

**Le LINEZOLIDE a-t-il toujours sa
place dans le traitement
probabiliste des IPOA ?**

Dr Diama NDIAYE
Service Maladies Infectieuses
CHU POITIERS

RECOMMANDATIONS FRANCAISES



2009

Recommandations de pratique clinique
Infections ostéo-articulaires sur matériel
(prothèse, implant, ostéo-synthèse)



- 1 - uréïdopénicilline/inhibiteur de bêta-lactamase + vancomycine
- 2 - céphalosporine de 3^e génération + vancomycine
- 3 – carbapénem (sauf ertapénem) + vancomycine
- 4 – céphalosporine de 3^e génération + fosfomycine



2014

RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

Prothèse de hanche ou de genou :
diagnostic et prise en charge de
l'infection dans le mois suivant
l'implantation



AE

Il est recommandé de prescrire : vancomycine et pipéracilline-tazobactam ou vancomycine et céphalosporine de 3^e génération (ceftriaxone ou cefotaxime) en attendant l'identification microbiologique.



LE DECLIN DE LA VANCOMYCINE

- **Marge thérapeutique étroite**
- **Nécessité de dosage (variabilité individuelle)**
- **Efficacité incertaine pour CMI > 1,5 mg/L**
- **Diffusion osseuse moyenne**
- **Veinotoxicité**
- **Red-man syndrom**
- **Néphrotoxicité**



Hadaway et al. 2003

Rybak et al. 2009

LE DECLIN DE LA VANCOMYCINE ?

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



Risk of Acute Kidney Injury in Patients on Concomitant Vancomycin and Piperacillin–Tazobactam Compared to Those on Vancomycin and Cefepime

Bhagyashri Navalkele,^{1,2} Jason M. Pogue,^{2,7} Shigehiko Karino,^{1,2} Bakht Nishan,² Madiha Salim,² Shantanu Solanki,² Amina Pervaiz,² Nader Tashoutsh,² Hamadullah Shaikh,² Sunitha Koppula,² Jonathan Koons,² Tanveer Hussain,² William Perry,² Richard Evans,³ Emily T. Martin,³ Ryan P. Mynatt,⁴ Kyle P. Murray,⁵ Michael J. Rybak,^{2,4,6} and Keith S. Kaye^{1,2}

¹Department of Medicine, Detroit Medical Center, and ²Wayne State University School of Medicine, Detroit; ³Department of Epidemiology, University of Michigan School of Public Health, Ann Arbor; ⁴Department of Pharmacy Services, Detroit Receiving Hospital, ⁵Department of Pharmacy Services, Huron Valley Sinai Hospital, ⁶Anti-Infective Research Laboratory, Department of Pharmacy Practice, Wayne State University Eugene Applebaum College of Pharmacy and Health Sciences, and ⁷Department of Pharmacy Services, Sinai-Grace Hospital, Detroit, Michigan



International Journal of Antimicrobial Agents

Volume 52, Issue 2, August 2018, Pages 180-184



Nephrotoxicity of piperacillin/tazobactam combined with vancomycin: should it be a concern?

Cafer Balci^a ✉, Ömrüm Uzun^b, Mustafa Arıcı^c, Sibel Aşçıoğlu Hayran^{b,1}, Deniz Yüce^d, Serhat Ünal^b

PHARMACOTHERAPY



Multicenter Study > J Crit Care. 2022 Feb;67:134-140. doi: 10.1016/j.jcrc.2021.10.018.

Epub 2021 Nov 9.

Vancomycin with concomitant piperacillin/tazobactam vs. cefepime or meropenem associated acute kidney injury in the critically ill: A multicenter propensity score–matched study

Mitchell S Buckley¹, Ivan A Komerdelj², Paul A D'Alessio³, Pooja Rangan⁴, Sumit K Agarwal⁵, Nicole C Tinta⁶, Brandon K Martinez⁷, Delia S Ziadat⁸, Melanie J Yerondopoulos⁹, Emir Kobic¹⁰, Sandra L Kane-Gill¹¹

Original Research Article | Free Access

Comparison of the Incidence of Vancomycin-Induced Nephrotoxicity in Hospitalized Patients with and without Concomitant Piperacillin-Tazobactam

Lindsey D. Burgess, Richard H. Drew ✉

First published: 22 May 2014 | <https://doi.org/10.1002/phar.1442> | Citations: 166

MODIFICATION DES PRATIQUES DU CRIOGO

2017



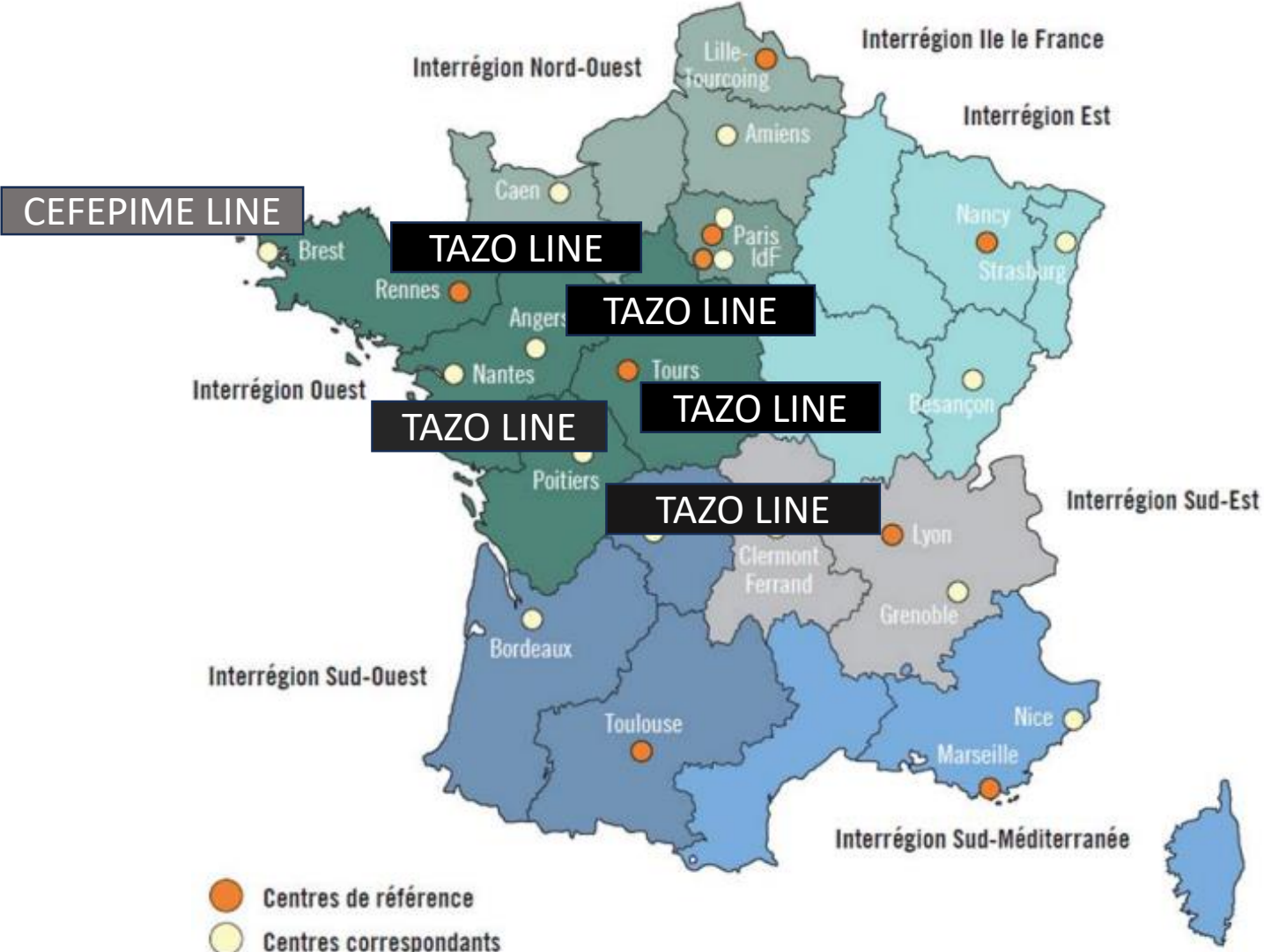
Protocole d'antibiothérapie empirique pour reprise de prothèse infectée sans documentation préalable

Antibiothérapie de 1^{ère} ligne

Bi antibiothérapie associant :

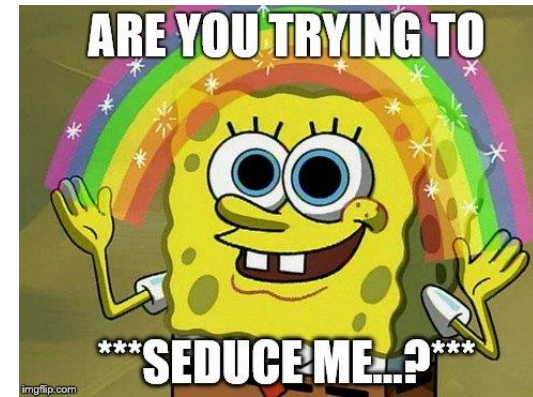
- **Linézolide** : 600 mg toutes les 12 h, par voie orale dès que cela est possible
 - Pas d'adaptation à la fonction rénale
 - Coût journalier 2017 : 12€ pour 1,2g/j (po)
 - Arrêt impératif des antidépresseurs IMAO, éviter le tramadol
- **Pipéracilline-Tazobactam** : 4 g/500 mg sur 1 h toutes les 8 h
 - Adaptation à la fonction rénale en cas de clearance < 20 ml/min : 4 g/500 mg toutes les 12h
 - Coût journalier 2017 : 31€ pour 12g

PRATIQUES ACTUELLES 2024



POURQUOI LE LINEZOLIDE ?

- Large activité anti gram + (Méti R)
- Voie orale
- Biodisponibilité 100%
- Bonne diffusion osseuse
- Pas de nécessité de dosage
- Peu d'adaptation fonction rénale et hépatique
- Hématotoxicité en lien avec la durée d'exposition (>4 semaines)
- Prix = 4 € (idem vanco)



Roger C, Roberts JA, Muller L. 2018.

Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxazolidinones. Clin Pharmacokinet

POURQUOI LE LINEZOLIDE ?


