



Pr Th. MAY

**Quelle antibiothérapie proposer
pour traiter une infection
intercurrente chez un patient ERV +
ou anciennement ERV+**

Mercredi 31 octobre 2007



Cas clinique n° 1



Monsieur Michel B, âgé de 89 ans

Antécédents : maladie d'Alzheimer et Parkinson, vit à domicile

HDM : juin 2007 : angiocholite avec bactériémie à E.coli BLSE traité par C3G + Quinolones puis Imipènem + Genta.

Découverte colonisation ERV+ en HGE

Question : quels sont les antibiotiques qui favorisent la sélection de l'ERV

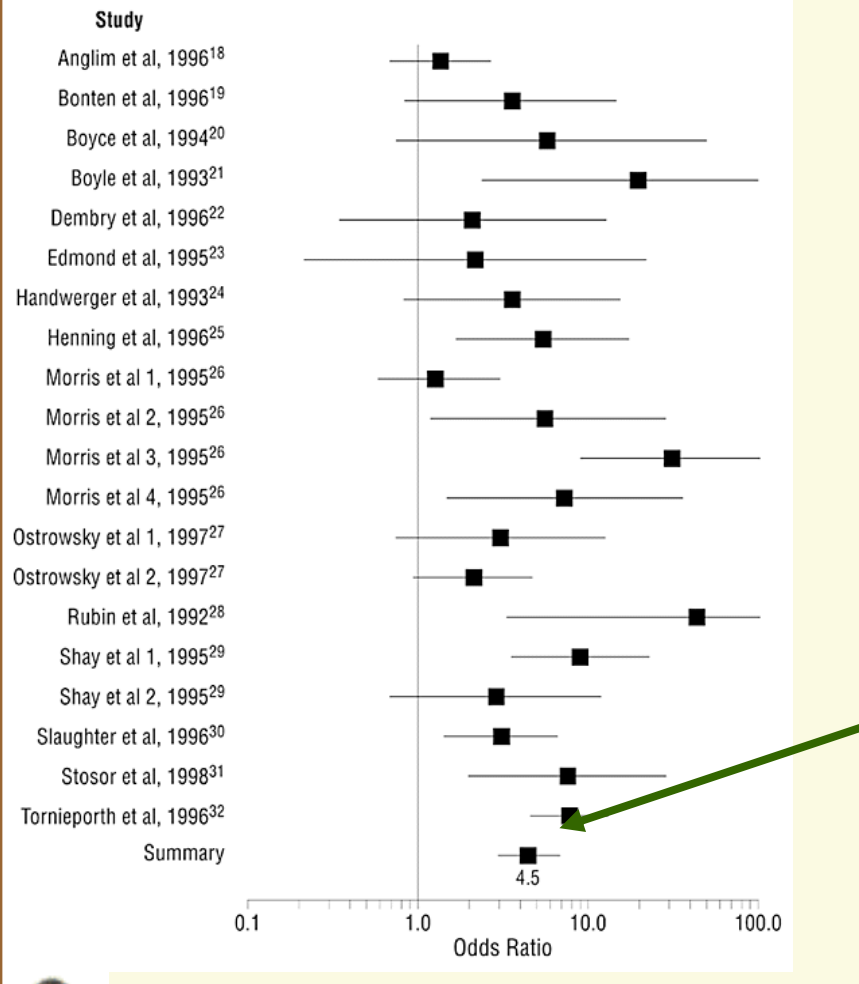
Question : quels sont les autres facteurs de risques de la sélection ?

Role des antibiotiques

ERV et vancomycine

- 21 études revues par méta-analyse
(>10 autres publiées depuis)
- OR (IC95%) brut de la vancomycine pour ERV = 4.5 (3.0 – 6.9)

