



Une bactériémie à Gram + récalcitrante

Mathieu Blot

MCU-PH Département de Maladies Infectieuses

CHU de DIJON

INSERM UMR1231, équipe Lipness

Enoncé du cas

- **Mr T. 57 ans se présente pour des douleurs de l'épaule droite.**
- Antécédent: fractures post AVP, 4 ans auparavant (radius gauche, cotyle droit) + ostéosynthèse du cotyle droit.
- L'épaule est œdématiée, la douleur réveille la nuit.
- Son médecin lui prescrit une échographie qui ne retrouve pas d'épanchement articulaire.
- Une corticothérapie est débutée (prednisone 1mg/kg).
- Il rapporte de la fièvre à 38,5°C et des frissons.
- Il reconsulte son médecin qui l'adresse dans la journée à un rhumatologue qui pratique une nouvelle échographie et retrouve une collection, sans lésion évidente de la coiffe des rotateurs. Une ponction articulaire est pratiquée et retrouve du pus. Le patient est hospitalisé.

Enoncé du cas

- A l'admission, il présente :
 - TA 133/64, FC 108/min, température 38,8°C, SaO₂ 96%
 - Il rapporte des frissons
 - Douleur d'épaule droite soulagée partiellement par la morphine
 - Souffle systolique mitral
 - Aucun signe respiratoire, auscultation pulmonaire libre
 - Douleur lombaire basse
- Vous prélevez des hémocultures.

Q1. Quel traitement pouvez-vous débiter ?

- A. Cloxacilline
- B. Céfazoline
- C. Daptomycine
- D. Vancomycine
- E. Gentamycine
- F. Rifampicine

Enoncé du cas

- De la Cloxacilline est débutée à 150 mg/kg/j en perfusion continue après une dose de charge de 2g.
- Les hémocultures sont positives à *Staphylococcus aureus* (2 flacons/2) en 12 heures.

Q2. Que demandez-vous dans les 24 prochaines heures ?

- A. Une échographie cardiaque
- B. Une IRM rachidienne
- C. Un scanner TAP
- D. Un scanner cérébral
- E. Un PET-scanner
- F. Le passage du chirurgien orthopédiste pour un lavage de l'articulation de l'épaule

Q3. A 72 heures (J2), les hémocultures de H48 sont toujours positives, et sous cloxacilline (antibiogramme joint). Vous n'avez encore aucun des examens demandés. La créatininémie est à 75 $\mu\text{mol/L}$. Le chirurgien orthopédiste ne retient pas d'indication chirurgicale. Que faites-vous ?

- scanner TAP en urgence
- échographie cardiaque en urgence
- vous ajoutez de la gentamycine
- vous ajoutez de la rifampicine
- vous changez pour de la Céfazoline
- vous augmentez les doses de Cloxacilline à 200 mg/kg/j dans l'hypothèse d'une endocardite
- vous rappelez le chirurgien orthopédiste pour un lavage de l'épaule

1. Staphylococcus aureus	
Identification Antibiogramme	
	1
	-
PENICILLINE G	. R
AMOXICILLINE	. R
AMOX+AC.CLAVU.	. S
OXACILLINE milieu liquide	. S <0,25

IMIPENEME	. S

CEFAZOLINE	. S
CEFACLOR	. S
CEFOTAXIME et C3G injec.	. S

KANAMYCINE	. S <4
GENTAMICINE	. S <0,5

LEVOFLOXACINE	. S 0,25

NITROFURANTOINE	. S <16

TETRACYCLINE	. S <1

ERYTHROMYCINE	. R >4
AZITHROMYCINE	. R
CLARITHROMYCINE	. R
CLINDAMYCINE	. S 0,25
PRISTINAMYCINE	. S
DALFOPRISTINE+QUINUPRIST	. S <0,25

TRIMETHOPRIME+SULFAMIDES	. S <10
RIFAMPICINE	. S <0,03
ACIDE FUSIDIQUE	. S <0,5
FOSFOMYCINE	. S <8

VANCOMYCINE	. S 1
TEICoplanine	. S <0,5
LINEZOLIDE	. S 2

Céfazoline vs Pénicilline M?

