
Infection à *Staphylococcus aureus* et traitement

Cas clinique

- Mr A. 54 ans est hospitalisé en maladies infectieuses pour une altération de l'état générale fébrile évoluant depuis 2 semaines.
- ATCD:
 - Remplacement valvulaire en 1990 pour rétrécissement mitrale avec pose d'une valve mécanique
 - HTA sous lopril
- Examen physique:
 - Température: 38,3°C
 - Auscultation pulmonaire normale
 - Souffle mitrale 3/6
 - Reste de l'examen sans particularité

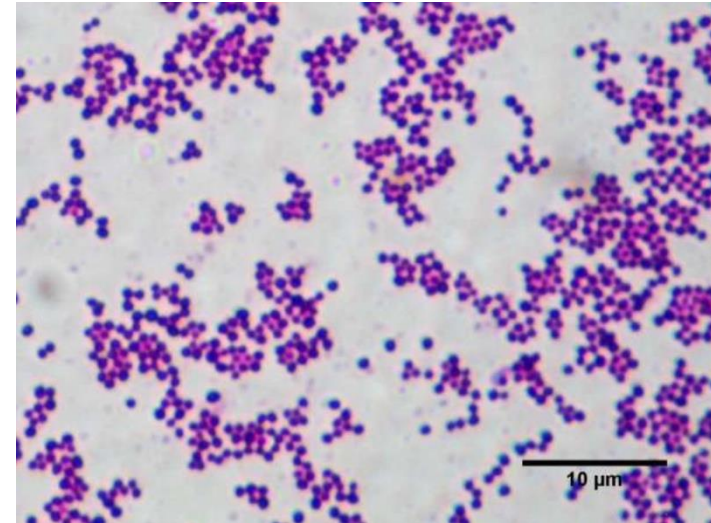
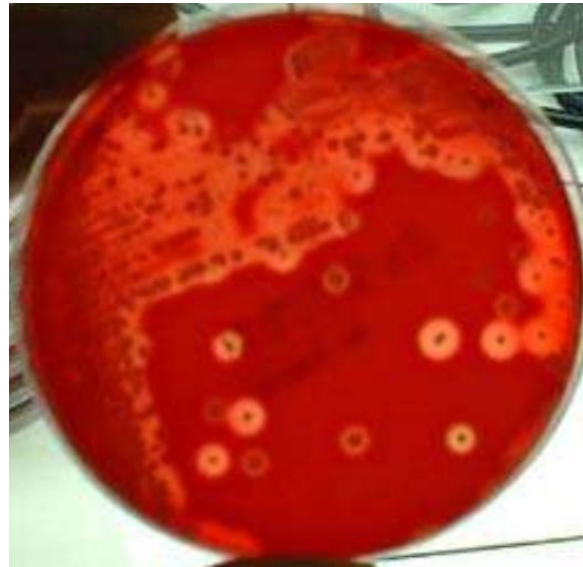
Cas clinique

- A J1 de son hospitalisation le laboratoire vous appelle car les hémocultures que vous aviez prélevé reviennent positives à Cocci à Gram positif en 8h et l'ECBU revient également positif au même germe
- Quel diagnostic évoquez vous ?

Microbiologie – Virulence et persistance

Staphylococcus aureus

- Cocci Gram + en « amas »
- Principal réservoir: homme
- Portage sain
 - *S. aureus*: 30%



Staphylococcus aureus – facteurs de virulence

Facteurs associés à la paroi

Adhésines (MSCRAMMs)

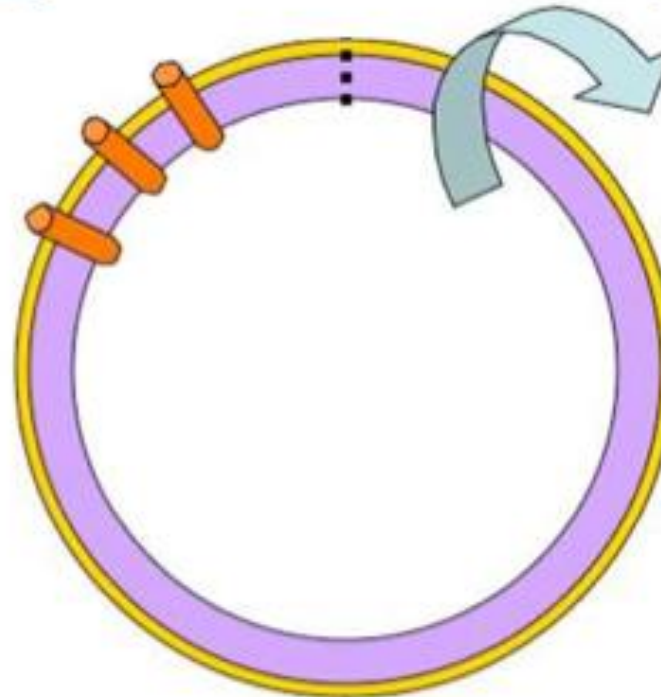
Fibronectin-BPs

Collagen-BP

Bone sialoprotein-BP

Protéine A

binding to Ig and vWF



Facteurs de virulence sécrétés

Exotoxines

- Toxines superantigéniques : *TSST-1, SEA, ...*
- Hémolysines : α -toxin, β -toxin ...
- Pore-forming toxins : *PVL ...*
- Enzymes : *Staphylokinase, proteases, lipases, ...*

Adhésines (SERAMs)

Coagulase, Efb, Emp ...

Virulence: toxine de Panton Valentine

- Décrite en 1932
- Europe:
- Prévalence < 5%
- SAMS +++

Type d'infection	Nb de souches testées	Nb (%) de PVL (+)	P-value
Pneumopathies			
Associées aux soins	13	0 (0)	-
Communautaires	27	23 (85)	< 0,001
Infections cutanées			
Folliculite	10	0 (0)	-
Impetigo	4	0 (0)	NS
Panaris	15	2 (13)	NS
Abcès cutané	6	3 (50)	0,03
Dermohypodermite	9	5 (55)	0,01
Furonculose	30	28 (93)	< 0,001

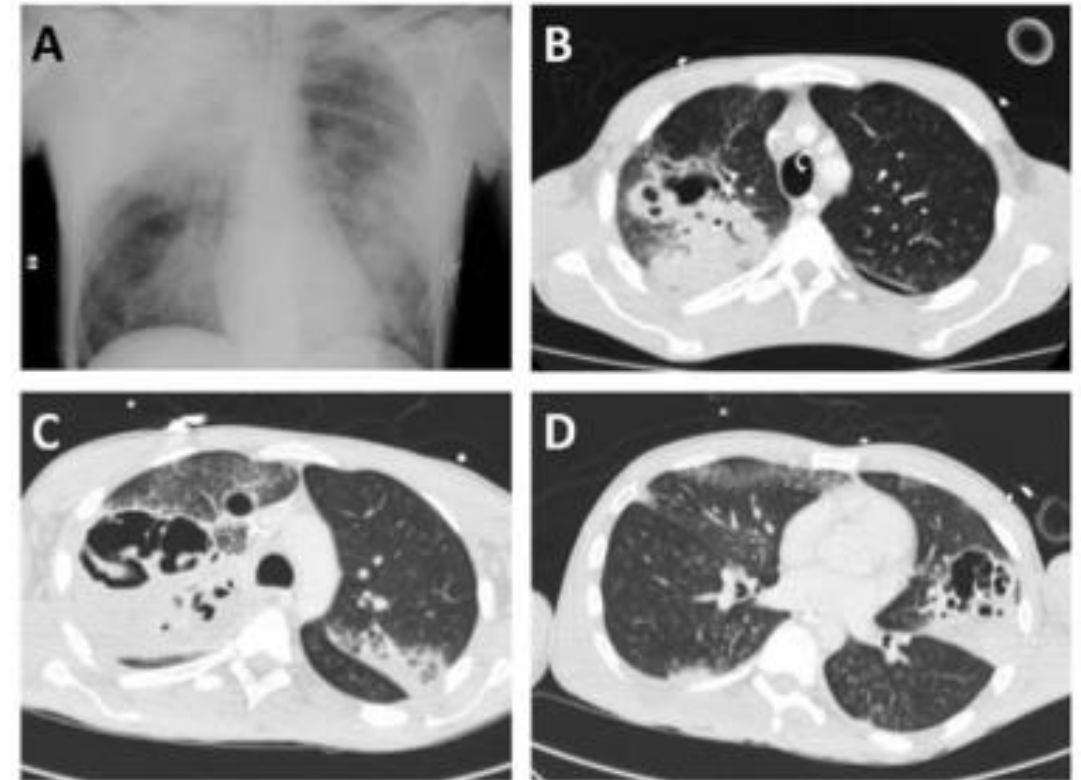
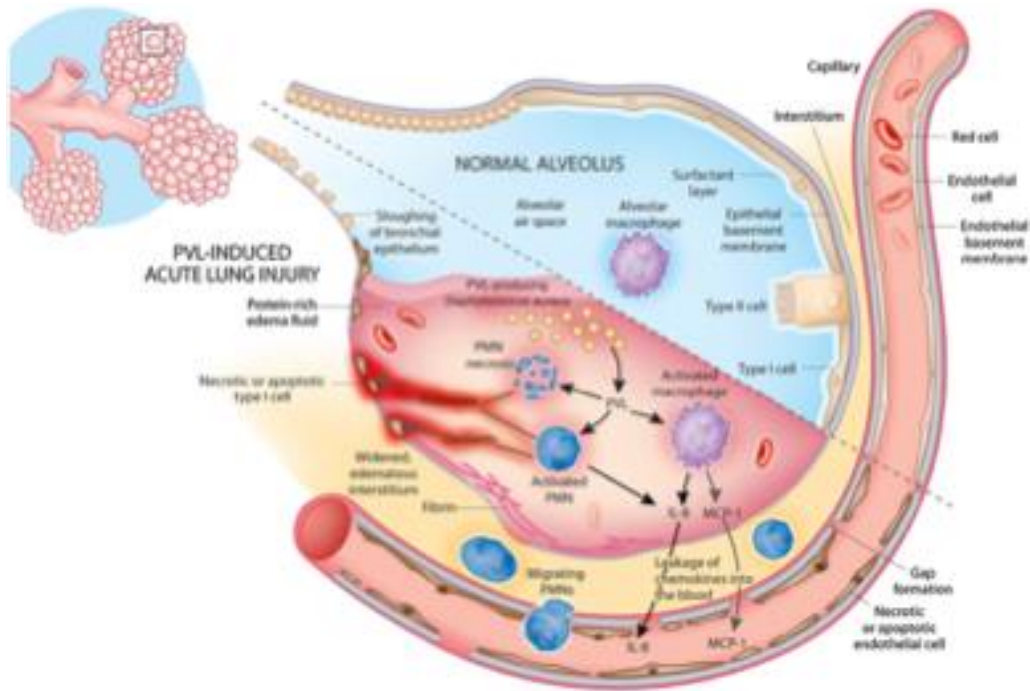
Virulence: toxine de Panton Valentine

Pouvoir pathogène



Virulence: toxine de Pantone Valentine

Surinfection virale



Diep et al. PNAS 2010
Spanan et al. Cell Host Microbe 2013
Valour et al. BMJ Case report 2013

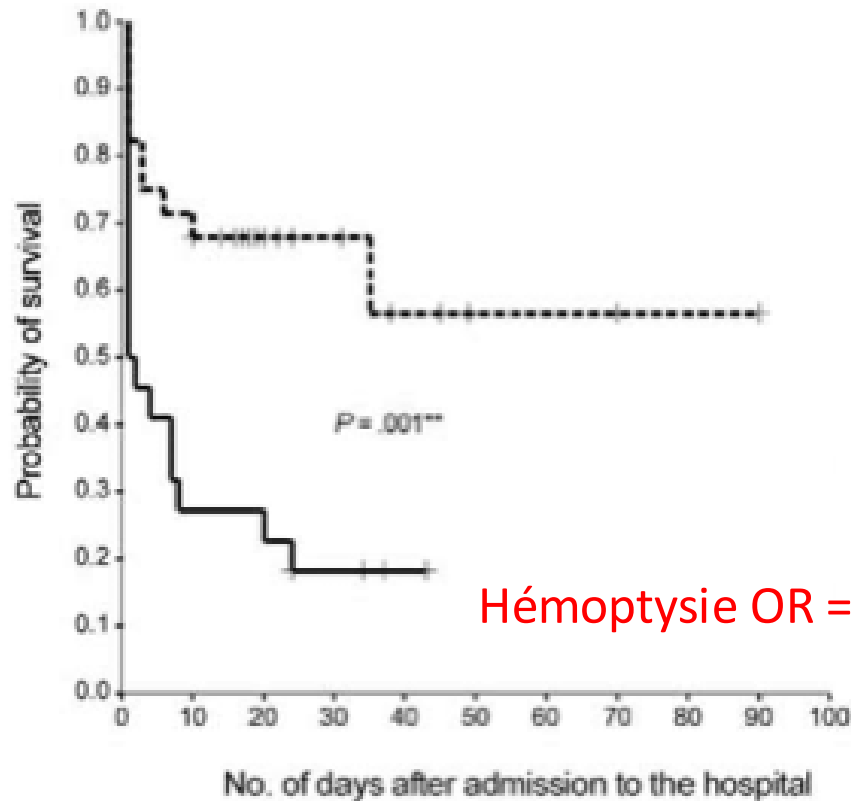
Virulence: toxine de Panton Valentine



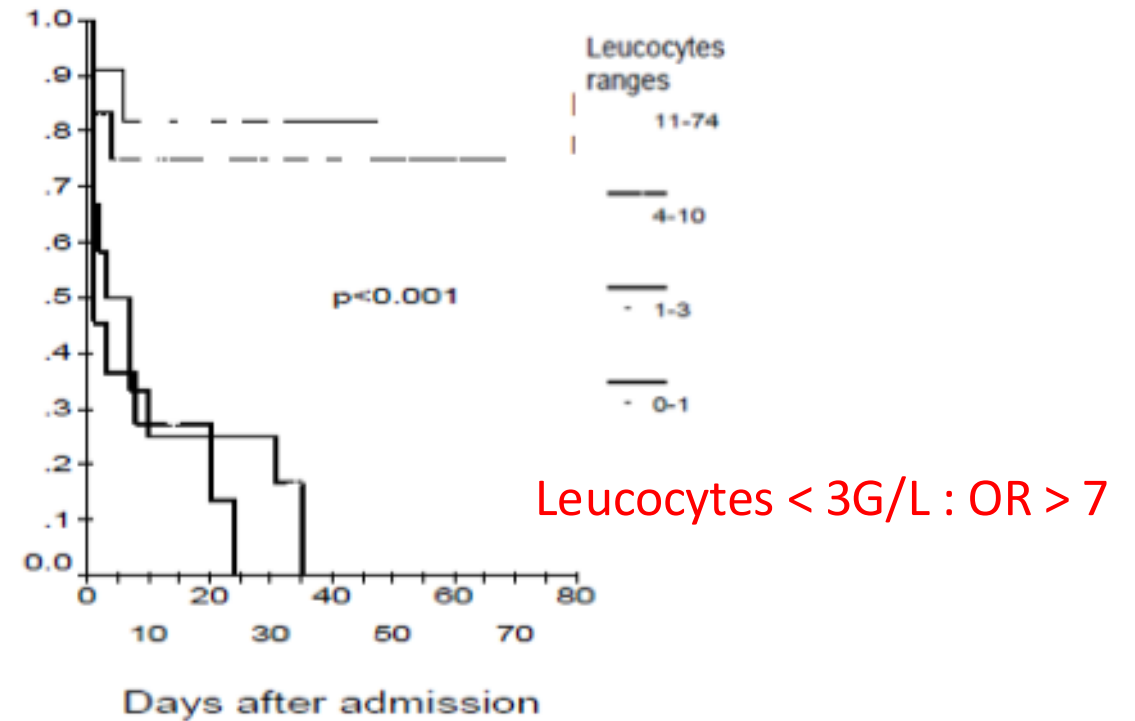
- Etude française rétrospective
- Evaluation des facteurs de risque de mortalité en cas de pneumopathie à *S. aureus* PVL (+)



- 50 patients avec PNP à *S. aureus* PVL (%)



Mortalité = 56%



Erythrodermie < 24h après l'admission: OR = 2,8

Virulence: superantigènes



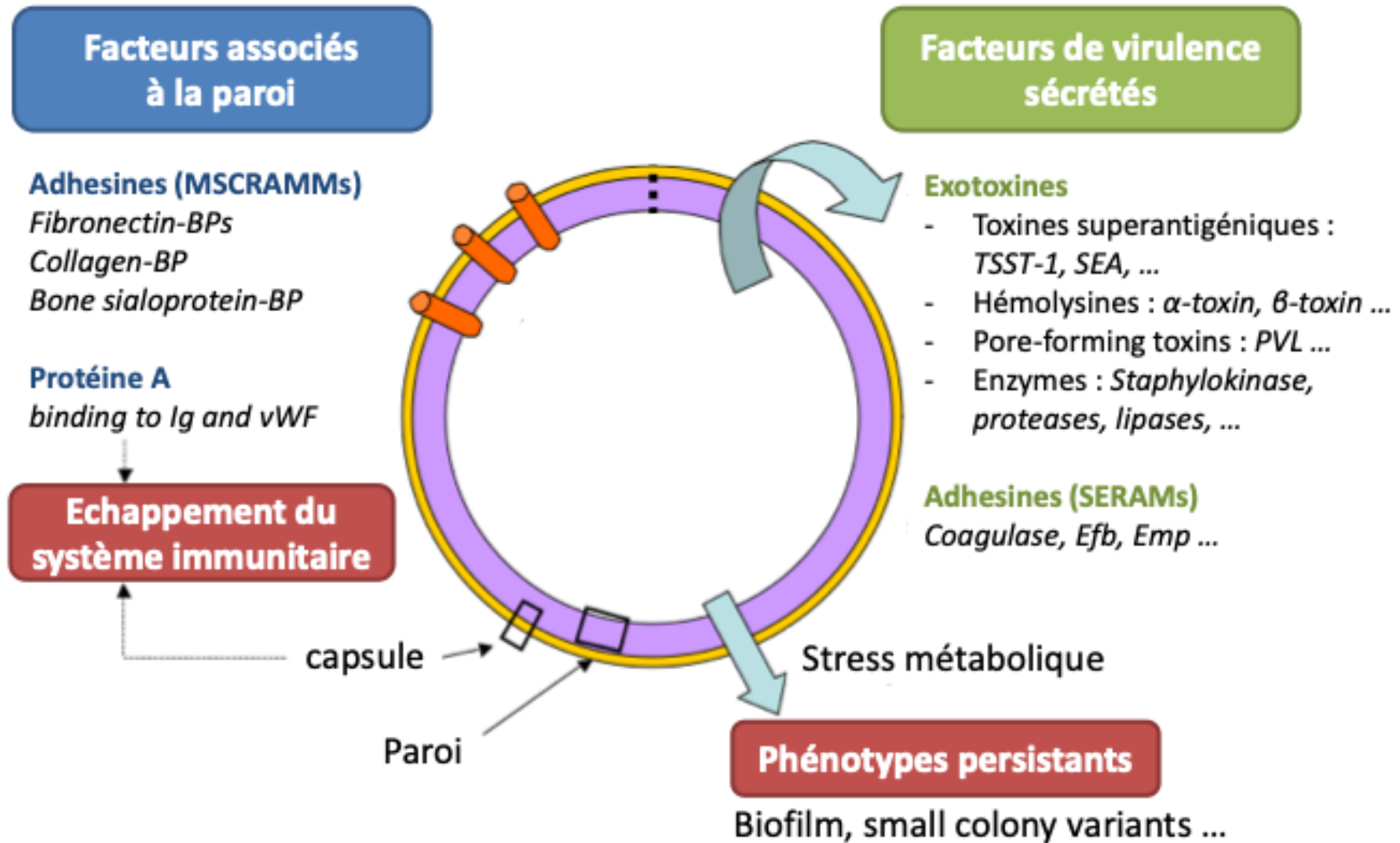
• Critères diagnostiques (CDC)

1. Fièvre > 38.8°C
2. Eruption maculaire diffuse
3. Desquamation cutanée secondaire
4. Hypotension
5. Atteinte multisystémique (3/7)
 - Digestive – Hépatique – Hémato
 - Musculaire – Neurologique –
 - Rénale – Hyperhémie muqueuse

