

# Traitement des Infections à Staphylocoques

**Pr. Tristan Ferry**

*[tristan.ferry@univ-lyon1.fr](mailto:tristan.ferry@univ-lyon1.fr)*

Service de Maladies Infectieuses et Tropicales

Hôpital de la Croix-Rousse,  
Université Claude Bernard Lyon1, Lyon

Centre International de Recherche en Infectiologie  
Inserm U1111, CNRS UMR5308, ENS de Lyon, UCBL1, Lyon, France

Centre Interrégional Rhône-Alpes Auvergne  
de Référence des IOA complexes



# Les staphylocoques

- C cocci à Gram positif
- 2 grandes espèces
  - *Staphylococcus aureus*
  - Staphylocoques à coagulase négatif
    - *Staphylococcus epidermidis*
    - *Staphylococcus haemolyticus*
    - *Staphylococcus hominis*
    - *Staphylococcus lugdunensis*
    - ...



# Facteur de virulence de *S. aureus*

## Adhérence

### Adhésines (MSCRAMMs)

Protéines de liaison à la fibronectine, au fibrinogène, au collagène, à l'élastine, à la laminine et à la sialoprotéine osseuse

Protéine A liant le facteur von Willebrand et le fragment Fc des Ig

Echappement aux défenses de l'hôte

Capsule

Paroi  
(peptidoglycane et acides lipoteichoïques)

## Virulence

### Exotoxines

Exotoxines superantigéniques  
TSST-1, SEA, SED, etc.

#### Hémolysines

Alpha-toxine, Béta-toxine, etc.

Toxines synergohémolytropes  
Leucocidine de Panton-Valentine

#### Enzymes

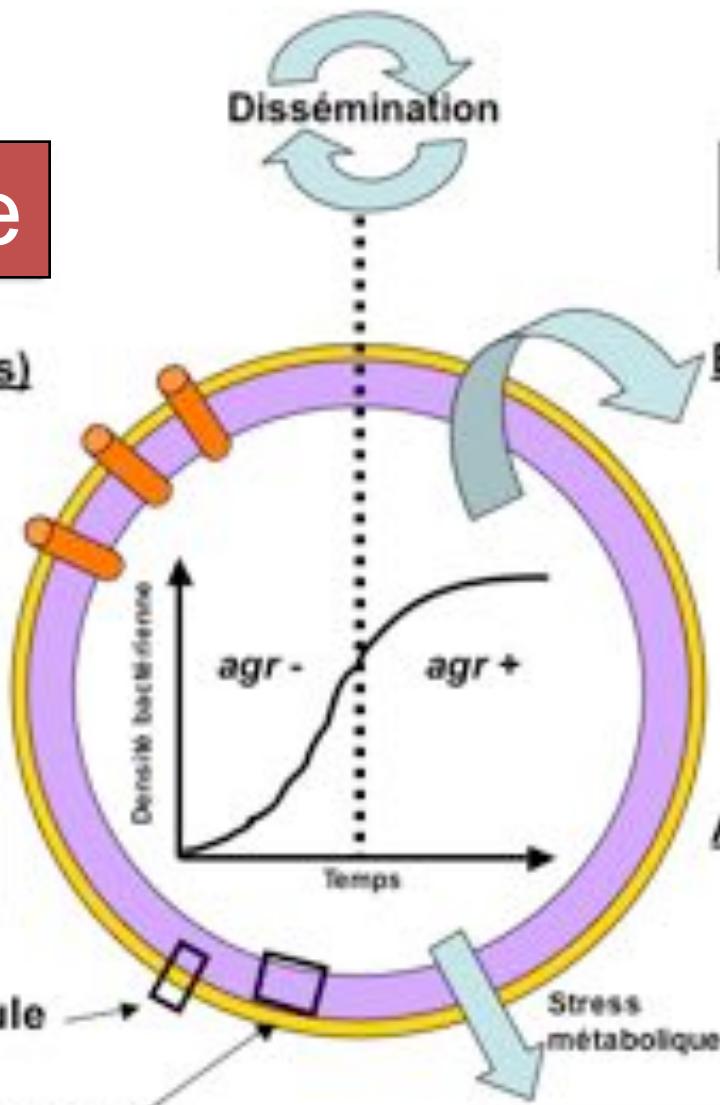
Staphylokinase, Protéases, Lipases, Nucléases, Hyaluronidase, etc.

### Adhésines (SERAMs)

Coagulase, Efb, Emp, Eap

### Facteurs de persistance

Modification du phénotype (biofilm, variants microcolonies)



# Facteur de virulence de *S. aureus*

## Adhérence

### Adhésines (MSCRAMMs)

Protéines de liaison à la fibronectine, au fibrinogène, au collagène, à l'élastine, à la laminine et à la sialoprotéine osseuse

Protéine A liant le facteur von Willebrand et le fragment Fc des Ig

Echappement aux défenses de l'hôte

Capsule

Paroi  
(peptidoglycane et acides lipoteichoïques)

## Virulence

### Exotoxines

Exotoxines superantigéniques  
TSST-1, SEA, SEB, etc.

Hémolysines

Alpha-toxine, Béta-toxine, etc.

Toxines synergohyménotropes

Leucocidine de Panton-Valentine

Enzymes

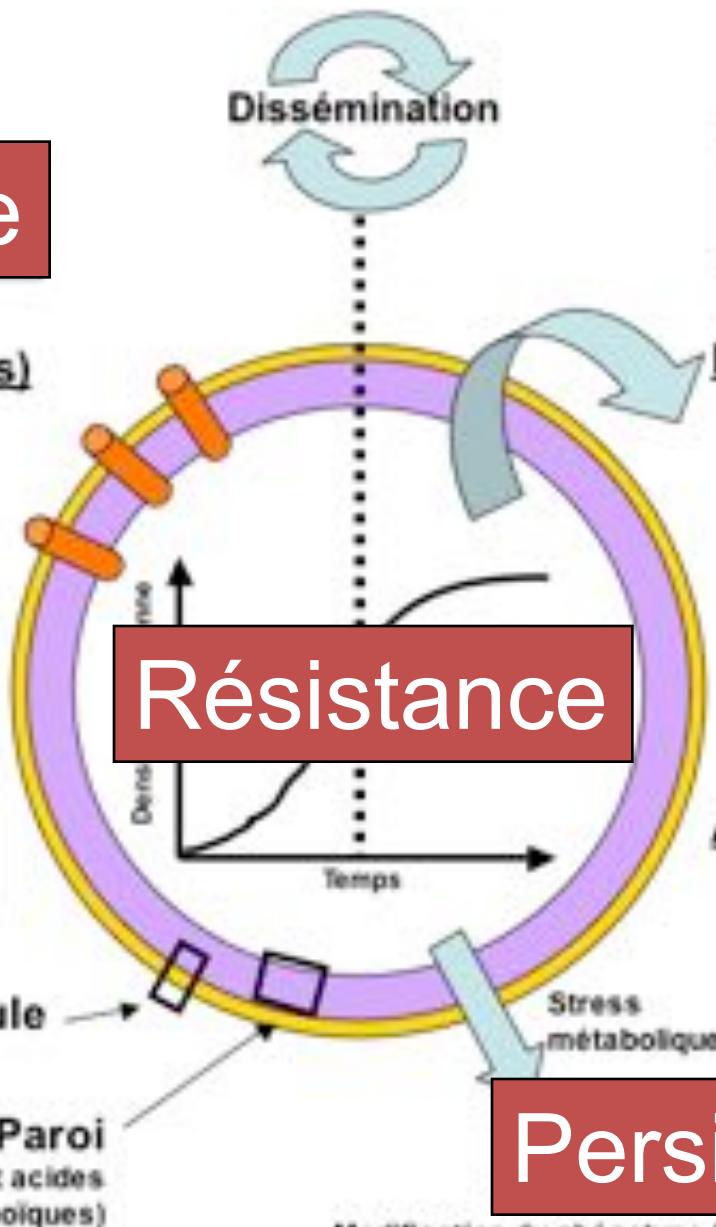
Staphylokinase, Protéases, Lipases, Nucléases, Hyaluronidase, etc.

### Adhésines (SERAMs)

Coagulase, Efb, Emp, Eap

## Persistante

Modification du phénotype (biofilm, variants microcolonies)



# Facteur de virulence de *S. aureus*

## Adhérence

### Adhésines (MSCRAMMs)

Proteïnes de liaison à la fibronectine, à l'fibronigène, au collagène, à l'élastine, à la laminine et à la sialo-protéine osseuse

Protéine A contient le facteur von Willebrand et le fragment Fc du IgG

Dissémination

## Virulence

### Exotoxines

Exotoxines superantigéniques  
TSST-1, SEA, SEB, etc.

Hémolysines

Alpha-toxine, Béta-toxine, etc.

Toxines synergohyménotropes

Leucocidine de Panton-Valentine

Tyrosinases

Staphylokinase, Protéases, Cœnases, Nucléases, N-acéuronidase, etc.

### Adhésines (SERAMs)

Coagulase, Eα, Emp, Eap

## Résistance

Points communs avec les staphylocoques à coagulase négatif

Paroi  
(peptidoglycane et acides lipoteichoïques)

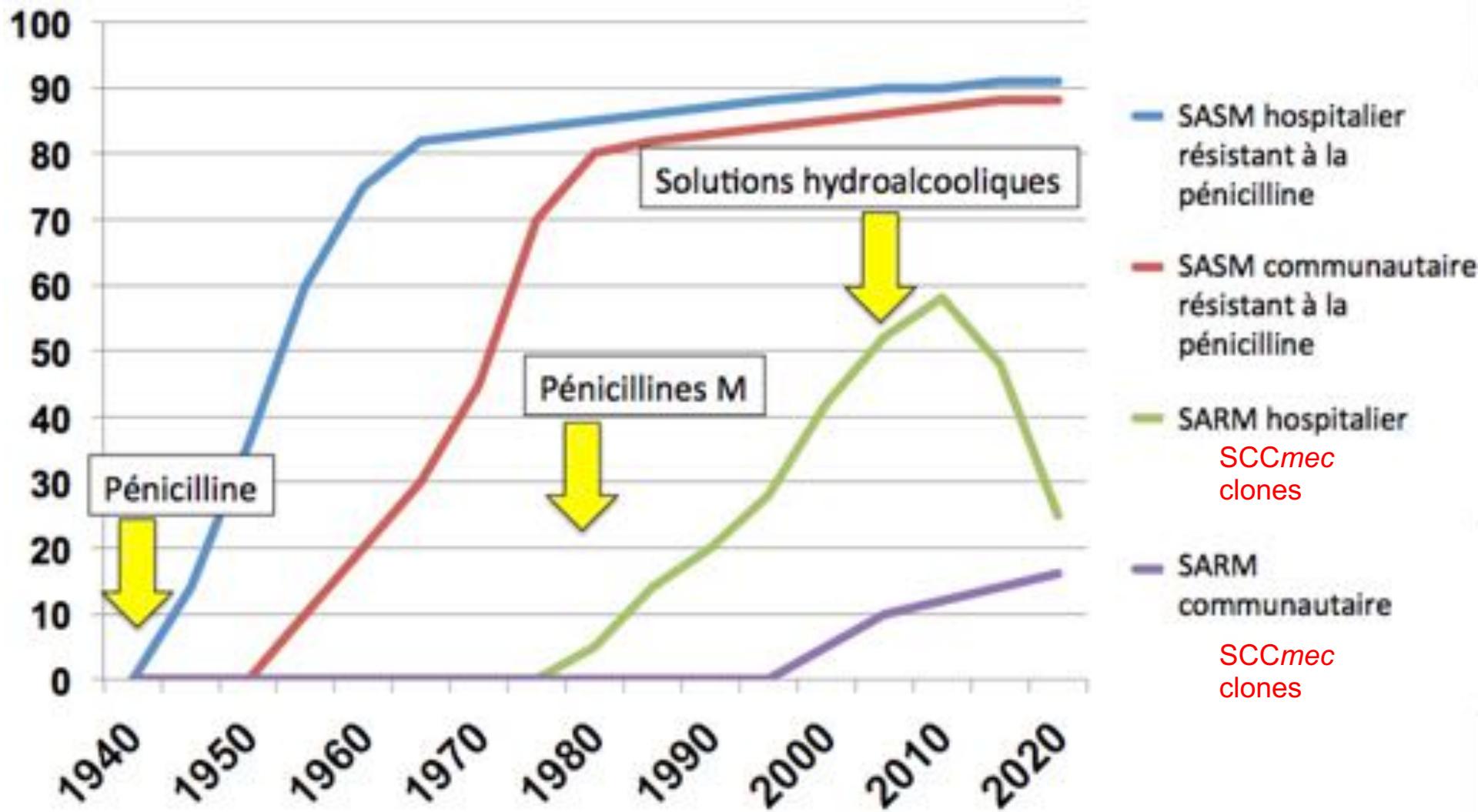
## Persistante

Modulation du phénotype (biofilm, variants microcolonies)

Temps

Stress métabolique

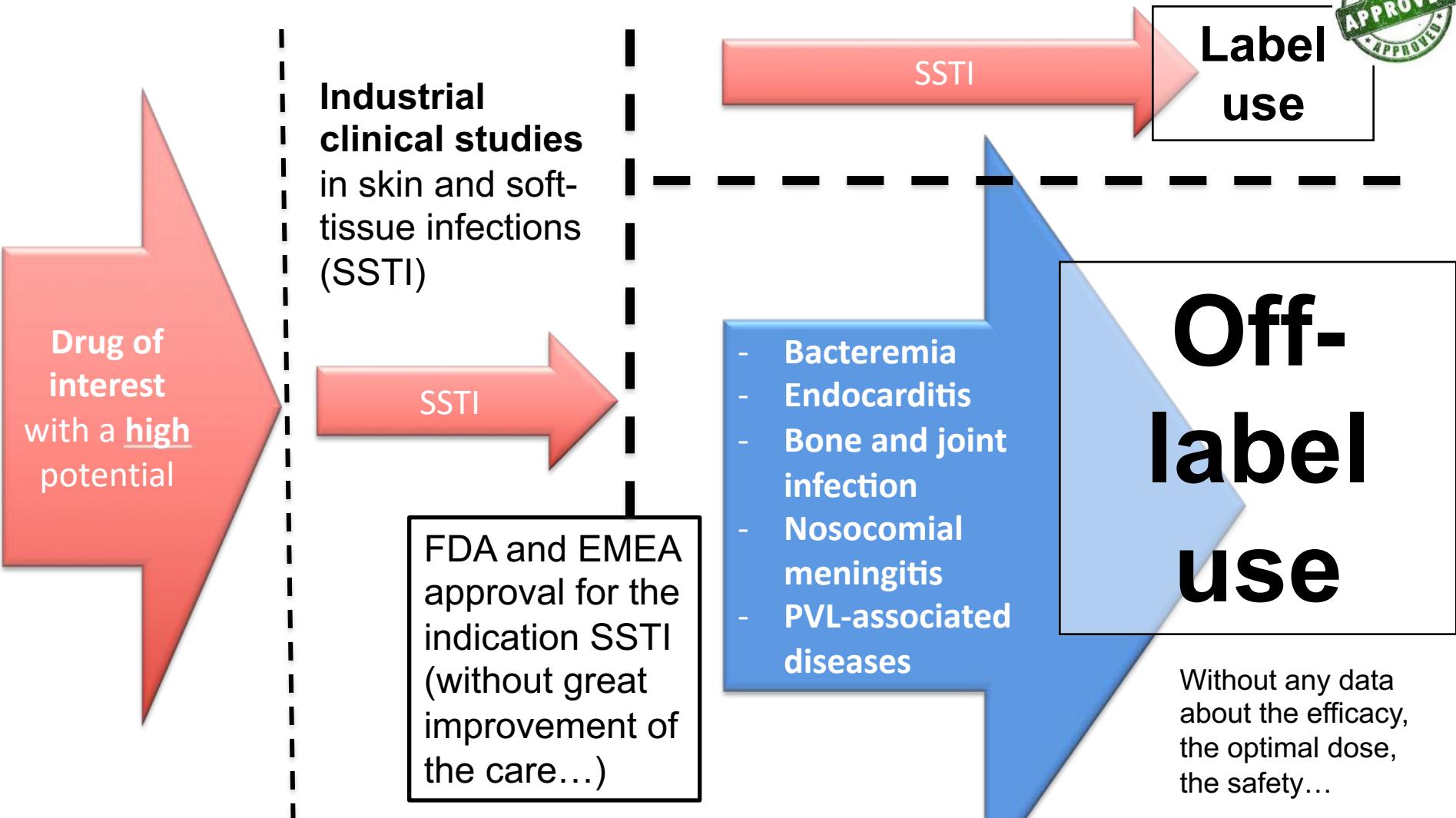
# *S. aureus* et résistance



# Eléments à prendre en compte

- Très nombreux antistaphylococciques
- Très nombreuses pathologies induites par les staphylocoques
- Bien distinguer *S. aureus* des SCN
- Résistance à la méticilline potentiellement associés à des clones et à d'autres résistances