Etude rétrospective
multicentrique
2010-2012
183 PJI
227 bactéries identifiées

Home > European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases > Article

Probabilistic chemotherapy in knee and hip replacement infection: the place of linezolid

Original Article | Published: 15 June 2019

Volume 38, pages 1659–1663, (2019) [Cite this article](#)

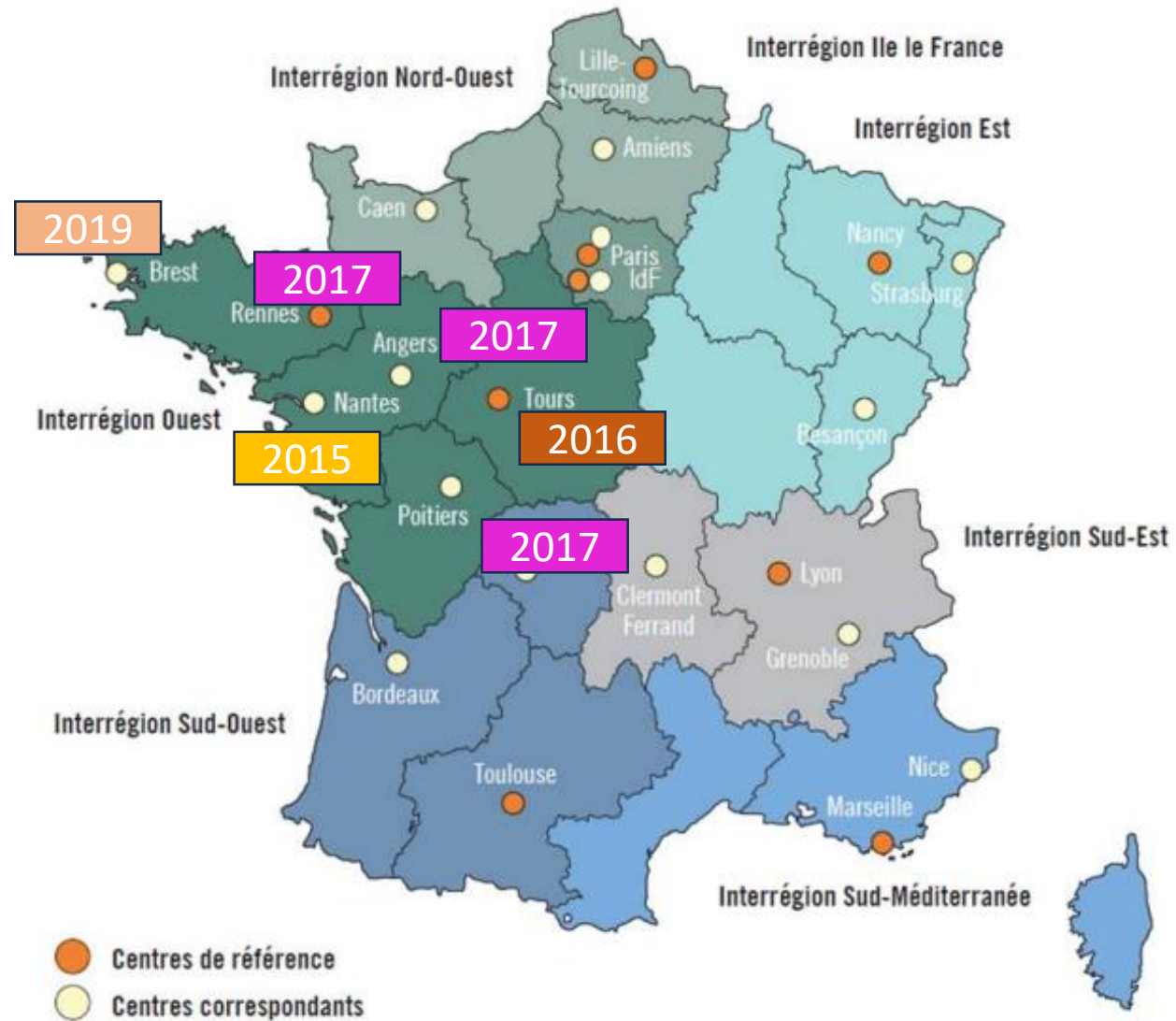
[Luc Deroche](#), [Chloé Plouzeau](#), [Pascale Bémer](#), [Didier Tandé](#), [Anne Sophie Valentin](#), [Anne Jolivet-Gougeon](#), [Carole Lemarié](#), [Laurent Bret](#), [Marie Kempf](#), [Geneviève Héry-Arnaud](#), [Stéphane Corvec](#), [Christophe Burucoa](#), [Cédric Arvieux](#), [Louis Bernard](#)  & and the CRIOGO (Centre de Référence des Infections Ostéo-articulaires du Grand Ouest) Study Group

Eur J Clin Microbiol Infect Dis

Table 2 Antimicrobial susceptibility to probabilistic chemotherapy of microorganisms isolated from hip and knee surgery

	TZP	CTX	VAN	LZD	TZP/ VAN	TZP/ LZD	CTX/ VAN	CTX/ LZD
Isolated bacteria								
<i>Staphylococcus aureus</i> (n = 73)	82.2%	82.2%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Coagulase-negative Staphylococci (n = 62)	53.2%	53.2%	95.2%	100%	98%	100%	98%	100%
<i>Enterobacteriaceae</i> (n = 26)	88.5%	88.5%	–	–	88.5%	88.5%	88.5%	88.5%
Streptococci without Enterococci (n = 25)	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
<i>Enterococci</i> (n = 8)	100%	0%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n = 7)	100%	0%	–	–	100%	100%	0%	0%
All infections, polymicrobial included (n = 183)	73.2%	68.3%	84.2%	84.7%	98.4%	98.9%	93.4%	94.0%

DEBUT UTILISATION LINEZOLIDE



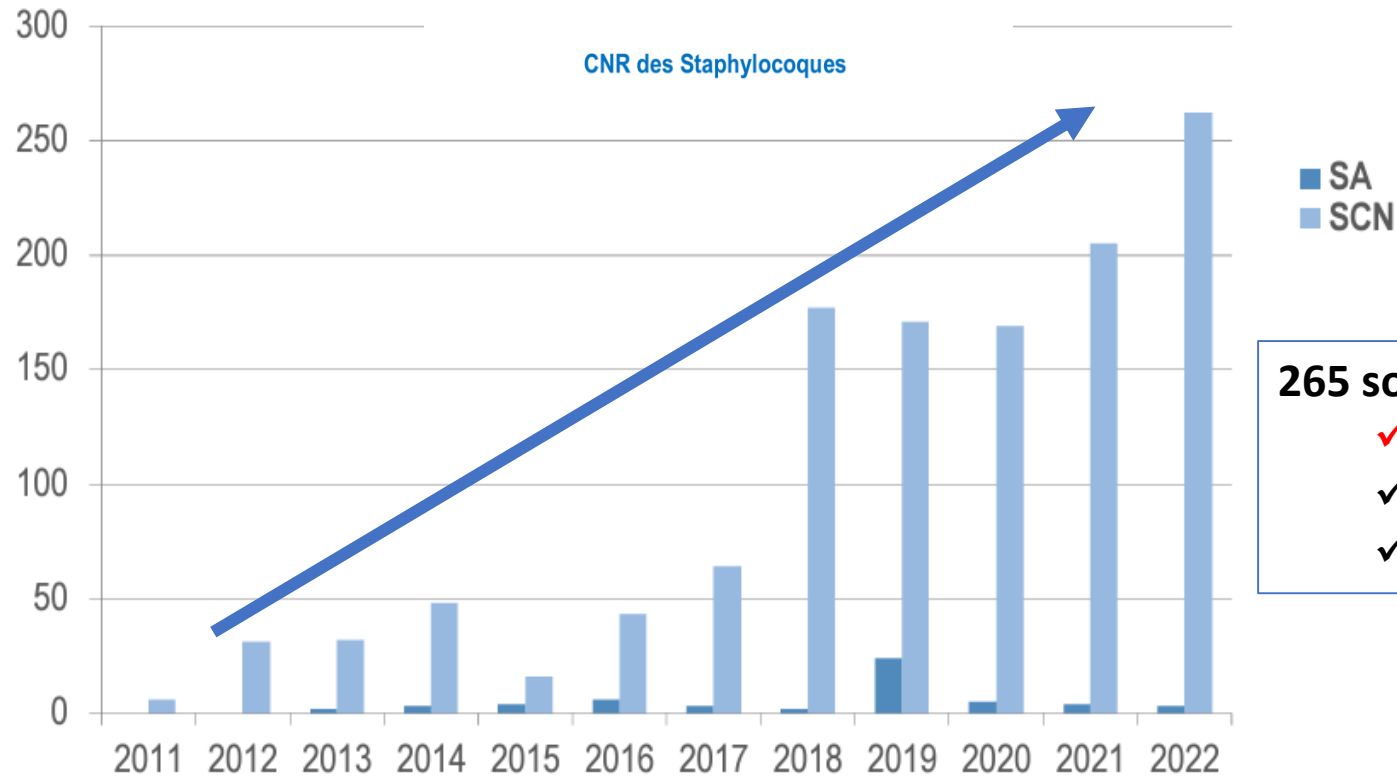
ET 10 ANS APRES?

- **Augmentation de la résistance des bactéries gram + au LINEZOLIDE**
- **Concernant quasi exclusivement les *S. epidermidis***
- **Très peu de résistance rapportée pour le *S. aureus* et les Entérocoques**

ET 10 ANS APRES ?

RAPPORT ANNUEL D'ACTIVITE 2023

Année d'exercice 2022



265 souches testées LINE R
✓ **91% S. epidermidis (n=240)**
✓ **1% S. aureus (n=3)**
✓ **8% SCN autres (n= 22)**

Figure 25- Nombre de souches de staphylocoques *résistantes au linézolide* reçues au CNR entre 2011 et 2022.

SA = *S. aureus*, SCN = staphylocoques à coagulase négative.