4/5: Diagnostic probable

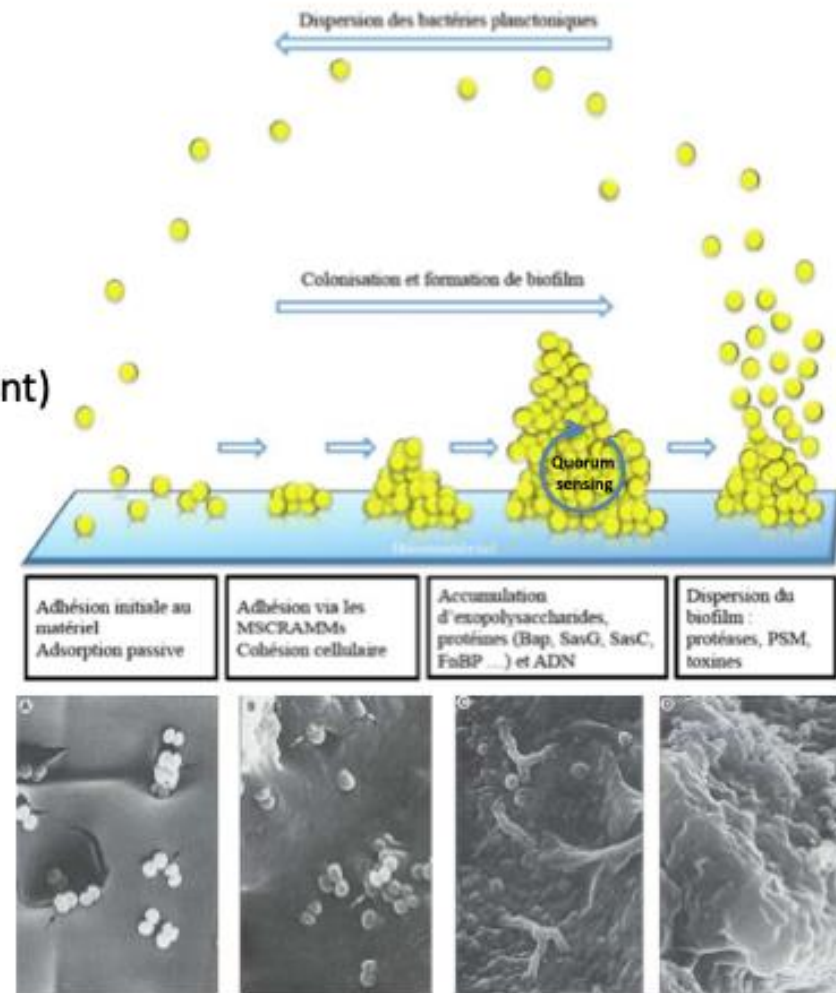
5/5: Diagnostic certain

Facteurs de persistance



Facteurs de persistance: biofilm

- **Adhésion**
Adhésines
- **Multiplication**
- **Cohésion**
PNAG (*ica*), FnBP, ADN ...
- **Maturation**
- **Coordination : « quorum sensing »**
(densité bactérienne, environnement)



Olson J. et al. J Biomed Mater Res 1988
Consterton et al. science 1999
Arciola et al. Biomaterials 2012

Facteurs de persistance: biofilm

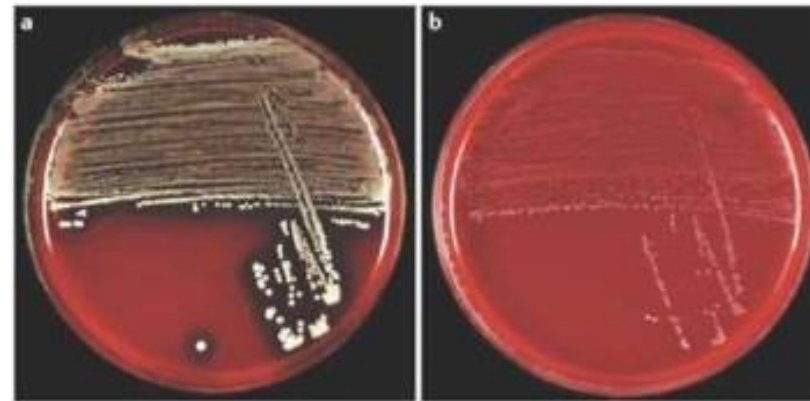
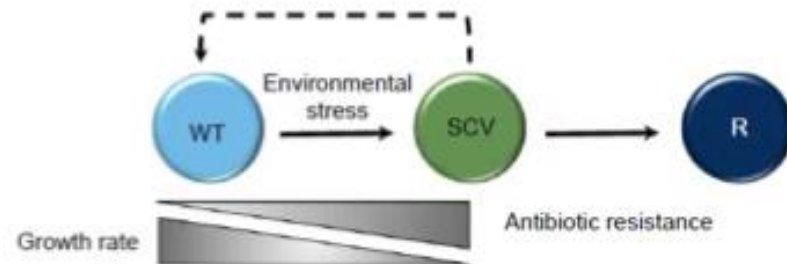
Antibiotics	Inhibition of biofilm formation (adhesion)	Biofilm penetration	Bactericidal activity in biofilm
Vancomycin	+	++	+
Linezolid	+	++	+
Daptomycin	+	+++	++
Rifampicin	+	+++	++
Moxifloxacin	+	++	++
Rifampicin + daptomycin	+	+++	+++
Rifampicin + vancomycin	+	++	++
Rifampicin + linezolid	+	+++	+++

Facteurs de persistance: small colony variant (SCVs)

Modifications phénotypiques réversibles

Adaptation à un environnement hostile : os, biofilm, intracellulaire

- Croissance lente (temps de doublement x 10)
- Petites colonies atypiques
- Résistance accrue aux antibiotiques
- Adhérence +++
- Survie intracellulaire +++
- Révertant



Proctor et al. Nat Rev Microbiol 2006

Proctor et al. Clin Infect Dis 1995

Tuschscherr et al. J. Infect Dis 2010

Microbiologie – Antibiotogramme

Lecture interprétative de l'antibiogramme

Pénicilline G → Sensibilité naturelle de *S. aureus* aux BL :

Oxacilline

Céfoxitine

Gentamicine

Erythromycine

Lincosamide

Quinupristine-dalfopristine

Norfloxacine

Fluoroquinolone

Acide fusidique

Cotrimoxazole

Rifampicine

Tétracycline

Fosfomycine

Vancomycine

Téicoplanine

Linézolide

Daptomycine

Pénicilline G

Oxacilline

Céfalotine

Cefotaxime

Imipénème

CMI moyenne

0,008 g/L

0,25 g/L

0,25-0,5 g/L

2 g/L

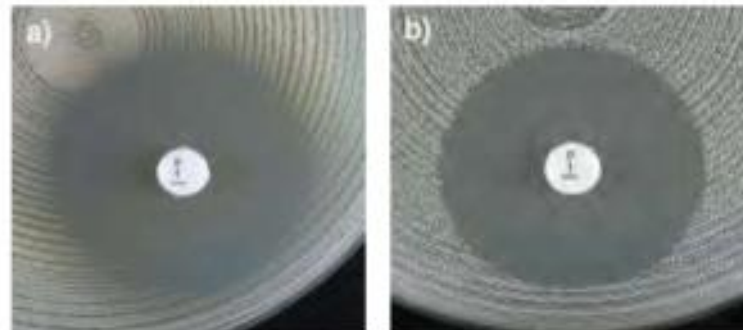
0,12-0,25 g/L



Résistance via pénicillinase

- 75% en communautaire
- 90% en hospitalier

Difficulté de mise en évidence +++



a) Diamètre ≥ 26 mm + bordure floue : souche sensible

b) Diamètre ≥ 26 mm + bordure nette : souche résistante

Lecture interprétative de l'antibiogramme

Pénicilline G

Oxacilline →

Pénicilline M résistant à l'hydrolyse par P_{ase}

SAMS

Céfoxitine

Gentamicine

Résistance via modification de cible : gène *mecA* / PLP2a

Erythromycine

SARM

Lincosamide

→ résistance à l'ensemble des BL (sauf « C5G »)

Quinupristine-dalfopristine

→ Multi-résistance souvent associée

Norfloxacine

Environ 15% (versus > 30% en 2000)

Fluoroquinolone

Principalement hospitalier en France et en Europe (≠ USA)

Acide fusidique

- CA-MRSA USA : 60%, USA300, PVL+

Cotrimoxazole

- CA-MRSA France : < 5%, ST80 PVL+ surtout

Rifampicine

Tétracycline

Fosfomycine

Vancomycine

Téicoplanine

Linézolide

Daptomycine

Lecture interprétative de l'antibiogramme

Pénicilline G

Oxacilline

Céfoxitine

Gentamicine

Erythromycine

Lincosamide

Quinupristine-dalfopristine

Norfloxacine

Fluoroquinolone

Acide fusidique

Cotrimoxazole

Rifampicine

Tétracycline

Fosfomycine

Vancomycine

Téicoplanine

Linézolide

Daptomycine

→ Mécanismes de résistance multiples

1. Modification de cible : gène erm

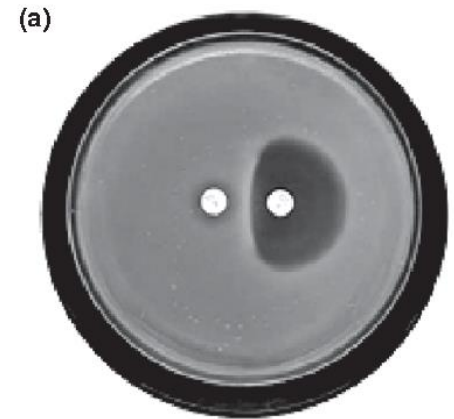
Constitutif : phénotype « MLS_B »

- perte de la synergie des 2 sous-unités de la pristinamycine

Inductible : phénotype « M »

- résistance apparente qu'aux macrolides

- induction possible de type MLS_B



Risque d'échec clinique en cas de prescription de clindamycine

Lecture interprétative de l'antibiogramme

Pénicilline G

Oxacilline

Céfoxitine

Gentamicine

Erythromycine

Lincosamide

Quinupristine-dalfopristine

Norfloxacine

Fluoroquinolone

Acide fusidique

Cotrimoxazole

Rifampicine

Tétracycline

Fosfomycine

Vancomycine

Téicoplanine

Linézolide

Daptomycine



Mécanismes de résistance multiples

1. Modification de cible : gène erm

Constitutif : phénotype « MLS_B »

- perte de la synergie des 2 sous-unités de la pristinamycine

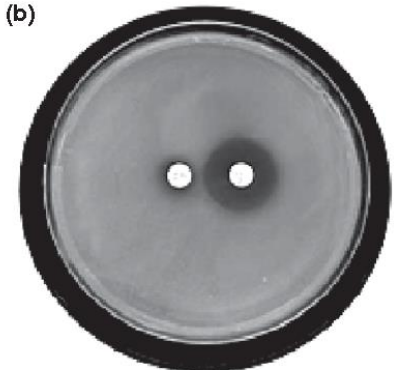
Inductible : phénotype « M »

- résistance apparente qu'aux macrolides

- induction possible de type MLS_B

2. Efflux : résistance isolée aux macrolides

(b)



Lecture interprétative de l'antibiogramme

Pénicilline G

Oxacilline

Céfoxitine

Gentamicine

Erythromycine

Lincosamide

Quinupristine-dalfopristine

Norfloxacine

Fluoroquinolone

Acide fusidique

Cotrimoxazole

Rifampicine

Tétracycline

Fosfomycine

Vancomycine

Téicoplanine

Linézolide

Daptomycine



Mécanismes de résistance multiples

1. Modification de cible : gène erm

Constitutif : phénotype « MLS_B »

- perte de la synergie des 2 sous-unités de la pristi

Inductible : phénotype « M »

- résistance apparente qu'aux macrolides

- induction possible de type MLS_B

2. Efflux : résistance isolée aux macrolides

3. Inactivation : résistance isolée aux lincosamides

Sensibilité apparente de la clindamycine

Epidémiologie

Staphylococcus aureus - Epidémiologie

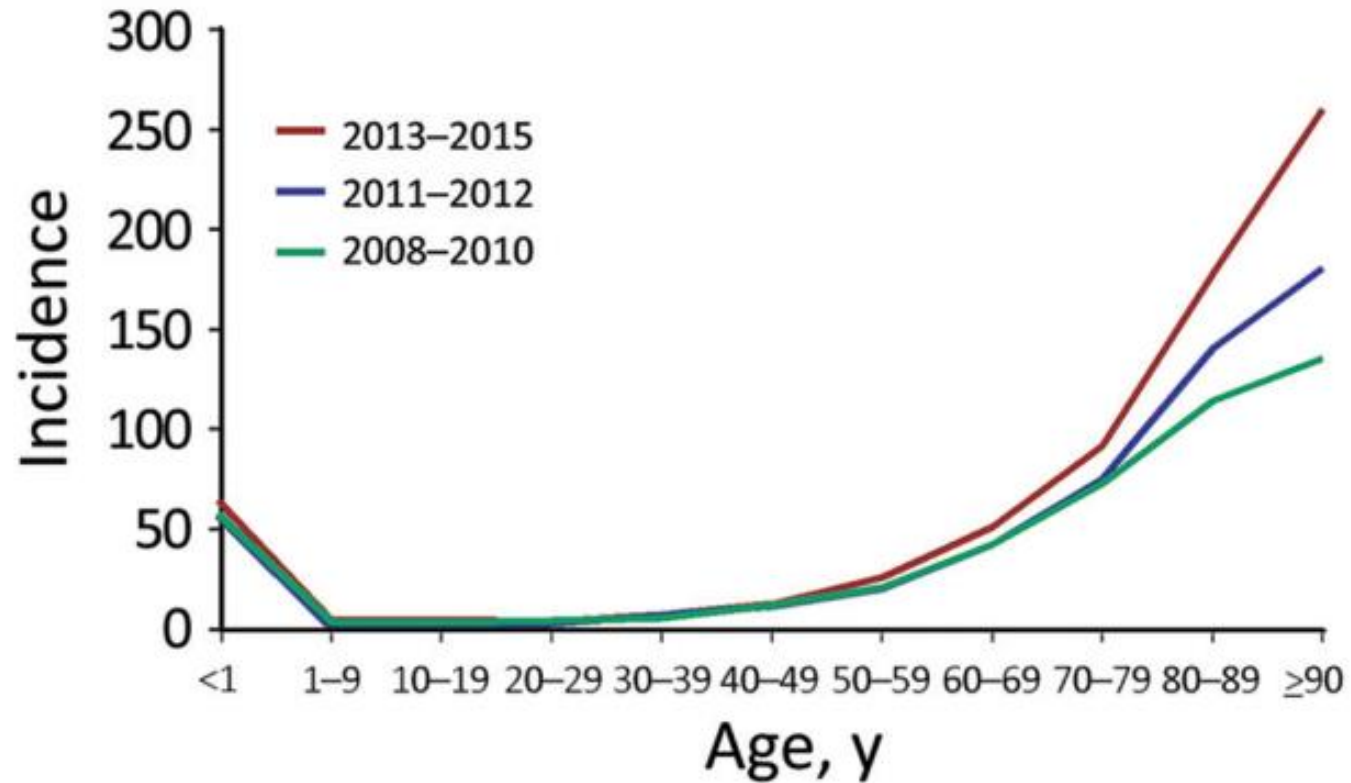


Figure 1. Temporal changes in *Staphylococcus aureus* bacteremia incidence (cases per 100,000 person-years), by age group and years, Denmark, 2008–2015.

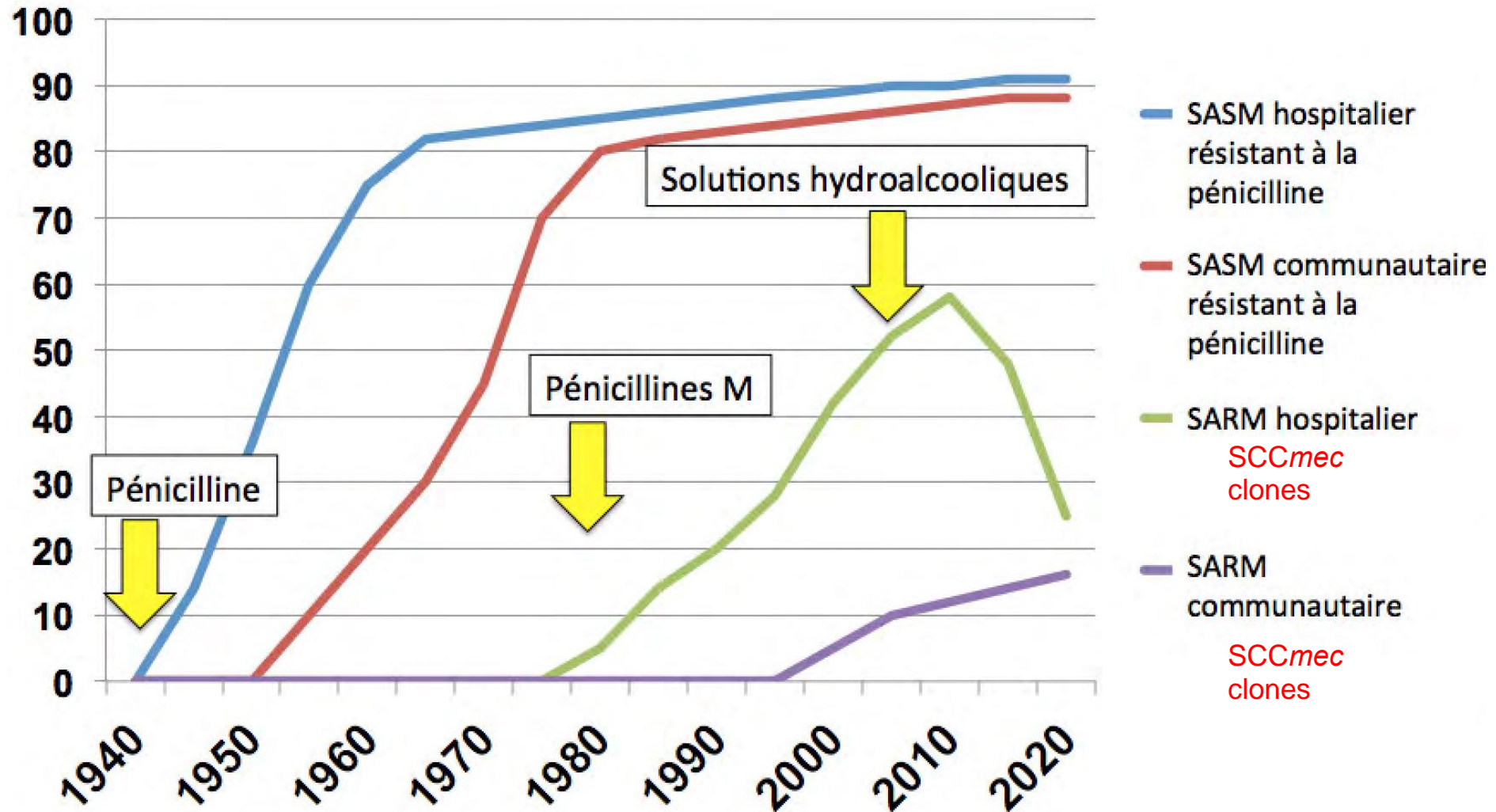
Staphylococcus aureus - épidémiologie

- Proportion moyen de *S. aureus* résistant à la méticilline en Europe = 16,4% en 2018

Prévalence communautaire de SARM en France < 5%

EARS_Net France		
	N souches testées	%
2001	1 714	33,3
2002	1 663	32,8
2003	1 708	28,9
2004	3 347	28,7
2005	3 483	27,1
2006	3 818	26,8
2007	4 250	25,7
2008	4 376	24,5
2009	4 720	22,8
2010	4 859	21,6
2011	4 740	20,1
2012	5 228	19,2
2013	5 432	17,1
2014	5 484	17,4
2015	5 597	15,7
2016	5 578	13,8
2017	6 359	12,9
2018	6 903	12,1

Staphylococcus aureus et résistance



Epidémiologie des bactériémies à *S. aureus*

Région	% SARM	% HCA	Porte d'entrée							Total
			Endocar dite	IOA	Peau et tissu mou	Poumon	KT	Non identifié	Autres	
Australie	24,8	79,1	6	13	20	7,2	19	15	20	7231
Canada	11,3	75,3	5,5	16	16	15		41	7,2	1440
USA	100	97,9	14	11	17	8,4	46	0	3,1	652
UK	100	99,5	3,1	1,5	19	0	37	35	4,1	195
Italie	53,9	85,5	0	0	9,3	4,6	15	69	2	151
Israël	42,8	100	4,4	5,6	23	11	14	24	18	1261
Multisite	11,7	NA	8,3	13	15	5,2	28	19	12	3395

Turnidge JD. et al. Med J Aust 2009
 Laupland KB et al. J Infect Dis 2008
 Pastagia et al. Emerg Infect Dis 2012
 Lewis T. et al. Int J Infect Dis 2011
 Bassetti M. et al. Clin Microbiol Infect 2012
 Bishara J et al. Int J Infect Dis 2012
 Kaasch AJ et al. J Infect 2014

Bactériémie et traitement

Cas clinique

- A J1 de son hospitalisation le laboratoire vous appelle car les hémocultures que vous aviez prélevées reviennent positives à cocci à Gram positif en 8h et l'ECBU revient également positif au même germe
- Quel traitement débutez-vous ?

Staphylococcus aureus sensible à la méthicilline



S. aureus MS—Pénicilline M (historique)

En première intention:

- Traitement Historique par Pénicilline M (Cloxacilline/oxacilline)

tality rates (Bick, 1968). Early diagnosis, which is clinical, and administration of appropriate antibiotics may thwart the infection and its sequelae.

During the past 35 years the rate of development of antibiotics and their effective use have altered the clinical course of these diseases. Nevertheless, the emerging resistance patterns of micro-organisms, particularly staphylococci, to antibiotics, have indicated the importance of the accurate recording of bacteriological data. Continuing studies would show microbiological trends which might dictate the revision of policy concerning antibiotic therapy as organisms change their character.

The principle advocated by Gilmour (1962) and

destruction is established); (3) failure to gain rapid clinical improvement after conservative management in hospital with fluid and electrolyte replacement adequate effective antibiotic therapy, and immobilization of the affected parts.

To determine the most appropriate antibiotic combination of antibiotics it is important to study the causative organisms and their antibiotic sensitivities separately for different geographical areas as findings reported from one centre do not necessarily apply to any other.

