

# Germes multi-résistants : faut-il traiter et comment ?

## Le staphylocoque methicilline résistant et autres résistances

Marlène MURRIS-ESPIN

Pneumologie-Allergologie

CRCM adulte

Transplantation pulmonaire

Hôpital Larrey

CHU de TOULOUSE

- **Liens d'intérêt :**

Bohringer, Chiesi, Elevie, Mundipharma, MSD, Orkyn, Oxypharma, Pfizer, SADIR, Vertex, Vitalair, Insmed, Novartis, Teva, Zambon

- **Liens d'intérêt en relation avec cette présentation :**

**Aucun**

# Plan

- SAMR ?
- Épidémiologie ?
- Impact sur la CF
- Stratégies de prise en charge
  - Eradication
  - Traitement de fond
  - Exacerbation
  - Prévention
- perspectives

# L'ennemi

## Résistances naturelles à :

l'acide nalidixique  
la colistine



**1944** → **pénicillinase** (actuellement 75% ville - **90%** hôpital)

**1961** : commercialisation de la **méticilline**

**Pénicilline M** (oxacilline / cloxacilline)

**1962** : apparition de la **résistance à la méticilline**

- **gène *mecA*** - **résistance à toute la famille** des B-lactamines,  
(inclus dans un **élément génétique mobile = SCCmec, 8 types de cassettes**).

**1962-1993** : SARM confiné aux **structure de soins**

Emergence progressive, très liée à la consommation d'antibiotiques  
Multi-résistance (aminosides, cyclines, Quinolones, macrolides...)

**1993-2000** : premières épidémies de **SARM communautaires**

**plus sensibles** (R pénicilline, oxacilline, kanamycine, tetracycline ±  
ac.fusidique)

# RÉSISTANCE AUX $\beta$ -LACTAMINES

Mécanisme	Pénicilline G, Pénicilline A, Carboxipénicilline Uréidopécilline	Antibiotique + Inhibiteur de Béta-Lactamase	Pénicilline M	Céphalosporines Carbapénèmes
Sauvage	S	S	S	S
Pénicillinase	R	S	S	S
Modification des PLP, gène mecA	R	R	R	R
BORSA (rare)	R	R/S	R	S
MODSA (rare)	S	S	R	S

# Résistance aux glycopeptides (Vancomycine, Teicoplanine)

- Inductible par utilisation GP
  - **GISA**, hVISA, VRSA
  - Rare
  - Exposition +++ vanco
- Impasse thérapeutique
- ↗ CMI corrélée à une mauvaise évolution clinique

**Vanco inhalée ?**

# Résistance au linézolide (oxazolidinone)

Prévalence CF = 11%

# SVC = Small Variant Colonies

Recherche spécifique

Pousse lente, Phenotype instable, résistance aminosides

Initialement mis en évidence en Europe + SAMR

Bactérie intracellulaire

Rôle de trimethoprim-sulfamethoxazole, co infection PA ?

