

Actualités dans la prise en charge des bactériémies à *Staphylococcus aureus*

Vincent LE MOING, CHU de Montpellier

David LEBEAUX, HEGP

17^e

Journée des Référents en Antibiothérapie (des établissements de santé)



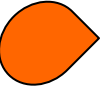
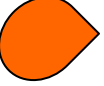
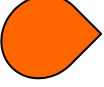

Organisme de Développement Professionnel Continu (ODPC)
spécialité en Infectiologie
21 rue Beaurepaire, 75019 Paris
Référencement ANDPC N°1468

Mercredi 15 juin 2022
PULLMAN BORDEAUX lac

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

Intervenant : Le Moing Vincent

Titre : Atelier BSA

-  Consultant ou membre d'un conseil scientifique **OUI**
-  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents **OUI**
-  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations **OUI**
-  Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique **NON**

17^e

Journée des Référents en Antibiothérapie (des établissements de santé)



Mercredi 15 juin 2022
PULLMAN BORDEAUX lac

Déclarations d'intérêts de 2016 à 2022 V LE MOING

- **Intérêts financiers : aucun**
- **Liens durables ou permanents : aucun**
- **Interventions ponctuelles : Giléad, Pfizer, Shionogi**
- **Intérêts indirects : aucun**

17^e Journée des Référents en Antibiothérapie (des établissements de santé)



Organisme de Développement Professionnel Continu (ODPC)
spécialisé en Infectiologie
21 rue Beaurepaire, 75010 Paris
Référencement ANDPC N°1468

PULLMAN BORDEAUX
lac

Déclarations d'intérêts de 2016 à 2022 : David Lebeaux

- **Intérêts financiers : aucun**
- **Liens durables ou permanents : aucun**
- **Interventions ponctuelles : orateur rémunéré GILEAD (Care XI meeting, 2018)**
- **Intérêts indirects : aucun**

Cas clinique n°1

Dr WALBURGER

- Patient de 69 ans, admis pour détresse respiratoire.
- Choc septique communautaire

Quand et comment chercher l'EI ?

- ATCD : cirrhose OH avec varice oesophagienne et thrombopénie, insuffisance cardiaque modérée à FE altérée, en ACFA, insuffisance rénale chronique sévère, COVID +
- DFG 34 ml /min ; CRP : 112 ; PCT 27ng/ml
- Mis sous amox/clav 1g/200mg IV , 2x/jour.

Quel traitement probabiliste ?

- Hémodoc + à *S. aureus* multi-S :
- ATB thérapie : cloxacilline IV 1.5g 4x/jour + levofloxacin 500 mg PO 2x/jour.

Place des combinaisons AB ?

- DC du patient à J18

Reste grave

Surreprésentation du SASM VS SARM (même en nosocomial)

	STAPHYLOCOCCUS AUREUS
Penicilline.	Resistant
Oxacilline	Sensible
Ceftaroline.	Sensible
Cefoxitine	Sensible
Levofloxacin.	Sensible a forte posologie
Kanamycine	Sensible
Tobramycine.	Sensible
Gentamicine.	Sensible
Vancomycine.	Sensible
Teicoplanine	Sensible
Erythromycine.	Resistant
Clindamycine	Sensible
Pristinamycine	Resistant
Quinupristine-Dalfopristine.	Sensible
Tetracycline	Sensible
Tigecycline.	Sensible
Mupirocine HL.	Sensible
Mupirocine	Sensible
Linezolid	Sensible
Fusidic Acid	Sensible
Fosfomycine.	Sensible
Daptomycine.	Sensible
Trimethoprim/sulfamethoxazole	Sensible
COMMENTAIRE :	Staphylocoque avec un phenotype MLS

Incidence des bactériémies à *S. aureus* au Danemark

Registre en population

2008-2015: incidence+ 48 %

Explications ??

Mortalité J30 24% stable

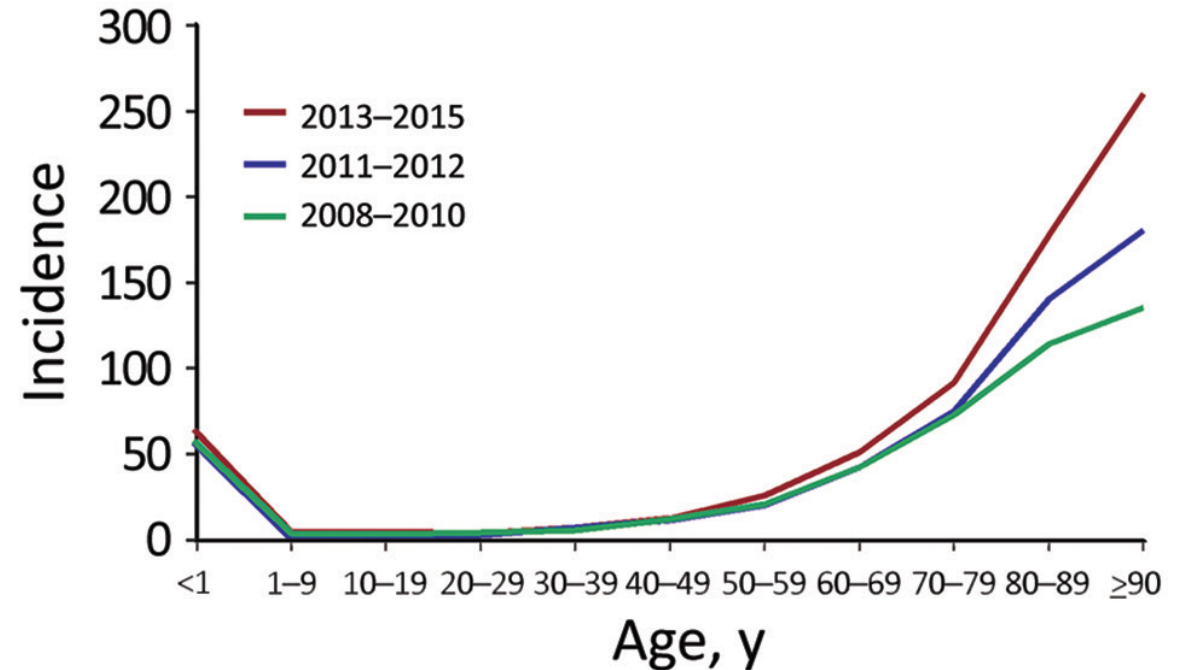
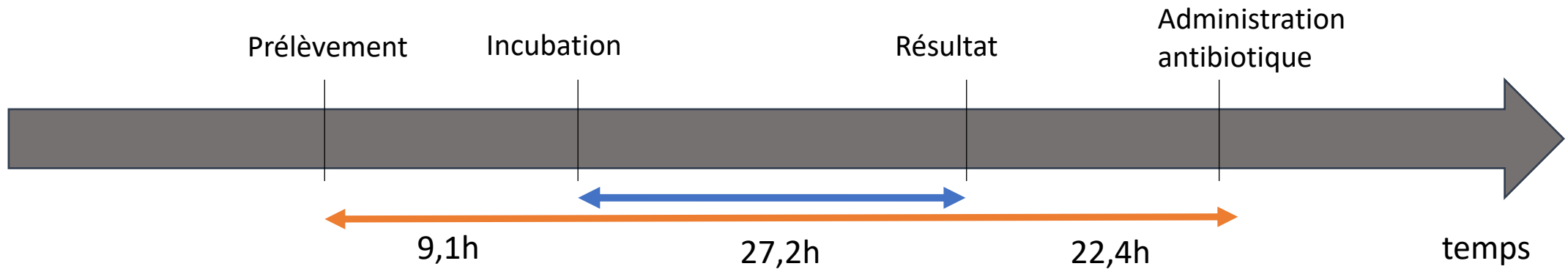


Figure 1. Temporal changes in *Staphylococcus aureus* bacteremia incidence (cases per 100,000 person-years), by age group and years, Denmark, 2008–2015.