Pour la Pénicilline M

- Risque d'échec de la Céfazoline sur de forts inoculums?
 - Miller WR. OFID 2018

Pour la Céfazoline

- Non confirmé dans d'autres études
- Plusieurs études et méta-analyses suggérant une supériorité de la Céfazoline
 - Lee Int J Antimicrob Agents 2019
 - Rindone JP. Br J Clin Pharmacol 2018
- Equivalence d'efficacité Péni vs Cefazo dans une analyse rétrospective au cours d'abcès épiduraux / 70% bactériémie
 - Campioli OFID 2021

Attente des résultats de l'essai thérapeutique CLOCEBA

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

- Essai randomisé contrôlé de non infériorité en ouvert
- Bactériémie à SASM sans matériel non infection du SNC
- Randomisation 1:1 Cloxaciline ou Cefazoline
- N= 300 patients prévus, en cours d'inclusion

Endocardites à staphylocoque : valve native



Antibiotique	Dosage et voie	Durée (semaine)	Commentaires
Valves natives			
<i>Staphylocoque sensible à méticilline</i>			
(Cl)oxacilline ou Céfazoline	150 mg/kg/j, IV, en 6 injections 80-100 mg/kg/j en perfusion continue	4-6	Pas d'indication des aminosides pour l'endocardite à staphylocoques sur valve native
<i>Allergie vraie à la pénicilline sans réaction anaphylactique</i>			
Céfazoline	80-100 mg/kg/j en perfusion continue	4-6	La SPILF et l'AEPEI ne recommandent pas l'usage du céfotaxime dans cette situation
<i>Allergie vraie à la pénicilline avec réaction anaphylactique ou allergie aux céphalosporines ou staphylocoque résistant à méticilline</i>			
Vancomycine	30-60 mg/kg/j, IV en perfusion continue (après dose de charge de 15 à 30 mg/kg)	4-6	Adapter la posologie aux dosages (concentration à l'équilibre = 15-20 mg/l)
Daptomycine	10 mg/kg/j, IV, une fois par jour	4-6	Alternative à la vancomycine pour les endocardites sur valve native surtout si : <ul style="list-style-type: none"> • CMI vancomycine >1 mg/l (daptomycine en bithérapie)¹ • Echec thérapeutique sous vancomycine (daptomycine en bithérapie)¹ • Insuffisance rénale non dialysée

1. Prendre avis spécialisé

Initial Low-Dose Gentamicin for *Staphylococcus aureus* Bacteremia and Endocarditis Is Nephrotoxic

