

# Quoi de neuf en antibiothérapie ?

Dr LAFON-DESMURS Barthélémy

19/11/2022

# Traitement d'attente

ORIGINAL ARTICLE

## Bacterial epidemiology of osteoarticular infections in a referent center: 10-year study

M. Titécat<sup>a,e</sup>, E. Senneville<sup>b,d,e,1</sup>, F. Wallet<sup>a,e</sup>, H. Dezèque<sup>c,d,e,1</sup>, H. Migaud<sup>c,d,e,1</sup>, R.-J. Courcol<sup>a,e</sup>, C. Loïez<sup>a,e,\*</sup>

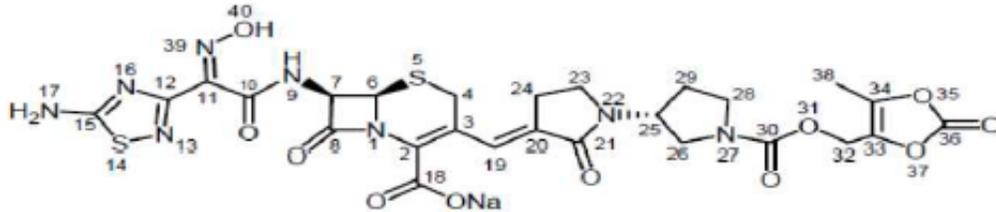
- Élément pronostic +++
- Large spectre
  - Gram + : 75%
  - Gram nég : 25%

Table 1 Distribution of bacterial species isolated between 2002 and 2011 in osteoarticular samples examined by Traumatology and Orthopedic Hospital.

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
<i>Gram-positive cocci</i>	446	326	345	342	342	348	331	331	388	339
<i>Staphylococcus aureus</i>	122	81	82	73	83	94	90	114	114	97
CoNS	247	184	187	208	202	195	175	151	204	173
<i>Enterococcus spp.</i>	36	27	23	21	21	26	23	33	24	32
<i>Streptococcus spp.</i>	41	33	50	40	34	32	38	32	46	37
Other GPCs	0	1	3	0	2	1	5	1	0	0
<i>GNB, Enterobacteria</i>	71	50	47	58	48	65	62	73	63	77
<i>Proteus spp.</i>	20	14	19	22	12	21	14	22	15	21
<i>Enterobacter spp.</i>	31	12	13	15	19	19	16	17	12	15
<i>E. coli</i>	8	15	6	12	6	18	18	17	19	18
Other GNBs	12	9	9	9	11	7	14	17	17	23
<i>Nonfermenting GNB</i>	21	29	33	27	28	29	22	18	23	22
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18	24	28	21	20	20	7	14	14	17
<i>Anaerobic bacteria</i>	11	23	26	39	53	60	39	46	47	55
<i>Propionibacterium acnes</i>	8	18	21	32	38	42	30	33	37	32
<i>Gram-positive bacilli</i>	13	6	14	14	20	18	22	24	25	29
Other bacteria/yeasts	0	1	1	0	1	4	4	1	6	0
Total (n = 5006)	562	435	466	480	492	524	480	493	552	522

CoNS: coagulase-negative staphylococcus; GPC: Gram-positive cocci; GNB: Gram-negative bacilli.

# Ceftobiprole medocaril (Mabelio<sup>©</sup>)



Céphalosporine de « 5<sup>ème</sup> » génération :  
activité sur les SARM

Activité anti-Gram - > Ceftaroline

Couvre > 90% des SARM

- 65 % des *P. aeruginosa* (80% si CAZ-S)
- Spectre anti-anaérobie proche de celui de l'amoxicilline-acide clavulanique (sauf *B. fragilis*)
- Efficace sur *E. faecalis*

**Affinité pour :**

PBP2a de *S. aureus*

PBP2x de *S. pneumoniae*

PBP5 de *E. faecalis*

PBP 1,2,3 et 4

d' *E. coli* et de *P. aeruginosa*

**Posologie: 500mg sur 2h/8h**

# CEFTOBIPROLE



Spectre équivalent au céfépime + anti-SA(E)RM  
+ anti *E. faecalis*

## ☐ Anti-Gram positif

- *Staphylococcus* (activité >16 x celle de la ceftriaxone)
  - (y compris SARM, VISA, VRSA, SCN vanco-R)
  - Staphylocoques méti-S 100% Se
  - Staphylocoques méti-R 98,3% Se
- *Streptococcus pneumoniae* 99,3% Se
  - (y compris PSDP)
- Streptocoques β-hémolytiques 100% Se
- *Enterococcus faecalis* >95% Se

