

11^e Journée des Référents en Antibiothérapie



LILLE Grand Palais

Traitement des infections à staphylocoque

Prof. Pierre TATTEVIN

Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale
Hôpital Pontchaillou, CHU Rennes







17^{es} JNI, Lille, du 7 au 9 juin 2016



Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : Tattevin Pierre

Titre : Traitement des infections à staphylocoques

-  Consultant ou membre d'un conseil scientifique
Basiléa, The Medicines company, Janssen & Janssen, AstraZeneca, Astellas, OUI NON
-  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
AstraZeneca, Astellas, Novartis OUI NON
-  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
MSD, Pfizer, Janssen & Janssen, AstraZeneca, Astellas, OUI NON
-  Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique OUI NON

Traitement des infections non graves à *S. aureus*

- **Correction des facteurs favorisants**
 - Drainage abcès
 - Soins locaux
 - Hygiène
 - Contrôle diabète
 - Ablation voies veineuses, sonde urinaire
 - Kinésithérapie respiratoire

- **Suffit souvent => l'apprentissage de la non-prescription**

Methicillin-Resistant *S. aureus* Infections among Patients in the Emergency Department



- **Etude « pivot » de la prise de conscience du raz-de-marée des SARM communautaires aux USA**
 - Août 2004, 11 services d'urgences de CHU
 - **422 patients** avec infections purulentes peau & tissus mous
 - 81% abcès / 11% plaies infectées / 8% cellulites
 - **59% SARM (dont 97% = clone USA300)**
- **Prise en charge de ces infections à SARM 'inattendu'**
 - Drainage + traitement ATB (bêta-lactamine, 2/3 des cas)



A la visite de suivi (J15-J21) : **96% d'évolution favorable**

Q1. Quelle antibiothérapie P.O. pour une infection cutanée non grave à SAMS avec indication ATB ?

(abcès drainé + dermo-hypodermite, 7 x 6 cm)

1. oxacilline
2. amoxicilline-acide clavulanique
3. doxycycline
4. clindamycine
5. triméthoprime-sulfaméthoxazole
6. ofloxacine



Q1. Quelle antibiothérapie P.O. pour une infection cutanée non grave à SAMS avec indication ATB ?

(abcès drainé + dermo-hypodermite, 7 x 6 cm)

1. oxacilline
- 2. amoxicilline-acide clavulanique**
- 3. doxycycline**
- 4. clindamycine**
- 5. triméthoprime-sulfaméthoxazole**
6. ofloxacine



Q2. Quelle antibiothérapie P.O. pour une infection urinaire fébrile à SARM ?

1. cloxacilline
2. acide fusidique
3. doxycycline
4. clindamycine
5. triméthoprime-sulfaméthoxazole
6. ofloxacine

Q2. Quelle antibiothérapie P.O. pour une infection urinaire fébrile à SARM ?

1. cloxacilline
2. acide fusidique
3. doxycycline
4. clindamycine
5. triméthoprim-sulfaméthoxazole
6. ofloxacine

ATB des infections non graves

□ Selon antibiogramme

□ Prévisible pour les SARM

□ Souche épidémique nosocomiale France

□ FQ-R

□ reste sensible à TMP-SMZ, RMP, genta, ac. fusi

□ SARM-communautaires

□ USA300: S à FQ, TPM-SMZ, doxy, RMP, ac. fusi

□ ST80: S à FQ, TPM-SMZ, RMP, ac. fusi (pas doxy)

□ Moins prévisible pour les SAMS (souvent FQ-S)

□ Imprévisible pour les staphylocoques coagulase nég.

ATB des infections non graves

□ **Multiples options *per os***

- **Pénicilline M ou amoxicilline-acide clavulanique**
 - Pas d'oxacilline per os (biodisponibilité mauvaise)
 - Cloxacilline per os: seulement si superficielle pas grave

- **Pristinamycine (peaux et tissus mous)**

- **Clindamycine (300 mg x 4/j)**

- **Fluoroquinolones (tous sites)**

- **Cotrimoxazole (infections urinaires, respiratoires, cutanées)**

- **Doxycycline (infections cutanées, urinaires, respiratoires)**

- **Linézolide (infections cutanées, respiratoires, osseuses)**

Infections graves à SAMS (1)

- **Oxacilline** (Bristopen) ou **cloxacilline** (Orbénine)
 - Arguments PK/PD pour privilégier la **cloxacilline** IV également

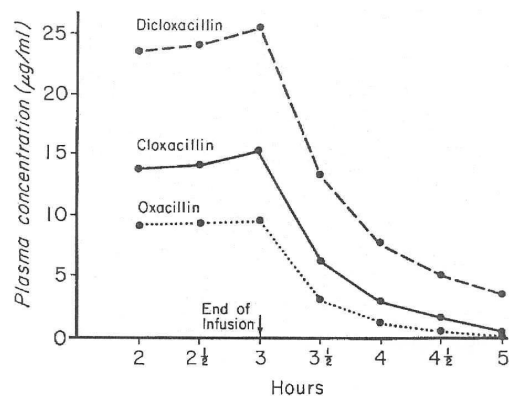
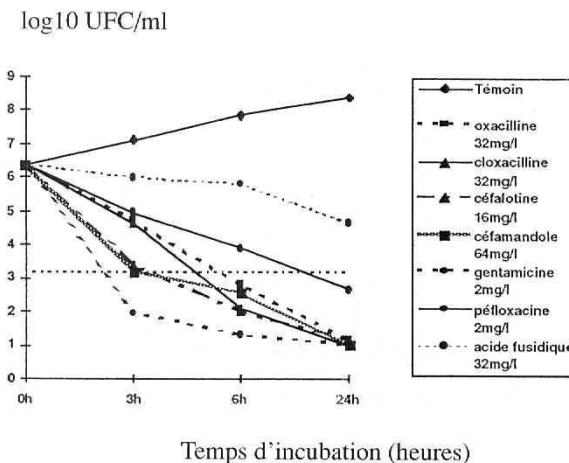


Fig 2.—Average plasma concentrations of the three antibiotics in volunteers receiving 0.25 gm hourly for three hours in intravenous infusions.



- **Sauf localisations cérébro-méningées ?**
 - Diffusion oxacilline 5-20% / cloxacilline: pas de données
- **Mais index thérapeutique 'miraculeux'**
 - À 150 mg/kg/j, cc sériques résiduelles 'moyennes' > 100 x CMI



Infections graves à SAMS (2)

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

- **Combinaison avec la Rifampicine ?**

- Attention: **interactions** + tolérance
 - Intérêt probable pour l'**éradication des bactéries sur matériel**
 - 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

- **Néphrotoxicité** significative même si durée brève

Cosgrove et al. Clin Infect Dis 2009

1. Antibiothérapie **initiale**

- Délai d'introduction d'un agent actif *in vitro* (48 h)
- Bêta-lactamines > vancomycine si SAMS
- Péni M ou céfazoline > BL + inhibiteur ou céfotaxime/ceftriaxone

2. Eradication de la source / foyer(s) secondaire(s)

- Cathéter si responsable
- Traitement chirurgical

3. Divers

- Durée bactériémie
- Avis spécialisé: les référents !

NB: Impact sur mortalité démontré dans études **observationnelles (biais)**

Are all beta-lactams similarly effective in the treatment of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteraemia?