- Cohorte prospective
- N= 236 patients
- 44 hôpitaux

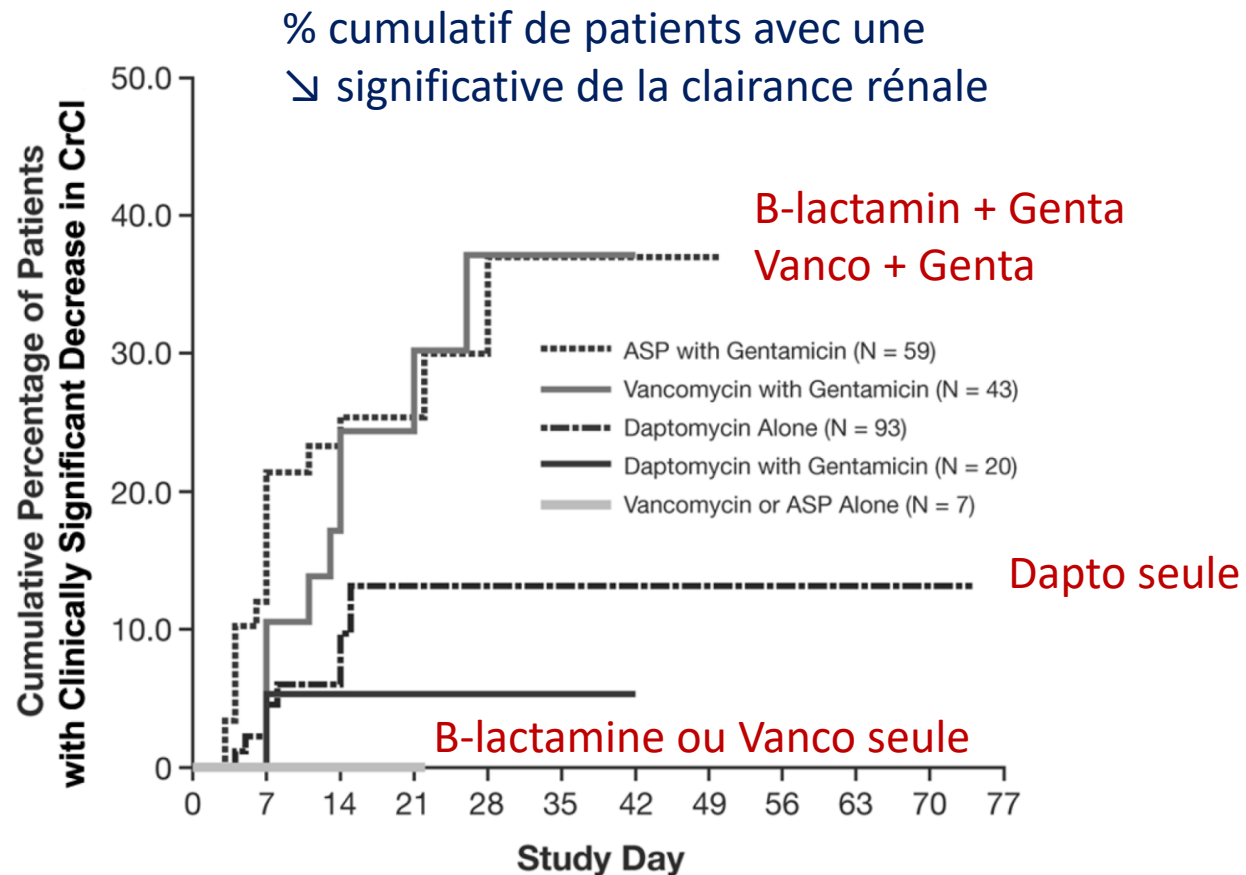
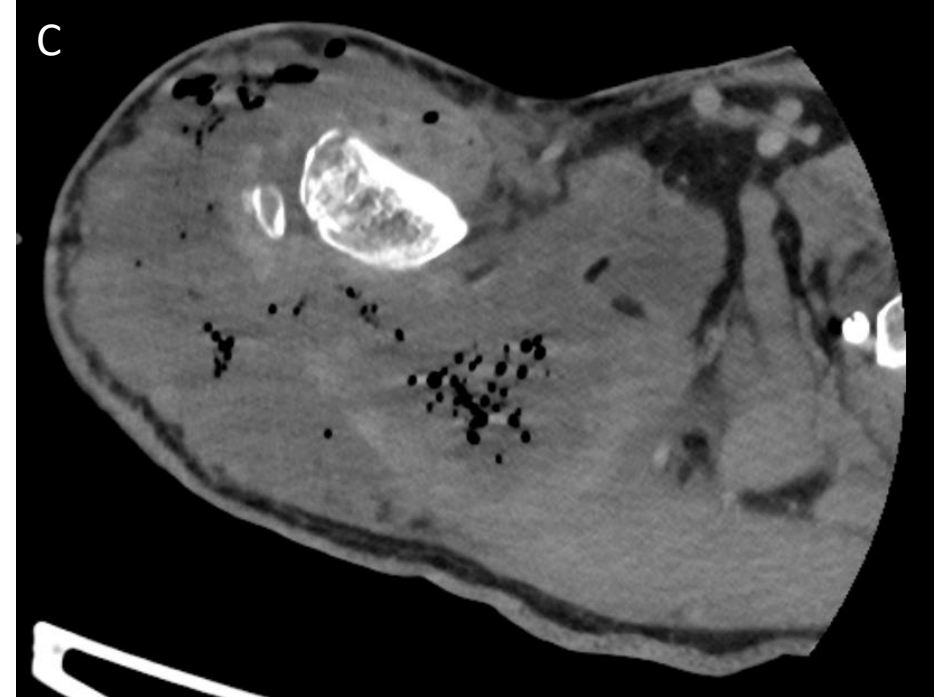
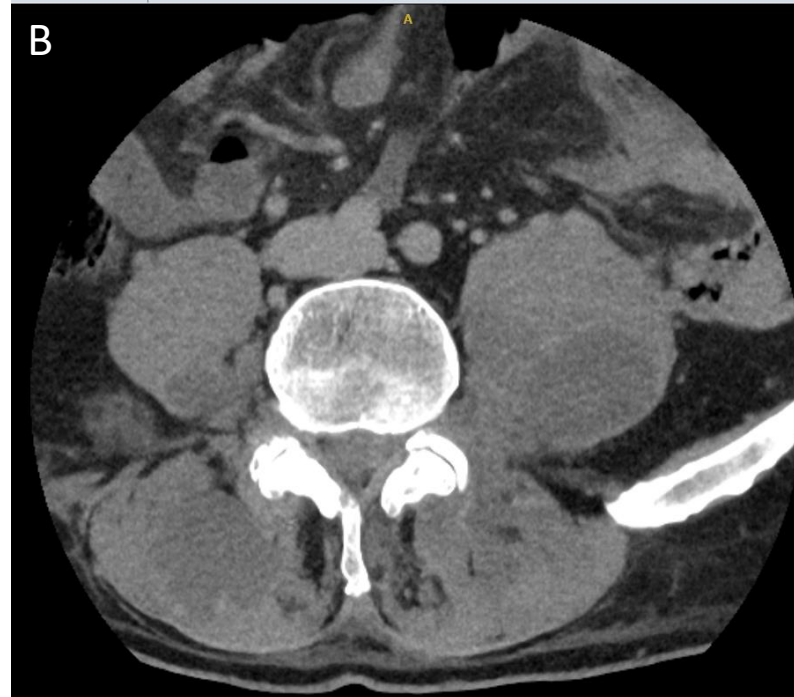