Carmeli Y, Arch Int Med, 1999



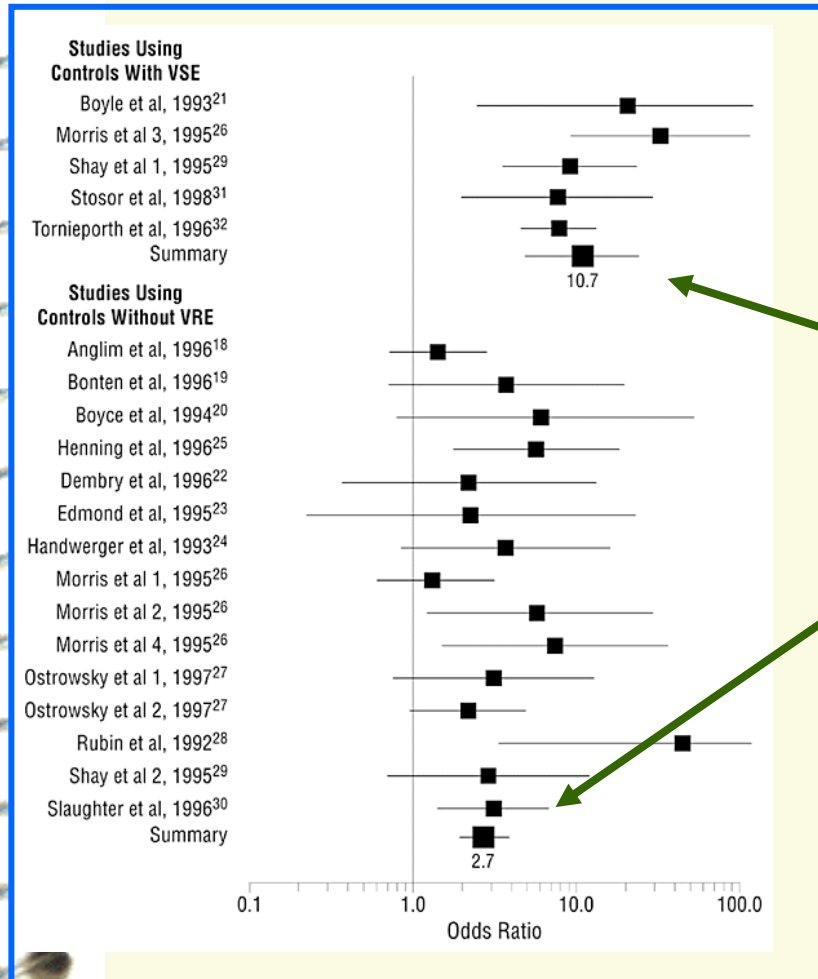
Role des antibiotiques

ERV et vancomycine

- Ajustement sur le choix des témoins :

-Témoins avec ESV: OR= 10.7 (4.8 – 23.8)

- Témoins non infectés : OR= 2.7 (2.0 – 3.8)



Carmeli Y, Arch Int Med, 1999

Rôle des antibiotiques

4 ans : 233 ERV et 647 témoins (service, date d'entrée, durée d'exposition)
(*Carmeli Y, Emerg Infect Dis, 2002*)

Facteurs de risque : Risque relatif

- Pénicillines : 1.0
- C3G : 2.8
- Métronidazole : 2.1
- Clindamycine : 1.1
- FQuinolone : 1.5
- Imipénème : 1.2

Autres facteurs de risques

4 ans : 233 et 647 témoins (service, date d'entrée, durée d'exposition)
(Carmeli Y, Emerg Infect Dis, 2002)

Facteurs de risque : risque relatif

- Dg cardiaque : 0.44
- Dg d'infection : 2.9
- Diabète : 2.1
- Transplantation : 2.6
- Path. hépatique : 2.9
- SARM : 3.5
- *C. difficile* : 2.0

ERV : transmission croisée

- Réanimation (16 lits) en situation d'épidémie installée,
Dépistage rectal quotidien

Facteurs de risque d'ERV (ajustement sur la durée par analyse de survie) :

	OR	IC95%	P
➤ Pression de colonisation (% de j. +)	1.3	1.1 – 1.5	0.02
➤ Nutrition entérale (par j.)	1.1	1.0 – 1.2	0.05
➤ C3G (par j.)	1.01	1.0 – 1.02	0.11

- Si pression de colonisation > 50% : seule variable d'influence

Bonten MJM, Arch Intern Med 1998

Cas clinique n° 1

Monsieur Michel B, âgé de 89 ans

Antécédents : maladie d'Alzheimer et Parkinson, vit à domicile

HDM : juin 2007 : angiocholite avec bactériémie à E.coli BLSE traité par C3G + Quinolones puis Imipènem + Genta.

Découvert ERV+ en HGE

Question : Faut-il traiter une colonisation digestive par ERV ?

Question : Si oui comment?



Efficacité de la décolonisation ?

