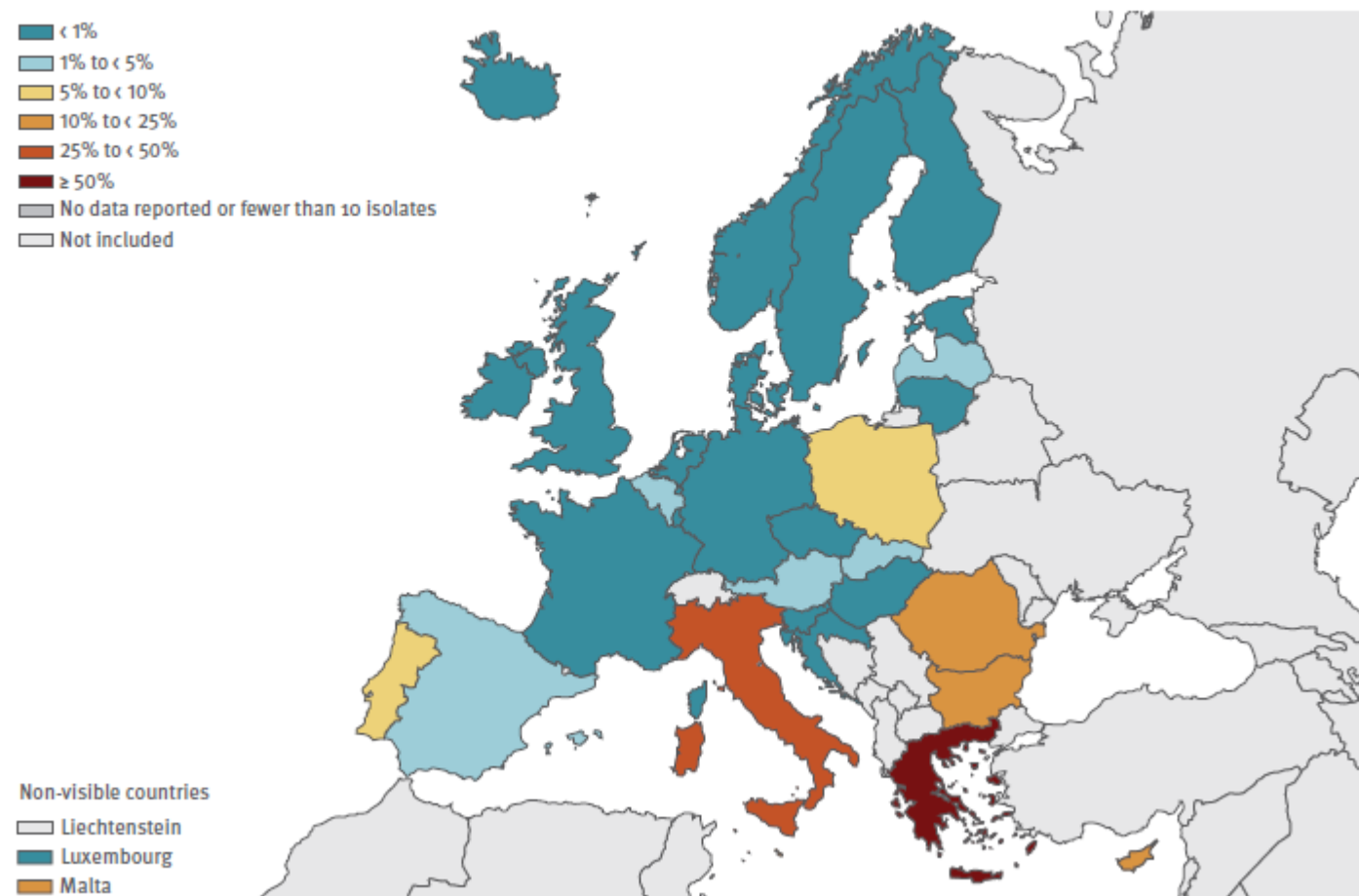
Adapted NOVA Score	Endocarditis (n = 78)	No Endocarditis (n = 162)	Negative and Positive Predictive Value
<4 (TEE not needed)	2	38	95% (negative predictive value)
≥4 (TEE recommended)	76	124	38% (positive predictive value)
Sensitivity	97%		
Specificity	23%		

Patients (n = 240) with *Enterococcus faecalis* bacteremia examined by echocardiography.

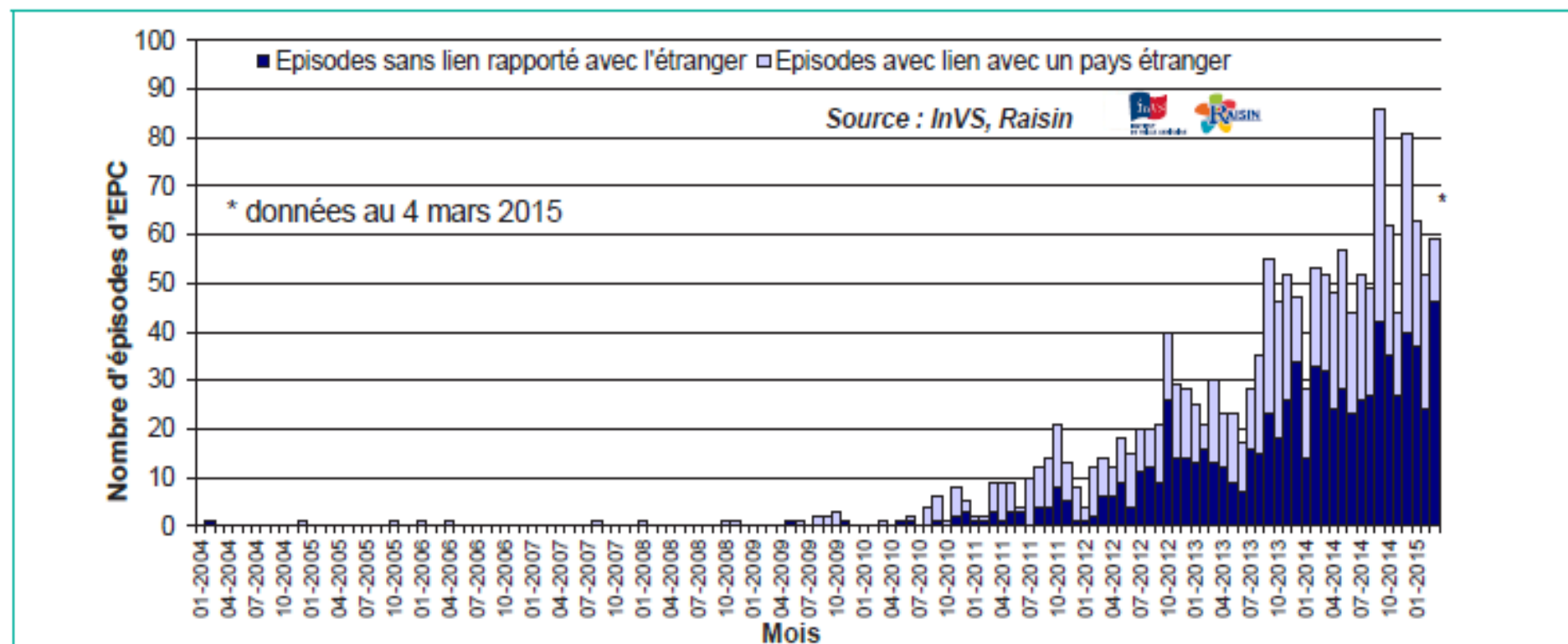
Abbreviation: TEE, transesophageal echocardiography.