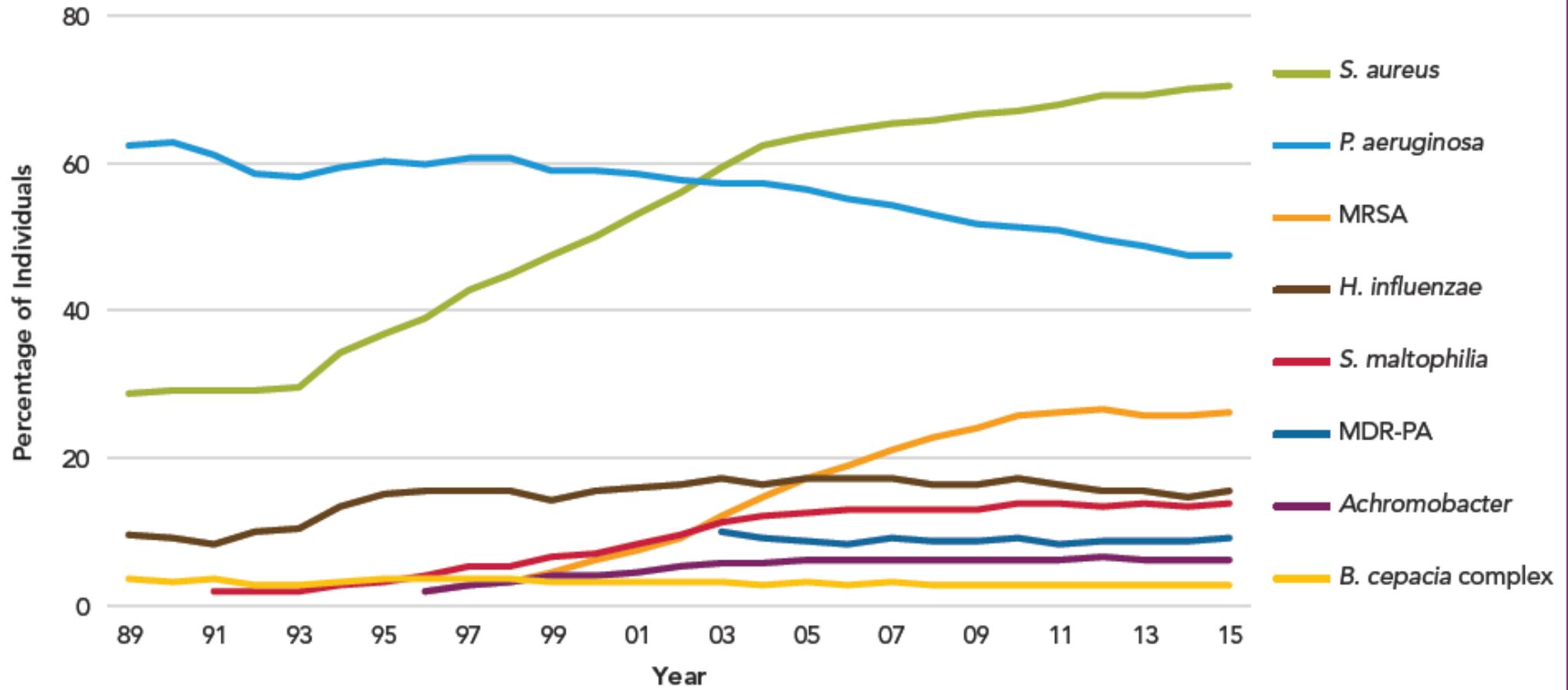
Prévalence

Europe 8-33%

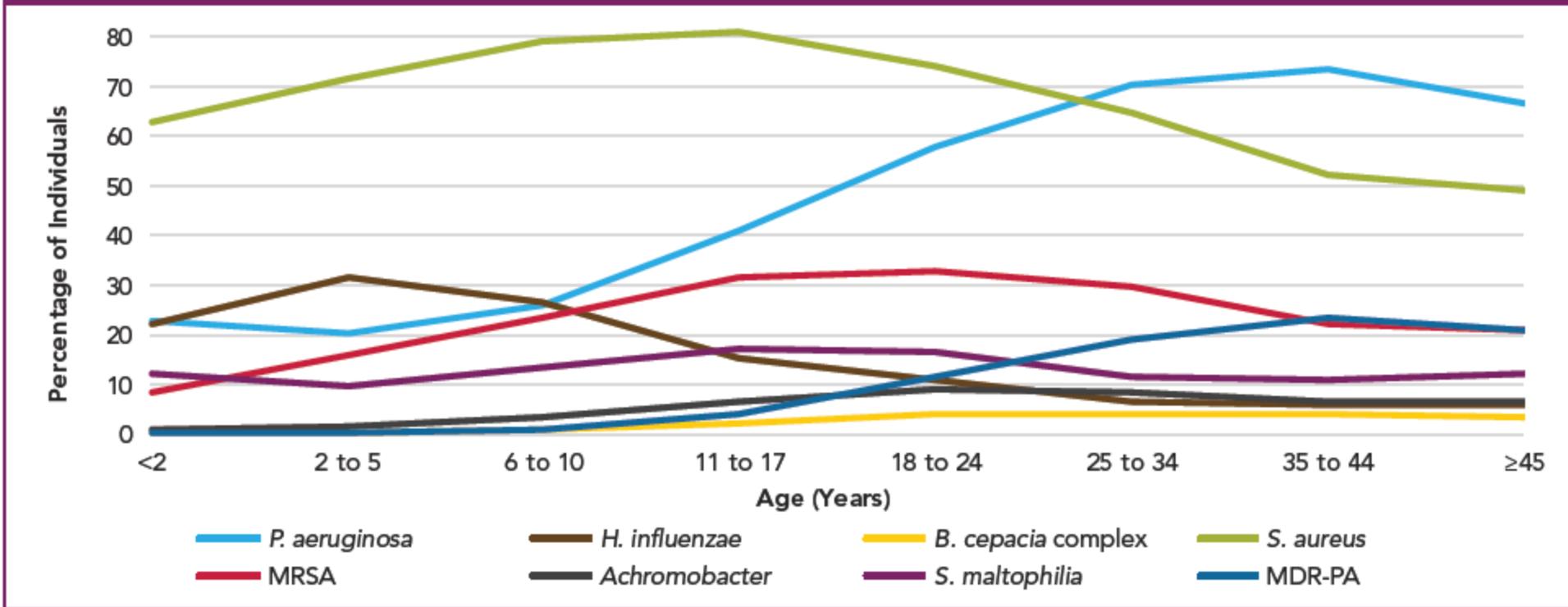
pédiatrie Seattle (n = 200) 24%

Baltimore E et A (303 patients SA, 9% SVC)