M. Paul^{1,2}, N. Zemer-Wassercug¹, O. Talker¹, Y. Lishtzinsky¹, B. Lev³, Z. Samra^{3,2}, L. Leibovici^{4,2} and J. Bishara^{1,2}

TABLE 2. Multivariable logistic regression analysis for 30-day mortality: empirical antibiotic treatment^a

Variable ^b	OR, 95% CI <i>n</i> = 541 patients, deaths = 202	p-value
Empirical antibiotic treatment		
Oxacillin/cefazolin	Reference	
Cefuroxime	1.98 (0.98–4.01)	0.058
Ceftriaxone/cefotaxime	2.24 (1.23–4.08)	0.008
Beta-lactam-beta-lactamase	2.68 (1.23–5.85)	0.013

Impact of an Evidence-Based Bundle Intervention in the Quality-of-Care Management and Outcome of *Staphylococcus aureus* Bacteremia

Luis E. López-Cortés,^{1,a} María Dolores del Toro,^{1,2} Juan Gálvez-Acebal,^{1,2} Elena Bereciartua-Bastarrica,³ María Carmen Fariñas,⁴ Mercedes Sanz-Franco,⁵ Clara Natera,⁶ Juan E. Corzo,⁷ José Manuel Lomas,⁸ Juan Pasquau,⁹ Alfonso del Arco,¹⁰ María Paz Martínez,¹¹ Alberto Romero,¹² Miguel A. Muniain,^{1,2,14} Marina de Cueto,^{1,2} Álvaro Pascual,^{1,2,13} and Jesús Rodríguez-Baño;^{1,2,14} for the REIPI/SAB group^b



Méthodes

- Définition de **critères de qualité de prise en charge (littérature)**

1. associés au **pronostic**
2. **modifiables**

- **Intervention**

1. **formation des prescripteurs** (12 CHU/CHG) sur ces 6 critères
2. **visite systématique infectiologues** si hémocultures isole '*S. aureus*'

- **Mesure 'avant-après'**

1. **indicateurs** de qualité de prise en charge
2. **survie** (J14, J30)

Lopez-Cortés L et al. Clin Infect Dis 2013

Critères de qualité de la prise en charge:

1. antibiothérapie

Early use of intravenous cloxacillin for MSSA as definitive therapy

Definitive therapy with intravenous cloxacillin (at least 2 g every 6 h or adjusted based on renal function in renal failure) in cases of methicillin-susceptible strains (allergic patients excluded). Treatment should be started within the first 24 h after methicillin sensitivity was available. For hemodialysis patients, cefazolin 2 g after each hemodialysis session was acceptable

Critères de qualité de la prise en charge:

1. antibiothérapie

Early use of intravenous cloxacillin for MSSA as definitive therapy

Definitive therapy with intravenous cloxacillin (at least 2 g every 6 h or adjusted based on renal function in renal failure) in cases of methicillin-susceptible strains (allergic patients excluded). Treatment should be started within the first 24 h after methicillin sensitivity was available. For hemodialysis patients, cefazolin 2 g after each hemodialysis session was acceptable

Adjustment of vancomycin dose according to trough levels

Measurement of trough levels of vancomycin in patients treated for at least 3 d with this antibiotic and adjustment of dose in order to achieve plasma trough levels between 15 and 20 mg/L in survivors

Critères de qualité de la prise en charge:

1. antibiothérapie

Early use of intravenous cloxacillin for MSSA as definitive therapy

Definitive therapy with intravenous cloxacillin (at least 2 g every 6 h or adjusted based on renal function in renal failure) in cases of methicillin-susceptible strains (allergic patients excluded). Treatment should be started within the first 24 h after methicillin sensitivity was available. For hemodialysis patients, cefazolin 2 g after each hemodialysis session was acceptable

Adjustment of vancomycin dose according to trough levels

Measurement of trough levels of vancomycin in patients treated for at least 3 d with this antibiotic and adjustment of dose in order to achieve plasma trough levels between 15 and 20 mg/L in survivors

Treatment duration according to the complexity of infection

Duration of antimicrobial therapy of at least 14 d for uncomplicated bacteremia and 28 d for complicated bacteremia. Sequential oral treatment with fluoroquinolone plus rifampin, trimethoprim-sulfamethoxazole, or linezolid was considered accepted in selected cases

Critères de qualité de la prise en charge:

2. autres mesures

Quality-of-Care Indicator	Definition
Follow-up blood cultures	Performance of control blood cultures 48–96 h after antimicrobial therapy was started regardless of clinical evolution

Critères de qualité de la prise en charge: 2. autres mesures

Quality-of-Care Indicator	Definition
Follow-up blood cultures	Performance of control blood cultures 48–96 h after antimicrobial therapy was started regardless of clinical evolution
Early source control	Removal of nonpermanent vascular catheter whenever the catheter was suspected or confirmed as the source of SAB, or drainage of an abscess in <72 h

Critères de qualité de la prise en charge: 2. autres mesures

Quality-of-Care Indicator	Definition
Follow-up blood cultures	Performance of control blood cultures 48–96 h after antimicrobial therapy was started regardless of clinical evolution
Early source control	Removal of nonpermanent vascular catheter whenever the catheter was suspected or confirmed as the source of SAB, or drainage of an abscess in <72 h
Echocardiography in patients with clinical indications	Performance of echocardiography in patients with complicated bacteremia (see definition in Methods) or predisposing conditions for endocarditis

‘Bactériémie compliquée’: endocardite, foyers infectieux ‘métastatiques’, hémoc + après 72 h ATB efficace *in vitro*, matériel endovasculaire maintenu

Table 4. Adherence to Quality-of-Care Indicators

Quality-of-Care Indicator	Preintervention Period	Intervention Period
Follow-up blood culture	131/214 (61.2)	159/198 (80.3)
Source control	86/122 (70.2)	105/115 (91.3)
Echocardiography	76/144 (52.8)	74/101 (73.3)
Early cloxacillin in MSSA	120/211 (56.9)	124/174 (71.3)
Vancomycin dosing	23/49 (46.9)	30/54 (55.6)
Treatment duration	151/207 (72.9)	161/189 (85.2)

Table 7. Multivariate Analyses of Variables Associated With 14- and 30-Day Mortality Among Patients With *Staphylococcus aureus* Bacteremia

Variables	OR (95% CI)	P Value
14-day mortality		
Age >60 y	2.97 (1.51–5.87)	.002
Pitt score >2	3.04 (1.74–5.33)	<.001
High-risk source ^a	2.80 (1.32–5.92)	.007
Intervention	0.49 (.28–.87)	.016
30-day mortality		
Age >60 y	3.48 (1.89–6.41)	<.001
Pitt score >2	2.34 (1.40–3.92)	.001
High-risk source ^a	3.11 (1.54–6.26)	.001
Intervention	0.59 (.36–.97)	.04

Pitt score = score gravité adapté aux bactériémies

^aHigh-risk source includes endovascular sources different than catheter, endocarditis, nervous central system infections, intra-abdominal infections,



Quels anti-SARM pour le traitement
des infections graves ?

Vancomycine – bactéricidie lente

■ *In vitro*

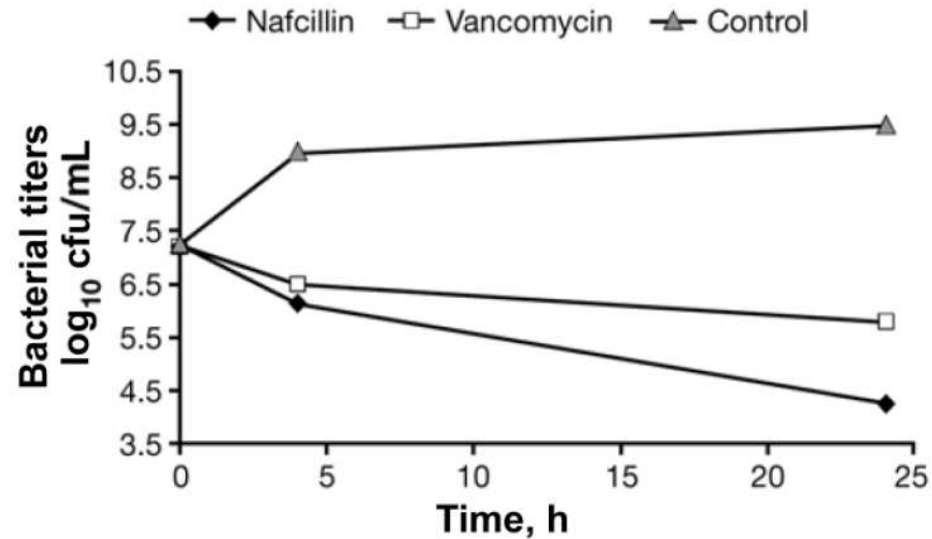


Figure 1. Time-kill curves for methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, comparing nafcillin with vancomycin at 4 times the MIC. cfu, colony-forming units. Adapted from Small and Chambers [5].