AMERICAN SOCIETY FOR MICROBIOLOGY



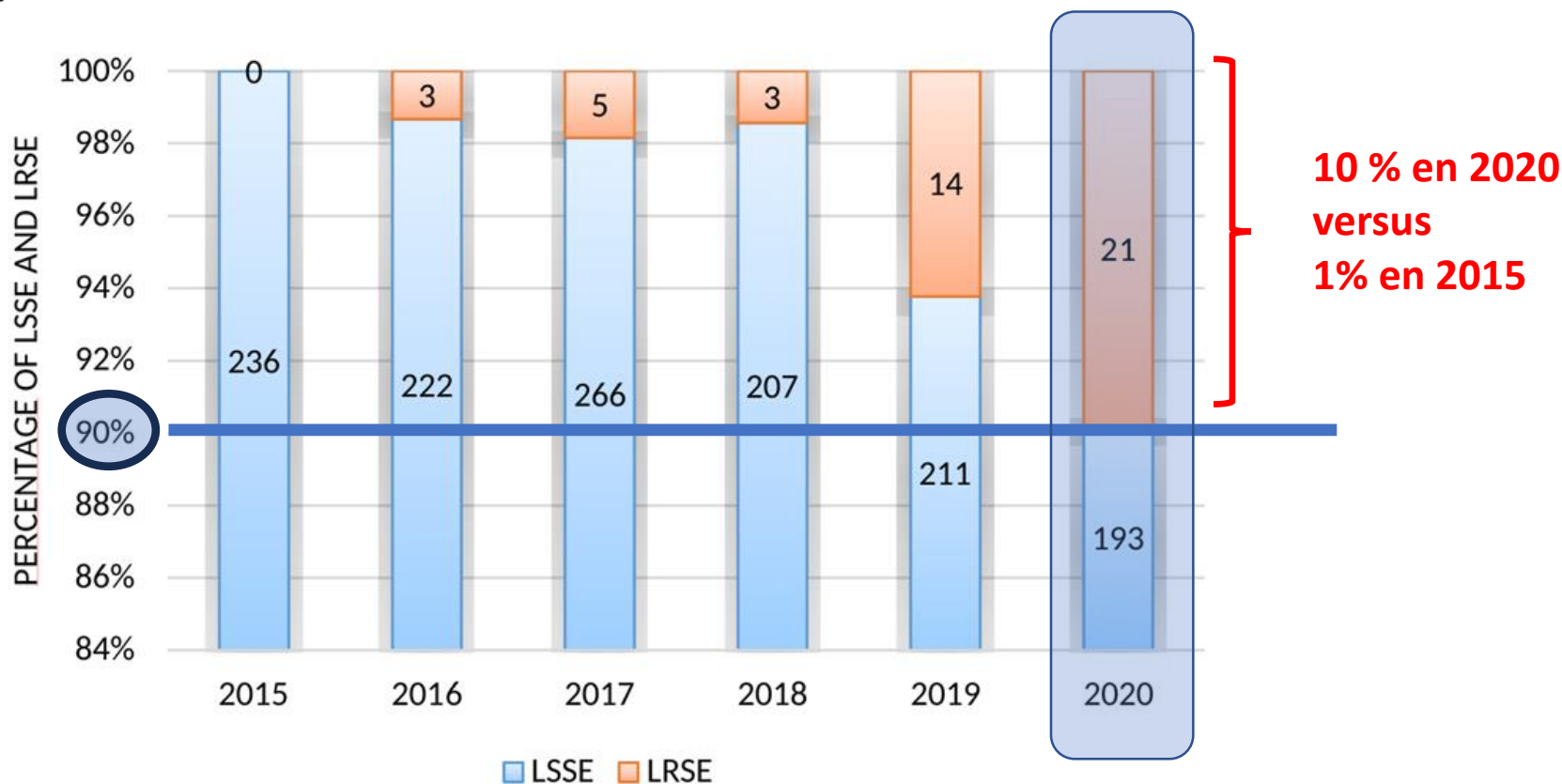
Microbiology Spectrum

2023

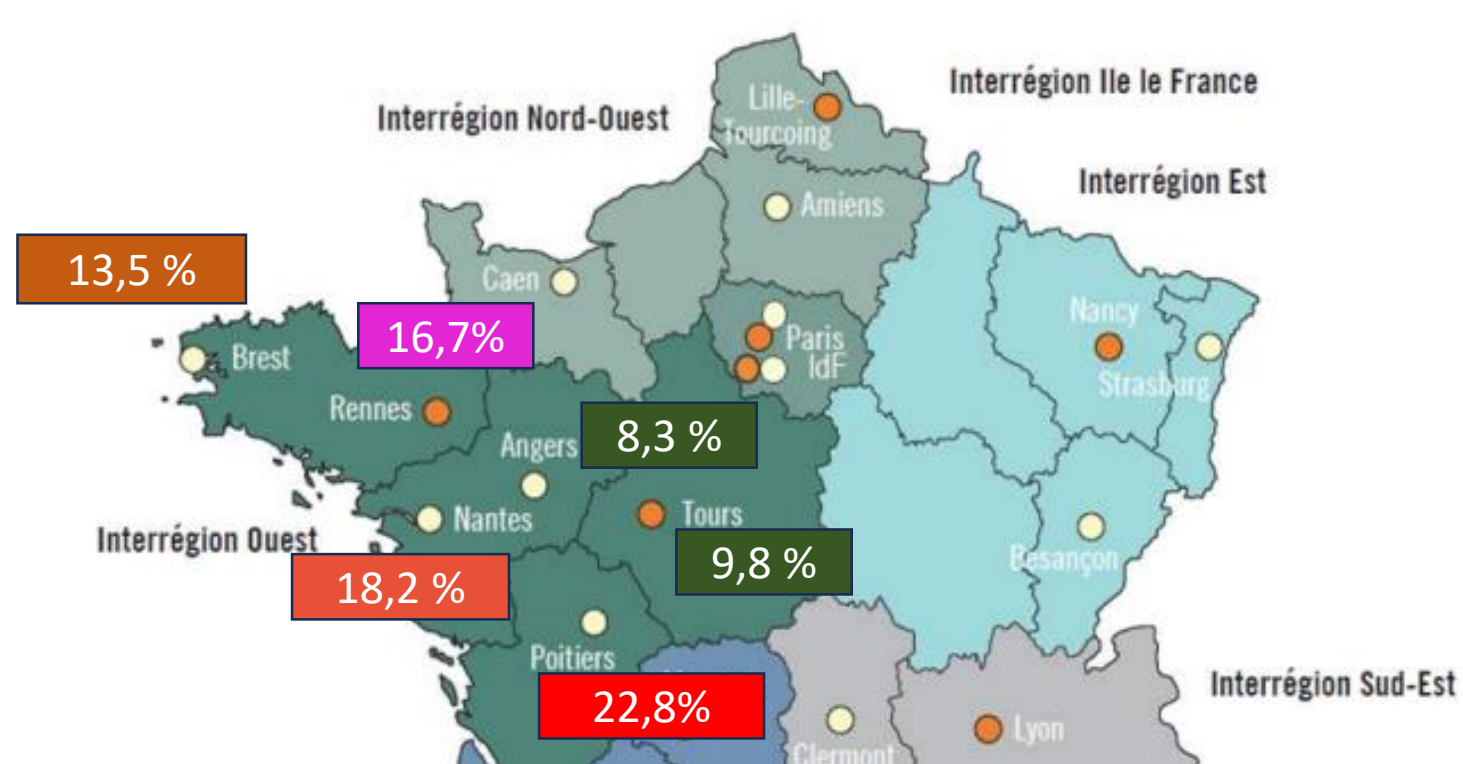
ET AU SEIN DU CRIOGO ?

Clinical, Bacteriological, and Genetic Characterization of Bone and Joint Infections Involving Linezolid-Resistant *Staphylococcus epidermidis*: a Retrospective Multicenter Study in French Reference Centers

François Coustillères,^a Victor Renault,^b Stéphane Corvec,^b Céline Dupieux,^c Patricia Martins Simões,^c Marie Frédérique Lartigue,^d Chloé Plouzeau-Jayle,^e Didier Tande,^f Claudie Lamoureux,^f Carole Lemarié,^g Rachel Chenouard,^g Frédéric Laurent,^c Adrien Lemaignen,^a Pascale Bémer,^b the CRIOGO (Centre de Référence des Infections Ostéo-articulaires du Grand Ouest) Study Team



OÙ EN SOMMES NOUS DANS LE CRIOGO EN 2024 ?



Proportion des *Staphylococcus epidermidis* LINEZOLIDE R dans les prélèvements orthopédiques profonds sur matériel en 2024 dans le CRIOGO

LE S.EPI UN VRAI SUJET DANS LES IPOA?

Etude épidémiologique
rétrospective
monocentrique lilloise
sur 10 ans 2002-2011

ORIGINAL ARTICLE

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



M. Titécat^{a,e}, E. Senneville^{b,d,e,1}, F. Wallet^{a,e}, H. Dezèque^{c,d,e,1}, H. Migaud^{c,d,e,1}, R.-J. Courcol^{a,e}, C. Loïez^{a,e,*}



Table 1 Distribution of bacterial species isolated between 2002 and 2011 in osteoarticular samples examined by Traumatology and Orthopaedics Units of the Lille University Hospital.

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	Mean (±SD)	Mean % (±SD)
<i>Gram-positive cocci</i>	446	326	345	342	342	348	331	331	388	339	354 (±37)	70.7 (±4.2)
<i>Staphylococcus aureus</i>	122	81	82	73	83	94	90	114	114	97	95 (±17)	19.1 (±2.4)
CoNS	247	184	187	208	202	195	175	151	204	173	193 (±26)	38.4 (±4.3)
<i>Enterococcus</i> spp.	36	27	23	21	21	26	23	33	24	32	27 (±5)	5.3 (±0.9)
<i>Streptococcus</i> spp.	41	33	50	40	34	32	38	32	46	37	38 (±6)	7.7 (±1.3)
Other GPCs	0	1	3	0	2	1	5	1	0	0	1 (±2)	0.3 (±0.3)
<i>GNB, Enterobacteria</i>	71	50	47	58	48	65	62	73	63	77	61 (±11)	12.3 (±1.7)
<i>Proteus</i> spp.	20	14	19	22	12	21	14	22	15	21	18 (±4)	3.6 (±0.7)
<i>Enterobacter</i> spp.	31	12	13	15	19	19	16	17	12	15	17 (±6)	3.4 (±0.9)
<i>E. coli</i>	8	15	6	12	6	18	18	17	19	18	14 (±5)	2.7 (±1.0)
Other GNBs	12	9	9	9	11	7	14	17	17	23	13 (±5)	2.5 (±0.9)
<i>Nonfermenting GNB</i>	21	29	33	27	28	29	22	18	23	22	25 (±4)	5.1 (±1.2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18	24	28	21	20	20	7	14	14	17	18 (±6)	3.6 (±1.2)
<i>Anaerobic bacteria</i>	11	23	26	39	53	60	39	46	47	55	40 (±16)	8.0 (±2.9)
<i>Propionibacterium acnes</i>	8	18	21	32	38	42	30	33	37	32	29 (±10)	5.8 (±2.0)
<i>Gram-positive bacilli</i>	13	6	14	14	20	18	22	24	25	29	19 (±7)	3.7 (±1.3)
Other bacteria/yeasts	0	1	1	0	1	4	4	1	6	0	2 (±2)	1.8 (±2.1)
Total (n = 5006)	562	435	466	480	492	524	480	493	552	522	501 (±39)	

38,4 % de SCN

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

LES S.epi UN VRAI SUJET DANS LES IPOA?