## Prevalence of Respiratory Microorganisms, 1989–2015

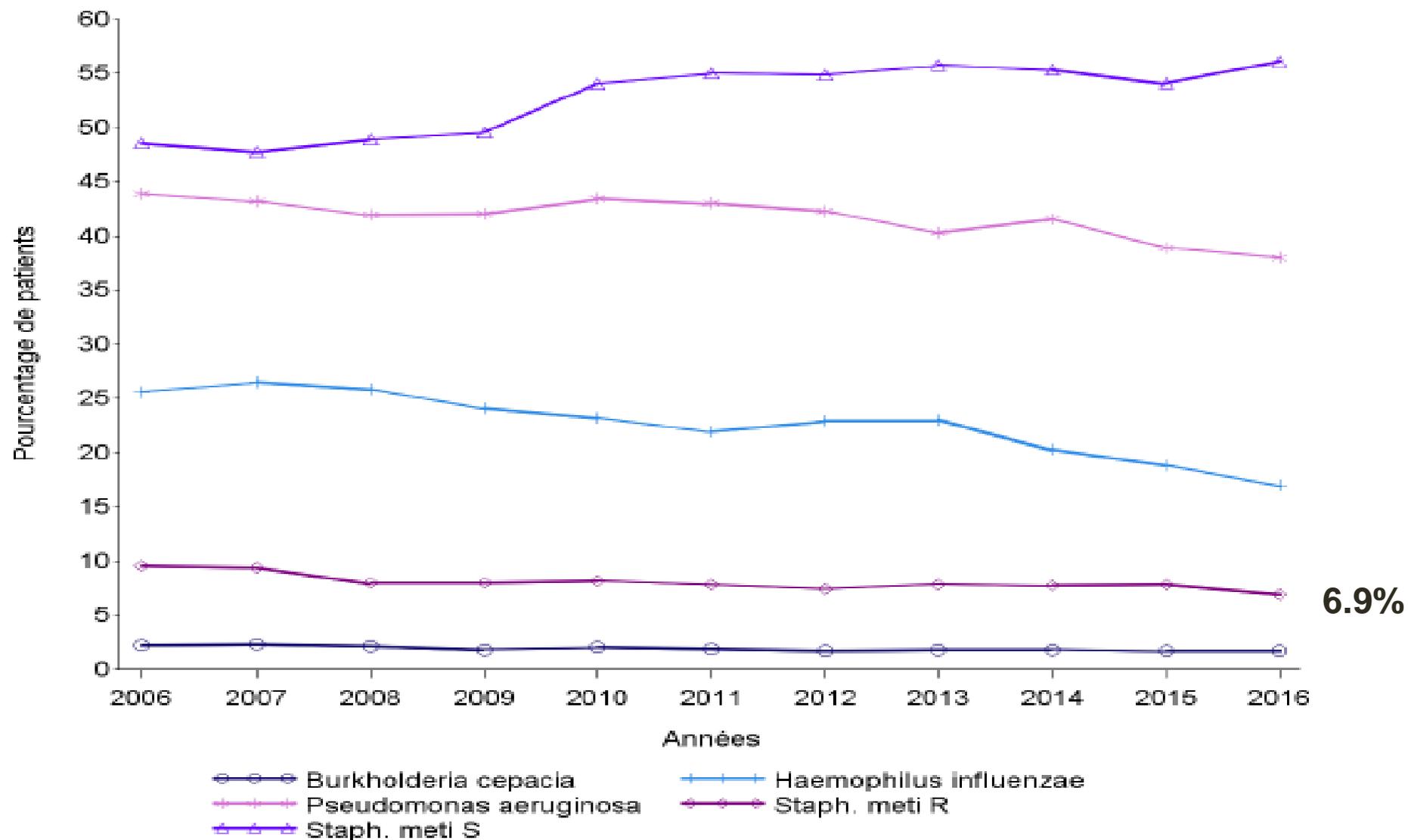


## Prevalence of Respiratory Microorganisms by Age Cohort, 2015

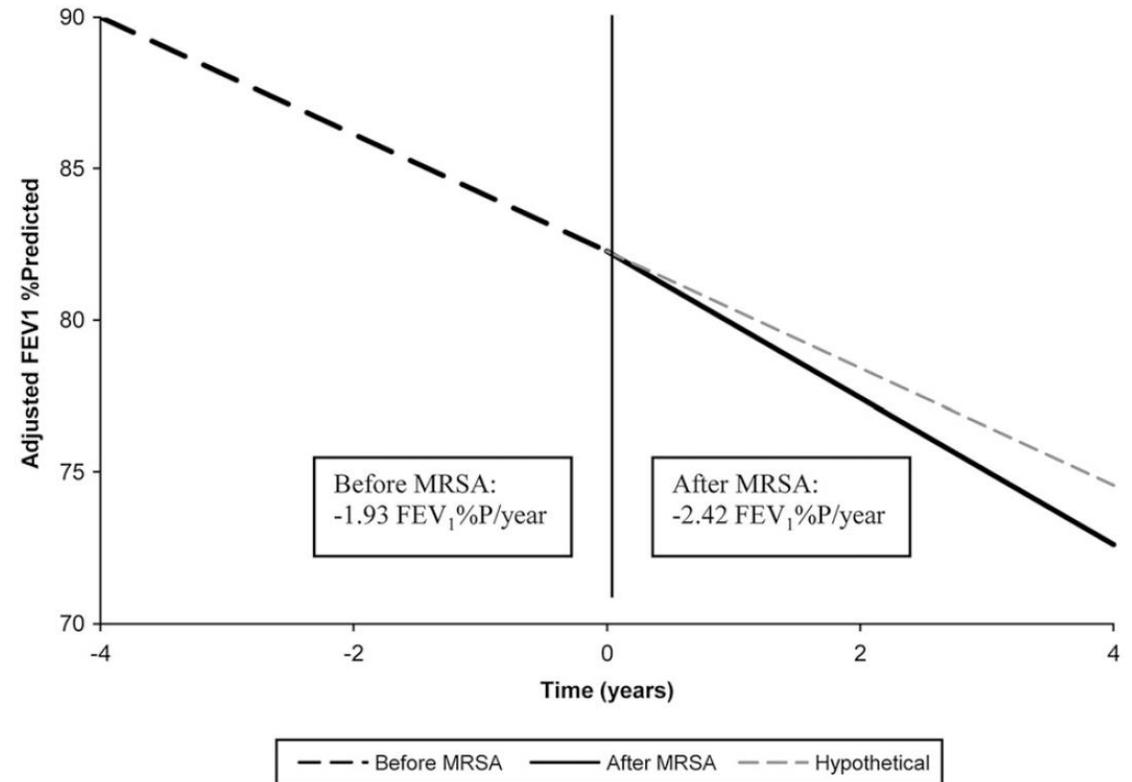
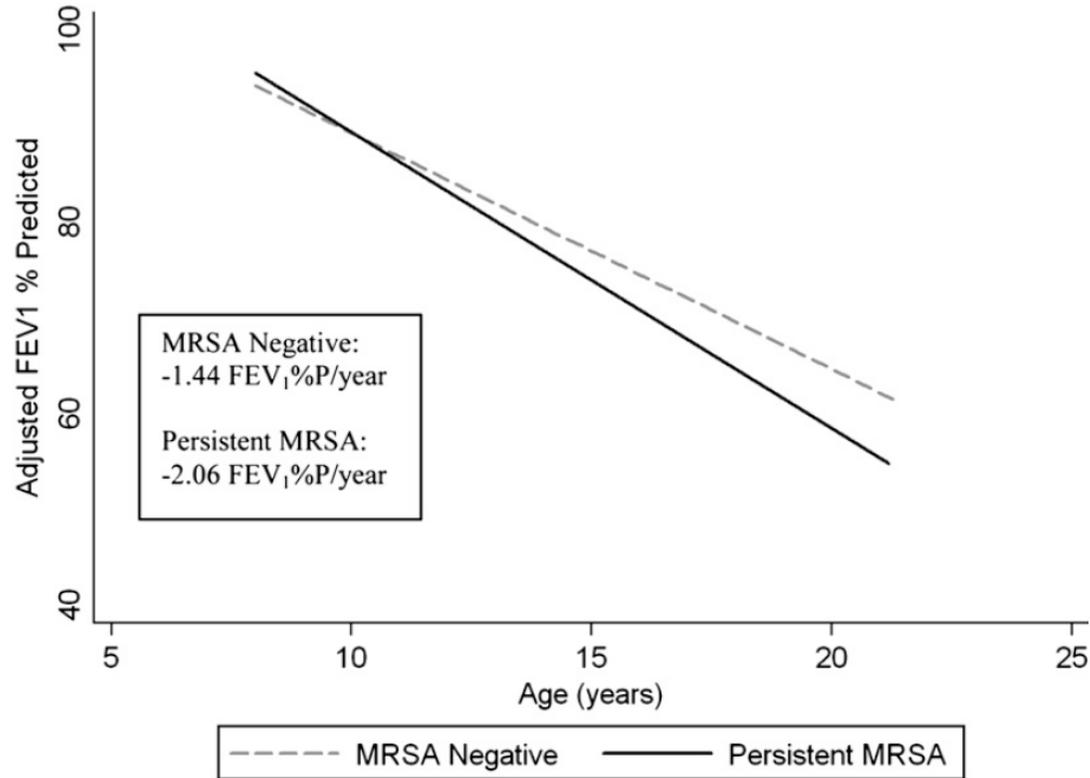


Age médian primo-infection 12 ans

Figure 7.3. Répartition des germes respiratoires, évolution entre 2006 et 2016



# SAMR : quel impact ? Accélération du déclin du VEMS, 8-21 ans



# SAMR : quel impact ?

- VEMS ↘
- charge en soins (antibiotiques, autres ...) ↗
- ↗ déclin du VEMS avant et après acquisition SAMR (NS)

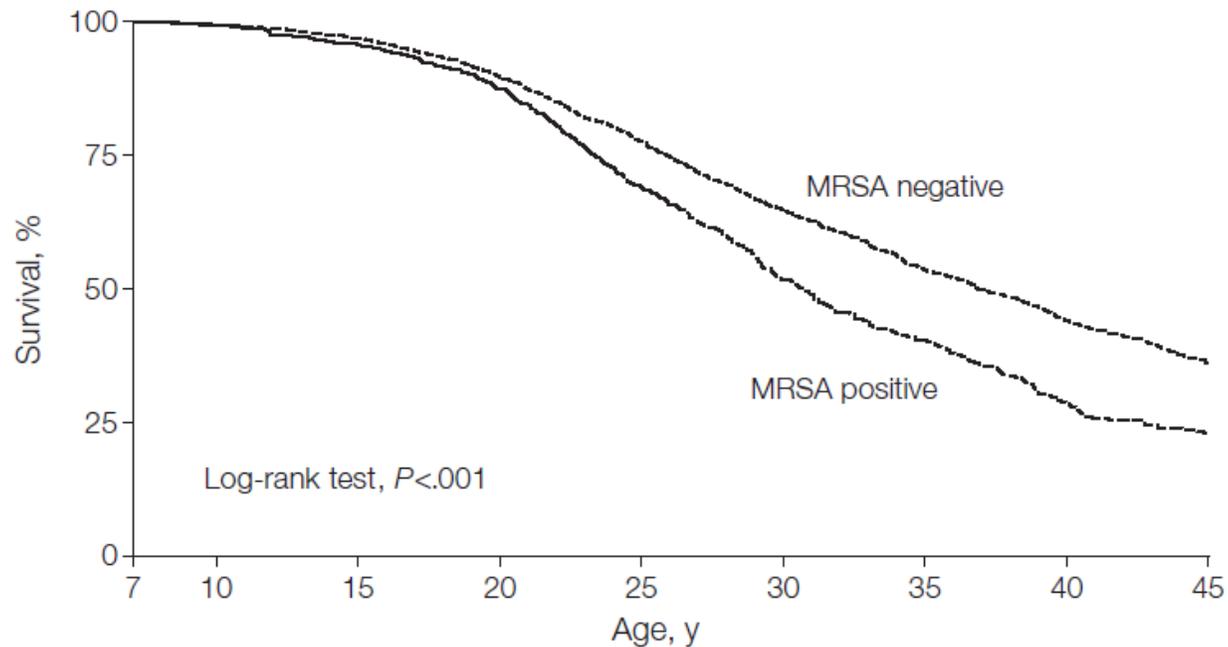
## SARM = maladie sévère ?

