

Emergence des Staphylococcus non aureus dans les Bactériémies survenues au CHU de REIMS en 2008.

Yohan N'Guyen
Paris
18/06/2010

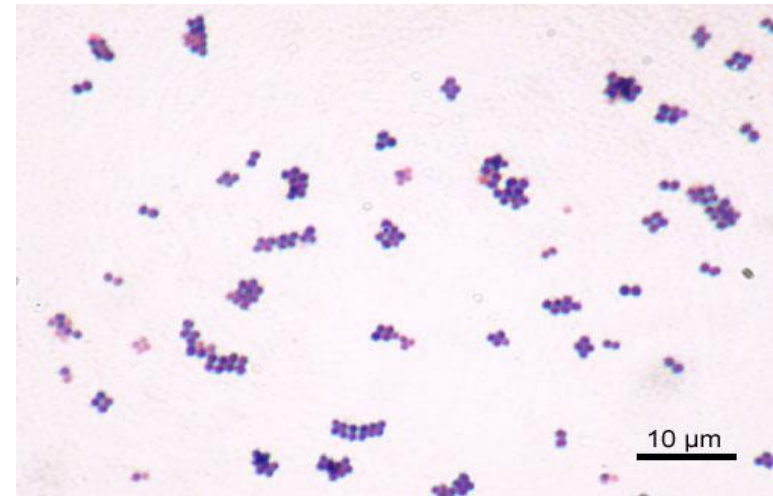


Les temps changent

- *Staphylococcus aureus* (SA)
 - *De l'agent des ostéomyélites (1880)...*
 - *... à l'émergence du MRSA*
 - *Incidence en hausse aux Etats Unis¹*
 - *En cause dans les infections cutanées communautaires¹*
 - ***Mais aussi dans les infections nosocomiales² :***
35,9% (1992) → 64,4% souches (2003) en soins intensifs

¹ KLEVENS RM JAMA 2007;298:1763-1770.

² KLEVENS RM Clin Infect Dis 2006;42:389-391.



Les temps changent

- Pouvoir pathogène SA
 - **1er agent infectieux en cause dans les endocardites³.**

Table 1. Microbiologic Etiology in 1779 Patients With Definite Endocarditis

	No. (%)
Staphylococcus	
S aureus	558 (31.6)
Coagulase-negative staphylococci	186 (10.5)
Streptococcus	
Viridans group streptococci	319 (18.0)
Streptococcus bovis	114 (6.5)
Other streptococci	91 (5.1)
Enterococci	188 (10.6)
HACEK	30 (1.7)
Non-HACEK gram-negative bacteria	38 (2.1)
Fungi	32 (1.8)
Polymicrobial	23 (1.3)
Other*	56 (3.1)
Culture negative	144 (8.1)

³ FOWLER VG JAMA

Les temps changent

- Résistance aux antibiotiques

- Hausse des Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) pour la vancomycine⁴.

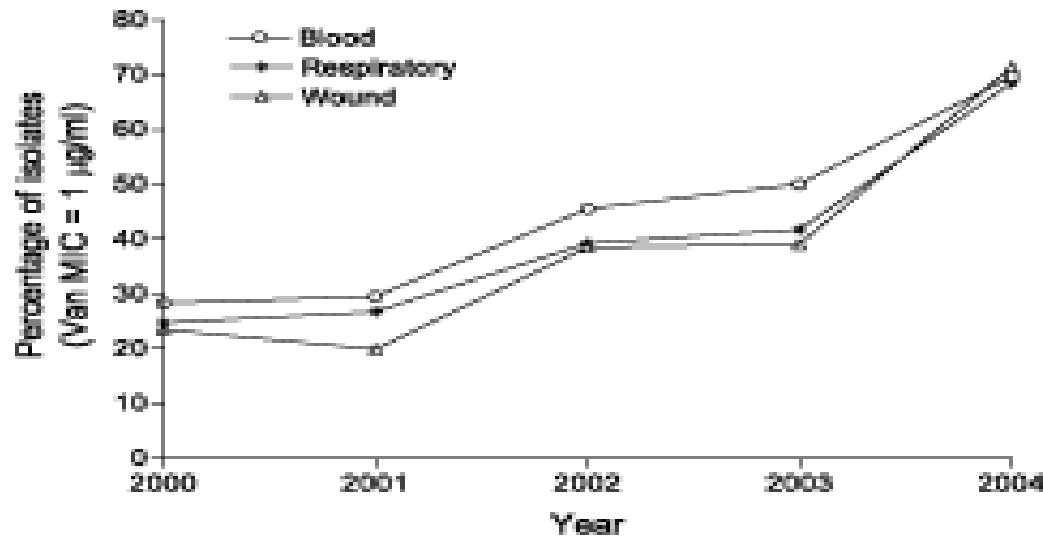


FIG. 3. Percentages of *S. aureus* isolates with vancomycin (Van) MICs of 1 µg/ml from blood, wound, and respiratory specimens from 2000 to 2004.