Etude rétrospective
multicentrique
2010-2012
183 PJI
227 bactéries identifiées

Probabilistic chemotherapy in knee and hip replacement infection: the place of linezolid

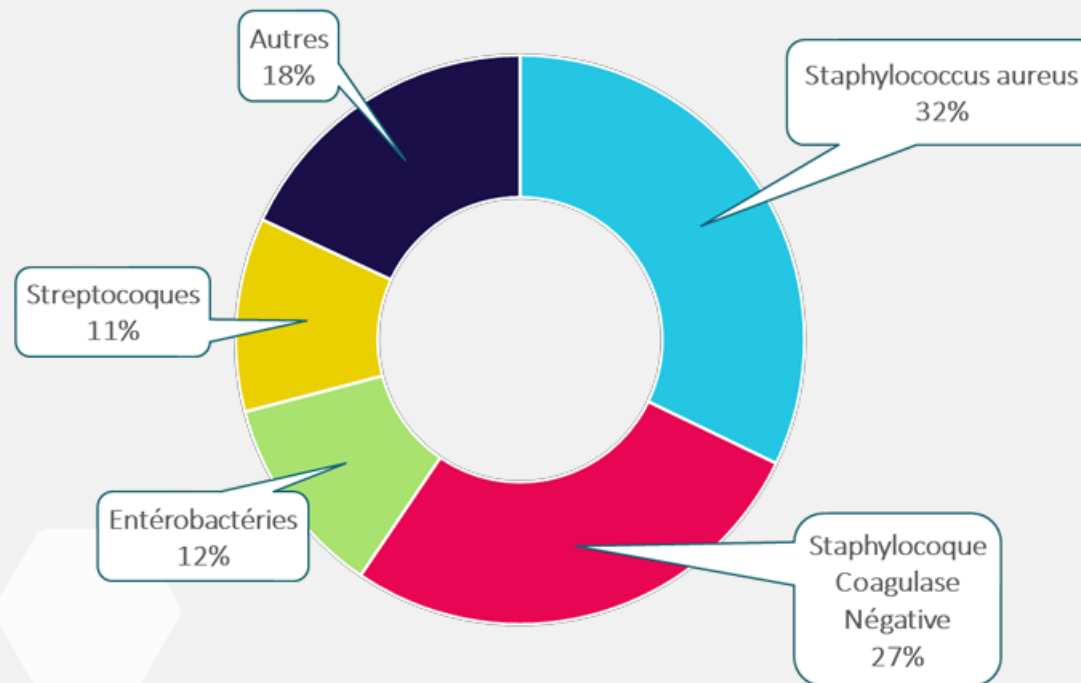
Check for updates

Luc Deroche¹ · Chloé Plouzeau¹ · Pascale Bémer² · Didier Tandé³ · Anne Sophie Valentin⁴ · Anne Jolivet-Gougeon⁵ · Carole Lemarié⁶ · Laurent Bret⁷ · Marie Kempf⁶ · Geneviève Héry-Arnaud³ · Stéphane Corvec² · Christophe Burucoa¹ · Cédric Arvieux⁸ · Louis Bernard⁹ · and the CRIOGO (Centre de Référence des Infections Ostéo-articulaires du Grand Ouest) Study Group



2019

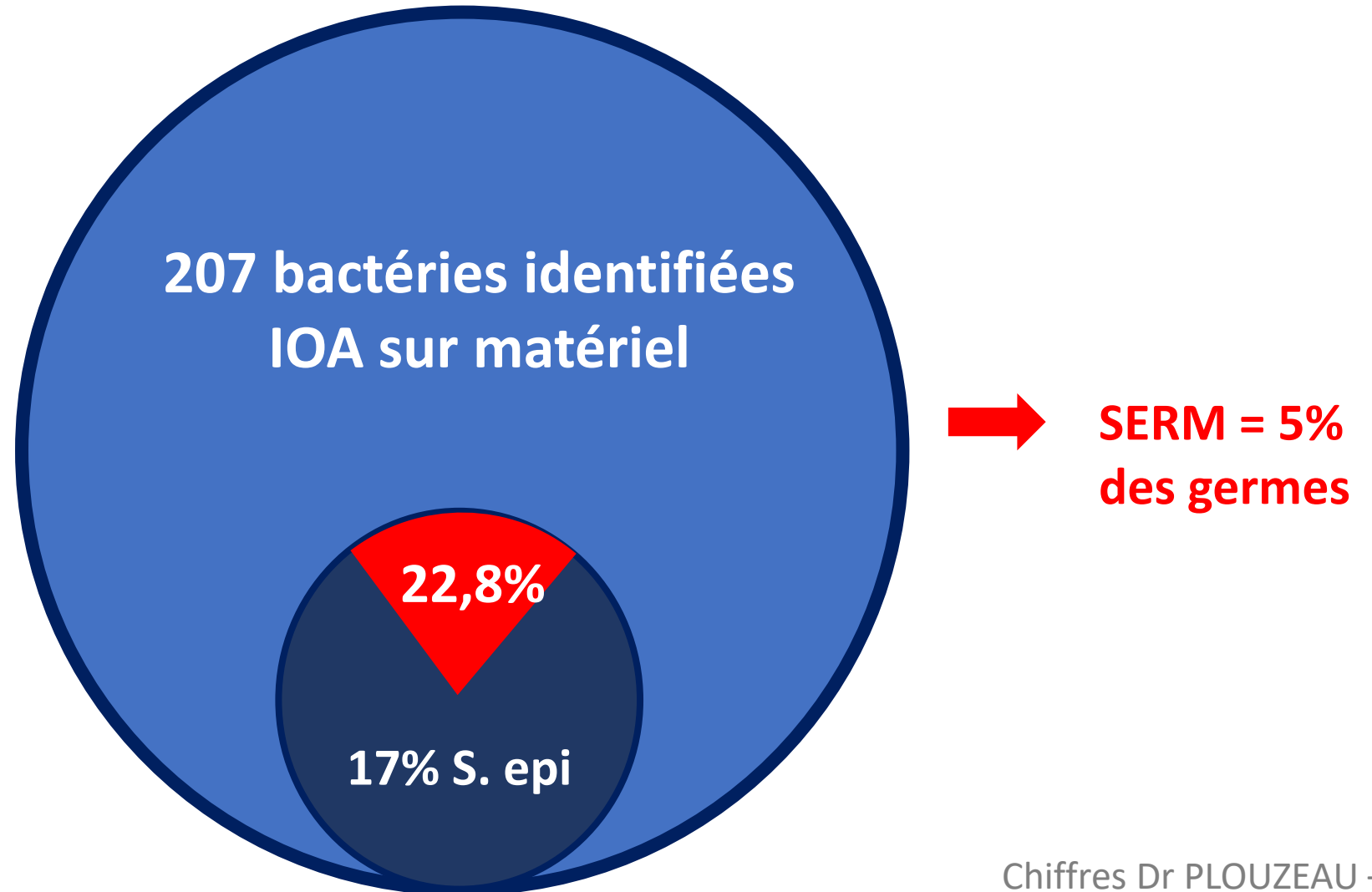
Bactéries responsables d'IPOA isolées dans des prélèvements peropératoires (incluant les données polymicrobiennes)
(n=227)



En grande majorité des S. epi

LES S. epi UN VRAI SUJET DANS LES IPOA?

2024 à POITIERS



QUEL PROFIL DE PATIENTS ?



Clinical, Bacteriological, and Genetic Characterization of Bone and Joint Infections Involving Linezolid-Resistant *Staphylococcus epidermidis*: a Retrospective Multicenter Study in French Reference Centers

2023

François Coustillères,^a Victor Renault,^b Stéphane Corvec,^b Céline Dupieux,^c Patricia Martins Simões,^c Marie Frédérique Lartigue,^d

Etude rétrospective multicentrique (Tours, Nantes, Rennes, Angers, Poitiers, Brest) 2015-2018
46 patients infectés (n=36) ou colonisés (n=10) à *S. epi.* LINE R

TABLE 1 Clinical and microbiological characteristics of patients infected or colonized by LR-MDRSE^a

Characteristics	Total N (%)	Infection N (%)	Colonization N (%)
Age (yrs old)	70.5	71.6	66.6
Gender (F/M)	16/30	12/24	4/6
wt (kg)	78	-	-
Center			
1	3 (6.5)	3 (8.3)	0 (0)
2	5 (10.9)	5 (13.9)	0 (0)
3	17 (37.0)	13 (36.1)	4 (40.0)
4	10 (21.7)	8 (22.2)	2 (20.0)
5	11 (23.9)	7 (19.4)	4 (40.0)
Illness	37 (80.4)	-	-
Active cancer or remission for less than 5 yrs	11 (23.9)	-	-
Immunocompromised	6 (13.0)	-	-
Diabetes	14 (30.4)	-	-
Obesity (BMI > 30kg/m ² body surface)	21 (45.7)	-	-

COMORBIDITES

QUEL PROFIL DE PATIENTS ?



Clinical, Bacteriological, and Genetic Characterization of Bone and Joint Infections Involving Linezolid-Resistant *Staphylococcus epidermidis*: a Retrospective Multicenter Study in French Reference Centers

2023

François Coustillères,^a Victor Renault,^b Stéphane Corvec,^b Céline Dupieux,^c Patricia Martins Simões,^c Marie Frédérique Lartigue,^d

		Patients infectés	
Foreign device	33 (71.7)	29 (80.6)	4 (40.0)
Joint prosthesis	15 (32.6)	14 (38.9)	1 (10.0)
Spacer	7 (15.2)	7 (19.4)	0 (0)
Osteosynthesis	5 (10.9)	3 (8.3)	2 (20.0)
External fixation device	3 (6.5)	2 (5.6)	1 (10.0)
Other arthrodesis device	2 (4.3)	2 (5.6)	0 (0)
Masquelet	1 (2.2)	1 (2.8)	0 (0)
No device	13 (28.2)	7 (19.4)	6 (60.0)
Past removed device on the same anatomical site	6 (13.0)	3 (8.3)	3 (30.0)
Osteitis – no past or present device	7 (15.2)	4 (11.1)	3 (30.0)
Pelvis/Spine bones	3 (6.5)	1 (2.8)	2 (20.0)
Tibia/Femur	2 (4.3)	2 (5.5)	0 (0)
Hand	1 (2.2)	0 (0)	1 (10.0)
Diabetic foot	1 (2.2)	1 (2.8)	0 (0)
Past bone and joint infections	44 (95.7)	35 (97.2)	9 (90.0)
1	25 (54.3)	21 (58.3)	4 (40.0)
≥2	19 (41.3)	14 (38.9)	5 (50.0)
Including linezolid susceptible <i>S. epidermidis</i>	7 (15.2)	7 (19.4)	0 (0)

QUEL PROFIL DE PATIENTS ?



Clinical, Bacteriological, and Genetic Characterization of Bone and Joint Infections Involving Linezolid-Resistant *Staphylococcus epidermidis*: a Retrospective Multicenter Study in French Reference Centers

2023

François Coustillères,^a Victor Renault,^b Stéphane Corvec,^b Céline Dupieux,^c Patricia Martins Simões,^c Marie Frédérique Lartigue,^d

Prior hospital antibiotics (excluding prophylaxis)	45 (97.8)	-	-
Oxazolidinone	45 (97.8)	-	-
Beta-lactam	45 (97.8)	-	-
Fluoroquinolone	26 (56.5)	-	-
Rifampicin	18 (39.1)	-	-

98%

Microbiological findings

no. of positive samples ≥ 2	34 (73.9)	32 (88.9)	2 (20.0)
Other associated pathogen(s)	27 (58.7)	21 (58.3)	6 (60.0)
Total	46 (100)	36 (100)	10 (100)

A Poitiers 100 % des patients infectés à SERM LINE R en 2024 ont été pré-exposés !