# Typical process for antistaphylococcal antibiotics





### FOLLICULITE

*P. acnes*

SCN

Traitements locaux

### IMPETIGO

*S. aureus*

*S. pyogenes*

Traitements locaux

Amoxi-clav



### STAPHYLOCOCCIE MALIGNE DE LA FACE

*S. aureus*

Bactériémie

Traitements IV

# Infections des tissus mous et pneumonie



Leucocidine de Panton-Valentine

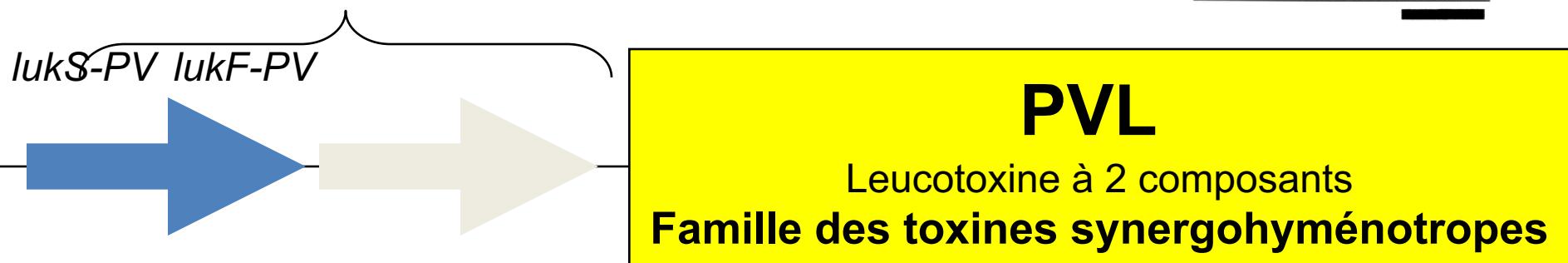
Gene 268 (2001) 195–206

**GENE**  
AN INTERNATIONAL JOURNAL ON  
GENES AND GENOMES  
[www.elsevier.com/locate/gene](http://www.elsevier.com/locate/gene)



Phage conversion of Panton-Valentine leukocidin in *Staphylococcus aureus*: molecular analysis of a PVL-converting phage,  $\phi$ SLT

Sachiko Narita<sup>a</sup>, Jun Kaneko<sup>a</sup>, Jun-ichi Chiba<sup>a</sup>, Yves Piémont<sup>b</sup>, Sophie Jarraud<sup>c</sup>,  
Jerome Etienne<sup>c</sup>, Yoshiyuki Kamio<sup>a,\*</sup>



LukS

LukF



- 
- Formation de pores
  - Ouverture des canaux calciques
  - Lyse des cellules cibles
    - PNN (libération médiateurs +++)
    - Monocytes / Macrophages

# Infections des tissus mous et PVL



Injection de PVL en intradermique  
Nécrose cutanée dose dépendante

**MecA -**

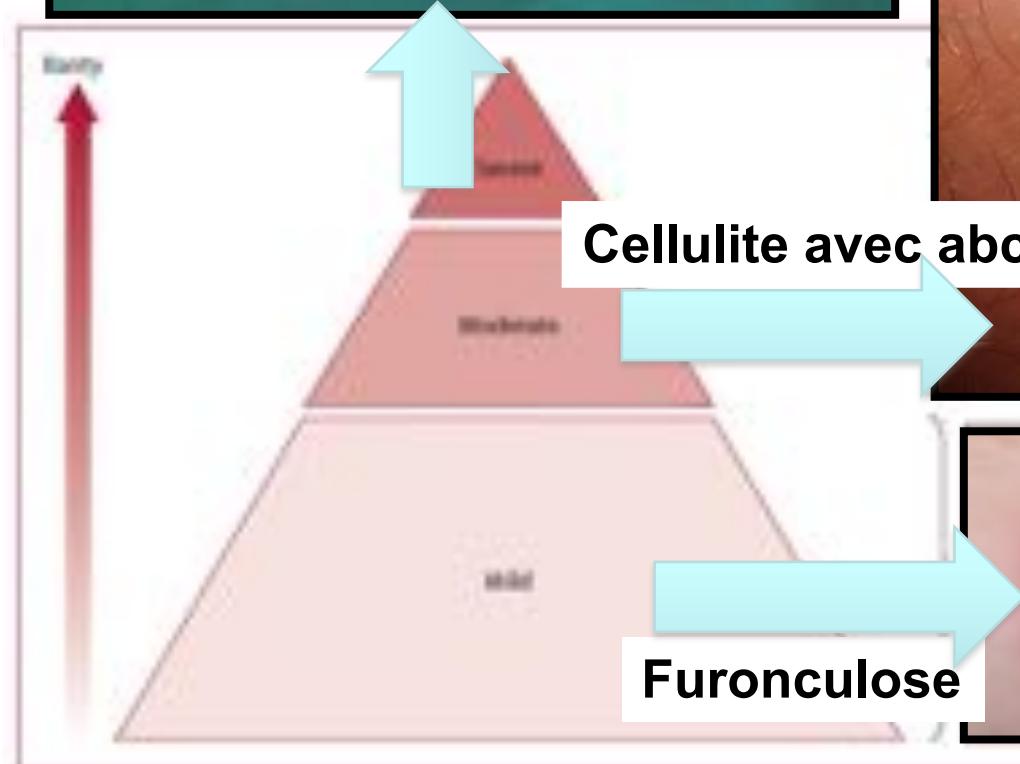
Souche sporadique

**MecA +**

Souche clonale

## Fasciite nécrosante monomicrobienne

Lee et al. *J Microbiol Immunol Infect* 2005



**MecA -**

Souche sporadique

Figure 2: Clinical ladder of Panton-Valentine leukocidin-associated infection

Retour du Portugal (mariage)  
Epidémie familiale  
Souche mecA-  
Souche sporadique  
Incision chirurgicale  
Dalacine par voie orale  
Décontamination

Ferry T.

# La famille MLS

Macrolides

C14

Erythromycine

Roxythromycine

Clarithromycine

C15

Azithromycine

C16

Josacine

Spiramycine

Lincosamides

Lincomycine

Clindamycine

Streptogramines

Pristinamycine

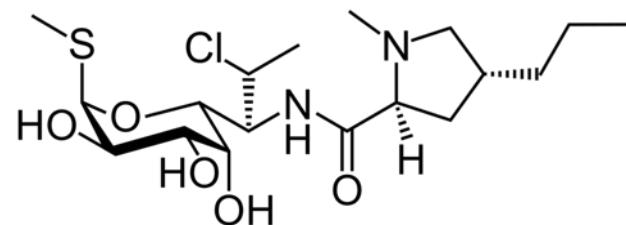
- **Mode d'action :**  
inhibition de la synthèse des protéines  
en se fixant sur la sous-unité 16S  
des ribosomes bactériens
- **Bactériostatiques**
- **Bonne diffusion tissulaire**
- **Elimination hépato-biliaire**



# Lincosamides

## Clindamycine

- Apparenté des macrolides
- **Spectre :**
  - Staphylocoques
  - Streptocoques
  - Pneumocoque
  - Anaérobies
  - Toxoplasma gondii
- Bonne pénétration tissulaire et osseuse
- **Indications :**
  - Les infections cutanées et des tissus mous, érysipèles, abcès cutanés.
  - Les pneumonies à staphylocoque (nécrosantes)
  - Toxoplasmose cérébrale (VIH)
  - Antibioprophylaxie (prévention endocardite, prévention infections post-op chez les patients allergiques à la pénicilline)





# Lincosamides

## Clindamycine

### - Résistances :

- Naturelle : majorité des BGN (imperméabilité paroi) à de rares exceptions
- Acquise : principalement modification de la cible (méthylation)
  - **Constitutive** (s'exprime de façon permanente)  
Antibiogramme : ery R Linco R Pristi S
  - **Inductible** (s'exprime en présence d'antibiotique, si inoculum élevé ou infection non contrôlée)  
Antibiogramme : ery R Linco S Pristi S



ery R Linco R Pristi S



# Lincosamides

## Clindamycine

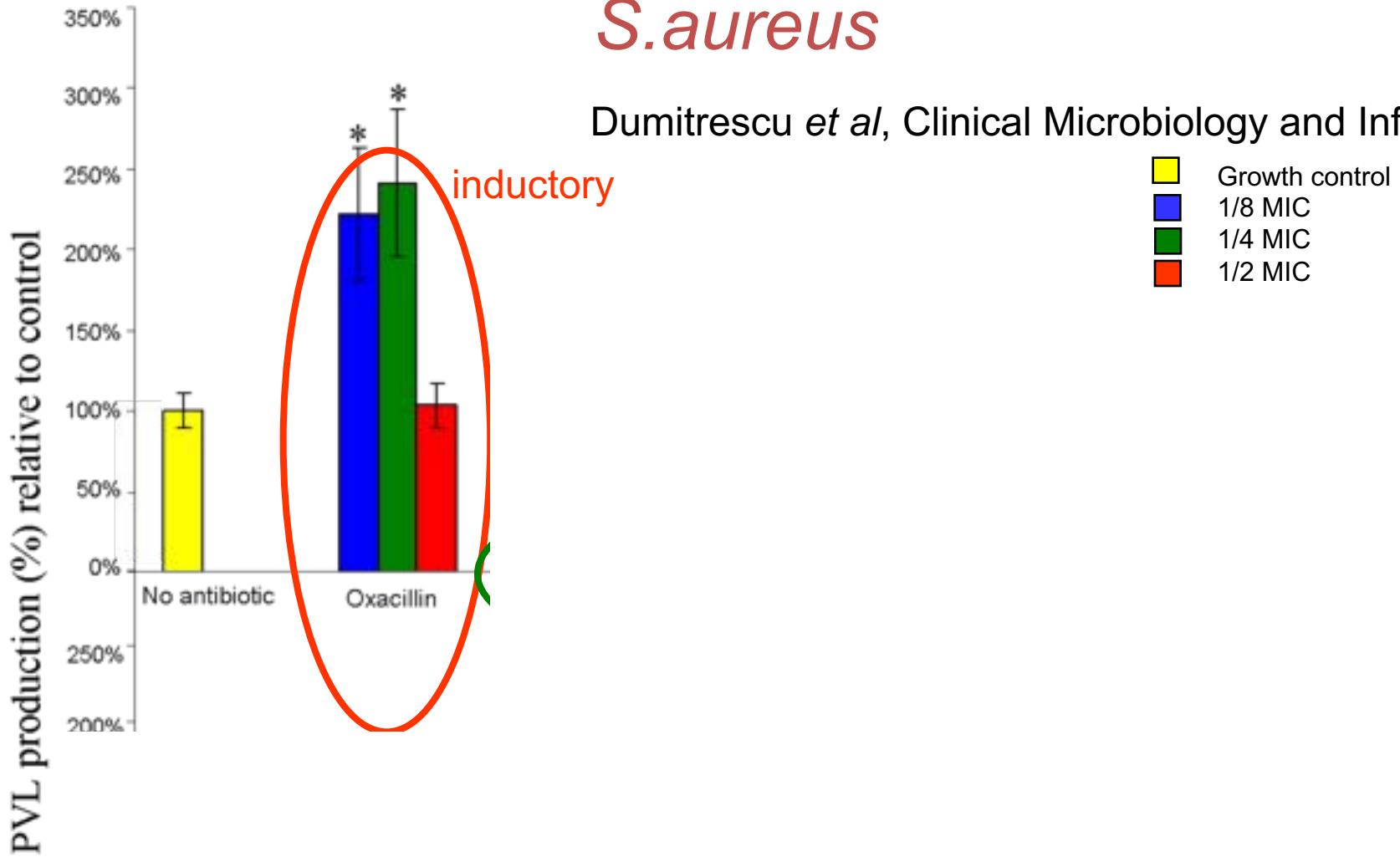
### - Effets indésirables :

- Douleurs abdominales
- Nausées, vomissements
- Rash
- Diarrhées/colite à *Clostridium difficile*



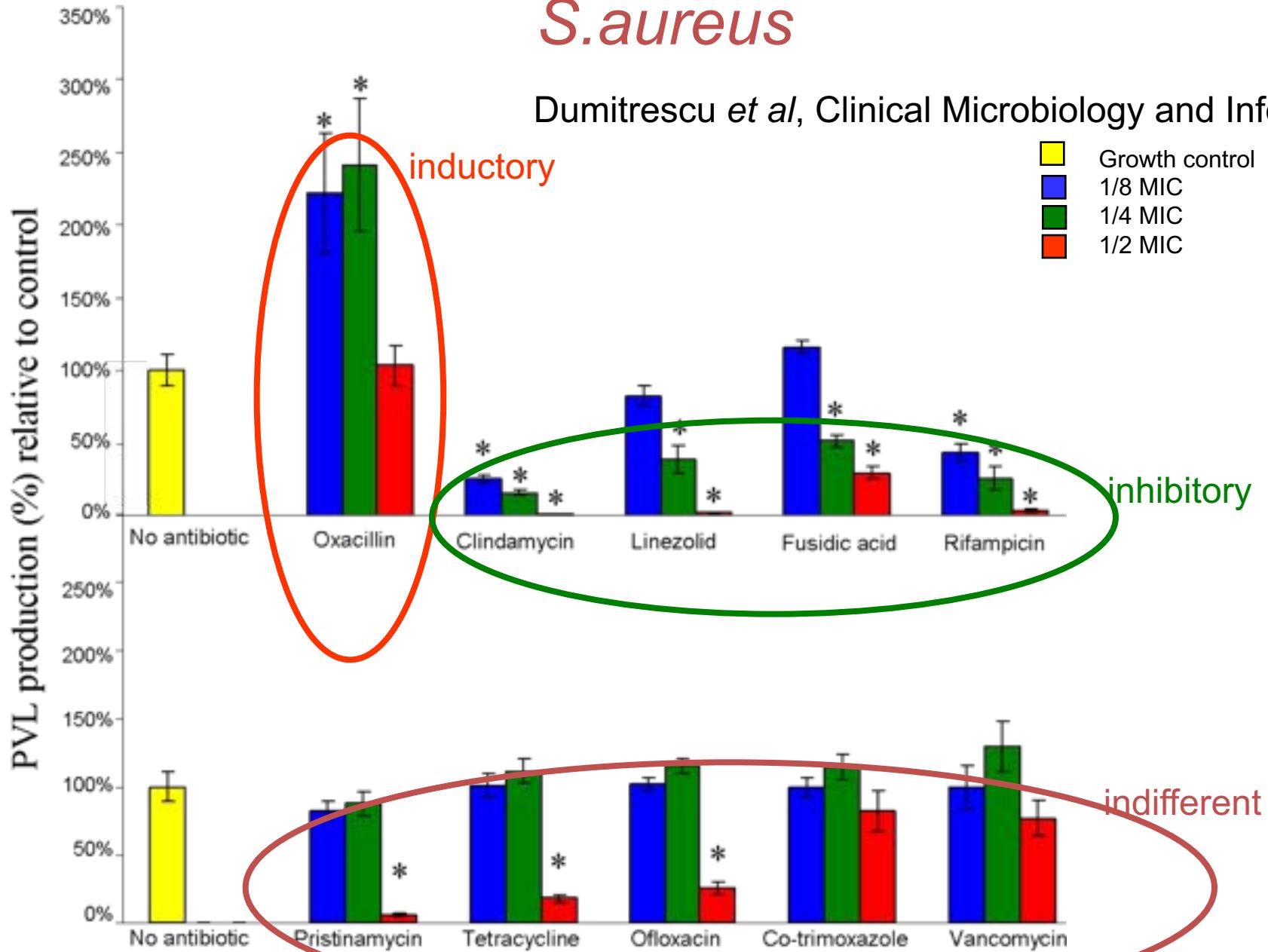
# Effect of antibiotics on PVL production by *S.aureus*

