



Les infections ostéo-articulaires à Staphylocoques

Pierre Abgueguen

Maladies Infectieuses et Tropicales

15 octobre 2013

Pourquoi le staphylocoque ?

- Le staphylocoque est la bactérie la plus fréquemment rencontrée dans les infections osseuses
- Infection sur prothèse
 - Staph coag nég 30 à 43 %
 - Staph aureus 12 à 23 %
- Infection sur matériel d'ostéosynthèse
 - Staph coag nég 22 %
 - Staph aureus 30 %
- Arthrite septique
 - Staph coag nég < 10 %
 - Staph aureus > 50 %
- Spondylodiscite
 - Pas de germe identifié dans 1/3 des cas
 - 25% staph et 21% tuberculose

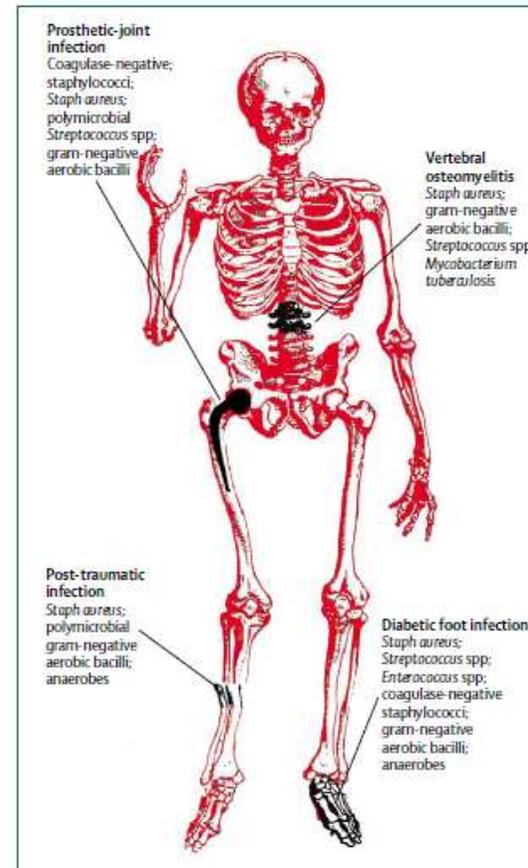
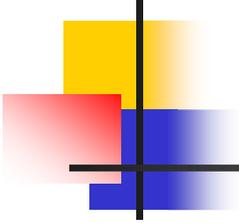


Figure 2: Microbiology in various types of osteomyelitis
Microorganisms are ranked from high to low prevalence or relative epidemiological importance.

Osteomyelitis.

Lew DP, Waldvogel FA.

Lancet. 2004 Jul 24-30;364(9431):369-79. Review.



SASM - SARM - Staphylocoques coagulase -

- **SASM**

- *Staphylococcus aureus* (doré) méthicilline sensible
- Germe d'origine cutanée - muqueux