Améliorer le diagnostic positif des
BSA



- Temps microbiologique \Leftrightarrow 46% du circuit complet
- Temps de prise en compte des résultats $>$ 1/3 du processus
- **Pré-analytique** organisé mais très dépendant des effectifs et donc des horaires des techniciens du laboratoire qui enregistrent les flacons.
- **Analytique** dépend du temps de la bactérie et de la technique (ici Maldi-Tof, ailleurs PCR) : recommandations de bonnes pratiques de laboratoire, optimisation du circuit du flacon au laboratoire, démarches qualité, nombreux protocoles de recherche déjà faits ou à venir.
- **Post-analytique** : grande hétérogénéité, temps perdu identifié, perspectives d'amélioration

Accélération du rendu des résultats des hémocultures

A-Méthode conventionnelle à J0 (jour où l'hémoculture se positive) :

1- Identification à partir du bouillon d'hémoc par Spectro de masse (MaldiTof), dans la journée :

- Avantage : orientation rapide pour le clinicien
- Inconvénient : aspect technique pour la labo : manipulation plus longue et plus consommatrice de temps technicien (difficile à mettre en oeuvre sur toutes les hémoc+)

2- L' AntibioGramme à partir du bouillon d'hémoculture (rendu le lendemain)

- 2-1 AntibioGramme en milieu gélosé (diffusion sur boite) : validé par le CA-SFM
- 2-2 Si AntibioGramme en milieu liquide (type VITEK) : non validé encore à ce jour mais excellente concordance pour les entérobactéries et les staphylocoques

B-Biologie Moléculaire à J0 (jour où l'hémoculture se positive) en 1 H avec 2 mn de temps technique:

- Triplex Staph : GenXpert (*S. aureus* VS SCN et méti-R VS méti-S)
- Approche syndromique : > 20 pathogènes parmi les plus fréquents (Gram+ , Gram- , Levures) = gènes de résistances (*mecA*, *vanA/B* , KPC).
- Inconvénient : coût

C-Détection de la PLP2a (immunochromatographie) à J0 sur subculture flacon d'hémoc (H+3-4) :

- Ss=98,2 % ; Sp= 99,0 %

BSA: simple ou compliquée ?

« Bactériémie non compliquée »

- Définition IDSA
 - (i) EI exclue par échographie
 - (ii) Absence de matériel et/ou prothèse
 - (iii) Hémoculture négative en 2-4j
 - (iv) Apyrexie à 72 de traitement efficace
 - (v) Pas de localisation secondaire
- Si un seul de ces critères manquent : Bactériémie compliquée

Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Adults and Children

Catherine Liu,¹ Arnold Bayer,^{2,3} Sara E. Cosgrove,⁴ Robert S. Darrin,⁵ Scott K. Fridkin,⁶ Rachel J. Gorwitz,⁷ Sheldon L. Kaplan,⁸ Adolf W. Karchner,¹¹ Donald P. Levine,¹² Barbara E. Murray,¹⁴ Michael J. Rybak,^{11,12} David A. Talan,^{4,5} and Henry E. Chambers^{1,2}

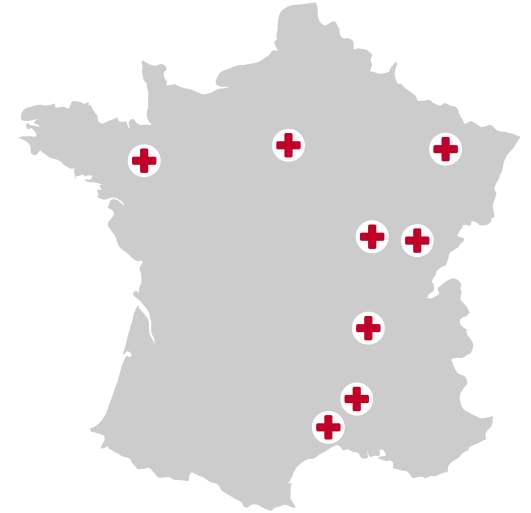
Peut-on se passer de l'ETT/ETO ?

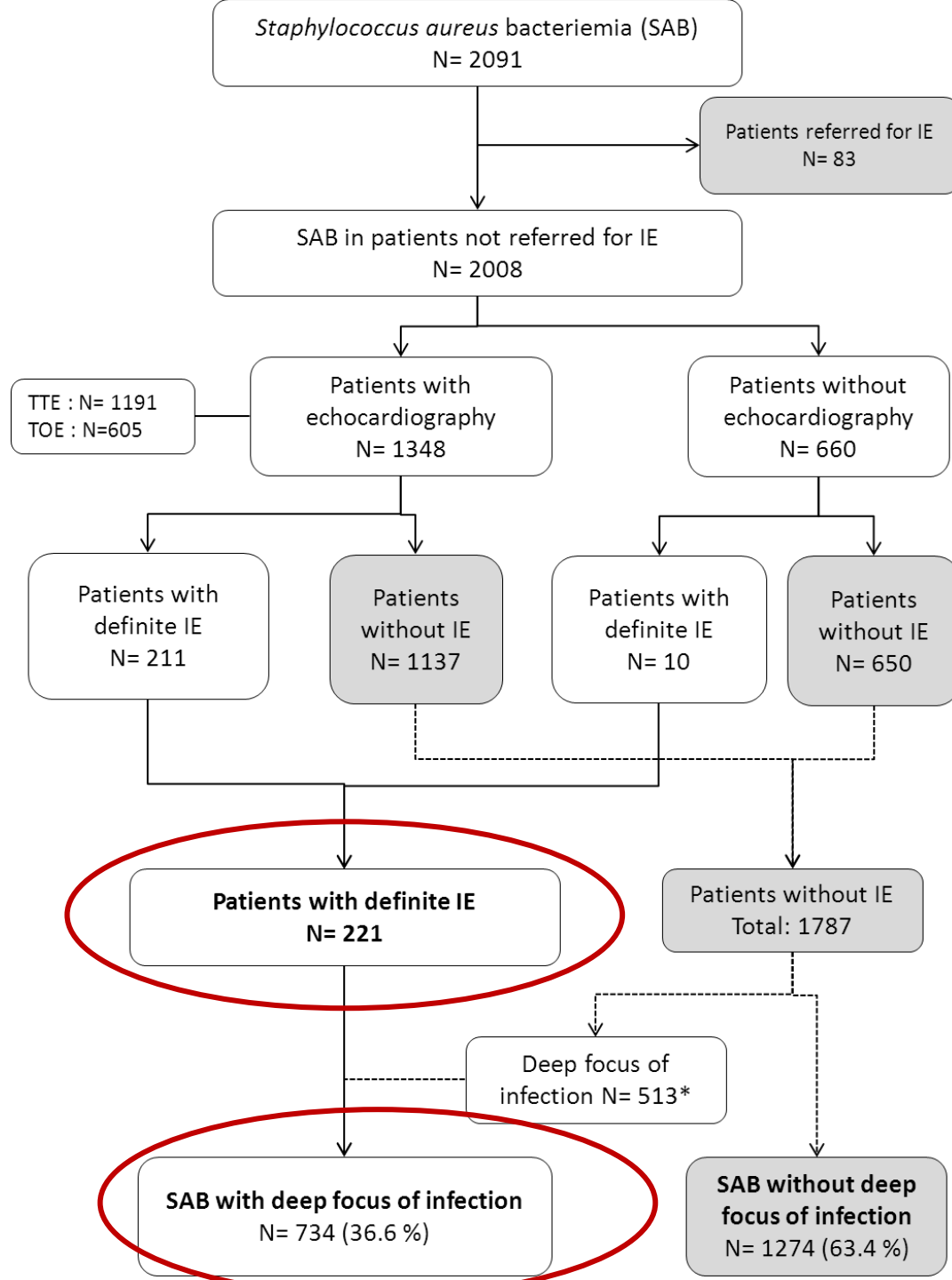


Etude VIRSTA



- Cohorte observationnelle prospective
- 8 CHU français
- Avril 2009 – octobre 2011
- 2091 patients consécutifs
dont **2008 non admis pour EI**
- Inclusion: 1^{ère} hémoculture positive à *S. aureus* (cas incidents)
- ETO encouragée mais pas obligatoire
- Exclusion: colonisation de cathéter sans bactériémie mineurs, adultes protégés, femmes enceintes