*Sawicki GS, Pediatr Pulmonol 2008*

- Facteur de non récupération du VEMS à 3 mois après traitement d'une exacerbation

*Sanders DB, AJRCCM 2010*

# SAMR : quel impact sur la survie ?



No. at risk	7	10	15	20	25	30	35	40	45
MRSA negative	942	5995	5735	4367	2605	1659	1142	779	456
MRSA positive	58	664	938	686	429	229	120	94	59

# SVC = quel impact ?

**Table 3. Lung Function by Small-Colony Variant Status During Study<sup>a</sup>**

Clinical Characteristic	Ever SCV Positive (n = 22)	Never SCV Positive (n = 41)	P Value <sup>b</sup>
	Mean (SD)	Mean (SD)	
Enrollment age, y	11.8 (3.2)	11.3 (3.2)	.557
FEV <sub>1</sub> % predicted at enrollment	80.3 (19.1)	100.4 (19.6)	<.001
FEV <sub>1</sub> % predicted at latest visit	72.3 (20.8)	98.6 (20.1)	<.001
Change in FEV <sub>1</sub> % predicted over study period	-7.9 (13.7)	-1.9 (12.8)	.095

Suwantarat N, DMID 2018

Cohorte pediatrique  
EFR 6 < 17 ans

Wolter DJ, CID 2013

**Comparison of Patients with SCV MRSA and NCV MRSA Infection.<sup>‡</sup>**

Characteristic	SCV MRSA n = 28	NCV MRSA n = 74	p-value
Female gender, No. (%)	16 (57.1)	53 (51.9)	p = 0.6
Mean age, years (range)	22.8 (6-34)	24.1 (3.8-73.4)	p = 0.6
Mean FEV <sub>1</sub> % predicted (range)	56.3 (25-101)	76.6 (27-120)	p < 0.001
Positive culture, No. (%)	14 (50.0)	26 (35.1)	p = 0.17
<i>Pseudomonas</i>			
TMP/SMX use, No. (%)	24 (85.7)	15 (20.3)	p < 0.001
Tetracycline use, No. (%)	12 (42.9)	12 (16.2)	p = 0.004
Persistent MRSA infection <sup>‡</sup> , No. (%)	26 (92.8)	29 (39.2)	p < 0.001

<sup>‡</sup> Persistent MRSA infection, defined as 4 or more MRSA positive respiratory cultures in the previous 18 months.

# Eradication – the **STaph Aureus** Resistance

## – **treat or observe** trial (STAR-too)

- Essai en ouvert, 45 patients 4-45 ans sur 73 screenés
- 1<sup>er</sup> isolement ou  $\leq 2$  SAMR + en 3 ans (SAMR  $\pm$  au screening)

- Schema d'éradication pdt 14 Jours

- TMP-SMX, 2 fois/jour
  - (8 mg/kg TMP/40mg/kg SMX enfant < 40 kg
  - 320/1600 mg adultes

ou minocycline 100 mg X 2

+ rifampicine  
15mg/kg/j < 40 kg  
300 mg x 2

+ pdt 5 jours  
mupirocine nasale  
+ lavage chlorexidine  
+ Gargarisme X 2/J

+ decontamination domicile ++ 3 semaines

# Eradication – the STaph Aureus Resistance – treat or observe trial (STAR-too)

	Treatment (N=24)	Observational control (N=21)	Difference (95% CI)	p Value
Screening				
Number screened	24	21		
MRSA-positive at screen, n (%)	14 (58%)	17 (81%)	-23% (-45% to 4%)*	0.12†
Day 28				
Number completed	22	19		
MRSA-negative at day 28, n (%)	18 (82%)	5 (26%)	52% (23% to 80%)‡	<0.001‡
Change from screening to day 28				
Number MRSA-positive cultures at screening§	12	15		
Changed to MRSA-negative from screening to day 28, n (%)¶	8 (67%)	2 (13%)	49% (22% to 71%)‡	<0.001‡

Eradication persistante à J84 pour 44% des traités vs 10% des témoins  
Compliance 65%  
clairance spontanée 13%-26%

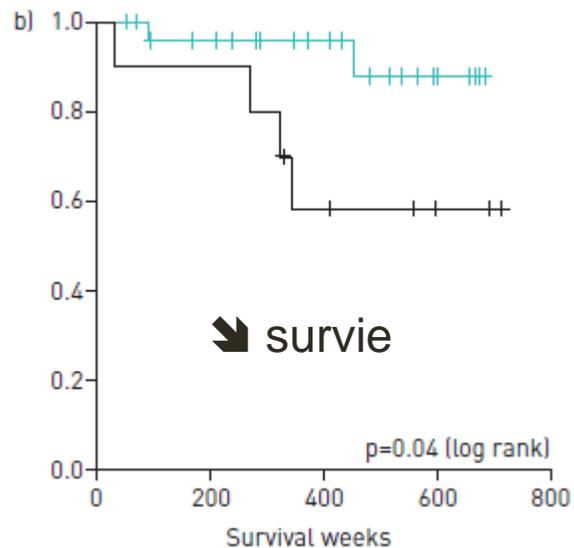
# Eradication – the STaph Aureus Resistance – treat or observe trial (STAR-too)



- Modifications des criteres d'inclusions pdt l'étude :  
au screening 50% (12/24) bras traité SAMR - vs 28%(6/21) bras temoin
- Analyse intermédiaire → arret etude prematurement à 50% recrutement...  
car haut taux d'éradication ... sur des patients négatifs au screening...
- Traitement efficace sur la microbiologie mais « infection persistante ou réinfection ? »  
non négligeables
- Clairance spontanée possible : surprescription...

# Autres schémas

- Rifampicine + ac fucidique, 3 semaines
  - 79% eradication à 6 mois
  - Echec associé à une colonisation périphérique  $p = 0.03$  (nez, périnée...)



