

Infections ostéo-articulaires à corynébactéries et sensibilité aux antibiotiques

Rami BICHALI

Docteur Junior en biologie médicale

Laboratoire de bactériologie

CHU Rennes

03/04/2024



Plan de la présentation

I - Généralités sur le genre *Corynebacterium*

II - Implication clinique des espèces du genre *Corynebacterium*

III - Sensibilité des corynébactéries aux antibiotiques conventionnels

IV - Place des nouveaux antibiotiques anti-Gram positif

I - Généralités sur le genre *Corynebacterium*

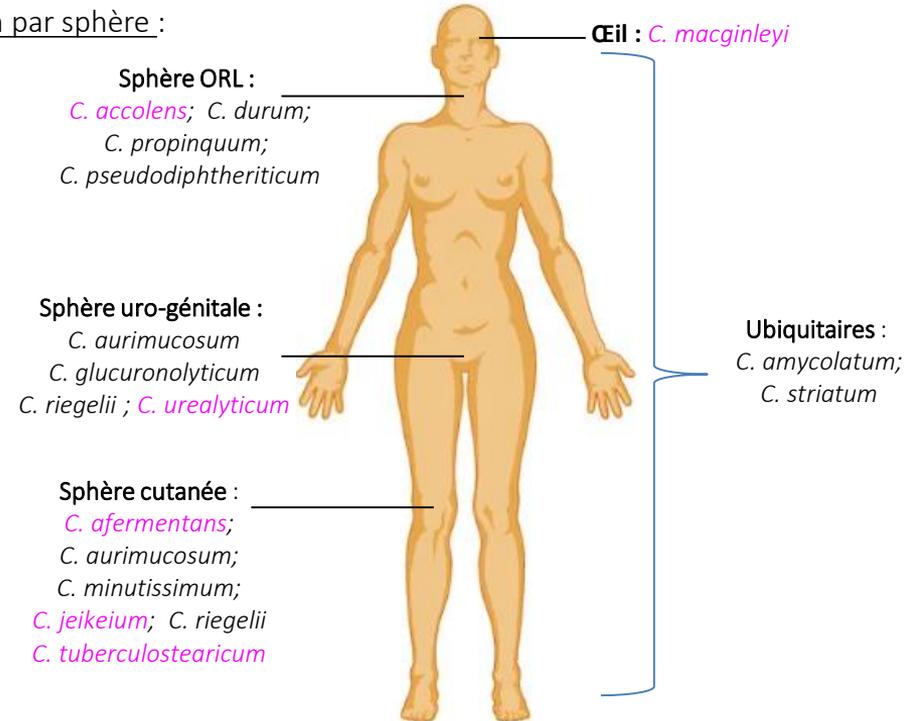
Corynebacterium spp.

- **Bacilles à Gram positif**
- Immobiles, non ramifiés, non sporulés
- Aérobie ou anaérobie facultative
- Catalase + Oxydase –
- Examen direct : **Morphologie irrégulière** : renflement(s), aspect de massue. Disposés en amas, en palissades, ou en lettres « chinoises ».
- Certaines espèces sont **lipophiles** : culture difficile sur gélose standard
- Complexe *diphtheriae* vs *non-diphtheriae*



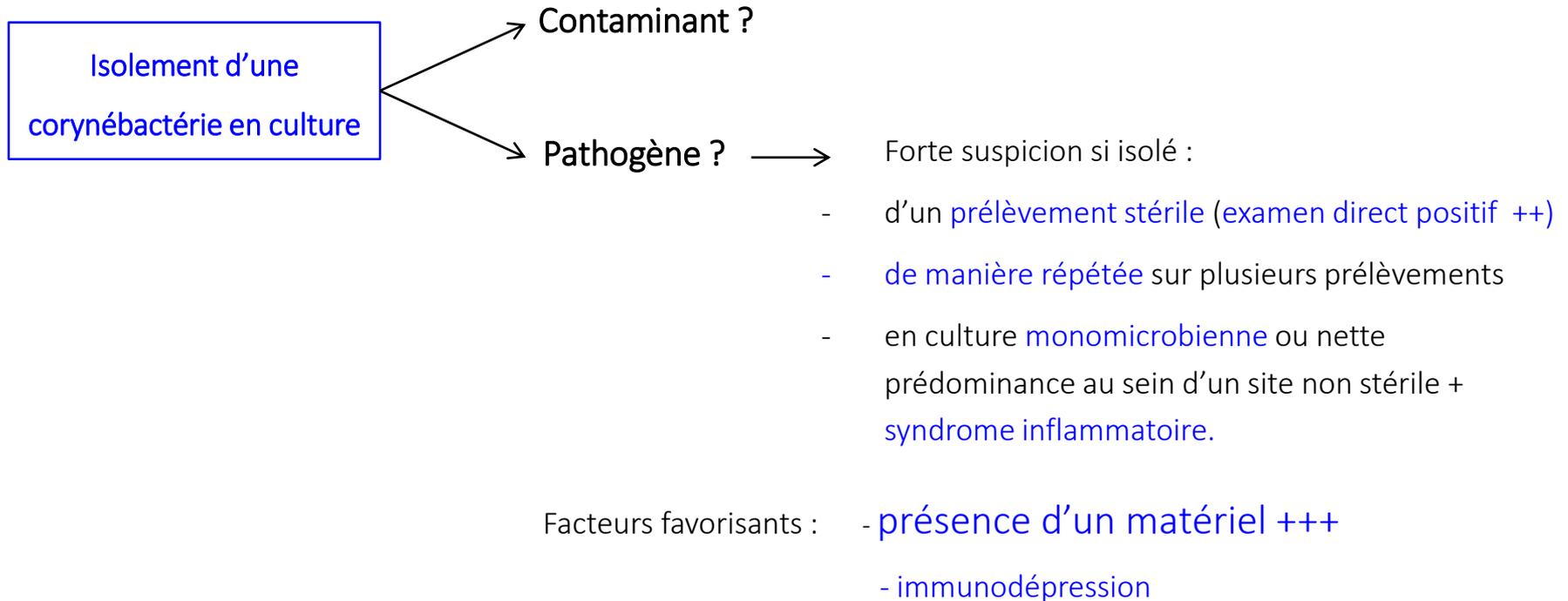
Commensal des flores cutané-muqueuses des hommes et des animaux.