Etude VIRSTA
2009-2011
8 CHU français

VIRSTA – % d'EI en fonction du contexte

Setting of acquisition	Predisposing heart disease			Total
	Yes, prosthetic	Yes, native	No	
Community associated – IVDU	2/2 (100%)	1/3 (33.3%)	18/38 (47.4%)	21/43 (48.8%)
Community associated – non IVDU	20/30 (66.7%)	31/80 (38.8%)	35/369 (9.5%)	86/479 (18.0%)
Non-nosocomial healthcare associated	6/13 (46.2%)	15/66 (22.7%)	21/274 (7.7%)	42/353 (11.9%)
Nosocomial	18/94 (19.1%)	20/191 (10.5%)	31/790 (3.9%)	69/1075 (6.4%)
Unknown	0/1 (0%)	2/10 (20%)	1/47 (2.1%)	3/58 (5.2%)
Total	46/140 (32.9%)	69/350 (19.7%)	106/1518 (7%)	221/2008 (11%)

21%

The VIRSTA score, to estimate the risk of IE in patients with SAB

	.632 Bootstrap procedure	
	β'	Weight
Cerebral or peripheral emboli	2.37	5
Meningitis	2.31	5
Permanent intracardiac device or previous IE	2.02	4
Pre-existing native valve disease	1.29	3
Intravenous drug use	1.77	4
Persistent bacteremia	1.40	3
Vertebral osteomyelitis	1.15	2
Community or non nosocomial health care associated acquisition	0.96	2
Severe sepsis or shock	0.72	1
C-reactive protein >190 mg/L	0.65	1

Performances du score VIRSTA pour prédire l'existence d'une EI

Score	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Patients with IE with the corresponding value	Total Nb of patients with the corresponding value
0	99.29 (99.23 ;99.34)	18.48 (17.29 ;19.60)	13.14 (12.15 ; 14.20)	99.52 (99.49 ; 99.55)	1	331
1	97.16 (96.06 ;98.65)	32.20 (30.80. 33.51)	15.09 (13.93 ; 16.24)	98.92 (98.42 ; 99.47)	5	250
2	95.83 (94.31 ; 97.79)	44.18 (42.60 ;45.59)	17.55 (16.22 ;18.86)	98.83 (98.41 ; 99.40)	3	217
3	85.52 (82.35 ; 88.64)	61.93 (60.51 ; 63.32)	21.77 (20.04 ; 23.53)	97.18 (96.54 ; 97.81)	23	341
4						239
5						174
6						169
7						99
8						55
9						51
≥ 10	20.36 (17.02 ; 23.81)	99.44 (99.21 ; 99.65)	81.82 (75.00 ; 88.24)	90.99 (90.12 ; 91.79)	59	82

Score VIRSTA < 3

- VPN: 98,8%
- LR - = 0.2
- 40% de la population
- Probabilité d'EI : 1.1%

Table 1. Overview of POSITIVE, PREDICT, and VIRSTA Scores

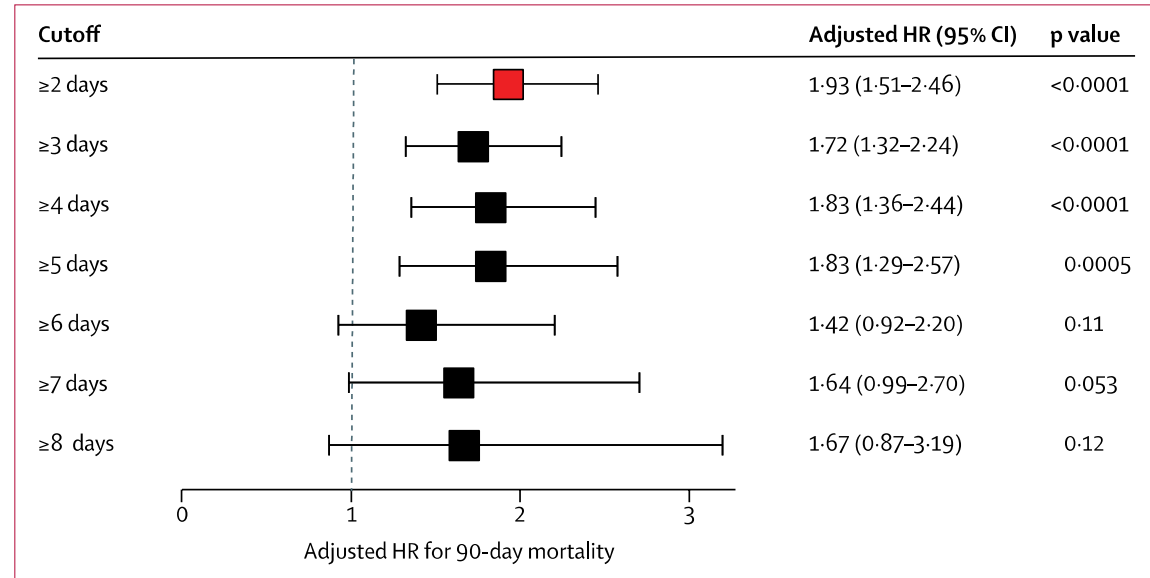
POSITIVE Cutoff: >4		PREDICT Cutoff: ≥2 (for Day 5 Score)		VIRSTA Cutoff: ≥3	
Item	Points Assigned	Item	Points Assigned	Item	Points Assigned
TTP <9 h	5	ICD	2	Cerebral or peripheral emboli	5
TTP 9–11 h	3	Permanent pacemaker	3	Meningitis	5
TTP 11–13 h	2	Community acquisition	2	Permanent intracardiac device or previous IE	4
IV drug use	3	Healthcare acquisition	1	Preexisting native valve disease ^a	3
Vascular phenomena ^b	6	Positive culture after 72 h	2	IV drug use	4
Predisposing heart disease ^c	5			Positive culture after 48 h	3
				Community or healthcare-associated bacteremia	2
				Severe sepsis or septic shock	1
				C-reactive protein >190 mg/L	1

Etudes de validation des 3 scores

		PREDICT	VIRSTA	POSITIVE	
	IE rate	VPN LR – AUC	VPN LR- AUC	VPN	% population with score < cut off
JS Peinado-Acevedo (CID 2021) n=922	6.7%	95.1% (93.4%–96.9%) 0.7 (0.5–0.9) 0.64	99.5 % (98.8%–100%) 0.06 (0.02–0.24) 0.86	ND	67.5% 49.2% ?
TW. van der Vaart (CID 2021) n=477	18.2%	94.5% (90.7%–97.0%) 0.79	99.3% (94.9%–100%) 0.89	92.5% (87.9%–95.8%) 0.78	55% 30% 49%
F Kahn POSITIVE (CMI 2020) n=465	8.2%	 0.77	VPN non indiquée 0.89	 0.92	non indiqué
Omar Abu Saleh (CID 2020) n=199	11.6%	100.0 (93.7 to 100.0) ??	ND	ND	
Caldreon-Parra J (J clin med 2022) n=404 pts	12.4	96.4 0.27 0.69	97.8 0.16 0.84	95.1 0.37 0.77	34% 46% 60%
Simos PA (JAC 2022) n=106 pts	17%	95.8 (76.8–99.4) 0.2 (0.0–1.5) 0.59	97.1 (82.8–99.6) 0.2 (0.0–1.0) 0.83	94.2 (87.2–97.5) 0.3 (0.1–0.7) 0.89	

Bactériémie persistante, c'est bien 48 heures et plus

Cohorte ISAC-10
987 patients
17 centres
Durée de bactériémie sous AB efficace



	1 day (n=672)	2-4 days (n=218)	5-7 days (n=69)	>7 days (n=28)	Total (n=987)	p value
Outcome						
30-day mortality	84 (13%)	60 (28%)	21 (30%)	9 (32%)	174 (18%)	<0.0001
90-day mortality	148 (22%)	85 (39%)	30 (43%)	10 (36%)	273 (28%)	<0.0001
In-hospital mortality	101 (15%)	72 (33%)	26 (38%)	9 (32%)	208 (21%)	<0.0001
Any new metastatic focus*	39 (6%)	22 (10%)	15 (22%)	3 (11%)	79 (8%)	<0.0001
New metastatic focus >7 days†	22 (3%)	8 (4%)	6 (9%)	3 (11%)	39 (4%)	0.040

Echographie cardiaque ??