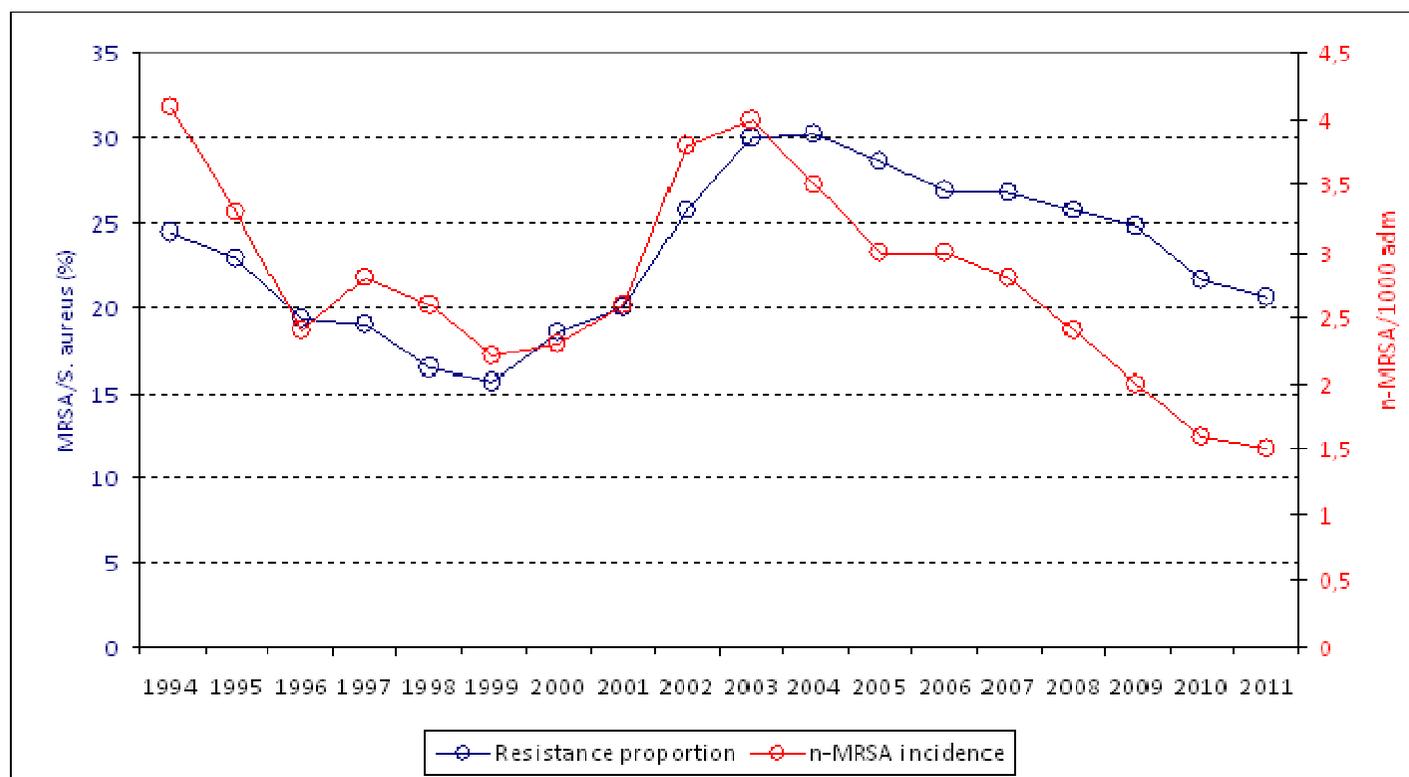
- **SARM**

- *Staphylococcus aureus* (doré) méthicilline résistant
- Généralement d'origine nosocomial
- Incidence en diminution constante depuis 10 ans

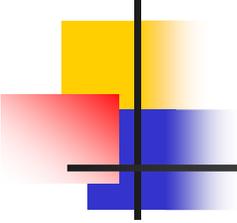
- **Staphylocoques coagulase négative**

- *S. epidermidis* (blanc), *S. auricularis*, *S. capitis*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. lugdunensis*, *S. saccharolyticus*, *S. Schleiferi*, *S. simulans*, *S. warneri*, *S. cohnii*, *S. saprophyticus*, *S. xylosus*...
- Virulence généralement moindre

Evolution du SARM sur les 20 dernières années



Institut Scientifique de Santé Publique -
Santé publique et surveillance
Infections liées aux soins (NSIH)

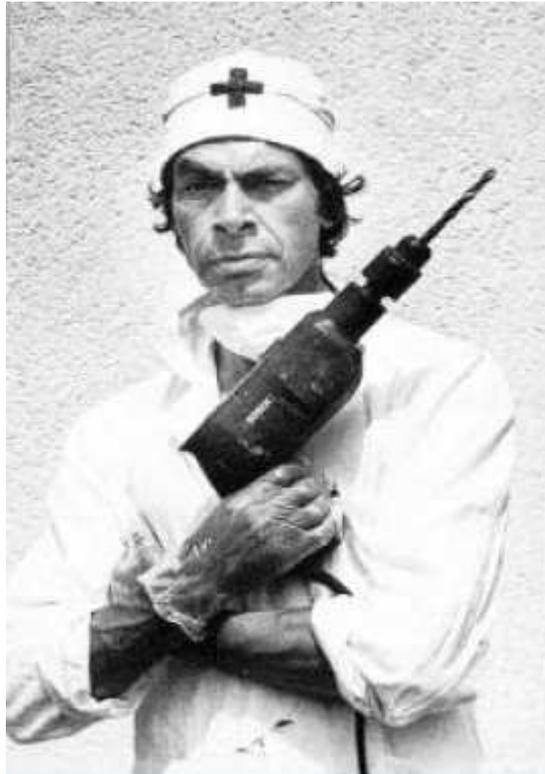


Il faut distinguer

- **Les infections permettant le plus souvent une prise en charge médicale simple**
 - Arthrites aiguës
 - Spondylodiscites

- **Les infections plus complexes nécessitant une prise en charge médico-chirurgicale**
 - Infections sur prothèse articulaire
 - Ostéites chroniques...