■ Etudes cliniques

- **Durée médiane bactériémie = 2 j si SAMS/oxacilline**
- 5 j SAMS/vanco, 7 j SARM/vanco, 9 j SARM/vanco+RMP

Vancomycine – corrélations CMI/efficacité

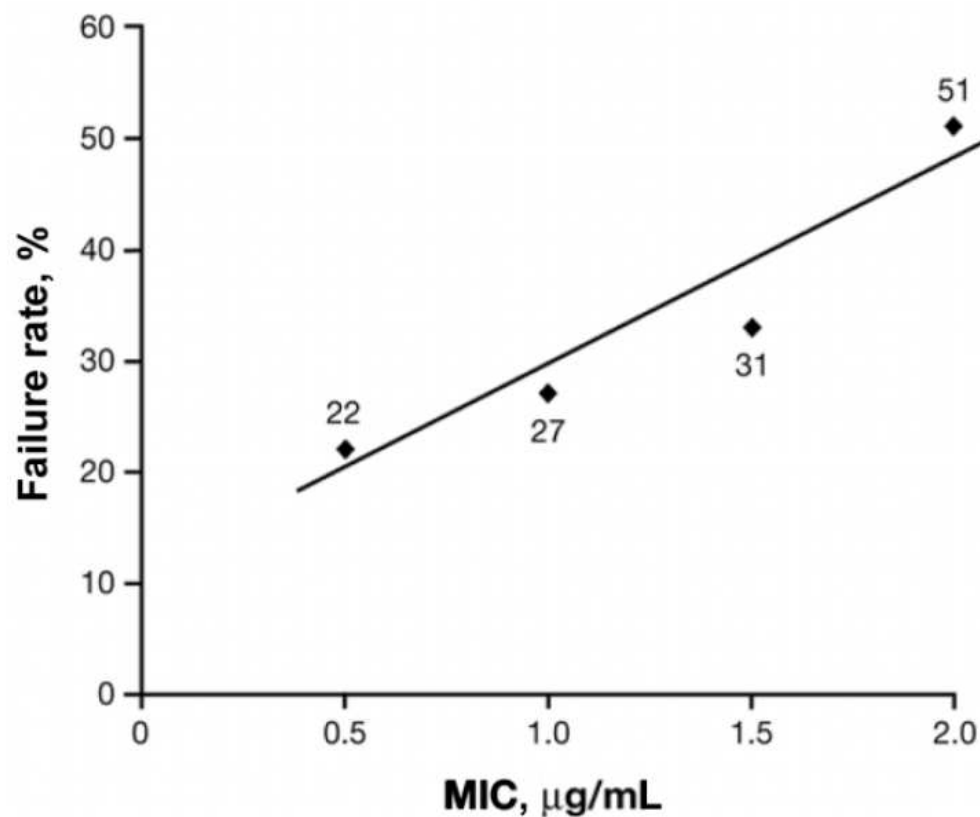


Figure 2. Relationship of MIC to vancomycin treatment failure in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. Data points denote the percentage of patients for whom treatment failed. Adapted from Moise-Broder et al. [13].

Vancomycine – cibles PK/PD Monte Carlo

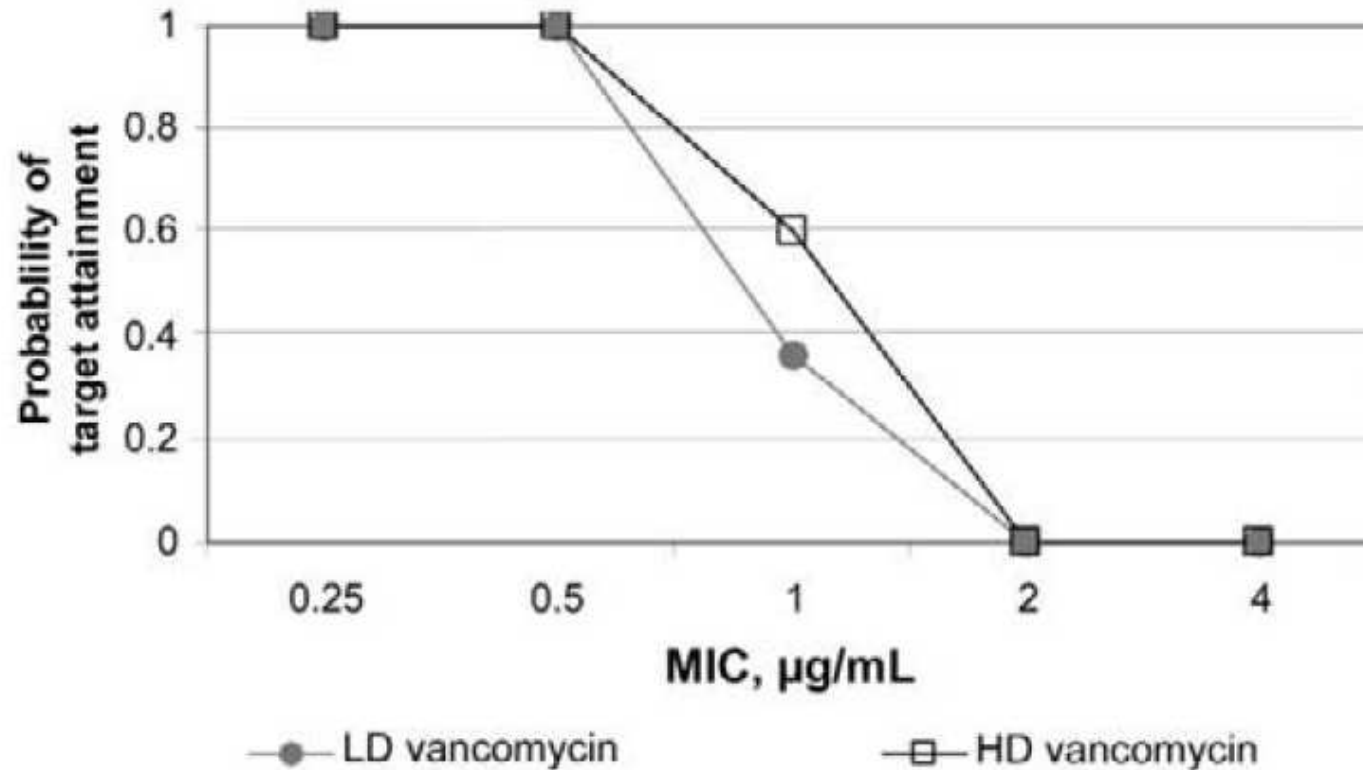


Figure 2. Probability of achieving a ratio of the area under the curve to the MIC of >400 for high-dose (HD) vancomycin treatment (trough concentration, >15 $\mu\text{g/mL}$) and low-dose (LD) vancomycin treatment (trough concentration, ≤ 15 $\mu\text{g/mL}$). Adapted from Jeffres et al. [23].



Vanco/infections graves – mode d'emploi

- **Pas de souci si CMI < 1**
- **Si CMI = 1**
 - Dose de charge 15-25 mg/kg (max = 1 g sur 1 h)
 - IVSE 40 mg/kg/j => concentration équilibre 25-30 mg/L
- **Si CMI \geq 1.5: Trouver autre chose ?**
 - **Pneumopathie = linézolide**
 - **Bactériémie, endocardite = daptomycine**
 - Fortes doses (10 mg/kg/j) + vérifier CMI daptomycine
 - En association dans situations difficiles (RMP, genta, péni M ?)
 - **Monitorer de près**
 - Clinique, négativation hémoculture
 - **Chirurgie 'facile'**
 - **Alternatives: céphalosporines anti-SARM (cefaroline)**

Les remplaçants de la vanco



Les anciens 'anti-SARM' (1)

■ cotrimoxazole

- Bactériostatique
- efficacité moindre si inoculum élevé
- 2 études randomisées => **inférieur à la vancomycine**
 - 101 patients inclus (dont 65 bactériémiques, 47 SARM)
 - **Guérison 57/58 (vanco) vs 37/43 (TMP-SMZ) – $P=0,02$**
 - **Durée moyenne bactériémie 4,3 jours (vanco) vs 6,7 j (TMP-SMZ)**

Markowitz et al. Annals Intern Med 1982

Paul M et al. BMJ 2015

■ clindamycine

- Bactériostatique sur les SARM
- données cliniques (monothérapie)
 - **risque élevé d'échec/rechute dans infections graves**
 - **émergence résistance** dans une étude randomisée

Watanakunakorn et al. Am J Med 1976

Les anciens 'anti-SARM' (2)