Répartition par sphère :

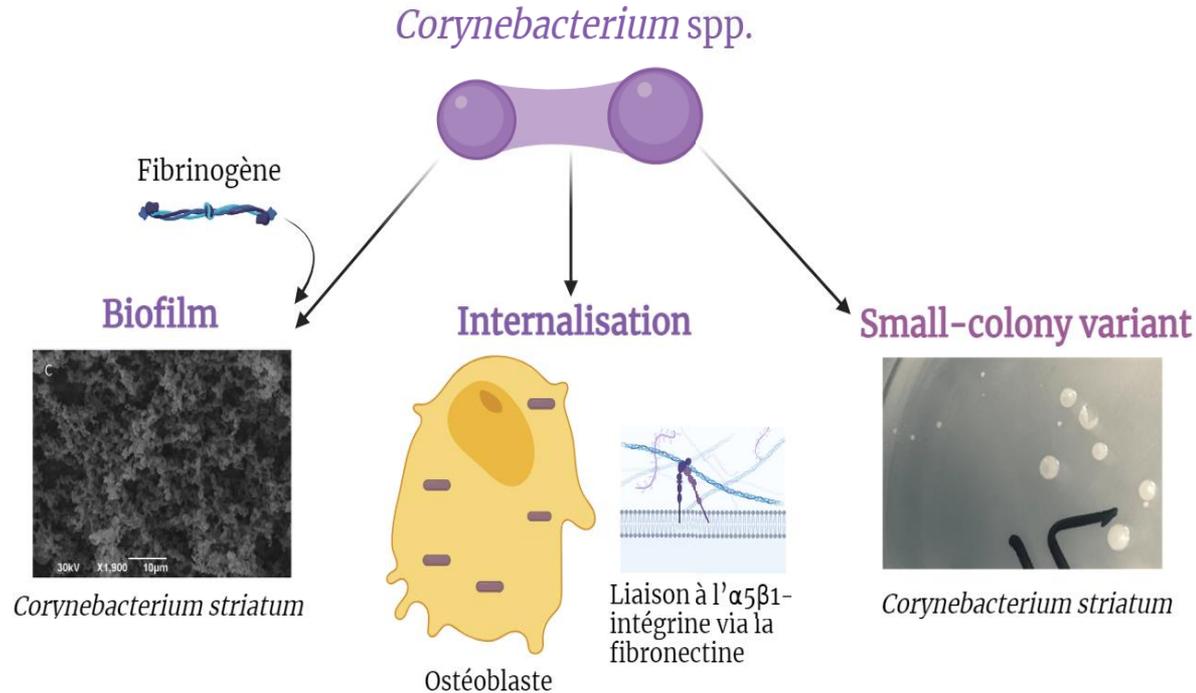


II - Implication clinique des espèces du genre *Corynebacterium*

Pathogénicité



Virulence et persistance



Principales atteintes

Infections ostéo-articulaires (IOA) :

- Sur matériel : ostéosynthèse, prothèse
- Sur os ou articulation natif(ve)

Infections sur dispositif intra-vasculaire

Infections cardiaques

Corynébactéries et infections ostéo-articulaires (IOA)

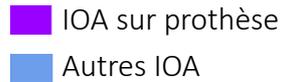
- ❖ 75 % des IOA à corynébactéries : sur **matériel**
- ❖ Infections **chroniques** > **aiguës**

- ❖ IOA sur prothèse (IOAP) à corynébactéries :
 - ❖ **5%** des prélèvements d'IOA sur prothèse = *Corynebacterium* spp.
 - ❖ **Polymicrobien ++** : représentent seulement 2% des IOA monomicrobiennes (*Geno Tai et al. 2022*)
 - ❖ Localisation : **Genou** > **Hanche** > Coude > Epaulle (*Seutz et al. 2023*)
 - ❖ Incidence en augmentation ? (*Doub, 2023*)

- ❖ **Taux d'échec élevé** : IOAP ≈15 % à 60 % ; IOA sur matériel d'ostéosynthèse ≈ 30% (*Chauvelot et al. 2021, Pannu et al. 2021, Tabaja et al. 2022*)