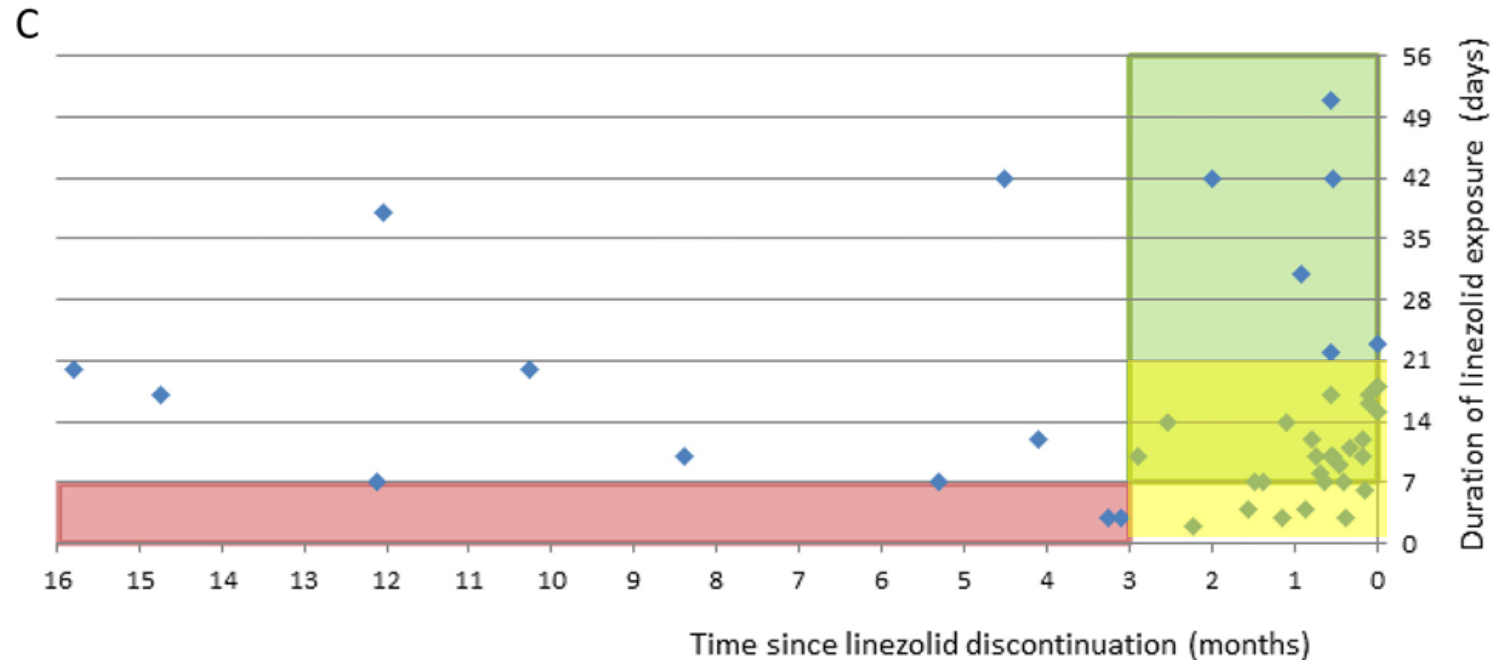
QUEL PROFIL DE PATIENTS ?

Clinical, Bacteriological, and Genetic Characterization of Bone and Joint Infections Involving Linezolid-Resistant *Staphylococcus epidermidis*: a Retrospective Multicenter Study in French Reference Centers



2023

François Coustillères,^a Victor Renault,^b Stéphane Corvec,^b Céline Dupieux,^c Patricia Martins Simões,^c Marie Frédérique Lartigue,^d



- **30%** des patients (n=14) : exposition moins de 7 jours dans le cadre d'une antibiothérapie probabiliste
- **24%** (n=11) : dernière exposition datant de > 3 mois
- **9%** (n=4) : < 7 jours d'exposition il y a > 3 mois

DES SERM DIFICILES A TRAITER



2023

Clinical, Bacteriological, and Genetic Characterization of Bone and Joint Infections Involving Linezolid-Resistant *Staphylococcus epidermidis*: a Retrospective Multicenter Study in French Reference Centers

François Coustillères,^a Victor Renault,^b Stéphane Corvec,^b Céline Dupieux,^c Patricia Martins Simões,^c Marie Frédérique Lartigue,^d

	1
OXACILLINE	R [> 2.0]
KANAMYCINE	R [> 32.0]
GENTAMICINE	R [> 8.0]
ERYTHROMYCINE	R [> 4.0]
CLINDAMYCINE	R [> 2.0]
QUINU-DALFOPRIS.	S [0.5]
LEVOFLOXACINE	R [4.0]
COTRIMOXAZOLE	R [160.0]
NITROFURANTOINE	S [<= 16.0]
RIFAMPICINE	R [> 2.0]
FOSFOMYCINE	S [<= 8.0]
AC. FUSIDIQUE	R [> 16.0]
LINEZOLIDE	R [> 4.0]
TETRACYCLINE	.
VANCOMYCINE	S [1.0]
DAPTOMYCINE	S [0.25]
CEFTAROLINE(E-test)	S [0.5]
DALBAVANCINE(E-TEST)	S [0.016]

100 % of the strains were

- **resistant** to oxazolidinones, gentamicin, clindamycin, ofloxacin, rifampicin, ceftobiprole
- +/- ceftaroline, delafloxacin
- **susceptible** to cyclins, daptomycin, and dalbavancin.

Molécule	Number of strains	Minimal Inhibitory Concentration (MIC, mg/L)																	MIC ₅₀	MIC ₉₀		
		0,01	0,016	0,023	0,032	0,047	0,064	0,094	0,125	0,19	0,25	0,38	0,5	0,75	1	1,5	2	3			4	6
Ceftaroline	46						1	3	1			4	14	7	10	2	3	1			0,50	1,50
Ceftobiprole	46										1	1	3		1		8	18	6	8	3	6
Daptomycine	46										7	8	16	12	2	1					0,50	0,75
Dalbavancine	46		1	3	7	10	14	8	3												0,05	0,09
Doxycycline	46							1	1	5	7	14	12	4	2						0,38	0,50
Tigécycline	46				1	1	7	11	14	12											0,09	0,19
Eravacycline	46	1		2	6	12	16	5	4												0,05	0,09
Délaflaxacine	46				3	11	9	5	1		5	4	3	5							0,06	0,50

MAUVAIS PRONOSTIC ?

Clinical, Bacteriological, and Genetic Characterization of Bone and Joint Infections Involving Linezolid-Resistant *Staphylococcus epidermidis*: a Retrospective Multicenter Study in French Reference Centers



2023

François Coustillères,^a Victor Renault,^b Stéphane Corvec,^b Céline Dupieux,^c Patricia Martins Simões,^c Marie Frédérique Lartigue,^d

TABLE 2 Management details for the 36 patients presenting LR-MDRSE bone and joint infection (BJI)

Characteristics	Monotherapy N (%)	Dual therapy ^a N (%)	Total N (%)	Length (days)	
				Median	[min–max]
Surgical management					
Complete implant exchange or ablation			18 (50.0)		
Chronic infection			12 (33.3)		
Debridement, Antibiotics and Implant Retention (DAIR)			9 (25.0)		
Acute infection			6 (16.7)		
Debridement without device			5 (13.9)		
Surgically maintained fistula			1 (2.8)		
Amputation			2 (5.6)		
Medical management only			1 (2.8)		

➤ **28% d'échec :**

microbiological failure n=4(11%), amputation, or unplanned arthrodesis for uncontrolled sepsis n=1(3%), death within 12 months after pathogen isolation n=5(14%)

Mr S

71 ans
Polyvasculaire
Cardiopathie ischémique
Obésité

2016 : pose PTG G (arthrose)

2020 : apparition de douleurs chroniques et épanchement , ponction articulaire :
S. epidermidis MetiS considéré comme un contaminant

2022 Aggravation, fixation scintigraphie

-> changement en 1 temps

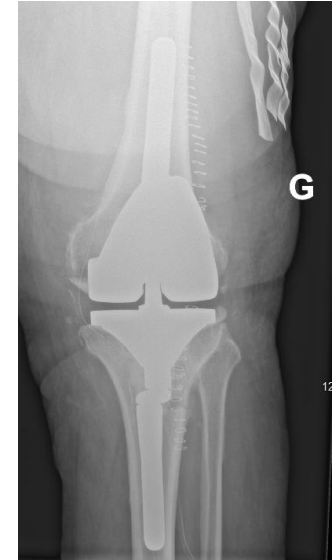
-> PIPERACILLINE TAZOBACTAM et LINEZOLIDE en probabiliste

-> prélèvements positifs à *S. epidermidis* sensible à la METHICILLINE.

-> Traitement par LEVOFLOXACINE et RIFAMPICINE.

À J15 : hématome, reprise lavage changement PE

Prélèvements per op ?



Mr S.

2 populations de *S. epidermidis*

Examen direct : ⓘ	Rares polynucléaires .
Gram : ⓘ	Rares cocci gram positif .
Culture :	1. Staphylococcus epidermidis ⓘ Quelques colonies en culture Antibiogramme joint.
	1
OXACILLINE	S
KANAMYCINE	S
TOBRAMYCINE	S
GENTAMICINE	S
ERYTHROMYCINE	S
CLINDAMYCINE	S
PRISTINAMYCINE	S
QUINU-DALFOPRIS.	S
LEVOFLOXACINE	S
COTRIMOXAZOLE	S
NITROFURANTOINE	S
RIFAMPICINE	S
AC. FUSIDIQUE	S
LINEZOLIDE	S
TETRACYCLINE	S
DAPTOMYCINE (E-test)	S [0.125]
	Légende: Sensibilité [CMI]

	1
OXACILLINE	R [> 2.0]
KANAMYCINE	R [> 32.0]
GENTAMICINE	R [> 8.0]
ERYTHROMYCINE	R [> 4.0]
CLINDAMYCINE	R [> 2.0]
QUINU-DALFOPRIS.	S [0.5]
LEVOFLOXACINE	R [4.0]
COTRIMOXAZOLE	R [160.0]
NITROFURANTOINE	S [<= 16.0]
RIFAMPICINE	R [> 2.0]
FOSFOMYCINE	S [<= 8.0]
AC. FUSIDIQUE	R [> 16.0]
LINEZOLIDE	R [> 4.0]
TETRACYCLINE	-
VANCOMYCINE	S [1.0]
DAPTOMYCINE	S [0.25]
CEFTAROLINE(E-test)	S [0.5]
DALBAVANCINE(E-TEST)	S [0.016]

Mr S.