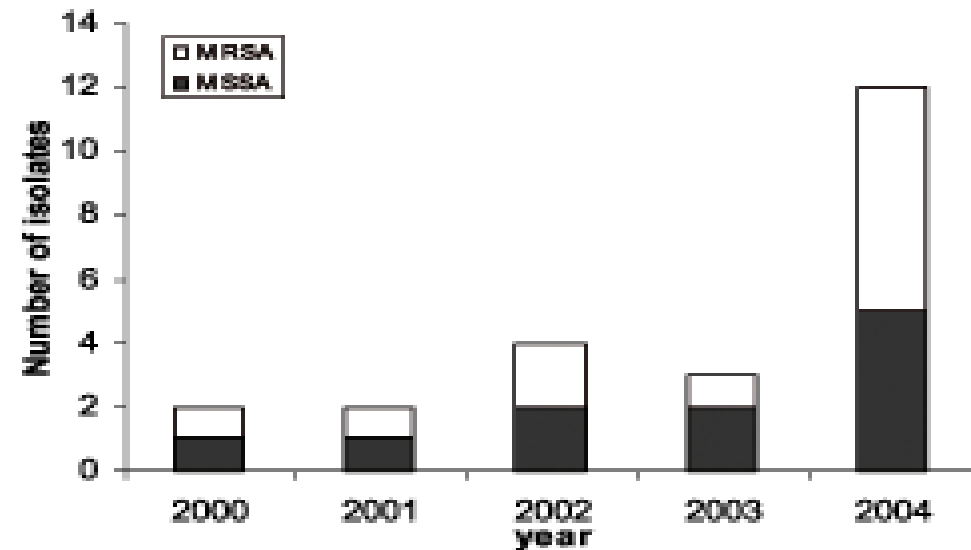


FIG. 1. Numbers of MRSA and MSSA isolates with vancomycin MICs of ≥2 µg/ml from 2000 to 2004.

Les temps changent

- Moins bon pronostic de ces souches lorsque traitées par la vancomycine⁵.

Table 5. Factors independently associated with mortality in a logistic regression model of patients with episodes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia.

Factor	OR (95% CI)	P
Age, per year	1.02 (1.00–1.04)	.013
Receipt of corticosteroids	1.85 (1.04–3.29)	.034
Prognosis of underlying disease		
Nonfatal	1	
Rapidly fatal	1.81 (1.06–3.10)	.029
Ultimately fatal	10.2 (2.85–36.8)	<.001
Source of bacteremia		
Low risk	1	
Intermediate risk	2.18 (1.17–4.04)	.014
High risk	3.60 (1.89–6.88)	<.001
Treatment group		
VMIC1	1	
VMIC1.5	2.96 (0.97–9.25)	.08
VMIC2	6.39 (1.68–24.3)	<.001
NA	3.62 (1.20–10.9)	<.001
Shock	7.38 (4.11–13.3)	<.001

NOTE. NA, receipt of inappropriate empirical therapy; VMIC1, receipt of empirical vancomycin and an isolate with a vancomycin MIC of 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$; VMIC1.5, receipt of empirical vancomycin and an isolate with a vancomycin MIC of 1.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$; VMIC2, receipt of empirical vancomycin and an isolate with a vancomycin MIC of 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

⁵ SORIANO A Clin Infect Dis 2008;46:193-200.

Les temps changent

- D'où la baisse de la concentration critique supérieure C
 - d'abord aux Etats Unis
 - puis en Europe (EUCAST 2010)
- D'autant plus, que des PAP retrouvent des hétéroVISA parmi les souches avec une CMI pour la Vancomycine $>$ ou $=$ 2 mg/l⁶

⁶ WOOTTON M AAC 2005;49:3982-3.