Bactériémie à entérobactéries productrices de KPC:  
(*K. pneumoniae* carbapenemase): quel traitement?

**Figure 3.11. *Klebsiella pneumoniae*. Percentage (%) of Invasive Isolates with resistance to carbapenems, by country, EU/EEA countries, 2017**

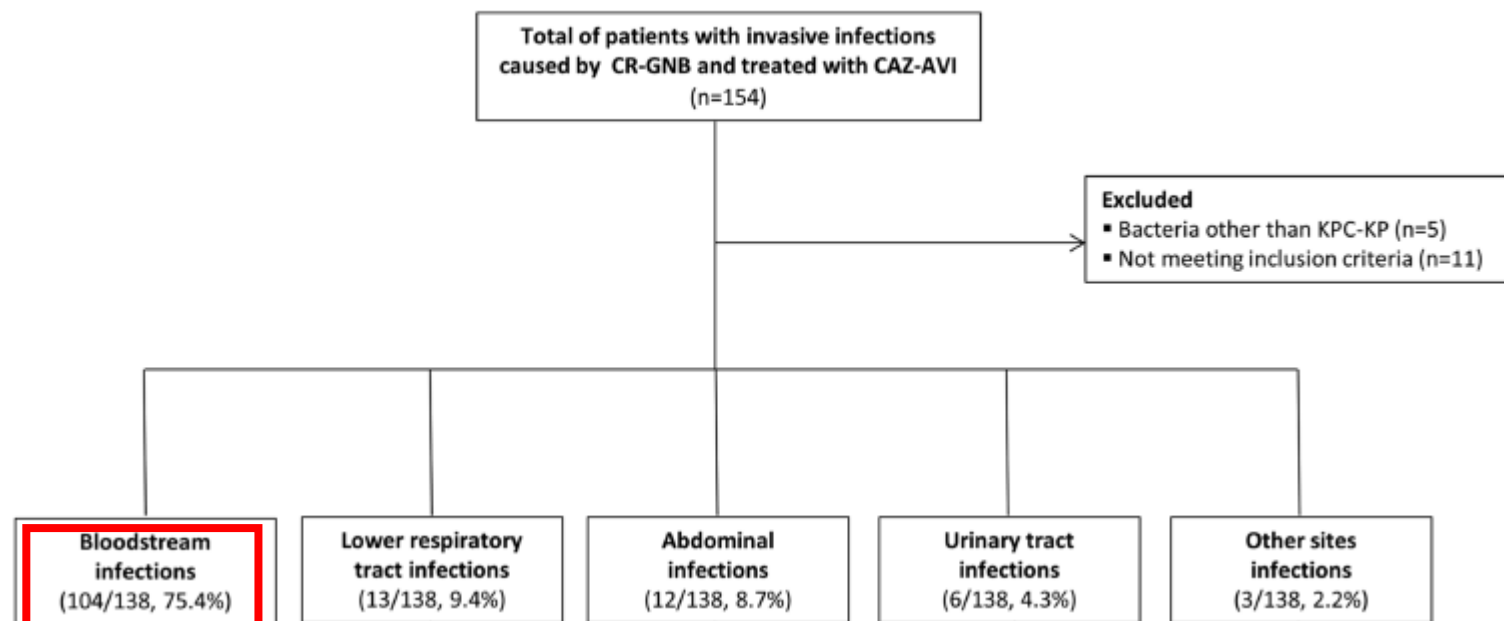


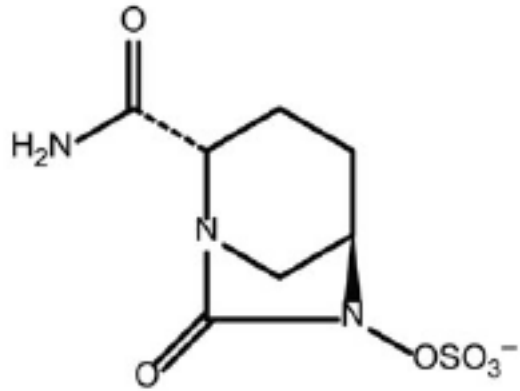
Nombre d'épisodes impliquant des EPC par mois de signalement, France, 2004-2014, données InVS-Raisin au 4 mars 2015



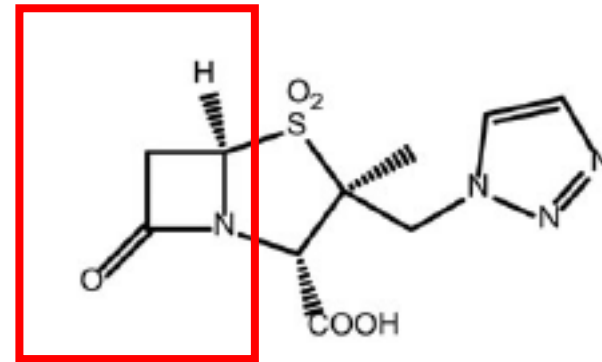
ENTÉROBACTÉRIES PRODUCTRICES DE CARBAPENEMASES (EPC)

# Efficacy of Ceftazidime-Avibactam Salvage Therapy in Patients With Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-producing *K. pneumoniae*





avibactam



tazobactam



# Avibactam

- IBL non bêta-lactamine de la famille des diazabicyclooctanes
  - Liaison covalente et réversible avec les bêta-lactamases
  - L'avibactam est « recyclée » pour inhiber de nouvelles BL
- Spectre
  - BLSE
  - Bêta-lactamases de type AmpC (*Pseudomonas aeruginosa* et entérobactéries)
  - Carbapénèmases de classe A, C et D

**Table 1. Comparative In Vitro Inhibitory Activity of Tazobactam and Avibactam Against Selected  $\beta$ -Lactamases**

Enzymes	Class	Substrates	Inhibited by	
			Tazobactam	Avibactam
TEM-1, TEM-2, SHV-1	A	Penicillins, early cephalosporins	Yes	Yes
TEM-3, SHV-2 CTX-M-14	A	Extended-spectrum cephalosporins, monobactams	Yes	Yes
KPC-2, KPC-3	A	Broad spectrum including carbapenems	No	Yes
IMP-1, NDM-1, VIM-1	B	Broad spectrum including carbapenems, but not monobactams	No	No
<i>Escherichia coli</i> AmpC	C	Cephalosporins	High concentrations	Yes
OXA-48	D	Carbapenems	No	Yes