# Autres schémas

- Bithérapie 3 semaines IV (Teico, Vanco, fosfo, linezolide, Tobra)

+ 5 jours mesures hygiène +++ et traitement local

**PUIS** 6 semaines double antibiothérapie per os selon antibioG

(1 molécule en continu, 2 autres en alternance ts les 15 jours (linezolid, Rifam, TMP-SMX, clinda, fucidine, doxy, erythro)

+ Vanco inhalée 6 sem

+ 5 jours mesures hygiène +++ et traitement local

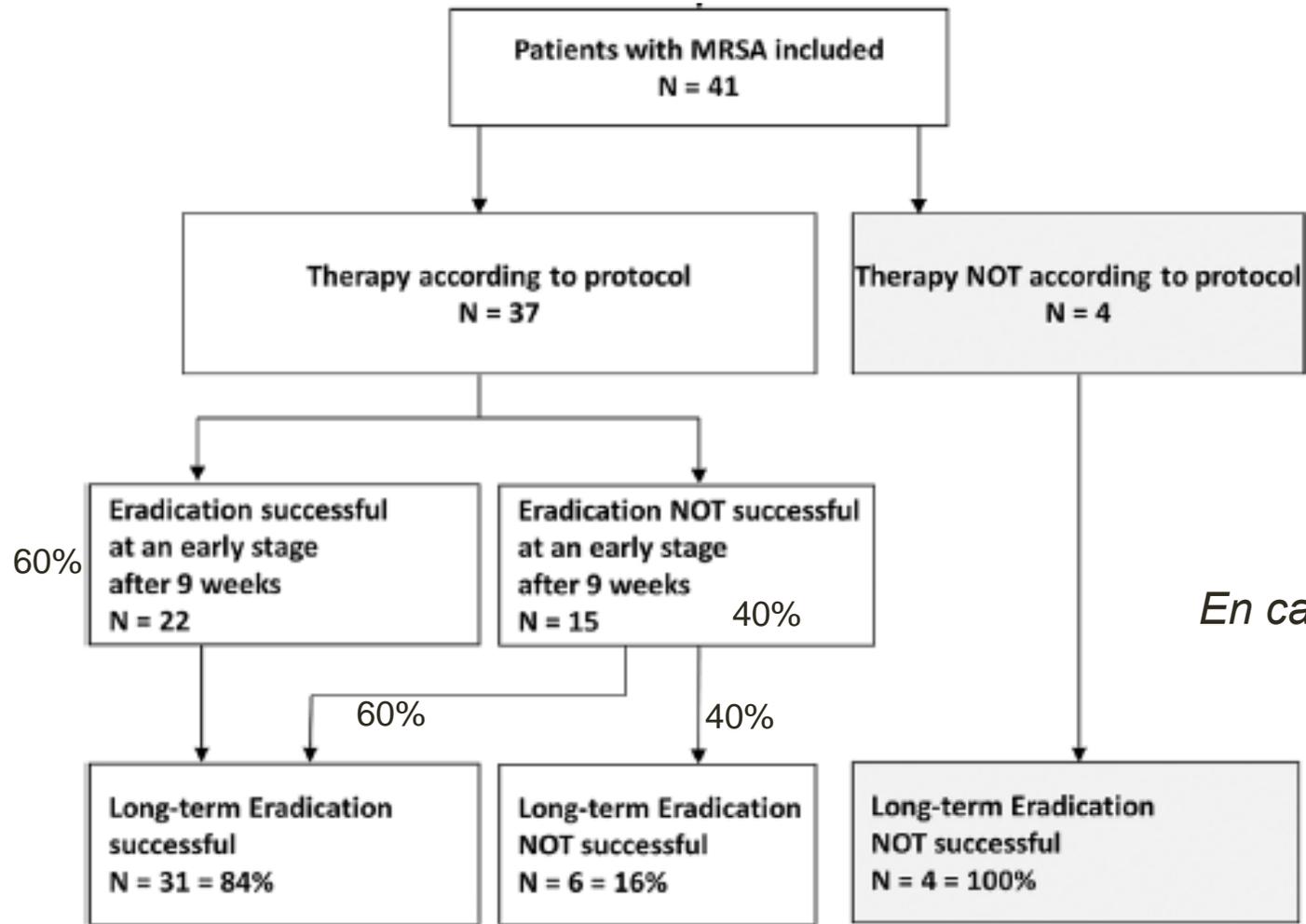
Si réapparition SAMR

+ Vanco inhalée 6 sem

+ 5 jours mesures hygiène +++ et traitement local

Si exacerbation double antibiothérapie PO

+ traitement local et per os 3 semaines des contacts +



*En cas d'éradication, VEMS stable à 3 ans*

# Quels schémas d'éradication ?

Author	Patients treated	Age of patients (years)	Treatment protocol	Eradication success (%)
Solis et al.   2003	12	median 9.8 (0,6–17)	5 days topic/inhaled vancomycin	58
Macfarlane et al. 2007	17	mean 12.3 (1.8–16.5)	1. oral rifampicin and fusidic acid over 5 days 2. If still positive: oral rifampicin and fusidic acid over additional 5 days 3. If still positive: intravenous teicoplanin	47% 71% 94%
Hall et al. 2015	29	mean 30 (17–62)	either single or dual oral antibiotic therapy, until negative sputum, minimum 2 weeks, maximum 8 weeks	single therapy 50% dual therapy 85%
Kappler et al. 2016	37	mean 15.3 (0.6–36.9)	3 weeks dual intravenous + 6 weeks dual oral antibiotics + inhaled vancomycin if still positive 6 weeks inhaled vancomycin	84
Muhlebach et al. <i>Treatment</i> 2017	22	mean 12.3 (SD 6.6)	2 weeks dual oral antibiotics (rifampicin and trimethoprim/sulfamethoxazole or rifampicin and minocycline)	82
Muhlebach et al. <i>Observational control</i> 2017	19	mean 10.5 (SD 5.5)	none	26
Kiefer, 2018	7	Median 15 (4–30)	Oral rifampicin and fusidic acid + inhaled vancomycin over 7 days	86

# Les mesures d'hygiène associées

Pendant 5 jours,

- décontamination nasale avec une pommade antibiotique acide fucidique ou mupirocine : une noisette à appliquer au coton-tige dans chaque narine matin et soir