CHU de Nancy

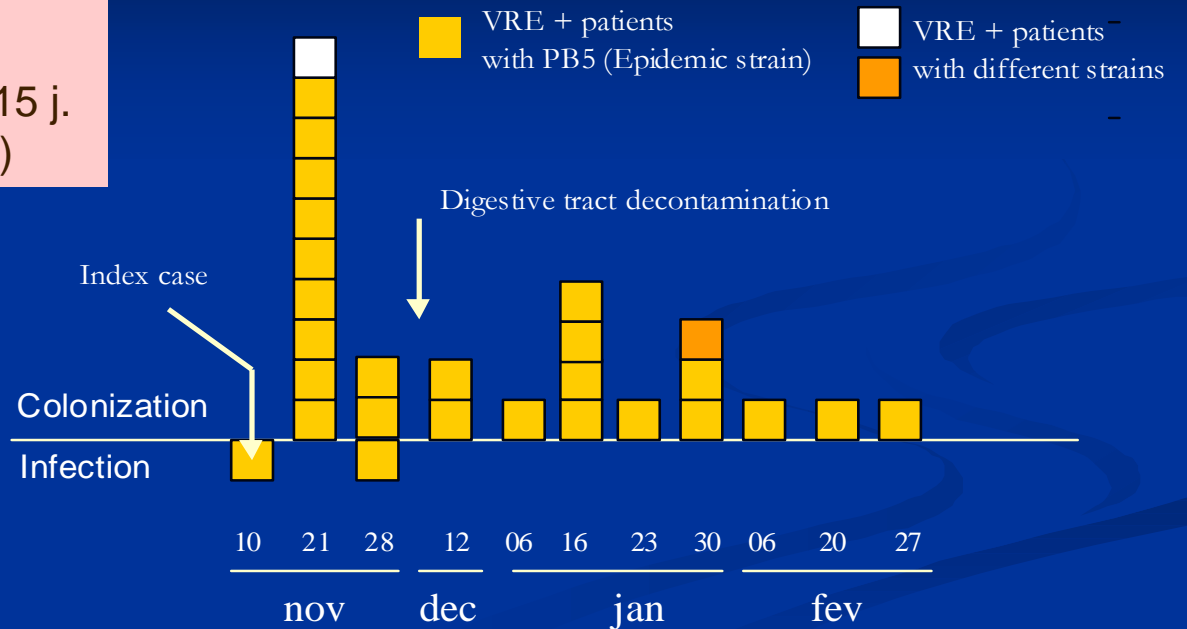
28 porteurs d'ERV, Résistance Bas Niveau à la Streptomycine