■ fosfomycine

- > 40 ans d'existence
- France, Allemagne, Espagne, Japon
- Bonne réputation, mais...
- **Données cliniques 'absentes'**
 - 12 études cliniques publiées, dont 7 françaises
 - Nombre maximum de patients/étude = 19
 - Total patients = 57, dont 53 (93%) en association
 - Efficacité sur SARM = 28/29 guérisons (97%)

Review

Expert Opinion

1. Introduction
2. Literature search
3. *In vitro* data
4. Animal data
5. Clinical data
6. Evaluation of the available evidence
7. Conclusion
8. Expert opinion

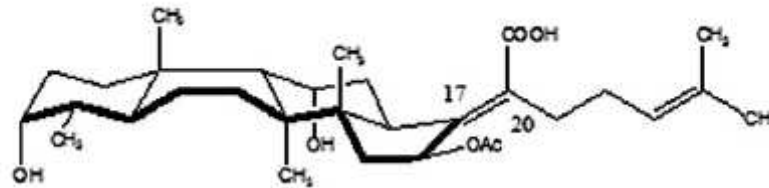
Fosfomycin for the treatment of infections caused by Gram-positive cocci with advanced antimicrobial drug resistance: a review of microbiological, animal and clinical studies

Matthew E Falagas[†], Nikos Roussos, Ioannis D Gkegkes, Petros I Rafailidis & Drosos E Karageorgopoulos

[†]Alfa Institute of Biomedical Sciences (AIBS), Athens, Greece

Falagas et al. Expert Opinion Investig Drugs 2009

acide fusidique

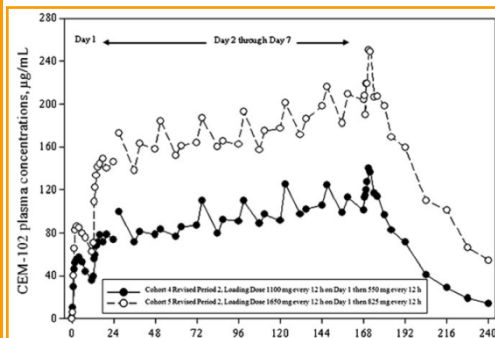


- **Large expérience outre-USA**

- Traitement infections *S. aureus* ou streptocoque A, **500 mg x 3/j PO**
- **Toujours en association (risque sélection résistances)**
- Emergence résistances si **utilisation intensive en topique**

- **Offensive commercialisation US, 2011**

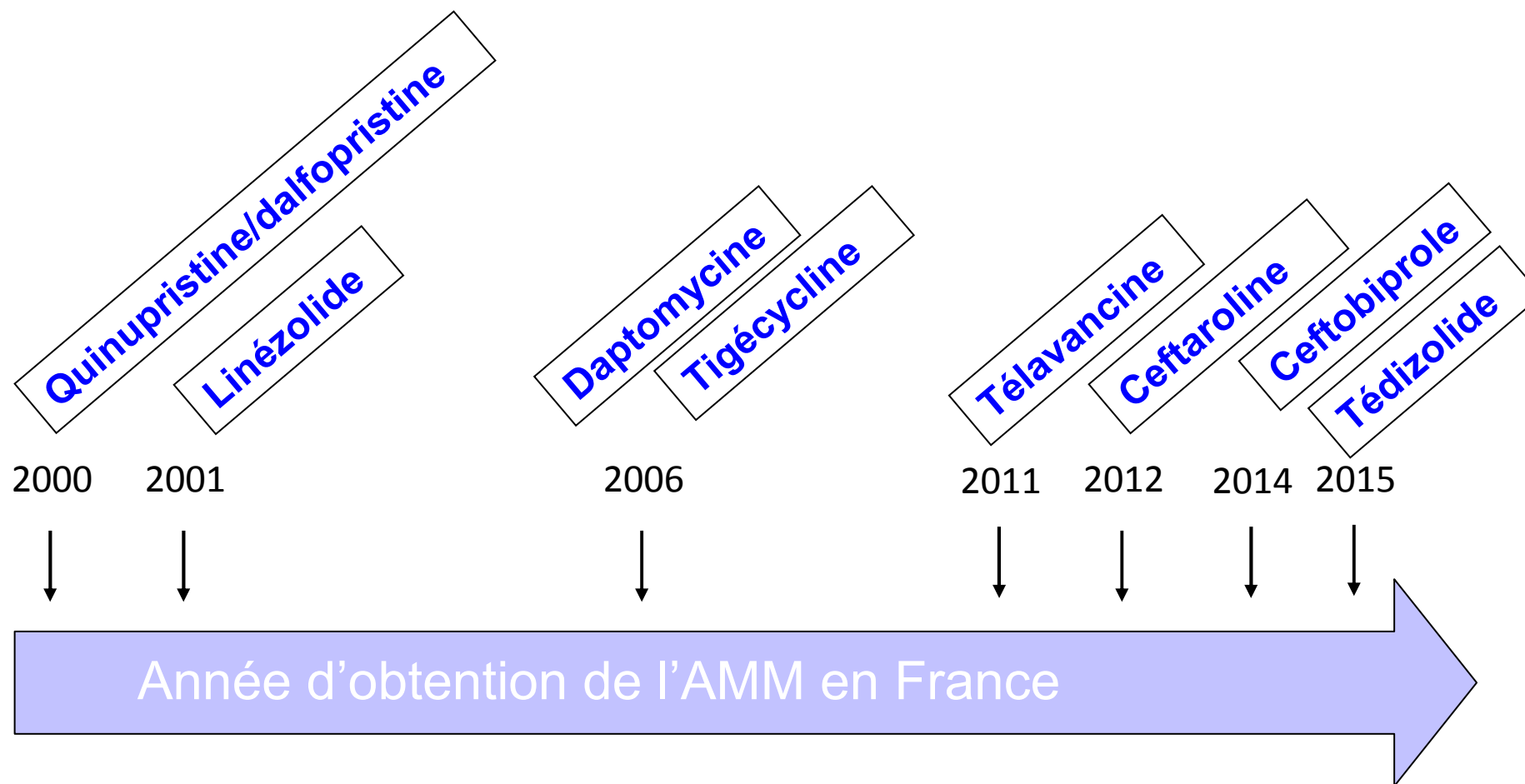
- Nouveau concept: **monothérapie avec dose de charge**, (1 500 mg X 2 à J1, puis 600 mg x 2/j, 10 à 14 j)
 - **Rationnel:** risque sélection résistance 10^{-6} si cc = 2 x CMI; 10^{-11} si 15-30 mg/L
- **Etude double aveugle phase II (198 patients) vs. linézolide** dans infections aiguës bactériennes peau et structures cutanées (ABSSI)²



¹ Fernandes P, Clin Infect Dis 2011

² Carl Craft J, Clin Infect Dis 2011

Les anti-SARM du XXIème siècle



'annoncées': télavancine, dalbavancine, oritavancine



Les anti-SARM du XXIème siècle

- Synergistine injectable: quinupristine/dalfopristine (2000)
- Oxazolidinones: linézolide (2001), tédizolide (2015)
- Lipopeptide: daptomycine (2006)
- Glycylcycline: tigécycline (2006)
- Céphalosporines anti-SARM: ceftaroline (2012), ceftobiprole (2014)
- Lipoglycopeptides: télavancine, dalbavancine, oritavancine

Les anti-SARM du XXIème siècle

- Synergistine injectable: quinupristine/dalfopristine (2000)
- Oxazolidinones: linézolide (2001), tédizolide (2015)
- Lipopeptide: daptomycine (2006)
- Glycylcycline: tigécycline (2006)
- Céphalosporines anti-SARM: ceftaroline (2012), ceftobiprole (2015)
- Lipoglycopeptides: télavancine, da



Alerte FDA & ANSM 2011:
Surmortalité dans les études
randomisées
=> n'utiliser tigécycline qu'en
l'absence d'alternative

Les anti-SARM du XXIème siècle

- Synergistine injectable: quinupristine/dalfopristine (2000)
- Oxazolidinones: linézolide (2001), tédizolide (2015)
- Lipopeptide: daptomycine (2006)
- Glycylcycline: tigécycline (2006)
- Céphalosporines anti-SARM: ceftaroline (2012), ceftobiprole (2014)
- **N'est plus disponible** **avacincine**, dalbavancine, oritavancine
Pas d'indication évidente /
complexité d'administration (KTc)
=> Production interrompue

Les anti-SARM du XXIème siècle

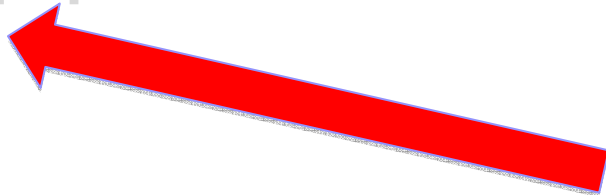
- Synergistine injectable: quinupristine/dalfopristine (2000)
- Oxazolidinones: linézolide (2001), tédizolide
- Lipopeptide: daptomycine (2006)
- Glycylcycline: tigécycline (2006)
- Céphalosporines anti-SARM: ceftaroline (2012), ceftobiprole (2014)
- Lipoglycopeptides: télavancine, c

Pas disponibles (pour l'instant)

- 'super-vancomycine'
- pharmacologie intéressante (une seule perfusion par semaine suffit pour oritavancine et dalba)

Mais

- pas d'innovation majeure
- quid si intolérance ?