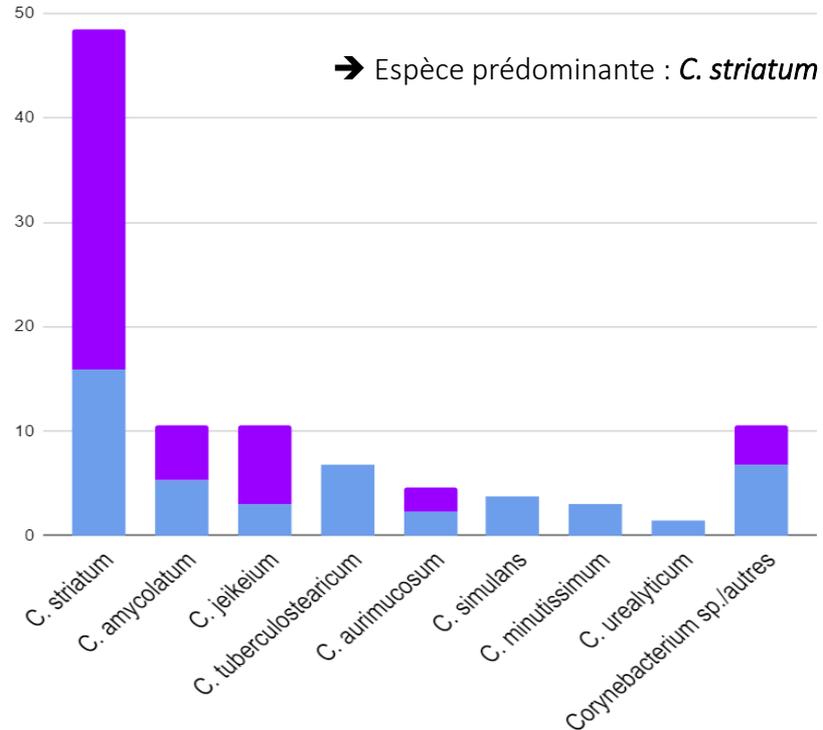
Corynébactéries et IOA

❖ Répartition par espèces (%) :



D'après :

- Chauvelot et al.
- Kalt et al.
- Seutz et al.
- Von Graevenitz et al.
- Roux et al.



Corynébactéries et IOA : au CHU de Rennes

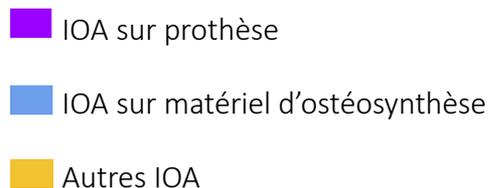
Période 2021-2023 – CHU PONTCHAILLOU

- ❖ Infections sur matériel = **46,3% des IOA à corynébactéries** (n=37/80)
 - ❖ Hors matériel : **ostéites chroniques ++** chez patients d'âges disparates (médiane = 60 ans) diabétiques ou AOMI avec plaies chroniques
 - ❖ IOA sur matériel :
 - ❖ IOA sur matériel d'ostéosynthèse = **67,6%** (25/37) des IOA. **Chronique = 62%** des cas (n=13/21). Patients âgés : médiane = 64 ans
 - ❖ IOA sur prothèse ostéo-articulaire = **32,4%** (12/37) des IOA. **Chronique = 73%** (n= 8/11). Patients très âgés : médiane = 74 ansSites préférentiels = **Hanche** > Genou > Epaule, Coude, Main.
- ❖ Infections **polymicrobiennes ++++** (86,3% des prélèvements d'IOA, n=69/80)

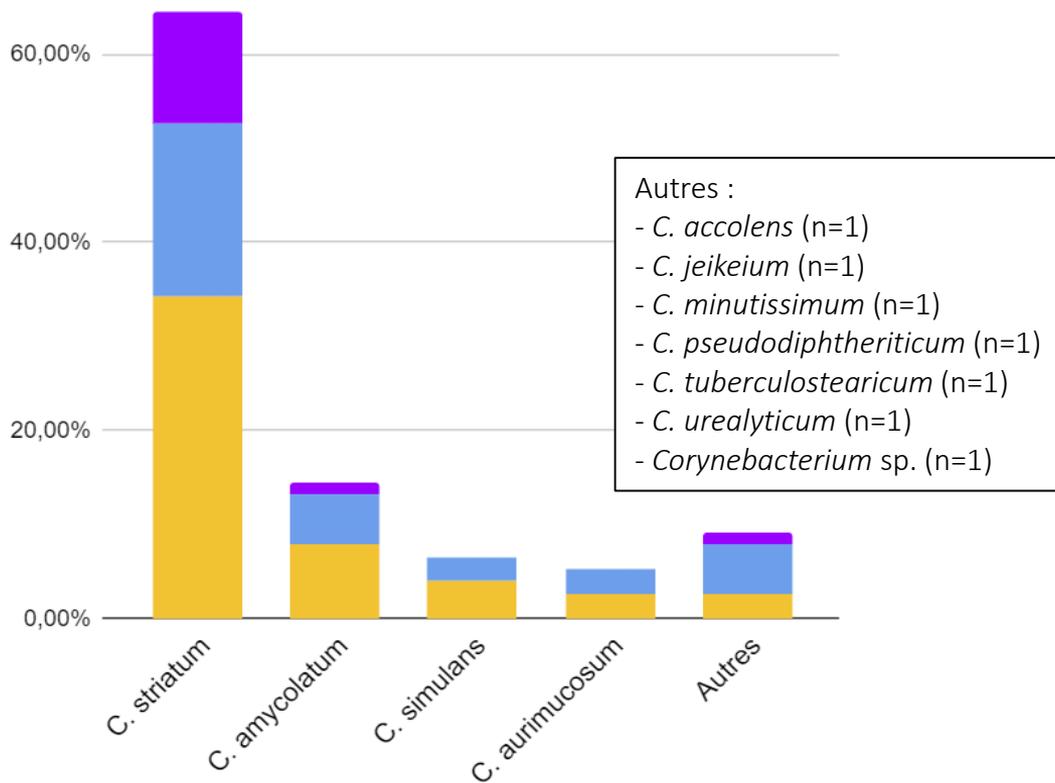
Corynébactéries et IOA : au CHU de Rennes

❖ Répartition par espèces (%)

AU CHU DE RENNES :



N=76 souches issues d'IOA
entre 2021 et 2023



III - Sensibilité des corynébactéries aux antibiotiques « conventionnels »

Détermination de la sensibilité aux antibiotiques

- Sensibilité longtemps **peu étudiée...**
- Peu de molécules disposent de breakpoints
- **2 référentiels** principaux: CLSI et EUCAST