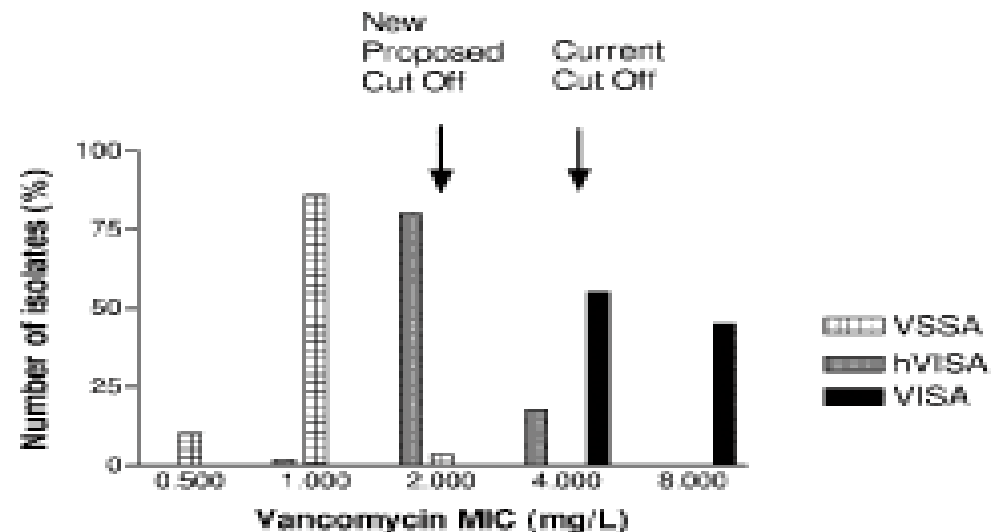


FIG. 1. Frequency distribution of vancomycin MICs in VSSA, hVISA, and VISA strains.

Les temps changent

- Des interrogations sur les recommandations concernant le traitement à adopter face à de telles souches
 - Augmenter la posologie de la vancomycine pour obtenir des vancocinémies à 8-10 fois la CMI^{7,8}.
 - Remplacer la vancomycine au profit de nouvelles molécules^{9,10,11}.

⁷ATS, Am J Crit Care Med 2005;171:388-416.

⁸MOISE BRODER PA Clin pharmacokinet 2004;43:925-942.

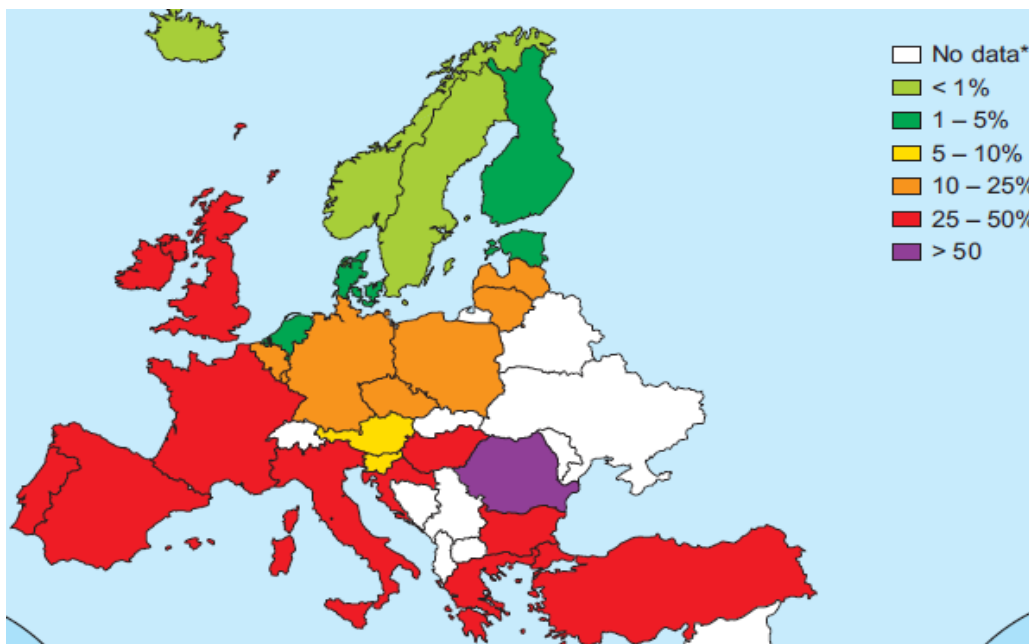
⁹FOWLER VG NEJM 2006;355:653-665.

¹⁰REHM JS JAC 2008;62:1413-1421.

¹¹WUNDERBRINCK RG Chest 2003;124:1789-1797.

Et dans mon centre?

- Il existe d'énormes variations épidémiologiques en Europe¹².



- Est ce que mon centre est touché :
 - par les mêmes modifications épidémiologiques (proportion MRSA, CMI vancomycine)?
 - par les mêmes dilemmes thérapeutiques?