Q3. Quelle antibiothérapie pour une pneumopathie à SARM ?

1. acide fusidique
2. daptomycine
3. doxycycline
4. clindamycine
5. triméthoprime-sulfaméthoxazole
6. linézolide

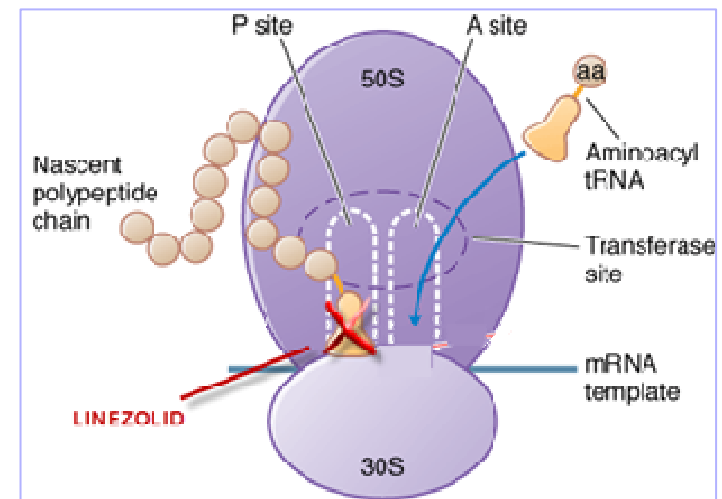
Q3. Quelle antibiothérapie pour une pneumopathie à SARM ?

1. acide fusidique
2. daptomycine
3. doxycycline
4. clindamycine
5. triméthoprime-sulfaméthoxazole
6. **linézolide**

Le linézolide

■ Inhibiteur synthèse protéique

- Excellente diffusion (dont os)
- Très bien absorbé (=> per os)
- Bactériostatique
- Nouvelle classe, nouvelle cible**
- ⇒ Faible risque de résistance croisée

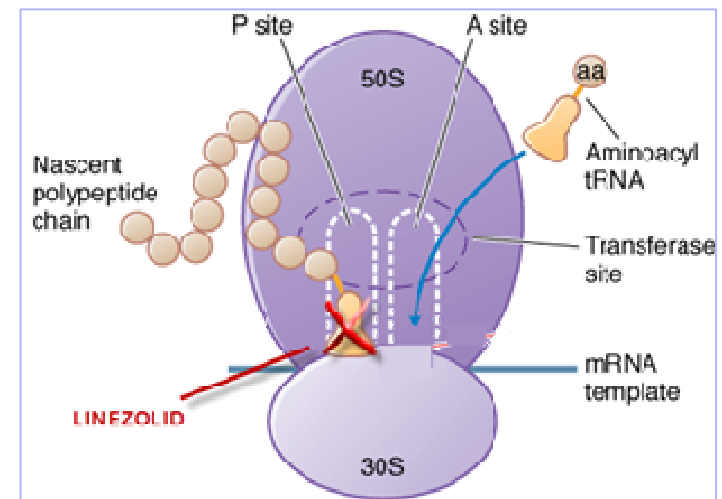


www.antibiotics-info.org

Le linézolide

■ Inhibiteur synthèse protéique

- Fixation ribosome sous-unité 50S
- Excellente diffusion (dont l'os)
- Très bien absorbé (=> per os)
- **Bactériostatique**
- **Nouvelle classe, nouvelle cible**
- ⇒ Faible risque de résistance croisée



www.antibiotics-info.org

■ Quelques défauts

- **Coût (60 € le comprimé jusqu'en 2015)**
- **Tolérance mauvaise au delà de 4 semaines**
 - Toxicité hémato
 - Neuropathie périphérique
- **Pas bon si bactériémie 'active'**



Actualités 2016

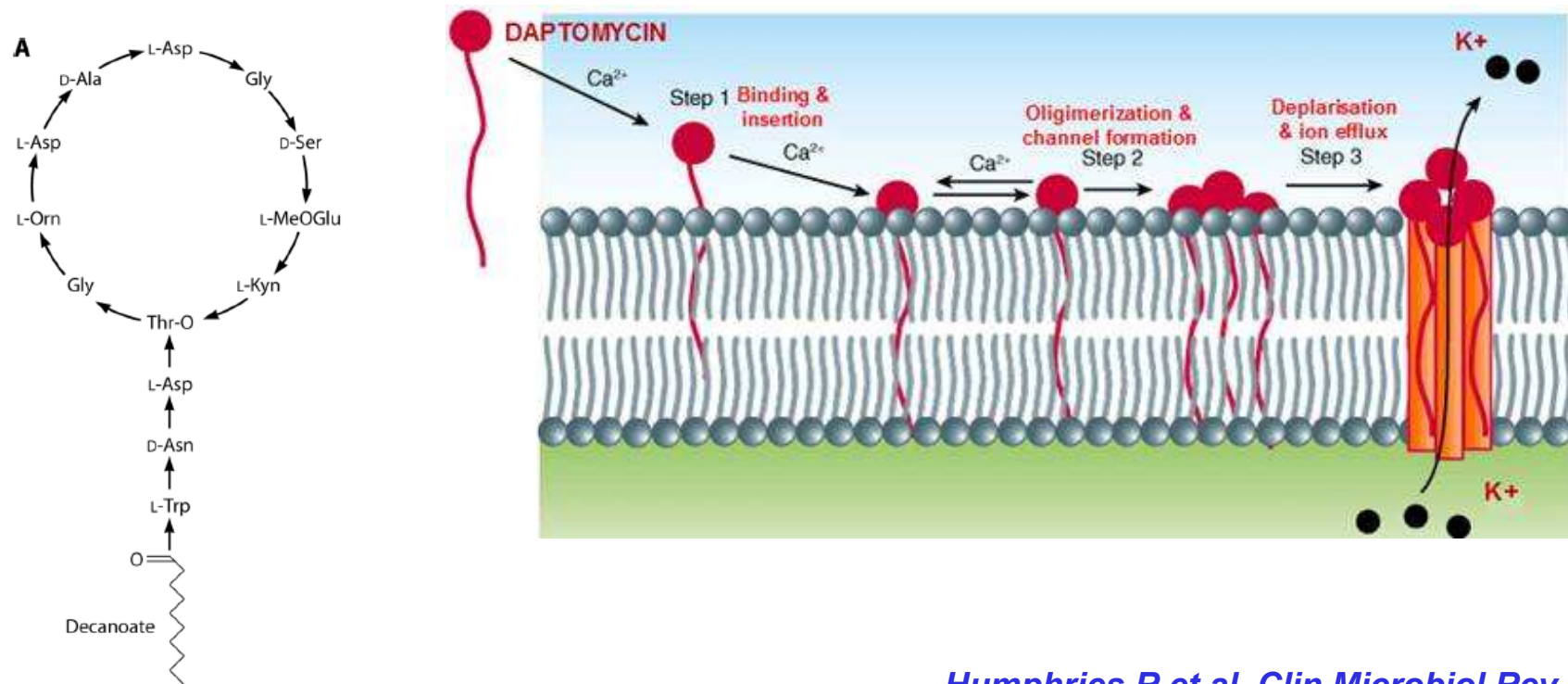
■ **Sortie d'un concurrent: tédizolide**