- Antibiotiques à tester en première intention :

CLSI (2016)	EUCAST (2024)
Pénicilline G	Pénicilline G
Vancomycine	Vancomycine
Erythromycine	Ciprofloxacine
Gentamicine	Clindamycine
	Tétracycline
	Triméthoprimé-sulfaméthoxazole
	Linézolide*
	Moxifloxacine*
	Rifampicine*

* optionnel

Antibiotiques testés au CHU de Rennes en 2024 :

CHU PONTCHAILLOU

Pénicilline G + CMI

Amoxicilline + CMI (*)

Céfotaxime + CMI (*)

Moxifloxacine + CMI

Vancomycine

Clindamycine

Tétracycline

Triméthoprimé-sulfaméthoxazole

Linézolide

Rifampicine

(*) Absence de concentration critique, prise en compte des paramètres PK/PD non reliées à une espèce

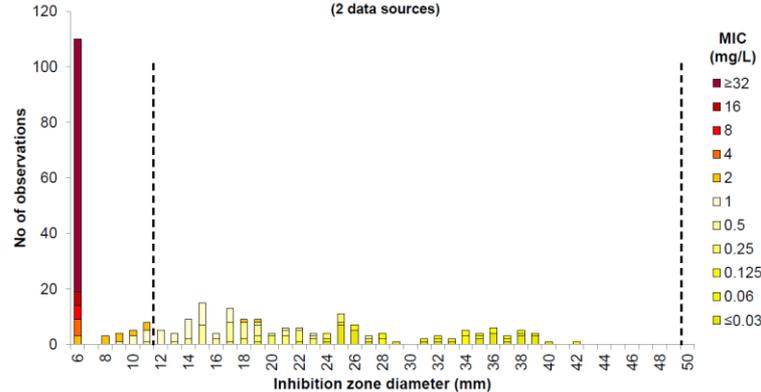
Sensibilité et mécanismes de résistance

Classes d'antibiotiques	Sensibilité aux antibiotiques	Mécanismes de résistance
<p>β-lactamines</p>	<p>Groupe naturellement très sensible : Se > 90% à la pénicilline G</p> <p>Groupe de sensibilité modérée : Inclut <i>C. striatum</i>, <i>C. jeikeium</i>, <i>C. amycolatum</i> Se < 20 % pour pénicilline G, C3G, carbapénèmes.</p>	<p><i>bla</i>; <i>ampC</i> (plasmide)</p>

“*Corynebacterium* spp. : Calibration of zone diameter breakpoints to MIC values”
01/2024



Benzylpenicillin 1 unit vs. MIC
Corynebacterium spp., 284 isolates
(2 data sources)

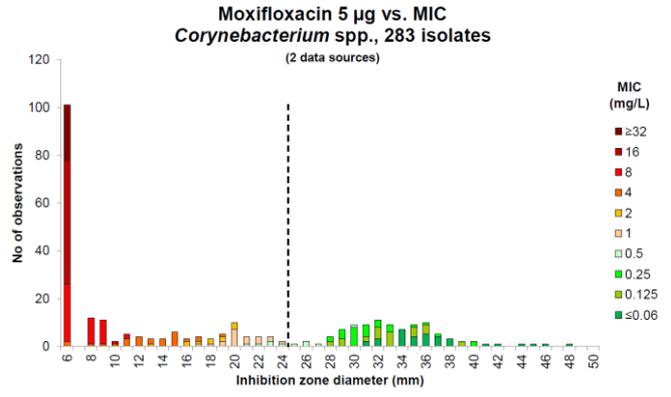


Riegel P. 2021
Leyton et al. 2021
EUCAST 2024

Sensibilité et mécanismes de résistance

Classes d'antibiotiques	Sensibilité aux antibiotiques	Mécanismes de résistance
Fluoroquinolones	<p>Variable ≈ 30 % à 40 %. Très faible pour <i>C. striatum</i> et <i>C. urealyticum</i> : 5 % à 10 %.</p> <p>Ciprofloxacin vs lévofloxacin/moxifloxacin : pas de différence</p>	<p><i>gyrA</i> (chromosomique)</p> <p><i>parC</i> : pas impliqué</p>

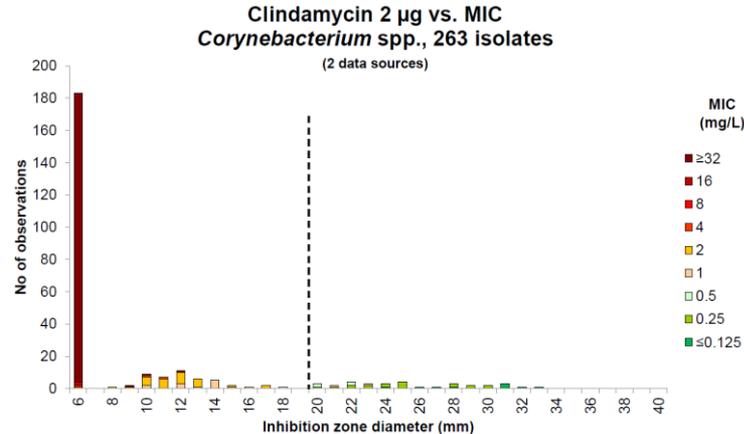
Sierra et al. 2005
EUCAST 2024



Sensibilité et mécanismes de résistance

Classes d'antibiotiques	Sensibilité aux antibiotiques	Mécanismes de résistance
Macrolides et apparentés	Médiocre : 10 % à 20 % (érythromycine); 5 % à 10 % (clindamycine)	<i>erm(X)</i> ; <i>erm(B)</i> (plasmide)