Le trépied classique

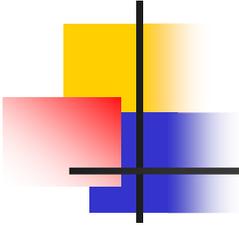


- Le microbiologiste assure le diagnostic bactériologique
- Le chirurgien assure l'intervention chirurgicale souvent indispensable pour réduire l'inoculum
- L'infectiologue met en place une antibiothérapie adaptée et assure la surveillance

Le choix des antibiotiques

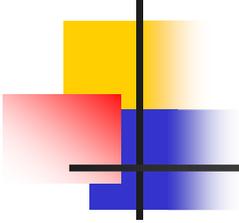


- « Le secret de la potion magique ne peut se transmettre que de bouche de druide à oreille de druide et ne peut servir à l'attaque ».



Quelques grands principes

1. **La diffusion**
2. **La voie veineuse**
3. **Toujours en association**
4. **La surveillance clinique et biologique est très différente selon les antibiotiques**

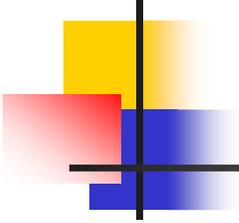


Quelques grands principes

1. La diffusion

- Elle est souvent médiocre dans l'os
- Les concentrations osseuses sont de 10-30% pour la plupart des antibiotiques
- Concentrations os $> 30\%$ pour certaines molécules
 - Fluoroquinolones
 - Clindamycine
 - Acide fusidique
 - Rifampicine
 - Cyclines
 - Vancomycine IVSE

Spellberg B, Lipsky BA. Systemic antibiotic therapy for chronic osteomyelitis in adults. Clin Infect Dis. 2012 Feb 1;54(3):393-407.



Quelques grands principes

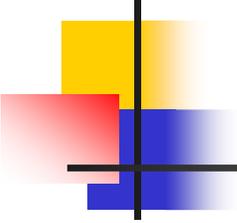
2. La voie veineuse

- Elle est avant tout proposée pour les antibiotiques dont la disponibilité n'est pas très bonne par voie orale
 - Les bêtalactamines
 - Les glycopeptides (vancomycine et téicoplanine) ou la voie orale n'est pas possible
- Nécessaire surtout quand l'infection osseuse s'associe à des hémocultures positives (septicémie)

Voie veineuse prolongée



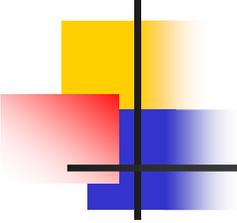
- Administration par cathéter central, chambre implantable ou PICC line
- Antibiothérapie ambulatoire à domicile
 - Intérêt de la perfusion continue
 - Diffuseurs



Quelques grands principes

3. Très souvent en association

- Le traitement d'une infection ostéoarticulaire à staphylocoque doit toujours être une association de 2 antibiotiques et ce jusqu'à la fin du traitement, en dehors de quelques situations où cela est impossible
- Recherche de synergie entre 2 antibiotiques
- Éviter la sélection de mutants résistants



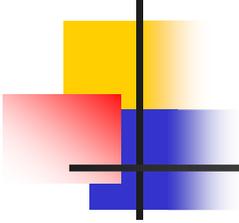
Quelques grands principes

4. Surveillance clinique et biologique

- Nécessité de connaître les effets indésirables des antibiotiques

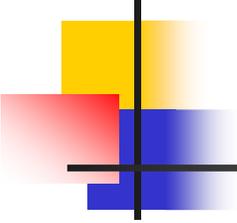
Exemples

- Linézolide : anémie et neuropathies périphériques
- Cloxacilline : néphrite interstitielle aiguë
- Rifampicine : hépatites et thrombopénie
- Daptomycine : myolyse



Dosage des antibiotiques

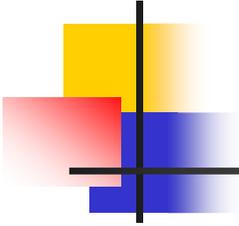
- **Indispensable pour les aminosides et les glycopeptides (faible index thérapeutique)**
 - Pour les aminosides, uniquement si traitement > 3 jours – dosage de la vallée
 - Pour les glycopeptides
 - Vancomycine IVSE à n'importe quel moment
Valeurs recommandées 30-40 mg/l
A faire à la 72ième heure puis toutes les 48h puis
1x/sem
 - Téricoplanine une injection/jour donc dosage vallée