¹² EARSS. http://www.rivm.nl/earss/result/Monitoring_reports/

Méthodologie

- ***Etude épidémiologique descriptive rétrospective sur les bactériémies à Staphylococcus spp survenues :***
 - En court séjour adulte
 - En 2008
 - Au sein du CHU de Reims
- ***Comparaison aux bactériémies à Staphylococcus spp survenues :***
 - En court séjour adulte
 - En 1993
 - Au sein du CHU de Reims

Critères inclusion

- Patients ayant eu une ***Bactériémie significative à Staphylococcus spp en court séjour adulte en 1993 et en 2008 :***
 - 1 hémoculture positive à SA.
 - ***Plusieurs hémocultures sur des séries différentes ou 1 hémoculture plus 1 prélèvement précieux positifs au même Staphylococcus coagulase négative (SCN) avec le même antibiotype.***
 - Techniqué au laboratoire de Bactériologie du CHU de Reims.

Critères exclusion

- Bactériémies dans services autres que court séjour adulte (médecine, chirurgie, réanimation)
- Bactériémies avec décès patient <48heures après admission
- Hémocultures rendues positives après sortie ou transfert du patient

Processing hémocultures au laboratoire

- Incubation
 - Bactalert3D (2008)
 - Bactec 660 (1993)
- Ensemencement gélose sang aéro/ana (+/- SAID et MRSA)
- Confirmation espèce
 - Gram
 - Id Color Catalase/Staphy plus Pastorex
 - Vitek 2 (2008)
 - Api expression (1993)

Processing hémocultures au laboratoire

- Antibiogramme
 - Lecture pied à coulisse selon CA-SFM
 - PCR Meca
- Détermination CMI vancomycine pour certaines souches (2008)
 - E-test (BioMérieux)

Recueil des données

- Remplissage grille standardisée
- Compilation données (OpenOffice Calc®)
- Statistiques (Statview®)
 - Variables qualitatives
 - Chi²
 - Test Exact Fischer
 - Variables quantitatives
 - Mann Whitney
 - Multivarié
 - Régression logistique
- Est significatif $p < 0,05$

Recueil de données patient bactériémies staphylocoques :

Patient :

Nom :

Prénom :

Date de naissance:

Age :

Sexe:

I- Antécédents :

Comorbidités significatives : oui non si oui lesquelles ?

Valvulopathie pré existante ? oui non si oui post endocardite? oui non

Matériel étranger? oui non si oui laquelle?

Immunodépression : oui non si oui lesquelles ?

créatininémie de base:

Utilisateur de drogues intraveineuse : oui non

II- Hospitalisation :

Date de début et de fin d'hospitalisation : Service?

Motif d'hospitalisation initial :

Score de Charlson initial

Critères de gravité septique initiaux :

Créatininémie à l'entrée:

III- Staphylocoque isolé aux hémocultures :

Espèce? Nosocomial? Oui non Lié au soin? Oui non

Délai pousse? (heures par rapport à heure prélèvement?)