Abbreviation: KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase

**Clinical Infectious Diseases® 2016;63(2):234–41**

**Table 1**

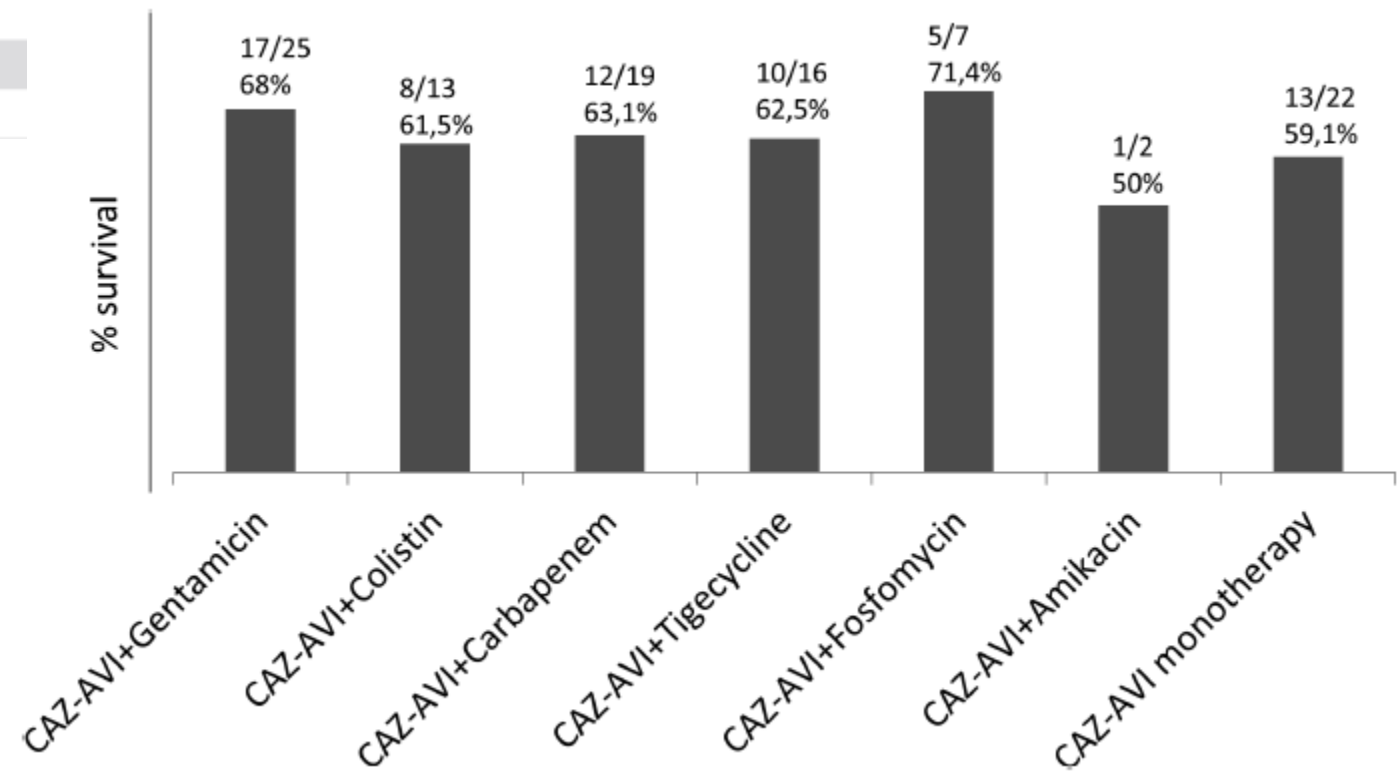
Activities of avibactam, vaborbactam and relebactam against various classes of  $\beta$ -lactamases. TBD: To be determined.

	TEM/SHV (Class A)	CTX-M (Class A)	AmpC (Class C)	<i>K. pneumoniae</i> carbapenemase (Class A)	OXA (Class D)	IMP/VIM (Class B)
Avibactam	YES	YES	YES	YES	YES	NO
Vaborbactam	YES	YES	YES	YES	NO	NO
Relebactam	YES	YES	YES	YES	TBD	NO

*Drugs*. 2017 April ; 77(6): 615–628.

Antibiotic regimens prior to CAZ-AVI salvage therapy

Colistin plus tigecycline	31 (22.5)
Colistin plus tigecycline plus meropenem	28 (20.3)
Double carbapenem	18 (13.1)
Fosfomycin plus tigecycline	16 (11.6)
Colistin	12 (8.7)
Colistin plus meropenem	8 (5.7)
Gentamicin plus tigecycline	8 (5.7)
Other	13 (9.4)

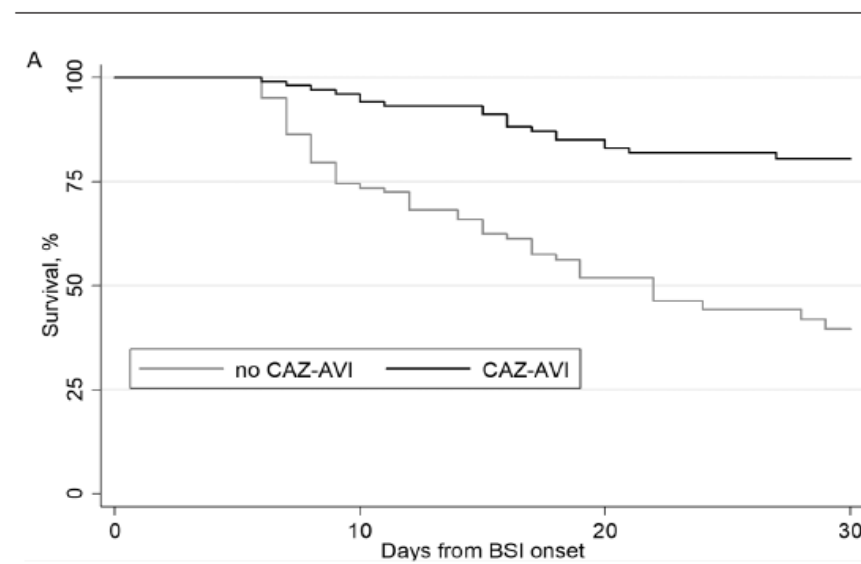


**Figure 2.** Thirty-day survival rates of ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI)-treated bacteremic patients according to concomitant drugs used as combination therapy or to CAZ-AVI monotherapy.

**Table 4. Multivariate Analysis of Factors Associated With 30-Day Mortality in the 208 Patients With *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase–producing *K. pneumoniae* Bacteremia**

Variable	Without Propensity Score Adjustment		Adjusted for the Propensity Score for Therapy With CAZ-AVI	
	P Value	OR (95% CI)	P Value	OR (95% CI)
Mechanical ventilation	<.001	4.25 (1.99–9.09)	<.001	4.31 (1.99–9.33)
Charlson comorbidity index $\geq 3$	.001	3.31 (1.61–6.77)	.001	3.30 (1.61–6.77)
Neutropenia	.01	3.22 (1.25–8.29)	.03	3.36 (1.25–8.75)
Septic shock	.002	2.95 (1.46–5.94)	.003	2.94 (1.46–5.92)
Any regimen that included CAZ-AVI	<.001	0.25 (.13–.51)	.001	0.27 (.13–.57)

Abbreviations: CAZ-AVI, ceftazidime-avibactam; CI, confidence interval; OR, odds ratio.



**Conclusions.** CAZ-AVI appears to be a promising drug for treatment of severe KPC-Kp infections, especially those involving bacteremia.