☐ Anti-anaérobie (amoxicilline-acide clavulanique) mais inactif sur *B.fragilis*

## ☐ Inactif sur :

- ☐ *Enterococcus faecium*
- ☐ *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* complex
- ☐ *Chlamydophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*
- ☐ *Mycobactéries*, *Nocardia* spp.

## ☐ Anti-Gram négatif :

- Entérobactéries : 83,4% Se
  - E.coli*, *K.pneumoniae*
  - Citrobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Providencia* spp, *Serratia* spp
- SAUF
  - E-BLSE de type TEM, SHV ou CTX-M
  - carbapénémases à sérine de type KPC
  - métallo-bêta-lactamases de classe B
  - bêta-lactamases de classe D
  - céphalosporinases de classe C AmpC si niveau d'expression élevée
- *P.aeruginosa* 64,6% Se
  - Pyo CAZ-S 80% Se
  - Pyo CAZ-R 20% Se
- *Acinetobacter baumannii* : activité médiocre

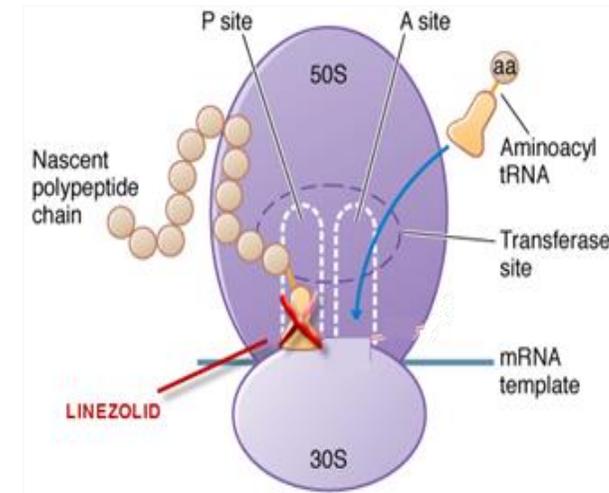
# Ceftaroline ou CEFTOBIPROLE ?

	Ceftaroline	Ceftobiprole
<b>Posologie</b>	600 mg/12h sur 60 min	500 mg/8h sur 2 h
<b>Activité anti-Gram positif</b>	Staphylocoques ( <i>S.aureus</i> , SARM, VISA, VRSA, SCN vanco-R)	Staphylocoques ( <i>S.aureus</i> , SARM, VISA, VRSA, SCN vanco-R)
	<i>S. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>
	Streptocoques β-hémolytiques	Streptocoques β-hémolytiques
	<i>E. faecalis</i>	<i>E. faecalis</i>
	<i>E. faecium</i>	<i>E. faecium</i>
<b>Activité anti-Gram négatif</b>	Entérobactéries	Entérobactéries
	Sauf : Classe A (E-BLSE, KPC) Classe B (métallo-β-lactamases) Classe C (céphalosporinases) Classe D (oxacillinases)	Sauf : Classe A (E-BLSE, KPC) Classe B (métallo-β-lactamases) Classe C (céphalosporinases si élevée) Classe D (oxacillinases)
	<i>P. aeruginosa</i>	<i>P. aeruginosa</i> Sauf : Classe B (métallo-β-lactamases)
	<i>H. influenzae</i>	<i>H. influenzae</i>
<b>Activité anti-anaérobies</b>	Idem amoxicilline-acide clavulanique	Idem amoxicilline-acide clavulanique
	Sauf <i>Bacteroides fragilis</i>	Sauf <i>Bacteroides fragilis</i>

# LINEZOLIDE (Zyvoxid®)

- Inhibiteur synthèse protéique
  - Fixation ribosome sous-unité 50S
  - **Nouvelle classe, « nouvelle cible »**
    - **OXAZOLIDINONES**