de gravité septique pendant l'épisode bactériémique? oui non

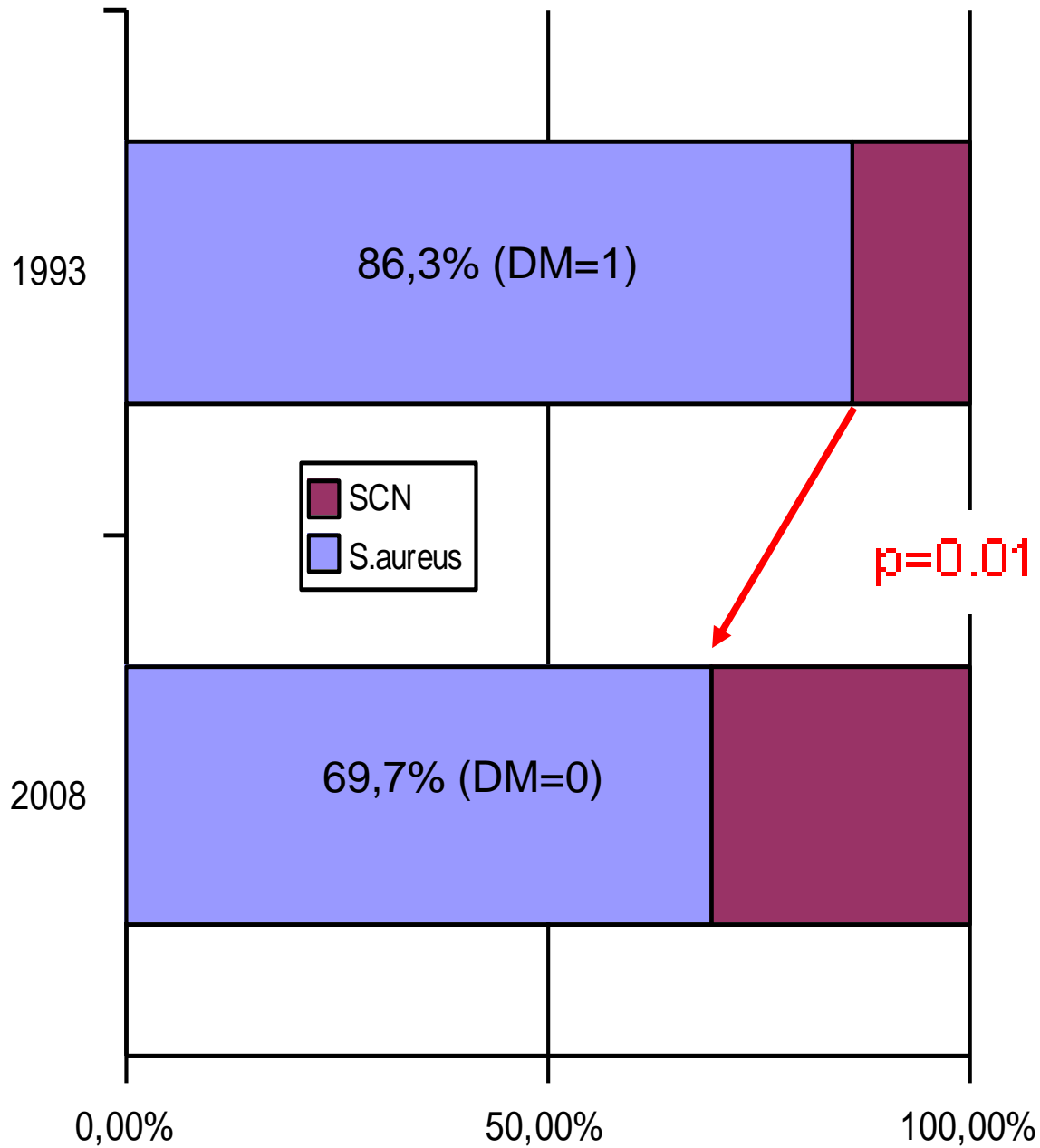
Combien d'hémocultures positives sur le