La rifampicine - toujours

- A chaque fois que cela est possible, la deuxième molécule doit être la **RIFAMPICINE**
- Par voie orale dès que possible
- Posologie
 - En Europe : 20 mg/kg/jour
 - Anglo saxons : 10 mg/kg/jour
- Mauvaise tolérance digestive
- Surveillance J7, J15, J30 puis 1x/mois

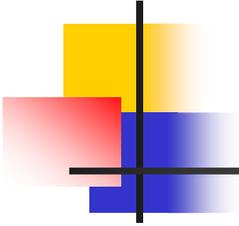
Van der Auwera P, Klastersky J, Thys JP, Meunier-Carpentier F, Legrand JC. Double-blind, placebo-controlled study of oxacillin combined with rifampin in the treatment of staphylococcal infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28:467-72.



En monothérapie - Jamais

- La rifampicine
- La clindamycine
- La fosfomycine
- Les fluoroquinolones
- L'acide fusidique
- La daptomycine
- Le linézolide

Tous ces antibiotiques ont la caractéristique de sélectionner très rapidement des mutants résistants naturellement présents dans l'inoculum initial



Le Staphylocoque oxacilline-sensible

**Antibiothérapie initiale IV
(de 8 à 15 jours)**

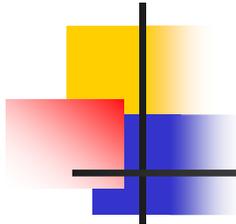
**oxacilline+gentamicine
puis oxacilline+rifampicine**

si allergie

**Vancomycine+gentamicine
puis vancomycine+rifampicine**

Relais oral

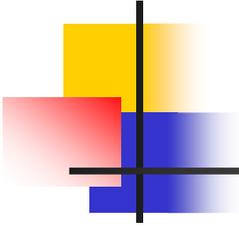
**Lévofloxacine+rifampicine
Ou
Acide fusidique+rifampicine
Ou
Clindamycine+rifampicine
Ou
Bactrim+rifampicine**



Le SARM et Staph coag - méthi R

Antibiotiques restant fréquemment actifs contre SAMR

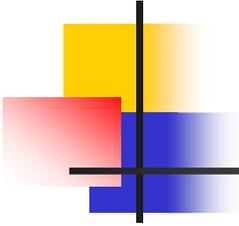
Voie parentérale	Voie orale	% de résistance
Vancomycine		<2
Teicoplanine		<2
Daptomycine		<1
Linézolide	Linézolide	<1
Tigécycline		
Triméthoprime-sulfaméthoxazole	Triméthoprime-sulfaméthoxazole	<5
Clindamycine	Clindamycine	40-60
Fosfomycine (en association)		<1
Gentamycine (en association)		<10
	Pristinamycine	<1
	Acide fusidique (en association)	<10



Le SARM et Staph coag - méthi R

La VANCOMYCINE

- **Pilier traitement infections staphylocoques oxacilline-résistants**
- **Utilisation en perfusion continue qui est indispensable**
- **Nécessité de surveiller les concentrations sériques (ni pic ni vallée)**
- **Concentration sérique élevée (30-35 mg/l)**
- **Association à un autre antibiotique actif**
- **Bonne tolérance si surveillance (1-2 fois/sem)**



La vancomycine

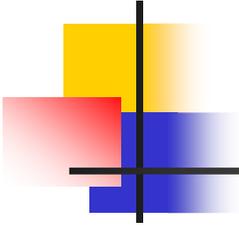
AVANTAGES 😊

- Traitement de référence des infections graves à SAMR
- Bonne diffusion dans les séreuses: plèvre, péricarde, péritoine
- Utilisation possible chez femme enceinte et enfant
- Utilisation possible en monothérapie et bithérapie (aminoside, rifampicine)
- Faible coût

INCONVENIENTS 😞

- Emergences de résistances: moindre efficacité si CMI > 1 mg/L
- Usage uniquement parentéral
- Adaptation chez Insuffisant rénal et insuffisant hépatique
- Surveillance des taux plasmatiques
- Bactéricidie lente
- Mauvaise diffusion dans LCR en l'absence d'inflammation, dans surfactant alvéolaire