⇒ peu de résistance croisée



[www.antibiotics-info.org](http://www.antibiotics-info.org)

# LINEZOLIDE

- Couverture anti-Gram positif (+ anaérobies)
  - BK MDR/XDR
- Formulations IV et orales **avec bioéquivalence totale**
  - 600mg/12h
  - 600mg/24h si clairance de la créatinine <30 ml/min *Batts and al. Oncology. 2000*
  - Pas d'influence de la prise alimentaire
- Pas d'adaptation au poids ni à la fonction hépatique
- Pas de dosage
  - $\frac{1}{2}$  vie 5 à 7 heures *Dryden and al. J Antimicrob Chemother. 2011*
- Peu sélectionnant



# Linézolide: caractéristiques

- **Bactériostatique**
- **Anti-toxinique**
- **Générique**
  - Délivrance hospitalière
- Indications AMM à intérêt relatif:
  - infections peau et parties molles compliquées
  - pneumonies nosocomiales (et communautaires)
- **Toxicité**

# Effets secondaires

- Digestifs
  - Nausées, diarrhées,

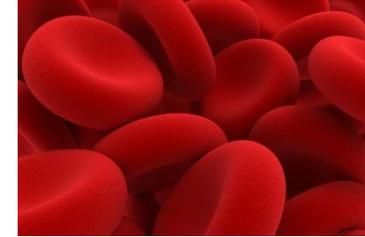
- **Hématotoxicité**
  - **Thrombopénie, anémie**
- **Neuropathie**
  - **Périphériques, optiques**

- Acidose lactique
- Syndrome sérotoninergique

Effet secondaire	N° patients (%)
anémie	21 (31,8)
neuropathie	6 (9,1)
nausée	6 (9,1)
diarrhée	1 (1,5)
céphalée	2 (3,0)
Total	36 (54,4)

*E Senneville and al. Clin Ther 2006*

# Hématotoxicité



- Anémie surtout après 2 semaines,
  - Pic entre 4 et 16
  - FdR : Âge 58 ans, anémie préalable, OH, diabète Stamper and al. JAC. 2004
  - Myélotoxicité directe
    - Anomalie de la synthèse de l'hème
      - Sidéroblastes avec anneau (mitochondries et fer), erythroblastes vacuolaires



*Green SL and al. JAMA. 2001*

# Thrombopénie



- Thrombopénie avec saignement : 0,1%

*Rubinstein E and al. Antimicrob Agents Chemother. 2003*

- Thrombopénie > 50% du taux : 7,5% en 2 à 3 semaines.

- VOIRE 50% de thrombopénie
- 2 semaines voire dès J10

- Retour à la normale en 4 à 13 jours

*Birmingham MC and al. Clin Infect Dis 2003*

*Attassi and al. Clin Infect Dis 2002*

# Neurotoxicité > 1 à 3 mois

- Neuropathie périphérique
  - Paresthésie, allodynie, Déficit sensibilité épicrotique, proprioception
  - Membres inf >> membres sup
    - Gants et chaussettes
  - Motricité +/- conservée
- Neuropathie optique (rare)
  - Perte vision centrale, couleurs

**Récupération  
absente**

• Saijo T, *Am J Ophthalmol.* 2005;139(6):1114-6.  
Ferry T, *Infection.* 2005;33(3):151-4.  
Hernandez *Med Clin (Barc).* 2005 28;124(20):797-8.  
McKinley SH, *J Neuroophthalmol.* 2005;25:18-21.  
Zivkovic SA, *Neurology.* 2005;64(5):926-7.  
Spellberg B, *JAC.* 2004;54(4):832-5.  
Frippiat F, *CID* 2004;39(3):439.  
Bressler AM, *Lancet Infect Dis.* 2004;4(8):528-31.  
Rho JP, *Mayo Clin Proc.* 2004;79(7):927-30.  
Legout L *CID* 2004;38(5):767-8.  
Lee E, *CID* 2003 15;37(10):1389-91.  
Corallo CE, *Med J Aust.* 2002 16;177(6):332

**Récupération  
modérée à bonne**



# TEDIZOLIDE

- Même spectre que LZD
  - Moins sélectionnant, **LZD-R**  $\neq$  **TDZ-R**
  - ½ plus longue
    - 200mg 1x/j