nombre total d'hémocultures?

MéticillinoRésistance ? oui non

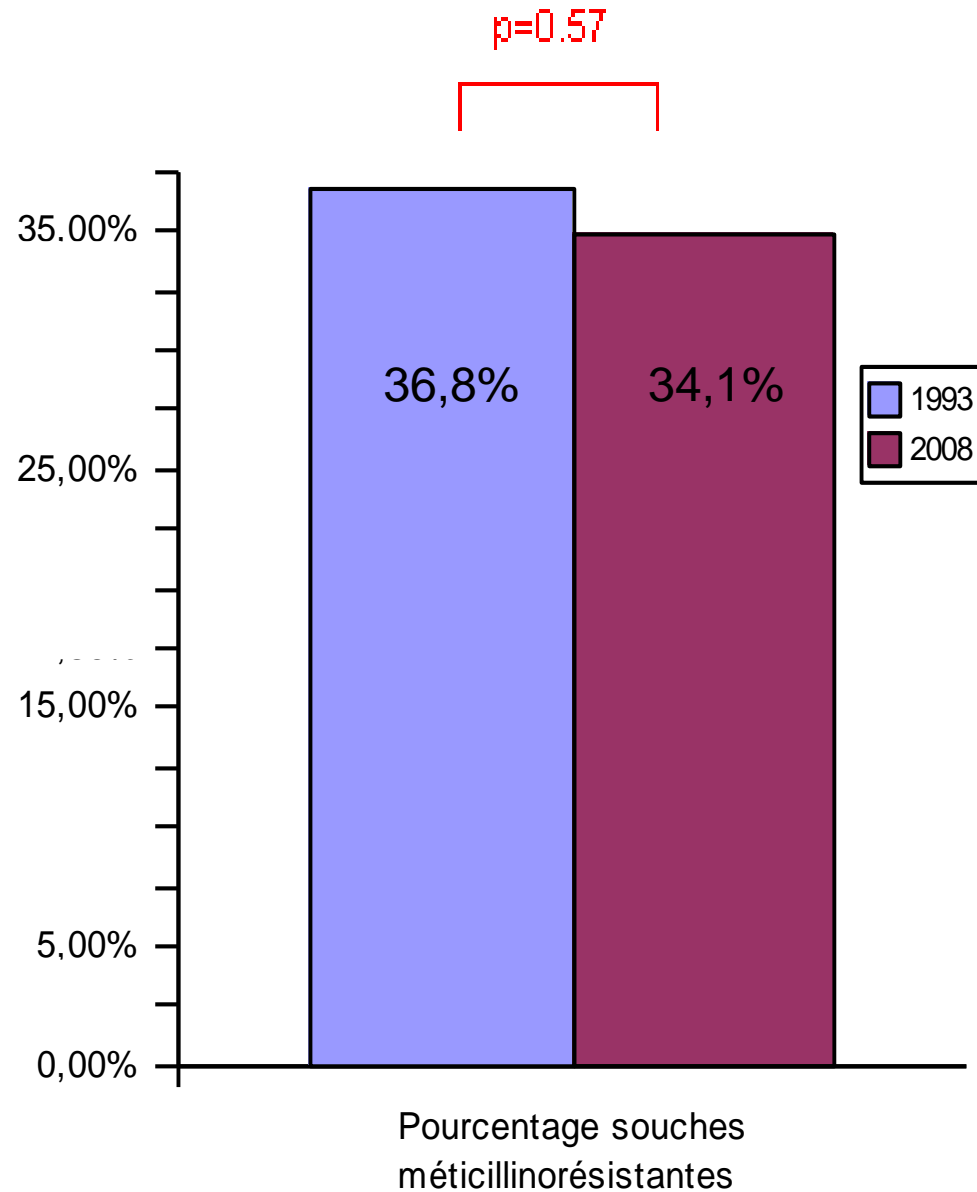
si oui CMI vancomycine disponible ? oui non