Figure 2. Time to a clinically significant decrease in creatinine clearance (CrCl). ASP, antistaphylococcal penicillin.

Enoncé du cas

- Le scanner retrouve de multiples collections hydro-aériques confluentes au sein des muscles deltoïdes, trapèze, supra-épineux, et petit pectoral, au contact de l'articulation acromio-claviculaire avec érosion osseuse. Multiples collections des muscles ilio-psoas bilatéraux et des muscles paravertébraux bilatéraux s'étendant jusqu'à L2, jusqu'au premières pièces sacrées. Il n'y a aucun déficit neurologique.



Place de l'échographie cardiaque?

- Echographie cardiaque trans-thoracique + oesophagienne = systématique?
 - Cohorte VIRSTA = 2008 bactériémie à SA -> 11% d'endocardites
 - Le Moing. Plos One 2015
- Scores d'aide à la décision
 - du bon sens!!
 - Ex: score VIRSTA (J Infection 2016)

Table 3 Final predictive model of infective endocarditis and median β Coefficient: Decision Model and Bootstrapping Procedure in the 2008 enrolled *Staphylococcus aureus*

	Multivariate analysis	
	Odds ratio (95% CI)	p-Value
Cerebral or peripheral emboli	10.4 (6.0; 17.9)	<0.0001
Meningitis	9.6 (3.2; 29.2)	<0.0001
Permanent intracardiac device or previous IE	7.3 (4.9; 10.9)	<0.0001
Pre-existing native valve disease	3.6 (2.3; 5.7)	
Intravenous drug use	5.8 (2.8; 11.7)	<0.0001
Persistent bacteremia	3.9 (2.8; 5.7)	<0.0001
Vertebral osteomyelitis	3.2 (1.2; 8.9)	0.03
Community or non nosocomial health care associated acquisition	2.6 (1.8; 3.7)	<0.0001
Severe sepsis or shock	2.0 (1.4; 2.9)	0.0001
C-reactive protein >190 mg/L	1.9 (1.3; 2.7)	0.0006

CI, Confidence Interval.

Q4. Que faites-vous ?

- Ajout de Lévoﬂoxacine
- Ajout de Rifampicine
- Ajout de Gentamycine
- Appel du neurochirurgien
- Nouvel appel de l'orthopédiste
- Appel du radiologue interventionnel

Enoncé du cas

- De la gentamycine (4mg/kg/jour) est ajoutée à J3, en association à la Cloxacilline.
- L'orthopédiste considère que le patient est stable sur le plan septique. L'accès au bloc étant limité la veille d'un week-end, il est décidé de différer le bloc à la semaine suivante.
- Le neurochirurgien ne retient pas d'indication à une laminectomie en urgence, le patient n'étant pas déficitaire. De plus, un abord antérieur est trop risqué pour le drainage des collections.
- L'échographie cardiaque transthoracique ne retrouve pas d'endocardite infectieuse. L'échogénicité étant bonne, le cardiologue n'a pas jugé nécessaire de faire une ETO.
- Après le week-end, à J5 de l'admission, le patient est stable, la température est à 38,2°C, sans frissons. La douleur d'épaule gauche est partiellement calmée sous morphiniques.

- Les hémocultures de J4 restent positives.

