DIU Infections ostéo-articulaires
Séminaire Bordeaux
Jeudi 11 et vendredi 12 mai 2023

Actualités en microbiologie : diagnostic et antibiorésistance

Pr Véronique Dubois
Laboratoire de Bactériologie Pellegrin
UMR 5234 Université Bordeaux

Diagnostic des IOA

BIOLOGIE

HISTOLOGIE

IMAGERIE

CLINIQUE

BACTERIOLOGIE

Rôle dans le diagnostic de certitude +++

Adaptation du TTT

Important mais difficile :

contamination
pousse lente/difficile
faible quantité
plurimicrobiens
biofilms/intracellulaires

Les prélèvements

- Prélèvements **précieux**
- Condition d'**aseptie** chirurgicale / sous PSMII
- **Avant antibiothérapie** ou après arrêt prolongé

  15 j mini par rapport à un traitement anti-infectieux

  3 sem FQ, macrolides, aminosides

  1 mois pour la rifampicine

- Multiplication des prélèvements **+++**
- Acheminement **rapide**, **TA** (dans les 2h)
- Informations cliniques, nom du préleveur, date et heure du prélèvement, nature de l'échantillon

Les prélèvements de ponction

- → **Infection aiguë : URGENCE**
- → Ponction de liquide articulaire ou liquide de lavage
- → Radioguidée ou non (arthroscanner)

Flacon stérile : examen direct, culture

Flacons d'hémoculture : aérobie et anaérobie

Tube ou seringue hépariné ou citraté pour cytologie

+/- tube EDTA pour PCR

Les prélèvements per-opératoires

Ecouvillonnage fistule ou prélèvement superficiel

➡ A PROSCRIRE !!!

Si est réalisé : attention à l'interprétation (colonisation bactérienne +++)

Place des prélèvements superficiels

Il n'y a aucun intérêt à réaliser un prélèvement superficiel dont le résultat est par ailleurs difficilement interprétable (existence de faux positifs, faux négatifs, faibles valeurs prédictives) et risque d'entraîner une prise en charge inadaptée.

Recommandation 7

AE	Il est recommandé de ne pas réaliser de prélèvement superficiel. Si le prélèvement superficiel a déjà été réalisé, il est recommandé de ne pas tenir compte de son résultat pour le diagnostic et le traitement.

Recommandations HAS, 2014, Infections récentes PTH et PTG

Les prélèvements per-opératoires

- **biopsies tissulaires/os, LA, pus, (liq de drainage : post-op)**
- **séquestres, interfaces, …**
- **petit matériel : vis, clou… ou prothèse**
- **Plusieurs échantillons : 5**
- **<u>Où ?</u>** - sites suspects (chirurgien)
- sites multiples : à chaque plan et chaque interface

Flacons stériles

Avec billes
Pour BROYAGE

Avec sérum physiologique
Pour SONICATION
50hz 5 minutes

DeHaan A et al., 2013, J Arthroplasty

Les autres examens

- Hémocultures
- Bilan inflammatoire très évocateur en cas d'arthrite aiguë
- Infection sur prothèse ostéoarticulaire :
  NFS, CRP et VS normales n'excluent pas l'infection !!

- Recherche de mycobactéries
- Certaines sérologie dans un contexte évocateur :
  - Borréliose de Lyme
  - Brucellose
  - Mycoplasme
- PCR sur LA : maladie de Whipple

Intérêt de l'examen direct

➔ Liquide articulaire :

- Différencier l'infection des autres causes d'inflammation articulaire :
  goutte, chondrocalcinose (arthrite microcristalline), auto-immune -> recherche de cristaux
- Arthrite septique GB > 10 000/mm^3 et > 90%PNN

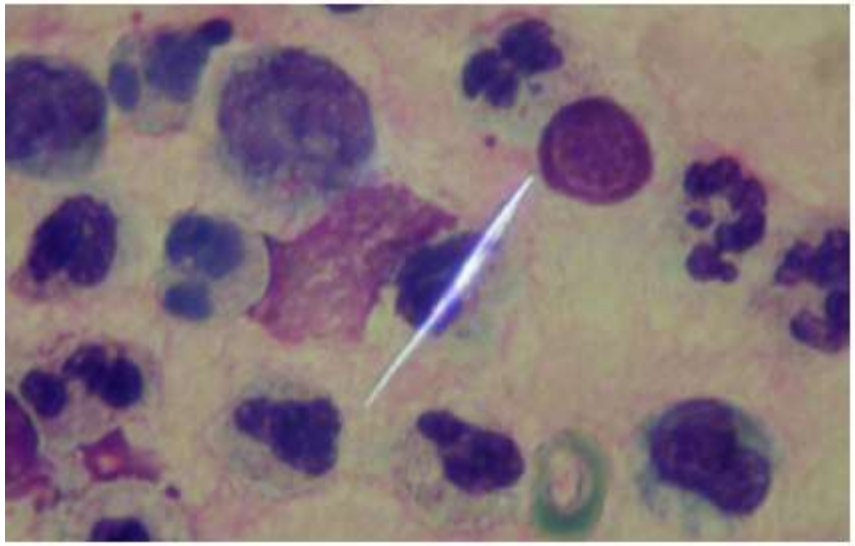
	Normal	Mécanique	Inflammatoire	Septique	Hémorragique
Aspect	transparent	transparent	opaque	opaque	sanguinolent
Couleur	claire	jaune	jaune opaque	jaune vert	rouge
Viscosité	haute	haute	basse	variable	variable
Leucocytes (/mm^3)	< 200	200-2000	2000-100 000	15 000-100 000	200-2000
Neutrophiles (%)	< 25	< 25	> 50	> 75	50-75
Protéines (g/l)	10-20	10-30	30-50	30-50	40-60
Glucose	normal	normal	< sang	< sang	normal
Culture	négative	négative	négative	souvent positive	négative

Pertuiset Rev. Prat 2007;57:985-90

- Inf chronique / prothèse : GB >1 700 et > 65% PNN

Trampuz *et al.* Am J Med 2004

Examen direct



Urate de sodium (goutte)

Pyrophosphate de calcium (chondrocalcinose)

Intérêt de l'examen direct

→ **Gram** : Bonne spécificité (99%) mais mauvaise sensibilité (6%)

→ **MGG** : pour formule si GB > 250/mm^3

Table 1. Previously published sensitivities and specificities for Gram stain as a diagnostic tool for infected total hip arthroplasty

Study	Year	Number of infected total hip arthroplasties	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Kraemer et al. [17]	1993	20	23	100
Athanasou et al. [1]	1995	16	25	100
Chimento et al. [8]	1996	11	0	0
Atkins et al. [2]	1998	41	12	98
Spangehl et al. [24]	1999	35	19	98
Della Valle et al. [11]	1999	68	15	99
Pandey et al. [21]	1999	79	21	100
Ko et al. [16]	2005	34	0	0
Ghanem et al. [13]	2009	150	31	100
Mont [current study]	2010	82	10	100

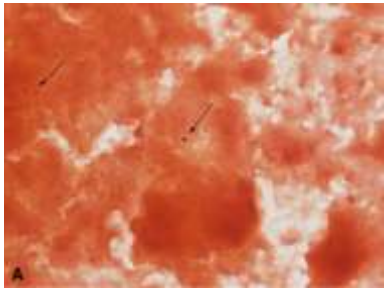
** Schinsky ME et al., 2008, J Bone Joint Surg Am*
*** Jonhson AJ et al., 2010, Clin Orthop Relat Res*
**** Oethinger M et al., 2011, Clin Orthop Relat Res*

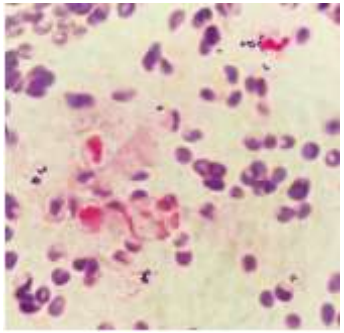
- Johnson AJ et al., 2010**

Sens 9,8% Spé 100%
VPN 62% VPP 100%

- Oethinger M et al., 2011***

Existence de faux positifs
Avant filtration : sens 23% spé 92%
Après filtration : sens 9% spé 99%