This survey included 158 patients with a diagnosis of acute osteomyelitis, and 94 with acute septic arthritis admitted to three Sydney hospitals during

cloxacillin or flucloxacillin alone or in combination with fusidic acid.

S aureus bacteraemia is easy to identify and treat, though underlying disease may influence the outcome. Efforts should be made to prevent the largely iatrogenic disease.

Introduction

There have been few studies of serious staphylococcal infections in the past 20 years, during which the decline of the "hospital staphylococcus" has continued and the use of effective anti-staphylococcal agents become commonplace. We have reviewed all episodes of *Staphylococcus aureus* bacteraemia in St Thomas's Hospital in the past 14 years.

Methods

Results

During the period studied there were 2290 episodes of bacteraemia, in 400 (17.5%) of which *S aureus* was the organism responsible. The annual total of all bacteraemias rose from 120 in 1970 to 231 in 1982, but the proportion of *S aureus* infections remained constant.

PATIENTS

Staphylococcal bacteraemia affected both sexes equally, but occurred more often in the elderly, in whom there were more deaths. Twenty two patients were diabetic (5.5%), and there were 13 drug addicts (3.2%). One hundred and thirty five patients (34%) were in general medical beds, 100 (25%) were in surgical beds, and 88 (22%) were patients of the renal unit (including 16 recipients of renal transplants). Of the remaining patients, 30 were in orthopaedic beds (8%), 17 in obstetric and gynaecological (4%), 15 in haematological (4%), and 15 in paediatric beds (4%).

Most patients had an appreciable fever, but a few, usually the elderly, had minimal signs or symptoms. Though staphylococcal bacteraemia occasionally led to death within 24 hours of admission

patients, one unexplained shunt. Eight of the 13 drug patient's skin flora was the and in eight of 14 neutropets before a About 60% of staphy included hospital and about 30% ase. Initial occurred in patients atten 350 cases difficult to classify.

antibiotic with the was usually in patient:

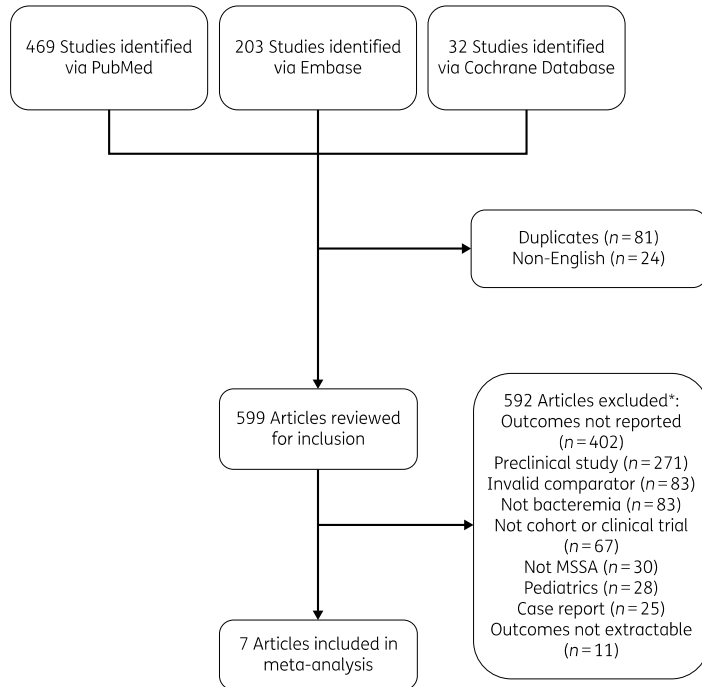
TABLE 1—Main site of clinical

Site of clinical infection

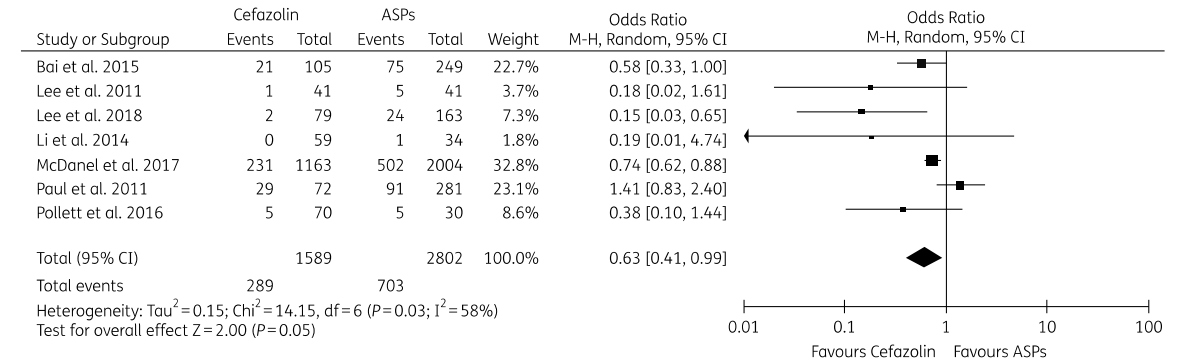
Bactériémie à *S. aureus* – Céfazoline vs. Péni M

En première intention:

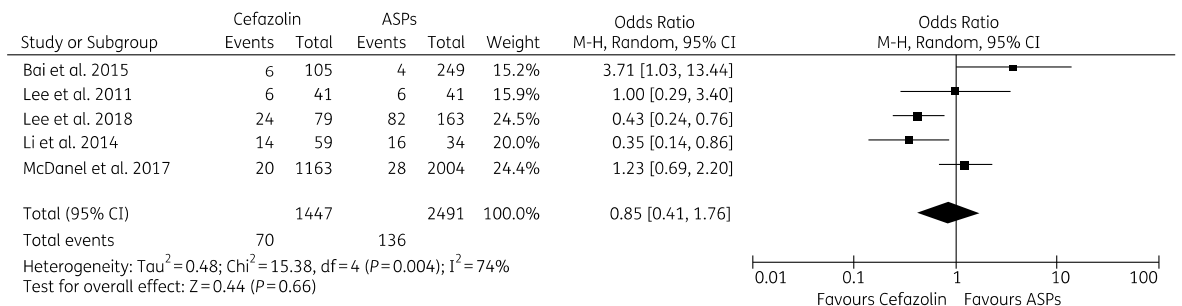
- Traitement par Pénicilline M (Cloxacilline) ou C1G (Céfazoline) par voie IV. → **Laquelle choisir ?**



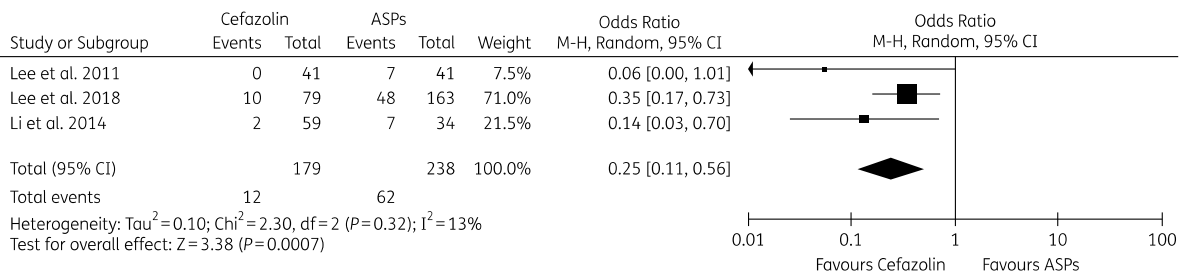
Mortalité J90



Echec clinique



Tolérance



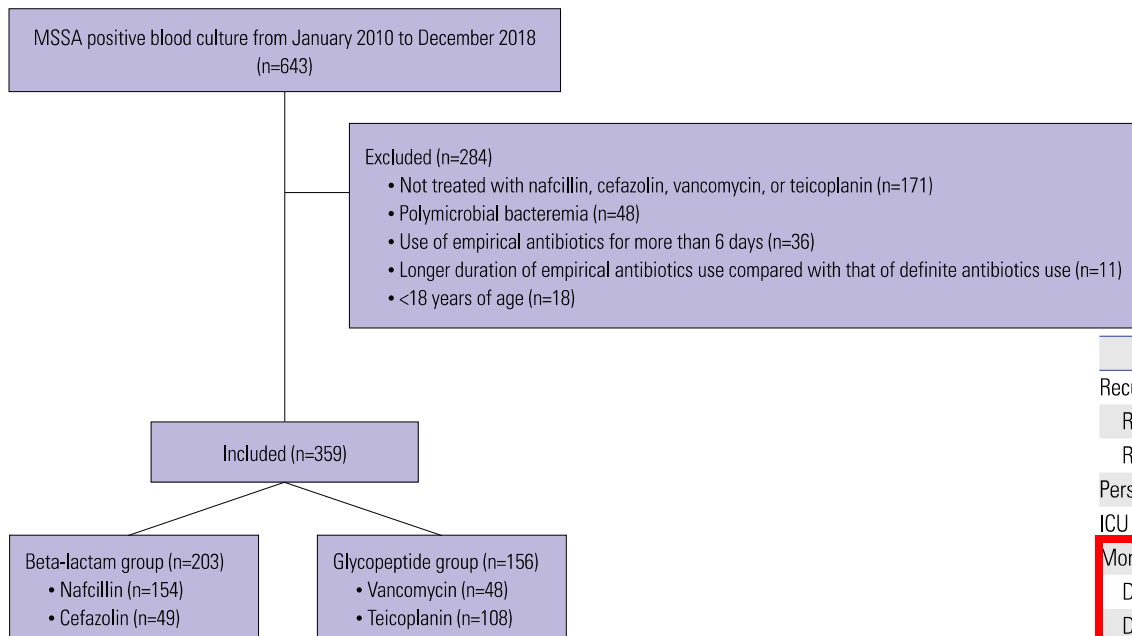
S. aureus méthi S - Place des glycopeptides

En première intention:

- Traitement par Pénicilline M (Cloxacilline) ou C1G (Céfazoline) par voie IV

Alternative en cas d'allergie:

- **Vancomycine, teicoplanine, daptomycine**



Variables	Beta-lactam group (n=195*)	Glycopeptide group (n=149*)	Odds ratio [†] (95% CI)	p value
Recurrent bloodstream infection, no. (%)	5 (2.6)	6 (4.0)	1.25 (0.33–4.83)	0.743
Recurrence within 30 days	1 (0.5)	3 (2.0)	2.86 (0.23–35.46)	0.414
Recurrence within 90 days (31 days to 90 days)	4 (2.1)	3 (2.0)	0.84 (0.16–4.48)	0.835
Persistent bloodstream infection, no. (%)	35 (17.9)	6 (4.0)	0.28 (0.14–0.60)	<0.001
ICU admission after infection, no. (%)	38 (19.5)	31 (20.8)	1.35 (0.84–2.17)	0.217
Mortality, no. (%)	31 (15.9)	59 (39.6)	1.64 (1.07–2.52)	0.024
Death within 7 days	4 (2.1)	21 (14.1)	5.17 (2.08–12.85)	<0.001
Death within 28 days (8 days to 28 days)	15 (7.7)	46 (30.9)	1.85 (1.15–2.99)	0.012
Drug adverse event, no. (%)	26 (14.4)	9 (6.0)	0.47 (0.24–0.91)	0.023

S. aureus méthi S – Place de la daptomycine

En première intention:

- Traitement par Pénicilline M (Cloxacilline) ou C1G (Céfazoline) par voie IV

Alternative en cas d'allergie:

- Vancomycine, teicoplanine, **daptomycine**

	CEF (n = 30)	NAF (n = 30)	ASBL (n = 60)	DAP (n = 29)	P-value (ASBL vs. DAP)
<u>Primary outcome</u>					
Composite of the following	1 (3)	2 (7)	3 (5)	3 (10)	0.39
Clinical failure	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	0.33
MSSA recurrence	1 (3)	0 (0)	1 (2)	1 (3)	0.55
MSSA persistence	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	0.32
Inpatient infection-related mortality	0 (0)	2 (7)	2 (3)	0 (0)	1
<u>Secondary outcomes</u>					
Duration of MSSA bacteraemia (days)	2 (2.0-4)	3 (24)	2.5 (2-4)	2 (1-4)	0.74
Infection-related LOS (days)	11 (8-18)	8.5 (7-14)	9 (7-15.5)	18 (15-22)	< 0.0001
Hospital LOS (days)	13 (9-27)	9.5 (7-17)	11.5 (8-19)	20 (16-28)	0.0007
Infection-related 90-day readmission	2 (7)	2 (7)	4 (7)	3 (10)	0.68
30-day all-cause mortality	1 (3)	2 (7)	3 (5)	1 (3)	1
ADE requiring therapy change	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

Bactériémie à *S. aureus* – Autres BL



- Etude monocentrique rétrospective
- Bactériémie à *S. aureus* entre 1988 et 1994 et entre 1999 et 2007
- Analyse des facteurs associés à la mortalité



- 771 épisodes de bactériémies à *S. aureus* sensible à la methicilline
- 541 épisodes inclus pour le traitement empirique
- 498 patients vivant à J7 et analysé pour le traitement définitif
- Mortalité à J30 37,3%
- Mortalité à 1 an: 58.2%
- Porte d'entrée: endocardite (6,5%), KT (11,6%), PNP (10%), Peau et tissu mou (15,3%), inconnu (22,6%)

Variable ^a	OR, 95% CI n = 541 patients, deaths = 303	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
Other beta-lactams	0.81 (0.35–1.9)	0.629
Age (per 1 year increment)	1.04 (1.02–1.06)	<0.001
Female sex	1.69 (1.08–2.63)	0.021
Poor functional capacity (bedridden)	1.73 (1.02–2.93)	0.041
Malignancy	1.89 (1.15–3.09)	0.012
Shock at onset	5.61 (2.75–11.45)	<0.001
Urea (per 1 mg/dL increment)	1.01 (1.007–1.016)	<0.001
Albumin (per 1 mg/dL increment)	0.54 (0.38–0.78)	0.001
Thrombocytes (per 1 K/ μ L increment)	0.996 (0.994–0.998)	<0.001
Mechanical ventilation	Not retained in final model	0.078
Skin/soft tissue source of infection		0.111

Bactériémie à *S. aureus* MS – Place des associations



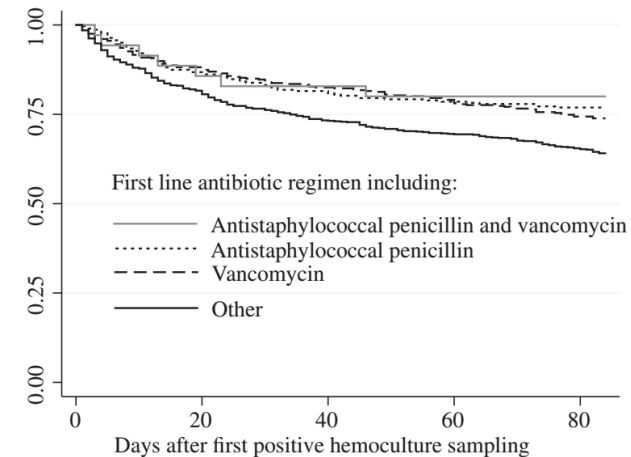
- Etude prospective multicentrique
- 8 centres français
- Avril 2009 à Octobre 2011
- Evaluation des facteurs prédictifs de mortalité à S12 en cas de bactériémies à *S. aureus*



- 2091 patients inclus
- Analyse de survie chez 1972
- Age médian 67,8 ans
- Bactériémie nosocomiale ou associée aux soins: 69,6%
- Mortalité S12: 34%

Facteurs associés à la mortalité

- Age: OR = 1,56 (1,44-1,69) / 10 ans
- Choc septique: OR = 5,11 (3,84-6,80)
- Cancer métastatique: OR = 4,28 (2,88-6,38)
- Porte d'entrée non identifiée: OR = 2,62 (2,02 – 3,41)



Pas d'intérêt à l'association Pénicilline antistaphylocoques et vancomycine sur SAMS

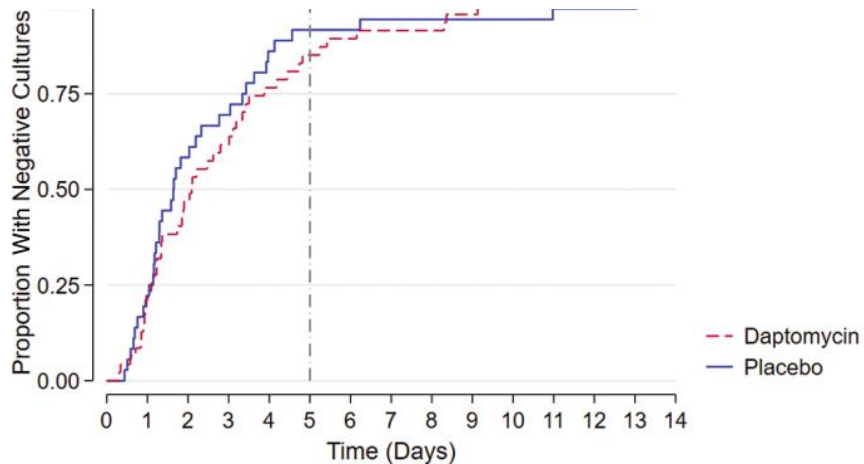
Bactériémie à *S. aureus* MS – Place des associations



- Etude randomisé contrôlé double aveugle
- 2 centres Canadien
- Evaluation de l'intérêt d'une bithérapie initiale Cloxacilline/cefazoline + Daptomycine (5j) vs. Cloxacilline/céfazoline + placebo
- Critère de jugement: Durée de bactériémie



- 318 patients screenés - 155 inclus – 104 analysés en ITT
- Age médian 67 ans
- Sexe masculin: 65,5%
- Porte d'entrée: endocardite (11,5%), endocvasculaire/KT (39,4%), pneumopathie (6,7%), IOA (10%), Peau et tissu mou (24%)



Durée de bactériémie

Variable	No. (%)		P Value
	Placebo (n = 51)	Daptomycin (n = 53)	
All-cause mortality (30 days)	6 (11.8)	8 (15.1)	.62
All-cause mortality (90 days)	9 (17.7)	10 (18.9)	1
Relapsed bacteremia within 30 days (among those who survived bacteremia episode)	0 (0)	1 (1.9)	1
Relapsed bacteremia within 90 days (among those who survived bacteremia episode)	2 (3.9)	2 (3.8)	1
Embolic or metastatic MSSA disease within 30 days	9 (17.7)	13 (24.5)	.47
Embolic or metastatic MSSA disease within 90 days	9 (17.7)	13 (24.5)	.47
Nephrotoxicity on presentation	6 (11.8)	9 (17.0)	.57
Nephrotoxicity on treatment ^{a,b}	13 (28.9)	21 (47.7)	.15
Hepatotoxicity ^b	3 (5.88)	2 (3.77)	.675
Rhabdomyolysis ^b	3 (5.88)	0 (0)	0.11

Mortalité/rechute/toxicité

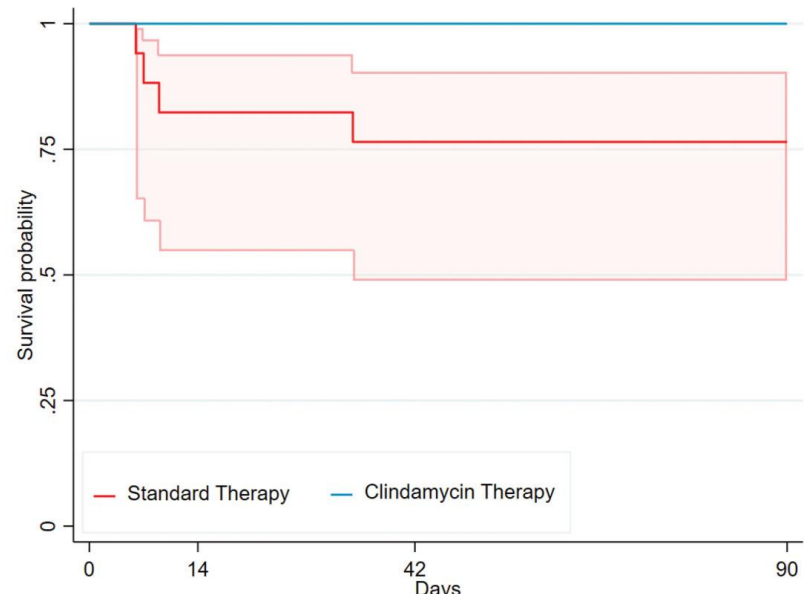
Bactériémie à *S. aureus* MS – Place des associations



- Etude randomisé contrôlé pilote
- 9 centres
- Intérêt de l'association clindamycine pendant 7 jours au traitement standard dans les infections sévères à *Staphylococcus aureus*



- 127 individus screenés – 34 randomisés dont 11 enfants
- SAMS (76%) – SARM (24%)
- Infection multifocal 68%
- Admission en réa: bras standard 71% vs. 59M dans le bras clindamycine
- Contrôle chirurgicale de la porte d'entrée: standard (35%) vs clindamycine (53%)