- La créatinine est stable à 80 µmol/L

	J0	J1	J1	J2	J2	J3	J3	J3	J4
Aero	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Délai (h)	12	12	18	17	19	18	19	29	19
Ana	+	+	+	-	-	-	-	-	-
Délai (h)	12	10	11						
Aero						+	+		+
Délai (h)						18	17		17
Ana						-	+		-
Délai (h)							72		

Q5. Que faites-vous ?

- Poursuite de la gentamycine
- Relai par Céfazoline
- Ajout de Lévofloxacine
- Ajout de Rifampicine
- PET scanner
- ETO
- Vous recontactez l'orthopédiste car vous souhaitez une intervention rapide
- Vous recontactez le neurochirurgien car vous souhaitez une intervention rapide
- Vous contactez le radiologue pour un drainage des collections

Enoncé du cas

- De la clindamycine est ajoutée, la gentamycine et la cloxacilline poursuivies.
- A J6, le patient bénéficie finalement d'une arthrotomie lavage et prélèvements de l'épaule droite. Il est retrouvé une importante collection sous cutanée. L'articulation est détruite à plus de 75%.
- L'IRM lombaire est finalement obtenue et retrouve une arthrite septique bilatérale L3-L4 et L4-L5 à l'origine d'une épидурite postérieure abcédée de L3 à L5 et des abcès paravertébraux ainsi qu'une spondylodiscite T7-T8 antérieure débutante.
- Une nouvelle ETT ne retrouve pas d'endocardite infectieuse
- Les hémocultures sont toujours positives
- Le TEP scanner n'identifie pas de nouveau foyer infectieux que ceux décrits, il n'y a pas de signes d'endocardite infectieuse
- A J8, il bénéficie d'un drainage de la collection du muscle ilio-psoas gauche.

Source control ++++++

Admission

Cloxacilline

Gentamycine

Clindamycine

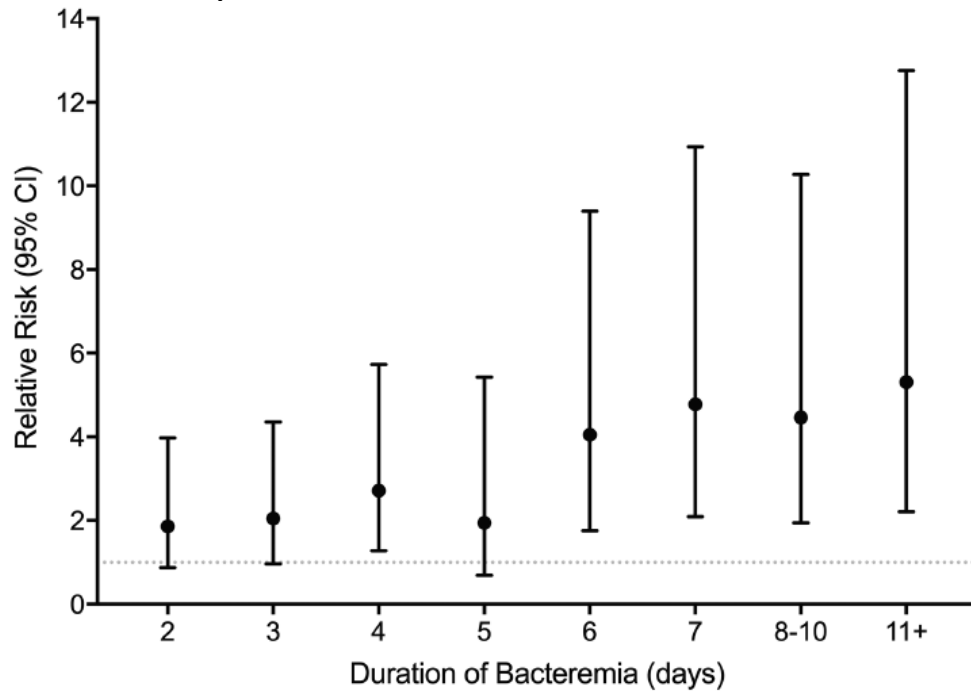
Lavage Epaule

Drainage
collections
ilio-psoas

	J0	J1	J1	J2	J2	J3	J3	J3	J4	J6	J7	J8	J10
Aero	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Délai (h)	12	12	18	17	19	18	19	29	19	16	17	31	
Ana	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Délai (h)	12	10	11										
Aero						+	+		+	+	+	+	-
Délai (h)						18	17		17	17	24	24	
Ana						-	+		-	-	-	-	-
Délai (h)							72						

Defining the Breakpoint Duration of *Staphylococcus aureus* Bacteremia Predictive of Poor Outcomes