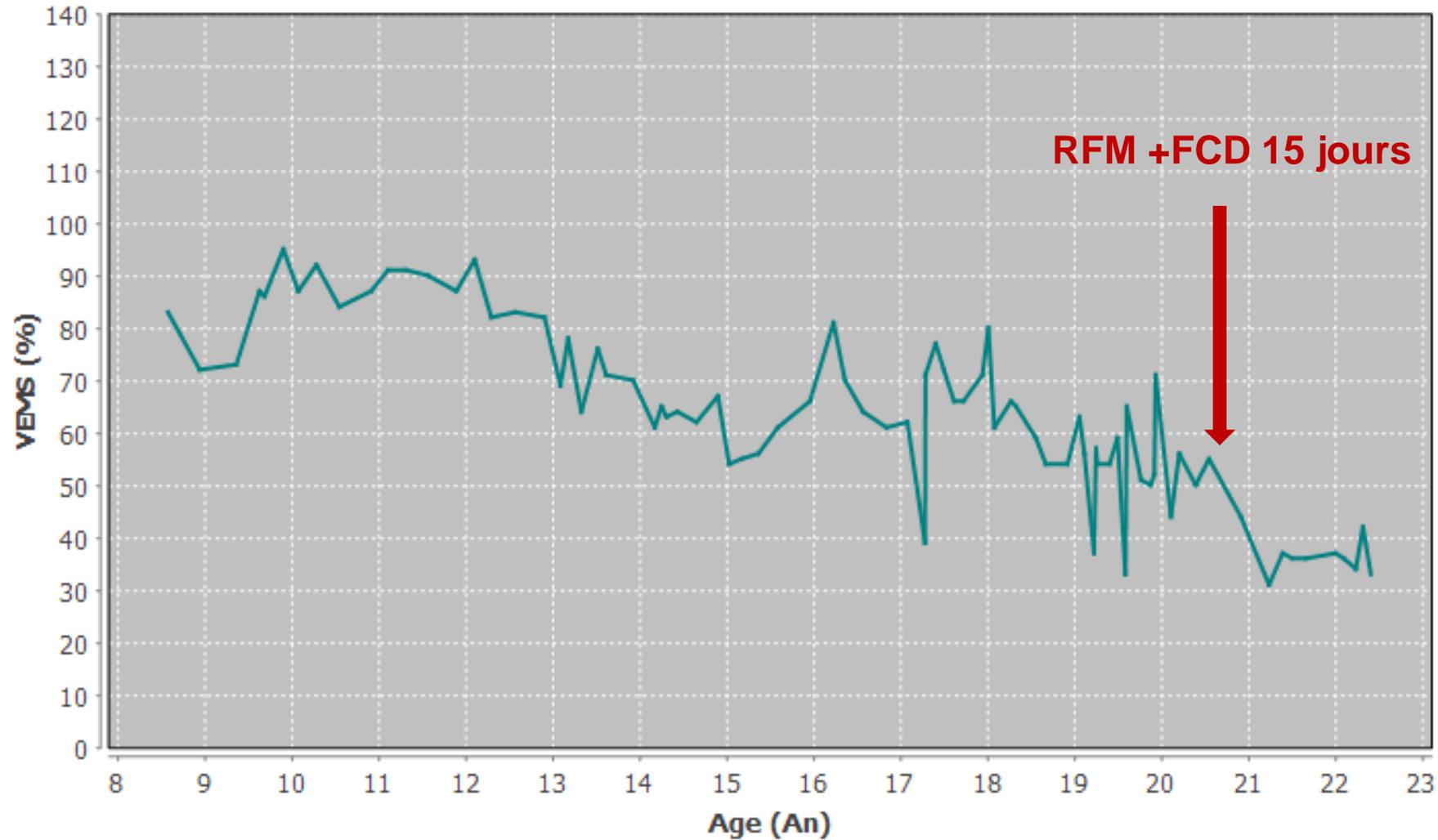
et

- toilette corporelle ou douche (y compris les cheveux) au savon Chlorhexidine (10ml pour 5 l d'eau) en insistant sur les plis cutanés suivie d'un rinçage abondant
- Et changement *hebdomadaire (voire quotidien !)* des draps et vêtements, serviettes et gants changés après chaque toilette, trempage ds chlorexidine après chaque usage de la brosse à dents, peigne, brosse...



# Nicolas, 22 ans

## Courbe VEMS



# Traitement des exacerbations

- Pas de protocole standardisé.

*Lo DK, Cochrane Database 2013*

- **UK CFWG 2008 et 2009** : exacerbation severe à SAMR : traitement IV par Teicoplanine ou vancomycine
- **PNDS 2017** : « les exacerbations à SA relèvent d'un traitement oral le plus souvent. Il existe des tableaux cliniques systémiques ou lors d'exacerbations sévères, et le recours à une antibiothérapie IV est possible par au moins une bithérapie dont un aminoside, d'une durée de 14 jours ou plus ». Les AB utilisés sont ceux recommandés en fonction de l'antibiogramme.

# Traitement des exacerbations

**TABLE 3— Oral Outpatient Utilization Rates and Reported Respondent Dosing Regimens for Anti-MRSA Antibiotics in CF Patients with Chronic MRSA during an Acute Pulmonary Exacerbation (n = 94)<sup>a</sup>**

Antibiotic	Pediatric utilization n (%)	Adult utilization n (%)	Reported pediatric dose <sup>b</sup> (mg/kg/day)	Reported adult dose <sup>b</sup> (mg)	Reported max dose <sup>b</sup> (mg/day)
Sulfa/TMP	89 (31)	89 (30.2)	5–40 div every 8–12 hr	160–320 every 8–24 hr	960
Linezolid	77 (27)	83 (28.1)	5–30 div every 8–12 hr	600 every 8–12 hr	1800
Doxycycline	31 (11)	48 (16.3)	2–5 div every 12–24 hr	100–200 every 12–24 hr	400
Clindamycin	29 (10)	13 (4.4)	10–40 div every 6–8 hr	300–600 every 6–8 hr	2400
Minocycline	15 (5)	18 (6.1)	4 div every 12 hr	100–200 every 12–24 hr	400
Sulfa/TMP + rifampin	20 (7)	10 (3.4)	Sulfa/TMP: 8–40 div every 8–12 hr Rifampin 10–20 div every 12 hr	Sulfa/TMP: 160–320 every 8–12 hr Rifampin: 300–600 every 12–24 hr	Sulfa/TMP: 960 Rifampin: 1200
Ciprofloxacin	12 (4.1)	17 (5.7)	30–50 div every 12 hr	500–1000 every 12 hr	2250
Levofloxacin	10 (3.5)	15 (5.1)	10–30 div every 12–24 hr	500–750 every 12–24 hr	1500
Doxycycline + Rifampin	4 (1.4)	2 (0.7)	Doxycycline: 2–4 div every 12 hr Rifampin: 15 div every 12 hr	Doxycycline 100 every 12 hr Rifampin 300 every 12 hr	Doxycycline: 200 Rifampin: 600
Never	0 (0)	0 (0)			

# Traitement des exacerbations

**TABLE 4—Inpatient Utilization Rates and Reported Respondent Dosing Regimens for Anti-MRSA Antibiotics in CF Patients with Chronic MRSA during an Acute Pulmonary Exacerbation (n = 74 pediatric and 76 adult respondents)<sup>a</sup>**