Dumitrescu *et al*, Clinical Microbiology and Infection



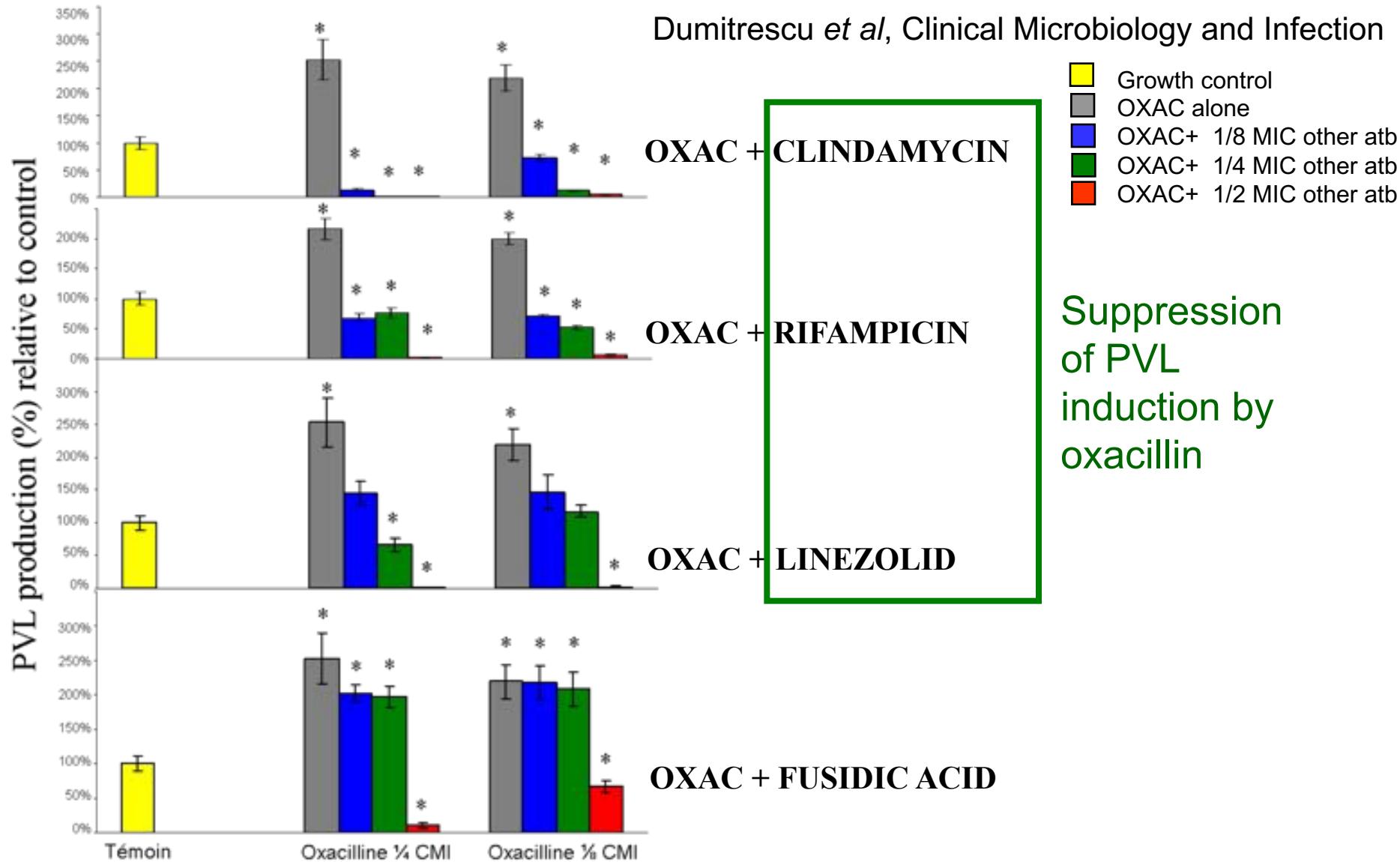
# Effect of antibiotics on PVL production by *S.aureus*

Dumitrescu et al, Clinical Microbiology and Infection



# Effect of combined antibiotics on PVL production by *S. aureus*

Dumitrescu *et al*, Clinical Microbiology and Infection

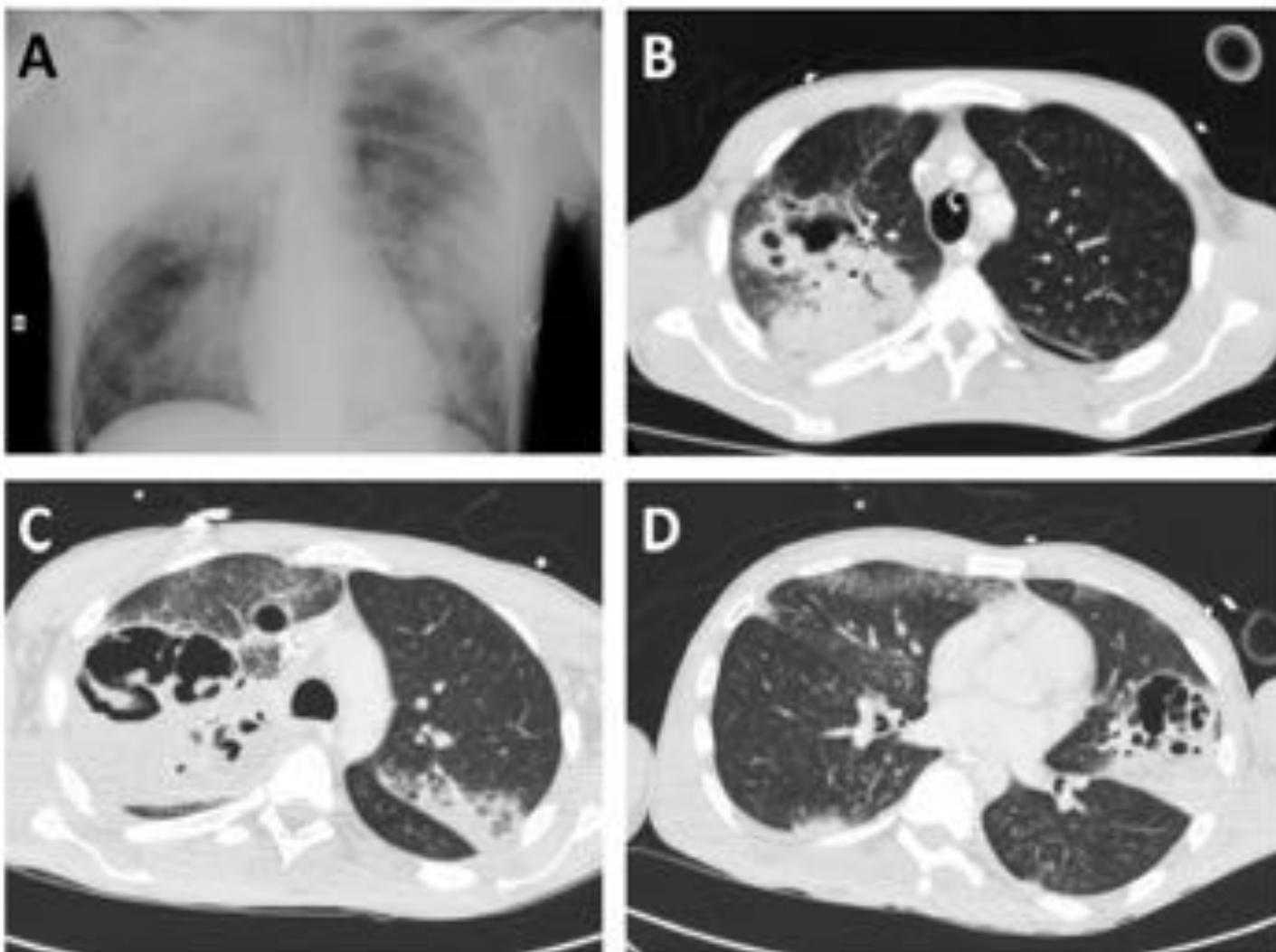


Suppression  
of PVL  
induction by  
oxacillin

# Panton-Valentine leukocidin-positive *Staphylococcus aureus* necrotising pneumonia complicating pandemic A(H1N1) influenza infection

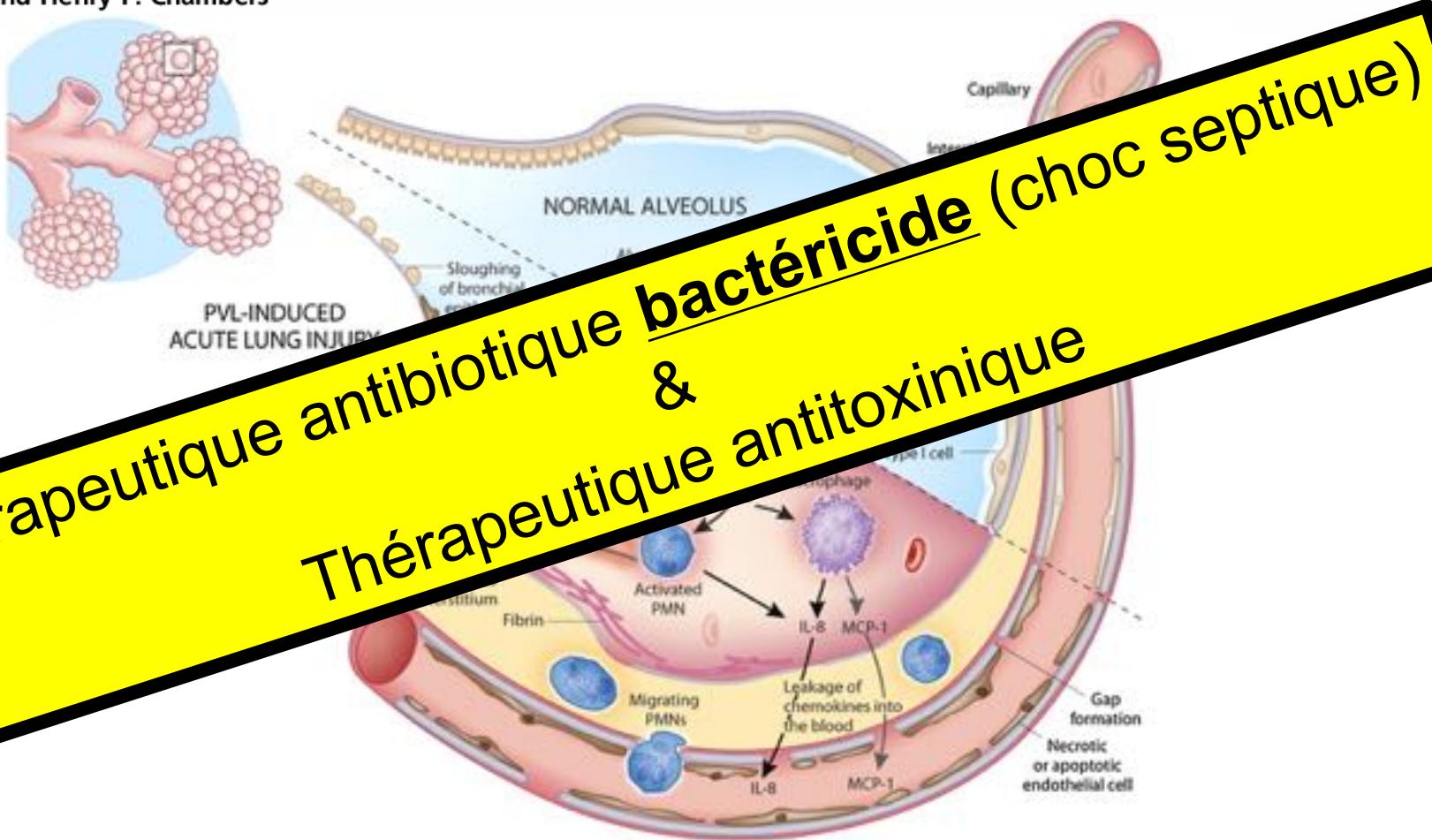
Florent Valour,<sup>1,2,3</sup> Jean-Christophe Richard,<sup>2,4</sup> Christian Chidiac,<sup>1,2,3</sup> Tristan Ferry<sup>1,2,3</sup>

BMJ Case Rep 2013



# Polymorphonuclear leukocytes mediate *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin-induced lung inflammation and injury

Binh An Diep<sup>a,1</sup>, Liana Chan<sup>a</sup>, Pierre Tattevin<sup>a,b,c</sup>, Osamu Kajikawa<sup>d,e</sup>, Thomas R. Martin<sup>d,e</sup>, Li Basuino<sup>a</sup>, Thuy T. Mai<sup>a</sup>, Helene Marbach<sup>a</sup>, Kevin R. Braughton<sup>f</sup>, Adeline R. Whitney<sup>f</sup>, Donald J. Gardner<sup>g</sup>, Xuemo Fan<sup>h</sup>, Ching W. Tseng<sup>i,j</sup>, George Y. Liu<sup>i,j</sup>, Cedric Badiou<sup>k,l</sup>, Jerome Etienne<sup>k,l,m</sup>, Gerard Lina<sup>k,l,m</sup>, Michael A. Matthay<sup>n</sup>, Frank R. DeLeo<sup>f</sup>, and Henry F. Chambers<sup>a,1</sup>



# « Bactériémie » à SAMS

- Pénicilline M ou céfazoline (C1G) par voie IV forte dose
- Vancomycine souvent utilisée en alternative

## Outcome of Vancomycin Treatment in Patients with Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia<sup>▽</sup>

Sung-Han Kim,<sup>1,3</sup> Kye-Hyung Kim,<sup>1</sup> Hong-Bin Kim,<sup>1</sup> Nam-Joong Kim,<sup>1</sup> Eui-Chong Kim,<sup>2,3</sup>  
Myoung-don Oh,<sup>1,3\*</sup> and Kang-Won Choe<sup>1,3</sup>

Antimicrob Agent Chemoter 2008

Traitements par vancomycine

=

facteur de risque indépendant de mortalité  
OR 3.3 (1.2-9.3)

# The Empirical Combination of Vancomycin and a $\beta$ -Lactam for Staphylococcal Bacteremia

Kevin W. McConeghy,<sup>1</sup> Susan C. Bleasdale,<sup>2</sup> and Keith A. Rodvold<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmacy Practice, College of Pharmacy, and <sup>2</sup>Department of Medicine, University of Illinois at Chicago

**Table 1. Summary of Published Studies Evaluating Empirical Therapy for Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Bacteremia**

Study	Year	Design	Study Size, No.	Outcome	Vancomycin vs $\beta$ -Lactam	Result <sup>a</sup>
Vancomycin therapy vs $\beta$ -lactam therapy <sup>b</sup>						
Chang et al [19]	2003	Prospective cohort	505	Bacteriologic failure <sup>c</sup>	19% vs 0%	OR, 6.5 (1.0–53)
Khatib et al [20]	2006	Prospective cohort	120	Overall mortality	27% vs 12%	HR, 2.3 (1.1–4.9)
Stryjewski et al [21] <sup>d</sup>	2007	Prospective cohort	123	Treatment failure	31% vs 13%	OR, 3.5 (1.2–13)
Lodise et al [6] <sup>e</sup>	2007	Retrospective cohort	84	Infection-related mortality	39% vs 11%	OR, 6.5 (1.4–29)
Kim et al [22]	2008	Retrospective case-control	27	Infection-related mortality	37% vs 11%	OR, 3.3 (1.2–9.5)
Schweizer et al [23]	2011	Retrospective	267	30-day in-hospital mortality	20% vs 3%	HR, 4.8 (2.1–11) <sup>f</sup>
Chan et al [24]	2012	Retrospective cohort	293 094	Hospitalization rate	12.5 vs 7.2 <sup>g</sup>	HR, 1.6 (1.2–2.2) <sup>h</sup>
Vancomycin therapy vs vancomycin therapy de-escalated to $\beta$ -lactam						
Lodise et al [6] <sup>i</sup>	2007	Retrospective cohort	84	Infection-related mortality	33% vs 41%	NS
Schweizer et al [23]	2011	Retrospective cohort	267	30-day in-hospital mortality	20% vs 7%	HR, 3.2 (1–10)
Vancomycin therapy de-escalated to $\beta$ -lactam therapy vs $\beta$ -lactam therapy						
Khatib et al [25]	2006	Prospective cohort	168	Persistent bacteremia	56% vs 37%	P = .03
Lodise et al [6] <sup>j</sup>	2007	Retrospective cohort	84	Infection-related mortality	41% vs 11%	Not reported

# Autres béta-lactamines dans le sepsis à MSSA

- **Les pénicillines M** ne sont pas les seuls bétalactamines à avoir une activité antistaphylococcique *in vitro*
  - Amoxicilline - Acide Clavulanique
  - Pipéracilline - Tazobactam
  - **C1G, Céfazoline**
  - C2G, Céfuroxime (Zinnat®), Céfoxitine (Méfoxin®)
  - Carbapénèmes

# Are all beta-lactams similarly effective in the treatment of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteraemia?