*Durkin MJ et al. Ther Risk Management 2015*

- Pas de différence d'efficacité
  - CMI plus basses SARM

*Prokocimer P and al. JAMA. 2013*

- Moins d'effets secondaires ?
  - **Sd sérotoninergique MAO-A**
  - **Hématotoxicité ?**

*Mireia Mensa Vendrell and al. AAC. 2020*

*Erica Yookyung Lee and al. AAC 2019*

*Shao-Huan Lan and al. Antibiotics. 2019*

# TOLERANCE

- 81 patients
- Durée 28 jours en médiane [14-59]
- Toxicité LZD 27%
- **BONNE TOLERANCE :**
  - 1 anémie
  - 6 thrombopénies

*Mensa et al. 2020*

- 33 patients
- Durée : 8 (+/- 3,27) semaines

*Senneville et al. Antibiotics 2020*

Table 3. Episodes of adverse effects reported in 33 patients during tedizolid therapy.

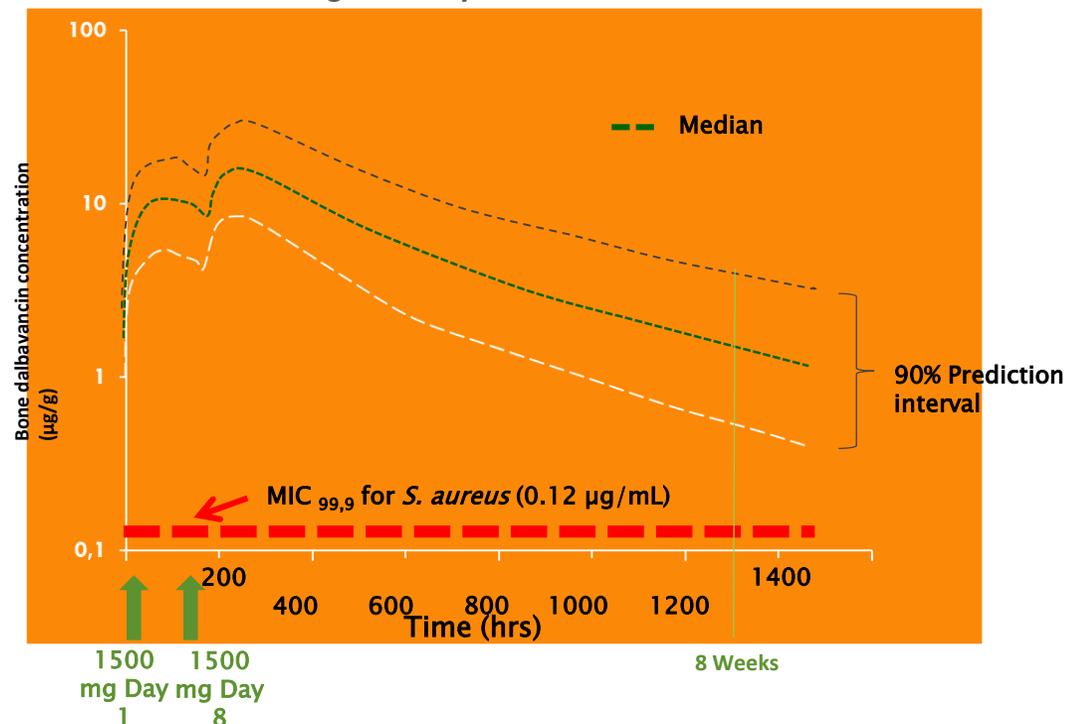
Adverse Event (N° of Discontinuation of Tedizolid Therapy)	N° of Episodes of Adverse Effects *
anemia (2)	4
asthenia	1
leukopenia	2
thrombocytopenia	2
headache	2
pruritus	4
abdominal pain	1
nausea/vomiting (1)	2
vertigo	1
xerosis	1
dysgeusia	1
epistaxis	1
arthralgia (1)	2
thrush	1
insomnia	2
intermittent blurred vision	1
Total	28

\* Five patients had more than one episode of adverse effects.