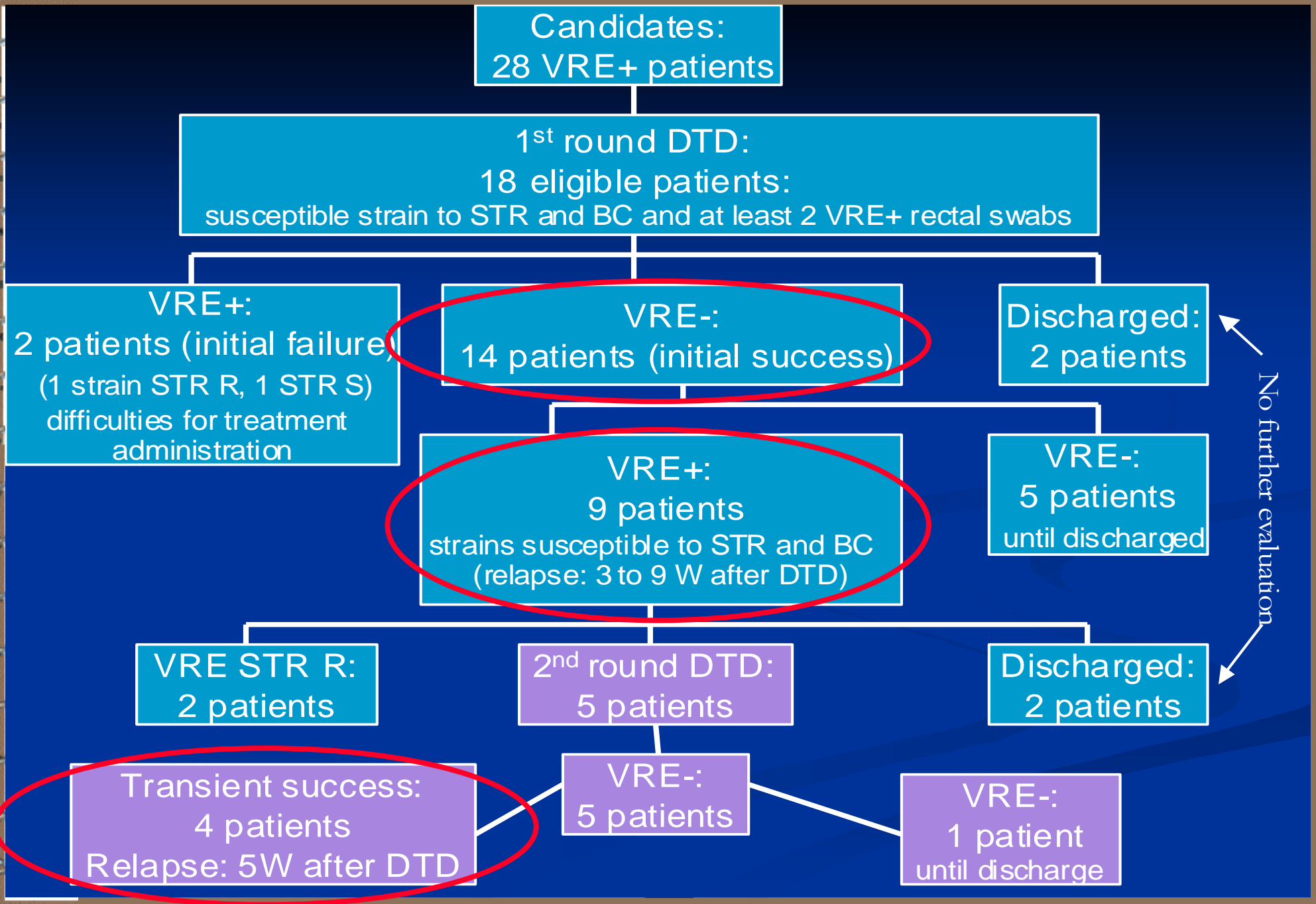
- Streptomycine : 1 g. x 3/j., 10 j.
- Succès :
 - immédiat : 16 (55%)
 - antibiothérapie concomitante : FdR d'échec
 - Sur 16 succès immédiats :
 - 10 sans recolonisation
 - 6 recolonisations

Décolonisation ?

- SLD, hôpital Paul Brousse
- 28 cas, dont 18 inclus
- Streptomycine + bacitracine, 15 j. (portage chronique, souche S)

Epidemic curve (05.11.10 to 06.02.27)





Cas clinique n° 1

Monsieur Michel B, âgé de 89 ans

Septembre 2007 : le patient est réhospitalisé dans le secteur de cohorting pour un syndrome grippal

Question : comment traiter cette infection ?



Cas clinique n° 1

Monsieur Michel B, âgé de 89 ans

Septembre 2007 : le patient est réhospitalisé dans le secteur de cohorting pour un syndrome grippal

Question : comment traiter cette infection ?

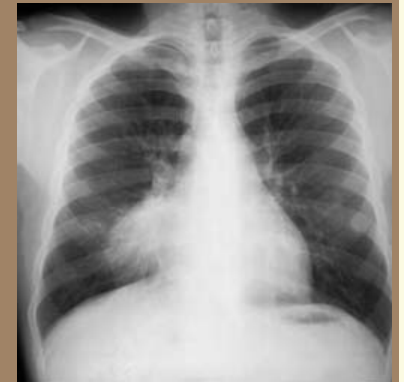
Réponse : en absence de foyer clinique et radiologique, il faut éviter de prescrire une antibiothérapie chez un patient ERV+

Cas clinique n° 1

Monsieur Michel B, âgé de 89 ans

Octobre 2007 : le patient est réhospitalisé dans les secteur de cohorting pour une pneumopathie de déglutition

Question : comment traiter cette pneumopathie ?



Cas clinique n° 1

Monsieur Michel B, âgé de 89 ans

Septembre 2007: le patient est réhospitalisé dans le secteur de cohorting pour une pneumopathie de déglutition

Question : comment traiter cette pneumopathie ?