Mortalité

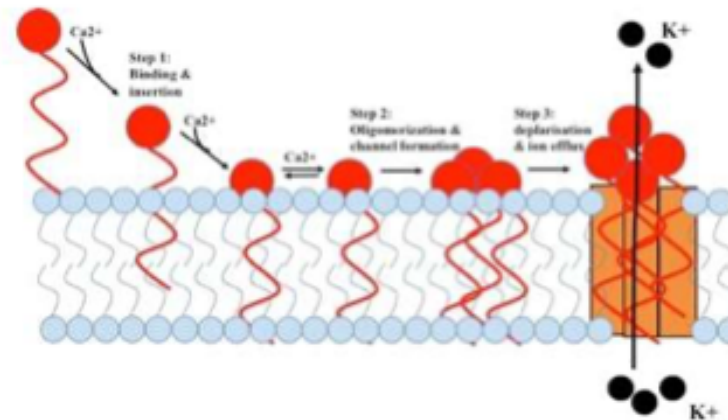
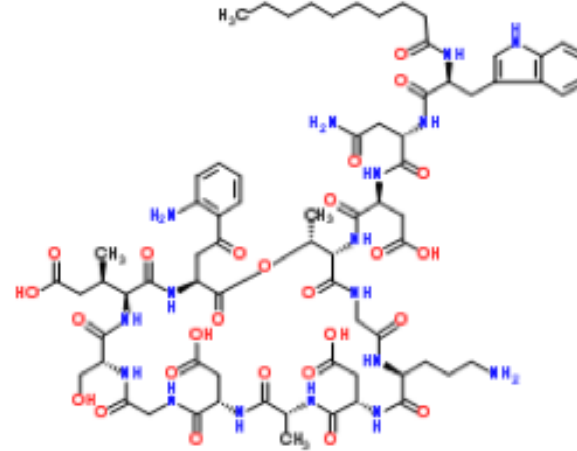
	Standard therapy, n=17	Adjunctive clindamycin therapy, n=17	Unadjusted		Adjusted	
			estimate	95% CI	estimate	95% CI
Estimated differences in count, including the primary outcome of days alive and free of SIRS						
Days alive and free of SIRS ^a , mean (SD)/ median (IQR)	4.59 (4.11)/4 (0-8)	4.76 (4.87)/3 (1-6)	0.05	-2.99, 3.09	-0.31	-3.20, 2.57
Number of surgical procedures, mean (SD)/ median (IQR)	0.65 (1.06)/0 (0-1)	1.18 (1.63)/1 (0-2)	0.35	-0.53, 1.23	0.35	-0.53, 1.23
Length of stay, days ^b , median (IQR)	15 (10-31)	29 (15-46)	—	—	—	—
Days of bacteraemia ^b , median (IQR)	2 (1-5)	3 (1-8)	—	—	—	—
Days febrile ^b , median (IQR)	2 (0-7)	3 (1-6)	—	—	—	—
Estimated differences in probability						
All-cause mortality ^c , n (%)						
Day 14	3/17 (18)	0/17 (0)	—	—	—	—
Day 42	4/17 (24)	0/17 (0)	—	—	—	—
Day 90	4/17 (24)	0/17 (0)	—	—	—	—
Microbiological relapse ^d , n (%)	1/17 (6)	3/17 (18)	12%	-10%, 33%	12%	-10%, 33%
Microbiological treatment failure ^e , n (%)	1/17 (6)	1/17 (6)	0%	-16%, 16%	0%	-16%, 16%
<i>C. difficile</i> -associated diarrhoea ^{e,f} , n (%)	1/17 (6)	0/17 (0)	—	—	—	—
All cause diarrhoea ^g , n (%)	6/17 (35)	8/17 (47)	12%	-21%, 45%	12%	-21%, 45%
Estimated hazard ratios, where standard therapy is considered the reference						
Days to first resolution of SIRS ^h , median survival (95% CI)	9 (5, 12)	9 (2, 10)	1.53	0.72, 3.27	1.57	0.75, 3.31
Days till CRP >50% decrease ⁱ , median survival (95% CI)	5 (3, 7)	7 (3, 14)	0.55	0.30, 0.99	0.59	0.30, 1.13

Bactériémie à *S. aureus* MR - Glycopeptides

	Vancomycine	Teicoplanine
Posologie	20-30 mg/kg puis 20-30 mg/kg/jour TR cible 15-20 mg/L	9-12 mg/kg/12 heures pendant 48 heures puis 9-12 mg/kg/24 heures TR cible 20-25 mg/L
Voie	IVL > 1h ou IVSE	IV, IM (ou SC)
Spectre	Cocci à Gram (+)	Entérocoques Staphylocoque à coagulase négative: 30-40% de résistance
Toxicité	Rénale, red man, hématologique	Néphrotoxicité moindre

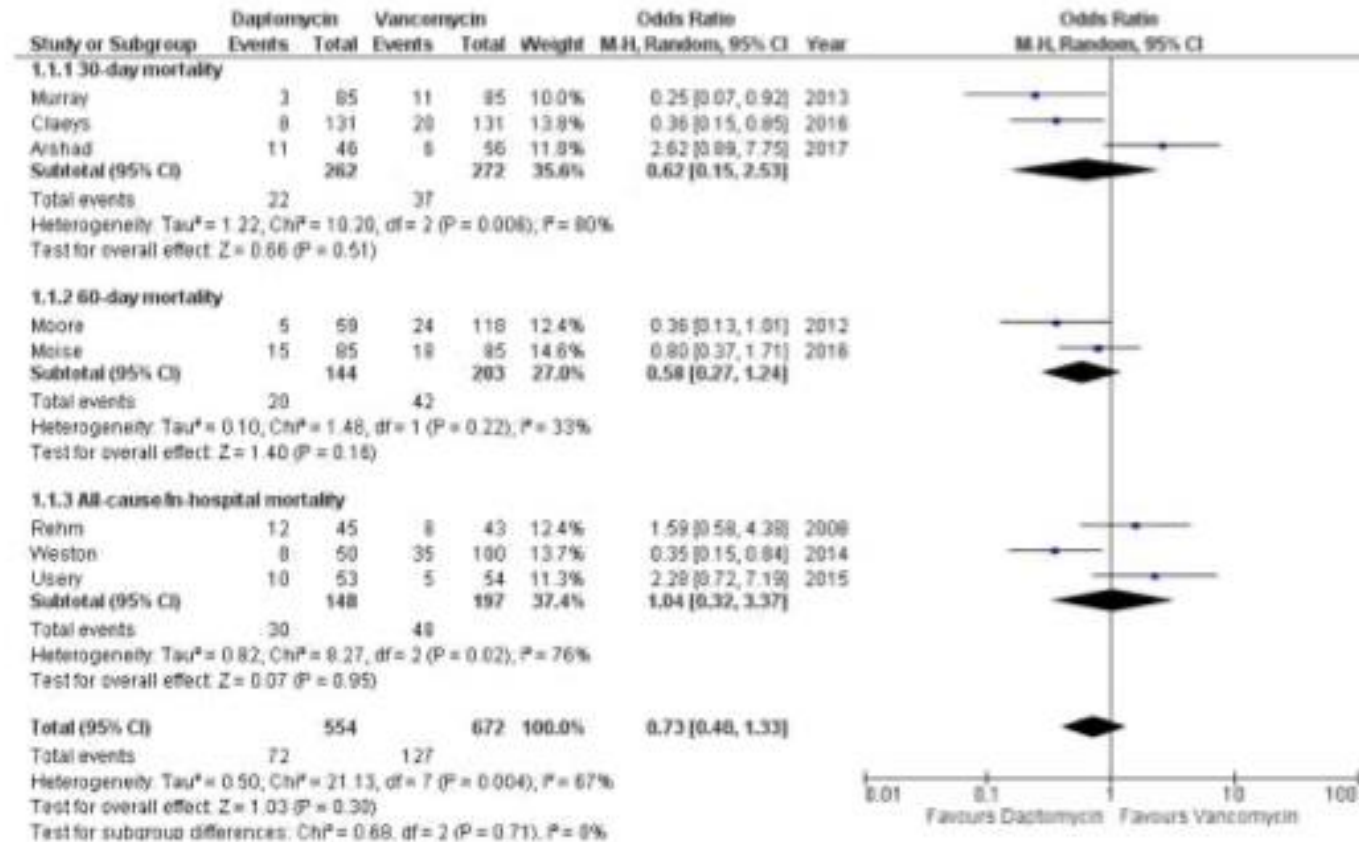
Bactériémie à *S. aureus* MR - Daptomycine

- **Classe** : lipopeptide
- **Cible** : membrane
- **Action** : bactéricidie rapide
- **Spectre** : cocci + dont SARM, ERV (CMI +++)
- **Biodisponibilité** : IV
- **Diffusion** : inact / surfactant
Faible diffusion LCR
- **Posologie** : selon indication, 1/j
- **Adaptation** : 1/48h si DFG < 30
- **Coût** 125 € / j (hospitalier)



Bactériémie à *S. aureus* MR - Daptomycine

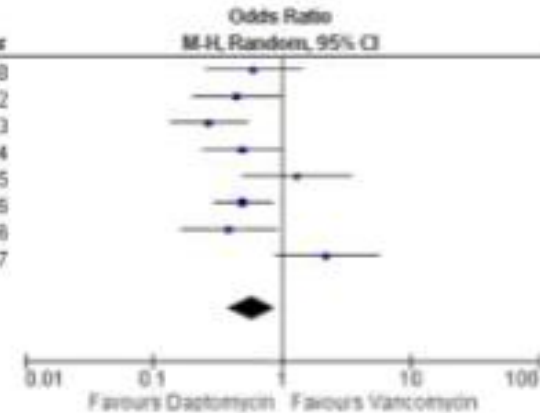
MORTALITE



Bactériémie à *S. aureus* MR - Daptomycine

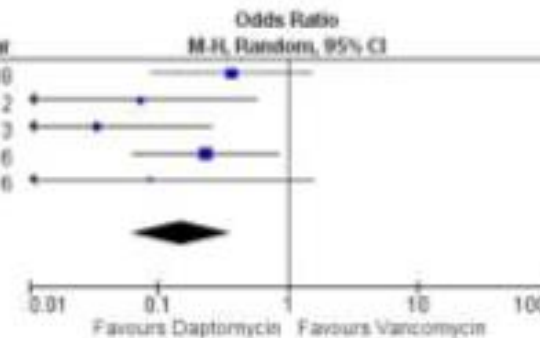
**ECHEC
CLINIQUE**

Study or Subgroup	Daptomycin		Vancomycin		Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
Rehm	25	45	29	43	11.4%	0.60 [0.25, 1.44]	2008
Moore	10	59	37	118	12.4%	0.45 [0.20, 0.98]	2012
Murray	17	95	41	95	13.9%	0.27 [0.14, 0.53]	2013
Weston	17	50	51	100	13.5%	0.49 [0.24, 1.00]	2014
Usery	11	53	9	54	10.1%	1.31 [0.49, 3.48]	2015
Morse	38	131	59	131	16.4%	0.50 [0.30, 0.83]	2016
Claeys	9	95	20	95	11.5%	0.38 [0.16, 0.90]	2016
Arshad	15	46	10	56	10.7%	2.23 [0.89, 5.59]	2017
Total (95% CI)		554		672	100.0%	0.58 [0.38, 0.89]	
Total events	142		256				
Heterogeneity: Tau ² = 0.22; Chi ² = 17.35, df = 7 (P = 0.02); I ² = 60%							
Test for overall effect: Z = 2.52 (P = 0.01)							



**EFFETS
SECONDAIRES**

Study or Subgroup	Daptomycin		Vancomycin		Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
Rehm	3	45	7	43	28.0%	0.37 [0.09, 1.53]	2008
Moore	1	59	13	60	15.5%	0.07 [0.01, 0.56]	2012
Murray	1	95	22	95	16.0%	0.03 [0.00, 0.26]	2013
Claeys	3	131	12	131	32.1%	0.23 [0.06, 0.84]	2016
Morse	0	95	5	95	8.4%	0.09 [0.00, 1.57]	2016
Total (95% CI)		405		412	100.0%	0.15 [0.06, 0.36]	
Total events	0		59				
Heterogeneity: Tau ² = 0.20; Chi ² = 4.96, df = 4 (P = 0.29); I ² = 19%							
Test for overall effect: Z = 4.22 (P = 0.0001)							



Autres traitement anti-SARM

High rate of decreasing daptomycin susceptibility during the treatment of persistent *Staphylococcus aureus* bacteremia
 Sharma M and col



2008; 27:433

Emergence de résistance sous traitement

- Traitement prolongé
- Pré-exposition à la vancomycine

10 bactériémies persistantes / 74 patients traités par daptomycine
 4 augmentation de CMI / 10

Case	(SCC _{mec})	DAP (day)	DAP dose mg/kg ^a	Pre-therapy MIC (µg/ml)	Post-therapy MIC (µg/ml) day						
					2-4	5-8	9-12	13-14	15-20	≥21	
1	II	10	4; 6	ND ^b		0.125					
2	II	27	4	0.5	0.5	2	4	4	4	4	
3	NA ^c (MSSA)	4	6	0.125		0.125					
4	II	18	5	0.25	0.25						
5	II	15	4; 6	ND		2		2	2	2	
6	II	UD ^d	6	0.25							0.25
7	II	27	5	0.25							2
8	NT ^e	28	5	ND	0.5			2			2
9	IVa	26	4; 6	0.25	0.5		2	2			
10	II	13	5	0.5	0.5	1	2	2	2		

S. aureus MR – Quel traitement initial



- Etude japonaise observationnelle évaluant la mortalité en fonction du traitement initial des bactériémies à SARM



- 245 patients analysés

Infectious focus	Choices of anti-MRSA pharmaceuticals
Lungs	Linezolid Vancomycin Teicoplanin
Blood	Daptomycin Vancomycin
Endocardium	Daptomycin Vancomycin
Skin and soft tissues	Daptomycin Linezolid Vancomycin

Variable	All patients (n=245)	Anti-MRSA pharmaceuticals			
		Vancomycin (n=174)	Linezolid (n=38)	Daptomycin (n=11)	Teicoplanin (n=22)
Age, years	71 (61–79)	71 (60–78)	74 (65–79)	70 (65–74)	65 (53–82)
Men	176 (71.8)	121 (69.5)	26 (68.4)	11 (100)	18 (81.8)
APACHE II	12 (8–20)	11 (8–19)	15 (9–23)	11 (7–12)	12 (8–16)
Charlson score	3 (1–4)	3 (1–5)	2 (1–4)	2 (0–3)	2 (0–3)
History of					
Diabetes mellitus*	90 (36.7)	75 (43.1)	6 (15.8)	3 (27.3)	6 (27.3)
End-stage renal disease	43 (17.6)	34 (19.5)	5 (13.2)	1 (9.1)	3 (13.6)
Cancer	67 (27.3)	40 (23.0)	16 (42.1)	4 (36.4)	6 (27.3)
Liver disease	23 (9.4)	16 (9.2)	4 (10.5)	2 (18.2)	0
Infectious source					
Bacteraemia ^a	69 (28.2)	56 (32.2)	6 (15)	2 (18.2)	5 (22.7)
Lung*	105 (42.9)	72 (41.4)	29 (76.3)	1 (9.1)	3 (13.6)
Skin and soft tissue*	73 (29.8)	50 (28.7)	5 (13.2)	7 (63.6)	11 (50.0)
Bone and joint	21 (8.6)	14 (8.0)	2 (5.3)	2 (18.2)	3 (13.6)
Others ^b	38 (13.5)	28 (16.1)	5 (13.2)	1 (9.1)	4 (18.2)
SOFA score					
Day 0*	2 (0–6)	2 (0–6)	4 (2–7)	2 (1–7)	0 (0–3)
Days 2–3 (n=244)	2 (0–5)	2 (0–5)	3 (1–6)	1 (0–6)	0 (0–4)
Days 5–7 (n=243)	2 (0–4)	1 (0–4)	3 (0–5)	1 (0–2)	0 (0–3)
Intensive care unit admission*	83 (33.9)	55 (31.6)	20 (52.6)	7 (63.6)	1 (4.5)
Mechanical ventilation*	58 (23.7)	38 (21.8)	13 (34.2)	6 (54.5)	1 (4.5)
Days of initial therapy	11 (7–16)	12 (7–17)	8 (7–13)	11 (8–17)	10 (6–13)
Change in MRSA therapy*	66 (26.9)	38 (21.8)	3 (7.8)	3 (27.2)	6 (27.2)
Change or discontinuation of antimicrobial for adverse effect	17 (6.9)	11 (6.4)	5 (13.2)	0	1 (4.5)
Newly acquired renal dysfunction	35 (14.3)	30 (17.2)	3 (7.9)	0	2 (9.1)
30-day mortality, %	12.2	14.4	7.9	9.1	4.5

S. aureus MR – Quel traitement initial

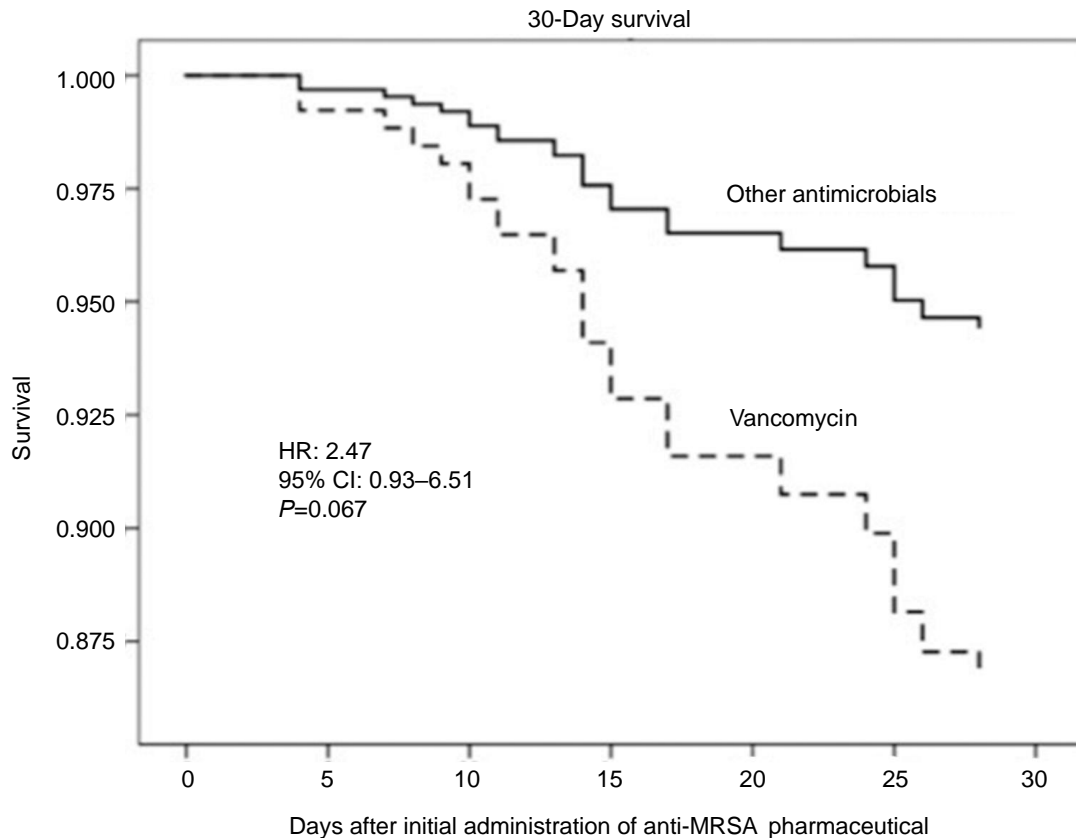


- Etude japonaise observationnelle évaluant la mortalité en fonction du traitement initial des bactériémies à SARM



- 245 patients analysés

Infectious focus	Choices of anti-MRSA pharmaceuticals
Lungs	Linezolid Vancomycin Teicoplanin
Blood	Daptomycin Vancomycin
Endocardium	Daptomycin Vancomycin
Skin and soft tissues	Daptomycin Linezolid Vancomycin



CMI Vancomycine ?