Ortiz-Perez et al. 2010



Sensibilité et mécanismes de résistance

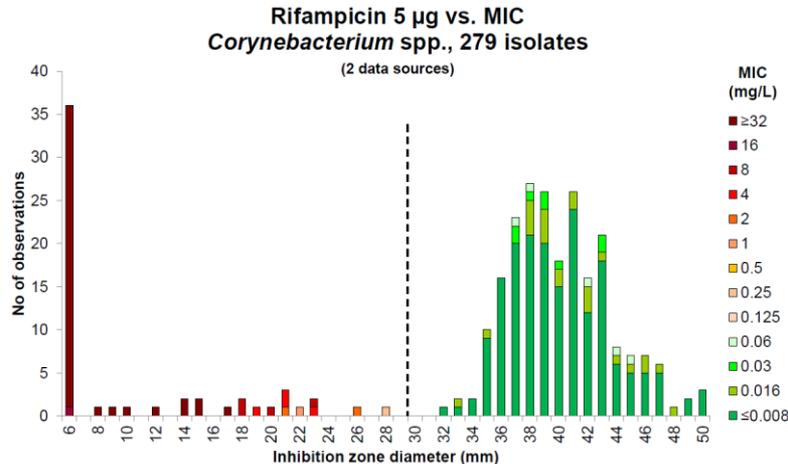
Classes d'antibiotiques	Sensibilité aux antibiotiques	Mécanismes de résistance
Aminosides	Variable. Pour la gentamicine : > 90 % (CLSI) vs 30 % à 40 % (EUCAST)	aac(3)-XI; strA; strB (plasmide)

*Navas et al. 2016
EUCAST 2024*

Sensibilité et mécanismes de résistance

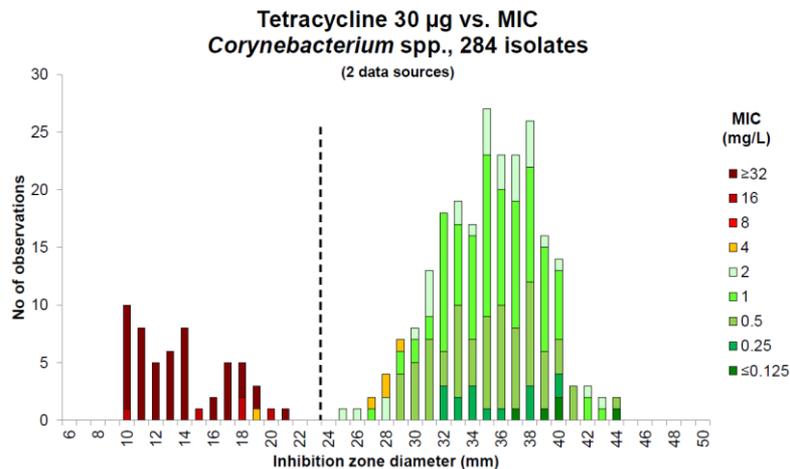
Classes d'antibiotiques	Sensibilité aux antibiotiques	Mécanismes de résistance
Rifampicine	<p>Variable. Se > 75% (CLSI) vs 15 % à 60 % (EUCAST).</p> <p><i>C. striatum</i> < autres espèces.</p>	<p><i>rpoB</i> (chromosomique)</p>

Chapartegui-González et al. 2020
EUCAST 2024



Sensibilité et mécanismes de résistance

Classes d'antibiotiques	Sensibilité aux antibiotiques	Mécanismes de résistance
Tétracyclines	Variable. Se > 80 % (CLSI) vs 15 % à 80 % (EUCAST).	<i>tet(W)</i> ; <i>tet(A)</i> ; <i>tet(B)</i> (plasmide)



Sensibilité et mécanismes de résistance

Classes d'antibiotiques	Sensibilité aux antibiotiques	Mécanismes de résistance
Cotrimoxazole	Variable : 11% à 87 % pour <i>C. striatum</i> .	<i>su1</i> (sulfaméthoxazole) (intégron)

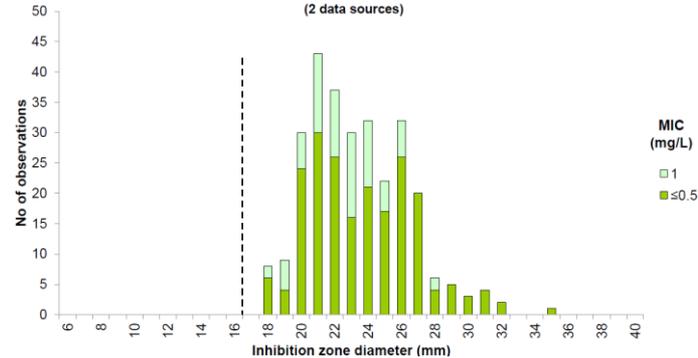
Leyton et al. 2021
EUCAST 2024

Sensibilité et mécanismes de résistance

Classes d'antibiotiques	Sensibilité aux antibiotiques	Mécanismes de résistance
Glycopeptides	Se quasi-constante ($\approx 100\%$)	Aucun

McMullen et al. 2017
Neemuchwala et al. 2018
EUCAST 2024

Vancomycin 5 µg vs. MIC
Corynebacterium spp., 284 isolates
(2 data sources)