Traité par DALBAVANCINE + Rifampicine 3 mois
Bonne évolution

Fin 2023 : récurrence clinique à 1 an

02/24 : ponction articulaire

Décision de changement en 2 temps

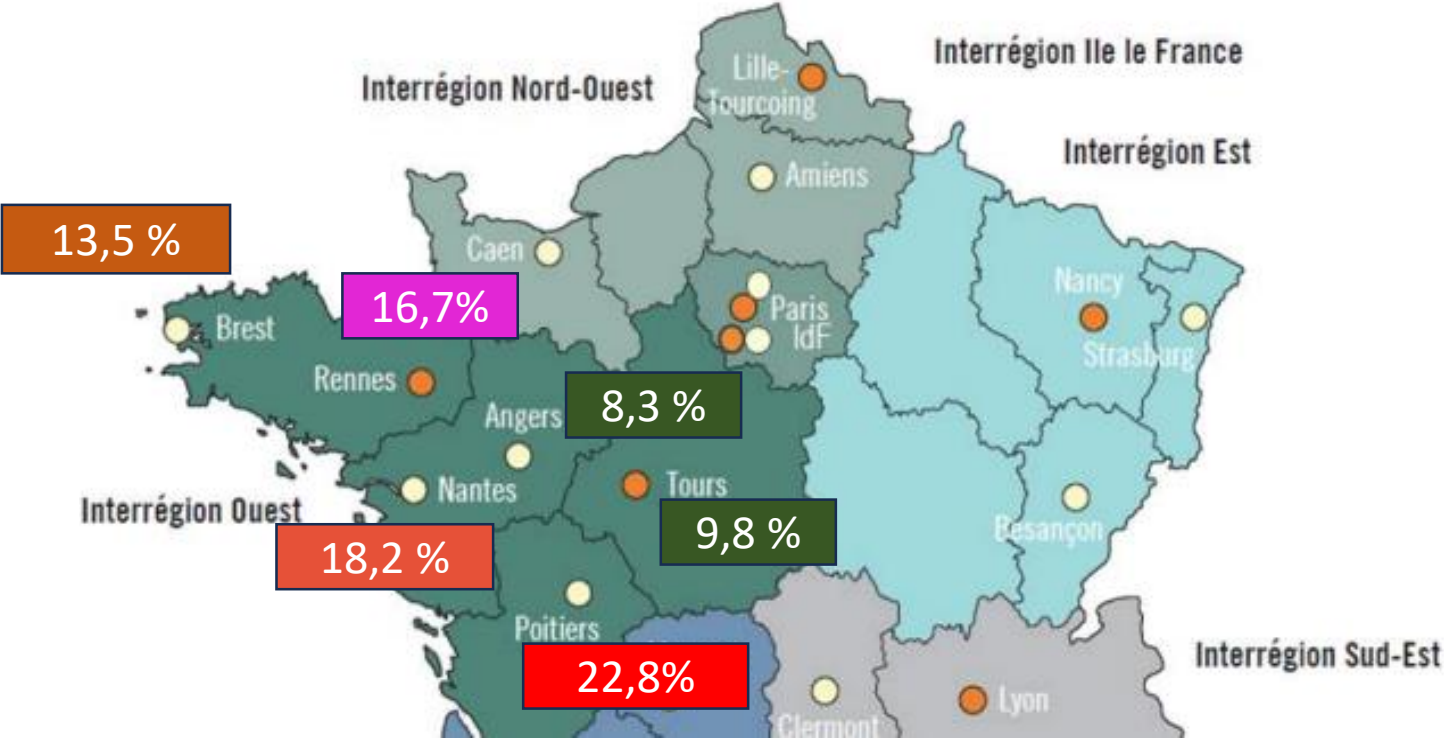
- **Dépose (04/24)** : spacer
 - Traitement par DELAFLO + DOXY 3 mois
 - Fenêtre 2 mois
- **Repose (09/24)** : prélèvements encore positifs...

DALBA + DELAFLOXACINE 3 mois
Actuellement sous DOXYCYCLINE en suppressif ...

	1
OXACILLINE	R [> 2.0]
KANAMYCINE	R [> 32.0]
GENTAMICINE	R [> 8.0]
ERYTHROMYCINE	R [> 4.0]
CLINDAMYCINE	R [> 2.0]
QUINU-DALFOPRIS.	S [0.5]
LEVOFLOXACINE	R [4.0]
COTRIMOXAZOLE	R [160.0]
NITROFURANTOINE	S [<= 16.0]
RIFAMPICINE	R [> 2.0]
FOSFOMYCINE	S [<= 8.0]
AC. FUSIDIQUE	R [> 16.0]
LINEZOLIDE	R [> 4.0]
TETRACYCLINE	.
VANCOMYCINE	S [1.0]
DAPTOMYCINE	S [0.25]
CEFTAROLINE(E-test)	S [0.5]
DALBAVANCINE(E-TEST)	S [0.016]



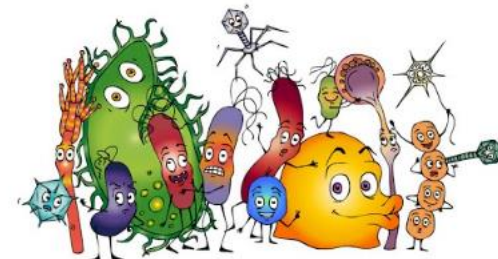
QUE FAIRE ?



CIBLER LES INDICATIONS

Réserver l'antibiothérapie large spectre type « TAZO-LINE »

- Situations à risque de contamination d'un nouveau matériel :
 - ✓ DAIR
 - ✓ Changement en 1 temps
 - ✓ Repose lors d'un changement en 2 temps
- Situations de gravité
- Patients connus ou fortement suspects d'être infectés par BMR



CIBLER LES INDICATIONS

Probablement pas nécessaire lors de :

- Post AMO
- Changement en 2 temps et mise en place spacer aux ATB

Protocole lillois



Pas d'antibiothérapie systémique d'attente dans les suites immédiates d'un 1^e temps d'un remplacement en deux temps (antibiothérapie locale vancomycine + gentamicine suffisante)

Excepté si abcès et/ou patients particulièrement à risque infectieux (immunodépression sévère type traitements immunosuppresseurs, patient septique)