# DALBAVANCINE

- Lipoglycopeptide
- Gram positif
- 1/2-vie: 370 h (15j)
- 1500mg J0-J7-J42

Simulated mean concentration-time profile with 1,500 mg IV on days 1 and 8 in bone

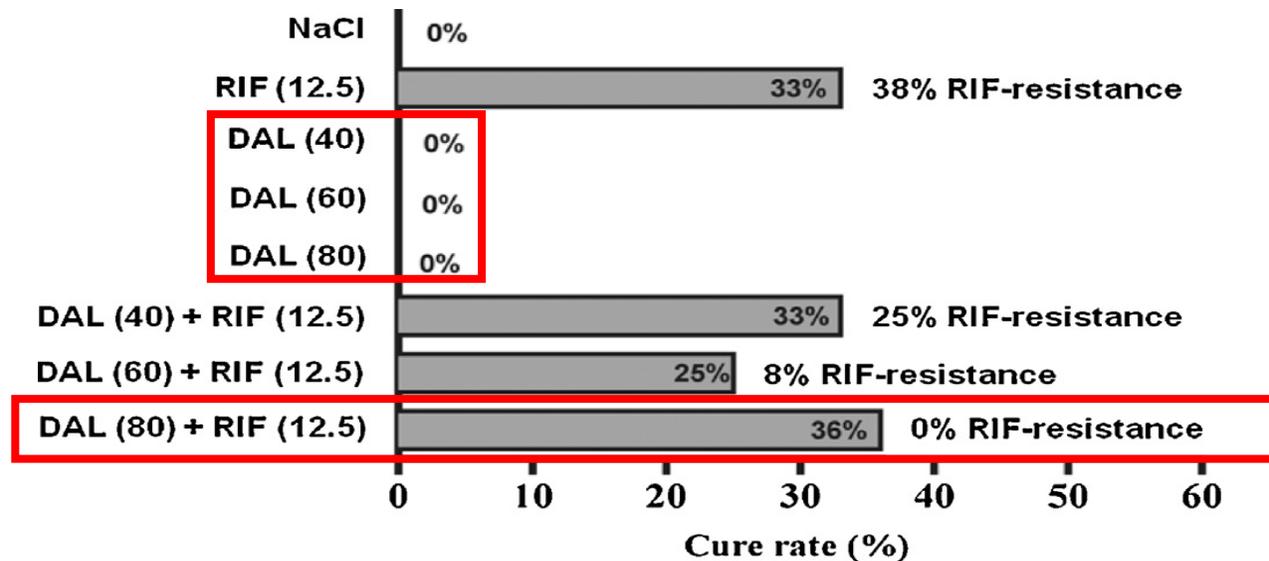


Dalbavancin concentration (mean [SD]; no. of samples) postdose that samples were collected

Tissue	0.5 day	1 day	3 days	7 days	10 days	14 days
Plasma (µg/ml) <sup>a</sup>	85.3 (18.9); 31	ND <sup>b</sup>	ND	ND	ND	15.3 (4.1); 31
Synovium (µg/g) <sup>c</sup>	25.0 (0); 3	17.9 (7.8); 3	19.5 (4.9); 3	19.2 (8.9); 4	25.0 (0); 2	15.9 (7.9); 3
Synovial fluid (µg/ml) <sup>c</sup>	22.9; 1	27.4 (10.8); 4	19.2 (4.9); 3	11.6 (3.3); 2	13.9 (1.0); 3	6.2 (1.7); 2
Bone (µg/g)	6.3 (3.1); 5	5.0 (3.5); 5	4.6 (3.8); 5	3.8 (2.7); 5	3.7 (2.2); 5	4.1 (1.6); 5
Skin (µg/g) <sup>c</sup>	19.4 (7.9); 2	12.5 (6.5); 3	13.8 (1.4); 2	15.7 (1.0); 2	21.6; 1	13.8 (2.1); 2