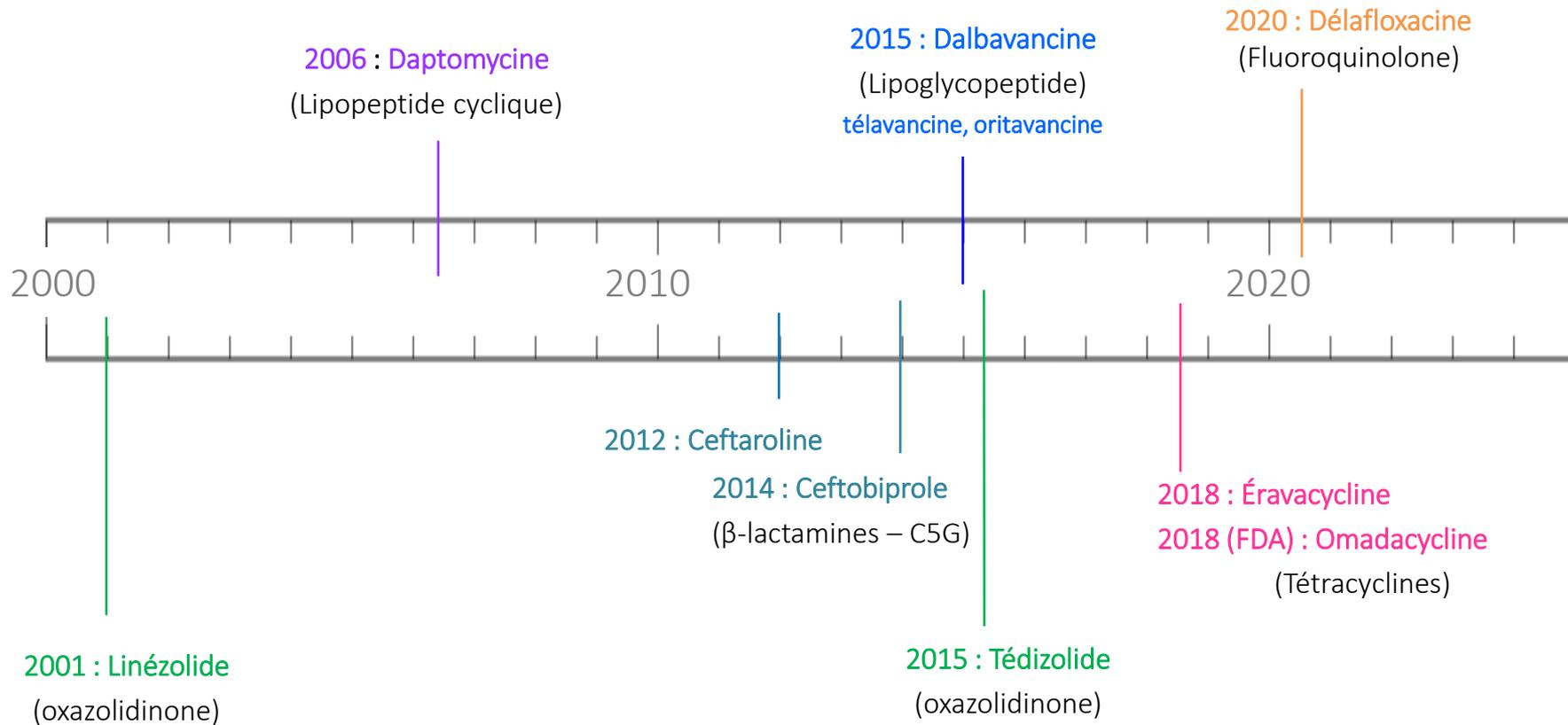
Sensibilité et mécanismes de résistance

Classes d'antibiotiques	Sensibilité aux antibiotiques		Mécanismes de résistance
β-lactamines	<p>Groupe naturellement très sensible : Se > 90% à la pénicilline G</p>	<p>Groupe de sensibilité modérée : Inclut <i>C. striatum</i>, <i>C. jeikeium</i>, <i>C. amycolatum</i> Se < 20 % pour pénicilline G, C3G, carbapénèmes.</p>	<p><i>bla</i>; <i>ampC</i> (plasmide)</p>
Fluoroquinolones	<p>Variable ≈ 30 % à 40 %. Très faible pour <i>C. striatum</i> et <i>C. urealyticum</i> : 5 % à 10 %. Ciprofloxacine vs lévofloxacine/moxifloxacine : pas de différence</p>		<p><i>gyrA</i> (chromosomique) <i>parC</i> : pas impliqué</p>
Macrolides et apparentés	<p>Médiocre : 10 % à 20 % (érythromycine); 5 % à 10 % (clindamycine)</p>		<p><i>erm(X)</i> ; <i>erm(B)</i> (plasmide)</p>
Aminosides	<p>Variable. Pour la gentamicine : > 90 % (CLSI) vs 30 % à 40 % (EUCAST)</p>		<p><i>aac(3)-XI</i>; <i>strA</i>; <i>strB</i> (plasmide)</p>
Rifampicine	<p>Variable. Se>75% (CLSI) vs 15 % à 60 % (EUCAST). <i>C. striatum</i> < autres espèces.</p>		<p><i>rpoB</i> (chromosomique)</p>
Tétracyclines	<p>Variable. Se> 80 % (CLSI) vs 15 % à 80 % (EUCAST).</p>		<p><i>tet(W)</i>; <i>tet(A)</i>; <i>tet(B)</i> (plasmide)</p>
Cotrimoxazole	<p>Variable : 11% à 87 % pour <i>C. striatum</i>.</p>		<p><i>su1</i> (sulfaméthoxazole) (intégron)</p>
Glycopeptides	<p>Se quasi-constante (≈100%)</p>		<p>Aucun</p>

Sensibilité souvent variable
à la plupart des antibiotiques « conventionnels »...



Quid des nouveaux antibiotiques ?



IV - Place des nouveaux antibiotiques anti-Gram positif

- Revue de la littérature -

Matériel et méthodes

❖ **Revue bibliographique** de la sensibilité des souches de *Corynebacterium* spp. isolées d'infections sur matériel aux nouveaux antibiotiques.