Highest trough concentrations of vancomycin (mg/dL)	Patients	New renal dysfunction	30-day mortality ^d
0–4.9	0	0	0
5.0–9.9	11 (6.3)	0	3 (27.3)
10.0–14.9	31 (17.8)	2 (6.5)	2 (6.5)
15.0–19.9	40 (22.9)	10 (25.0)	7 (17.5)
20.0–24.9	32 (18.3)	6 (18.8)	2 (6.3)
≥25.0	28 (16.1)	9 (32.1)	6 (21.4)
Not measured	32 (18.3)	3 (9.4)	5 (15.6)
Total	174 (100)	30 (17.2)	25 (14.4)

Mortalité = 7,4%

S. aureus MR – Intérêt de la bithérapie

CAMERA 1 (2016)	Vanco vs. Vanco + Flucloxa	Clairance bactériémie + rapide Pas de différence de mortalité ou de localisation secondaire
CAMERA 2 (2020)	Vanco ou Dapto vs. Vanco ou Dapto + BL	Clairance bactériémie + rapide Pas de différence de mortalité à J90 Plus de toxicité rénale dans le bras bithérapie
Geriak et al (2019)	Vanco ou Dapto vs. Dapto + Ceftaroline	Mortalité + faible dans le bras bithérapie
Jorgensen et al. (2020)	Dapto vs. Dapto + BL	Mortalité + faible à J60 dans le bras bithérapie Moins de récurrence dans le bras bithérapie Plus de toxicité rénale dans le bras bithérapie
McCreary et al. (2020)	Vanco ou Dapto vs. Dapto + Ceftaroline	Pas de différence mortalité Clairance plus rapide de la bactériémie dans le bras bithérapie

Davis JS et al. Clin Infect Dis 2016

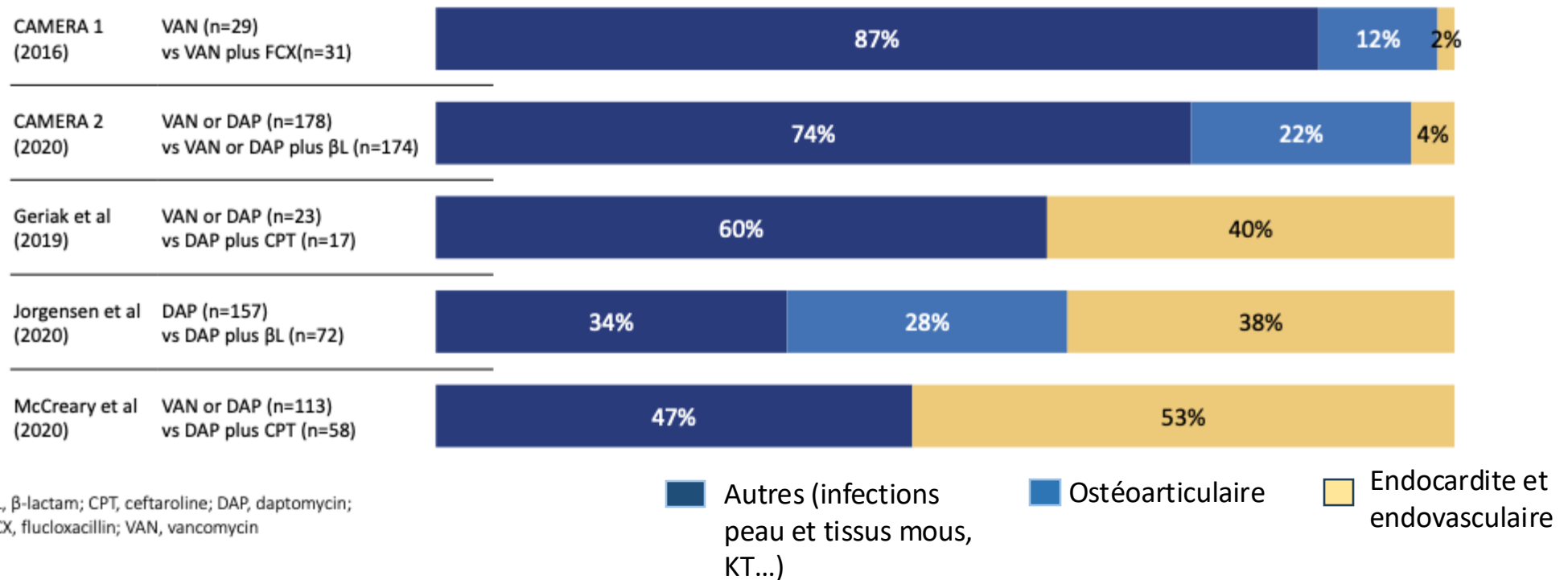
Tong SYC et al. JAMA 2020

Jorgensen SCJ et al. Clin Infect Dis 2020

McCreary et al. Open Forum Infect Dis 2019

Geriak M et al. Antimicrob Agents Chemother 2019

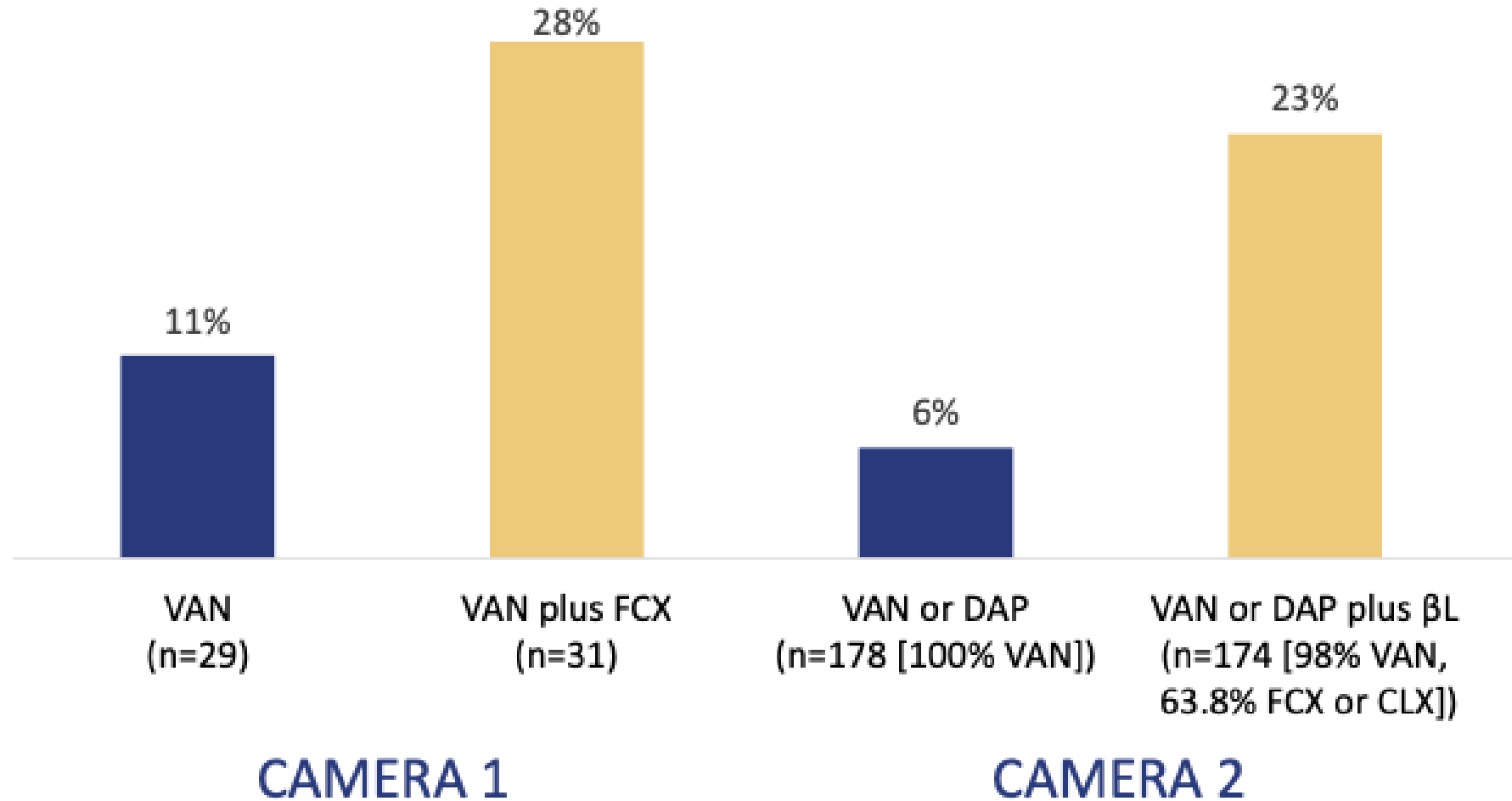
S. aureus MR – Intérêt de la bithérapie



βL, β-lactam; CPT, ceftaroline; DAP, daptomycin; FCX, flucloxacillin; VAN, vancomycin

Davis JS et al. Clin Infect Dis 2016
 Tong SYC et al. JAMA 2020
 Jorgensen SCJ et al. Clin Infect Dis 2020
 McCreary et al. Open Forum Infect Dis 2019
 Geriak M et al. Antimicrob Agents Chemother 2019

S. aureus MR – Intérêt de la bithérapie



Insuffisance rénale aigue (creat x 1,5) lors des traitements

S. aureus MR – Intérêt de la bithérapie

Daptomycine + β -lactamines

- Augmentation surface d'action dapto y compris sur SARM
- Limite émergence de dapto-R
- Oxacilline, ceftaroline
- Données cliniques limitées (\approx 50 pts)

Daptomycine + fosfomycine

- Augmentation surface d'action dapto
- Modèle animal (IOA)
- Case reports (4)
- ECR (IDweek 2018)
 - Moins de bactériémie persistante
 - Moins de complications

Daptomycine + rifampicine

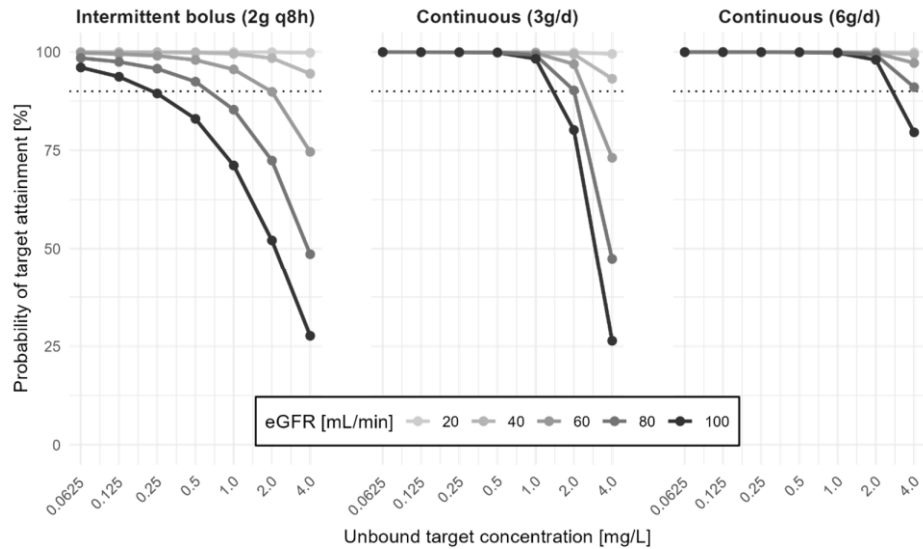
- Synergie controversée
- Données cliniques : IOA surtout (environ 50 pts)

Daptomycine + cotrimoxazole

- Augmentation surface d'action dapto
- Données cliniques (environ 30 pts)

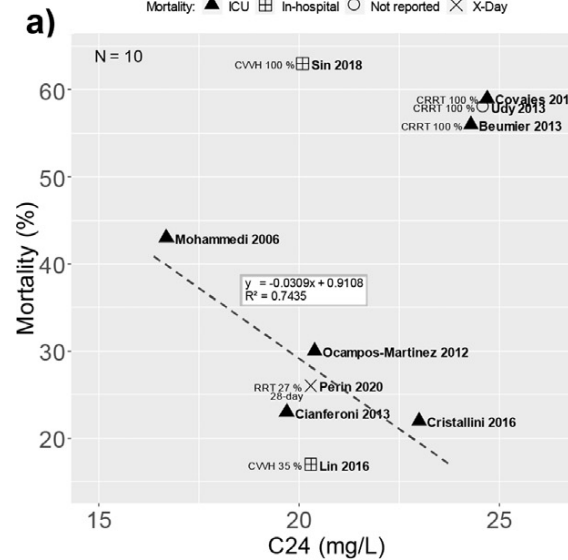
Bien prescrire est aussi important que bien choisir

Cefazolin

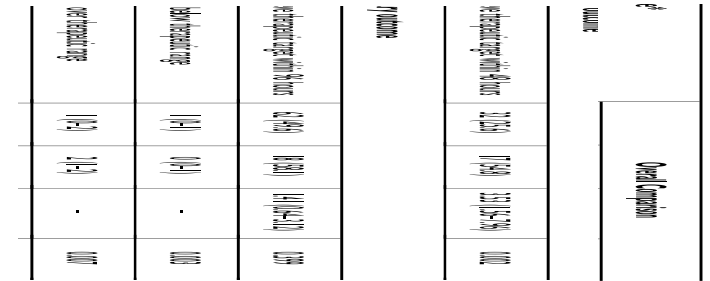


Bausch S. et al. Antibiotics 2024

Vancomycine



Mortalité en fonction concentration



Atteinte des objectifs en fonction des modalités d'administration

Viertel K. et al. Int J Antimicrob Agents 2023
 Maluangnon C. et al. Infection and Drug resistance 2022

Cas clinique

- A J1 de son hospitalisation le laboratoire vous appelle car les hémocultures que vous aviez prélevé reviennent positives à Cocci à Gram positif en 8h et l'ECBU revient également positif au même germe
- **Prescrivez-vous un aminoglycosides ?**

Bactériémie à *S. aureus* – Aminoglycosides

EI = Mortalité élevée

- Intra-hospitalière: 20%
- M6: 24-28%



Néphrotoxicité des aminosides

Insuffisance rénale = facteur de pronostic péjoratif dans l'EI

Gatti G. et al. J Am Hear Assoc 2017

Park P. et al. J Am Hear Assoc 2016

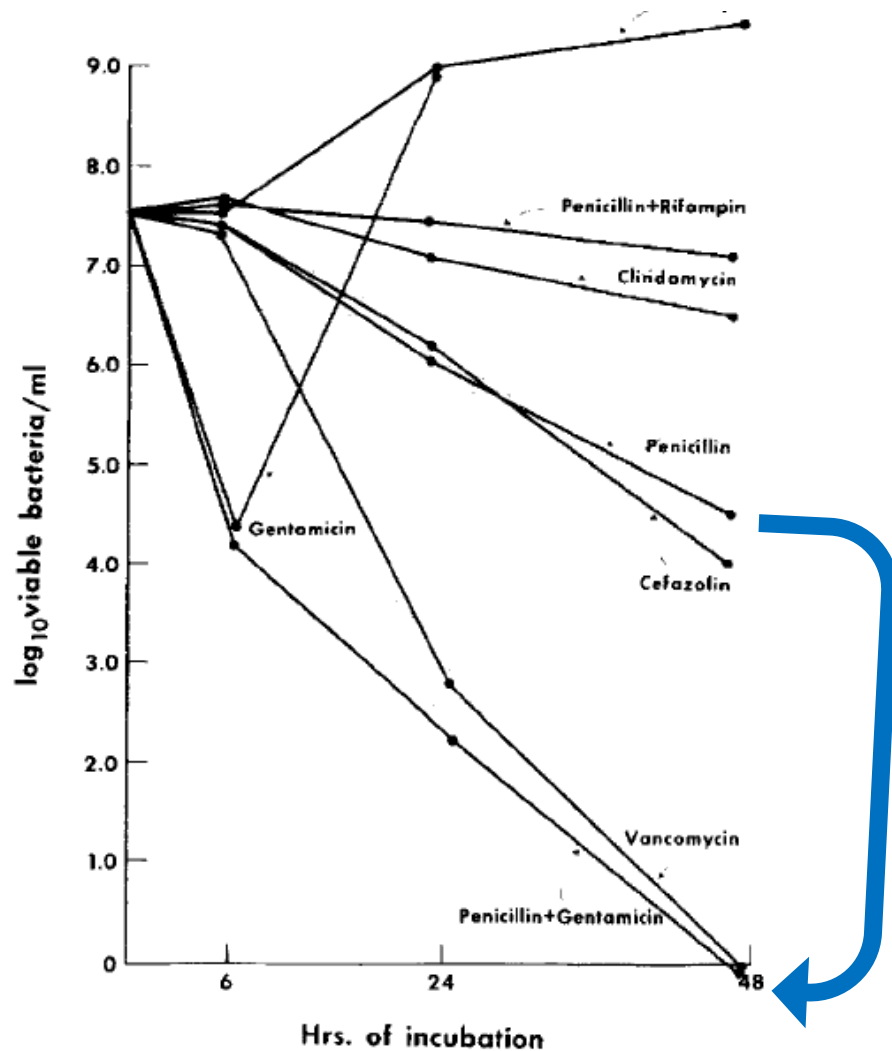
Delahaye F. et al. Int J Cardiol 2015

Curlier E. et al. Heart 2014

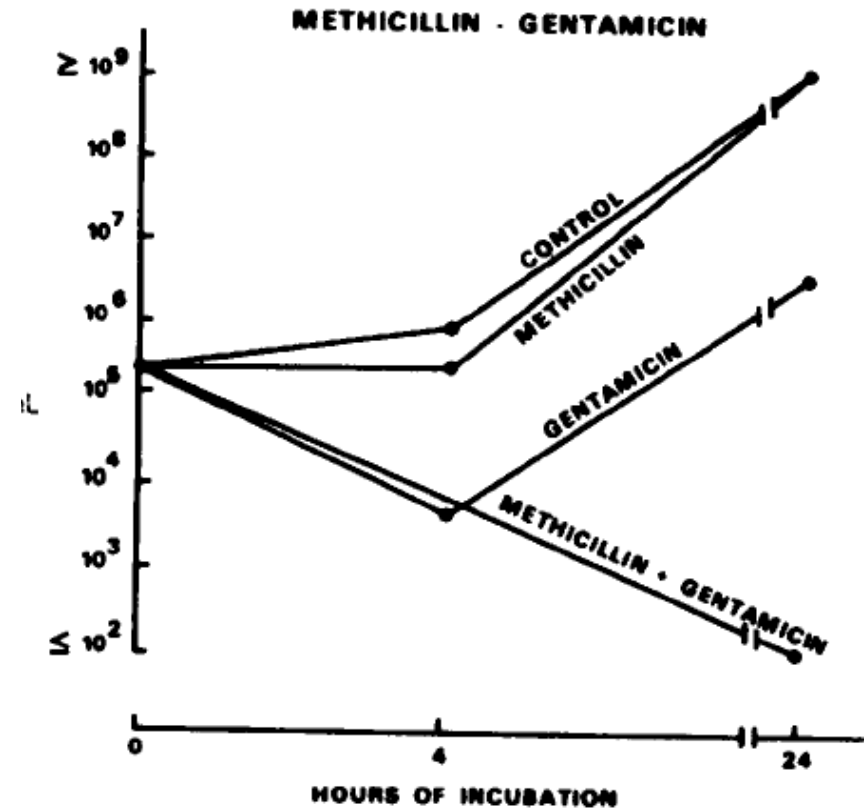
Legrand M et al. Crit Care 2013

Bactériémie à *S. aureus* – Aminoglycosides

Données expérimentales - Synergie



Sande M.A et al. J Infect Dis 1975



PVIE à *S. epidermidis*

Mortalité groupe genta: 2/6 33%

Mortalité groupe sans genta: 3/4 (75%)

Hammond GW et al. Can Med Assoc J 1978

Bactériémie à *S. aureus* – Aminoglycosides

Données cliniques

- Etudes randomisée en ouvert
- 78 endocardites à *S. aureus* (*valve native +++*)
- Nafcilline 2g x 6/j x 42j +/- gentamicine 1 mg/kg x 3/j 14j
- Aucun bénéfice en terme de morbi-mortalité
- Hémocultures négativées 24h plus tôt avec la gentamicine

Korzeniowski O et al. *Annals Intern Med* 1982

- Etudes randomisée en ouvert
- 90 endocardites du cœur droit à *S. aureus* (*valve native +++*, *IVDU*)
- Cloxacilline 2g x 6/j x 42j +/- gentamicine 1 mg/kg x 3/j 7j
- Aucun bénéfice clinique ou microbiologique
- Guérison 89% MonoT vs. 86% en bithérapie

Ribera et al. *Annals Intern Med* 1996

Cas clinique

- Mr A. 54 ans est hospitalisé en maladies infectieuses pour une altération de l'état générale fébrile évoluant depuis 2 semaines.
- ATCD:
 - Remplacement valvulaire en 1990 pour rétrécissement mitrale avec pose d'une valve mécanique
 - HTA sous lopril
- Prescrivez-vous une échocardiographie ? Si oui quand ?