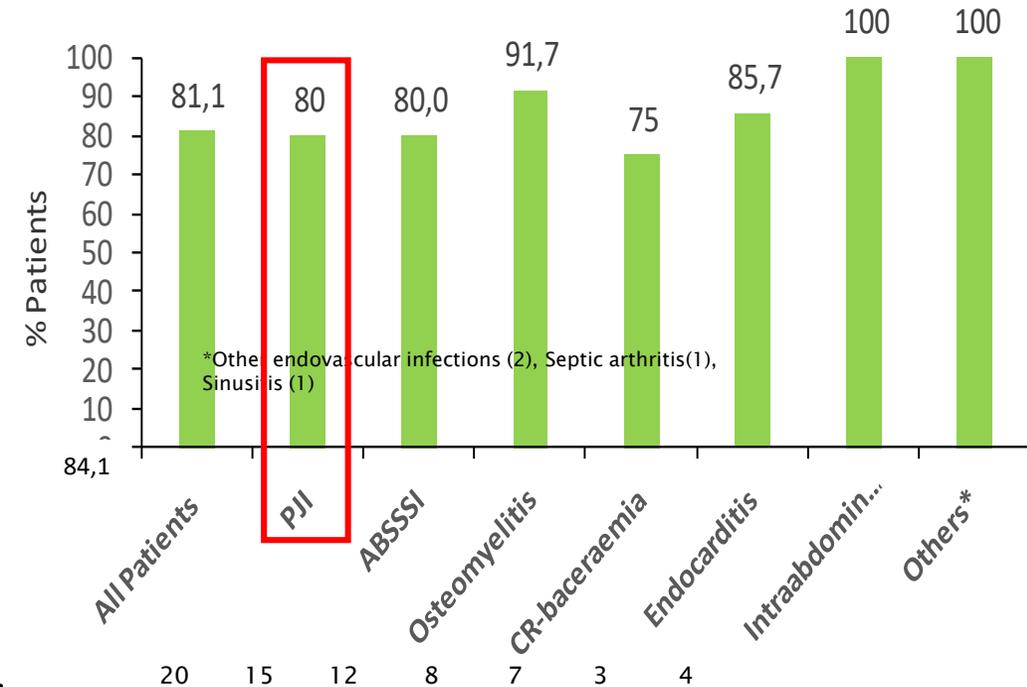
# Et le BIOFILM ?

- **Modèle cage**
  - Simulation infection de matériel



# Expérience Espagnole

- **69 patients**
  - *S. aureus* (N=27)
  - SCN (N=21)
  - *Enterococcus* spp. (N=11)
  - Autres (N=6)
- **Succès clinique : 84,1%**
  - Effets secondaires : 9 patients, bénins
- **Coût (économie 3000 euros/patients)**



# Expérience Tourquennoise



- **DALBAVANCINE 1500mg**

- J0, J15 = 6 semaines

- Dosages J15, J42

- J42 = 12 semaines

- Association à un compagnon anti-biofilm

- RIFAMPICINE

- DAPTOMYCINE

# DALBAVANCINE : résumé

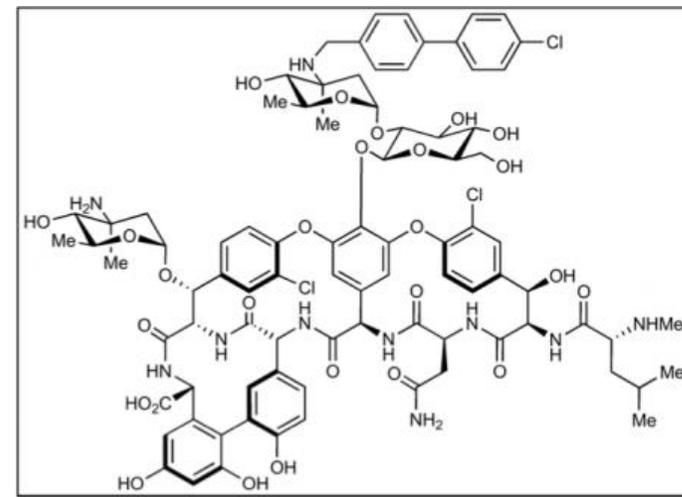
- **Spectre Gram +**
  - Pas dans le biofilm
- **Pharmacocinétique intéressante**
  - Mais non modulable
    - Pas en inter-temps
- **Parentérale mais intermittente**
  - Coût-efficace ?