Protocole Suisse

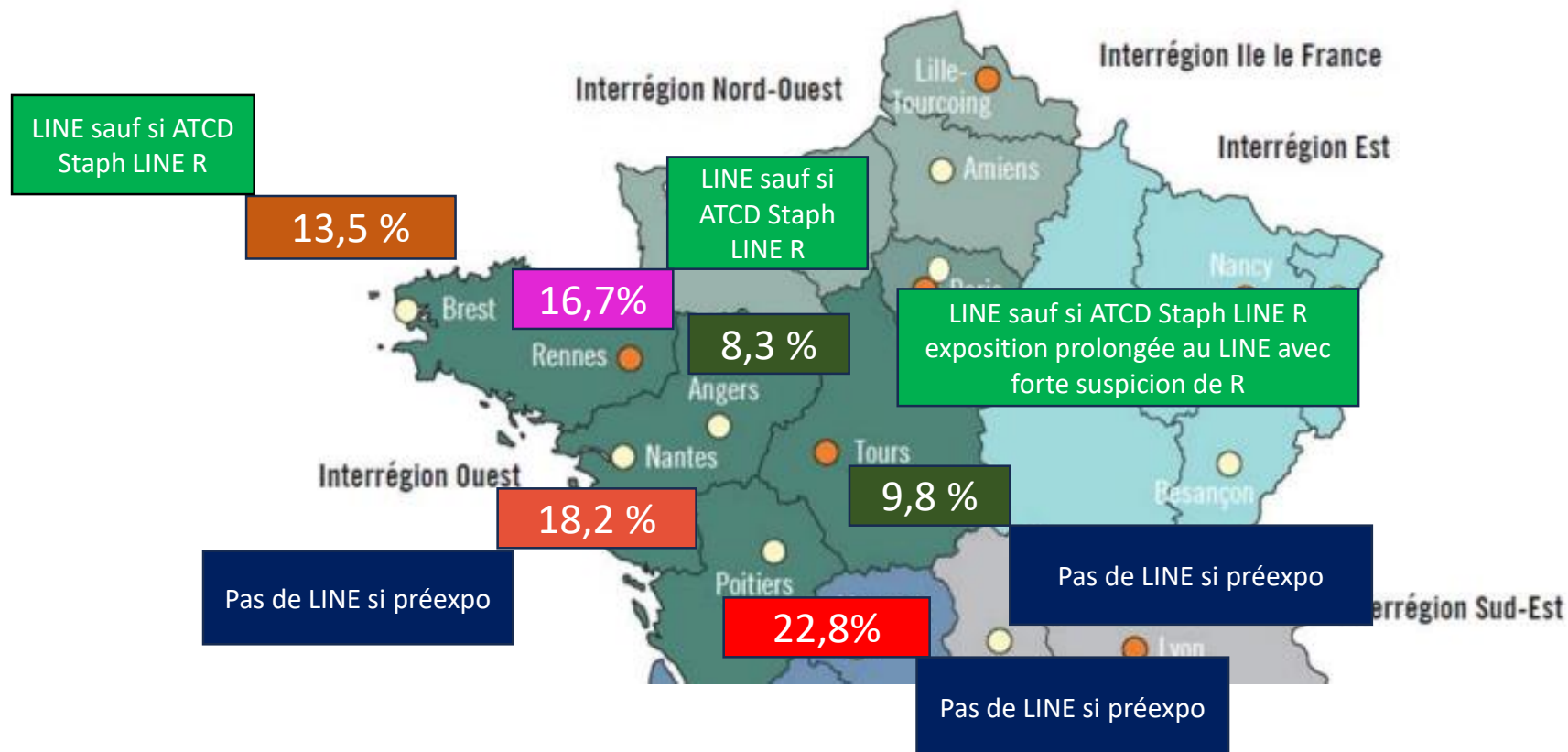


AUGMENTIN 2g x3/j IV dans l'attente des prélèvements per opératoires

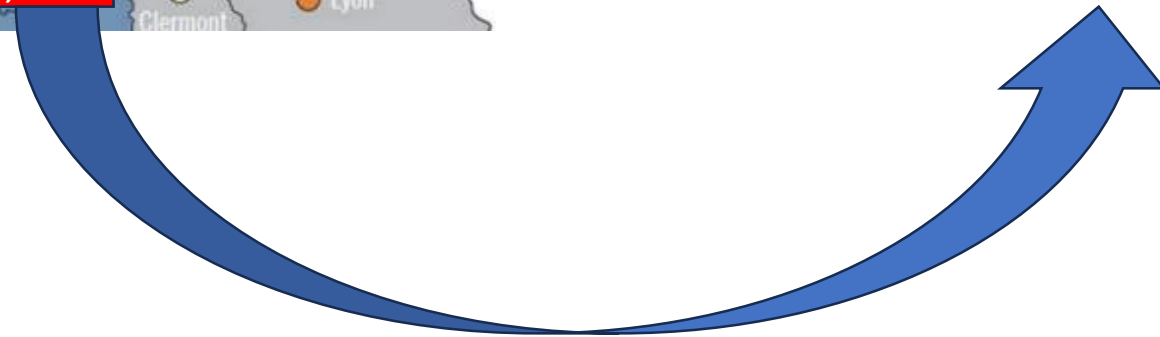
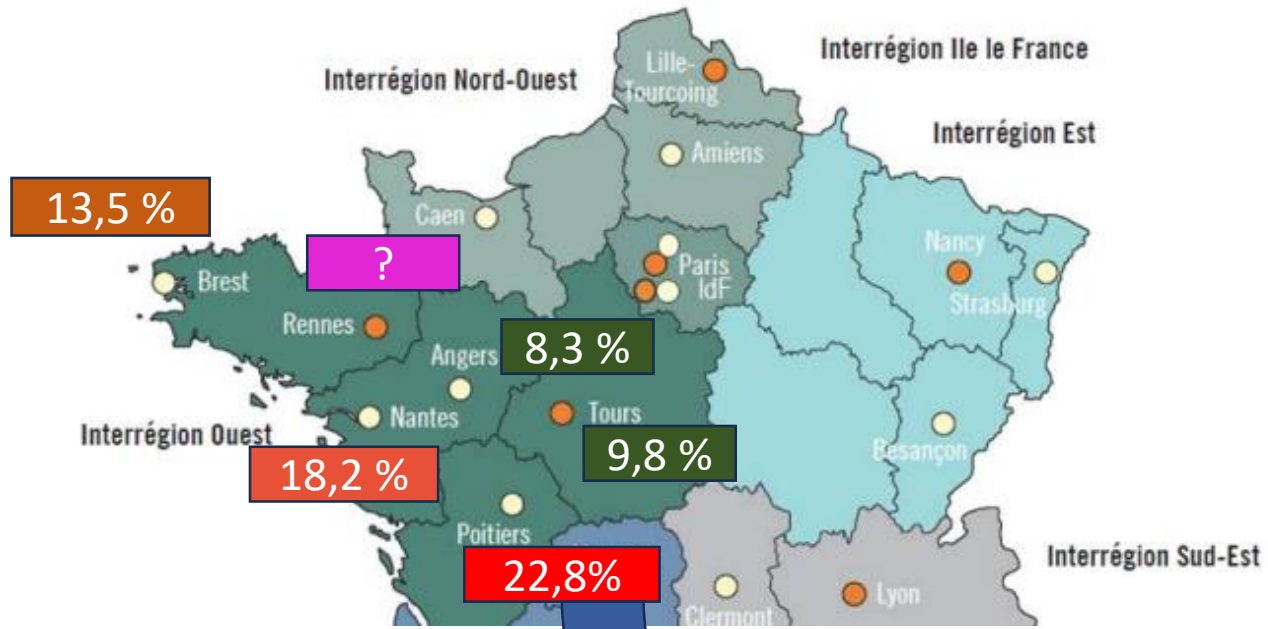
NE PLUS UTILISER LE LINEZOLIDE EN CAS DE PREEXPOSITION ?

NE PLUS UTILISER LE LINEZOLIDE EN CAS DE PREEXPOSITION ?

Pratiques actuelles

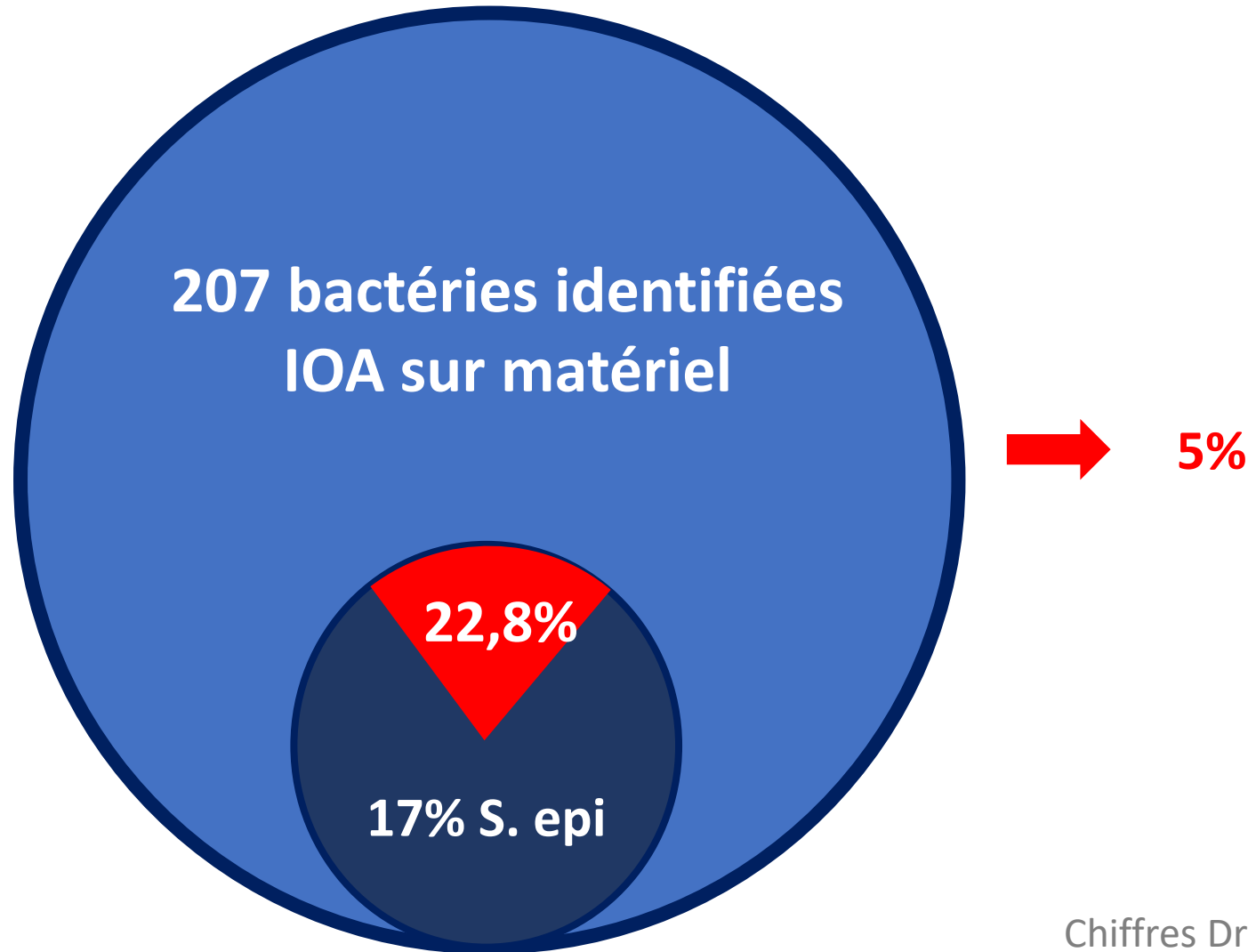


LA MORT DU LINE EN PROBABILISTE ??????



LA MORT DU LINE EN PROBABILISTE ??????

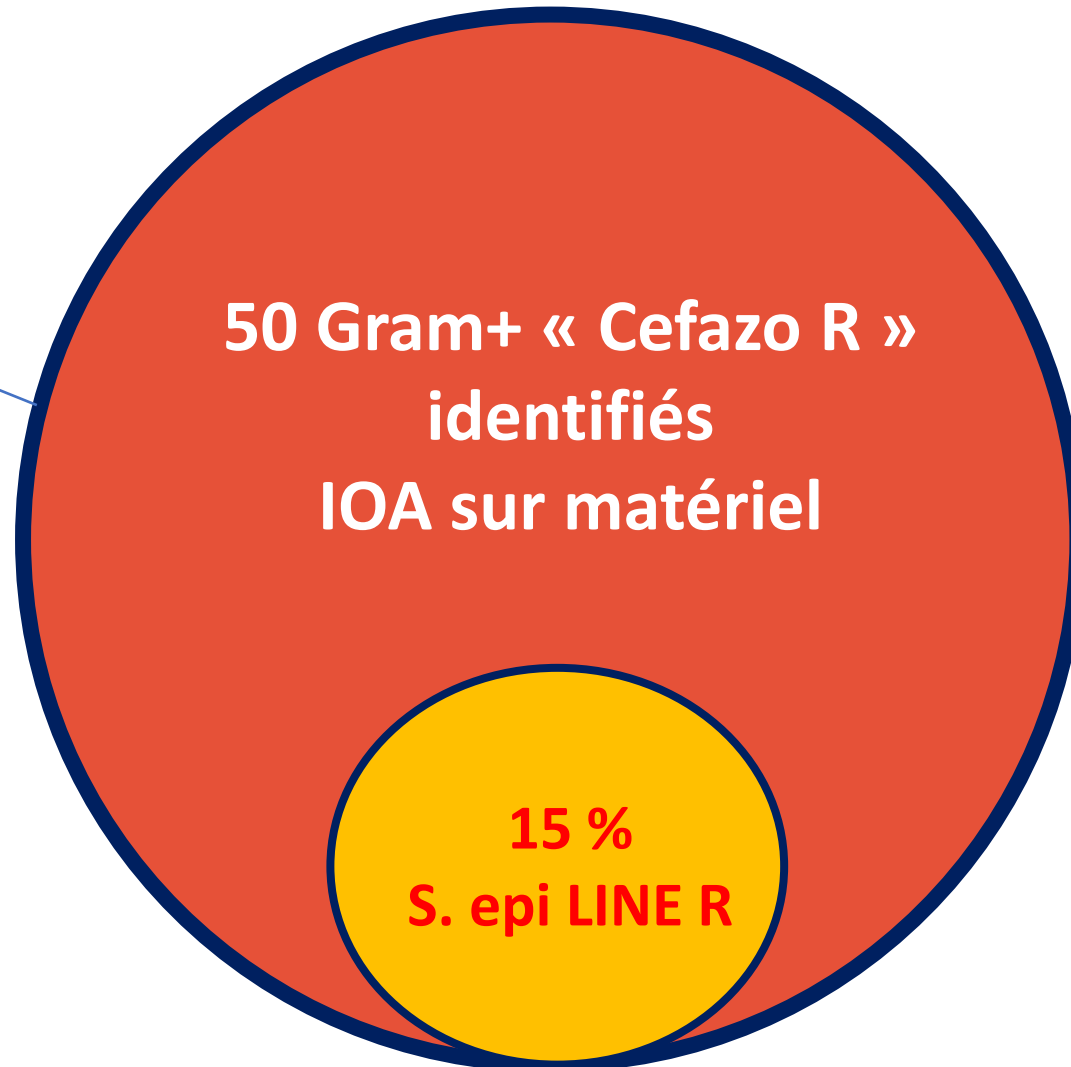
2024 à POITIERS



LA MORT DU LINE EN PROBABILISTE ??????

2024 à POITIERS

1 E.faecium
17 Coryne et Bacillus
2 SARM
24 SERM
5 SCN autres



**15% de risque
d'inefficacite du
LINE dans le la
couverture des
GRAM+ Méti R**

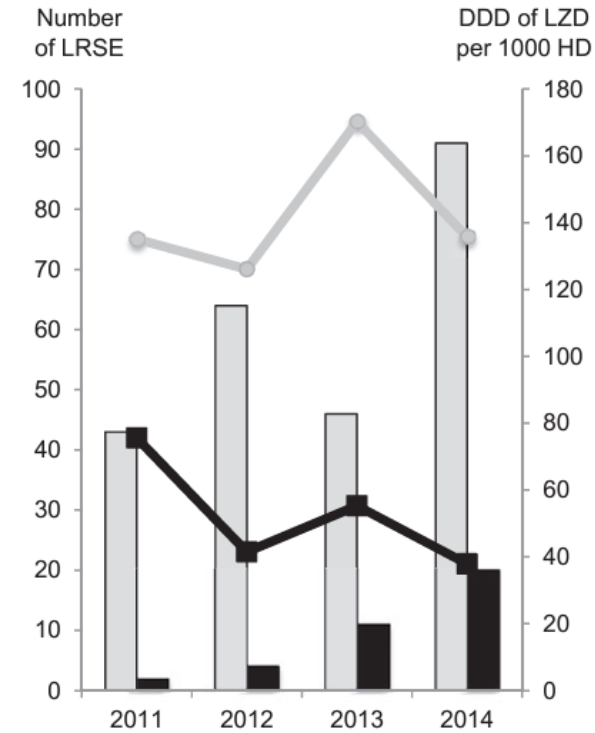
DIMINUTION DU VOLUME DE LINEZOLIDE ?