Réponse :

- éviter de prescrire C3G et Flagyl
- utiliser Pénicilline + IBLactamase (AUGMENTIN)

Contrôle de l'ERV par celui des antibiotiques

First author (reference)	Publication yr	Setting	Intervention ^a	Outcome
Rubin (89)	1992	Pediatric oncology ward	Restriction of i.v. vancomycin	Decrease of colonization with VRE
Lam (52)	1995	Hospital	Restriction of oral vancomycin	Decrease of clinical isolates with VRE
Morris (68)	1995	Hospital	Restriction of vancomycin; no restriction of cephalosporins	No significant changes in VRE colonization or infection rates
Belliveau (5)	1996	Hospital	Restriction of vancomycin	No new VRE outbreaks but no decline in endemic VRE
Quale (85)	1996	Hospital	Restriction of vancomycin, clindamycin, and broad-spectrum cephalosporins	Decrease in fecal colonization and infections with VRE
Anglim (1)	1997	Hospital	Restriction of vancomycin; enhanced infection control measures; surveillance cultures from high-risk patients	Significant decrease in the incidence of VRE acquisition
Lai (51)	1998	Hospital	Restriction of vancomycin	No significant changes, failure of eradication
Bradley (13)	1999	Oncology unit	Restriction of ceftazidime and replacement with PIP-TZB	Significant decrease in VRE acquisition with increase after restart of ceftazidime use
Montecalvo (65)	1999	Oncology unit	Reduction in several classes of antibiotics	Decreased VRE infection and colonization rate
Smith (93)	1999	Hospital	Restriction of cephalosporins and replacement with PIP-TZB	Decline in VRE prevalence
Manzella (59)	2000	Hospital	Ceftriaxone-erythromycin versus levofloxacin treatment	Decreased VRE colonization rate
May (60)	2000	ICU	Restriction of cephalosporins and replacement with PIP-TZB	Eradication of all VRE infections
Nourse (74)	2000	Oncology unit	Restriction of cephalosporins and glycopeptides	Complete eradication of VRE infection and transmission

ERV et antibiotiques

- De nombreux antibiotiques favorisent un portage d'ERV à forte concentration, et jouent probablement un rôle majeur dans l'épidémie
- La décontamination du portage d'ERV est peu efficace et faussement rassurante (fausse négativation)
- Bien peser les indications de toutes les antibiothérapies chez un porteur d'ERV
- Le traitement des infections à ERV est autant symptomatique qu'antibiotique

Cas clinique n° 2

Madame Irène T, âgée de 70 ans

Antécédents : HTA, obésité, DID

HDM : juin 2007 : pneumopathie : C3G + Quinolones.

Légionellose : Rifampicine + Quinolones + Ventilation assistée

Pneumopathie nosocomiale : Imipènem + Quinolones + caspofungine. Trachéotomie + neuropathie de réanimation.

Surinfection de la trachéo à SAMR: Teicoplanine + Genta.

Découverte ERV+

Septembre 2007 : transfert secteur cohorting pour poursuite rééducation

Sonde urinaire : E coli à 10^7 UFC/ ml

Question : comment traiter cette infection urinaire?

Cas clinique n° 2

Madame Irène T, âgée de 70 ans

Antécédents : HTA, obésité, DID

HDM : juin 2007 : Légionellose - Pneumopathie nosocomiale

Surinfection de la trachéo à SAMR- Découverte ERV+

Septembre 2007 : transfert secteur cohorting pour poursuite rééducation

Sonde urinaire : E coli à 10^7 UFC/ ml

Question: comment traiter cette infection urinaire?

Réponse : en absence de fièvre et de signes cliniques ne pas traiter

Si fièvre et symptômes éviter C3G

Cas clinique n° 2

Madame Irène T, âgée de 70 ans

Antécédents : HTA, obésité, DID

HDM : juin 2007 : Légionellose - Pneumopathie nosocomiale

Surinfection de la trachéo à SAMR- Découverte ERV+

Septembre 2007 : transfert secteur cohorting pour poursuite rééducation

Sonde urinaire : E coli à 10^7 UFC/ ml

Présence de SAMR dans les narines et crachats

Question : comment traiter cette colonisation ?

Cas clinique n° 2

Madame Irène T, âgée de 70 ans

Antécédents : HTA, obésité, DID

HDM : juin 2007 : Légionellose - Pneumopathie nosocomiale

Surinfection de la trachéo à SAMR- Découverte ERV+

Sonde urinaire : E coli à 10^7 UFC/ ml

Présence de SAMR dans les narines et crachats

Question : comment traiter cette colonisation ?