si oui combien ?

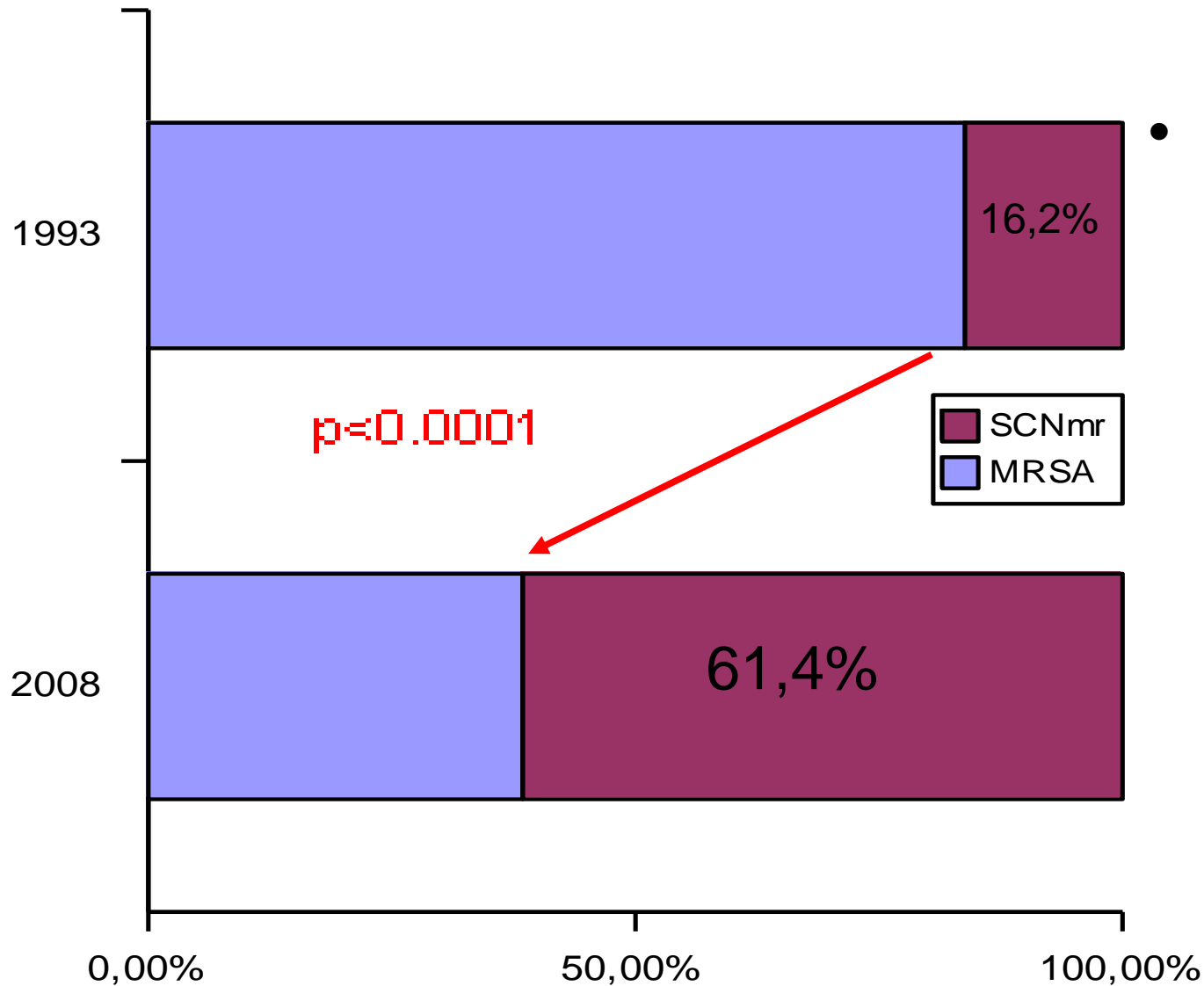
Résultats : Espèces



Résultats : méticillinorésistance



Résultats : espèces MétiR



- *S. Epidermidis*
 - 11/16 en 1993
 - 59/65 en 2008

Résultats : CMI vancomycine

- En 2008 :
 - 53 souches /206 testées
 - 20 *S.aureus*
 - 33 SCN

	N=	CMI vancomycine
<i>Staphylococcus.spp</i>	53	2,18mg/l
<i>S.aureus</i>	20	1,71mg/l
SAMR	13	1,75 mg/l
<i>S. aureus</i> avec CMI >ou = 2mg/l	12 (60%)	
SCN	33	2,5mg/l
SCNmr	27	2,5mg/l
SCN avec CMI >ou = 2mg/l	32 (96,9%)	
Souches communautaires	6	1,92mg/l
Souches liées au soin	9	2,06 mg/l
Souches nosocomiales	38	2,28 mg/l

Résultats : SA vs SCN

	SA (1993+2008)	SCN (1993+2008)	P
N= (%)	228 (100)	75 (100)	
Sexe masculin	159 (69,7)	55 (73,3)	0,5500
Age (années)	66,6	60,7	0,0033
Noscomial	154 (67,5)	49 (65,3)	0,7200
Méticillinorésistance	58 (25,4)	49 (65,3)	<0,0001
Hospitalisation en hématologie	8 (3,5)	29 (38,6)	<0,0001
Antécédent de néoplasie	56 (24,5)	43 (57,3)	<0,0001
Antécédent d' IRC	66 (28,9)	3 (4,0)	<0,0001
Antécédent de diabète	66 (28,9)	11 (14,6)	<0,0100
Antécédent de valvulopathie	47 (20,6)	27 (36,0)	0,0070
Présence de matériel étranger	100 (43,8)	44 (58,6)	0,0200
Score de Charlson >3	113 (49,5)	28 (37,3)	0,0600

IRC: insuffisance rénale chronique

Résultats : SA vs SCN

	SA (1993+2008)	SCN (1993+2008)	DM	P
N= (%)	228 (100)	75 (100)		
Sepsis sévère/choc septique	36 (15,7)	5 (6,6)	0	0,0400
Porte d'entrée retrouvée	153 (67,1)	55 (73,3)	0	0,3100
Porte d'entrée cutanée	36 (15,7)	3 (4,0)	0	0,0080
Porte d'entrée = cathéter central	52 (22,8)	45 (60,0)	0	<0,0001
Métastase septique	40 (17,5)	13 (17,3)	0	0,9600
Endocardite	8 (3,5)	7 (9,3)	0	0,06*
Insuffisance rénale aiguë	90 (39,4)	32 (42,6)	7	0,7600
Créatininémie antérieure (µmol/l)	110,2	76,9	139	0,02
Créatininémie sortie (µmol/l)	131,1	101,6	35	0,02
Décès	66 (28,9)	14 (18,6)	1	0,08*

* test exact de Fischer

DM données manquantes

Résultats : SA vs SCN

Mortalité 2008

	SA 2008 N=140			SCN 2008 N=60		
	P univarié	OR [IC95%]	P multivarié	P univarié	OR [IC95%]	P multivarié
Age	0,0006	1,039[1,01-1,07]	0,008	0,0100	1,06[0,99-1,12]	0,056
Méticillino-résistance	0,4200			0,6700		
Sepsis sévère / choc septique	0,0040	3,75[1,4-9,9]	0,008	0,9900		
IRA	0,0016	2,48[1,08-5,69]	0,020	0,0100	4,5[1,01-20,27)	0,047
Pas de porte d'entrée	0,0400	2,16[0,88-5,31]	0,092	0,7100		
Charlson > ou = 3	0,0900	1,1 [0,47-2,70]	0,160	0,5100		