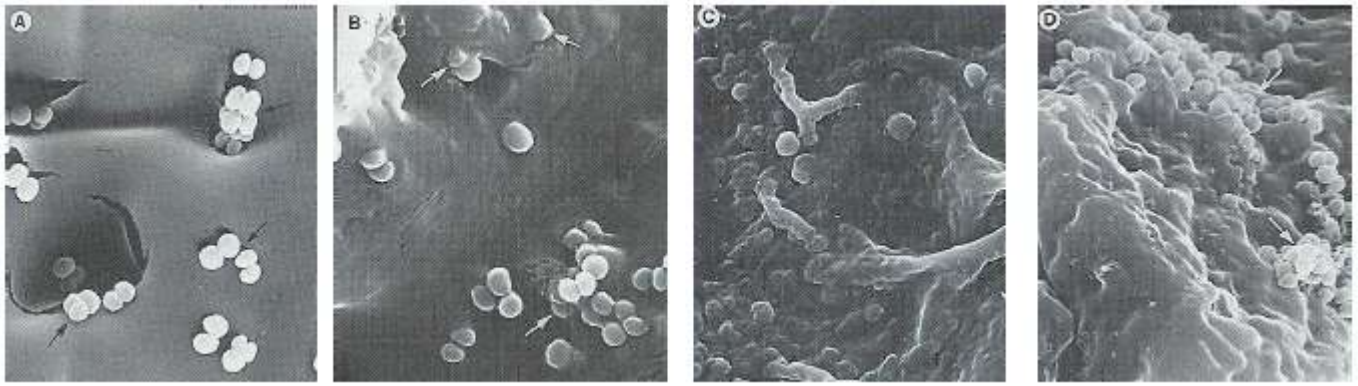


Mise en culture

➔ Quelles bactéries dans les IOA ?

› Diverses : aérobies/ anaérobies
croissance rapide ou lente
bactéries exigeantes ou non, non cultivables ou
milieux très spécifiques

› Conditions particulières : biofilm/intracellulaire
bactéries cachées, engluées et adhérentes
bactéries stressées
bactéries physiologiquement peu actives



Micro organismes responsables

TUE6-153-1 : Agents infectieux par entité clinique et selon le mode de contamination

Entité clinique	Mode de contamination		
	Infection communautaire		**Infection liée aux soins : infection du site opératoire**
	Voie hématogène	**Inoculation directe**	
Arthrite	Atteinte monoarticulaire *Staphylococcus aureus* (66 %) Streptocoques (20 %) Entérobactéries (10 %) Atteinte polyarticulaire *Staphylococcus aureus* *(Neisseria gonorrhoeae)*	Après morsure animale *Pasteurella multocida* Après plaie articulaire *Staphylococcus aureus* Bacilles Gram négatif	Infiltration ou intervention monoarticulaire Staphylocoques (coagulase négative ou *S. aureus*) *Cutibacterium acnes*
Spondylodiscite	*Staphylococcus aureus* (40 %) Streptocoques (20 %) Entérobactéries (10 %) Entérocoques (< 10 %) *Mycobacterium tuberculosis*		Staphylocoques coagulase négative *Cutibacterium acnes* Corynébactéries BGN
IOA sur prothèse articulaire	*Staphylococcus aureus* Streptocoques Entérobactéries		Staphylocoques (coagulase négative plus souvent que *Staphylococcus aureus*) Streptocoques Entérocoques Entérobactéries Infection polymicrobienne

ECN-2020 Pilly

Intérêt du broyage

- → Différents protocoles
- → Culture sur différents milieux
- ➡ **Amélioration détection bactéries (83,7%)**
- ➡ **Réduction du délai de pousse (49/77 48 h)**
- ➡ **Faible taux de contaminants (8,7%)**
- ➡ **Possibilité de congeler les broyats**

=> Libération des bactéries de la matrice osseuse, du biofilm

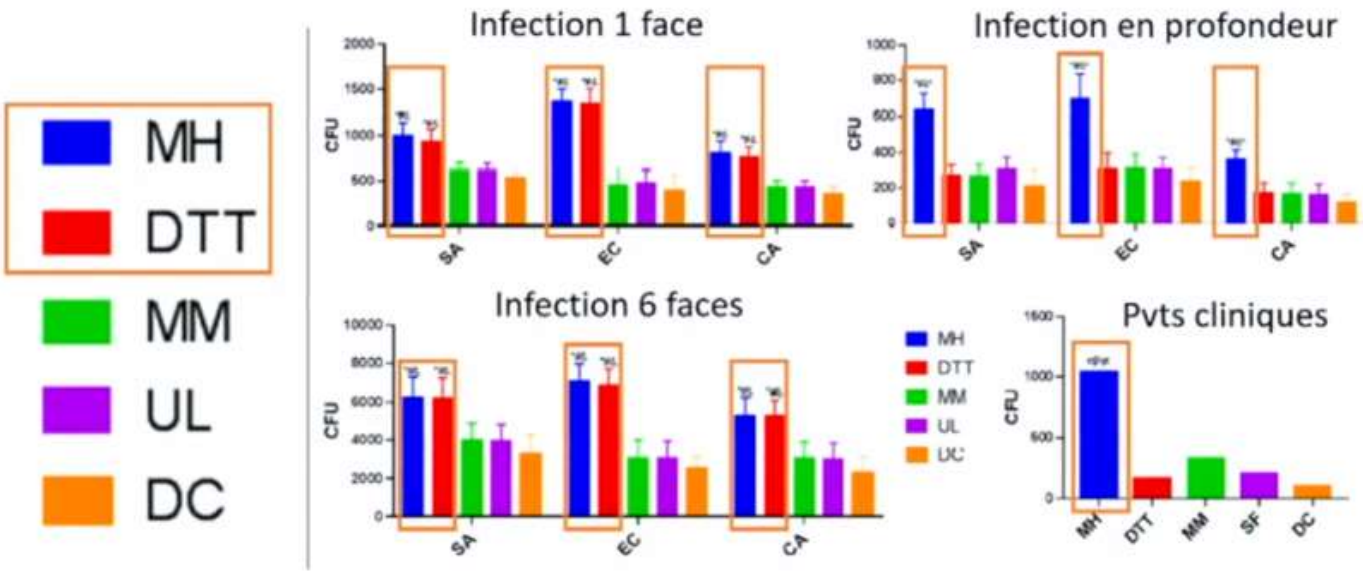
** Roux AL et al., ICAAC 2010 ; Roux AL et al., CMI, 2011*

Intérêt du broyage

Microbial yield from infectious tissues pretreated by various methods: an invitro study

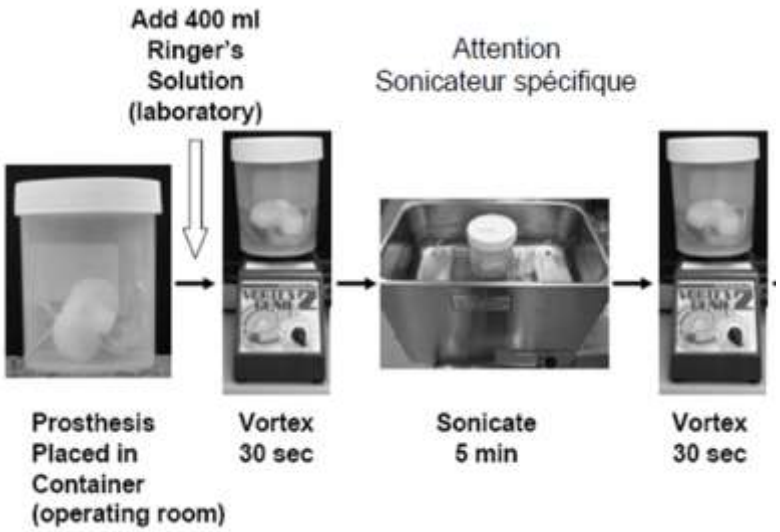
BMC Musculoskelet Disord. 2021 Feb

Yuanqing Cai[1†], Xinyu Fang[1†], Lvheng Zhang[1†], Xurong Yang[1], Lixiong Nie[1], Zida Huang[1], Wenbo Li[1], Chaofan Zhang[1], Bin Yang[2], Zhenpeng Guan[3*] and Wenming Zhang[1*]



Prétraitement des biopsies tissulaires : **homogénéisation mécanique nécessaire et la plus efficace**