❖ Critères de sélection des articles :

- ❖ Etude de la **sensibilité *in vitro*** aux nouveaux antibiotiques +/- étude des mécanismes de résistances
- ❖ Etude de l'efficacité de ces antibiotiques (hors linézolide) **en pratique réelle**.

ET

- ❖ Souches considérées comme « **pathogènes** » selon critère microbiologique (≥ 2 prélèvements) et/ou clinique

❖ Recherche via *Pubmed* (130 résultats) et *Google Scholar* (8690 résultats)

au total 37 articles sélectionnés

Concentrations critiques des nouveaux antibiotiques (mg/L)

	EUCAST	CLSI
(Vancomycine)	≤2	≤2
Dalbavancine	ND (≤0,25)	ND (≤0,25)
Linézolide	≤2	≤2
Tédizolide	ND (≤0,5)	ND (0,5<SFP<2)
Daptomycine	ND (≤1)	≤1
Ceftaroline	ND (≤0,5)	ND (1<SFP<8)
Ceftobiprole	ND (≤4)	ND
Délafloraxine	ND (≤0,01)	ND
Eravacycline	ND (≤0,25)	ND

valeurs non reliées à une espèce (PK/PD)

valeurs pour *Staphylococcus aureus*

ND = Non déterminé

SFP = Sensible à forte posologie

Sensibilité au linézolide



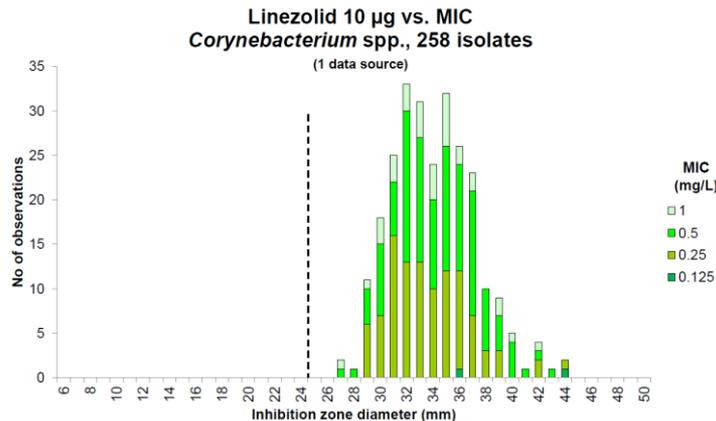
- **Sensibilité quasi-constante** mais peu d'études (n=14)
- En tout, 225/226 souches isolées d'infections sur matériel (sensibilité = 99,6%)

Ghide et al. 2020 (souche résistante)

- Description (hors infection sur matériel) de **très rares souches résistantes** au linézolide
- Aucun mécanisme de résistance décrit à ce jour

Neemuchwala et al. 2018

Chapartegui-González et al. 2020



Sensibilité au tédizolide

- Littérature limitée (n= 4 articles)

- 59 souches étudiées : **58/59 avec CMI \leq 1 mg/L , 1 souche avec CMI = 4 mg/L**
- Pas de mécanisme de résistance mis en évidence pour cette souche.

Ract et al. 2017

Noussair et al. 2019

- 2 études de pratiques : **2/4 infections guéries ou contrôlées** mais biais de sélection (cultures polymicrobiennes et patients comorbides)



Sensibilité à la daptomycine



- Très bonne activité *in vitro* : \cong 95% des souches sont sensibles à la daptomycine (seuil CLSI).

MAIS...



- Emergence *in vivo* de souches résistantes après quelques jours d'exposition du patient à la daptomycine.
- Résistance de haut niveau : Phénotype « HLDR » (*High Level Daptomycin Resistance*)
CMI > 256 mg/L (vs < 1 mg/L avant traitement par daptomycine).
- *C. striatum* >> autres espèces.
- Phénomène généralement irréversible.

Mécanisme de résistance :

Gène *pgsA2* (phosphatidylglycérol synthase) → synthèse du phosphatidylglycérol membranaire

HLDR : mutation du gène *pgsA2* : protéine tronquée ou non fonctionnelle → Action de la daptomycine impossible.

Mutation viable pour *C. striatum*

Sensibilité à la dalbavancine

- Littérature limitée

- 13 souches issues d'infections sur matériel, **toutes jugées sensibles, avec CMI \leq 0,25 mg/L**

- Etudes de pratiques : **taux de succès élevé** (guérison ou contrôle de l'infection) : 11/14 infections.

- Utilisation dans les IOA hors matériel à *Corynebacterium* spp. : très bons résultats tant *in vitro* qu'en pratique réelle.

Soderquist et al. 2023

Mansoor et al. 2023

Doob et al. 2023

Sensibilité aux C5G (Ceftaroline, Ceftobiprole)



- Ceftaroline : 59 souches étudiées (2 études)
- Ceftobiprole : 50 souches étudiées (2 études)
- **Sensibilité variable : études contradictoires.**
 - Ract et *al.* : $CMI_{90} > 4$ et 8 mg/L respectivement pour la ceftaroline et le ceftobiprole
 - Noussair et *al.* : 100% de souches sensibles à la ceftaroline avec $CMI < 0,38$ mg/L (mais souches également sensibles à l'amoxicilline)



- Aucune étude de pratique réalisée pour l'instant.

Et les autres ?