*Clin Microb Infect* 2011

M. Paul<sup>1,2</sup>, N. Zemer-Wassercug<sup>1</sup>, O. Talker<sup>1</sup>, Y. Lishtzinsky<sup>1</sup>, B. Lev<sup>3</sup>, Z. Samra<sup>1,2</sup>, L. Leibovici<sup>4,2</sup> and J. Bishara<sup>1,2</sup>

Variable <sup>b</sup>	OR, 95% CI n = 541 patients, deaths = 202	p-value
Empirical antibiotic treatment		
Oxacillin/cefazolin	Reference	
Cefuroxime	1.98 (0.98–4.01)	0.058
Ceftriaxone/cefotaxime	2.24 (1.23–4.06)	0.008
Beta-lactam-beta-lactamase	2.68 (1.23–5.85)	0.013
Other beta-lactams	0.81 (0.35–1.9)	0.629
Age (per 1 year increments)	1.87 (1.02–3.00)	<0.001
Female sex		0.021
Poor function		0.041
Malignancy		0.012
Shock at onset		<0.001
Urea (per 1 mmol/L)		<0.001
Albumin (per 1 g/dL)		0.001
Thrombocytes (per 10 <sup>9</sup> /L)		<0.001
Prothrombin time (per second)		0.070
Skin/soft tissue		0.111

**C3G injectables**

-Ceftriaxone

-Céfotaxime

**Pénicilline – inhibiteur**

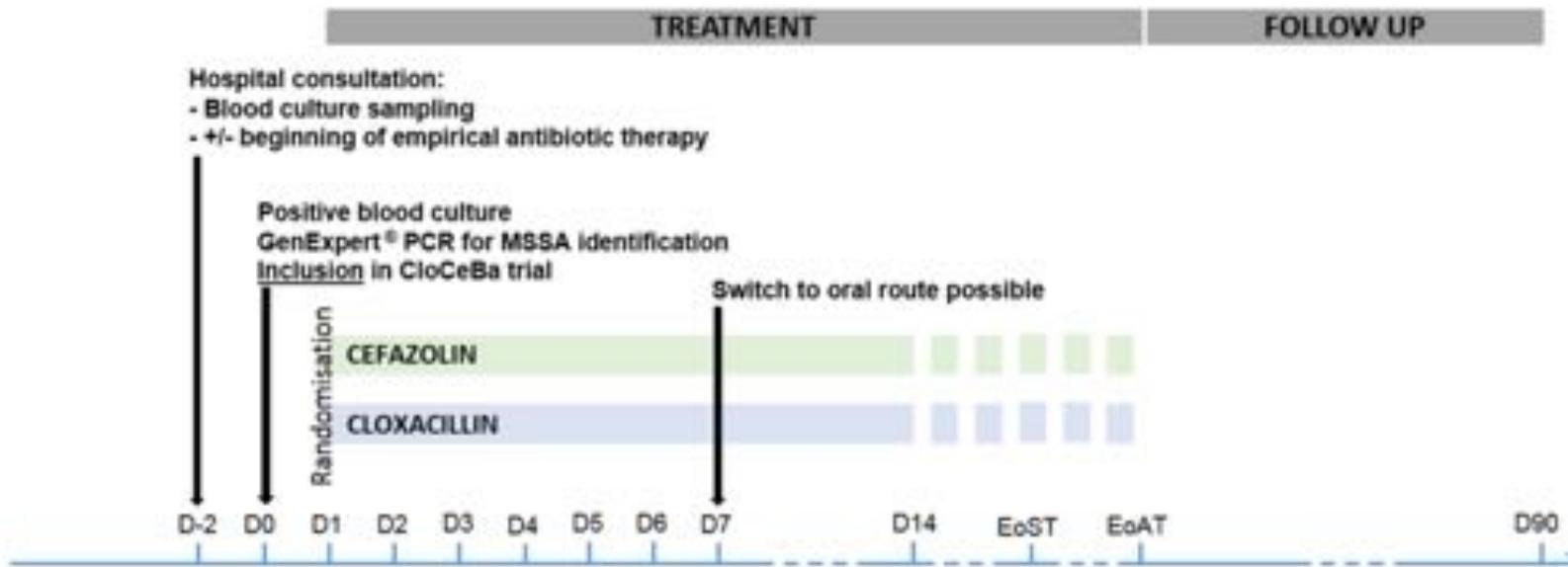
-Amoxicilline - Acide Clavulanique

-Pipéracilline - Tazobactam

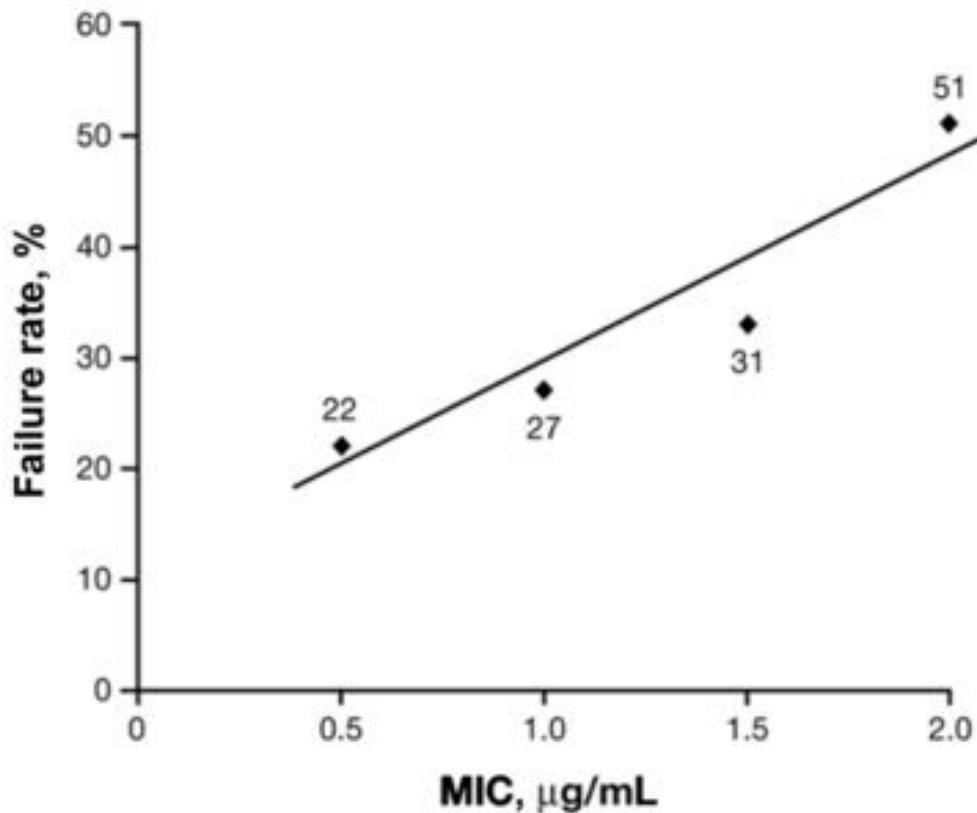
**FR**

# BMJ Open Efficacy of cloxacillin versus cefazolin for methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia (CloCeBa): study protocol for a randomised, controlled, non-inferiority trial

Charles Burdet,<sup>1,2</sup> Paul Loubet,<sup>1,3</sup> Vincent Le Moing,<sup>4</sup> William Vindrios,<sup>3</sup> Marina Esposito-Farèse,<sup>5,6</sup> Morgane Linard,<sup>2</sup> Tristan Ferry,<sup>7</sup> Laurent Massias,<sup>1,8</sup> Pierre Tattevin,<sup>9</sup> Michel Wolff,<sup>1,10</sup> François Vandenesch,<sup>11</sup> Nathalie Grall,<sup>1,12</sup> Caroline Quintin,<sup>5</sup> France Mentré,<sup>1,2</sup> Xavier Duval,<sup>1,6</sup> François-Xavier Lescure,<sup>1,3</sup> for the CloCeBa study group

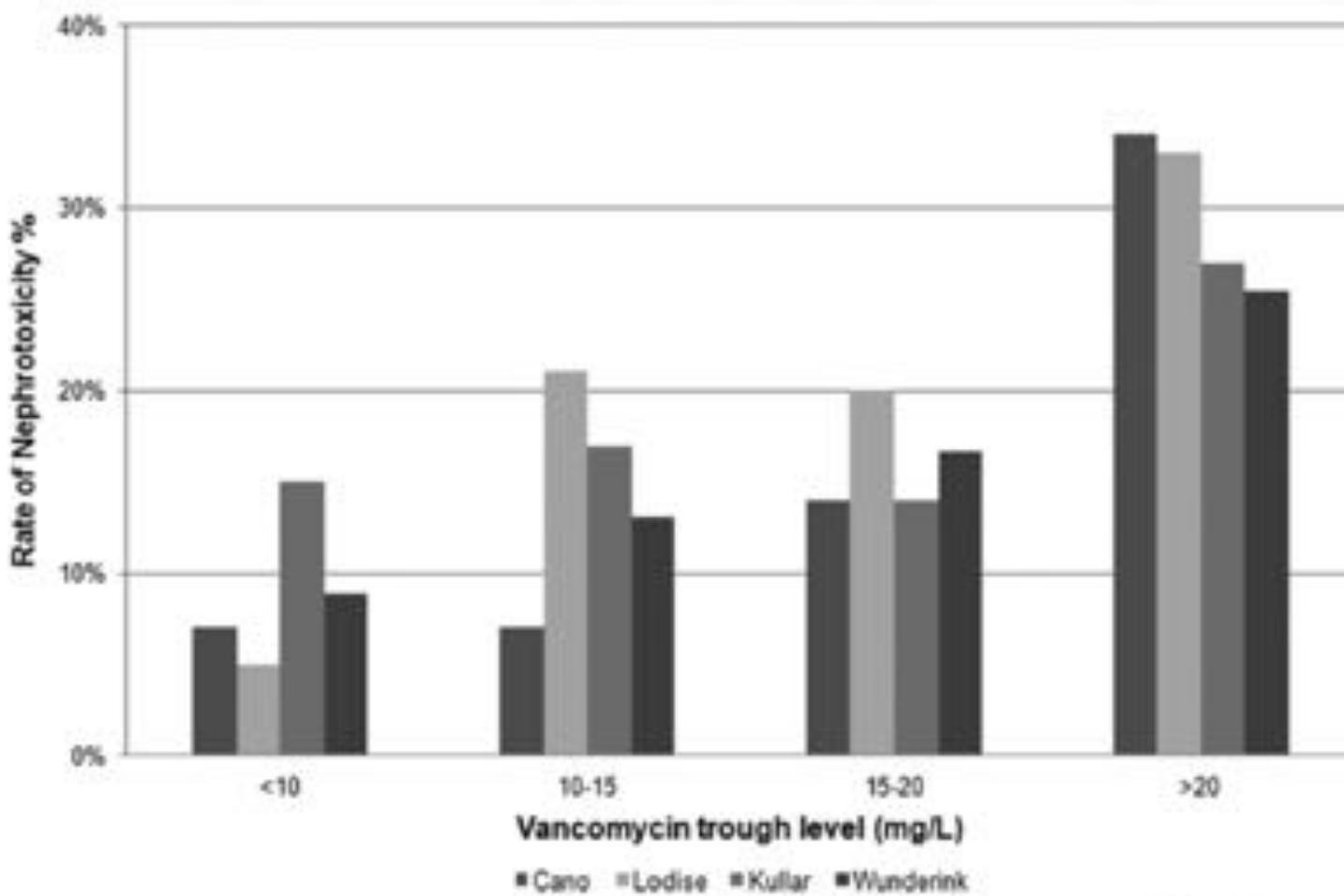


# « Bactériémie » à SARM CMI Vancomycine et échec



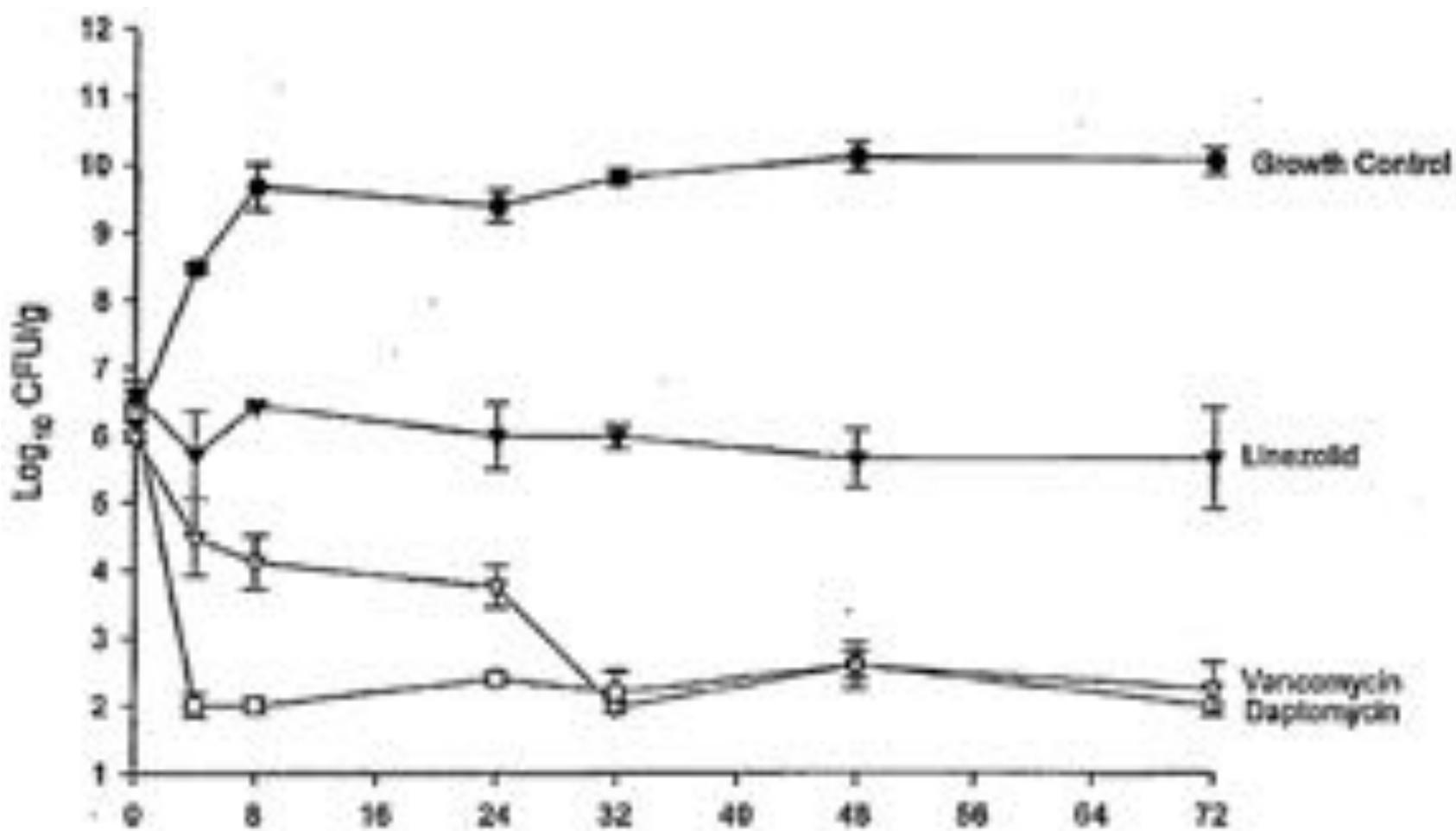
**Figure 2.** Relationship of MIC to vancomycin treatment failure in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. Data points denote the percentage of patients for whom treatment failed. Adapted from Moise-Broder et al. [13].