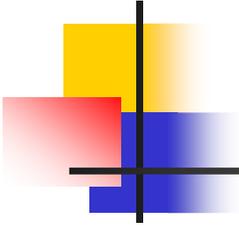
Coût : 3,66 €/j + dosage



Le SARM et Staph coag - méthi R

La TEICOPLANINE

- C'est aussi un glycopeptide et donc aussi un pilier traitement infections staphylocoques oxacilline-résistants
- Utilisation possible par voie intraveineuse mais aussi par voie intramusculaire et voie sous cutanée
- Nécessité de surveiller les concentrations sériques à la vallée
- Concentration sérique élevée (30-35 mg/l méthode FPIA)
- Association à un autre antibiotique actif
- Bonne tolérance si surveillance (1-2 fois/sem)



La téicoplanine (Targocid[®])

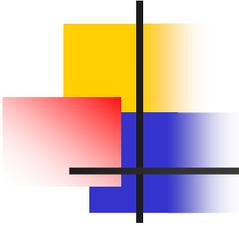
AVANTAGES 😊

- Traitement de référence des infections graves à SAMR
- Bonne diffusion dans les séreuses: plèvre, péricarde, péritoine
- Utilisation possible en monothérapie et bithérapie (aminoside, rifampicine)
- Voie intramusculaire et sous cutanée possible
- Un peu moins d'insuffisances rénales que la vancomycine

INCONVENIENTS 😞

- Emergences de résistances: moindre efficacité si CMI > 1 mg/L
- Adaptation chez Insuffisant rénal et insuffisant hépatique
- Surveillance des taux plasmatiques
- Bactéricidie lente
- Mauvaise diffusion dans LCR en l'absence d'inflammation, dans surfactant alvéolaire
- Coût plus élevé

Coût : 60,69 €/j + dosage



Le linézolide (Zyvoxid®)

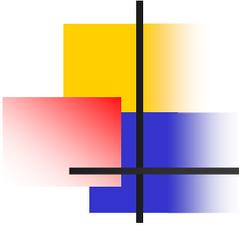
AVANTAGES 😊

- Voie orale et voie veineuse
- Aucun ajustement posologique selon la fonction rénale et hépatique
- Bonne diffusion dans le poumon, LCR et l'os

INCONVENIENTS 😞

- Durée < 28j
- Surveillance NFS 1X/semaine si durée >10-14j
- Surveillance des lactates
- Interactions médicamenteuses:
 - CI: IMAO, IRS, Triptans, sympathomimétiques, vasopresseurs, dopaminergiques
 - rifampicine, warfarine,
- Bactériostatique

Coût : voie veineuse : 130€/j ; voie orale : 122€/j



La daptomycine (Cubicin®)

AVANTAGES 😊

- Bactéricidie rapide
- Action sur les bactéries en phase stationnaire et en phase de croissance
- Action sur le biofilm +++
- 1 administration par jour
- Adaptation seulement si IR sévère: 1 dose / 48h

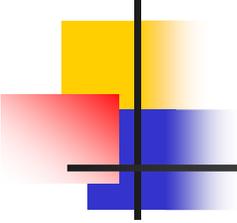
Gallagher JC, Huntington JA, Culshaw D et al. *Daptomycin Therapy for Osteomyelitis: A Retrospective Study.* *BMC Infect Dis*, 2012;12:133.

Coût : 216,85€/j

INCONVENIENTS 😞

- Durée < 28j
- Adaptation si IR sévère
- Surveillance et dosage hebdomadaire des CPK
- Inactivation par le surfactant pulmonaire
- A 6 mg/kg/j en monothérapie, risque d'émergence de mutants avec CMI plus élevées
- Nécessité d'augmenter les doses à 8-10 mg/kg/j
- Nécessité d'utiliser en association

	Vancomycine	Teicoplanine TARGOCID	Daptomycine CUBICIN	Linézolide ZYVOXID
Administration	IV	IV, IM	IV	IV, p.o.
Bactéricidie	Lente 48h	Lente 48h	rapide	Bactériostatique rapide
Association	aminosides, rifampicine, fosfomycine		Gentamycine, rifampicine	antago: vanco
Diffusion tissus	+	++	++ (sauf poumon)	++
Adaptation	++	++	+	-
Intérêt	1 ère intention		Si IR, allergie, CMI glycopeptides élevée	Infection pulmonaire si IR, CMI glycopeptides élevée, infection LCR
Toxicité	Néphrotoxique, ototoxique		myotoxique	hématotoxique
Résistance	VRSA, h-GISA	GISA, SCN	-	-
T1/2	3-9h	70-100h	9h	5-7 h
LPP	10-55%	90-95%	98%	31%
Coût	3,66 €/j + dosage	60,69 €/j + dosage	216,85€/j	IV:130€/j ; p.o.:122€/j



Conclusion



- There is not secret ingredient
- To make something special you just have to believe it's special.