Bactériémie à *S. aureus* et endocardite infectieuse

Recommandations ESC 2015 de prise en charge de l'EI:

- « In patients with *S. aureus* bacteraemia, echocardiography is justified in view of the frequency of IE in this setting, the virulence of this organism and its devastating effects once intracardiac infection is established. »

IE AHA guidelines 2015:

« TEE should be the first examination in adults with suspected IE, particularly in the setting of staphylococcal bacteremia. Further work is needed to better define the subgroup of patients who need only TTE [in this setting] »

Bactériémie à *S. aureus* et endocardite infectieuse

1 ^{er} auteur	Localisation	Période	N patients	ETT	ETO
Khatib	USA	2002-2009	960	37%	20%
Showler	Toronto	2007-2010	833	65%	14%
Kaasch	Europe-USA	2006-2011	3395	57%	
Joseph	Oxford	2006-2011	668	45%	7%
Le Moing	France	2009-2011	2008	67%	30%
Heriot	Australia	2009-2015	1167	74%	35%

Khatib. et al. Medicine 2013

Joseph J. et al. J Antimicrob Chemother 2013

Kaasch et al. J Infect 2013

Showler et al. JACC Imaging 2015

Le Moing et al. Plos One 2015

Heriot et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2018

Facteurs de risque d'endocardite en cas de bactériémie

	N or med	IQR or %	Non IE N=1,787	IE N=221	p-value
Background characteristics					
Age (Yr)	67	(65 ; 78)	67(5;78)	67 (3 ;79)	0.9
Gender (male)	1295	(64.5)	1151 (64.4)	144 (65.2)	0.8
Chronic hemodialysis	211	(10.5)	185 (10.4)	26 (11.8)	0.5
Mac Cabe score					
Ultimately fatal disease	751	(37.4)	674 (37.8)	77 (34.8)	0.4
Rapidly fatal disease	368	(18.3)	332 (18.6)	36 (16.3)	
Predisposing cardiac conditions					
Permanent intracardiac device or previous IE*	341	(17.0)	255 (14.3)	86 (38.9)	<0.0001
Pre-existing native valve disease	264	(13.1)	221 (12.4)	43 (19.5)	
None	1403	(69.9)	1311 (73.4)	92 (41.6)	
Initial SAB presentation					
Intravenous drug use	63	(3.1)	39 (2.2)	24 (10.9)	<0.0001
Known source of infection†	1602	(79.8)	1441 (80.6)	161 (72.9)	0.01
Presumed setting of acquisition					
Nosocomial	1075	(53.5)	1006 (56.3)	69 (31.2)	<0.0001
Community or non-nosocomial Health care associated	875	(43.6)	726 (40.6)	146 (67.4)	
Unknown setting of acquisition	58	(2.9)	55 (3.1)	3 (1.4)	
C-reactive protein at inclusion > 190 mg/L ‡					
No	952	(47.4)	880 (49.2)	72 (32.6)	<0.0001
Yes	929	(46.3)	788 (44.1)	141 (63.8)	
Missing value	127	(6.3)	119 (6.7)	8 (3.6)	
Methicillin resistance					
No	1627	(81.0)	1436 (80.3)	191 (86.4)	0.02
Yes	381	(19.0)	351 (19.7)	30 (13.6)	
Early extracardiac events (0-48 hours)					
Severe sepsis or septic shock	495	(24.7)	400 (22.4)	95 (43.0)	<0.0001
Cerebral or peripheral emboli	90	(4.5)	38 (2.1)	52 (23.5)	<0.0001
Meningitis	22	(1.1)	9 (0.5)	13 (5.9)	<0.0001
Vertebral osteomyelitis	28	(1.4)	20 (1.1)	8 (3.6)	<0.008
Persistent bacteremia	344	(17.1)	259 (14.5)	85 (38.5)	<0.0001

Bactériémie à *S. aureus* et endocardite infectieuse

	Multivariate analysis				.632 Bootstrap procedure	
	Odds Ratio	(95% CI)	p-value	β	β'	Weight
Cerebral or peripheral emboli	10.4	(6.0 ; 17.9)	<0.0001	2.33	2.37	<u>5</u>
Meningitis	9.6	(3.2 ; 29.2)	<0.0001	2.27	2.31	<u>5</u>
Permanent intracardiac device or previous IE	7.3	(4.9 ; 10.9)	<0.0001	1.99	2.02	<u>4</u>
Pre-existing native valve disease	3.6	(2.3 ; 5.7)		1.29	1.29	<u>3</u>
Intravenous drug use	5.8	(2.8 ; 11.7)	<0.0001	1.75	1.77	<u>4</u>
Persistent bacteremia	3.9	(2.8 ; 5.7)	<0.0001	1.38	1.40	<u>3</u>
Vertebral osteomyelitis	3.2	(1.2 ; 8.9)	0.03	1.17	1.15	<u>2</u>
Community or Non nosocomial Health care associated acquisition	2.6	(1.8 ; 3.7)	<0.0001	0.96	0.96	<u>2</u>
Severe sepsis or shock	2.0	(1.4 ; 2.9)	0.0001	0.71	0.72	<u>1</u>
C-reactive protein > 190 mg/L	1.9	(1.3 ; 2.7)	0.0006	0.64	0.65	<u>1</u>

CI, Confidence Interval

VIRSTA Score	Sensitivity (CI 95%)	Specificity (CI 95%)	Positive predictive value (CI 95%)	Negative predictive value (CI 95%)
0 versus ≥ 1	99.3 (99.2 ; 99.3)	18.5 (17.3 ; 19.6)	13.1 (12.1 ; 14.2)	99.5 (99.5 ; 99.6)
≤ 1 versus ≥ 2	97.2 (96.1 ; 98.7)	32.2 (30.8 ; 33.5)	15.1 (13.9 ; 16.2)	98.9 (98.4 ; 99.5)
≤ 2 versus ≥ 3	95.8 (94.3 ; 97.8)	44.2 (42.6 ; 45.6)	17.6 (16.2 ; 18.9)	98.8 (98.4 ; 99.4)
≤ 3 versus ≥ 4	85.5 (82.4 ; 88.6)	61.9 (60.5 ; 63.3)	21.8 (20.0 ; 23.5)	97.2 (96.5 ; 97.8)
≤ 4 versus ≥ 5	78.3 (74.8 ; 81.9)	74.4 (73.1 ; 75.7)	27.5 (25.3 ; 29.7)	96.5 (95.9 ; 97.1)
≤ 5 versus ≥ 6	70.1 (66.0 ; 74.1)	83.2 (82.1 ; 84.3)	34.0 (31.3 ; 36.7)	95.8 (95.1 ; 96.4)
≤ 6 versus ≥ 7	57.9 (53.9 ; 62.1)	91.1 (90.2 ; 92.0)	44.6 (40.9 ; 48.4)	94.6 (93.9 ; 95.3)
≤ 7 versus ≥ 8	45.7 (41.5 ; 49.7)	95.1 (94.5 ; 95.8)	53.7 (49.1 ; 58.6)	93.4 (92.7 ; 94.1)
≤ 8 versus ≥ 9	38.5 (34.6 ; 42.4)	97.3 (96.8 ; 97.8)	63.9 (58.4 ; 69.1)	92.8 (92.0 ; 93.5)
≤ 9 versus ≥ 10	26.7 (23.2 ; 30.2)	98.7 (98.5 ; 99.0)	71.9 (65.4 ; 78.4)	91.6 (90.8 ; 92.4)
≤ 10 versus ≥ 11	20.4 (17.0 ; 23.8)	99.4 (99.2 ; 99.7)	81.8 (75.0 ; 88.2)	91.0 (90.1 ; 91.8)

Cas clinique

- Mr A. 54 ans est hospitalisé en maladies infectieuses pour une altération de l'état générale fébrile évoluant depuis 2 semaines.
- ATCD:
 - Remplacement valvulaire en 1990 pour rétrécissement mitrale avec pose d'une valve mécanique
 - HTA sous lopril
- Prescrivez-vous de la rifampicine ?



Bactériémie à *S. aureus* – Rifampicine

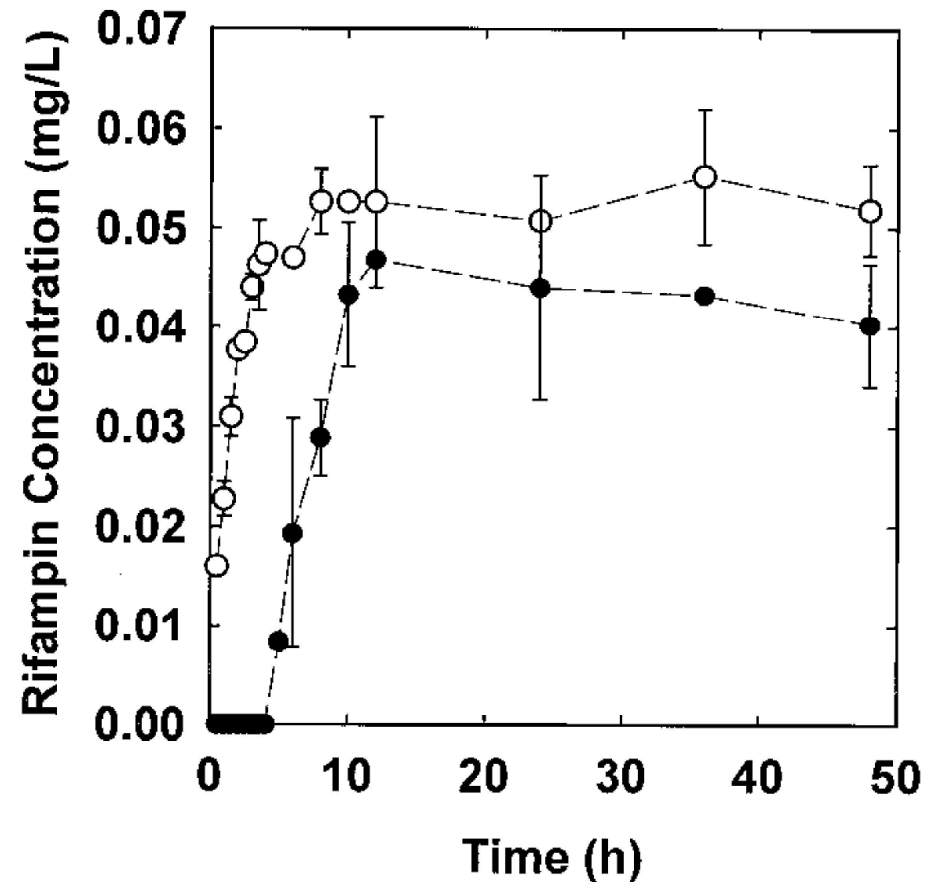
Penetration of Rifampin through *Staphylococcus epidermidis* Biofilms

Zhilan Zheng and Philip S. Stewart*

Center for Biofilm Engineering and Department of Chemical Engineering, Montana State University—Bozeman,
Bozeman, Montana 59717-3980

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Mar. 2002, p. 900-903

Diffusion au travers
d'une membrane de
polycarbonate



□ Sans biofilm
● Avec biofilm

Bactériémie à *S. aureus* – Rifampicine



2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis

The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC)

European Heart Journal (2015) 36, 3075–3123

Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM)

Table 17 Antibiotic treatment of infective endocarditis due to *Staphylococcus* spp.

Antibiotic	Class ^d	Level ^e	Comments									
Prosthetic valves												
Methicillin-susceptible strains												
(Flu)cloxacillin or oxacillin	I	B	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Classes of recommendations</th> <th>Definition</th> <th>Suggested wording to use</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Class I</td> <td>Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.</td> <td>Is recommended/is indicated</td> </tr> <tr> <td>Level of evidence B</td> <td colspan="2">Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies.</td> </tr> </tbody> </table>	Classes of recommendations	Definition	Suggested wording to use	Class I	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.	Is recommended/is indicated	Level of evidence B	Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies.	
Classes of recommendations	Definition	Suggested wording to use										
Class I	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.	Is recommended/is indicated										
Level of evidence B	Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies.											
with Rifampin ^e	I	B										
and Gentamicin ^f	I	B										
Penicillin-allergic patients												
Vancomycin ^b	I	B										
with Rifampin ^e	I	B										
and Gentamicin ^f	I	B										

Bactériémie à *S. aureus* – Rifampicine

Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications

A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association

(*Circulation*. 2015;132:1435-1486.

Endorsed by the Infectious Diseases Society of America

Larry M. Baddour, MD, FAHA, Chair; Walter R. Wilson, MD; Arnold S. Bayer, MD;

Regimen	Dose* and Route	Duration, wk	Strength of Recommendation
Oxacillin-susceptible strains			
Nafcillin or oxacillin	12 g/24 h IV in 6 equally divided doses	≥6	<i>Class I; Level of Evidence B</i>
Plus			
Rifampin	900 mg per 24 h IV or orally in 3 equally divided doses	≥6	
Plus			
Gentamicin†	3 mg/kg per 24 h IV or IM in 2 or 3 equally divided doses	2	
Oxacillin-resistant strains			
Vancomycin	30 mg/kg 24 h in 2 equally divided doses	≥6	<i>Class I; Level of Evidence B</i>
Plus			
Rifampin	900 mg/24 h IV/PO in 3 equally divided doses	≥6	
Plus			
Gentamicin	3 mg/kg per 24 h IV/IM in 2 or 3 equally divided doses	2	

Bactériémie à *S. aureus* – Rifampicine



- Etude rétrospective monocentrique
- Intérêt de la bithérapie dans les endocardites infectieuses à Staphylocoques



- 174 patients pris en charge pour une endocardite à Staphylocoques
- 91 patients inclus dans l'étude

Group ^a	n	Treatment regimen	Median (days)	Culture result		
				positive (%)	negative (%)	
1	14	single agent	17	8 (57)	6 (43)	B-lactamines ou vancomycine
2	4	continuous triple agent	8.5	0 (0)	4 (100)	BL / Vanco + AG + Rifampicine
3	20	continuous dual agent	9	10 (50)	10 (50)	BL + AG ou Vanco + Rifampicine
4	23	partial combination	19	4 (17)	19 (83)	BL + AG ou rifampicine ou Vanco + Rifampicine

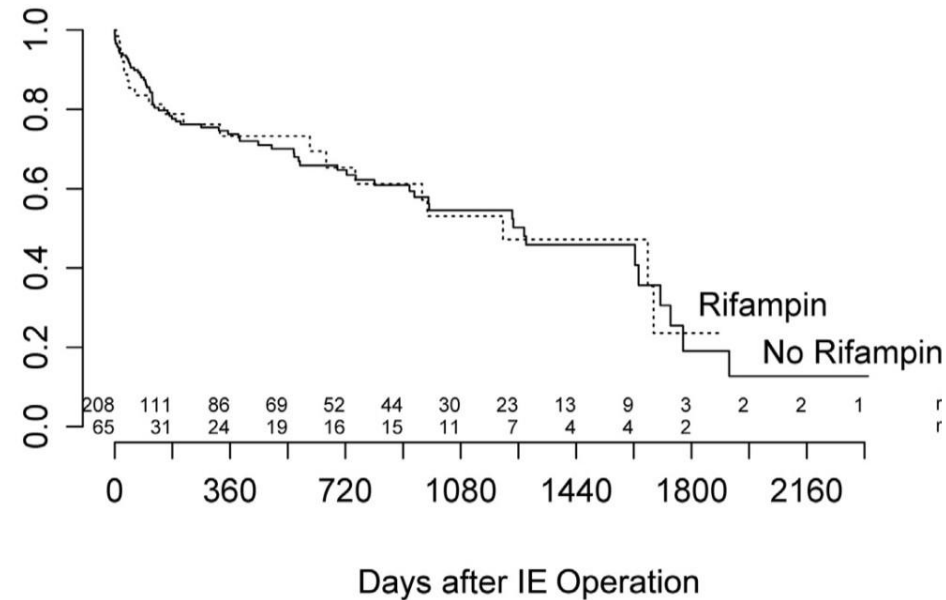
Bactériémie à *S. aureus* – Rifampicine



- Etude rétrospective monocentrique menée de 2008 à 2024
- Intérêt de la bithérapie incluant de la rifampicine dans les endocardites infectieuses à Staphylocoques



- 273 patients opérés pour endocardite infectieuse
- 60% *S. aureus* ou *S. lugdunensis*
- 50% EI sur prothèse valvulaire

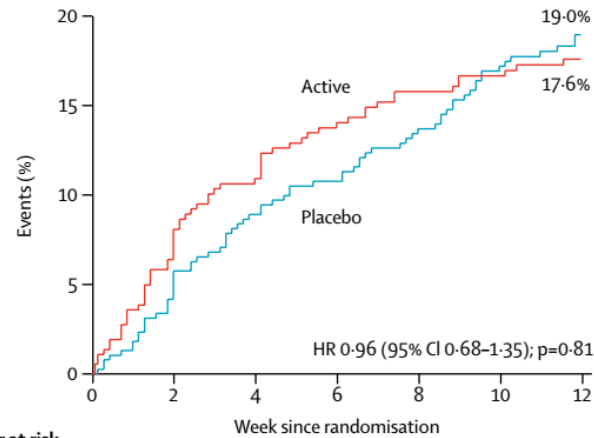


Bactériémie à *S. aureus* – Rifampicine



Adjunctive rifampicin for *Staphylococcus aureus* bacteraemia (ARREST): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial

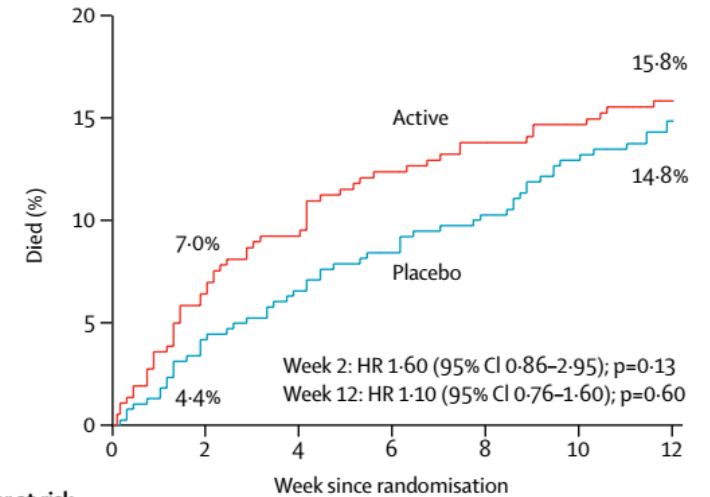
	Placebo (n=388)	Rifampicin (n=370*)	Total (N=758*)
Men	246 (63%)	249 (67%)	495 (65%)
Age at last birthday (years)	66 (51-76)	64 (49-76)	65 (50-76)
Mode of acquisition of infection*			
Community acquired	240 (62%)	245 (66%)	485 (64%)
Nosocomial infection (onset ≥48 h after admission)	76 (20%)	56 (15%)	132 (17%)
Health-care associated (all other)	72 (19%)	68 (18%)	140 (18%)
Meticillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	21 (5%)	26 (7%)	47 (6%)
Main focus or foci of infection*†			
Native heart valve	16 (4%)	17 (5%)	33 (4%)
Native joint	34 (9%)	29 (8%)	63 (8%)
Prosthetic heart valve or joint‡	5 (1%)	9 (2%)	14 (2%)
Implanted vascular device (other than intravenous catheter)	23 (6%)	13 (4%)	36 (5%)
Deep tissue infection or abscess	94 (24%)	82 (22%)	176 (23%)
Central or peripheral intravenous catheter	67 (17%)	63 (17%)	130 (17%)
Skin or soft tissue (excluding wounds)	66 (17%)	72 (19%)	138 (18%)
Surgical wound	15 (4%)	10 (3%)	25 (3%)
Pneumonia or urinary tract infection	30 (8%)	30 (8%)	60 (8%)
Not established	67 (17%)	72 (19%)	139 (18%)



Number at risk (events)

Placebo	388 (16)	364 (18)	345 (7)	335 (10)	323 (13)	305 (7)	245
Active	370 (23)	331 (15)	314 (11)	302 (7)	289 (3)	280 (3)	222

Echec microbiologique ou récurrence ou décès

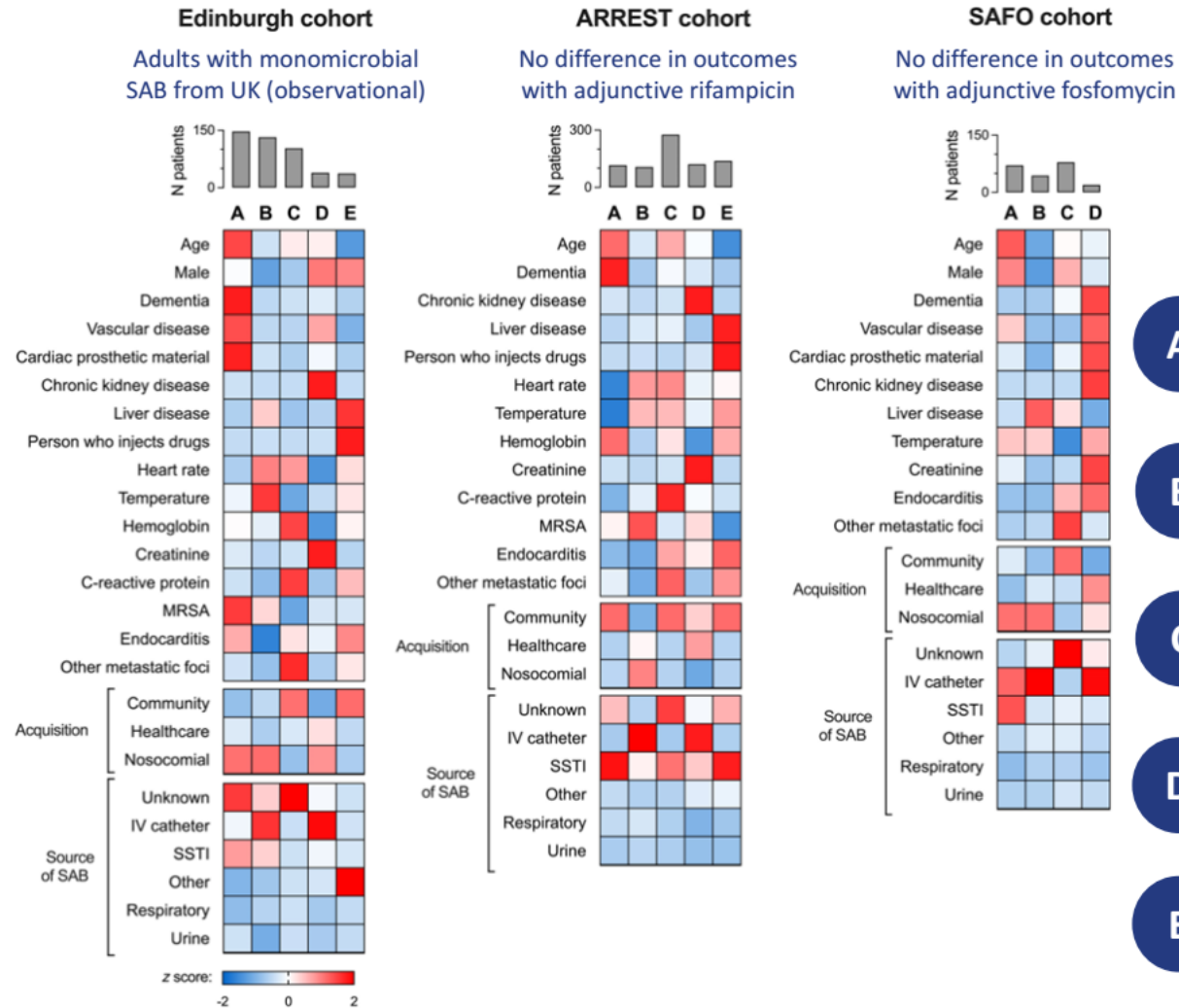


Number at risk (events)