Intérêt de la sonication



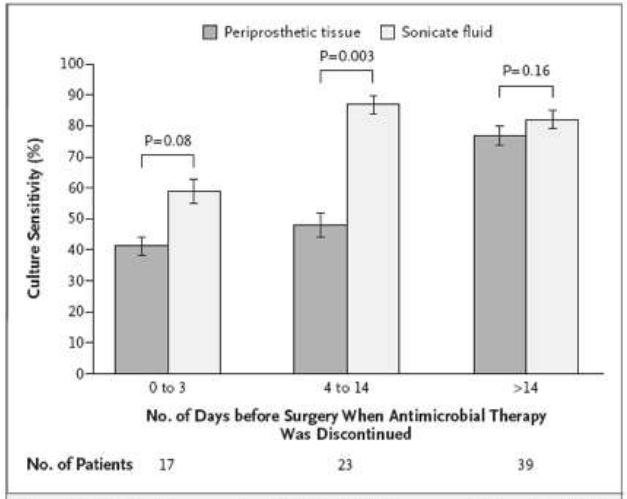
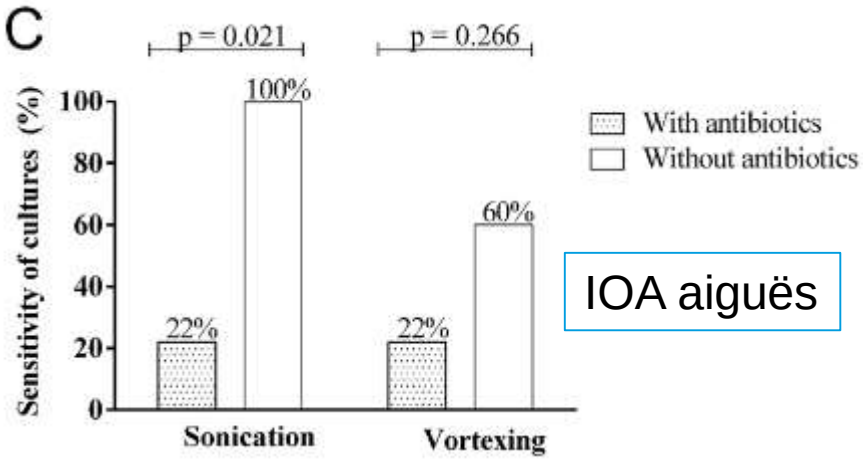


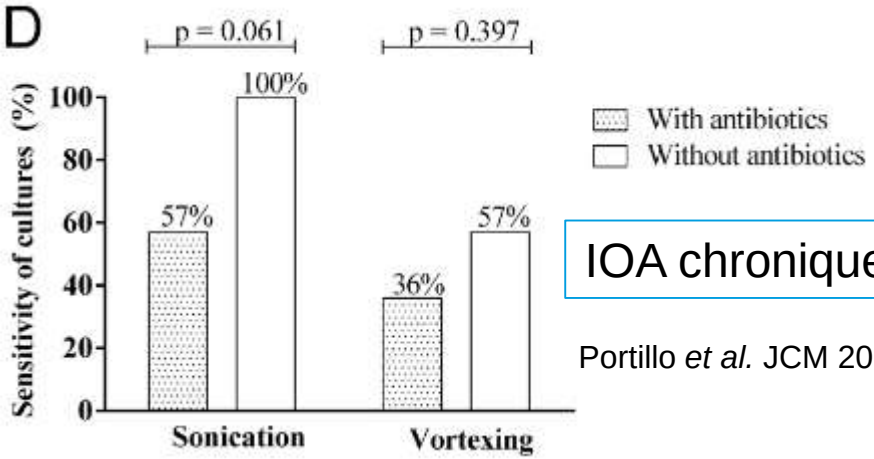
Figure 2. Effect of Preoperative Antimicrobial Therapy on Culture Sensitivity in Patients with Prosthetic-Joint Infection.
Periprosthetic-tissue culture was defined as positive if the same organism was grown from two or more specimens. Sonicate-fluid culture was defined as positive if more than 5 colony-forming units of the same organism grew on the aerobic or the anaerobic plate. I bars indicate 95% confidence intervals.

Trampuz *et al.* N Engl J Med 2007

Ensemencement sur milieux solides et liquides



IOA aiguës



IOA chroniques

Portillo *et al.* JCM 2013

Intérêt des cultures prolongées (14 j)

Prolonged Bacterial Culture to Identify Late Periprosthetic Joint Infection: A Promising Strategy

Peter Schäfer,[1] Bernd Fink,[2] Dieter Sandow,[1] Andreas Margull,[1] Irina Berger,[3] and Lars Frommelt[4]

[1]Ambulatory Healthcare Center, Labor Ludwigsburg, Ludwigsburg, [2]Clinic of Joint Replacement, General and Rheumatic Orthopaedics, Orthopaedic Clinic Markgröningen, Markgröningen, [3]Institute of Pathology, Klinikum Kassel, Kassel, and [4]ENDO-Klinik, Hamburg, Germany

Clin Infect Dis. 2008, 47(11):1403-9.

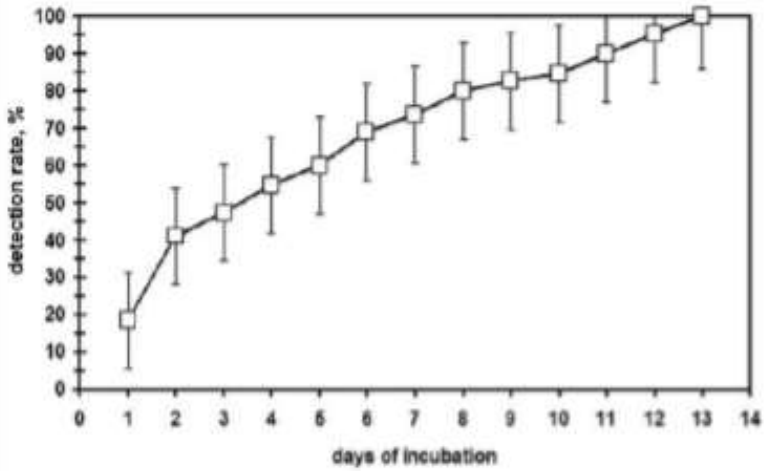
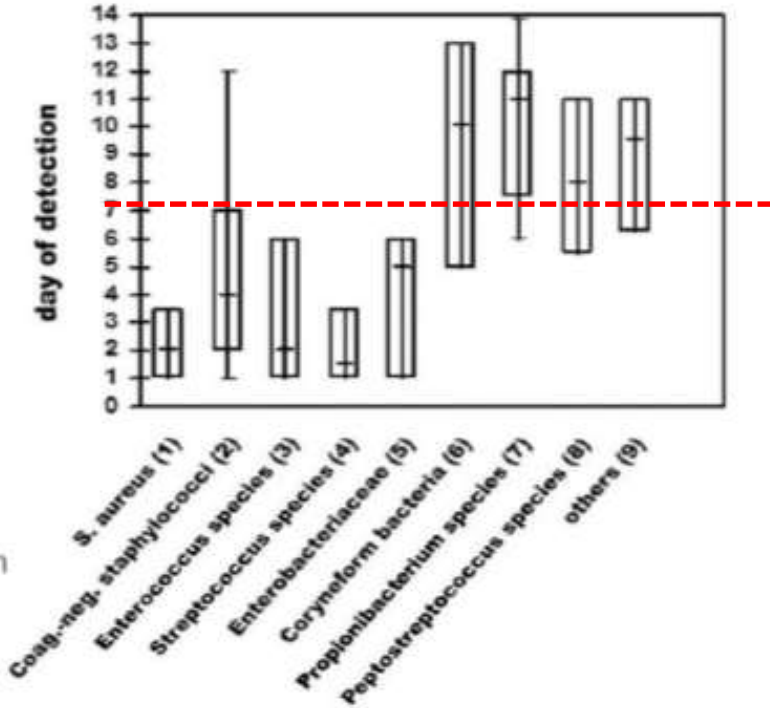


Figure 1. Time to diagnosis of infection by culture. Whisker lines span the 95% Hall-Wellner CI.



Mise en culture

Ensemencement et repiquage

Qualité des cultures

L'ensemencement du prélèvement est à effectuer sous hotte à flux laminaire (PSM de type II) avec des gants et du matériel à usage unique. Les bactéries responsables d'infections ostéo-articulaires peuvent pousser rapidement ou plus lentement et ces prélèvements aussi précieux ne doivent pas être rendus « stériles » après seulement 48 h ou 72 h de culture.

Ainsi, les cultures doivent être réalisées en milieux solides et liquides enrichis et conservées au minimum 14 jours.