Réponse : décontamination par Hibiscrub + Bactroban.

Discuter une antibiothérapie par voie générale par Linézolide (Zyvoxid®)

Entérocoques et antibiotiques

- Résistance naturelle à de nombreux antibiotiques :
 - Pénicillines semi-synthétiques (oxacilline), céphalosporines
 - Aminosides (bas niveau)
 - Clindamycine, cotrimoxazole
 - Fluoroquinolones
- Peu de molécules utilisables en thérapeutique :
 - Pénicillines (amoxicilline +++), mais résistance acquise de *E. faecium*
 - Aminosides (gentamicine bas N) en association uniquement
 - Glycopeptides :
 - CMI vanco: 1mg/l et CMI teicoplanine: 0,5 mg/l
 - Résistance par modification de la cible des glycopeptides

Cas clinique n° 3

Madame Denise M, âgée de 82 ans

Antécédents : HTA, DID, AVC

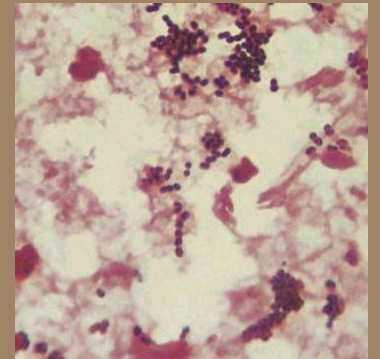
Endocardite à *Coxiella* en 2005 sur remplacement valvulaire

Insuffisance rénale chronique avec dialyse

Bactériémie à *E coli*

HDM : novembre 2006 : fièvre après séance de dialyse.

Hémoculture + à ERV



Question : quel antibiotique pour traiter une bactériémie à ERV?

Cas clinique n° 3

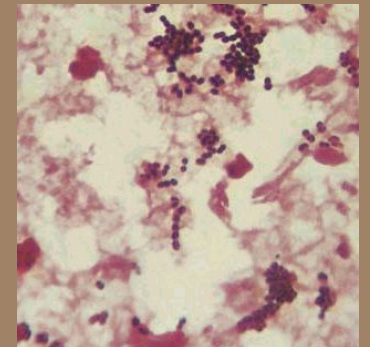
Madame Denise M, âgée de 82 ans

Antécédents : HTA, DID, AVC

HDM : novembre 2006 : fièvre après séance de dialyse .
Hémoculture + à ERV

Question : quel antibiotique pour traiter une bactériémie à ERV?

Réponse : Linézolide (Zyvoxid®)



Traitement des infections à ERV

- Les ERV sont pour la plupart résistants à de nombreux antibiotiques classiques
- Avant de traiter :
 - ERV impliqué dans l'infection ? (bactériurie +++)
 - retirer cathéter, drainage des abcès,
 - Traitement des bactéries associées
- Anciennes et nouvelles molécules :
 - Furanes (urines), Teicoplanine (Targocid®)(souches van B)
 - Quinupristine/dalfopristine (Synercid®)
 - inactif sur *E. faecalis*, non bactéricide
 - 5-10% de résistances acquises, sous traitement
 - Linézolide (Zyvoxid®)
 - Daptomycine (Cubicine®), Tigecycline (Tigacyl®)
 - Nouveaux lipo- et glycopeptides

Cas clinique n° 3

Madame Denise M, âgée de 82 ans

Antécédents : HTA, DID, AVC

HDM : novembre 2006 : fièvre après séance de dialyse.
Hémoculture + à ERV

Question : quel antibiotique pour traiter une bactériémie à ERV?

Réponse : linézolide (Zyvoxid)

Question : quels effets indésirables, quelle surveillance?

Linézolide (Zyvoxid®)

- Actif sur tous les cocci Gram positif, aéro ou anaérobies
- Biodisponibilité orale : 100%
- Diffusion tissulaire élevée (poumon, os, LCR)
- Efficacité identique à celle de la vancomycine pour le traitement des infections à SARM
- Mais :
 - Effets secondaires possibles après 15-30 jours de traitement : hématologiques, neuropathies
 - Coût
 - Risque écologique (résistances rapidement décrites)

Cas clinique n° 3

Madame Denise M, âgée de 82 ans

Question: quel antibiotique pour traiter une bactériémie à ERV?

Réponse : linézolide (Zyvoxid®)

Question : quels effets indésirables, quelle surveillance?