Placebo	388 (16)	364 (9)	354 (7)	346 (7)	338 (10)	326 (7)	302
Active	370 (23)	331 (10)	320 (11)	308 (5)	301 (3)	296 (4)	273

Mortalité

S. aureus – Epidémiologie rendant difficile l'interprétation des études

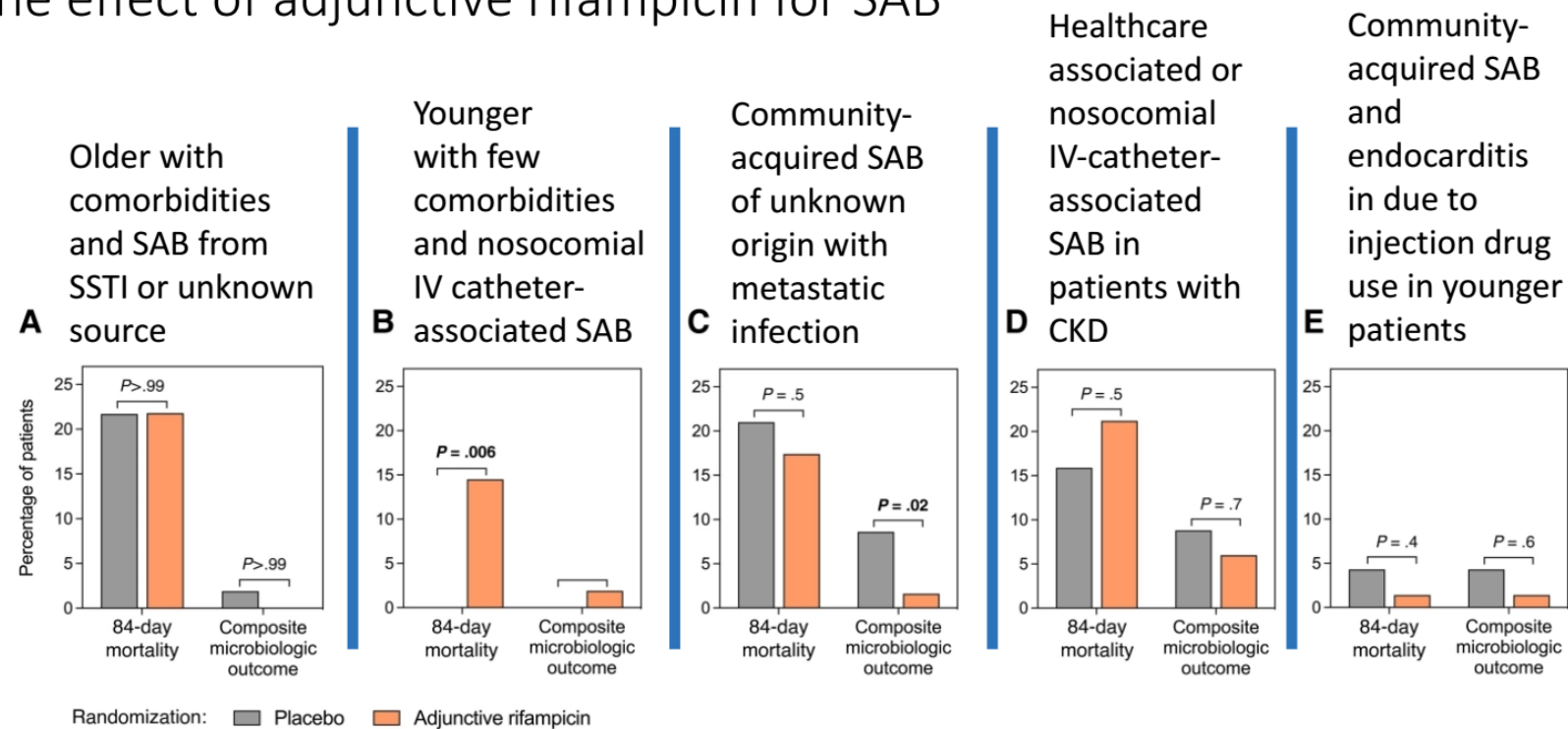


Sub-phenotypes in patients with SAB (96% MSSA) each characterized by unique risks

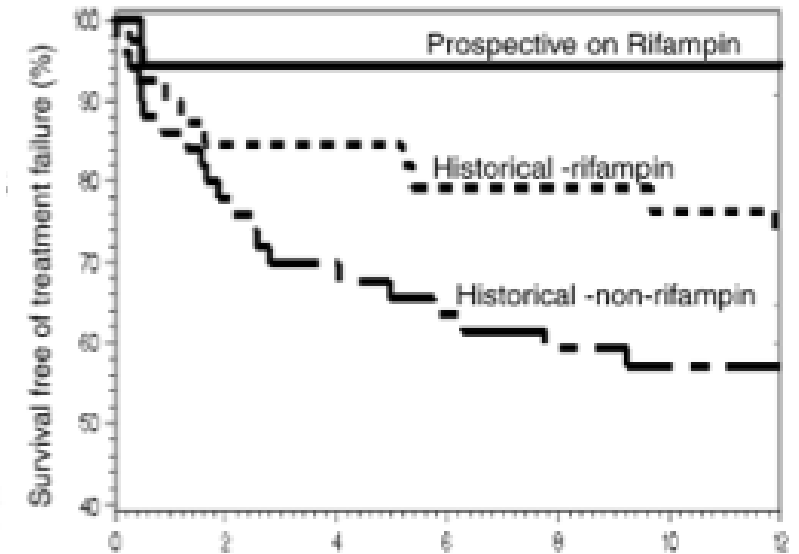
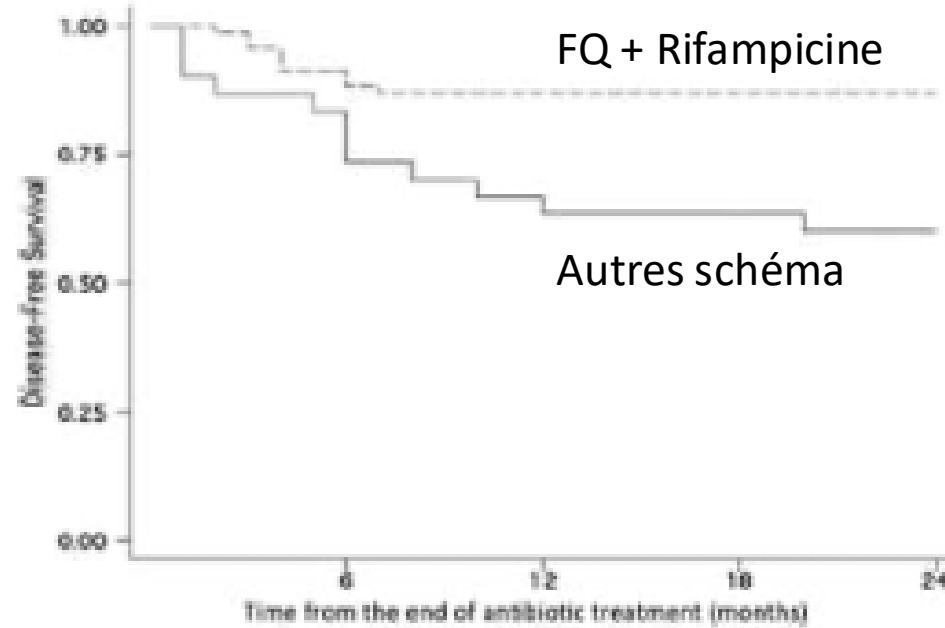
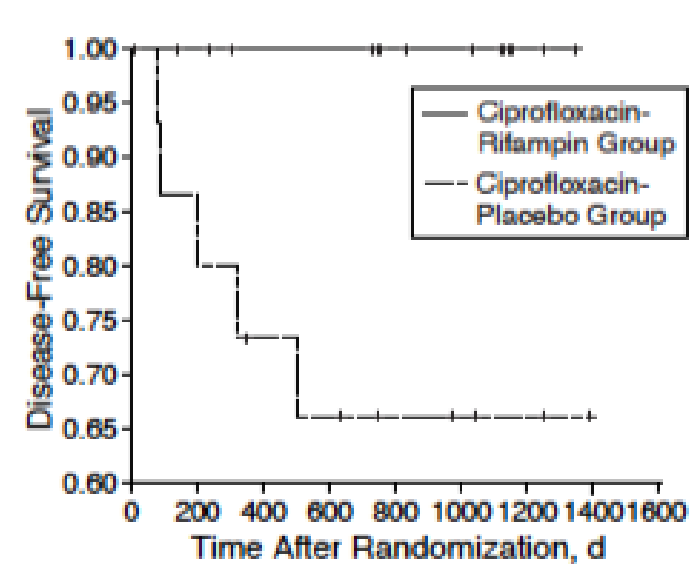
- A** Older patients with comorbidities and SAB from SSTIs or unknown source
- B** Younger patients with fewer comorbidities and nosocomial IV catheter-associated SAB
- C** Community-acquired SAB of unknown origin with metastatic infection
- D** Healthcare or nosocomial IV catheter-associated SAB in patients with CKD
- E** Community-acquired SAB and endocarditis in younger patients due injection drug use

S. aureus – Epidémiologie rendant difficile l'interprétation des études

Subphenotype-specific analysis within the ARREST cohort to analyze the effect of adjunctive rifampicin for SAB



La rifampicine juste pour les IOA ?



Zimmerli et al. JAMA 1998
Senneville et al. Clin Infect Dis 2011
El Helouet et al. EJCMI 2010

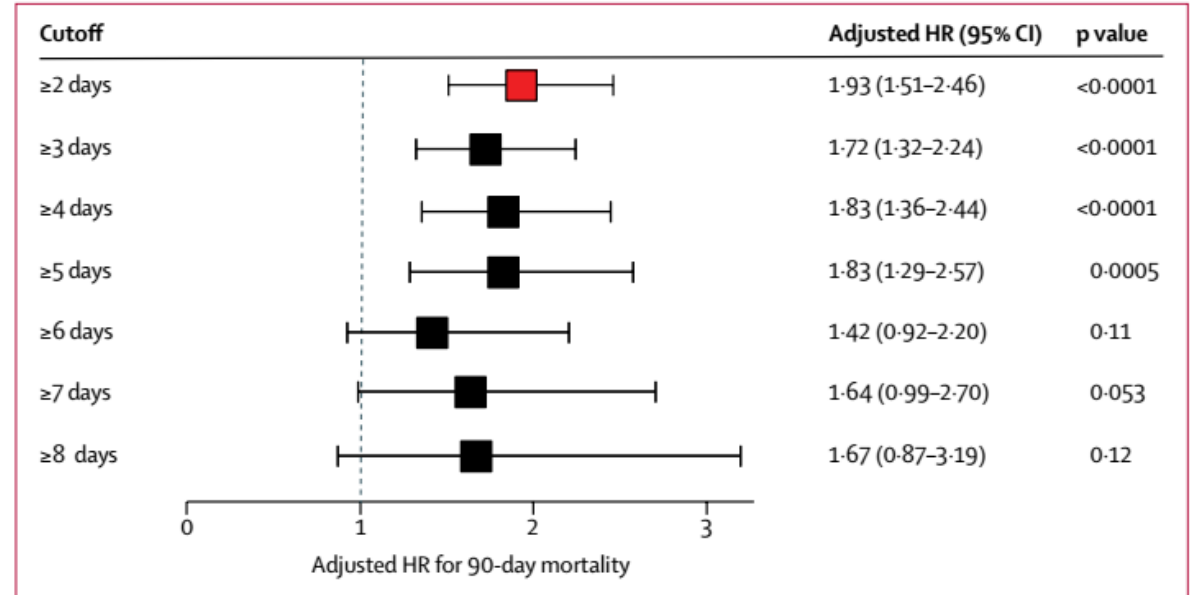
Cas clinique

- Le diagnostic d'endocardite sur prothèse mécanique a été retenu mais l'état général du patient le contre-indique à une prise en charge chirurgicale.
- A J7 de l'introduction de l'antibiothérapie par céfazoline le patient est toujours bactériémique à SAMS .
- Qu'en pensez-vous ?
- Comment modifiez-vous votre prise en charge

Bactériémie persistante



- Cohorte ISAC
- 987 patients inclus dans 17 centres
- Evaluation de la durée de bactériémie sous TTT 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

Bactériémie persistante

- **Question n°1:** traitement de la porte d'entrée et des foyers secondaires

	Durée de bactériémie			P-value
	Courte (1-2 j)	Intermédiaire (3 – 6 j)	Prolongée (> 7 j)	
N (%)	555 (63%)	250 (28%)	79 (9%)	
Avis infectiologique	50%	66%	89%	< 0,001
Délai avis	2 jours	2 jours	3 jours	< 0,001
Délai contrôle source	1 jour	3 jours	3,5 jours	< 0,001

Bactériémie persistante

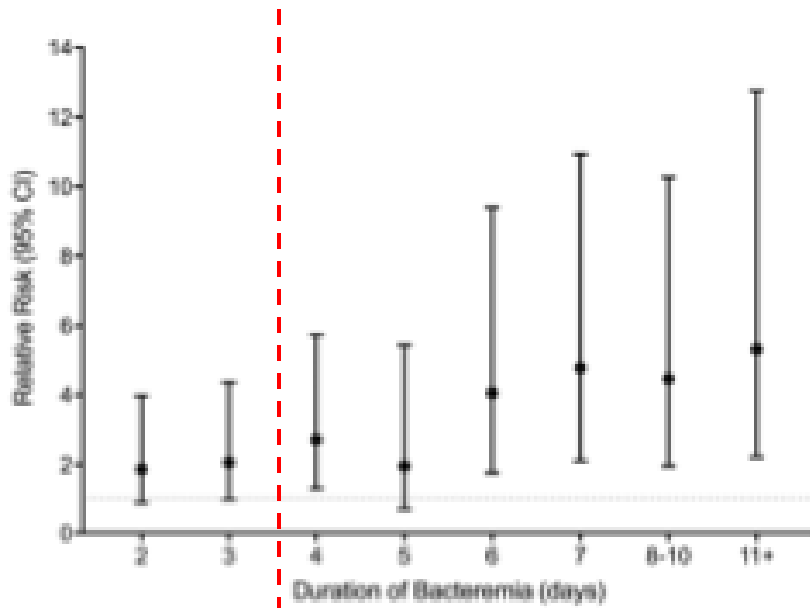
• Question n°1: traitement de la porte d'entrée et des foyers secondaires



- Etude prospective multicentrique observationnelle
- Impact de la durée de bactériémie sur la mortalité et les complications
- Facteurs associés au risque d'une bactériémie persistante



- 884 patients inclus
- Age moyen: 57 ans
- Sexe masculin: 70%
- Localisation secondaire et mortalité augmente en fonction de la durée de bactériémie



	Duration of Bacteremia			P Value
	Short (1-2 d) (n = 555)	Intermediate (3-6 d) (n = 250)	Prolonged (>7 d) (n = 79)	
History of MRSA infection	52/512 (10)	18/223 (8)	9/72 (13)	.49
History of MSSA infection	59/516 (11)	15/220 (7)	10/68 (15)	.08
Microbiology				
MSSA	387 (70)	173 (69)	33 (42)	< .0001
Vancomycin MIC				.31
Source risk of SAB				
Low	121 (22)	60 (24)	16 (20)	0.0057
Intermediate	338 (61)	122 (49)	42 (53)	
High	96 (17)	68 (27)	21 (27)	

Bactériémie persistante

• Question n°1: traitement de la porte d'entrée et des foyers secondaires



- Etude prospective multicentrique observationnelle
- Impact de la durée de bactériémie sur la mortalité et les complications
- Facteurs associés au risque d'une bactériémie persistente



- 884 patients inclus
- Age moyen: 57 ans
- Sexe masculin: 70%
- Localisation secondaire et mortalité augmente en fonction de la durée de bactériémie

	Durée de bactériémie			P-value
	Courte (1-2 j)	Intermédiaire (3 – 6 j)	Prolongée (> 7 j)	
N (%)	555 (63%)	250 (28%)	79 (9%)	
Avis infectiologique	50%	66%	89%	< 0,001
Délai avis	2 jours	2 jours	3 jours	< 0,001
Délai contrôle source	1 jour	3 jours	3,5 jours	< 0,001

Bactériémie persistante

- **Question n°1:** traitement de la porte d'entrée et des foyers secondaires
 - Rediscussion avec l'équipe chirurgicale



- Etude prospective monocentrique observationnelle
- Identification des facteurs associés à la mortalité intra-hospitalière lors de la prise en charge d'endocardite infectieuse certaine



- 121 patients inclus
- Age moyen: 74,8 ans
- Sexe masculin: 66,9%
- Endocardite sur valva native (57%), prothétique (30,6%), ICED (12,4%)
- Mortalité hospitalière: 16,5%

	OR
Diabète	OR = 3,17 (1,02 – 9,8)
Insuffisance rénale chronique	OR = 6,62 (2,06 – 21,27)
Indication chirurgicale	OR = 3,48 (1,09 – 11,1)

Mortalité en si indication chirurgicale et chirurgie non réalisée: 86,7%

Bactériémie persistante

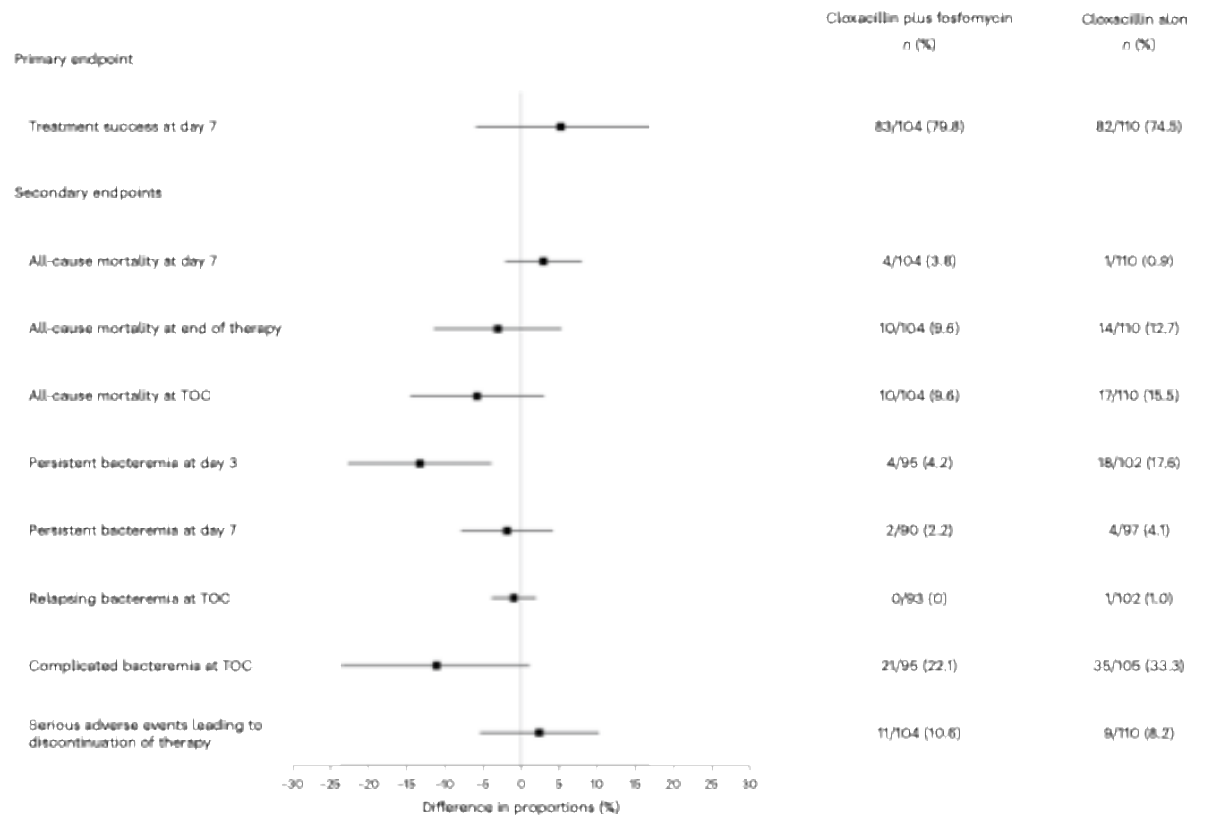
- **Question n°2:** Modification du traitement antibiotiques ?
 - Fosfomycine ? Ertapénème ? Autres ?