# ORITAVANCINE

- Pharmacocinétique similaire
  - $\frac{1}{2}$  vie 250h

- Biofilm ?
  - Données discordantes

- Activité *Enterococcus* spp. VRE
  - VanA **et** VanB





# Traitement suppressif (SAT)

- Antibiothérapie au long cours
  - >6 mois , jusqu'à 2 ans
- Après un traitement d'attaque
  - 12 semaines, bi-thérapie, anti-biofilm.
- Molécules variées
  - Cyclines +++
  - Amoxicilline, Bactrim, Dalbavancine...

## Décision collégiale : RCP CRIOAC

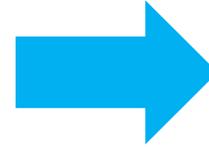
### **Situations particulières :**

- Délai de prise en charge dépassé
- **Changement ou retrait incomplet d'un matériel infecté**
- Immunodépression sévère
- **Mégaprothèse ou matériel précieux**
- Impossibilité de conduire un traitement anti-biofilm
- L'antibiothérapie curative n'a pas pu être menée à son terme

# En résumé

- **CEFTOBIPROLE**

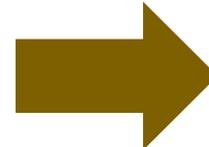
- Traitement d'attente



500mg/8h ; 1g/8h  
Perfusions de 2H

- **LINEZOLIDE**

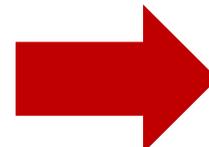
- TOXICITE : surveillance +++
- Alternative : **TEDIZOLIDE**



LZD : 600mg 2x/j per os ; 1x/ si Cl<30 ml/min  
TDZ : 200mg 1x/j per os

- **DALBAVANCINE**

- Longue demi-vie
- Non modulable



1500mg par injection. DILUTION G5%  
J0, J15 = 6 semaines  
+ J42 = 12 semaines

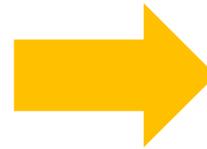
# En résumé (2)

- **RIFABUTINE**

- Idem RIFAMPICINE
- Mieux tolérée, moins d'interaction
- Prix, recul, données...

- SAT

- Cas par cas, RCP
- Situations **particulières**



300mg, per os  
450 mg ? A jeun ?

## LE CRIOAC

[Les CRIOAC : Présentation](#)

[Qu'est ce qu'une IOAC ?](#)

[Pourquoi des CRIOAC ?](#)

[Les missions des CRIOAC](#)

## LES CENTRES

[Le centre de Lille-Tourcoing](#)

[Le centre d'Amiens](#)

[Le centre de Rouen](#)

[Le centre de Caen](#)

## PLUS D'INFORMATIONS

[Numéros et liens](#)

[Publications](#)

[Charte qualité](#)

[Contact](#)

[Téléchargement](#)

## Infections Ostéo-Articulaires Complexes : Présentation du Centre de référence Nord-Ouest

### Nouveauté

Vous pouvez désormais télécharger la nouvelle version du [PROTOCOLE D'ANTIBIOTHERAPIE : HEBERGEMENT SEPTIQUE - CLINIQUE D'ORTHOPEDIE TRAUMATOLOGIE CHRU LILLE](#).

### Actualités

Le centre CRIOAC Lille Tourcoing a obtenu un renouvellement de labellisation du 1/07/2017 au 31/12/2022 de la part de la DGOS et du Ministère (NOTE D'INFORMATION N° DGOS/PF2/2017/212 du 26 juin 2017). Ce renouvellement n'a fait l'objet d'aucune réserve confirmant la valeur du dossier.

Dans cette même ligne d'excellence, les centres associés du CHU de Caen (Pr R. Verdon, Pr C. Hulet, Dr G Rochcongar) et du CHU d'Amiens (Dr B. Brunschweiler, Pr P Mertl) ont vu leur renouvellement lui aussi confirmé.

L'information importante est la reconnaissance comme centre associé du CHU de Rouen dont la labellisation avait été refusée en 2008. L'implication de l'équipe de Rouen (Pr M. Etienne Pr F Dujardin) malgré la non reconnaissance initiale et le fonctionnement en réseau dans le cadre du G4 avec Lille-Tourcoing ont été déterminants dans cette reconnaissance par le ministère.

**Chargement de la fiche RCP CRIOAC**

[www.crioac.org](http://www.crioac.org)