# Néphrotoxicité de la vancomycine et « dose cumulée »

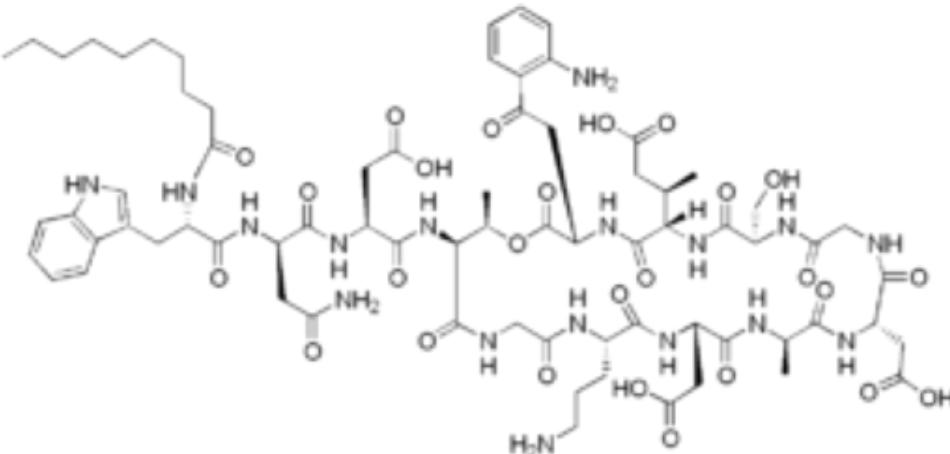


van Hal SJ et al. AAC 2013

# Antistaphylococciques et bactéricidie



# Daptomycine (Cubicin®)

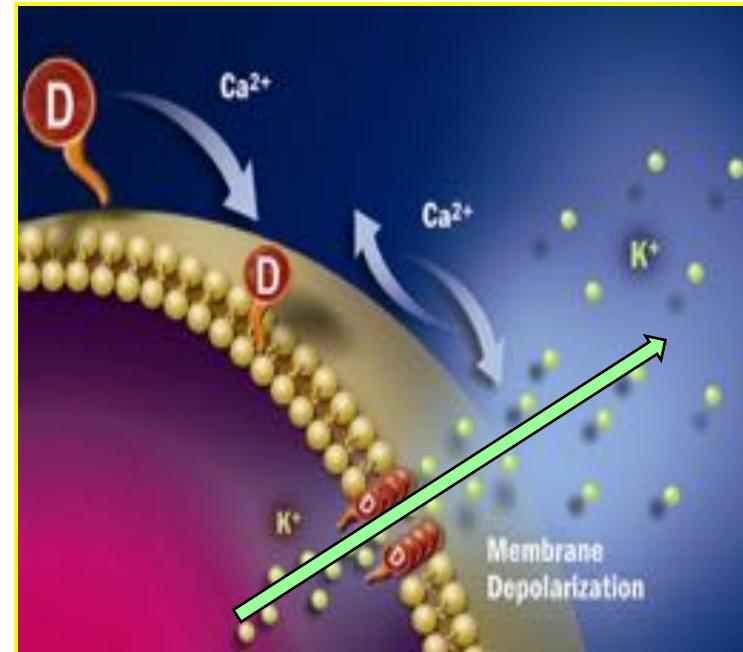


Flacon de 350 mg : 87,10 €

Flacon de 500 mg : 123,80 €

(1 injection 1x/j)

- Liaison irréversible à la membrane bactérienne G+
- Bactéricide
- Inhibé par surfactant pulmonaire
- Exclusivement IV, pas de VVC nécessaire
- Pas de veinotoxicité
- Rhabdomyolyse (stop statines et surveillance CPK)



Peut-être Inactif  
sur *les S. aureus* résistants  
à la vancomycine  
(épaisseur paroi)

# AMM

## Daptomycine (Cubicin®)

### DC INDICATIONS (début page)

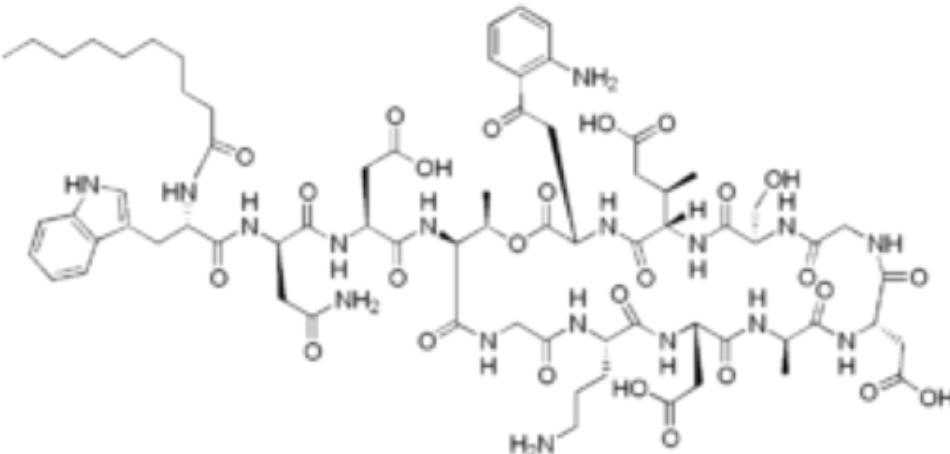
Cubicin est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte (cf Mises en garde et Précautions d'emploi, Pharmacodynamie) :

- Infections compliquées de la peau et des tissus mous (IcPTM).
- Endocardite infectieuse (EI) du cœur droit due à Staphylococcus aureus. Il est recommandé d'utiliser la daptomycine en tenant compte de la sensibilité bactérienne du micro-organisme et de l'avis d'un expert (cf Mises en garde et Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
- Bactériémie à *Staphylococcus aureus* (BSA) lorsqu'elle est associée à une EI du cœur droit ou à une IcPTM.

### Utilisé aussi hors AMM :

- Bactériémie
- Infections endovasculaires
- Infections de cathéter
- Infections ostéoarticulaires

# Daptomycine (Cubicin®)

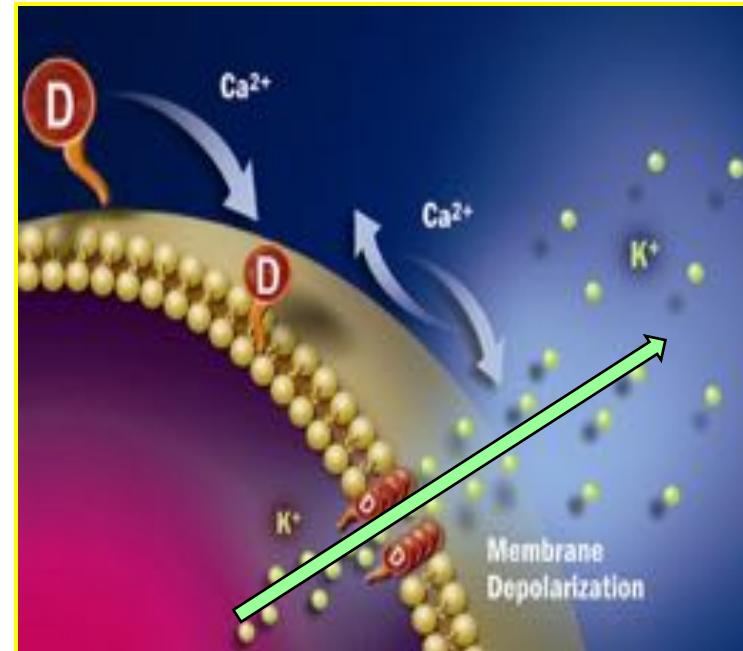


Flacon de 350 mg : 87,10 €

Flacon de 500 mg : 123,80 €

(1 injection 1x/j)

- Liaison irréversible à la membrane bactérienne G+
- Bactéricide
- Inhibé par surfactant pulmonaire
- Exclusivement IV, pas de VVC nécessaire
- Pas de veinotoxicité
- Rhabdomyolyse (stop statines et surveillance CPK)



Peut-être Inactif  
sur *les S. aureus* résistants  
à la vancomycine  
(épaisseur paroi)

# AMM

# Daptomycine (Cubicin®)

## DC INDICATIONS (début page)

Cubicin est indiqué dans le traitement des infections suivantes chez l'adulte (cf Mises en garde et Précautions d'emploi, Pharmacodynamie) :

- Infections compliquées de la peau et des tissus mous (IcPTM).
- Endocardite infectieuse (EI) du cœur droit due à Staphylococcus aureus. Il est recommandé d'utiliser la daptomycine en tenant compte de la sensibilité bactérienne du micro-organisme et de l'avis d'un expert (cf Mises en garde et Précautions d'emploi, Pharmacodynamie).
- Bactériémie à Staphylococcus aureus (BSA) lorsqu'elle est associée à une EI du cœur droit ou à une IcPTM.

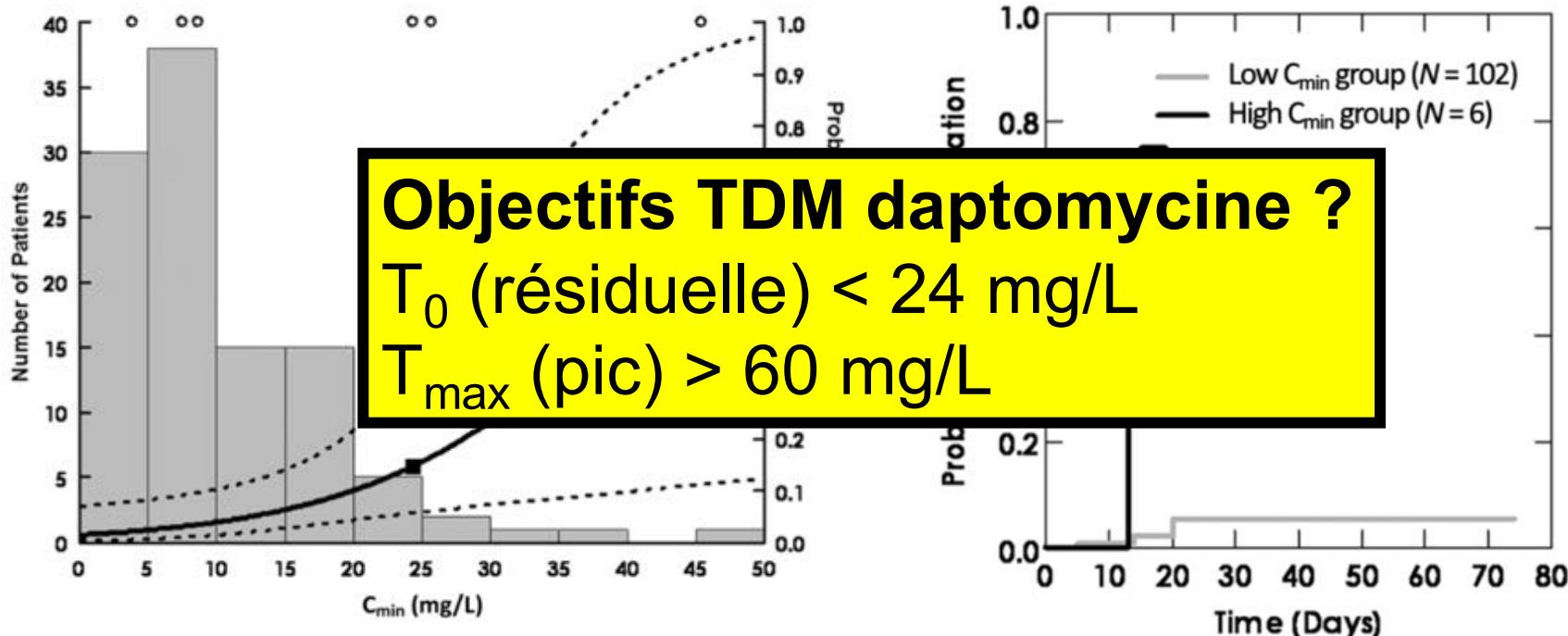
## Utilisé aussi hors AMM :

- Infections endovasculaires (EI cœur Gche)
- Infections de cathéter
- Infections ostéoarticulaires

# Daptomycin Exposure and the Probability of Elevations in the Creatine Phosphokinase Level: Data from a Randomized Trial of Patients with Bacteremia and Endocarditis

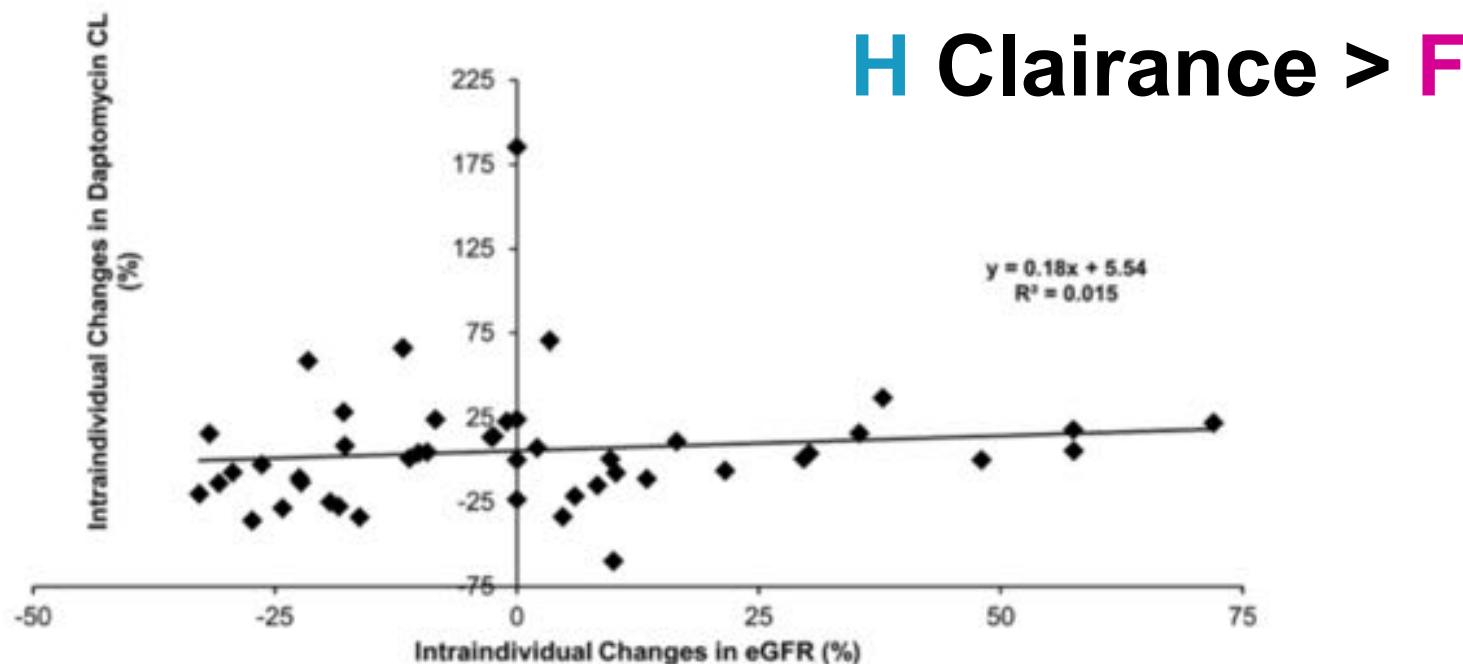
Sujata M. Bhavnani, Christopher M. Rubino, Paul G. Ambrose, and George L. Drusano

Institute for Clinical Pharmacodynamics, Ordway Research Institute, Albany, New York



# Pharmacokinetic Variability of Daptomycin during Prolonged Therapy for Bone and Joint Infections

Sylvain Goutelle,<sup>a,b,e</sup> Sandrine Roux,<sup>d</sup> Marie-Claude Gagnieu,<sup>d</sup> Florent Valour,<sup>d</sup> Sébastien Lustig,<sup>d</sup> Florence Ader,<sup>d,e,f</sup> Frédéric Laurent,<sup>b,e,f</sup> Christian Chidiac,<sup>d,e,f</sup> Tristan Ferry,<sup>d,e,f</sup> on behalf of the Lyon Bone and Joint Infections Study Group



**FIG 2** Plot of individual changes in daptomycin clearance over the therapeutic drug monitoring period versus corresponding changes in renal function ( $n = 46$  pairs).