Réponse : anémie, thrombopénie, neuropathie, insuffisance rénale

NFS : 2 fois par semaine, ne pas dépasser 15 jours de traitement

Daptomycine (Cubicine®)

- Lipopeptide,
- Pharmacocinétique :
 - voie iv, une injection par jour
 - Faible diffusion dans le LCR
 - Inactivée par le surfactant pulmonaire
- Bactéricidie > vanco, synergie dapto – rifampicine
- Comparé à la vancomycine (*Fowler V, NEJM 2006*) :
 - Efficacité clinique identique, y compris infections graves
 - Mais plus d'échec microbiologiques
 - Émergence de résistance
- Effets secondaires : élévation des CPK
- AMM : endocardite du coeur droit, infection PTM, bactériémie *S. aureus*
- Mais activité modeste sur entérocoque (*E. faecalis*)

Autres anti-Gram positifs

- **Oritavancine (Lilly) :**
 - Glycopeptide
 - Actif sur ERV (et VRSA)
 - Etudes en cours
- **Dalvabancine (lipoglycopeptide)**
 - Inactif sur ERV vanA
 - Administration une fois par semaine
 - Infection PTM (55% de SARM) : dalva = linézolide
 - Bactériémie sur cathéter : dalva > vanco
- **Télavancine, Ramoplanine**
 - Molécules plus bactéricides que la vanco

Cas clinique n° 4

Monsieur Laurent K, âgé de 48 ans

Antécédents : schizophrénie, vit au CPN

HDM : avril 2007 : leucémie aiguë : neutropénie fébrile post chimio traité par tazocilline + ciflox

Mai 2007 : 2^{ème} cure, hémoculture + à Staph Coag Neg meti R traité par Vanco + Rifadine, découverte portage ERV+

Juin 2007 : transfert en secteur de cohorting,
3^{ème} cure : hémoculture positive à Bacille pyocyanique

Question : comment traiter cette bactériémie?

Cas clinique n° 4

Monsieur Laurent K, âgé de 48 ans

Antécédents : schizophrénie, vit au CPN

HDM : avril 2007 : leucémie aiguë : neutropénie fébrile post chimio
traité par ceftazidime + ciprofloxacine

3^{ème} cure : hémoculture positive à bacille pyocyanique

Question : comment traiter cette bactériémie?

Réponse : Tazocilline + Amikacine
Éviter Fortum et Ciflox

Cas clinique n° 4

Monsieur Laurent K, âgé de 48 ans

Antécédents : schizophrénie, vit au CPN

HDM : avril 2007 : leucémie aiguë : neutropénie fébrile
post chimio traité par Ceftazidime + Ciprofloxacine

3^{ème} cure : hémoculture positive à Bacille pyocyanique

Octobre 2007 : diarrhée à Clostridium difficile

Question : comment traiter cette diarrhée?

Cas clinique n° 4

Monsieur Laurent K, âgé de 48 ans

Antécédents : schizophrénie, vit au CPN

HDM : avril 2007 : leucémie aiguë : neutropénie fébrile post chimio traité par ceftazidime + ciprofloxacine

3^{ème} cure : hémoculture positive à bacille pyocyanique

Octobre 2007 : diarrhée à Clostridium difficile

Question : comment traiter cette diarrhée?

Réponse : plutôt Flagyl que Vancomycine?

Cas clinique n° 4

Monsieur Laurent K, âgé de 48 ans

Antécédents : schizophrénie, vit au CPN

HDM : avril 2007 : leucémie aiguë :

Octobre 2007 : diarrhée à *Clostridium difficile*

Question : comment se laver les mains?

Cas clinique n° 4

Monsieur Laurent K, âgé de 48 ans

Antécédents : schizophrénie, vit au CPN

HDM : avril 2007 : leucémie aiguë :

Octobre 2007 : diarrhée à *Clostridium difficile*

Question : comment se laver les mains?

Réponse : utiliser les savons doux puis les SHA



En résumé : Traitement d'un porteur d'ERV

- Y a-t-il vraiment une indication ? (avis infectiologue possible)
- Choix des molécules :
 - Toutes semblent capables d'induire une élévation des concentrations
 - Pénicilline + inhibiteurs ? Fluoroquinolones ??
- Eviter Glycopeptides, C3G, anti-anaérobies, imipénèm
- Traiter le plus court possible
- Surveiller le portage d'ERV