- Etude prospective multicentrique randomisé
- Impact d'une bithérapie cloxacilline + fosfomycine versus cloxacilline
- Cloxacilline 2g x 6 + Fosfomycine 3g x 4 vs cloxacilline 2g x 6
- Critère principal: bonne évolution à J7 (vivant, apyrétique, amélioration du QuickSOFA et négativation hémocultures)



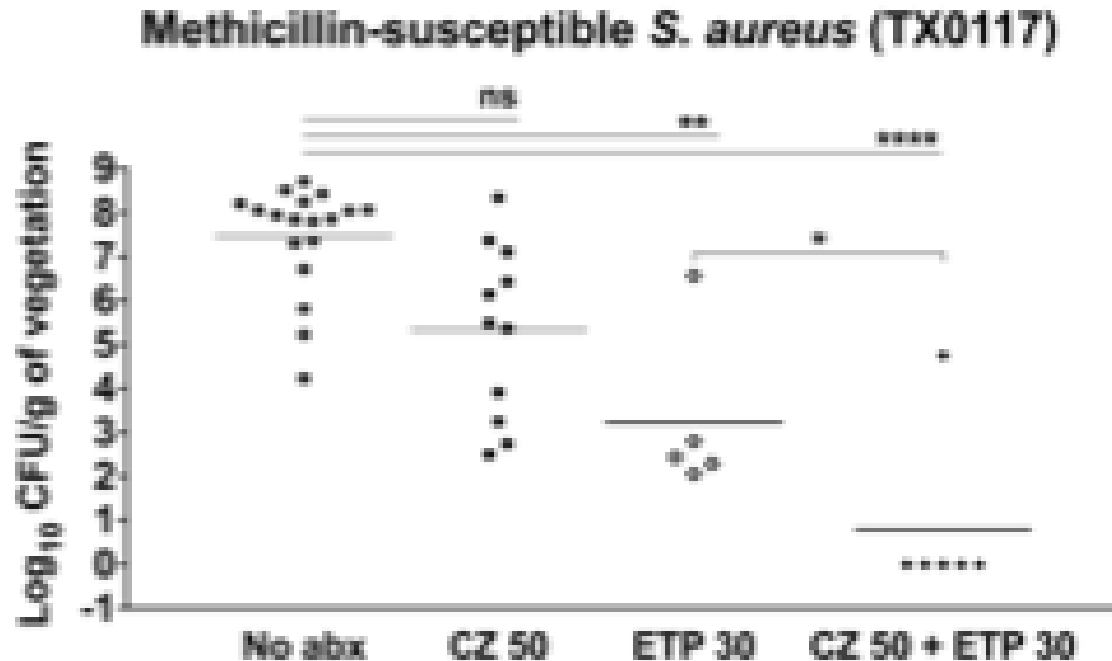
- 215 patients randomisés
- 105 dans le bras Cloxa + Fosfo et 110 dans le bras cloxa seule
- Age médian: 65 ans
- Porte d'entrée: Infection lie au cathéter (30%), IOA (15%), Peau tissu mou (15%), Endocardite (3%)



Bactériémie persistante

- **Question n°2:** Modification du traitement antibiotiques ?
 - Fosfomycine ? Ertapénème ? Autres ?

Modèle animal

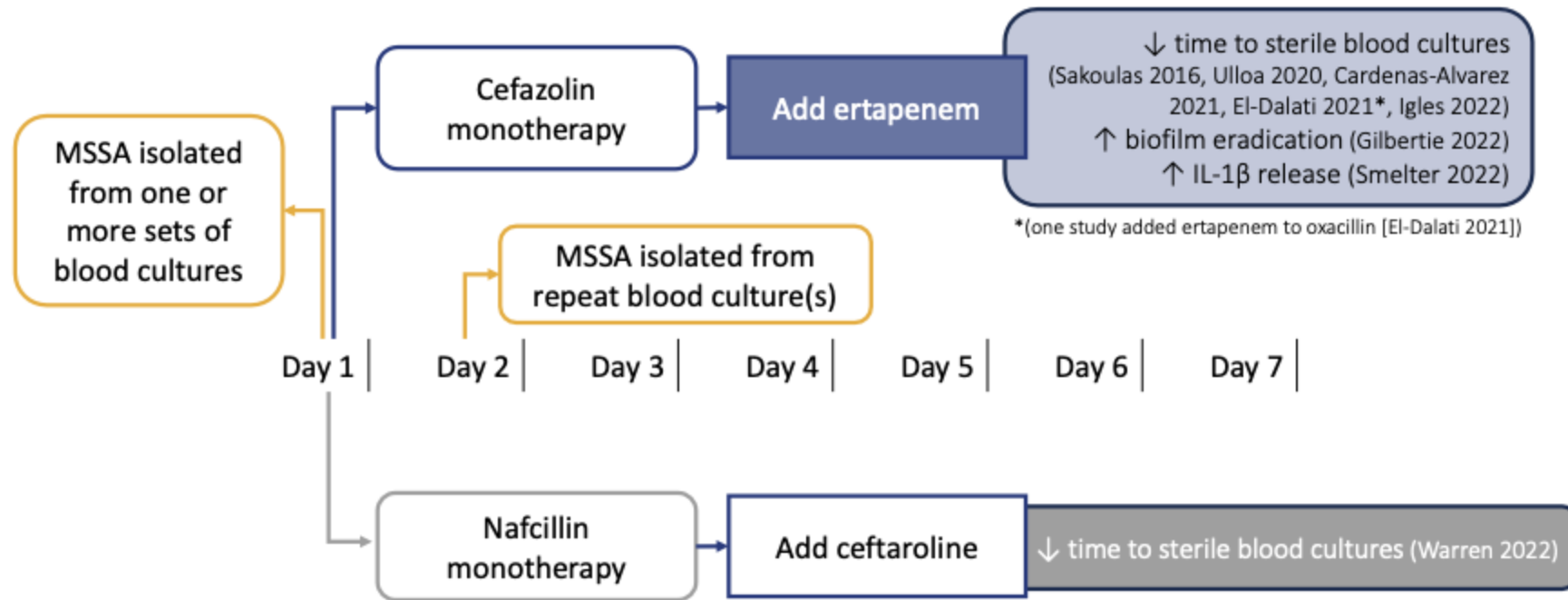


Données humaines

- 11 patients traités
- Durée bactériémie pré bithérapie: 7 jours
- Sur les 11 patients: 8 négativent leurs hémocultures en moins de 24 heures et tous en moins de 72 heures

Bactériémie persistante

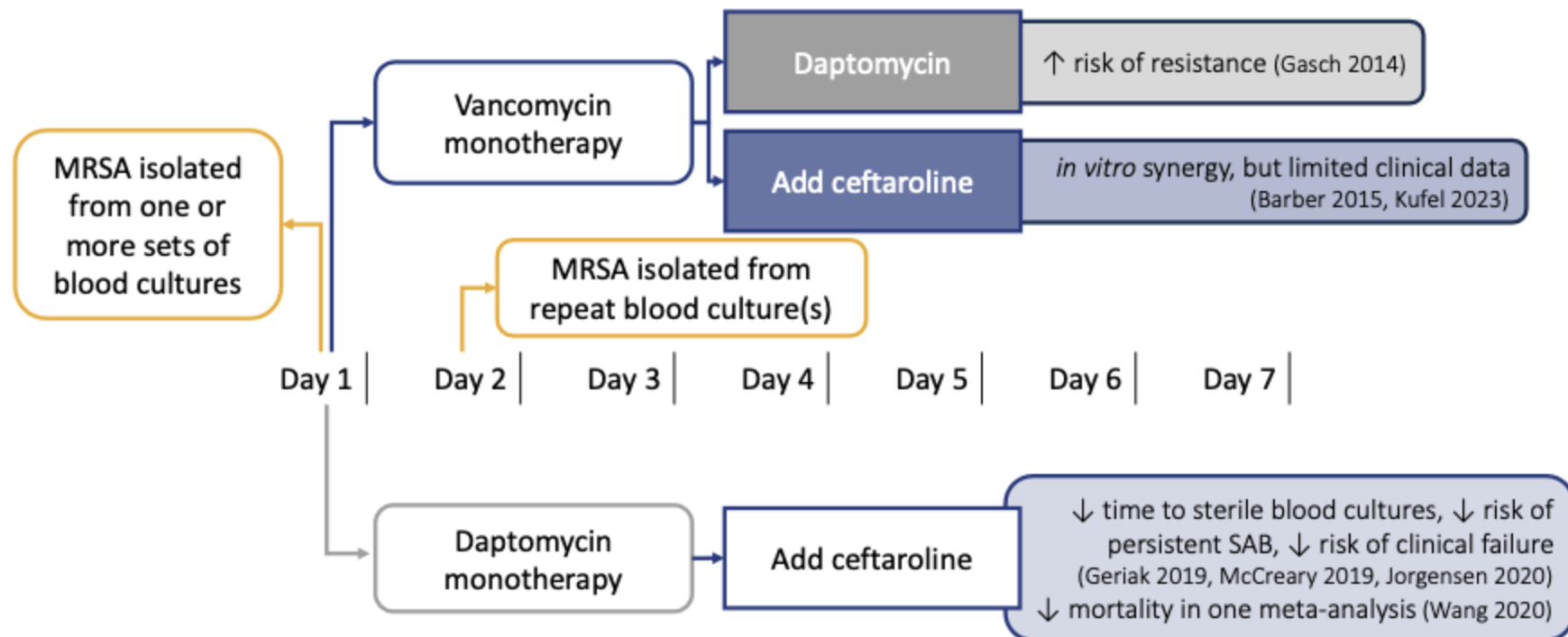
- **Question n°2:** Modification du traitement antibiotiques ?



Bactériémie persistante

- **Question n°2:** Modification du traitement antibiotiques en cas de bactériémie persistante à SARM

Adding β -lactam therapy to anti-MRSA treatment may benefit patients with persistent MRSA bacteremia



Cas clinique

- Le diagnostic d'endocardite sur prothèse mécanique a été retenu mais l'état général du patient le contre-indique à une prise en charge chirurgicale.
- Le patient est rediscuté avec l'équipe chirurgicale et le traitement chirurgical est refusé.
- Le patient va être traité pendant 6 semaines.
- Prescrivez-vous un relais per os ?
- Que faites vous après les semaines de traitement ?

Relais PO



- Etude prospective danoise
- Efficacité du relais per os dans le cadre des endocardites infectieuses



- 400 EI du cœur gauche (Strepto ou Staph)
- Relais per os après au moins 10 jours de traitement

Composante, n (%)	Traitement IV exclusif n=199	Relais PO partiel n=201	Difference en % (IC95)	Hazard Ratio (IC95)
Mortalité toutes causes	13 (6,5)	7 (3,5)	3 (-1,7 à 7,7)	0,53 (0,21 – 1,32)
Chirurgie cardiaque non planifiée	6 (3,0)	6 (3,0)	0 (-3,3 à 3,4)	0,99 (0,32 à 3,07)
Survenue d'un phénomène embolique	3 (1,5)	3 (1,5)	0 (-2,4 à 2,4)	0,97 (0,20 à 4,82)
Rechute d'une bactériémie au même pathogène	5 (2,5)	5 (2,5)	0 (-3,1 – 3,1)	0,97 (0,28 à 3,33)

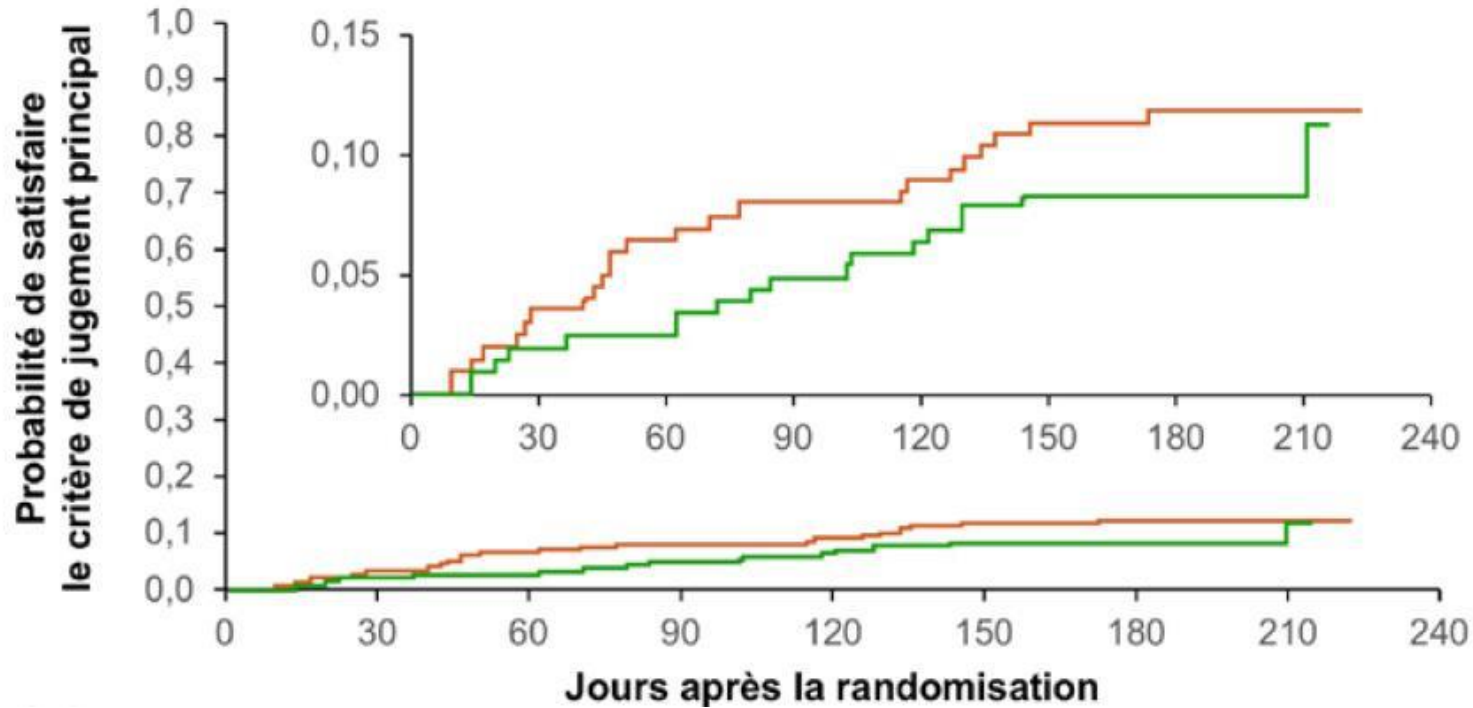
Relais PO



- Etude prospective danoise
- Efficacité du relais per os dans le cadre des endocardites infectieuses

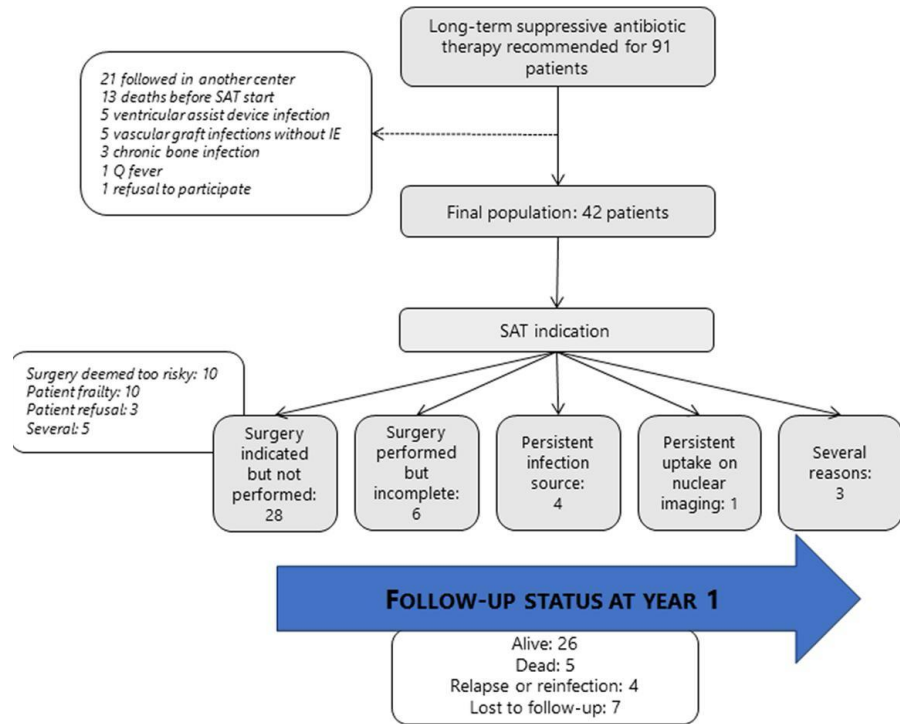


- 400 EI du cœur gauche (Strepto ou Staph)
- Relais per os après au moins 10 jours de traitement



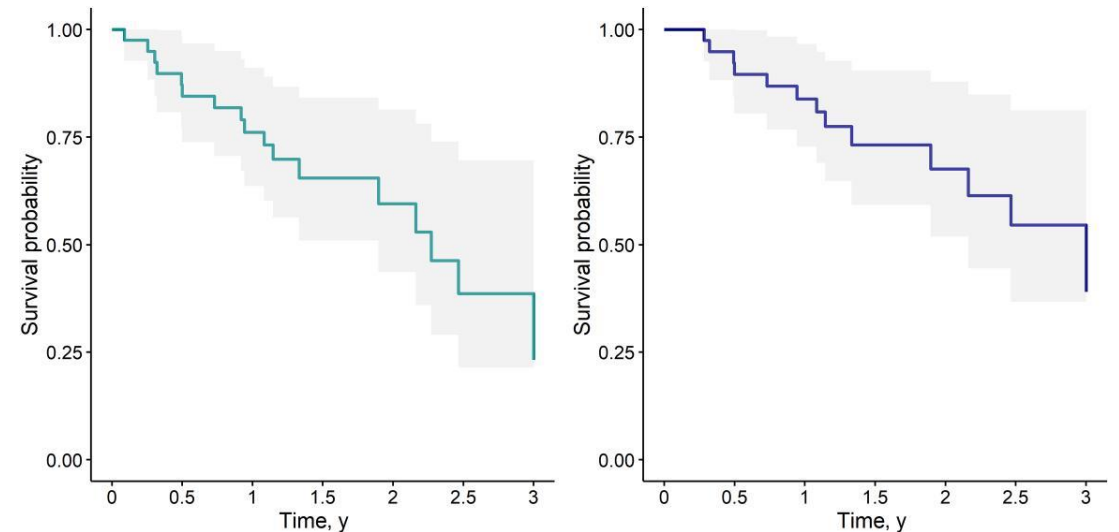
Traitement suppressif

Long-term Oral Suppressive Antimicrobial Therapy in Infective Endocarditis (SATIE Study): An Observational Study



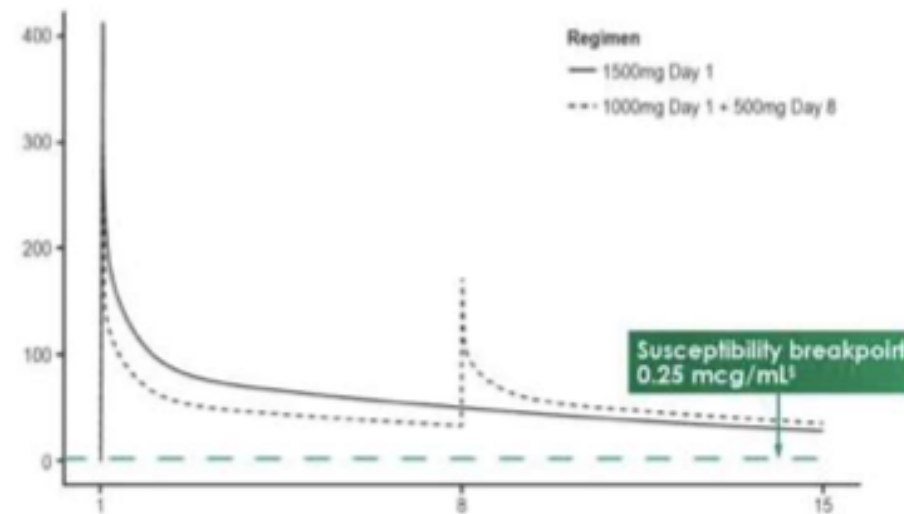
Traitement suppressif n = 42

- Doxycline 45%
- Amoxicilline 45%
- TMP/SMX 5%
- Fluconazole 2%
- Minocycline 2%



Traitement suppressif - Dalbavancine

- **Classe** : lipoglycopeptide (proche téicoplanine)
- **Cible** : synthèse peptidoglycane, bactéricidie lente
- **Spectre** : cocci+ (sauf *E. faecium*)
- **Biodisponibilité** : IV (30 min)
- **Diffusion** : ?
- **½ vie** : 372h (15 jours)
- **Posologie** : 1500 mg
 - 1500 mg J0
 - 1000 mg J0, 500 mg J8
- **Adaptation** : DFG < 30
(1g à J0 ou 750 mg J0 / 375 mg J8)
- **Principale toxicité** : hépatique
- **Coût** : 2 100 euros



Le futur: un pipeline riche

Molécule	Classe	Dvlpmt	Spectre d'intérêt
Céfilavancine	Céphalo-glycopeptide	III	<i>S. aureus</i>
Contézolide	Oxazolidinone	III	<i>S. aureus</i> , <i>E. faecium</i> , mycobactéries
Iclaprim	Analogue TMP	III	<i>S. aureus</i>
Gépotidame	Inh de topoisomérase	III	<i>S. aureus</i> , BLSE, gono
Zolidoflacin	Spiropyrimidinetrione	III	<i>S. aureus</i> , gono
Solithromycine	Macrolide	III	Gono
Ridinilazole	Azolé	III	<i>C. difficile</i>

Molécule	Classe	Dvlpmt	Spectre d'intérêt
Léfamuline	Pleuromutiline	II	<i>S. aureus</i> , gono
Afabicine	Inh de Fab I	II	<i>S. aureus</i>
Brilacidine	Peptide antimicrobien	II	<i>S. aureus</i>