Il est sans doute possible de s'en passer sous réserve d'une surveillance étroite si tous les éléments suivants sont présents:

- Origine nosocomiale (ILC)
- Hémocultures stériles < 48 heures
- Absence de matériel intra-cardiaque
- Absence de localisation secondaire

D'où l'importance majeure
des hémocs de suivi :
H24, H48, H72

On peut s'aider des scores (VIRSTA: VPN la plus élevée mais VPP basse)

Si décidée: ETT et ETO (sensibilité ETT: 34%-82%)

Etude TEPSTAR: recherche d'un consensus sur la recherche des autres foyers profonds

- Objectif: harmonisation des pratiques
- Méthode Delphi
- Accord fort (2^{ème} tour):
 - IRM crâne si EI ou manifestations neurologiques
 - IRM rachidienne orientée par symptômes (après J7)
 - TDM thorax et/ou abdomen si symptômes
- Consensus mou (4^{ème} tour)
 - Pas d'imagerie urinaire si ECBU positif à S. aureus
- **Pas de consensus:**
 - **TDM TAP systématique**
 - **Diagnostic des thrombophlébites septiques**

Cas clinique n°2

Dr Maxime SINGLETON

Fondation de la maison du DIACONAT

MULHOUSE

- Monsieur H. 89 ans a été admis pour une fracture du bassin suite à une chute.
- Les deux membres inférieurs sont le siège d'ulcères mixtes avec une exposition des tendons à droite.
- Une restriction d'appui pendant 6 semaines est indiquée.
- Biologie à l'admission :
 - Dénutrition sévère avec une albumine à 23 g/L.
 - Créatinine = 80 $\mu\text{mol/L}$ (DFG = 75 mL/min/1,73m²).
 - CRP négative.
- Autres antécédents : HTA, AOMI, ACFA et maladie d'Alzheimer (stade modéré).
- Traitement : XARELTO 15mg, AMIODARONE 200mg, ATENOLOL 50mg, LASILIX 40mg.

- 15 jours après son admission : fièvre à 38°C et désaturation à 88%.
 - Toux grasse + foyer de crépitants en base droite.
 - Les ulcères sont inflammatoires, fibrineux et ont tendance à s'étendre.
- Biologie : CRP = 200 mg/L, PNN = 9500/mm³
- Hémocultures positives à *Staphylococcus aureus* méti-S.

Question 1 : quel traitement mettre en place ?

Antibiothérapie

Etude TEPSTAR: recherche d'un consensus sur le traitement antibiotique

Antibiothérapie empirique :

Origine communautaire : céfazoline ou pénicilline M

Origine nosocomiale : ajout de la vancomycine ou daptomycine

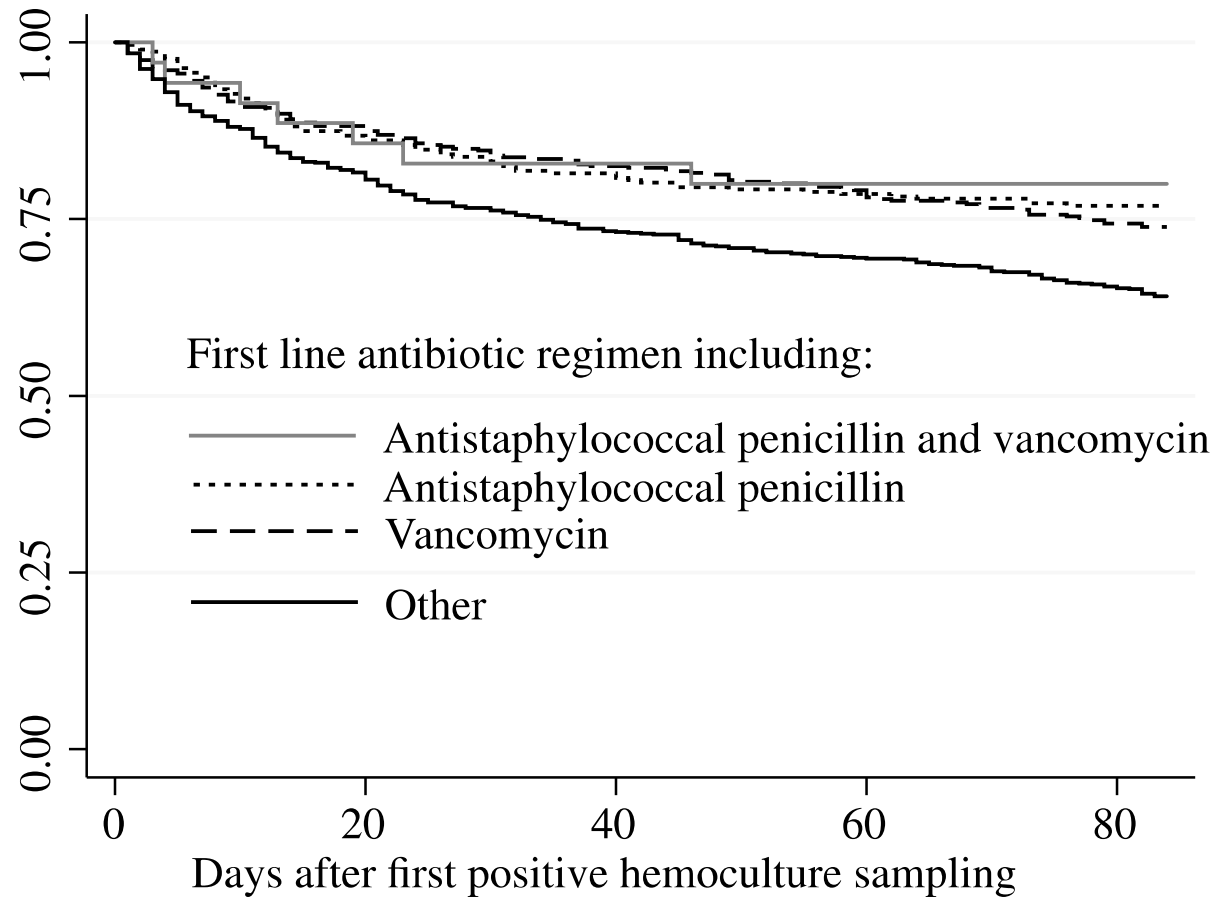
Critère de gravité : ajout de la gentamicine

Antibiothérapie documentée :

Sensibilité à la méticilline : céfazoline ou pénicilline M (accord fort, 1^{er} tour)

Allergie aux bêtalactamines ou résistance à la méticilline : vancomycine ou daptomycine (accord relatif, 2^{ème} tour)

La base est un antistaphylococcique



Impact du traitement probabiliste

Comparative Effectiveness of Beta-Lactams Versus Vancomycin for Treatment of Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections Among 122 Hospitals

Clinical Infectious Diseases[®] 2015;61(3):361-7

Jennifer S. McDanel,^{1,2,3} Eli N. Perencevich,^{1,2,3} Daniel J. Diekema,^{2,4,5} Loreen A. Herwaldt,^{1,2,5} Tara C. Smith,^{1,4} Elizabeth A. Chrischilles,¹ Jeffrey D. Dawson,⁶ Lan Jiang,³ Michihiko Goto,^{2,3} and Marin L. Schweizer^{1,2,3}

Table 1. Characteristics of Patients With Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bloodstream Infections Who Received Empiric Therapy With a Beta-Lactam Alone or Vancomycin Alone (N = 5784)

Characteristic	Patients Who Received Beta-Lactams ^a (N = 2659)	Patients Who Received Vancomycin ^a (N = 3125)	P Value
30-day mortality ^b	361 (14)	437 (14)	.654

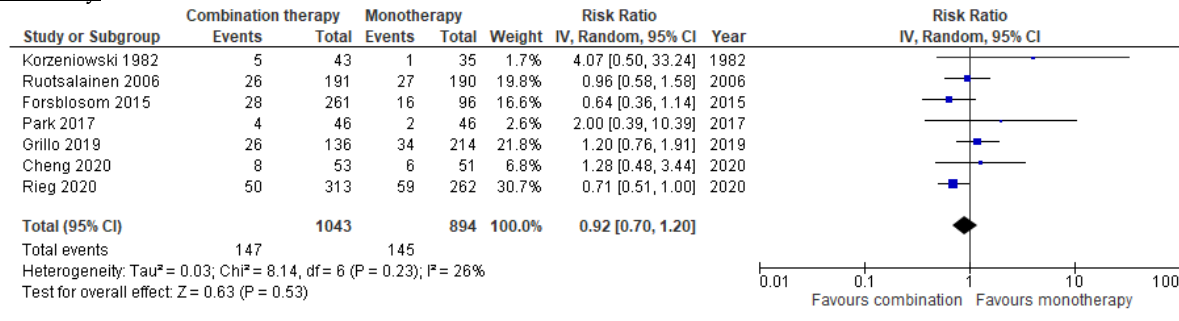
En multivarié, mortalité si bétalactamines vs vanco en définitif: **HR: 0,65 (95% CI: 0,52-0,80)**