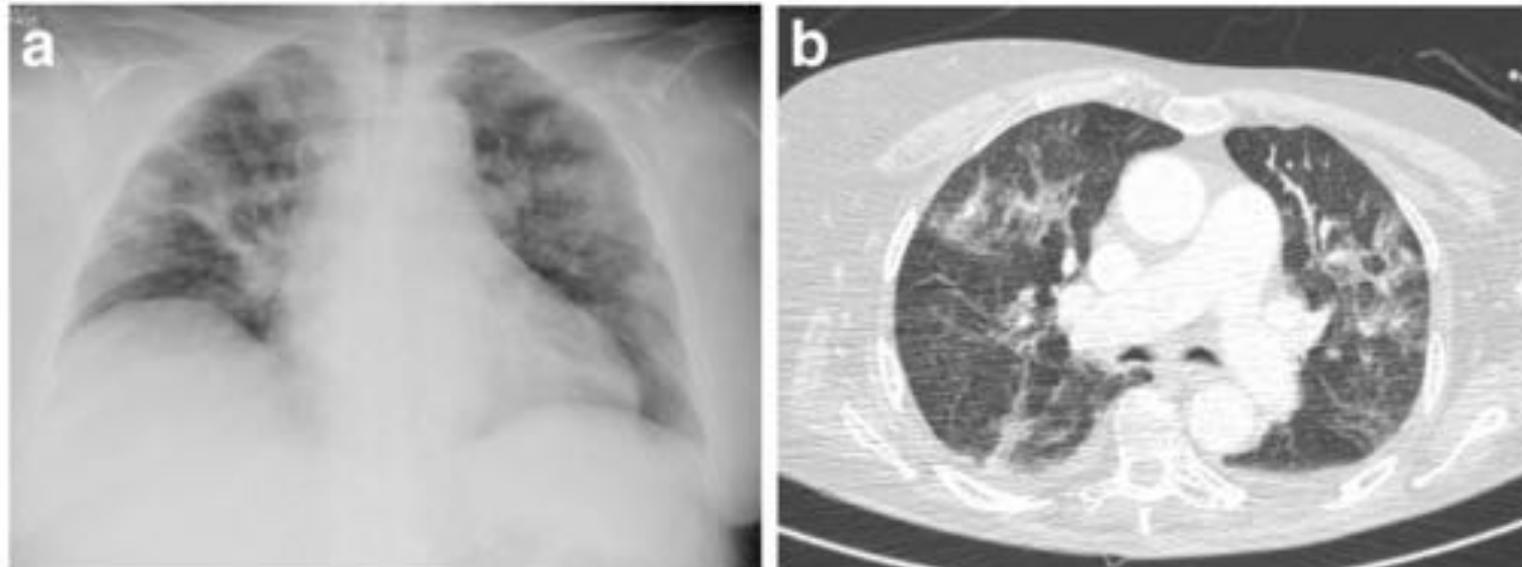


# Daptomycin > 6 mg/kg/day as salvage therapy in patients with complex bone and joint infection: cohort study in a regional reference center



Hors AMM

Sandrine Roux<sup>1,2</sup>, Florent Valour<sup>1,2,3</sup>, Judith Karsenty<sup>1,2,4</sup>, Marie-Claude Gagnieu<sup>5</sup>, Thomas Perpoint<sup>1</sup>, Sébastien Lustig<sup>2,6</sup>, Florence Ader<sup>1,2,3</sup>, Benoit Martha<sup>4</sup>, Frédéric Laurent<sup>2,3,7</sup>, Christian Chidiac<sup>1,2,3</sup>, Tristan Ferry<sup>1,2,3\*</sup> and on behalf of the Lyon BJI Study group



# Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America<sup>a</sup>

Douglas R. Osmon,<sup>1</sup> Elie F. Berbari,<sup>1</sup> Anthony R. Berendt,<sup>2</sup> Daniel Lew,<sup>3</sup> Werner Zimmerli,<sup>4</sup> James M. Steckelberg,<sup>1</sup> Nalini Rao,<sup>5,6</sup> Arlen Hanssen,<sup>7</sup> and Walter R. Wilson<sup>1</sup>

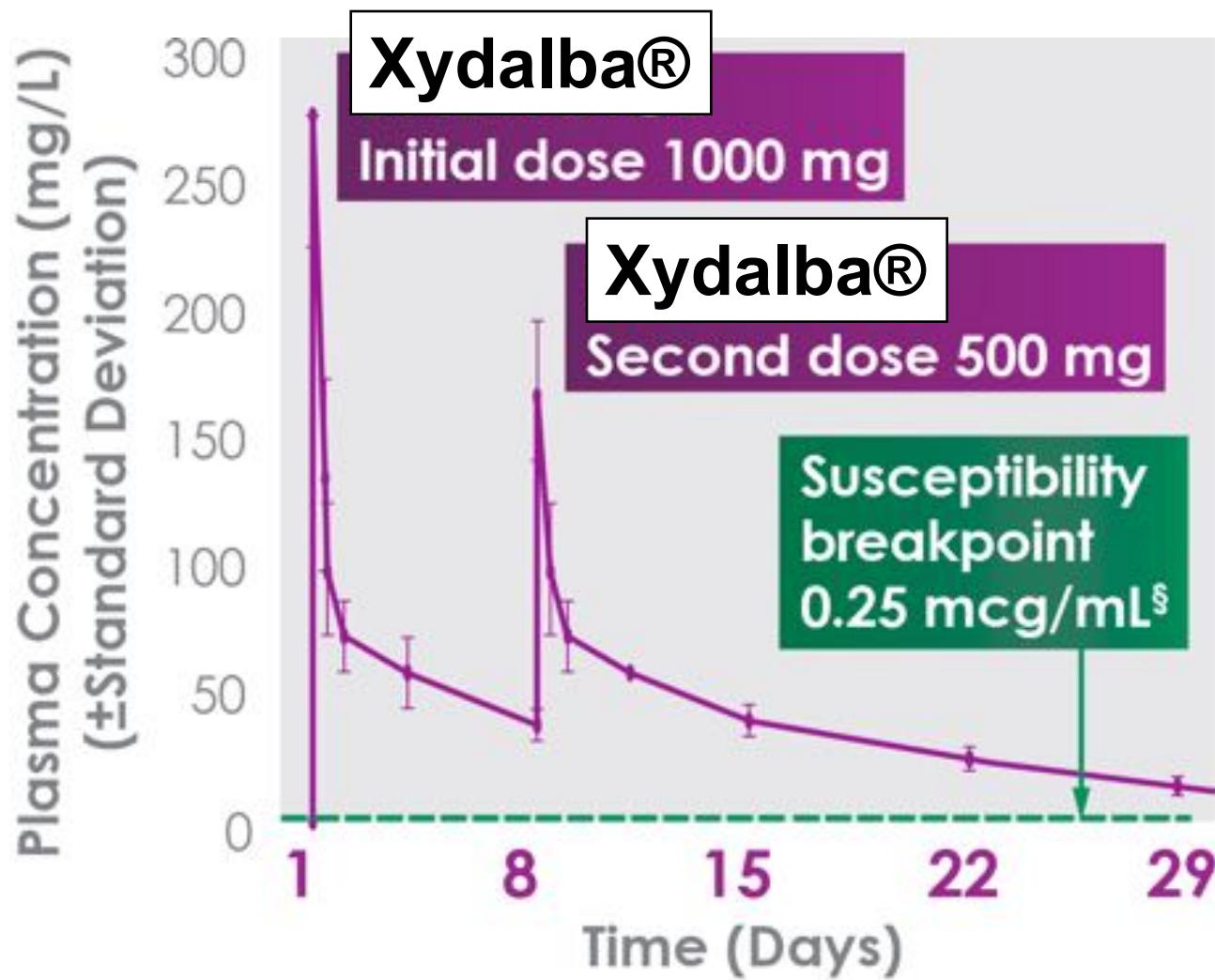
<sup>1</sup>Division of Infectious Diseases, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota; <sup>2</sup>Bone Infection Unit, Nuffield Orthopaedic Centre, Oxford University Hospitals NHS Trust, United Kingdom; <sup>3</sup>Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, University of Geneva Hospitals,

<sup>4</sup>Basel University Medical Clinic, Liestal, Switzerland; <sup>5</sup>Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, and <sup>6</sup>Department of Orthopaedic Surgery, University of Pittsburgh School of Medicine, Pennsylvania, and <sup>7</sup>Department of Orthopedics, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota

Microorganism	Preferred Treatment <sup>b</sup>	Alternative Treatment <sup>b</sup>
Staphylococci, oxacillin-susceptible	Nafcillin <sup>b</sup> sodium 1.5–2 g IV q4–6 h or Cefazolin 1–2 g IV q8 h or Ceftriaxone <sup>c</sup> 1–2 g IV q24 h	Vancomycin IV 15 mg/kg q12 h or Daptomycin 6 mg/kg IV q 24 h or Linezolid 600 mg PO/IV every 12 h
Staphylococci, oxacillin-resistant	Vancomycin <sup>d</sup> IV 15 mg/kg q12 h	Daptomycin 6 mg/kg IV q24 h or Linezolid 600 mg PO/IV q12 h

# Dalbavancine

## Lipoglycopeptide



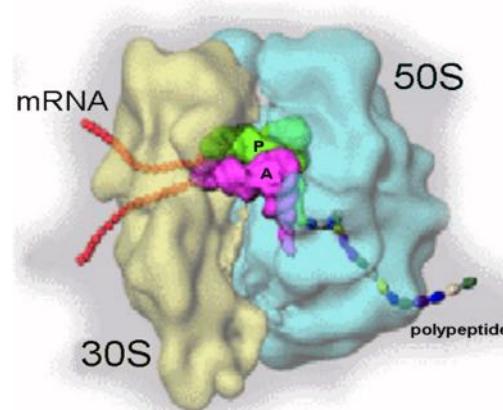
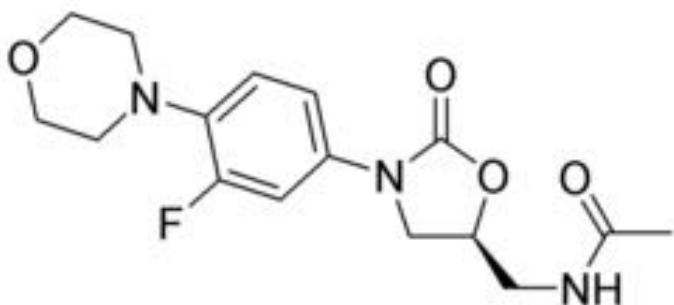
# Once-Weekly Dalbavancin versus Daily Conventional Therapy for Skin Infection

Helen W. Boucher, M.D., Mark Wilcox, M.D., George H. Talbot, M.D., Sailaja Puttagunta, M.D., Anita F. Das, Ph.D., and Michael W. Dunne, M.D.

**Table 4.** Adverse Events.

Variable	Dalbavancin (N=652)	Vancomycin– Linezolid (N=651)	P Value*
Any adverse event			
Any event — no. of patients (%)	214 (32.8)	247 (37.9)	0.05
Total no. of events	540	645	0.05
Treatment-related adverse event†			
Any event — no. of patients (%)	80 (12.3)	89 (13.7)	0.45
Total no. of events	139	183	0.02
Serious adverse event — no. of patients (%)			
Any event	17 (2.6)	26 (4.0)	0.16
Treatment-related event†	2 (0.3)	4 (0.6)	0.41
Death — no. (%)‡	1 (0.2)	7 (1.1)	0.03
Treatment-limiting adverse event — no. of patients (%)§	14 (2.1)	13 (2.0)	0.85
Most common treatment-related adverse event — no. of patients (%)¶			
Nausea	16 (2.5)	19 (2.9)	0.62
Diarrhea	5 (0.8)	16 (2.5)	0.02
Pruritus	4 (0.6)	15 (2.3)	0.01

# Linézolide (Zyvoxid®)



- **Inhibe la synthèse protéique**

Se lie à la portion 23s de la su 50s

Inhibe la synthèse protéique

Activité anti-toxine

- **Bactériostatique**
- **Actif sur les mycobactéries**
- **Biodisponibilité orale 100%**
- **Toxicité hématologique**
- **Neuropathie**
- **Ne pas le prescrire plus de 28 jours !**
- **Utilisé dans certaines situations : « relais oral de la vanco !! »**

Flacon de 600 mg : 63,55 €

Comprimé de 600 mg : 59,32 €

(2 prises / j)

Générique en 2017 : 6 € !!!



# AMM

# Linézolide (Zyvoxid®)

## DC INDICATIONS (début page)

- Pneumonies nosocomiales, pneumonies communautaires : Zyloxid est indiqué dans le traitement des pneumonies nosocomiales et communautaires lorsqu'elles sont documentées ou suspectées à bactéries à Gram + sensibles. Afin de déterminer si Zyloxid est un traitement approprié, il convient de tenir compte des résultats de l'antibiogramme ou des données de prévalence de la résistance aux antibiotiques des bactéries à Gram + (cf Pharmacodynamie). Le linézolide n'est pas actif dans le traitement des infections dues à des germes à Gram -. Un traitement spécifique des germes à Gram - doit être initié de façon concomitante si un germe à Gram - est documenté ou suspecté.
- Infections compliquées de la peau et des tissus mous (cf Mises en garde/Précautions d'emploi) : Zyloxid est indiqué dans le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous uniquement lorsque l'infection a été microbiologiquement documentée à bactérie à Gram + sensible. Le linézolide n'est pas actif dans le traitement des infections dues à des germes à Gram -. En cas d'infection bactérienne à Gram + compliquée de la peau et des tissus mous associée à une infection à Gram - documentée ou suspectée, le linézolide ne doit être utilisé qu'en l'absence d'alternative thérapeutique (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Dans de telles circonstances, un traitement couvrant les germes à Gram - doit être initié de façon concomitante.