# In Vitro Activity of Meropenem-Vaborbactam against Clinical Isolates of KPC-Positive *Enterobacteriaceae*



AMERICAN  
SOCIETY FOR  
MICROBIOLOGY

Antimicrobial Agents  
and Chemotherapy®

**TABLE 1** *In vitro* activities of meropenem-vaborbactam and comparator agents against 991 clinical isolates of KPC-positive *Enterobacteriaceae*

Family, genus, or species <sup>a</sup> (no. of isolates)	Antimicrobial agent(s)	MIC <sup>b</sup> (μg/ml)			% of isolates with the following MIC interpretation <sup>c</sup> :		
		Range	50%	90%	Susceptible	Intermediate	Resistant
All <i>Enterobacteriaceae</i> <sup>d</sup> (991)	Meropenem-vaborbactam	≤0.03 to >32	0.06	1	99.0	0.6	0.4
	Meropenem	2 to >32	32	>32	0	4.1	95.9
	Ceftazidime-avibactam	≤0.06 to >64	1	4	98.2		1.8
	Ceftazidime	1 to >64	>64	>64	3.0	2.5	94.5
	Tigecycline	≤0.06 to 8	1	2	95.8	3.6	0.6
	Minocycline	0.5 to >64	8	32	44.5	30.4	25.1
	Gentamicin	≤0.06 to >64	1	>64	63.4	6.3	30.4
	Polymyxin B	0.25 to >16	0.5	16	NA	NA	NA
<i>K. pneumoniae</i> (878)	Meropenem-vaborbactam	≤0.03 to >32	0.12	1	98.9	0.7	0.5
	Meropenem	2 to >32	>32	>32	0	1.9	98.1
	Ceftazidime-avibactam	≤0.06 to >64	1	4	98.2		1.8
	Ceftazidime	1 to >64	>64	>64	1.6	2.0	96.4
	Tigecycline	0.12 to 8	1	2	95.9	3.4	0.7
	Minocycline	1 to >64	8	32	44.2	32.0	23.8
	Gentamicin	≤0.06 to >64	1	>64	64.7	6.1	29.2
	Polymyxin B	0.25 to >16	0.5	16	NA	NA	NA

Bactériémie à Gram négatif:  
quelle durée de traitement?

**Tableau IV.** La consommation d'antibiotiques en ville dans un panel représentatif de pays

Pays	2000	2002	2004	2006	2008	2010	2012	2014	2015	2016
Allemagne	13,6	12,7	13,0	13,6	14,5	14,9	14,9	14,6	14,3	14,1
Belgique	25,3	23,8	22,7	24,2	27,7	28,4	29,8	28,4	29,3	27,5
Bulgarie	20,2	17,3	16,4	18,1	20,6	18,2	18,5	21,2	21,4	19,8
Chypre	n.d.	n.d.	n.d.	31,9	33,7	31	29,7	26,1	31,1	33,0
Espagne	19,0	18,0	18,5	18,7	19,7	20,3	20,9	21,6	22,2	23,0
France	33,4	32,0	27,1	27,9	28,0	28,2	29,7	29,0	29,9	30,3
Grèce	31,7	32,8	33,0	41,1	45,2	39,4	31,9	34,0	36,1	36,3
Italie	24,0	24,3	24,8	26,7	28,5	27,4	27,6	27,8	27,5	26,9
Pays-Bas	9,8	9,8	9,7	10,8	11,2	11,2	11,3	10,6	10,7	10,4
Pologne	22,6	21,4	19,1	n.d.	20,7	21	19,8	22,8	26,2	24,0
Royaume-Uni	14,3	14,8	15,0	15,3	17,0	18,6	20,1	20,9	20,1	19,6
Suède	15,5	15,2	14,5	15,3	14,6	14,2	14,1	13,0	12,3	12,0

**Tableau n° IV: Comparaison des consommations d'antibiotiques en ville dans plusieurs pays européens, en nombre de DDJ pour 1 000 Habitants et par Jour**

En 2015, la consommation moyenne au sein des pays de l'Union européenne était de 22,4 DDJ/1000H/J pour le secteur ambulatoire. Avec une consommation de 29,9 DDJ/1000H/J, la France reste donc très au-dessus de la moyenne européenne et se classe dans les pays à forte consommation. Elle se situait au 4<sup>e</sup> rang, derrière la Grèce (36,1 DDJ/1000H/J), la Roumanie (33,3) et Chypre (31,1).<sup>[29]</sup>

## Info-antibio N°73: mars 2017

Lettre mensuelle d'information sur les antibiotiques accessible par abonnement gratuit sur ce [lien](#)

---

Moins prescrire d'antibiotiques, c'est préserver leur efficacité

Le bon usage des antibiotiques limite le développement des résistances et préserve l'efficacité des antibiotiques

---

Propositions de la SPILF pour des antibiothérapies plus courtes

### **Bactériémies primaires non compliquées.**

En l'absence d'endocardite infectieuse et de localisation secondaire

- **5 jours:** staphylocoques à coagulase négative, streptocoques oraux
- **7 jours:** entérobactéries, entérocoques
- **10 jours:** bacilles à Gram négatif non fermentants
- **14 jours:** *S. aureus* et *S. lugdunensis*.



# Seven versus fourteen Days of Antibiotic Therapy for uncomplicated Gram-negative Bacteremia: a Non-inferiority Randomized Controlled Trial

Clin Infect Dis décembre 2018

- Essai **randomisé** multicentrique ouvert de non infériorité
- Patients présentant une bactériémie à Gram négatif, apyrétiques et stables sur le plan hémodynamique depuis 24 heures:
  - 7 jours
  - 14 jours
- Les patients avec un foyer infectieux non contrôlé sont exclus
- Critère principal de jugement composite (J90): mortalité, rechute, complications suppuratives, réhospitalisations, durée d'hospitalisation > 14j

# Seven versus fourteen Days of Antibiotic Therapy for uncomplicated Gram-negative Bacteremia: a Non-inferiority Randomized Controlled Trial

Table 1: Baseline characteristics of included patients

Variable	Short arm (7 days) N=306 patients	Long arm (14 days) N=298 patients
Patient characteristics		
Bacteria type <sup>c</sup>		
<i>E. Coli</i>	186 (60.8)	194 (65.1)
<i>Klebsiella</i> spp.	47 (15.3)	33 (11.1)
Other Enterobacteriaceae	40 (13.1)	43 (14.4)
<i>Acinetobacter</i> spp.	2 (0.7)	4 (1.3)
<i>Pseudomonas</i> spp.	28 (9.2)	20 (6.7)
Other	3 (1)	4 (1.3)
MDR Gram-negative	58 (18.9)	51 (17.1)

- 604 patients inclus
- Origine urinaire (68%)