Delafloxacin }
Eravacycline } Aucune étude d'efficacité *in vitro* ou *in vivo* pour l'instant
Omadacycline }

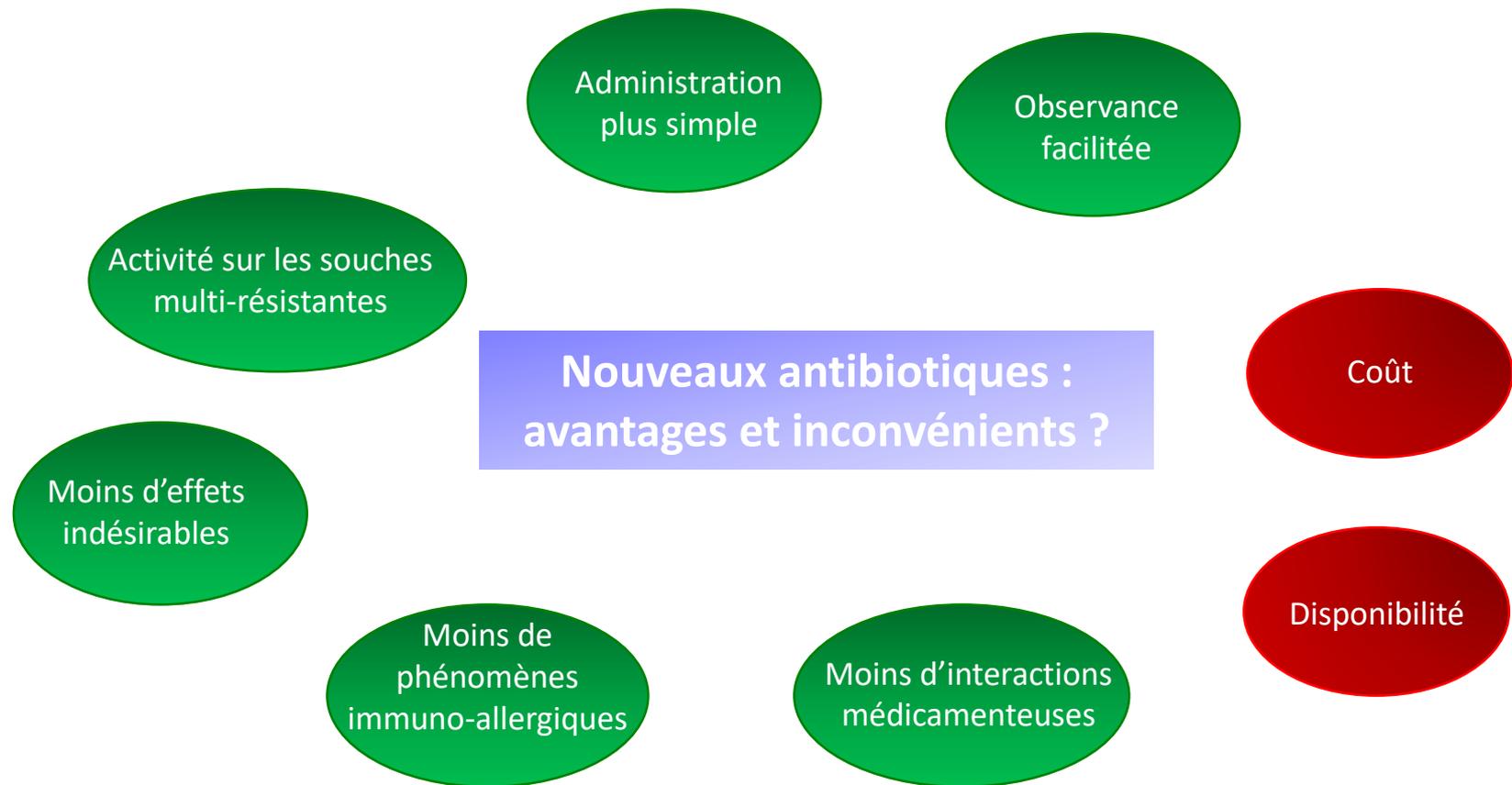
Et au CHU de Rennes ?

Sensibilité aux antibiotiques conventionnels + daptomycine et dalbavancine

Antibiotique	% Sensibles posologie standard	Nombre de souches étudiées
Pénicilline G	14,70%	75
Clindamycine	23,70%	76
Cotrimoxazole	41,25%	80
Moxifloxacine	42,90%	56
Céfotaxime	46,70%	45
Tétracycline	65,90%	79
Amoxicilline	68,85%	61
Rifampicine	93,75%	80
Daptomycine	100% (seuil CLSI)	7
Linézolide	100%	80
Vancomycine	100%	79
Dalbavancine	100 % avec CMI \leq 0,047 mg/L	6

- ❖ Souches de *Corynebacterium* provenant d'IOA
- ❖ Issues du CHU de Rennes
- ❖ Période 2021-2023
- ❖ D'après les seuils de l'EUCAST

Traiter une infection à *Corynebacterium* spp. : le choix des nouveaux ATB ?



Conclusion et perspectives

- **Infections ostéo-articulaires** = principales atteintes à *Corynebacterium* spp.
- Sensibilité aux antibiotiques conventionnels : le plus souvent **insuffisante**, sauf glycopeptides.
- Intérêt des nouveaux antibiotiques puisqu'ils ont montré dans l'ensemble une **très bonne activité** (linézolide, tédizolide, dalbavancine). **Prudence** concernant la daptomycine.
- Les autres nouveaux antibiotiques (C5G, Délafloxacine, Nouvelles tétracyclines) nécessitent d'être mieux étudiés.
- Intérêt d'établir des **seuils de concentration critiques harmonisés** pour *Corynebacterium* spp.
- Intérêt **d'autres études** pour mesurer l'activité *in vitro* de ces nouveaux antibiotiques sur un large panel d'espèces : objet de mon mémoire de DES de Biologie Médicale.

Merci pour votre attention !