→ Compte tenu de l'épidémiologie bactérienne des infections ostéo-articulaires, il convient d'ensemencer au minimum :

- une gélose au sang incubée en aérobiose avec lecture précoce à J1, J2 et tardive à J10 et/ou J14 ;
- une gélose au sang cuit supplémentée incubée sous 5 % de C02, avec lecture précoce à J1, J2 et tardive à J10 et/ou J14 ;
- une gélose pour germe anaérobie (gélose au sang ou gélose Schaedler) incubée en anaérobie avec lecture précoce à J2 ou J3 et tardive à J10 et/ou J14 ;
- un milieu liquide de type bouillon Schaedler et/ou bouillon cœur-cervelle avec lecture régulière jusqu'à J14. L'utilisation des flacons d'hémoculture (notamment avec adsorbant d'antibiotiques en cas d'antibiothérapie récente) avec une incubation prolongée jusqu'à J14 dans un automate peut être envisagée.

Une identification et un antibiogramme (selon les recommandations du CA-SFM) doivent être réalisés sur tous les aspects de colonies isolées notamment pour les staphylocoques car il est fréquent d'observer plusieurs phénotypes de résistance pour une même espèce bactérienne chez le même patient.

Recommandations HAS, 2014, Infections récentes PTH et PTG, REMIC 2018

Mise en culture

- Gélose Sang aérobie J1, J2, J10/J14

- Gélose PVX « Chocolat » sous CO_2 J1, J2, J10/J14

- GS ou Schaedler en anaérobiose J2, J3, J10/J14

- Milieux liquides bouillons BH et Schaedler
  - Lecture quotidienne jusqu'à 14j
  - Gram ou repiquage à J14

- Flacons d'hémoculture
  - Directement au bloc ou au lit du malade
  - Enfants +++
  - Sur broyat ou produit de sonication

Mise en culture

Research Paper

Culturing Periprosthetic Tissues in BacT/Alert® Virtuo Blood Culture Bottles for a Short Duration of Post-operative Empirical Antibiotic Therapy

Journal of Bone and Joint Infection

Claire Duployez, Frédéric Wallet, Henri Migaud, Eric Senneville, Caroline Loiez 2020.

199 prélèvements, broyage des tissus, ensemencement Flacon aé et ana
Pvts + : hémocultures **69%** > culture standard **42,1 %**

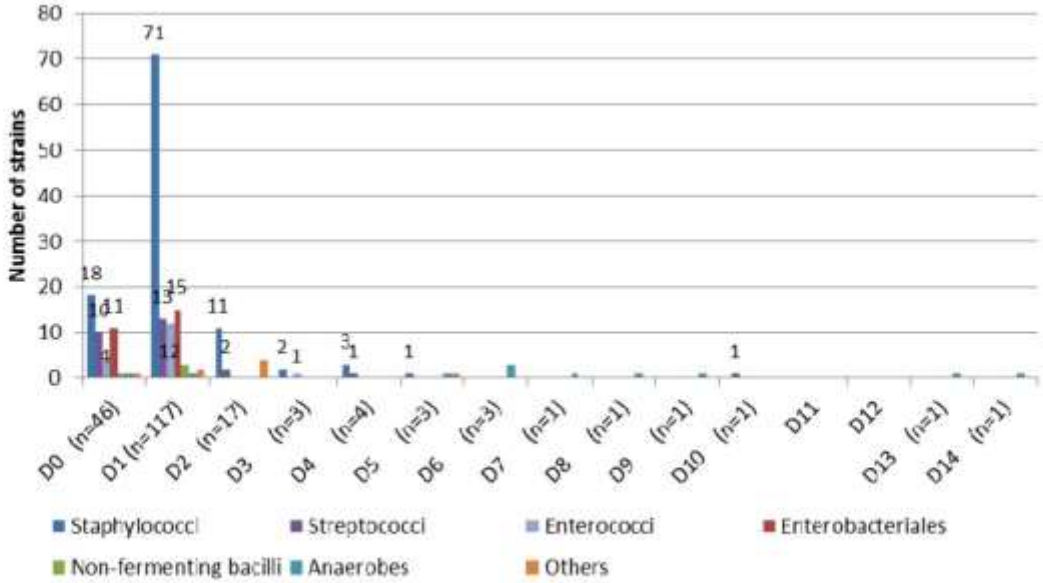
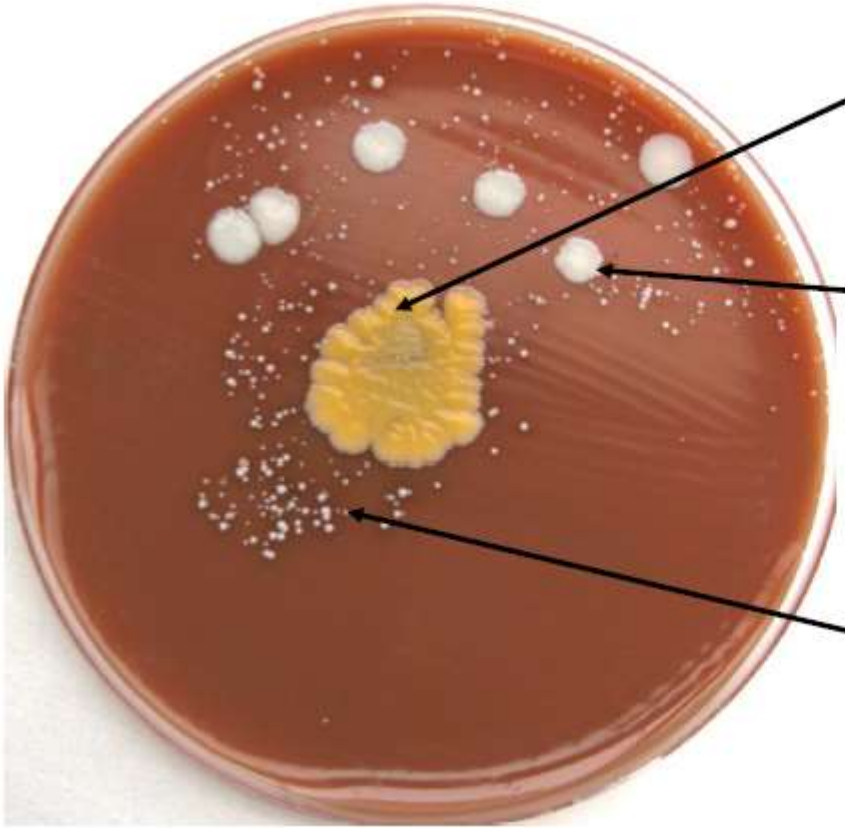


Figure 1. Time of positivity for the 199 strains cultured.

Interprétation



- Rare (1 colonie) *S. aureus* culture positive en 24h
- Quelques colonies de Staphylocoque à coagulase négative à J4
- Nombreuses petites colonies de *P. acnes* à J10

D'après Desplaces *et al.*

Infection polymicrobienne 10 à 15% des cas

Polymorphisme des bactéries

Contamination

Interprétation

➔ IOA aiguës : ED +, culture + rapidement
pas de problème d'identification et d'antibiogramme
Interprétation sans difficulté (si pas d'ATB avant)

➔ IOA chroniques et en particulier sur prothèse : plus difficile
ED rarement +, culture longue à se positiver
caractère atypique des colonies