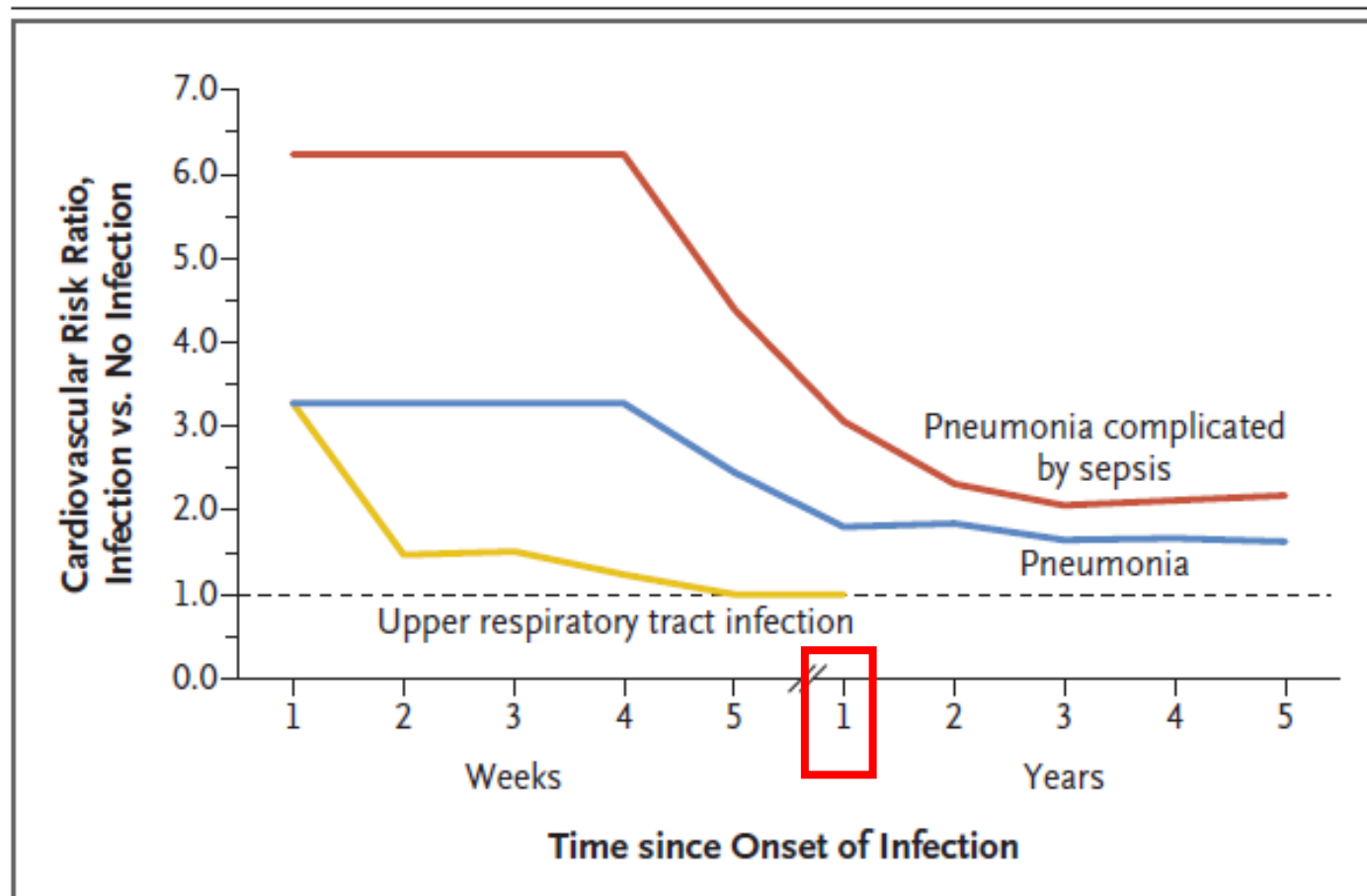
**Table 2: Outcomes**

<b>Outcome</b>	<b>Short arm (7 days) N=306 patients</b>	<b>Long arm (14 days) N=298 patients</b>	<b>Risk difference (95% confidence interval)</b>	<b>P-value</b>
Primary outcome	140 (45.8)	144 (48.3)	-2.6 (-10.5 to 5.3)	0.527
90 day all-cause mortality	36 (11.8)	32 (10.7)	1.0 (-4.0 to 6.1)	0.702

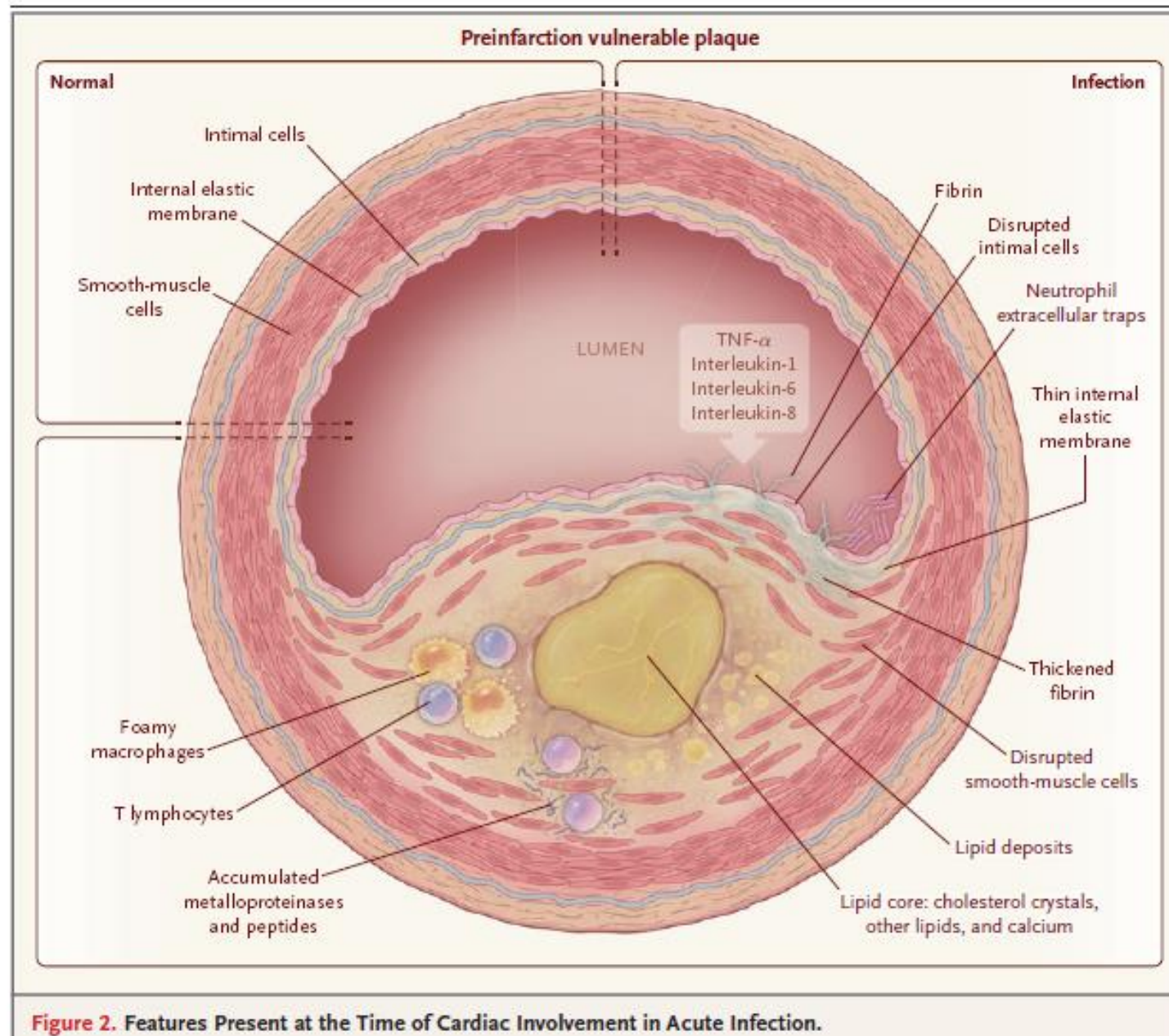
Une bactériémie: et après?...