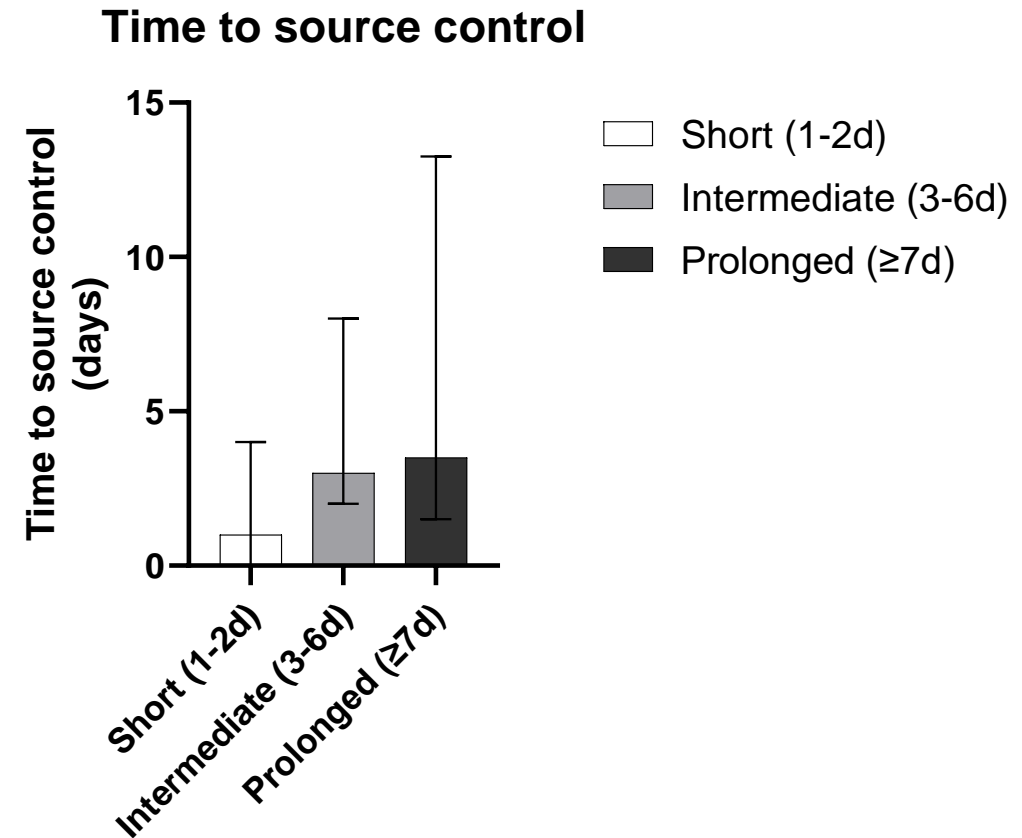
N= 884 patients,
Bactériémie à *Staphylococcus aureus*
Impact de la durée de la bactériémie



	Short (1-2d)	Intermediate (3-6d)	Prolonged ($\geq 7d$)	P value
Metastatic complications	69 (12)	58 (23)	26 (33)	<0.0001
30-day mortality	29 (5)	28 (11)	17 (22)	<0.0001
Hospital length of stay	9 (6-18)	12 (8-21)	24 (15-38)	<0.0001

Time to source control:

- Durée de la bactériémie non associée à:
 - La molécule antibiotique choisie
 - Au délai avant initiation d'un traitement ATB actif
- Mais associée à:
 - Délai avant le contrôle de la SOURCE



Place du TEP-scanner

- Revue de littérature
- 7 études observationnelles
- Impact de la réalisation d'une TEP au cours des bactériémie à *Staphylococcus aureus*
- Il a été estimé qu'il fallait réaliser:
 - 7-9 TEP pour modifier l'antibiothérapie prescrite
 - 10-27 TEP pour justifier une intervention supplémentaire pour contrôler la source
 - 4-8 TEP pour prévenir 1 décès

Etude TEPSTAR: étude randomisée multicentrique, TEP-scan à J14 vs explorations guidées par la clinique et l'anamnèse (en cours)

Take home message - Bactériémie persistante

- Choix antibiotique: molécule/dose?, peu d'intérêt aux associations
- Un bon bilan d'imagerie :
 - Endocardite?
 - Autre foyer profond?
- **Contrôle de la source +++**
- Se confronter aux difficultés de terrain
 - Convaincre, négocier, persévérer