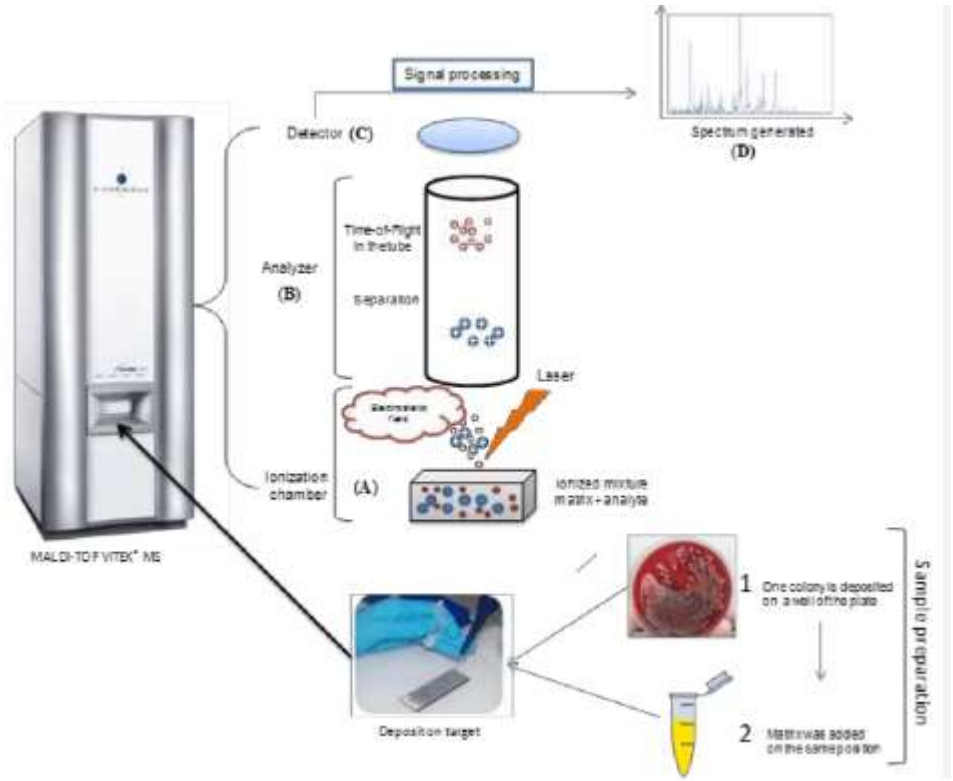
Staphylocoques Small Colony Variants : sous-population formant des colonies de petite taille à métabolisme « ralenti »

- Perte de pigmentation
- Absence d'hémolyse
- Croissance lente
- Survie intracellulaire
- Auxotrophisme (besoin de supplémentation)
- Résistance accrue aux ATB

Possible pour d'autres genres bactériens

Interprétation

- Isoler tous les aspects
- Identification de toutes les colonies différentes : Maldi-TOF
- Antibiogrammes de toutes les colonies différentes et sur 2 prélèvements différents (Flore cutanée)



Interprétation

- Contexte **clinique** (infection aiguë *vs* chronique; ostéomyélite *vs* arthrite; infection primitive *vs* sur prothèse; antibiothérapie préalable)
- La ou les **espèces** identifiées
- La nature et le **nombre** de **prélèvements positifs**, et pour ces derniers le nombres de milieux positifs voire le nombre de colonies observées

- Définition microbiologique de l'infection:

  3 plvts ou 2 plvts + espacés dans le temps au même germe (FC)

  2 plvts per opératoires au même germe

  1 plvt per opératoire quand pathogène

- **Infections sur prothèse** :

  probabilité d'infection > 95% quand ≥ 3 prélèvements +

20%	2
10%	1
3%	0

- **Que faire des résultats négatifs**

Les objectifs du diagnostic moléculaire

- Rapidité du résultat
  - Adaptation du traitement
  - Diminuer le risque de rechute/récidive
  - Complète la culture sans jamais s'y substituer

- En cas d'échec des méthodes classiques :
  - TTT antibiotique préalable et/ou critères biologiques :
    - Croissance retardée
    - Pas de croissance du tout
  - Bactéries à croissance lente ou délicate :
    - *Cutibacterium acnes, Kingella kingae,* SCV, *Mycobacterium tuberculosis*
  - Culture + posant le problème d'une contamination de laboratoire

Les méthodes moléculaires

- Détection de l'ADN bactérien
- Différentes méthodes
  - PCR Universelle : PCR 16S + séquençage
  - PCR spécifiques
    - Maison
    - Commerciales
  - PCR multiplex multi-cibles
  - Approche métagénomique

La PCR universelle : PCR 16S + séquençage

➔Avantages

- Détecte toutes les bactéries avec 1 PCR
- Spécificité semble meilleure que la culture

➔Inconvénients

- Temps technique +++
- Moins sensible que la culture
- Détecte les contaminants des réactifs
- Pas applicable aux infections polymicrobiennes
- Pas de détection des levures et des champignons
- Pas d’antibiogramme

Les PCR spécifiques

- Amorces spécifiques d'une espèce ou d'un genre bactérien
- Amplification et détection concomitantes : RT-PCR
- Robuste et spécifique
- Bactéries recherchées
  - Genre *Staphylococcus*
  - *Staphylococcus aureus, SARM*
  - Genre *Streptococcus*
  - *Streptococcus pneumoniae*
  - *Kingella kingae*
  - *Borrelia burgdorferi*
  - *Cutibacterium acnes*

Les PCR spécifiques

- Amorces spécifiques d'une espèce ou d'un genre bactérien
- Amplification et détection concomitantes : RT-PCR
- Robuste et spécifique
- Bactéries recherchées
  - Genre *Staphylococcus*
  - *Staphylococcus aureus, SARM*
  - Genre *Streptococcus*
  - *Streptococcus pneumoniae*
  - *Kingella kingae* → Ostéo-arthrite de l'enfant < 4 ans
    PCR >>>>> culture
  - *Borrelia burgdorferi*
  - *Cutibacterium acnes*

Les PCR spécifiques

Ostéomyélite aiguë du jeune enfant < 4 ans

- Tubes à privilégier en fonction du volume :
  1. EDTA
  2. Flacons d'hémoculture
  3. Seringue héparinée pour cyto et culture

	< 3 mois (n=6, 3.5%))	3 mois- 3 ans (n=91, 55%)	≥ 4 ans (n=68, 41%)
Brucella			1
E. coli	3		
H. influenzae		2	
K. kingae		**44 (48%)**	3
N. meningitidis		5	
S. enterica		2	3
S. aureus		14 (16%)	**54 (75%)**
Streptocoque gp. B	3		
Streptocoque gp. A		12 (13%)	5
Streptocoque gp. G		1	
S. pneumoniae		11 (12%)	2

Hopital Robert Debré
2000 à 2008
165 IOA communautaires de l'enfant

Les PCR multiplex

GROUP	PATHOGEN
Universal Bacteria	
Gram-positive bacteria	*Staphylococcus aureus*
	Coagulase negative staphylococci
	Streptococcus spp.
	Streptococcus agalactiae
	Streptococcus pneumoniae
	Streptococcus pyogenes / dysgalactiae
	Granulicatella adiacens
	Abiotrophia defectiva
	Enterococcus spp.
	Enterococcus faecalis
Corynebacteriaceae	*Corynebacterium* spp.
Enterobacteriaceae	*Citrobacter freundii / koseri*
	Escherichia coli
	Enterobacter cloacae complex
	Enterobacter aerogenes
	Klebsiella pneumoniae
	Klebsiella oxytoca
	Klebsiella varicola
	Proteus spp.
Non-fermenting bacteria	*Acinetobacter baumannii complex*
	Pseudomonas aeruginosa
Anaerobic bacteria	*Propionibacterium acnes*
	Finegoldia magna
	Bacteroides fragilis group
Fungi	*Candida* spp.
	Candida albicans
	Candida glabrata
	L.orientalis (C.krusei)
	Candida tropicalis

GENE	RESISTANCE AGAINST
aac(6')aph(2")	Aminoglycoside
ermA	Macrolide/Lincosamide
ermC	Macrolide/Lincosamide
mecA	Oxacillin
mecC (LGA251)	Oxacillin
vanA	Vancomycin
vanB	Vancomycin
aacA4	Aminoglycoside
ctx-M	3rd generation Cephalosporins
kpc	Carbapenem
imp	Carbapenem
ndm	Carbapenem
oxa-23	Carbapenem
oxa-24/40	Carbapenem
oxa-48	Carbapenem
oxa-58	Carbapenem
vim	Carbapenem

Table 1
Concordance of mPCR results compared with those obtained with culture

Culture results	mPCR results					
	Concordant	Discordant				Total
		≥1 bacteria less	Difference in genus or species	≥1 bacteria more	Negative	
Monomicrobial	101	—	3	15[a]	132[b]	251
Polymicrobial	1	9[d]	—	2	13[c]	25
Sterile	154	0	—	10	—	164
Total	256	9	3	27	145	440

[a] 13 positive in the panel.
[b] 110 positive in the panel.
[c] 5 positive in the panel.
[d] 7 positive in the panel.