# Acute Infection and Myocardial Infarction

N Engl J Med 2019;380:171-6.



**Figure 1.** Temporal Pattern of Cardiovascular Risk after the Onset of Acute Infection.



Intérêt de traitements inhibant l'activation plaquettaire ou anti-inflammatoire?

# Longitudinal Study of the Effects of Bacteremia and Sepsis on 5-year Risk of Cardiovascular Events

Clinical Infectious Diseases® 2016;63(4):495–500

156 000 hospitalisations  
47 000 patients  
4923 bactériémies

Exposure	Causal Odds Ratio <sup>a</sup> (95% CI)		
	Any CV Event	Stroke or TIA	MI
Bacteremia	1.52 (1.21–1.90)	1.00 (.70–1.44)	2.00 (1.55–2.60)
Any sepsis	2.39 (1.88–3.03)	1.24 (.86–1.79)	3.29 (2.49–4.36)
Sepsis	1.99 (1.50–2.63)	1.15 (.75–1.77)	2.63 (1.89–3.65)
Severe sepsis	3.60 (2.59–5.00)	1.53 (1.06–2.21)	4.99 (3.35–7.45)
Septic shock	4.55 (3.58–5.78)	1.64 (1.03–2.63)	6.91 (5.34–8.93)

ECV  
10,5% des bactériémies  
vs 7,2% sans bactériémie

Abbreviations: CI, confidence interval; CV, cardiovascular; MI, myocardial infarction; TIA, transient ischemic attack.

<sup>a</sup> Covariates included for calculating inverse probability weighting are presented in [Supplementary Table 1](#).

**Conclusions.** Prior instances of bacteremia and sepsis substantially increase the 5-year risk of CV events.

Et les patients infectés par le VIH,  
font-ils plus de bactériémie?...



# Bactériémies et infections par le VIH (1)

- Infections bactériennes: une cause important de morbidité et de mortalité
  - Surtout en Afrique sub-saharienne
  - Bactériémies et pneumopathies
  - Mortalité élevée (Europe 16-18%, Afrique 7-46%)
- Facteurs de risque
  - Immunodépression (stade C, LTCD4)
  - Absence de traitement antirétroviral
  - Tabac
  - Insuffisance rénale
  - Anémie
- Effet bénéfique des ARV sur les infections bactériennes
  - Malawi: mortalité 39% (1997) vs 14% (2010 après 5 ans de ART)
  - Effet favorable inconstant du cotrimoxazole

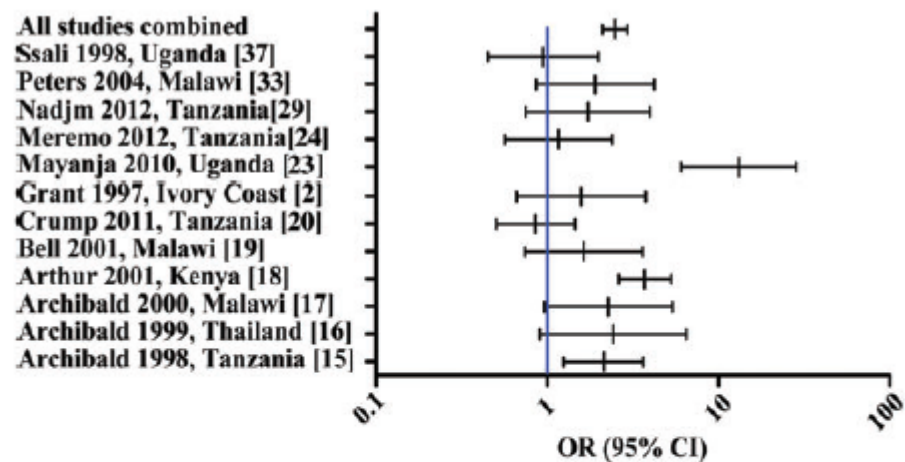
# Bactériémies et infections par le VIH (2)

## Etiologies

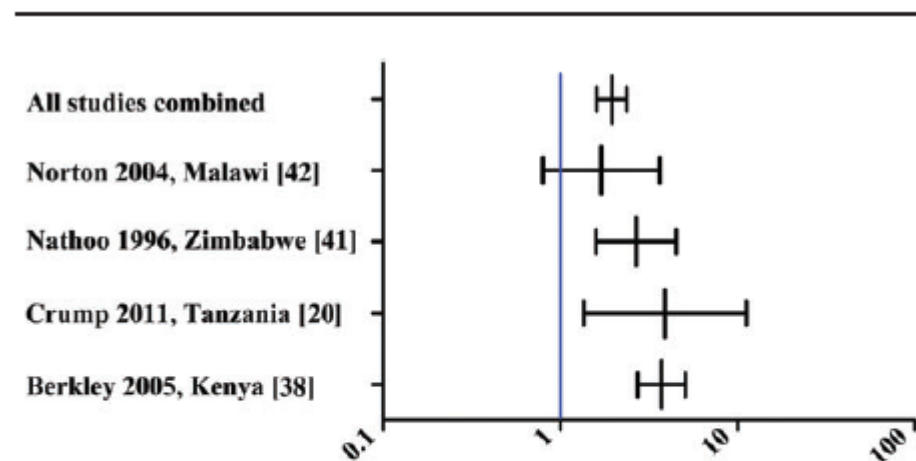
- *Streptococcus pneumoniae*
  - Risque 60 fois plus élevé
  - Atteintes pulmonaires et méningées
  - Mortalité élevée: 20-26% (50-65% en cas de méningite)
  - 25% de récurrence sans ART
  - Fréquence élevée de la résistance au cotrimoxazole en Afrique)
- **Salmonelles non-typhiques**
  - Une des 1<sup>er</sup> infections classantes (Arch Intern Med 1985; 145: 670-2)
  - Risque 200 fois plus élevé
  - Pathogènes majeurs en Afrique depuis 40 ans favorisés par l'infection par le VIH
  - Bactériémie (+++), pneumopathie, diarrhée, méningite (mortalité 80%)
  - 40% de récurrence sans ART