IRA : insuffisance rénale aiguë Hausse de 50% de la créatininémie de base

Discussion/conclusion



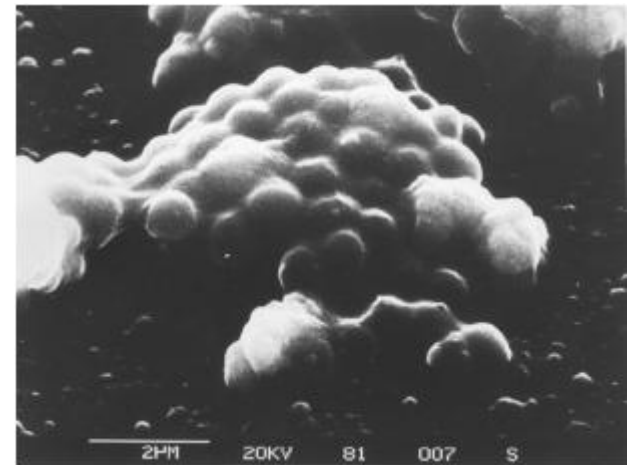
- Epidémiologie des bactériémies à *Staphylococcus* spp à Reims :
 - SA : espèce dominante
 - Méticillinorésistance stable dans le temps 1/3 des souches
 - Mais recul du SAMR au profit des SCNmétiR.

Discussion/conclusion

- Bactériémies à SCN
 - En hématologie
 - Sur cathéter central¹³
- Profil opposé aux bactériémies à SA
 - Favorisées par IRC et diabète¹⁴

¹³ Von Eiff C, Lancet Infect Dis 2002;2 : 677-685.

¹⁴ Del Rio A, Clin infect Dis 2009;S4:S246-253.



Discussion/conclusion

- CMI pour la vancomycine très élevées pour l'ensemble des souches testées :
 - SA
 - 60% SA testés ont CMI > ou = 2 mg/l
 - Y a t'il encore une place pour la vancomycine dans ces conditions? **NON**

Vancomycin Therapeutic Guidelines: A Summary of Consensus Recommendations from the Infectious Diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists

IDSA GUIDELINES

Discussion/conclusion

- Doit on mettre tous les patients sous nouveaux antistaphylococciques?
- Doit on d'emblée renier toutes les recommandations nord américaines?
- Pas avec ce seul travail qui a d'importantes limites :
 - CMI pour la vancomycine effectuées sur un petit échantillon (n=53)
 - Recueil de données rétrospectif à partir de dossiers cliniques avec le problème de données manquantes
 - Etude monocentrique avec critères d'inclusion stricts
 - Réalisée sur une seule année

Discussion/conclusion

– SCN

- 96% des souches ont une CMI vancomycine > ou =2mg/l

Table 3. Six-year trends in the susceptibility of vancomycin tested against 5902 coagulase-negative staphylococci (CoNS) and 35,458 *Staphylococcus aureus* isolates, SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1998–2003.

Organism, year	No. of isolates tested	MIC _{50%} , μg/mL	MIC _{90%} , μg/mL	Percentage of isolates, according to MIC			Isolates with a teicoplanin MIC of ≥8 μg/mL, %
				2 μg/mL	4 μg/mL	8 μg/mL	
CoNS							
1998	848	2	2	55.7	2.7 ^a	0.0	8.4
1999	1034	2	2	53.5	1.0 ^a	0.0	8.7
2000	1045	2	2	63.3	1.5 ^a	0.0	7.6
2001	1155	2	2	50.3	1.1 ^a	0.0	4.0
2002	914	1	2	43.5	0.9 ^a	0.0	2.0
2003	906	1	2	53.4	0.8 ^a	0.0	4.1

Discussion/conclusion

– SCN CMI vancomycine $>$ ou $=$ 2 mg/l



- Quelles conséquences sur le plan pratique?
- Et sur le plan pronostic^{15,16,17}?
- Faut il encore réaliser des CMI pour les SCN?
- Faut il envisager le recours à de nouvelles molécules avec les risques que cela implique¹⁸?
- Faut il monter les doses de vancomycine et s'exposer au risque de néphrotoxicité?

¹⁵ Chu V, Clin infect Dis 2008;46:232-242

¹⁶ Haro JL, Enferm Infecc Microbiol Clin 2008;26:263-8

¹⁷ Topeli A, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997;16:411-6

¹⁸ Kelly S JAC 2006;58:898-9. ***Linezolid resistance in coagulase negative staphylococci.***

Discussion/conclusion

- Ceci soulève la question de mieux décrire notre propre épidémiologie pour adapter nos politiques de bon usage des antibiotiques
 - À l'échelle locale de votre propre hôpital
 - A l'échelle régionale
 - Voire nationale et peut être définir des recommandations plus adaptées à notre épidémiologie

MERCI DE VOTRE ATTENTION