Antibiotic	Pediatric utilization (%)	Adult utilization (%)	Reported pediatric dose <sup>b</sup> (mg/kg/day)	Reported adult dose <sup>b</sup> (mg)	Reported max dose <sup>b</sup> (mg/day)
Linezolid IV	35 (16)	44 (19)	5–30 div every 8–12 hr	300–600 every 8–12 hrs	1800
Linezolid oral	41 (18)	38 (16)	10–30 div every 8–12 hr	300–600 every 8–12 hrs	1800
Vancomycin IV	70 (31)	71 (30)	20–200 div every 6–12 hr	500–2000 every 6–12 hrs	6000
Sulfa/TMP oral	28 (13)	33 (14)	6–20 div every 8–12 hr	160–320 every 8–12 hrs	960
Rifampin oral	28 (13)	1 (0.4)	10–20 div 12–24 hr	600 every 12 hrs	1200
Sulfa/TMP IV	9 (4)	9 (3.7)	10–20 div every 8–12 hr	160–320 every 8–12 hrs	960
Clindamycin IV	9 (4)	4 (1.7)	20–40 div every 8–12 hr	375–900 every 6–8 hrs	3600
Doxycycline oral	4 (1.8)	9 (3.7)	4.4 div every 12 hr	100 every 12 hr	200
Levofloxacin IV	7 (3)	5 (2)	10–20 div every 12–24 hr	500–750 every 12–24 hr	1500
Ceftaroline IV	3 (1.3)	4 (1.7)	5–20 div every 12 hr	600–1000 every 8–12 hr	3000
Minocycline oral	4 (1.8)	3 (1.3)	4 div every 12 hr	100–200 every 12 hr	400
Tigecycline IV	2 (0.9)	5 (2)	1.7 div every 12 hr	100 every 12 hr	200
Clindamycin oral	5 (2.2)	1 (0.4)	20–40 div every 6 hr	150–600 every 8 hr	1800
Rifampin IV	4 (1.8)	2 (0.8)	10–30 div 12–24 hr	600 every 24 hr	1200
Doxycycline IV	3 (1.3)	1 (0.4)	5 div every 12 hr	100 every 12 hr	200
Levofloxacin oral	2 (0.9)	2 (0.8)	20 div every 12 hr	750 every 24 hr	750
Ciprofloxacin oral	2 (0.9)	1 (0.4)	20–40 div every 8–12 hr	500–750 every 8–12 hr	1800
Ciprofloxacin IV	NA	1 (0.4)	NA	400 every 8–12 hr	1200
Telavancin IV	NA	1 (0.4)	NA	20 mg/kg/day div every 12 hr	20 mg/kg/day div every 12

# Traitement des exacerbations

- Si co-infection à PA ?  
Traitement du SAMR > 95%
- Si traitement nephrotoxique anti-PA  
Anti-SAMR non néphrotoxique et/ou vigilance  
linezolide, ceftaroline, TMP-SMX, doxycycline  
hydratation, rein, pharmacocinétique  
↳ pas de vanco si diabete ou insuff renale connue  
Pas de nébulisation

*Zobell TZ, Pediatr Pulmonol 2015*

Questions :

ceftaroline IV, posologie ?

enfant 15mg/kg ou adulte 600 mg ttes les 8h, en perf de 60 min

interet pour les SVC ?

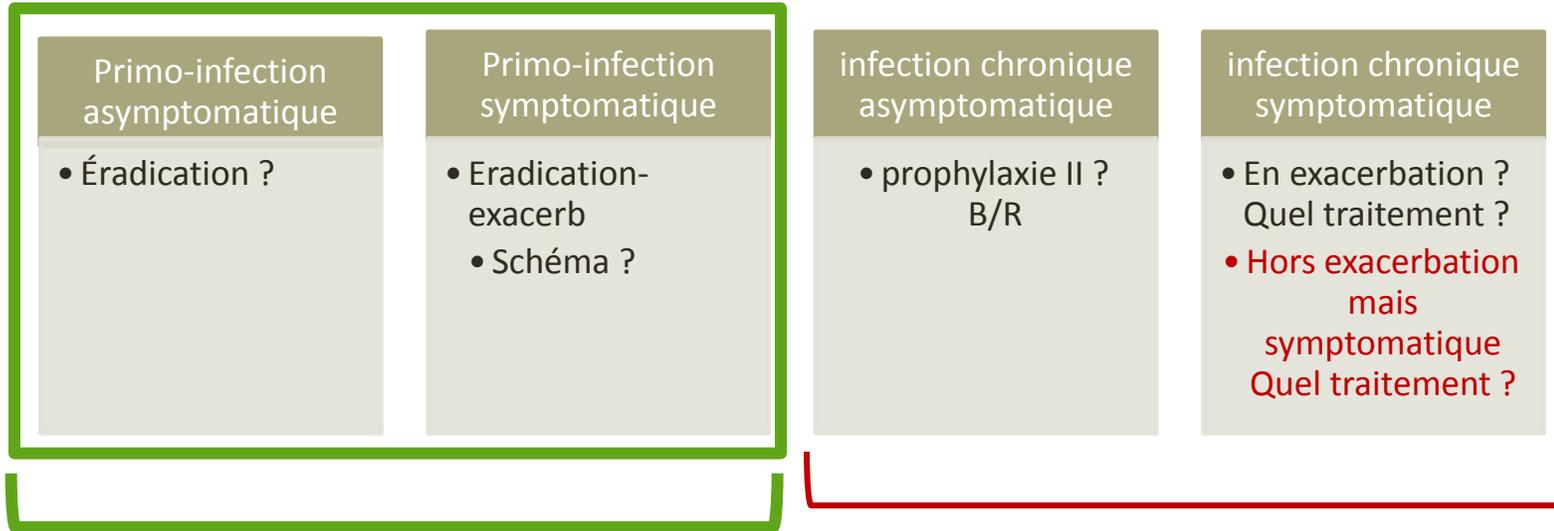
*Molloy L, JPPT 2014*

*Barsky EE, JCF 2017*

*Autry EB, Pharmacotherapy 2016*

# Donc en pratique ?

PNDS 2017



Quels protocoles de décontamination ?

Infection chronique ?  
≥ 3 SAMR + en 3 à 6 mois

infection chronique symptomatique

- Hors exacerbation mais symptomatique  
Quel traitement ?