# Community-Acquired Bacterial Bloodstream Infections in HIV-Infected Patients: A Systematic Review

Clinical Infectious Diseases 2014;58(1):79–92



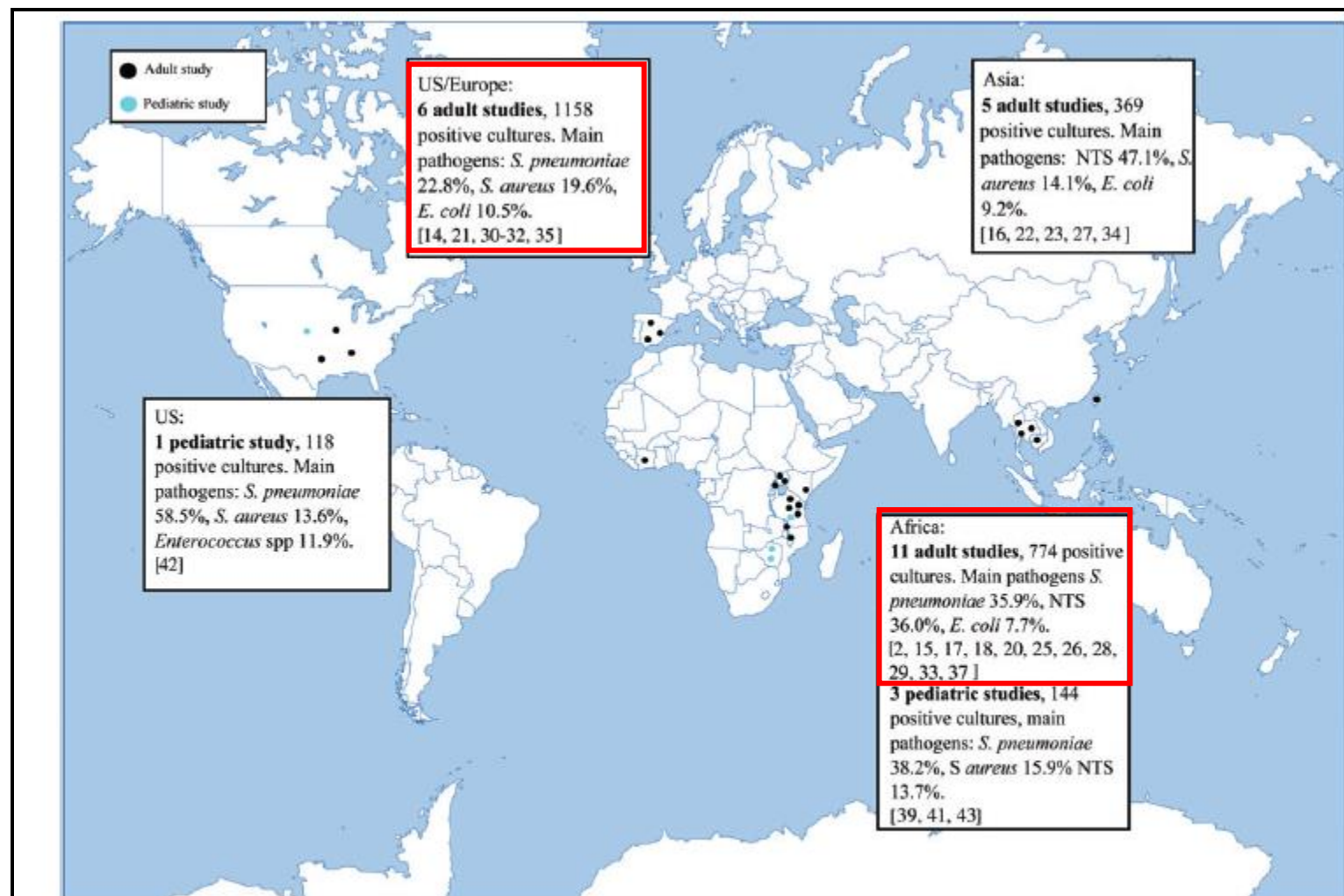
**Figure 2.** Case fraction of human immunodeficiency virus (HIV)-positive **adults patients** presenting with bacterial bloodstream infections compared to HIV-negative patients. Odds ratios and 95% confidence intervals are demonstrated on the horizontal axis. Abbreviations: CI, confidence interval; OR, odds ratio.



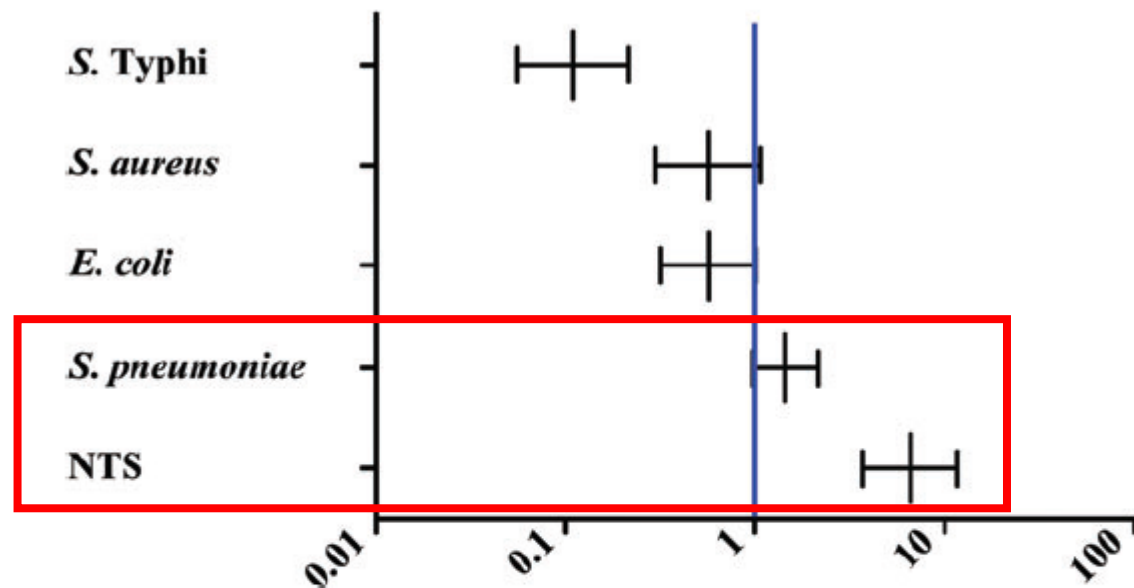
**Figure 3.** Case fraction of human immunodeficiency virus (HIV)-positive **pediatric patients** presenting with bacterial bloodstream infections compared to HIV-negative patients. Odds ratios and 95% confidence intervals are demonstrated on the horizontal axis.

**Table 4. Overview of the Prevalence of Different Pathogens in HIV Patients, Grouped by Age and Region**

Pathogen	Adults in Africa, <sup>a</sup> %	Children in Africa, <sup>b</sup> %	Adults in Asia, <sup>c</sup> %	Adults in US and Europe, <sup>d</sup> %	Children in US, <sup>e</sup> %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	35.9	38.2	0.8	22.8	58.5
Other streptococci	1.7	...	1.0	7.8	...
Nontyphoid <i>Salmonella</i>	36.0	13.7	47.1	4.7	...
<i>Salmonella</i> Typhi	2.8	...	...	1.6	...
<i>Salmonella</i> spp	...	4.2	8.2	10.8	2.5
<i>Staphylococcus aureus</i>	3.8	16.0	14.1	19.6	13.6
<i>Escherichia coli</i>	7.7	6.9	9.2	10.5	5.1
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>	2.1	11.8	...	7.3	...
<i>Klebsiella pneumoniae/ Klebsiella</i> spp	1.4	6.25	4.1	1.2	5.1
<i>Pseudomonas aeruginosa/ Pseudomonas</i> spp	...	4.2	2.4	7.1	5.9
<i>Enterobacter</i> spp	...	...	4.8	2.6	...
<i>Enterococcus</i> spp	...	...	0.7	2.9	11.8
<i>Haemophilus influenzae</i>	0.8	...	...	2.5	0.8
<i>Rhodococcus equi</i>	...	...	1.5	0.9	...
<i>Shigella flexneri</i>	1.5	...	...	...	...
<i>Neisseria meningitidis/ Neisseria</i> spp	1.3	...	...	...	...
<i>Serratia</i> spp	...	...	2.0	...	...
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	...	...	2.0	...	...
<i>Acinetobacter</i> spp	...	...	2.0	1.5	...
<i>Campylobacter jejuni/ Campylobacter</i> spp	...	...	...	1.5	...
<i>Proteus mirabilis</i>	...	...	...	0.6	...