- Mêmes caractéristiques PK/PD
- Semble mieux toléré (étude infections cutanées)
- Une prise par jour, traitement raccourci
- A fait baisser le prix du linézolide (**généralisable => 6 €**)

Daptomycin

■ Lipopeptide cyclique

- Molécule anionique, 13 AA
- Produite par *Streptomyces roseosporus*
- Fixation sur la membrane bactérienne (phosphatidylglycérol ?)
- Bactéricidie rapide, effet post-antibiotique (6 h), nouvelle classe





Daptomycine, mode d'emploi

- **Uniquement IV, posologie plus élevée que l'AMM**
 - Au moins 8 mg/kg/j
- **Facile à administrer**
 - 1/j, peut passer sur 2 minutes
- **Pas rétrocédable**
 - Forcément hospitalier (y compris HAD)
- **Risque de rhabdomyolyse**
 - ⇒ Stop statines, et doser CPK 1/semaine
- **Inefficace si pneumopathie (destruction par surfactant)**
- **Vérifier CMI si infection grave (surtout si CMI vanco > 1)**

Résistances à la daptomycine

■ Existaient bien avant la daptomycine

- Grotte du Nouveau-Mexique, 4 millions d'années
 - Jamais visitée, 4 m sous terre
 - Présence de gènes de résistance à la dapto
- => **Produit de la compétition inter-bactéries ?**



Bhullar K et al. PLoS One 2012



Résistances à la daptomycine

■ Existaient bien avant la daptomycine

- Grotte du Nouveau-Mexique, 4 millions d'années
- Jamais visitée, 4 m sous terre
- Présence de gènes de résistance à la dapto
- ⇒ Produit de la compétition inter-bactéries ?

Bhullar K et al. PLoS One 2012

■ Emergence sous traitement documentée dès l'essai pivot bactériémies/endocardites

- 19 échecs microbiologiques (15,8% vs 9,6% comparateur)
- FDR d'échecs
 - Faible dose (6 mg/kg/j)
 - Foyer infectieux non drainé – KTc maintenu

Fowler VG et al. N Engl J Med 2006



Résistances à la daptomycine

■ Existaient bien avant la daptomycine

- Grotte du Nouveau-Mexique, 4 millions d'années
- Jamais visitée, 4 m sous terre
- Présence de gènes de résistance à la dapto
- ⇒ Produit de la compétition inter-bactéries ?

Bhullar K et al. PLoS One 2012

■ Emergence sous traitement documentée dès l'essai pivot bactériémies/endocardites

- 19 échecs microbiologiques (15,8% vs 9,6% comparateur)
- FDR
 - Faible dose (6 mg/kg/j)
 - Foyer infectieux non drainé – KTc maintenu

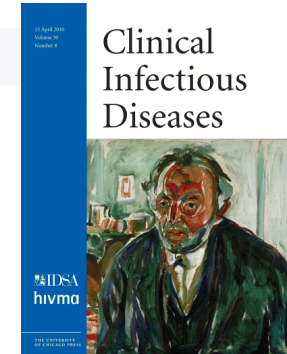
Fowler VG et al. N Engl J Med 2006

- Modèle **ostéite chronique sur prothèse du lapin**
- ⇒ Augmentations CMI dapto y compris dans le groupe contrôle

Mishra N et al. PLoS One 2013

Use of Antistaphylococcal β -Lactams to Increase Daptomycin Activity in Eradicating Persistent Bacteremia Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Role of Enhanced Daptomycin Binding

Abhay Dhand,¹ Arnold S. Bayer,^{3,4} Joseph Pogliano,⁵ Soo-Jin Yang,^{3,4} Michael Bolaris,³ Victor Nizet,⁵ Guiqing Wang,² and George Sakoulas^{1,5,6}

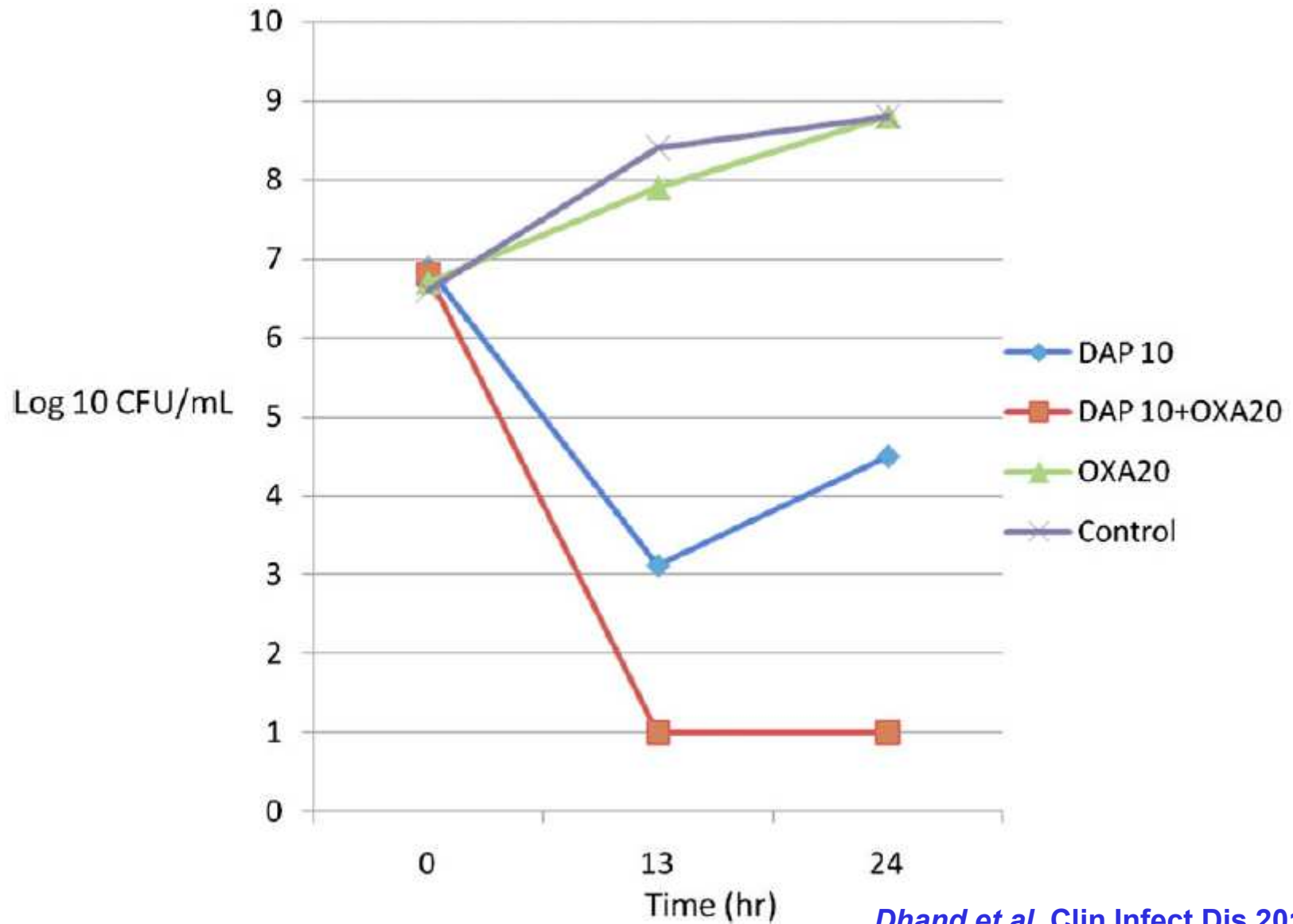


■ 7 patients ‘bactériémie SARM réfractaire’