Rétrospective
2010-2013
Bicêtre
121 patients

Long-lasting successful dissemination of resistance to oxazolidinones in MDR *Staphylococcus epidermidis* clinical isolates in a tertiary care hospital in France

Laurent Dortet^{1-4**†}, Philippe Glaser^{4,5†}, Najiby Kassis-Chikhani⁶, Delphine Girlich²⁻⁴, Philippe Ichai⁷,
Marc Boudon⁷, Didier Samuel⁷, Elodie Creton²⁻⁴, Dilek Imanci⁸, Rémy Bonnin²⁻⁴, Nicolas Fortineau¹⁻⁴ and
Thierry Naas¹⁻⁴

¹Department of Bacteriology-Parasitology-Hygiene, Bicêtre Hospital, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Le Kremlin-Bicêtre,



Number of LRSE:

■ PB hospital

■ B hospital

DDD of LZD/1000 HD:

● PB hospital

■ B hospital

PAR QUOI ON REMPLACE ?



Protocole d'antibiothérapie empirique pour reprise de prothèse infectée sans documentation préalable

Antibiothérapie alternative

Le linézolide peut être éventuellement remplacé par

- **Vancomycine**, 15 mg/kg sur 1 h, puis 30 mg/kg/24 h en perfusion continue, pour obtenir des concentrations plasmatiques entre 20 et 30 mg/L
 - Adaptation à la fonction rénale
 - Coût journalier : 4,28€ pour 2g
 - Dosage à partir de J3, objectif de 30 à 40 mg/L
- Ou la Daptomycine, 10 mg/kg/j en une fois sur 30 min
 - Adaptation à la fonction rénale en cas de clearance < 20 ml/min : 10 mg/kg/48 h
 - Coût journalier : 200 € pour 500 mg



PAR QUOI ON REMPLACE ?



2024

Q96 : L'association vancomycine- β lactamine (pipéracilline/tazobactam ou ceftriaxone) ne devrait plus être proposée en antibiothérapie **probabiliste du fait de la toxicité rénale de l'association.**

Proposition appropriée (médiane = 7)

PAR QUOI ON REMPLACE ?



Protocole d'antibiothérapie empirique pour reprise de prothèse infectée sans documentation préalable

Antibiothérapie alternative

Le linézolide peut être éventuellement remplacé par

- Vancomycine, 15 mg/kg sur 1 h, puis 30 mg/kg/24 h en perfusion continue, pour obtenir des concentrations plasmatiques entre 20 et 30 mg/L
 - Adaptation à la fonction rénale
 - Coût journalier : 4,28€ pour 2g
 - Dosage à partir de J3, objectif de 30 à 40 mg/L
- Ou la **Daptomycine**, 10 mg/kg/j en une fois sur 30 min
 - Adaptation à la fonction rénale en cas de clearance < 20 ml/min : 10 mg/kg/48 h
 - Coût journalier : 200 € pour 500 mg



EXEMPLE DE LA STRATEGIE LILLOISE

PROTOCOLE D'ANTIBIOTHERAPIE

HEBERGEMENT SEPTIQUE
CLINIQUE D'ORTHOPEDIE-TRAUMATOLOGIE
CHU LILLE



Xpert® MRSA NxG

Tests de surveillance active du SARM en 70 minutes environ

- Test résistance à la Méricilline
- Ecouvillonnage des implants lavés ou changés
- Résultat en 70 minutes
- Simplification du traitement antibiotique après 2h si pas de MétiR

✕ AVEC MATERIEL (pas de mecOS si antécédent de SRM)

- couverture combinée anti-gram positif + anti-gram négatif par ceftobiprole en attendant les résultats du protocole mecOS
 - Si résultat du mecOS négatif, le ceftobiprole sera remplacé par le céfépime* en attendant les résultats de la culture
 - Si résultat du mecOS positif arrêt du ceftobiprole sera remplacé par l'association céfépime + daptomycine en attendant les résultats de la culture
 - ± anti-anaérobie (métronidazole si la bêta-lactamine ne couvre pas ces bactéries)



Evaluation of rapid *mecA* gene detection versus standard culture in staphylococcal chronic prosthetic joint infections ☆☆☆

Marie Titécat^a, Caroline Loïez^{a,b,*}, Eric Senneville^{b,c,d}, Frédéric Wallet^{a,b}, Hervé Dezèque^{b,d,e}, Laurence Legout^{b,c,d}, Henri Migaud^{b,d,e}, René J. Courcol^{a,b}

^a Institute of Microbiology, University Hospital Center, Lille, France

^b University of Lille Nord de France, Lille, France

^c Infectious Diseases Department, Dron Hospital, Tourcoing, France

^d Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires Complexes Nord-Ouest (CRIOAC-NO) Lille-Tourcoing, France

^e Department of Orthopedic Surgery, University Hospital Center, Lille, France

2012-2015
340 Prothèses

Prothèses OA	Sensibilit é	Spécificité	VPP	VPN
Valeurs (%)	77,3	94,2	64,1	96,8

CEFTOBIPROLE ?

Duployez et al. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* (2020) 19:9
<https://doi.org/10.1186/s12941-020-00351-5>

Annals of Clinical Microbiology
and Antimicrobials

RESEARCH

Open Access

Ceftobiprole: a potential empirical
post-operative monotherapy in prosthetic joint
infections



2020

Table 2 Pathogens isolated from intraoperative samples of PJI in 106 patients and their susceptibility profile to the antimicrobial therapy evaluated

Microorganism	Number of strains (% of the total)	Ceftobiprole: resistant strains	Vancomycine + cefepime: resistant strains	Vancomycine + 3rd generation cephalosporin: resistant strains	Vancomycine + piperacillin-tazobactam: resistant strains
Gram-positive cocci	111 (74.0)	1	0	0	0
Staphylococci	79 (52.7)	–	–	–	–
<i>Staphylococcus aureus</i>	30 (20.0)	–	–	–	–
MSSA	28 (18.7)	–	–	–	–
MRSA	2 (1.3)	–	–	–	–
CoNS	49 (32.7)	–	–	–	–
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	30 (20.0)	–	–	–	–
<i>Staphylococcus capitis</i>	7 (4.7)	–	–	–	–
<i>Staphylococcus caprae</i>	4 (2.7)	–	–	–	–
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	1 (0.7)	–	–	–	–
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	4 (2.7)	–	–	–	–
<i>Staphylococcus pettenkoferi</i>	2 (1.3)	–	–	–	–
<i>Staphylococcus warneri</i>	1 (0.7)	–	–	–	–
Streptococcus spp.	20 (13.3)	–	–	–	–
<i>Streptococcus adiacens</i>	1 (0.7)	–	–	–	–
<i>Streptococcus anginosus</i>	1 (0.7)	–	–	–	–
<i>Streptococcus agalactiae</i>	6 (4.0)	–	–	–	–
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	3 (2.0)	–	–	–	–
Total number of strains	150 (100)	10	8	11	6

CEFTOBIPROLE ?

Emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* resistant to linezolid: activity of ceftaroline versus ceftobiprole in a French University Hospital

Pascale Bémer¹, Arthur Aubry², Eve Tessier², Louise Ruffier d'Epenoux², Karim Lakhal³, Thierry Lepoivre³, David Boutoille⁴, Colin Deschanvres⁴, Raphaël Lecomte⁴, Dominique Navas⁵, Aurélie Guillouzouic², Stéphane Corvec⁶



2022

168 souches
S. epi LINE R

Site of infections	N	Ceftaroline MIC (mg/L)														MIC90 (mg/L)							
		≤0.016	0.02	0.03	0.05	0.06	0.09	0.13	0.19	0.25	0.38	0.5	0.75	1	1.5	2	3	4	6	2016	2017	2018	2019
Bacteraemia	57				1	1	5	2	3	3	12	19	3	7	1				0.5	0.75	0.5	0.75	1
Catheter-related infections	16			1			1				3	5	2	3	1								
Respiratory-tract infections	19	2		1			1		1		6	5	3										
Deep infections	30			1			2		1	1	2	6	6	8	3								
Bone and joint infections	16						1	1			3	6	3	2									

Site of infections	N	Ceftobiprole MIC (mg/L)														MIC90 (mg/L)									
		≤0.016	0.02	0.03	0.05	0.06	0.09	0.13	0.19	0.25	0.38	0.5	0.75	1	1.5	2	3	4	6	2016	2017	2018	2019	2020	
Bacteraemia	43	1				1					5	4		1	1	5	12	9	3	1	2	3	3	3	4
Catheter-related infections	15				1								2			1	1	5	2	1	1				
Respiratory-tract infections	16		1						2			2		2	3	2	2		2						
Deep infections	22						1		1	2	1			1	2	2	1	5	5	1					
Bone and joint infections	15									1		1		1		3	8	1							

MIC90 of ceftaroline, ≤ 1 mg/L over the 5 years, is still susceptible according to CASFM/EUCAST, with **1.4% of resistant LRSE strains**

MIC90 of ceftobiprole, equal to 3 mg/L, or even 4 mg/L in 2020 with **31.5% of resistant LRSE strains.**

Figure 1. Evolution of linezolid-resistant *Staphylococcus epidermidis* (LRSE) strains, linezolid consumption and susceptibility to ceftaroline and ceftobiprole from 2016 to 2020. (a) Number of infections due to LRSE by site (b) Number of infections due to LRSE by hospitalisation units. ICUs : Intensive Care Units. (c) Linezolid consumption (defined daily dose per 1000 patient days) by hospitalisation units (d) MICs distribution and MIC90 of ceftaroline and ceftobiprole for LRSE by site of infection. Grey bars represent the breakpoints according to EUCAST guidelines for *Staphylococcus aureus*.



Pas à Poitiers dans le contexte actuel d'épidémie de LRSE

CONCLUSION

Taux de résistance au LINEZOLIDE des *S. epidermidis* inquiétant (+ 20% en 15 ans à Poitiers)

Souches multirésistantes « difficult to treat ». Plus d'échecs.

Pré-exposition au LINEZOLIDE quasi systématique

Leviers d'action :

- Cibler les indications de l'antibiothérapie large spectre (matériel)
- Choisir une alternative en cas de préexposition préalable. DAPTO ?
- Arrêt en probabiliste à Poitiers ?
- Protocole Lillois?
- Regarder la consommation globale de LINEZOLIDE au sein de nos CHU.

Travail collaboratif ?

MERCI DE VOTRE ATTENTION

Dr Diama NDIAYE
Service Maladies Infectieuses
CHU POITIERS