**Figure 4.** Geographic distribution of selected studies and main pathogens. Percentages were obtained by analyzing in aggregate all studies that reported on each specific pathogen. Abbreviation: NTS, nontyphoid *Salmonella*.



**Figure 5.** Relative risk of human immunodeficiency virus (HIV)-positive patients with bloodstream infection (BSI) to present with nontyphoid *Salmonella*, *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, and *Salmonella Typhi* compared to HIV-negative patients with BSI. Odds ratios and 95% confidence intervals are demonstrated on the horizontal axis. Abbreviation: NTS, nontyphoid *Salmonella*.

# A Systematic Review of the Incidence, Risk Factors and Case Fatality Rates of Invasive Nontyphoidal *Salmonella* (iNTS) Disease in Africa (1966 to 2014)

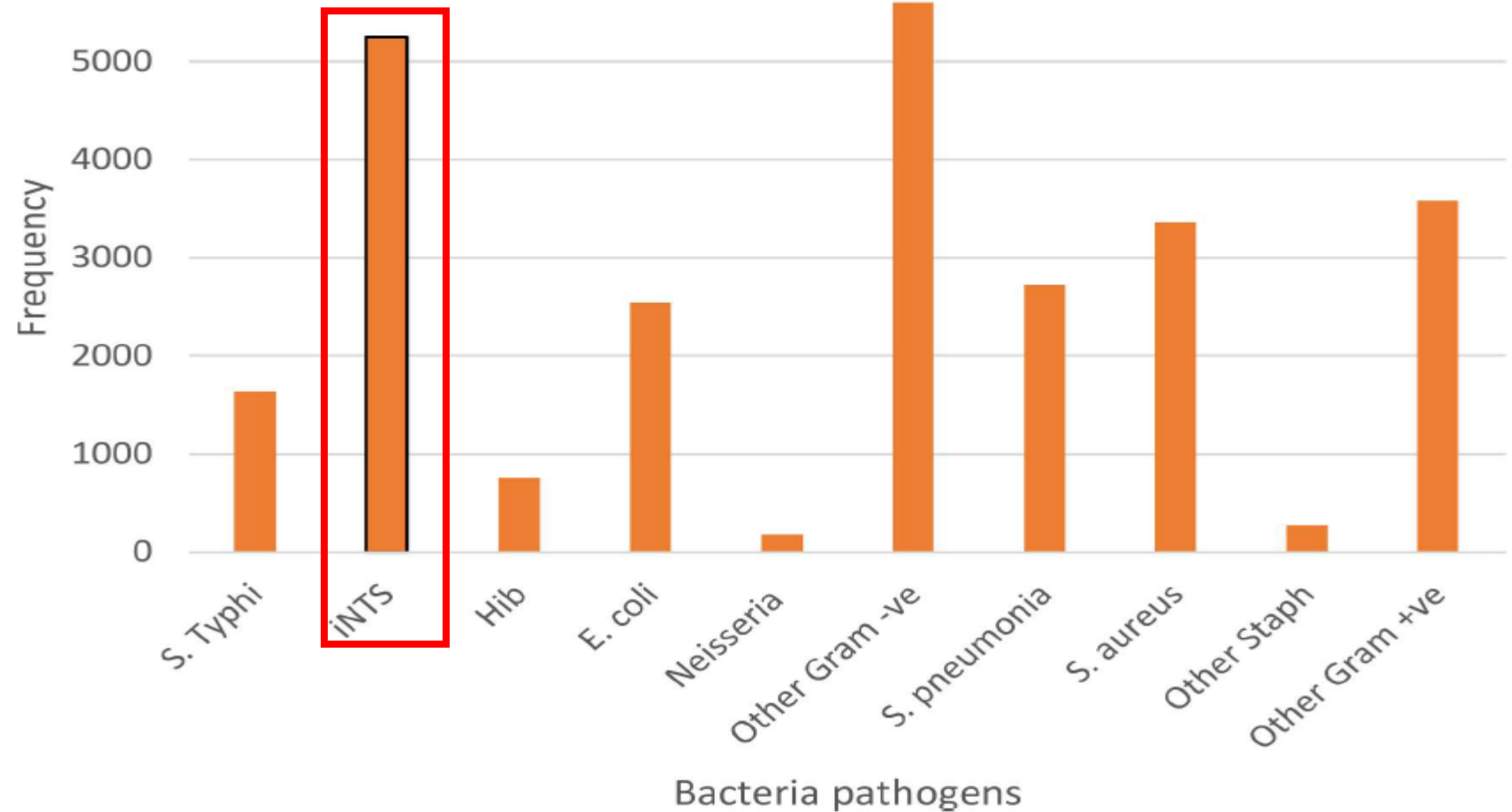
**18 931 isolats de NTS**

**48% *S. typhimurium***

15% *S. enteritidis*

6% autres sérovars

31% non typé



**Fig 6. Pathogens reported from community acquired bacteraemia cases in Africa (1966 to 2014)**

Table 2. Risk factors associated with iNTS disease in Africa (1966 to 2014)

<u>Risk factor</u>	<u>Ref no</u>	<u>Author, Year</u>	<u>Measure of association reported (Confidence interval)</u>	<u>Comments</u>
<b>1 HIV infection</b>				
	[31]	Archibald et al, 2000	OR: 4.4 (0.6–93)*	P value not significant
	[2]	Berkley et al, 2005	OR: 3.21 (1.95–5.28)	OR adjusted for age, HIV infection and malnutrition
<b>2 Malnutrition</b>				
	[2]	Berkley et al, 2005	OR: 1.68 (1.15–2.44)	OR adjusted for age, HIV infection and malnutrition
Severe (WAZ<-3)	[122]	Mandomando et al, 2009	OR: 1.44 (1.08–1.91)	P = 0.004; iNTS vs Other bacteraemia; Multivariate analysis
<b>3 Malaria</b>				
<i>P. falciparum</i>	[122]	Mandomando et al, 2009	OR: 1.61 (0.91–1.47)	P = 0.8; iNTS vs Other bacteraemia; Univariate analysis
<b>4 Age</b>				
12–23 months vs >5 years old	[2]	Berkley et al, 2005	Prevalence: 23% vs 7%	P value (<0.001)
<b>5 Anaemia</b>				