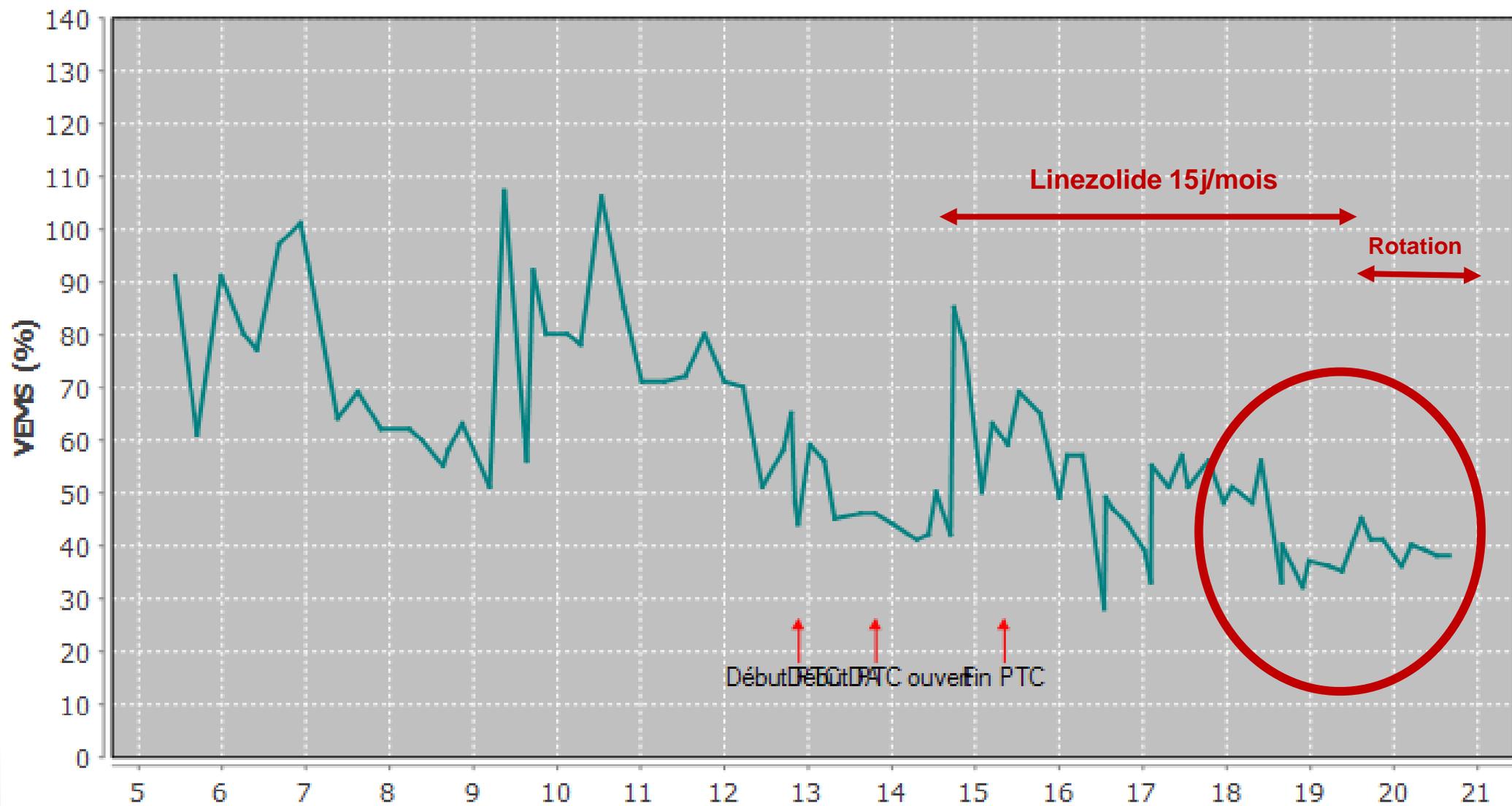
**UK CFTWG 2008-2009**  
Fucidine + RFM

Réponse transitoire aux AB répétées

- résistance
- efficacité
- Effets secondaires



## Courbe VEMS



## Hors exacerbation

1. Pseudomonas aeruginosa
2. Staphylococcus aureus
3. Staphylococcus aureus variant à petites colonies

	1	2	3
<b>PENICILLINES</b>			
Pénicilline G		R >0,25	R
Oxacilline		R >2	R
Ticarcilline	R		
Ticar.+Ac.clavulanique	R		
Pipéracilline	R		
Pipér.+Tazobactam	R		
<b>CEPHALOSPORINES</b>			
Ceftazidime	R		
Céfépime	I		
<b>CARBAPENEMES</b>			
Imipénème	S		
Méropénème	S		
<b>MONOBACTAMES</b>			
Aztréonam	I		

## Hors exacerbation

1. Staphylococcus aureus variant à petites colonies
2. Staphylococcus aureus variant à petites colonies
3. Staphylococcus aureus variant à petites colonies

	1	2	3
<b>PENICILLINES</b>			
Pénicilline G	R	R	R
Oxacilline	R	R	R
<b>AMINOSIDES</b>			
Gentamicine	S	S	S
Kanamycine	R	R	R
Tobramycine	R	R	R
Amikacine	R	R	R

**Vancomycine inhalée 250mg ds 5ml EPPI X 2/j  
28 jours ? En continu ?  
Risque acquisition souche GISA ?  
B/R / projet greffe à moyen terme ?**

<b>OXAZOLINIDONES</b>			
Linézolide		R >4	
<b>QUINOLONES</b>			
Lévofloxacine	S		
Ofloxacine		R 4	R
Ciprofloxacine	S		
<b>ACIDE FUSIDIQUE</b>			
Acide Fusidique		R 2	S
<b>FOSFOMYCINE</b>			
Tétracycline		R >8	I
Minocycline			S
<b>SULFAMIDES-TRIMETHOPRIME</b>			
Triméthoprim-sulfaméthoxazole		S <=10	R

<b>RIFAMYCINES</b>			
Rifampicine	I	R	I
<b>TETRACYCLINES</b>			
Tétracycline	S	S	S
Minocycline	S	S	S
<b>SULFAMIDES-TRIMETHOPRIME</b>			
Triméthoprim-sulfaméthoxazole	R	R	R

# PMEP trial ? NTC01594827

Schéma d'éradication

Vancomycine inhalée 250mg ds 5ml EPPI X 2/j 28 jours + AB PO

*Jennings MT, Trials 2014*

## AeroVanc...

**Phase 2, infection persistante SAMR**

32 ou 64 mg x 2/jour, 28 jours

Toux ds les 3 groupes

Bronchospasme 64 mg

Pas de R

**Phase 3 AVAIL NCT03181932, en cours**

# Prévention ?

- F de risque aux USA
  - Insuffisance pancréatique
  - Diabète
  - Co-infection à PA
  - Nb hospitalisations/an
  - CF center à haut taux de prevalence SAMR
- Avoir un haut niveau socio-économique protège
- Eviter les professions médicales
- Portage animal ? Dépistage soignants ? Entourage ?

*Jennings MT, JCF 2017*

*Wood ME, BMC Pulm Med 2016*

# En synthèse

- **Eradication**
- **Prevention**
  - Hygiène hospitalière, domicile ?
- **Prise en charge d'une exacerbation**
  - PO ou IV selon les habitudes, pas de consensus
  - Toxicité rénale /GP
  - Autres Linezolid
    - Neuropathies
    - hématotox
    - Sd sérotoninergique
- SCV ?
  - Quel traitement ?
- Antibioprophylaxie secondaire : place de la nébulisation ?

**Au travail !**

*« Celui qui étudie la médecine sans livre navigue sur une mer inconnue, mais celui qui étudie la médecine sans voir les patients ne va même pas en mer ».*

*Sir William Osler*



**Cherche pneumologue adulte**

**pour CRCM + centre de transplantation pulmonaire**

**CHU De Toulouse**

**[murris.m@chu-toulouse.fr](mailto:murris.m@chu-toulouse.fr)**