→ **Unyvero ITI® (Menarini)**

85 pathogènes, 17 gènes de résistance

Faible sensibilité
10 invalides (2,2%)
Concordance globale / culture : 58,1%
Concordance globale / PCR 16S : 70,1%

Malandain et al., 2017, CMI

Les PCR multiplex

Diagnostic des infections ostéo-articulaires : intérêts de la PCR-multiplex Unyvero-ITI (2019-2020)

- Etude prospective
- 41 patients inclus et 46 PCR-multiplex Unyvero-ITI réalisées.
- Patients suspects d'infection et culture négative à J3 d'incubation

	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
Culture	36	82	86	30
PCR	32	91	92	30

VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative

Basées sur les critères MSIS pour les infections péri-prothétiques

- La sensibilité combinée des deux techniques était de 45%.
- Le taux de concordance entre les deux techniques était de 70%.
- Intérêt quand ATBthérapie

Les PCR multiplex

*Investigational use only. Not for use in diagnostic procedures.

GRAM-POSITIVE BACTERIA
Anaerococcus prevotii/vaginalis
Clostridium perfringens
Cutibacterium avidum/granulosum
Enterococcus faecalis
Enterococcus faecium
Finegoldia magna
Parvimonas micra
Peptoniphilus
Peptostreptococcus anaerobius
Staphylococcus aureus
Staphylococcus lugdunensis
Streptococcus spp.
- Streptococcus agalactiae
- Streptococcus pneumoniae
- Streptococcus pyogenes

GRAM-NEGATIVE BACTERIA
Bacteroides fragilis
Citrobacter
Enterobacter cloacae complex
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Kingella kingae
Klebsiella aerogenes
Klebsiella pneumoniae group
Morganella morganii
Neisseria gonorrhoeae
Proteus spp.
Pseudomonas aeruginosa
Salmonella spp.
Serratia marcescens

YEAST
Candida spp.
- Candida albicans

ANTIMICROBIAL RESISTANCE GENES

Carbapenemases
IMP
KPC
NDM
OXA-48-like
VIM

ESBL
CTX-M

Methicillin Resistance
mecA/C and MREJ

Vancomycin Resistance
vanA/B

Pas de détection de :

Staphylococcus epidermidis

Cutibacterium acnes

Usefulness of the FilmArray blood culture identification panel for identifying causative pathogens of bone and joint infections

Hirai et al. J Inf Chemo 2023

Table 3
Diagnostic accuracy of BCID panel compared with previous studies for bone and joint infection.

Year	Diagnosis system	*N*	Sample	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Present (Only organism represented in panel)	FilmArray	22 (18)	Synovial fluid, tissue, synovial membrane	73.3 (100)	57.1 (57.1)	78.5 (78.5)	50 (100)
2015 [7]	FilmArray	98	Sonicate synovial fluid	53	99	–	–
2020 [8]	Unyvero i60 ITI	26	Synovial fluid	78.6	100	93.1	82.0

Métagenomique

Pathogenic Detection by Metagenomic Next-Generation Sequencing in Osteoarticular Infections

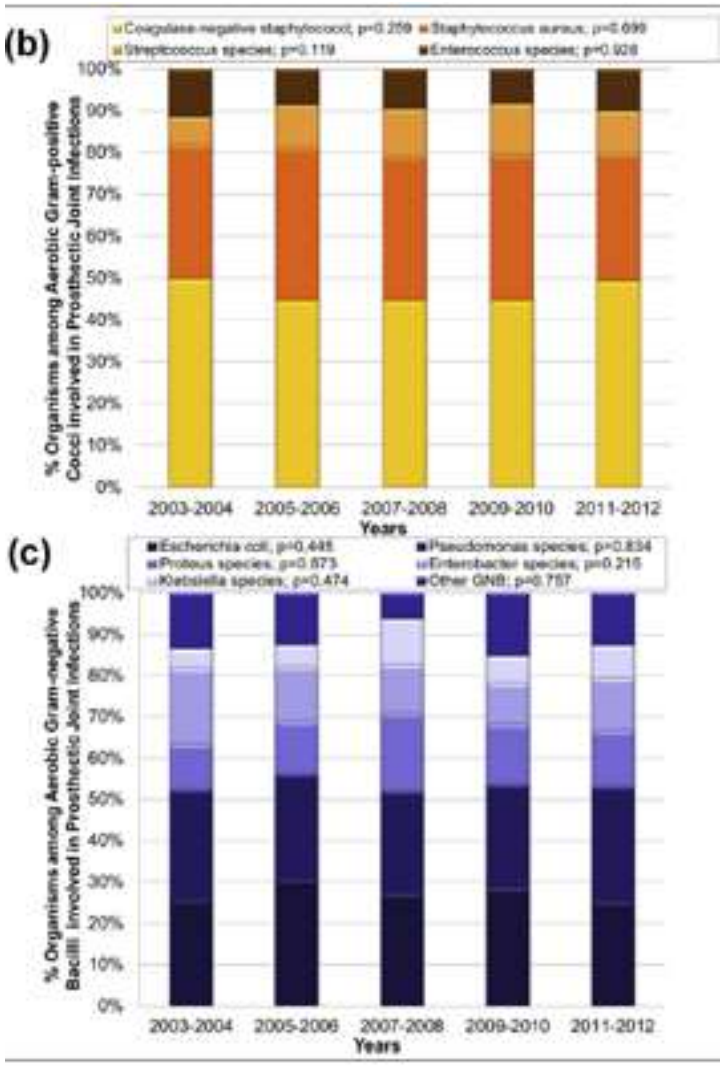
Front Cell Infect Microbiol. 2020 Sep

Zi-da Huang[1*], Zi-jie Zhang[1*], Bin Yang[1], Wan-bo Li[1], Chong-jing Zhang[1], Xin-yu Fang[1], Chao-fan Zhang[1], Wen-ming Zhang[1*] and Jian-hua Lin[1*]

- 130 pvts (92 périprothétiques) de 92 patients adultes atteints d'IOA
  - 65% liq articulaires, 18% sonicats, 17% tissus
- Pvts divisés en 2 et traités en culture et mNGS
- Seuils précis pour affirmer présence en mNGS

- **> 96% reads humains**
- **Sensibilité supérieure mNGS** 88,5% vs. culture 69,2%
  - Surtout quand traitement ATB préalable
  - Se > pour liq articulaires (86,7%) et sonicats (100%) mais pas pour les tissus

Résistance chez les bactéries des IOA



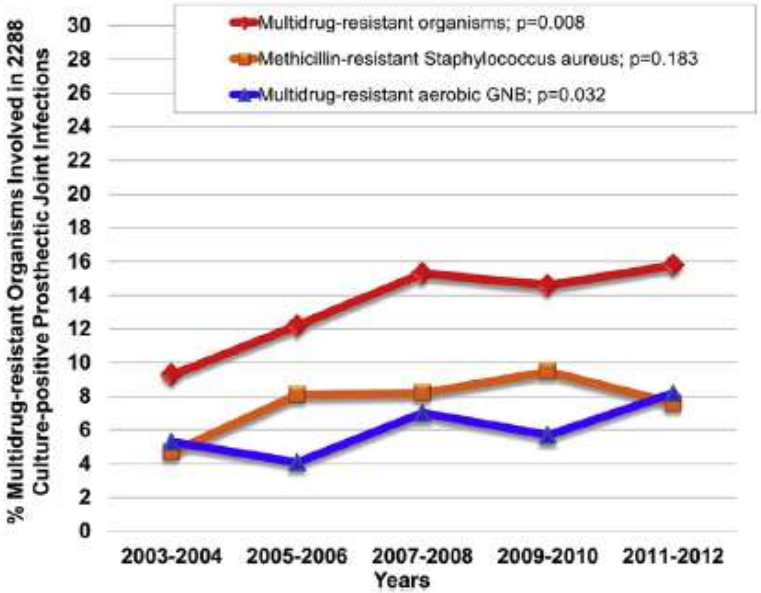


Fig. 2. Trends in the multidrug-resistant organisms involved in prosthetic joint infections. GNB indicates Gram-negative bacilli. p values indicate p for trend from 2003–2004 to 2011–2012.

Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Microbiology and Infection

Journal homepage: www.clinicalmicrobiologyandinfection.com

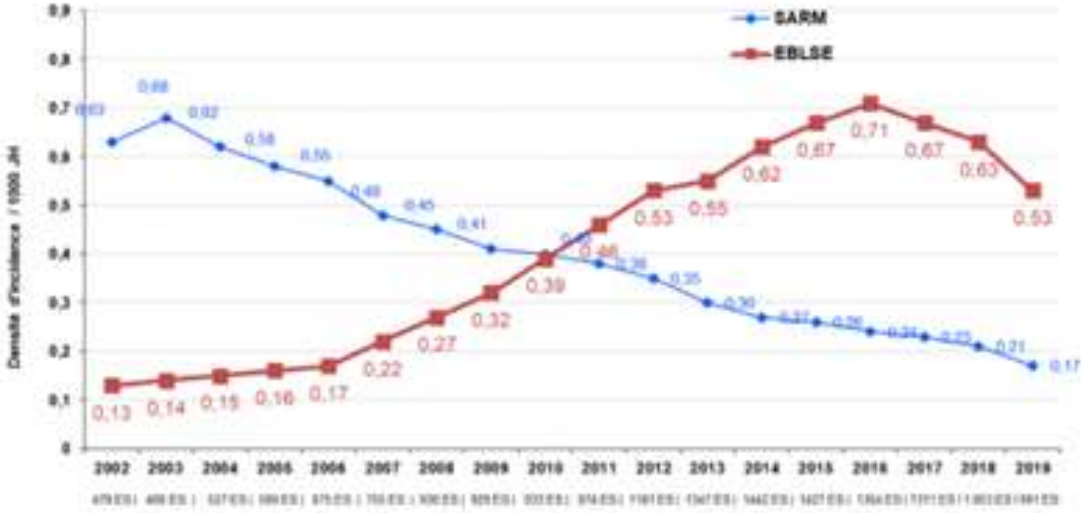
Original article

Time trends in the aetiology of prosthetic joint infections: a multicentre cohort study*

N. Benito [1,2,3,*,22], M. Franco [1,2,22], A. Ribera [3,4], A. Soriano [3,5], D. Rodriguez-Pardo [3,6], L. Sorli [7], G. Fresco [3,8], M. Fernández-Sampedro [3,22], M. Dolores del Toro [3,9], L. Guio [3,10], E. Sánchez-Rivas [3,11], A. Bahamonde [12], M. Riera [3,12], J. Esteban [14], J.M. Baraia-Etxaburu [15], J. Martinez-Alvarez [16], A. Jover-Sáenz [17], C. Dueñas [18], A. Ramos [19], B. Sobrino [20], G. Euba [3,4], L. Morata [3,5], C. Pigrau [3,6], P. Coll [3,21], I. Mur [3], J. Ariza [3,4], the REIPI (Spanish Network for Research in Infectious Disease) Group for the Study of Prosthetic Joint Infections

Résistances chez les bacilles à Gram négatif

Densités d'incidence des SARM et des EBLSE pour 1 000 JH (densité d'incidence globale par année) entre 2002 et 2019



Santé publique France

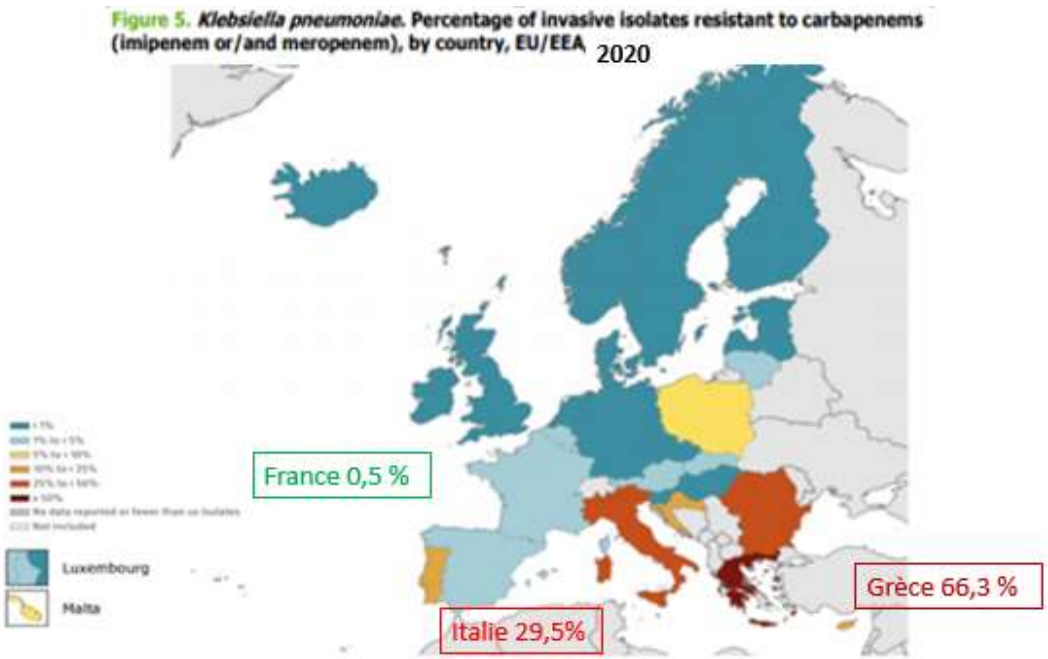
Entérobactérales productrices de BLSE

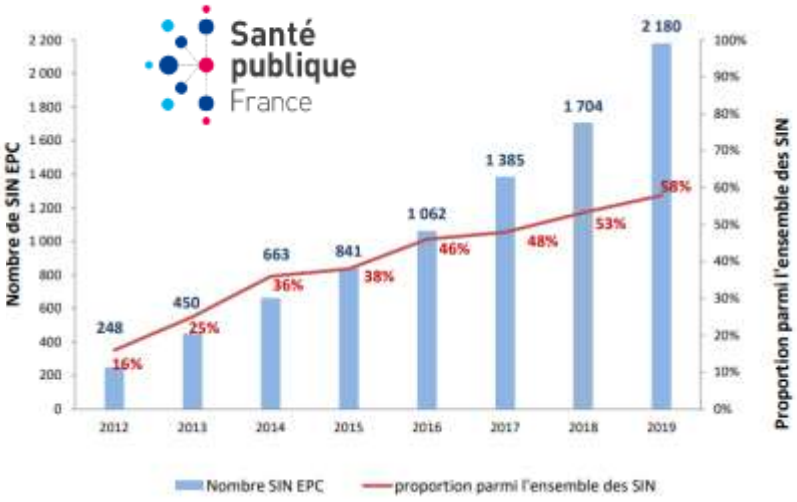
Résistances associées à d'autres antibiotiques (Aminosides, FQ, cotrimoxazole …)

Recours aux carbapénèmes

Résistances chez les bacilles à Gram négatif

Entérobactéries productrices de carbapénèmases
OXA-48, NDM, VIM, KPC, IMP …



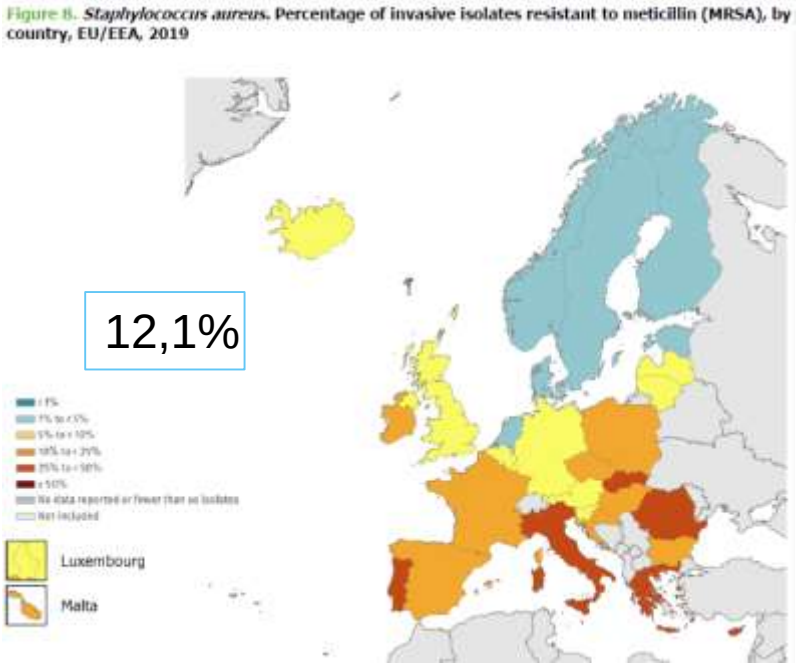


Résistance à (presque) toutes les β-lactamines

Résistances associées à d'autres antibiotiques (Aminosides, FQ, cotrimoxazole …)