Céfazoline: avantages et limites

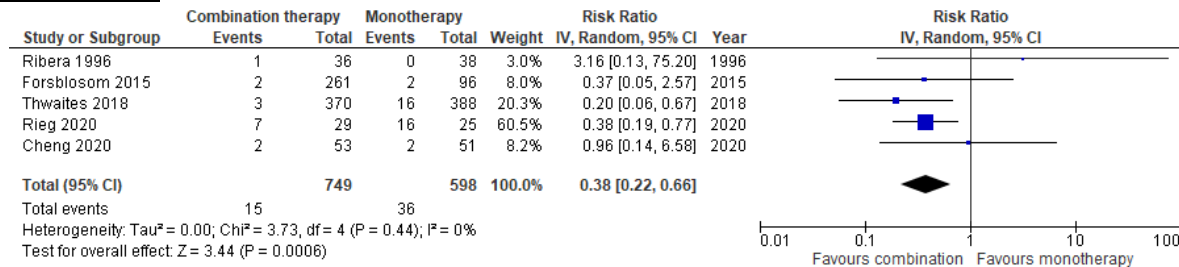
- Avantages/pénicillines M:
 - facilité d'utilisation
 - toxicité moindre
 - adaptation à la fonction rénale simple et validée
- Inconvénient: risque théorique d'échec en cas d'inoculum élevé par expression d'une bêta-lactamase de type A:
 - fréquence 10-20%
 - détection rapide impossible actuellement en routine
- Etude Cloceba en cours (cefazoline vs cloxacilline)
- **Chez l'hémodialysé: céfazoline 2 g en fin de séance; à privilégier**

SAMS: aucun bénéfice démontré des associations

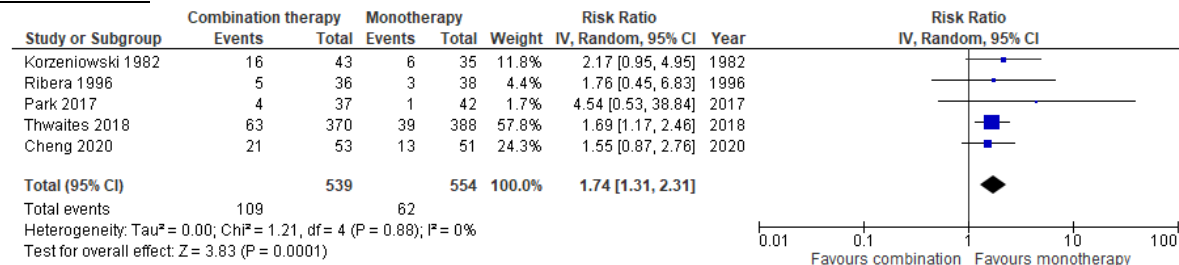
30-day mortality



Relapse or recurrence



Drug-adverse events



**12 études dont 6
essais randomisés**

Gentamicine
Rifampicine
Lévoﬂoxacine
Vancomycine
Daptomycine

Au terme du traitement, l'évolution est satisfaisante sur le plan respiratoire et les signes généraux d'infection ont disparu.

En revanche la CRP reste élevée entre 100 et 150 mg/L, l'aspect général des plaies reste globalement identique.

Question 2 : faut-il envisager d'autres investigations ou un nouveau traitement ?

Cf début du topo sur : place de l'échographie cardiaque

+/- bilan d'extension si fièvre ou bactériémie persistante (TEP-scan ?)

Cas clinique n°3

Dr DECONNINCK

SMIT Bichat

Patient de 81 ans, sans ATCD notable

Hospitalisé en chirurgie viscérale 04/2022 pour sd occlusif de traitement médical

Pic fébrile 38°6 : veinite sur VVP. Ablation VVP 27/04.

Hémocultures 27/4 positives à SARM 27/04.

			1.Staphylococcus aureus Présence de	
SARM			Positif	
Méthode : Diffusion			V	
CASFM/EUCAST 2019 V2			V	
Pénicilline G			R	
Oxacilline			R	
Amoxicilline+ac. clavulanique			R	
Gentamicine			S	
Kanamycine			S	
Tobramycine			S	
Tétracycline			S	
Lévofloxacine			S	
Erythromycine			S	
Clindamycine			S	
Dalfopristine+quinupristine			S	
Linézolide			S	
Triméthopri...+sulfamétho...			S	
Acide fusidique			S	
Fosfomycine			S	
Rifampicine			S	

→ Quel traitement ?

Patient de 81 ans, sans ATCD notable

Hospitalisé en chirurgie viscérale 04/2022 pour sd occlusif de traitement médical

Pic fébrile 38°6 : veinite sur VVP. Ablation VVP 27/04.

Hémocultures 27/4 positives à SARM 27/04.

Antibiothérapie par DAPTOMYCINE + CEFAZOLINE 28/04.

Négativation des hémocultures le 29/04.

Bilan d'extension négatif.

ATB 14 jours.

Questions :

- DAPTOMYCINE monothérapie ou toujours en bithérapie ?
- Relais oral ? Si oui quelles molécules privilégier ?
- DALBAVANCINE ?

SARM = daptomycine en 1^{ère} intention ?

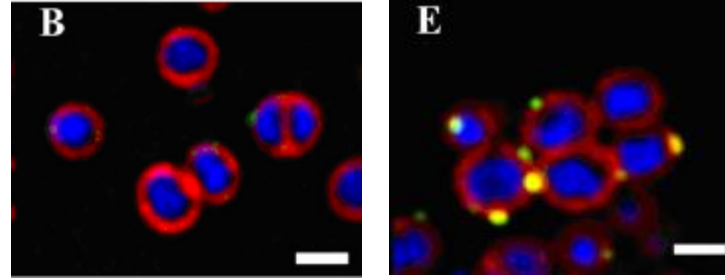
SARM ou suspicion surtout si risque néphrotoxique, difficulté de voie d'abord, ou CMI vancomycine > 1 mg/L

- **AMM dans l'EI droite à *S. aureus* (6 mg/kg/j en une perfusion)**
- **Expérience de plus en plus large dans les EI gauches**
- **Intérêt de posologies plus élevées ??? > 10 mg/kg/j selon recommandations**
 - mais cette donnée n'est pas étayée par les modèles PK/PD (sauf entérocoque)
 - ni par des données cliniques comparatives avec la dose AMM
- **A égalité avec la vancomycine dans les recommandations de l'IDSA et de l'ESC sur les bactériémies et EI sur valve native à SARM mais non recommandée dans EI sur prothèse pour l'IDSA ...**
- **Efficacité > vancomycine dans études de cohorte de bactériémie à SARM en cas de CMI vancomycine > 1 mg/L (biais nombreux)**
- **Risque de résistance dans EI, IOA: l'association se discute, avec fosfomycine plutôt que bêtalactamines dans l'état actuel des connaissances...**
- **De plus en plus utilisée depuis qu'elle est dans le domaine public...**
- **Vancomycine: lenteur d'efficacité, toxicité; encore utilisée en réanimation en IV continue avec monitoring**

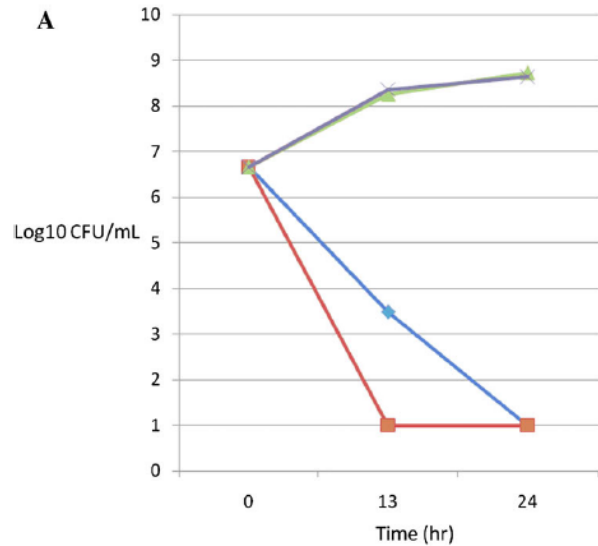
SARM = daptomycine + β -lactamine?