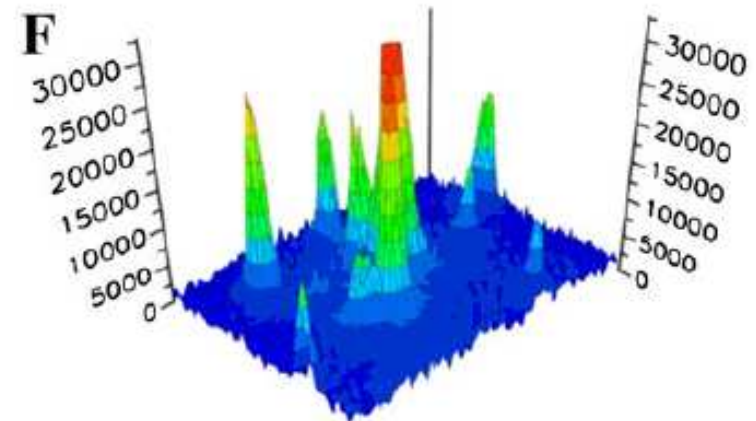
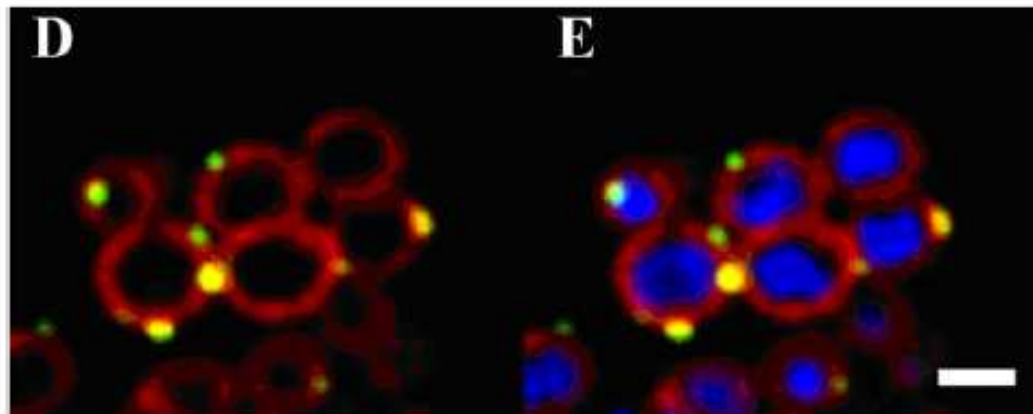
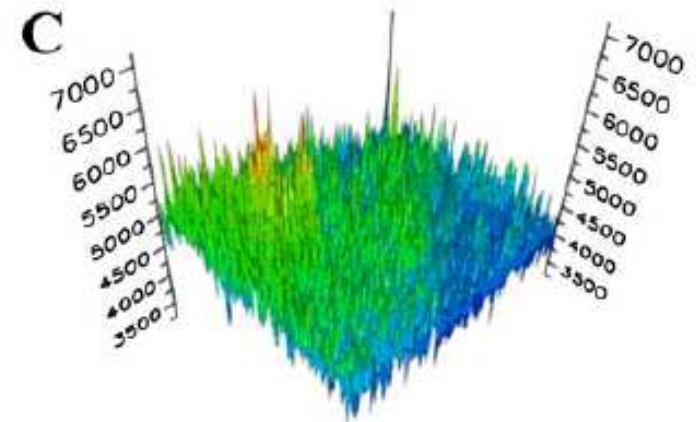
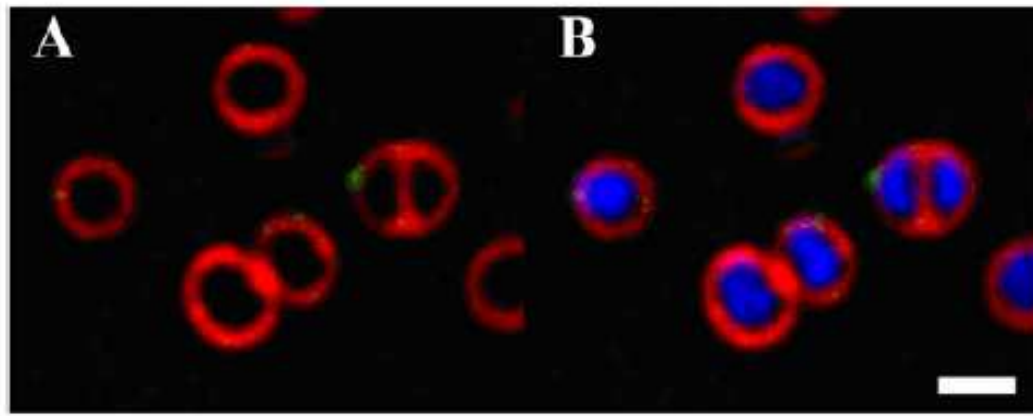
- 7 à 22 jours bactériémie sous vanco, avec associations et relais divers (gentamicine, rifampicine, daptomycine)
 - Pas de foyer persistant
 - CMI vanco et dapto restées < 1 (n=6)
 - Une souche => VISA (CMI vanco 3; dapto 2-4 mg/L)

Tous ont rapidement négativé HC sous dapto + pénicilline M

Courbe de bactéricidie



Mécanisme de la synergie dapto/péni M



Ceftaroline & ceftobiprole

- **Bêta-lactamines actives sur SARM**, seulement IV
- Toutes les **caractéristiques des céphalosporines injectables** (tolérance, PK/PD, efficacité endocardite lapin)
- Spectre ceftaroline = ceftriaxone + anti-SARM
- Spectre ceftobiprole plus large sur BGN (BLSE, une partie des *P. aeruginosa*)
- **Etudes cliniques** = peau & tissus mous; pneumopathies
- **Impact mineur sur microbiote** intestinal (volontaire sain)