Résistances chez les cocci à Gram positif

SARM



Linezolide
Tedizolide

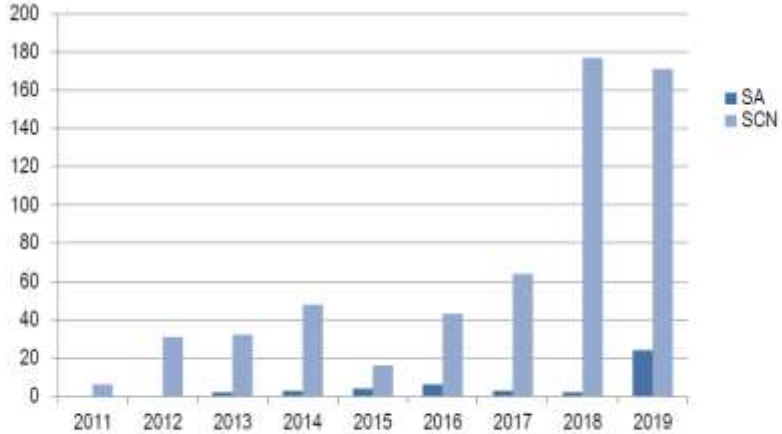
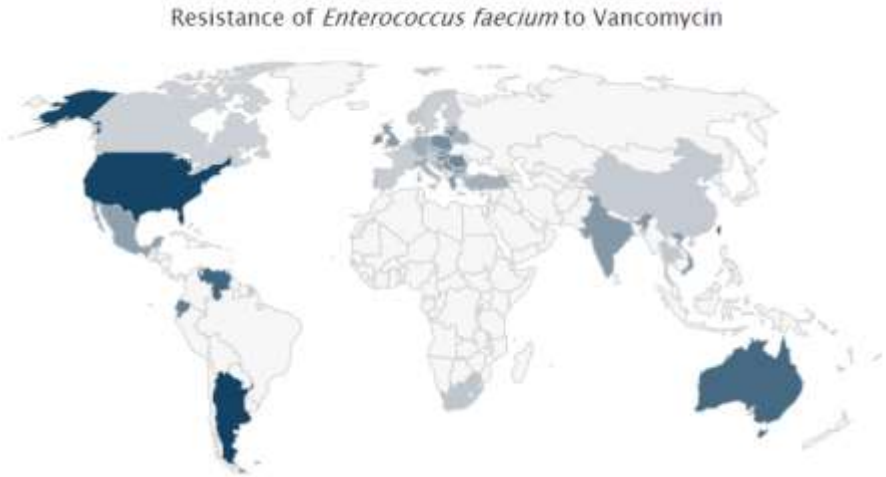


Figure 16. Nombre de souches de staphylocoques **résistantes au linézolide** reçues au CNR entre 2011 et 2019.
SA = *S. aureus*, SCN = staphylocoques à coagulase négative.

Résistance par mutations sur l'ARN 23S, protéines ribosomales
Résistance plasmidique *cfr*, *optrA*, *poxtA*
Résistance croisée phénilcolés, lincosamides, linezolide, streptogramine A
Résistances associées Méti-R, KTG, MLSb, Rifampicine $\Rightarrow$ *S. epidermidis* muliti-R

Résistances chez les cocci à Gram positif

Entérocoques résistants aux glycopeptides



Nombre d'épisodes d'infection ou de colonisation à ERG

68% aux USA
≈ 1% en France

98% *E. faecium*
88% de dépistage rectal

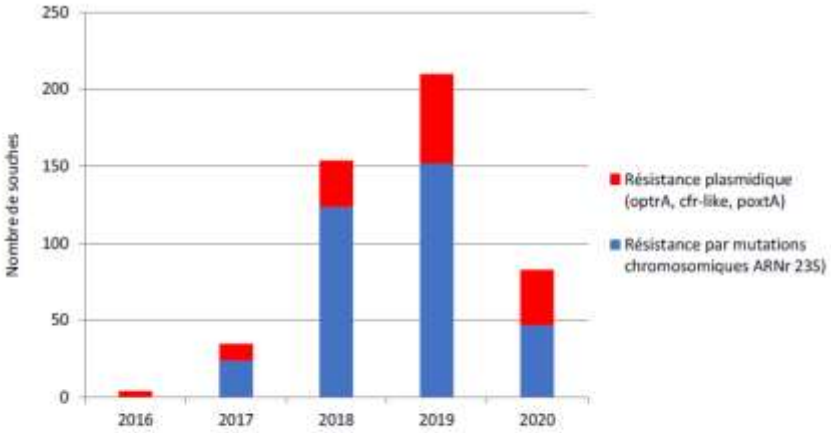


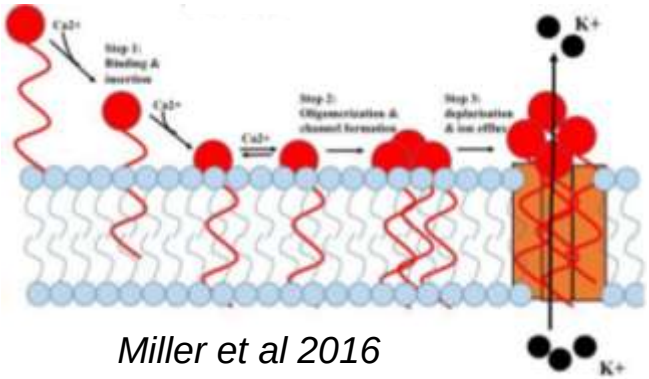
Figure 68: Nombre de souches d'entérocoques résistantes au linézolide (2016-2020).

E. faecium >> *E. faecalis*

80% ERV

Résistances chez les cocci à Gram positif

Daptomycine : lipopeptide cyclique
action sur la membrane cytoplasmique



Miller et al 2016

Résistance exceptionnelle mais en augmentation
Mécanisme mal connu et sans doute multifactoriel
CNR : 2019 : 106 souches de staphylocoques
46 effectivement résistantes

Quelques souches d'*E. faecium*

Résistances chez les cocci à Gram positif

Ceftaroline : inactif sur les entérocoques

Ślusarczyk et al.

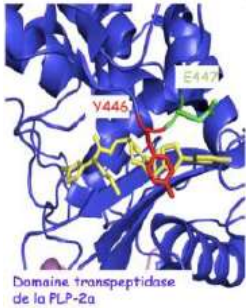


Table 4. Summary of clinical cases [22, 30, 31].

Strain	Disease	Sample	Mutation	MIC (mg/l)
THMS-4519	Cystic fibrosis	Sputum	Y446N	1,5
THMS-3125	Cystic fibrosis	Sputum	Y446N, E447K	>32
THMS-5007	Cystic fibrosis	Sputum	E239K, Y446N, E447K	>32
THMS-5006	Cystic fibrosis	Blood	E239K, Y446N, E447K	>32
USA100	Infectious endocarditis	Blood	E447K	4
USA100	Ventilation associated pneumonia	BALF	E447K	6

Ceftobiprole : actif sur *E. faecalis* mais pas *E. faecium*
activité plus large sur les Gram négatif

Résistances chez les cocci à Gram positif

Dalbavancycine, (oritavancine, télavancine)

efficace sur hGISA

½ vie longue et très bonne diffusion tissulaire

pas d'action sur *E. faecium*

meilleure activité de l'oritavancine sur les entérocoques

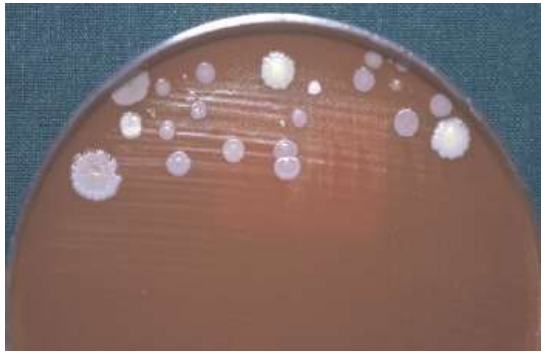
CNR 2019 : 2 souches résistantes *S. epidermidis* et *S. haemolyticus*

CNR 2019-20 : Résistance croisée avec *van*A

Conclusions

- Points clés du diagnostic
  - Diagnostic microbiologie délicat : gestions de prélèvements, des conditions de culture
  - Interprétation parfois difficile
  - Résultats échelonnés parfois longs à obtenir
  - Place de la biologie moléculaire à trouver
  - Dialogue clinico-biologique important

- Le problème de la résistance
  - En augmentation
  - Quelques alternatives



Merci de votre attention

CHU BDX
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE BORDEAUX

Merci de votre attention

université de BORDEAUX

Crioac GSO