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

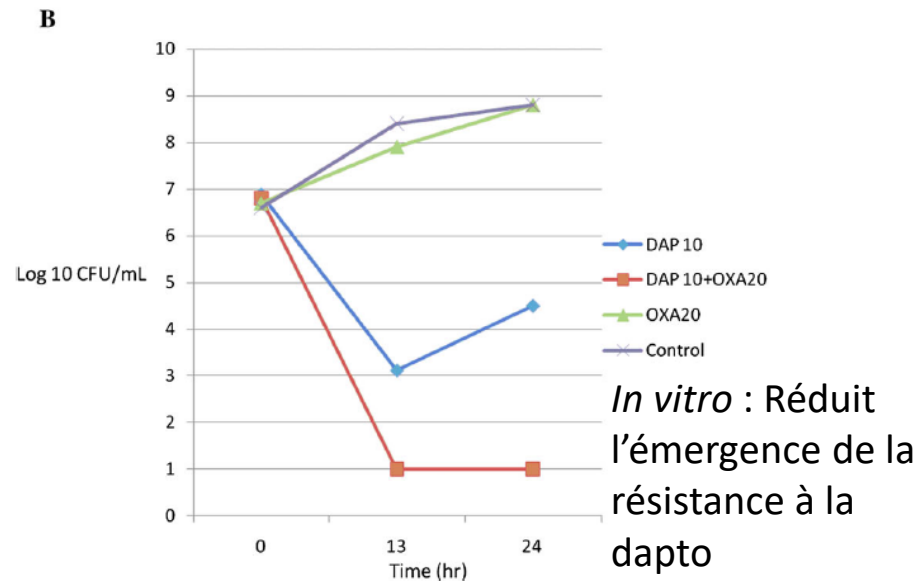
Abhay Dhand,¹ Arnold S. Bayer,^{3,4} Joseph Pogliano,⁵ Soo-Jin Yang,^{3,4} Michael Bolaris,³ Victor Nizet,⁵ Guiqing Wang,² and George Sakoulas^{1,5,6}



Augmentation de la fixation membranaire de la dapto



In vitro : Synergie (bactéricidie plus rapide)



In vitro : Réduit l'émergence de la résistance à la dapto

- 7 bactériémies « prolongées » (7-22j) à *S. aureus* MR
- Dapto + β -lactamine anti-staph méti-S
- 5 guérisons, 2 rechutes

SARM = daptomycine + β -lactamine ???

Daptomycin plus beta-lactam combination therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream

infections: a retrospective, comparative cohort study

Authors

Sarah C.J. JORGENSEN¹

	Overall N=229	Daptomycin monotherapy N=157	Daptomycin + beta-lactam N=72	P value
Composite clinical failure, n (%)	52 (22.7)	43 (27.4)	9 (12.5)	0.013
60-day mortality and/or 60-day recurrence				
60-day mortality, n (%)	31 (13.5)	24 (15.3)	7 (9.7)	0.253
30-day mortality, n (%)	23 (10.0)	18 (11.5)	5 (6.9)	0.351
60-day recurrence, n (%)	27 (11.8)	23 (14.6)	4 (5.6)	0.50
30-day recurrence, n (%)	12 (5.2)	11 (7.0)	1 (1.4)	0.110

229 *S. aureus* MR BSI (72 bi, 157 mono)
Cefepime > cefazoline > ceftaroline > autres
Etude de cohorte rétrospective
Monocentrique

Jorgensen, S.C.J. *et al* CID 2019

Daptomycine + ceftaroline = à confirmer

Bactériémies à SARM Essai randomisé ouvert dans 3 HU américains interrompu précocement (40 patients/50 prévus) du fait du bénéfice significatif sur la mortalité

Nombreuses incohérences méthodologiques

DAP: 6-8 mg/kg/24h; CPT: 600 mg/8H; VAN résiduelle: 15-20 mg/L

	Values by treatment, <i>n</i> (%):		
	Daptomycin plus ceftaroline (<i>n</i> = 17)	Vancomycin (<i>n</i> = 21) or daptomycin (<i>n</i> = 2)	
Mortality, <i>n</i> (%)			
In hospital	0 (0)	6 (26)	0.02
30 day	0 (0)	6 (26)	0.02
90 day	0 (0)	7 (30)	0.03
Bacteremia duration, median (IQR) days	3 (1.5, 5.5)	3 (1, 5.3)	0.56
Length of stay, median (IQR) days	11 (6, 14)	12 (8, 23)	0.24

Daptomycine-fosfomycine: clairance plus rapide de la bactériémie au prix d'effets indésirables

Essai randomisé ouvert en Espagne; SARM

DAP: 10 mg/kg/j; FOS: 2 g/6h

Arrêts pour EI : OAP, troubles électrolytiques; DOOR favorable à association

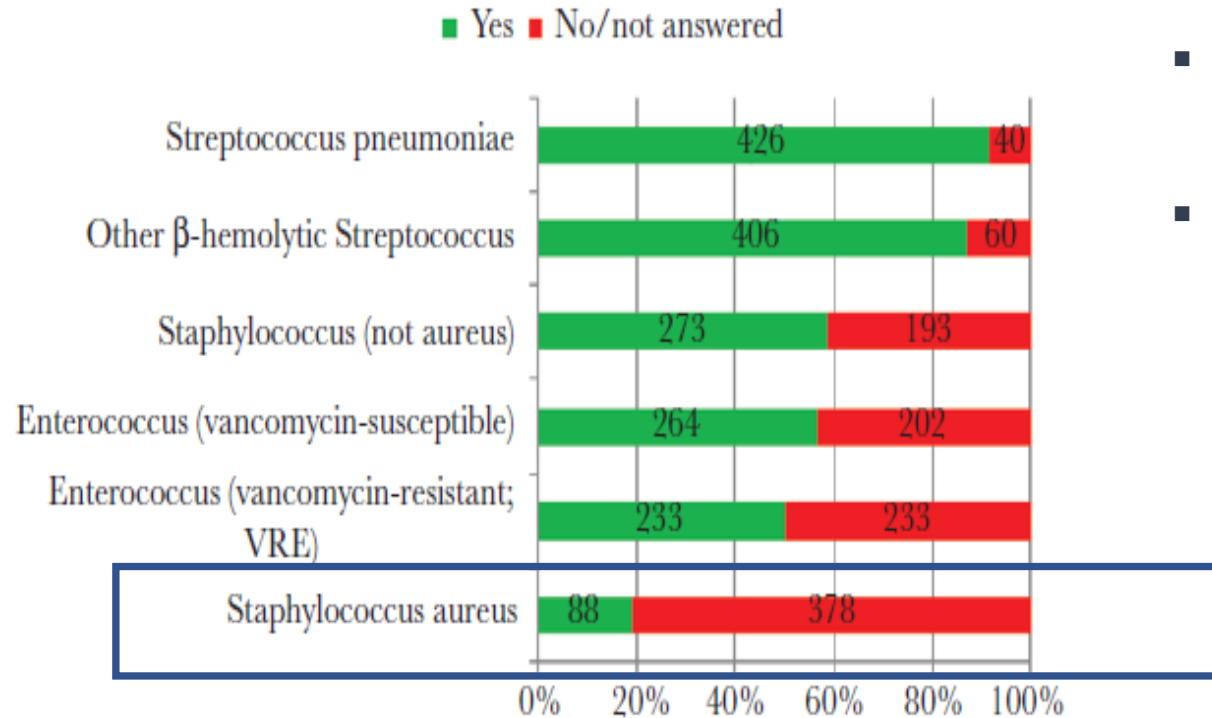
Outcome	Daptomycin Plus Fosfomycin, No. of Patients/Total (%)	Daptomycin Alone, No. of Patients/Total (%)	Relative Risk (95% CI)
Primary endpoint			
Treatment success at TOC	40/74 (54.1)	34/81 (42.0)	1.29 (.93–1.8)
Secondary endpoints			
Positive blood cultures at day 3	2/74 (2.7)	15/81 (18.5)	0.15 (.04–.63)
Positive blood cultures at day 7	0/74 (0.0)	5/81 (6.2)	–6.2 (–11.4 to –.9) ^a
Positive blood cultures at TOC	0/74 (0.0)	4/81 (4.9)	–4.9 (–9.7 to –.2) ^a
Microbiological failure at TOC	0/74 (0.0)	9/81 (11.1)	–11.1 (–18.0 to –4.3) ^a
No. of episodes of complicated bacteremia at TOC	12/74 (16.2)	26/81 (32.1)	0.51 (.28–.94)
Any AE leading to treatment discontinuation	13/74 (17.6)	4/81 (4.9)	3.56 (1.21–10.44)
Overall mortality at day 7	3/74 (4.1)	6/81 (7.4)	0.55 (.14–2.12)
Overall mortality at TOC	18/74 (24.3)	22/81 (27.2)	0.9 (.53–1.54)