Les lipoglycopeptides

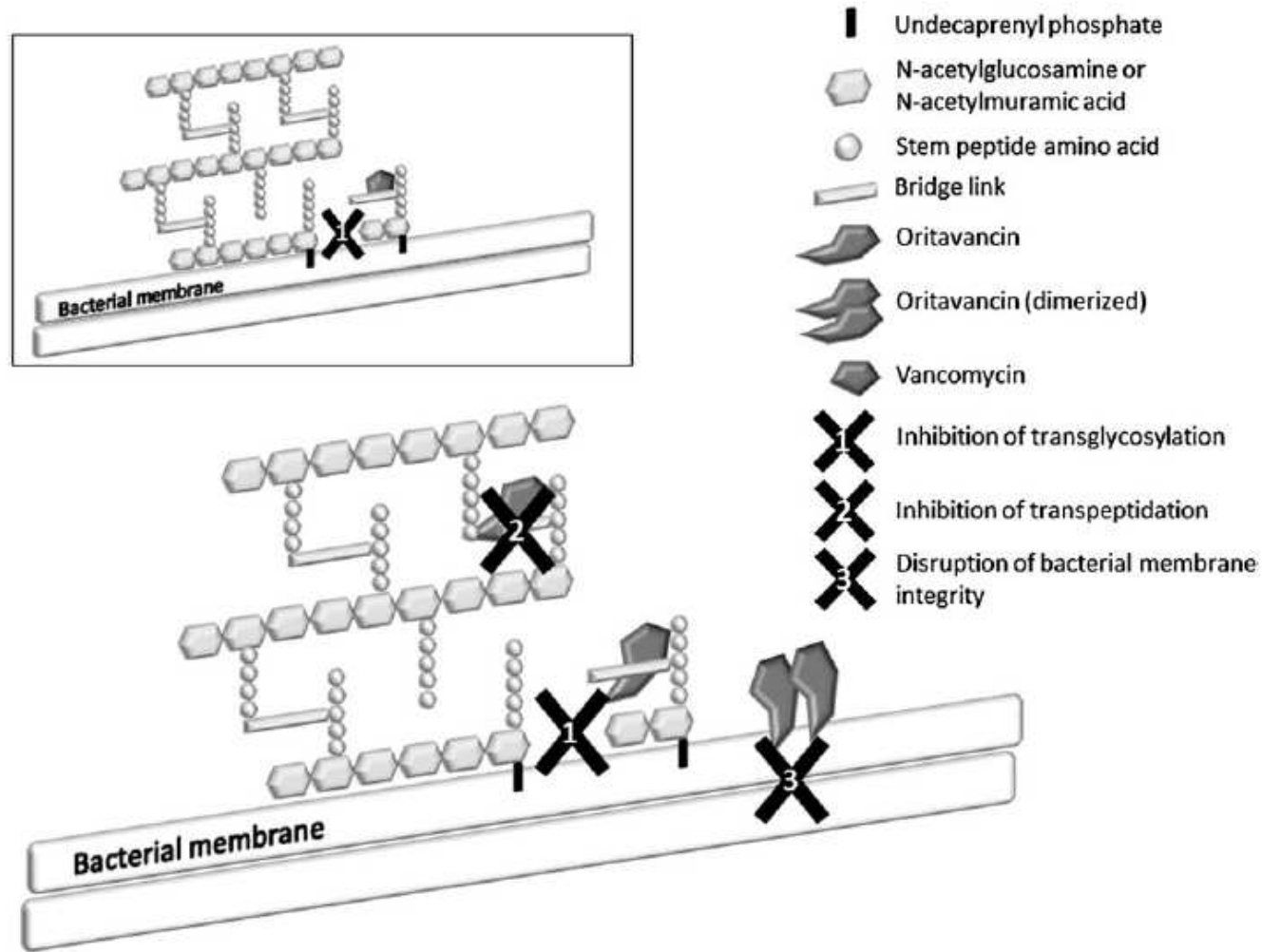
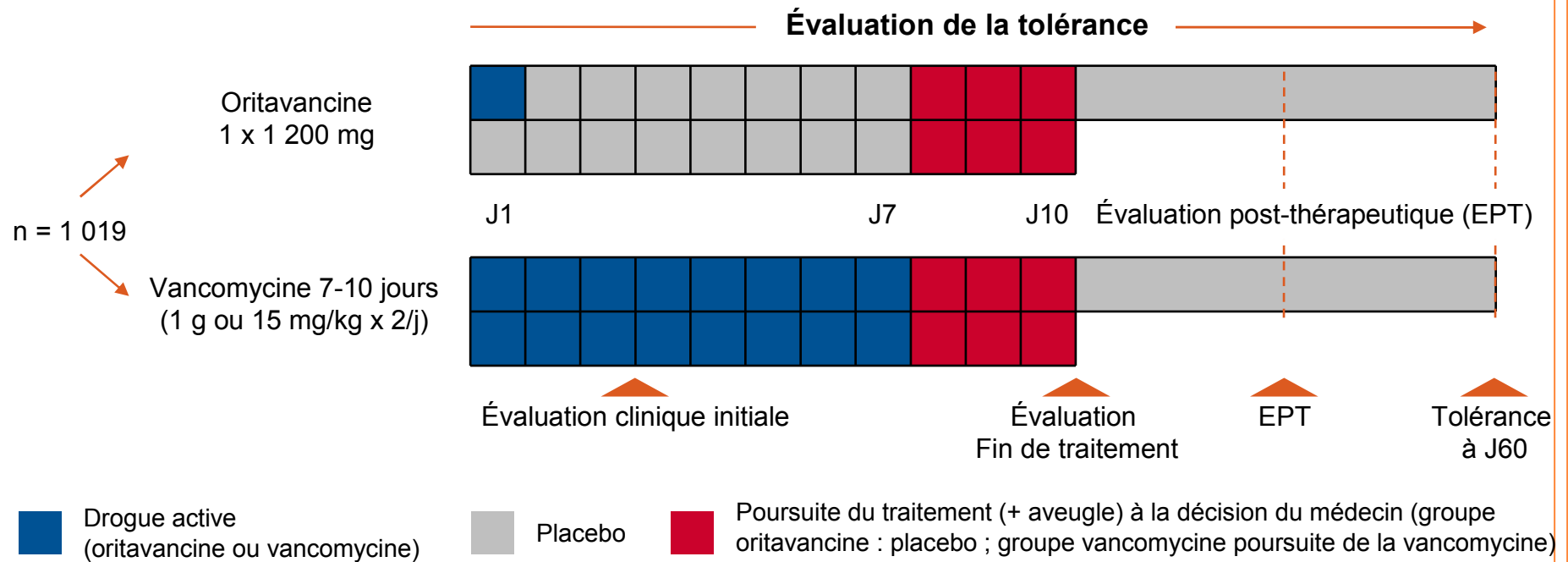


Figure 2. Proposed model depicting vancomycin and oritavancin mechanisms of action. Comparison of the single mechanism of action of vancomycin (inhibition of transglycosylation—mechanism 1) to the 3 different mechanisms of action of oritavancin (inhibition of transglycosylation—mechanism 1, inhibition of transpeptidation—mechanism 2, and disruption of bacterial membrane integrity—mechanism 3, depicting oritavancin dimers).

Lipoglycopeptide (1). Oritavancine

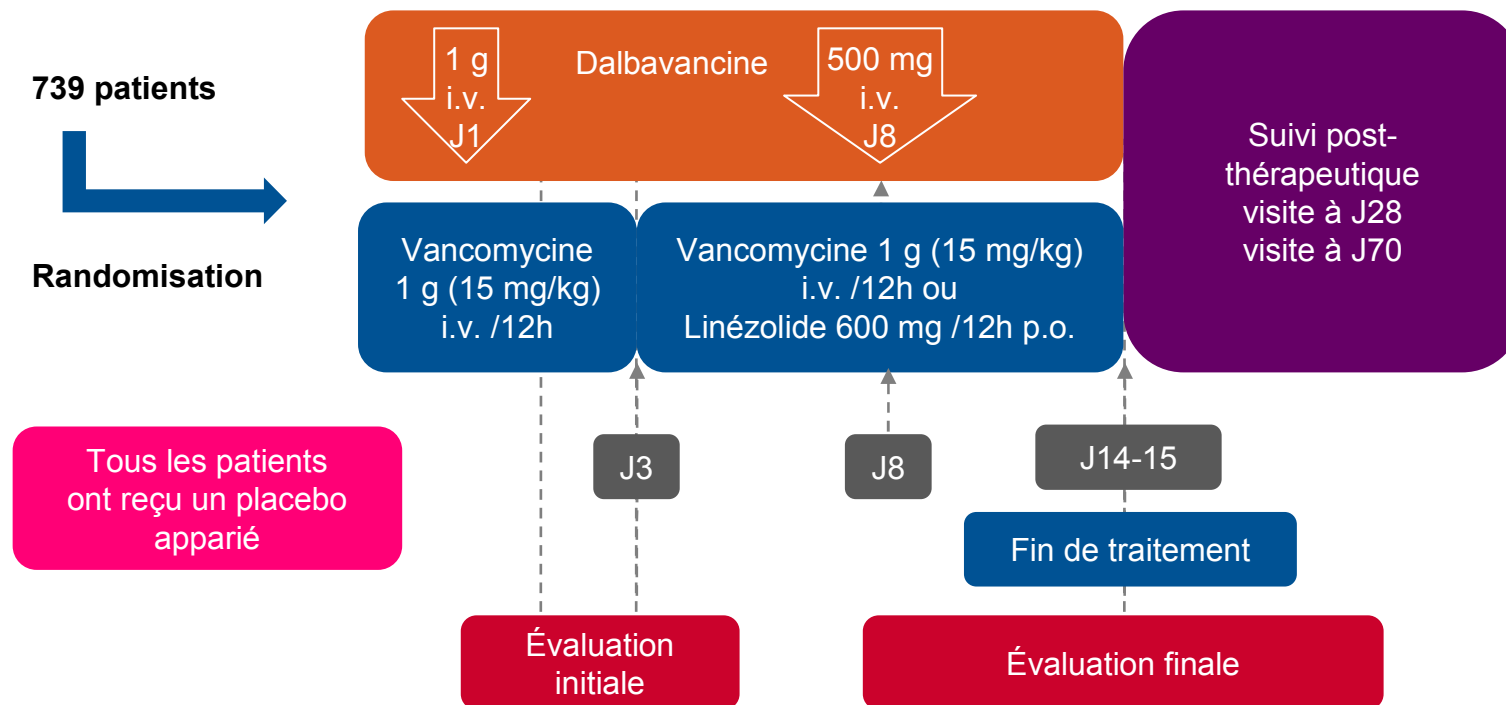
Étude SOLO

Étude de non-infériorité – Phase III, multicentrique



Lipoglycopeptide (2). Dalbavancine

Étude DISCOVER





Conclusion: traitement des SARM

■ **La longévité de la vancomycine (50 ans, déjà !)**

- Reste la référence
- Quasiment pas d'émergence de *S. aureus* résistant (n<20)

■ **Des 'préférences' (sans preuves)**

- Linézolide pour PAVM
- Daptomycine pour bactériémies/endocardites

■ **L'avenir**

- Une meilleure évaluation des **anti-SARM si infection grave**
- Les bêtalactamines anti-SARM
- Le tédizolide
- Les lipoglycopeptides

Questions ?