Durées de traitement

- Spondylodiscites: 6 semaines
- Non fondées sur des preuves pour les autres localisations
 - Bactériémies non compliquées: 14 jours
 - EI: 4 à 6 semaines
 - Infection de PM: 2-6 semaines

Practice Patterns of Infectious Diseases Physicians in Transitioning From Intravenous to Oral Therapy in Patients With Bacteremia

Duane R. Hospenthal,^{1,2} C. Dustin Waters,³ Susan E. Beekmann,⁴ and Philip M. Polgreen⁴



- Survey : 655 Infectiologues (IDSA)
- Relais per os en cas de septicémie chez bactériémie « stable »

Relais oral: données disponibles

- Dans l'EI:
 - Quelques études anciennes montrent une bonne efficacité de fluoroquinolone-rifampicine dans l'EI droite
 - Les données de l'IHU Méditerranée Infection suggèrent une efficacité et une bonne tolérance de clindamycine-cotrimoxazole fortes doses après J7 chez les patients améliorés sous traitement IV
 - Les données de l'essai POET suggèrent la possibilité d'un relais à partir de J10 mais avec des molécules non disponibles ou peu utilisées en France
 - Etude RODEO en cours
- Dans les autres BSA:
 - BSA non compliquées: étude SABATO: relais cotrimoxazole ou clindamycine à J7 non inférieur à 14 jours de traitement IV en terme de complications à J90

*Heldman Am J Med 1996, Tissot-Dupont IJAA 2019, Iversen NEJM 2019,
Lemaignen BMJ Open 2020, Kaasch ECCMID 2022*

Relais oral: quelques précautions

- Les recommandations (anciennes) des sociétés savantes ne le proposent pas quelle que soit la situation
- Le patient doit être stabilisé et les hémocultures stériles
- Le ou les antibiotiques choisis doivent diffuser aux foyers profonds
- Pas de monothérapie pour fluoroquinolones, rifampicine, acide fusidique
- La rifampicine est pourvoyeuse d'interactions: anticoagulants, **opiacés**, ...

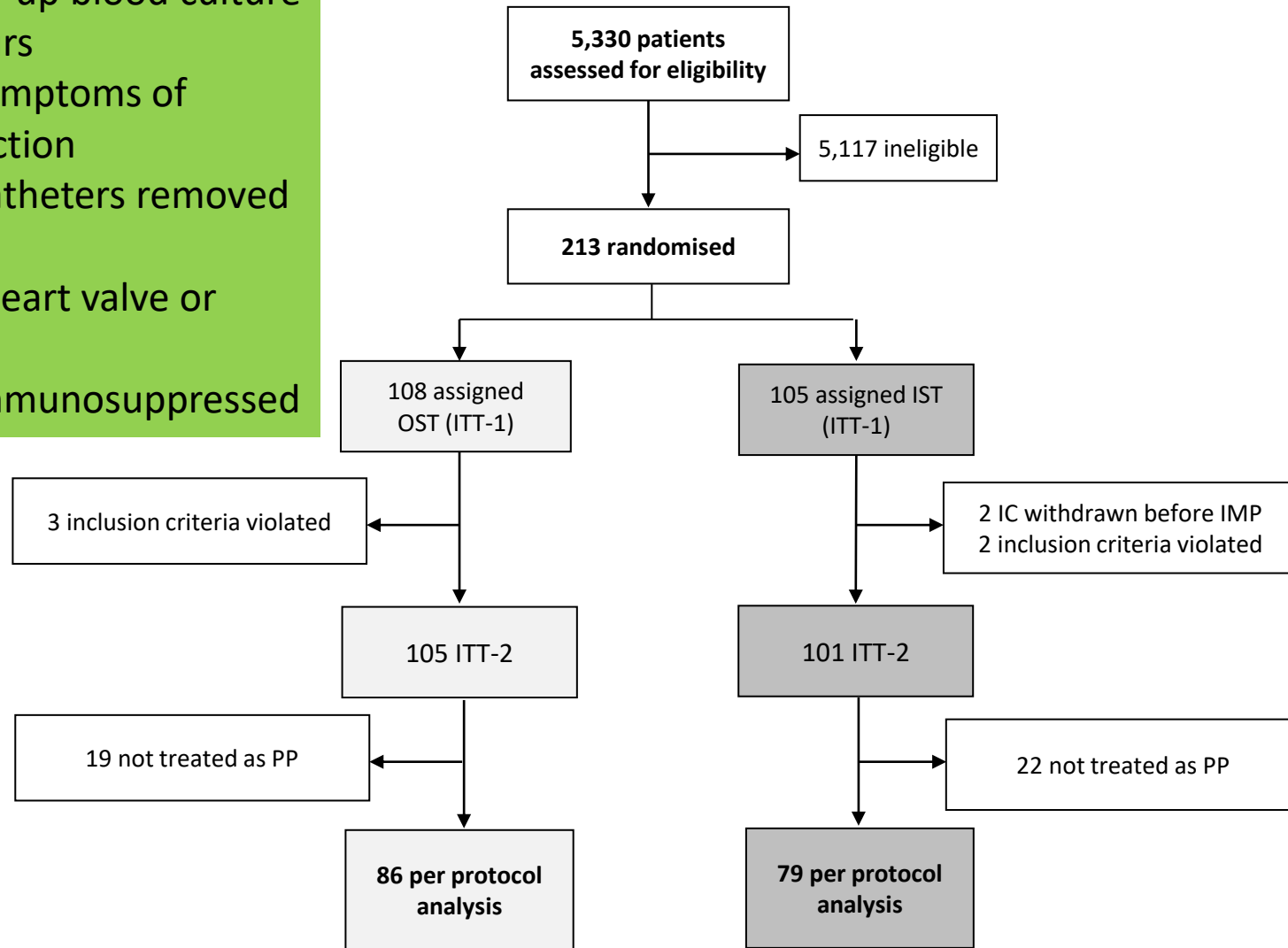
Etude POET: antibiothérapie orale utilisée

Antibiotic regimens in the POET trial.

	Oral regimens	Frequency n (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	Dicloxacillin and rifampicin	15 (33)
	Amoxicillin and rifampicin	13 (29)
	Moxifloxacin and rifampicin	3 (7)
	Amoxicillin and fusidic acid	2 (4)
	Dicloxacillin and fusidic acid	2 (4)
	Fusidic acid and linezolid	2 (4)
	Rifampicin and linezolid	2 (4)
	Penicillin and rifampicin	1 (2)
	Amoxicillin and clindamycin	1 (2)
	Ampicillin and rifampicin	1 (2)
	Moxifloxacin and fusidic acid	1 (2)
	Moxifloxacin and linezolid	1 (2)
	Linezolid and clindamycin	1 (2)

„Low-risk“ infection

Negative follow-up blood culture after 24-96 hours
 No signs and symptoms of metastatic infection
 Intravascular catheters removed within 4 days
 No prosthetic heart valve or vascular graft
 Not severely immunosuppressed



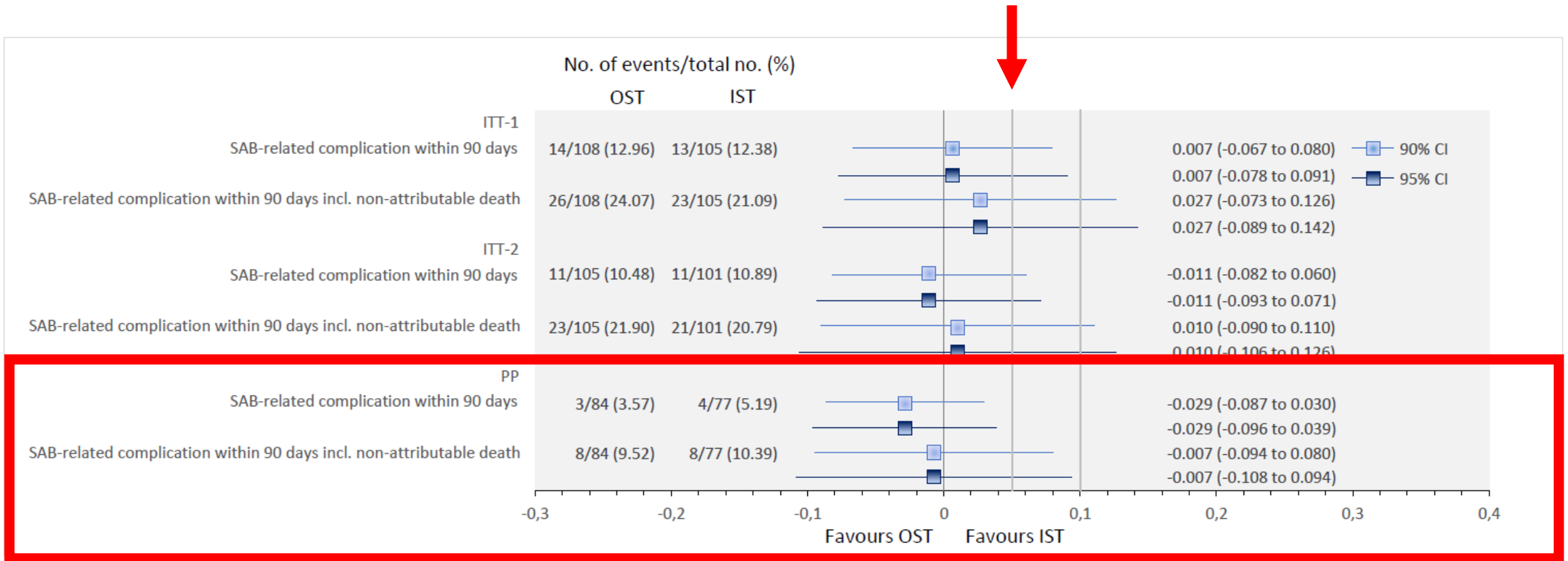
31 study centers in
 Germany, Spain, France, The Netherlands

IST: intravenous standard therapy
 OST: oral switch therapy
 ITT: intention-to-treat

Study medication

	First choice	Alternative
Oral therapy (OST)		
MSSA	Trimethoprim/ Sulfamethoxazole (160/800mg q12h)	Clindamycin (600 mg q8h)
MRSA	Trimethoprim/ Sulfamethoxazole (160/800mg q12h)	Linezolid (600 mg q12h)
Intravenous therapy (IST)		
MSSA	(Flu-)cloxacillin (2g q6h) Cefazolin (2g q8h)	Vancomycin (1g q12h)
MRSA	Vancomycin (1g q12h)	Daptomycin (6-10 mg/kg q24h)

Primary endpoint (SAB-related complication)



Secondary endpoints – PP analysis

	OST (n=86)	IST (n=79)	Total (n=165)	<i>p</i>
Length of hospital stay; median (IQR)	11 (9-16)	15 (10-18)	14 (9-17)	0.02
Complications of intravenous therapy	7 (8%)	14 (18%)	21 (13%)	0.1
<i>C. difficile</i> associated diarrhea	2 (2%)	1 (1%)	3 (2%)	0.6
Patient death within 90 days	6 (7%)	4 (5%)	10 (6%)	0.6
14-day survival (KM estimates)	98.8%	100%	99.4%	0.3
30-day survival (KM estimates)	98.8%	98.7%	98.8%	0.96
90-day survival (KM estimates)	93.0%	94.9%	93.9%	0.6



Cas clinique n°4

MIT CHU Montpellier

- M. A., 45 ans, 126 kg, IMC 42, diabétique insuliné, dépendant aux opiacés, substitué par Subutex®
- Cirrhose compensée (VHC guéri, OH, NASH...)
- EI à *Enterococcus faecalis* en 2016 => bioprothèse

- 23/05/21: confusion fébrile:
 - Choc septique
 - EP bilatérale
 - **Bactériémie à SAMS**
 - **ETT normale, ETO épaissement d'un feuillet de la prothèse sans dysfonctionnement: « traiter comme une EI »**
 - Cloxacilline IV 12 g/24h
 - Héparine

- 28/05: sortie de réanimation
 - ETO végétation 5 mm
 - TDM TAP pas d'autre embole
 - Diminution DFG à 50: relai céfazoline malgré l'absence de cristallurie
 - Coumadine

- 15/06: DFG: 42; demandeur de sortie, Piccline bouché (mésusage ??)
- **Quel relai PO ?????**

- Relais oral le 15/6: clindamycine 600 mg x 3/j + cotrimoxazole (800/160) 2 cps x 3/j
- Sortie le 21/6 (DFG 39)
- Rapidement: asthénie, vomissements
- Le 30/6: DFG 15, K 7,6, PNN 1200/mm³

- Evolution rapidement favorable à l'arrêt du cotrimoxazole
- Reprise Céfazoline poursuivie jusqu'au 9/07: 6 semaines
- ETO stable

Importance du contrôle de la
source +++

Cas clinique n°3

Dr DECONNINCK

SMIT Bichat

Patient de 81 ans, sans ATCD notable

Hospitalisé en chirurgie viscérale 04/2022 pour sd occlusif de traitement médical

Pic fébrile 38°6 **veinite sur VVP. Ablation VVP 27/04.**

Hémocultures 27/4 positives à SARM 27/04.

Ablation des cathéters ++++

			1.Staphylococcus aureus Présence de	
SARM			Positif	
Méthode : Diffusion			V	
CASFM/EUCAST 2019 V2			V	
Pénicilline G			R	
Oxacilline		.	R	
Amoxicilline+ac. clavulanique			R	
Gentamicine			S	
Kanamycine			S	
Tobramycine			S	
Tétracycline			S	
Lévofloxacine			S	
Erythromycine			S	
Clindamycine			S	
Dalfopristine+quinupristine			S	
Linézolide			S	
Triméthoprim+sulfamétho...			S	
Acide fusidique			S	
Fosfomycine			S	
Rifampicine			S	

Cas clinique n°5

Dr HENAOUI

- Patient de 53 ans , HTA, DT2 et éthylique chronique
- Impotence fonctionnelle douloureuse du genou droit récente (<12 h)
- Cicatrice inflammatoire à la face interne du genou droit sur plaie traumatique datant d'il y a 1 semaine.
- Diagnostic d'arthrite aigue septique.
- Ponction articulaire : liquide trouble avec 50000 leuco/mm³, PN > 85%.
- examen direct cocci Gram + en amas. culture *Staphylococcus aureus* Méti-S.

Antibiothérapie probabiliste IV par Oxacilline + Gentamicine (2 jours),
relais PO après 2 semaines d'IV
durée totale du traitement 4 à 6 semaines.

+ « vidange des articulations » ++++
Ponctions itératives ou lavage arthroscopique

Et la dalbavancine ?

- Demi-vie longue, environ 3 semaines
- Potentiellement utile si difficultés d'observance ou de voie d'abord
- Quelques données:
 - Essai de phase 2 (33 patients): supérieure à vancomycine dans ILC non compliquées
 - Qq cas cliniques ou petites séries dont des EI de l'usager de drogues ou du sujet âgé
 - En relai en fin de traitement (J28) dans l'EI efficacité 100% chez 10 patients
- Posologie ??
 - Essai de phase 2: 1000 mg J1, 500 mg J8
 - Essai Dalicath (ILC non compliquées): 1500 mg J1
 - Observations: hypervariable
- Attention à la résistance
 - 1 cas de SARM sur infection de FAV: mutation de l'opéron *WalkR*, modification de la paroi, résistance croisée avec la daptomycine