## Utilisé aussi hors AMM :

- Infections ostéoarticulaires
- Infections neuroméningées
- Tuberculoses multirésistantes

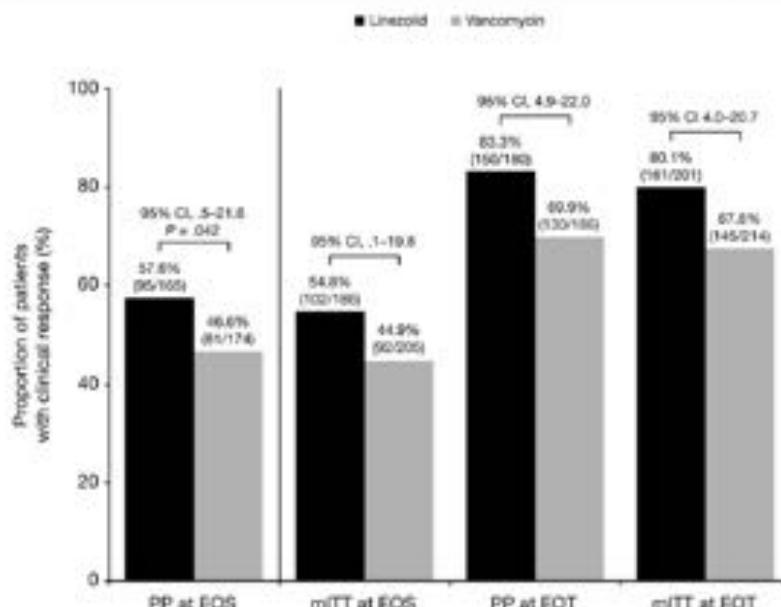
# Pneumopathies nosocomiales à SARM

- **Vancomycine (30 mg/kg/j) + gentamicine**
  - Total de 7-15 jours
- **Linézolide**
  - Trois études randomisées
    - Wunderlink RG et al. Clin Ther 2003;25:980-2
    - Wilcox M et al. J Antimicrob Chemoter 2004;53:335-42
    - Wunderink RG et al. Clin Infect Dis 2012;54:621-9 (ZEPHyR)
  - Efficacité et tolérance équivalente au glycopeptides
  - Facilité d' utilisation avec le relais per os
  - AMM dans les pneumopathies nosocomiales à Gram+

# Linezolid in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Nosocomial Pneumonia: A Randomized, Controlled Study

Richard G. Wunderink,<sup>1</sup> Michael S. Niederman,<sup>2</sup> Marin H. Kollef,<sup>3</sup> Andrew F. Shorr,<sup>4</sup> Mark J. Kunkel,<sup>5</sup> Alice Baruch,<sup>3,6</sup> William T. McGee,<sup>4</sup> Arlene Reisman,<sup>3</sup> and Jean Chastre<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Department of Pulmonary and Critical Care, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois; <sup>2</sup>Department of Medicine, Winthrop-University Hospital, Mineola, New York; <sup>3</sup>Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri; <sup>4</sup>Pulmonary and Critical Care Medicine, Washington Hospital Center, Washington, D.C.; <sup>5</sup>Specialty Care, Pfizer, New York, New York; <sup>6</sup>Baystate Medical Center, Springfield, Massachusetts; and <sup>7</sup>Service de Réanimation Médicale, Institut de Cardiologie, Groupe Hospitalier Pitie-Salpêtrière, Paris, France



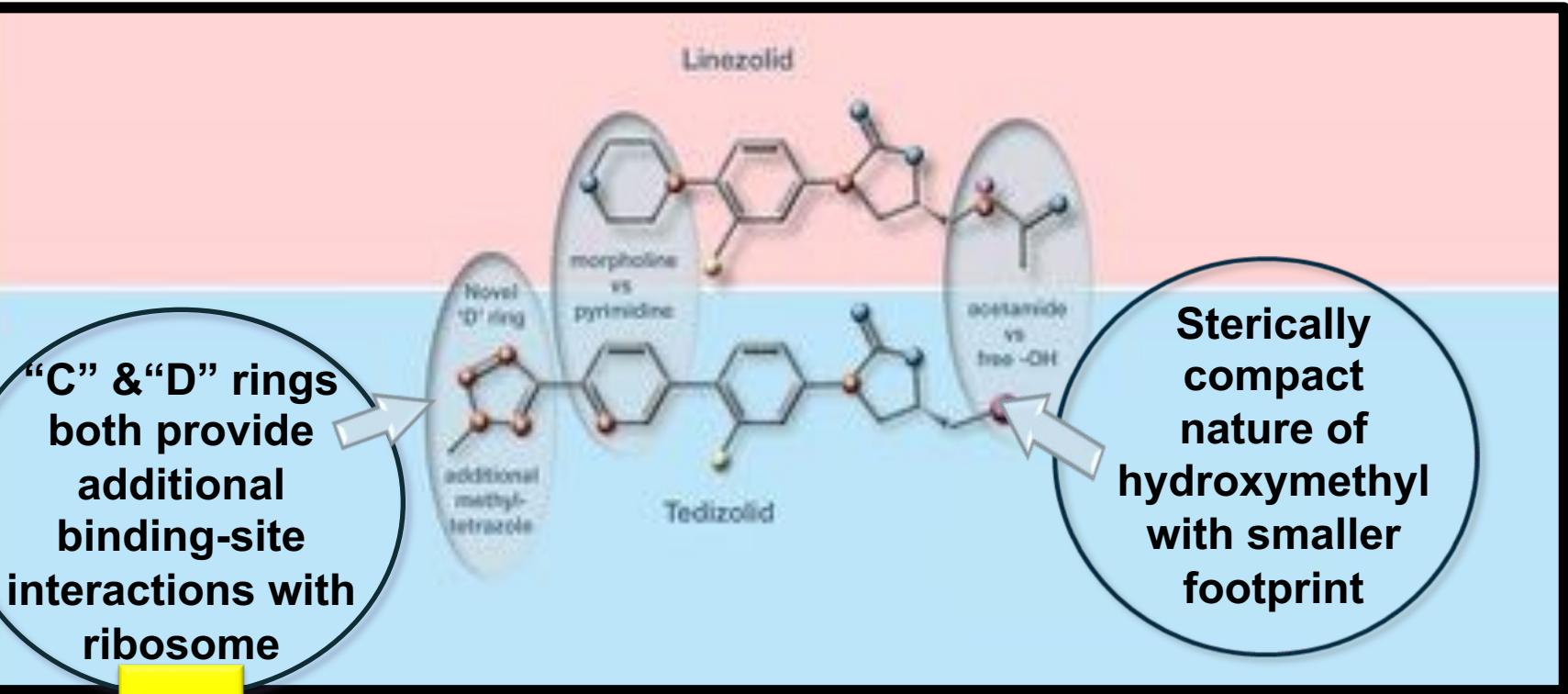
**Figure 2.** Clinical response rates in per-protocol (PP) and modified intent-to-treat (mITT) patients at end-of-study (EOS) and end of therapy (EOT). *P* values and 95% confidence intervals (CI) are included for the differences between treatment groups in the primary end point.

# Tédizolide

- Comprimé à 200 mg/j
- « La dose recommandée est de 200 mg une fois par jour pendant 6 jours »
- Indication : infection peau et des tissus mous

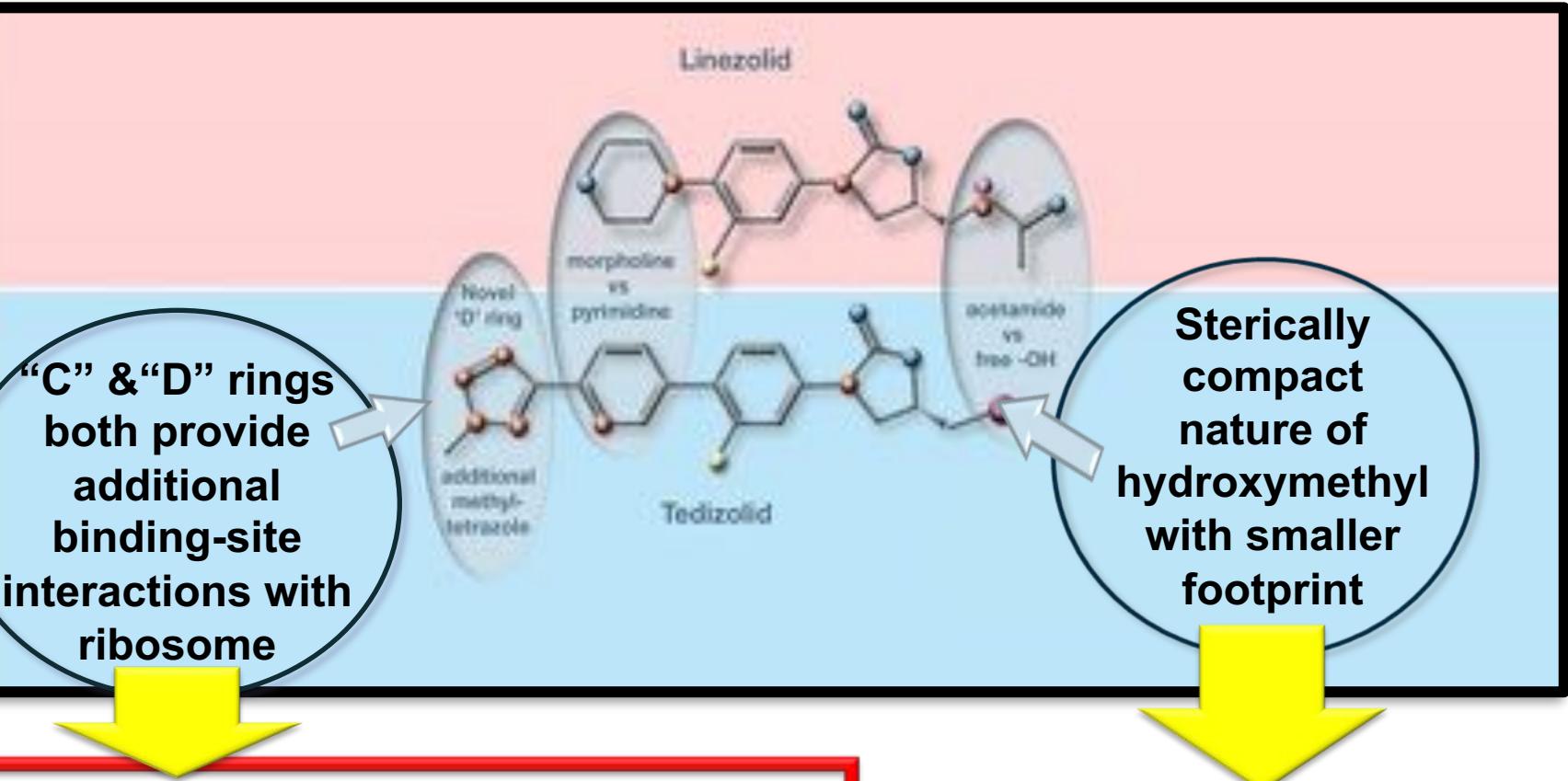


# Tédizolide



- Additional fixation on the ribosomal 50s subunit
- Enhanced potency
- Improved antibacterial activity

# Tedizolid



- Additional fixation on the ribosomal 50s subunit
- Enhanced potency
- Improved antibacterial activity
- Not impacted by Cfr methyltransferase (linezolid resistance)

# Tedizolid

Lincosid

Better safety

“C” & “D” rings  
both provide  
additional  
binding-site  
interaction with

Sterically  
compact  
nature of  
hydroxymethyl  
with smaller  
footprint

Better activity

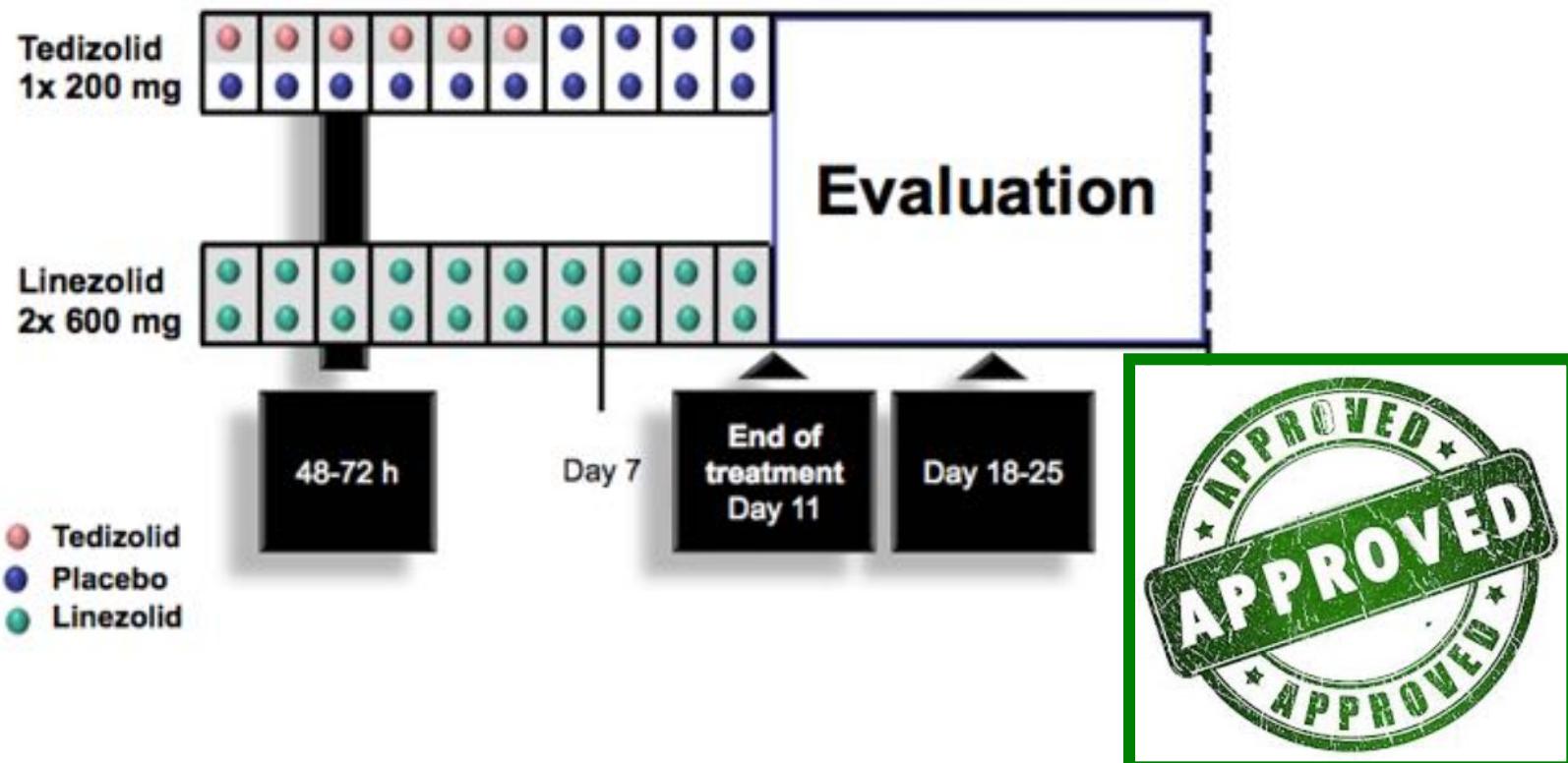
Better resistance  
profile

# Tedizolid and skin soft tissue infection

## Analysis of the Phase 3 ESTABLISH Trials of Tedizolid versus Linezolid in Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections

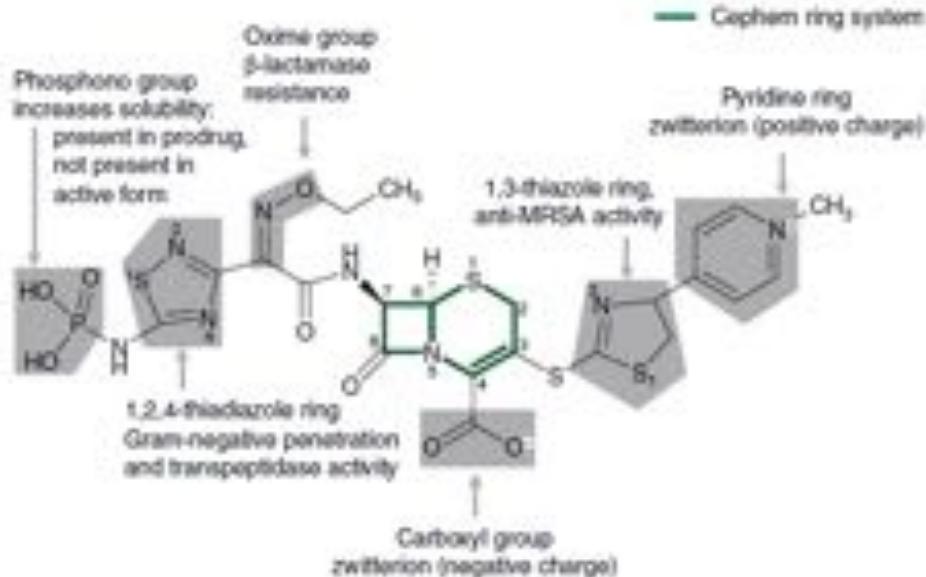
Andrew F. Shorr,<sup>a</sup> Thomas P. Lodise,<sup>b</sup> G. Ralph Corey,<sup>c</sup> Carisa De Anda,<sup>d</sup> Edward Fang,<sup>d</sup> Anita F. Das,<sup>e</sup> Philippe Prokocimer<sup>d</sup>

Pulmonary and Critical Care Medicine, Washington Hospital Center, Washington, DC, USA<sup>a</sup>; Albany College of Pharmacy and Health Sciences, Albany, New York, USA<sup>b</sup>; Duke University Health System, Durham, North Carolina, USA<sup>c</sup>; Cubist Pharmaceuticals, San Diego, California, USA<sup>d</sup>; InClin, Inc, San Mateo, California, USA<sup>e</sup>



# Ceftaroline fosamil acétate

- Nouvelle céphalosporine (C5G)



- Prodrogue** rapidement métabolisée dans le plasma
- Faible fixation protéique**
- $t_{1/2}$  de 2,6 h (métabolite actif)
- Elimination rénale**
- Posologie de 600 mg en 1h/12h
- Rash et neutropénie**

# Ceftobiprole

Spectre idem ceftaroline avec *P. aeruginosa* en plus

## MABELIO (ceftobiprole), autres céphalosporines

---

Substance active (DCI)

> ceftobiprole

INFECTIOLOGIE - Nouveau médicament

Nature de la demande

Inscription

Avis de la CT du 28 mai 2014



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

- ⊕ Pas d'avantage clinique démontré dans le traitement des pneumonies nosocomiales à l'exclusion des pneumonies acquises sous ventilation mécanique par rapport aux thérapeutiques disponibles
- ⊕ Avis défavorable au remboursement en raison d'un intérêt clinique insuffisant dans le traitement des pneumonies communautaires.

# Infection post-opératoire aiguë



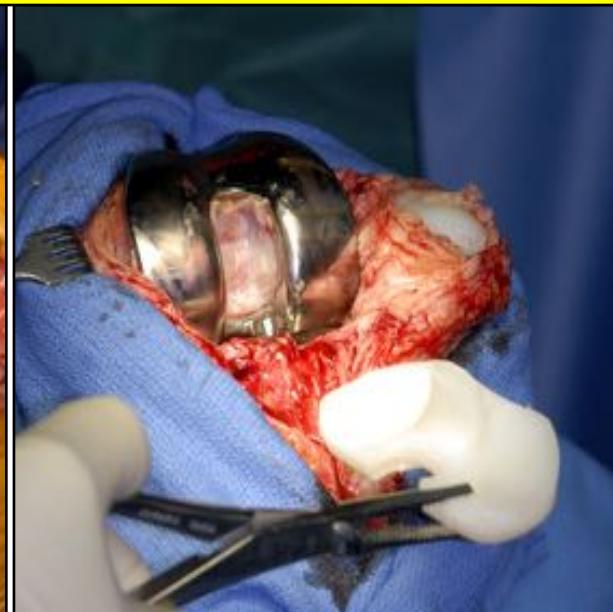
*S. aureus* sensible  
à la méticilline



**Recommandation de bonne pratique**

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

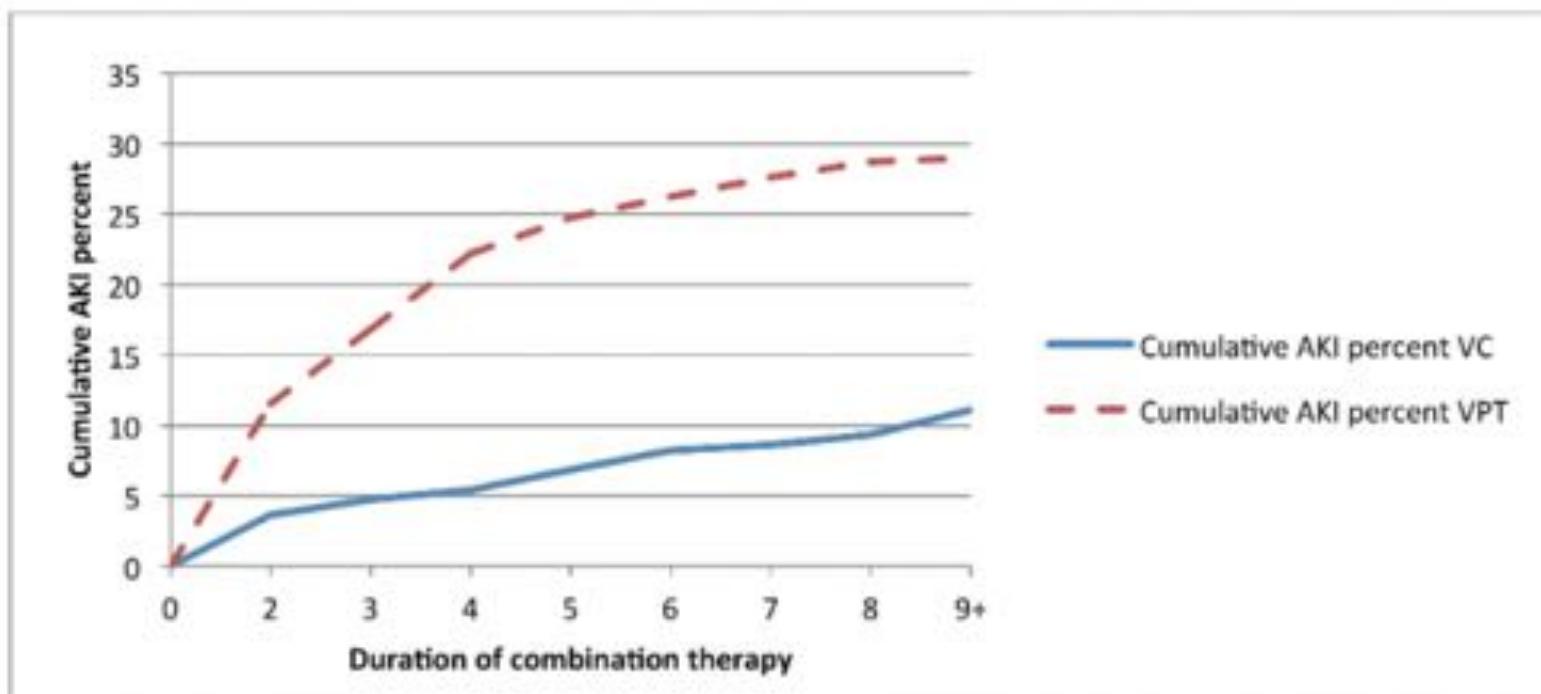
## Arthrotomie-synovectomie-lavage et changement des pièces mobiles



Courtesy S. Lustig

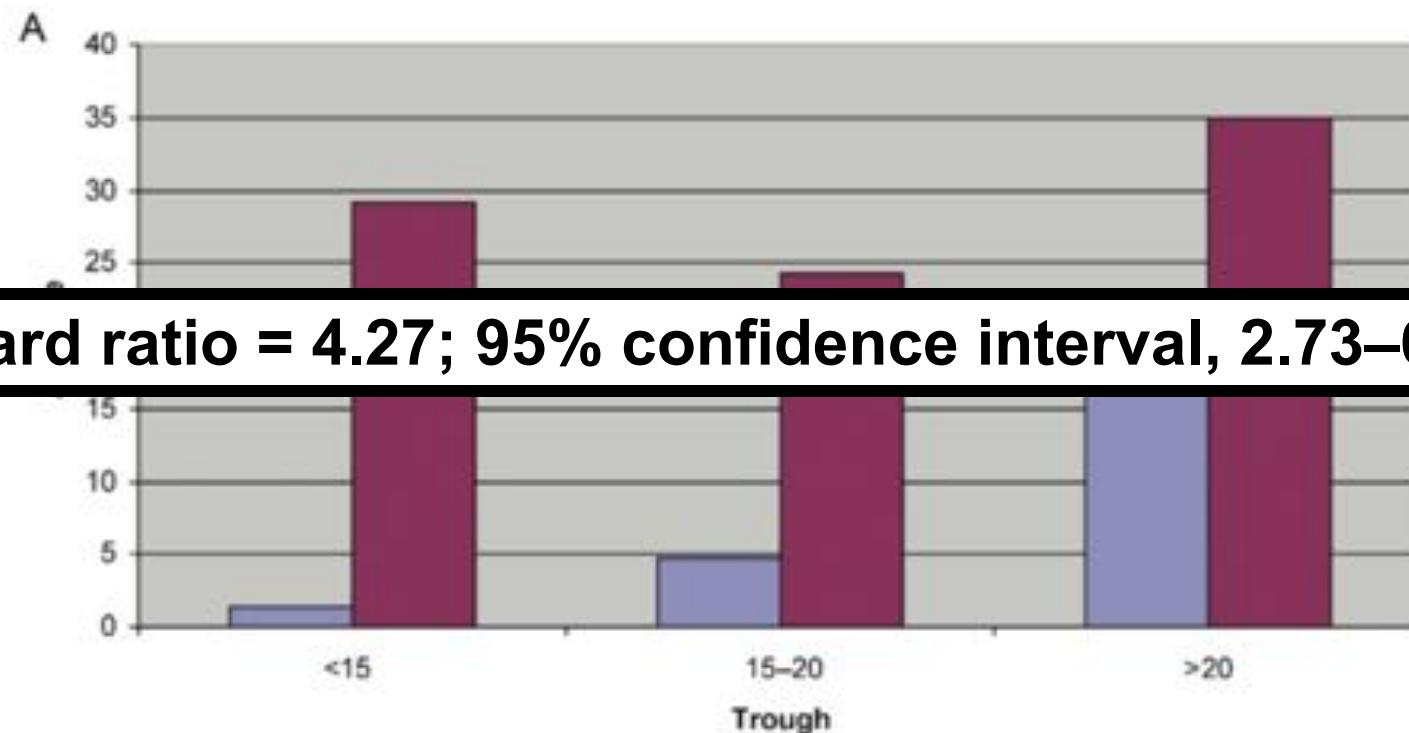
# Risk of Acute Kidney Injury in Patients on Concomitant Vancomycin and Piperacillin-Tazobactam Compared to Those on Vancomycin and Cefepime

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



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

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



# Modalités de prise en charge thérapeutique des patients

Tableau 2. Proposition de traitement antibiotique selon le micro-organisme retrouvé

	Traitem ent initial	R elais oral exclusif
<b>Staphylocoques multisensibles<sup>7</sup></b>		
Poids ≤ 70 kg	Oxacilline ou cloxacilline <sup>2</sup> N 1,5 g/4 h <b>OU</b> Cefazoline <sup>4</sup> 1 g/6 h N	Ofloxacine <sup>5,6,7</sup> à la dose de 200 mg 2x/j <b>ET</b> rifampicine <sup>8,9</sup> 900 mg 1x/j
Poids > 70 kg	Oxacilline ou cloxacilline <sup>3</sup> N 2 g/4 h <b>OU</b> Cefazoline <sup>4</sup> 2 g/8 h N	Ofloxacine <sup>5,6,7</sup> à la dose de 200 mg 3x/j <b>ET</b> rifampicine <sup>8,9</sup> 600 mg 2x/j
<b>Entérobactéries sensibles<sup>10</sup></b>		
Poids ≤ 70 kg	Cefotaxime 2 g/8 h N <b>OU</b> Ceftriaxone 2 g/24 h N	Ofloxacine <sup>5,6</sup> à la dose de 200 mg 2x/j <b>OU</b> ciprofloxacine <sup>11</sup> 500 mg 2x/j
Poids > 70 kg	Cefotaxime 9 à 12 g/j N en 3 à 6 injections <b>OU</b> Ceftriaxone 1,5 à 2 g/12 h N	Ofloxacine <sup>5,6</sup> à la dose de 200 mg x3/j <b>OU</b> ciprofloxacine <sup>11</sup> 750 mg 2x/j

# Outcome and Predictors of Treatment Failure in Total Hip/Knee Prosthetic Joint Infections Due to *Staphylococcus aureus*

Eric Sonneville, Donatiennne Joulie, Laurence Legout, Michel Valette, Hervé Dezèque, Eric Beltrand, Bernadette Reselé, Thibaud d'Escrivan, Caroline Loiez, Michèle Caillaux, Yazdan Yazdanpanah, Carlos Maynou, and Henri Migaud

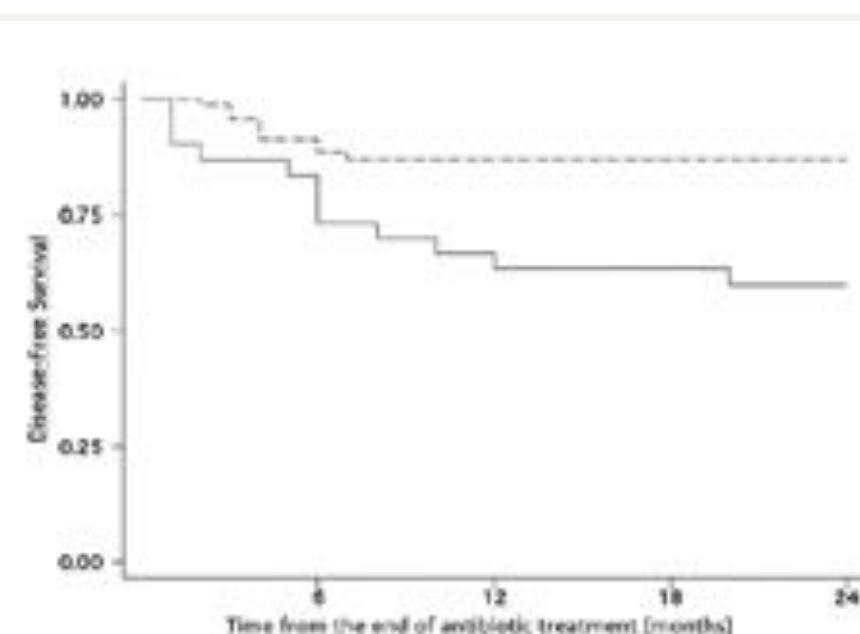
Centre National de Référence des Infections Ostéo-Articulaires Nord-Ouest, Roger Salengro Faculty Hospital of Lille, Lille, France

## Facteurs protecteurs en univarié

- ASA score  $\leq 2$
- prescription of adequate empirical postsurgical antibiotic therapy
- use of rifampin combination therapy

## In multivariate analysis

- ASA score  $\leq 2$
- rifampin-fluoroquinolone combination therapy

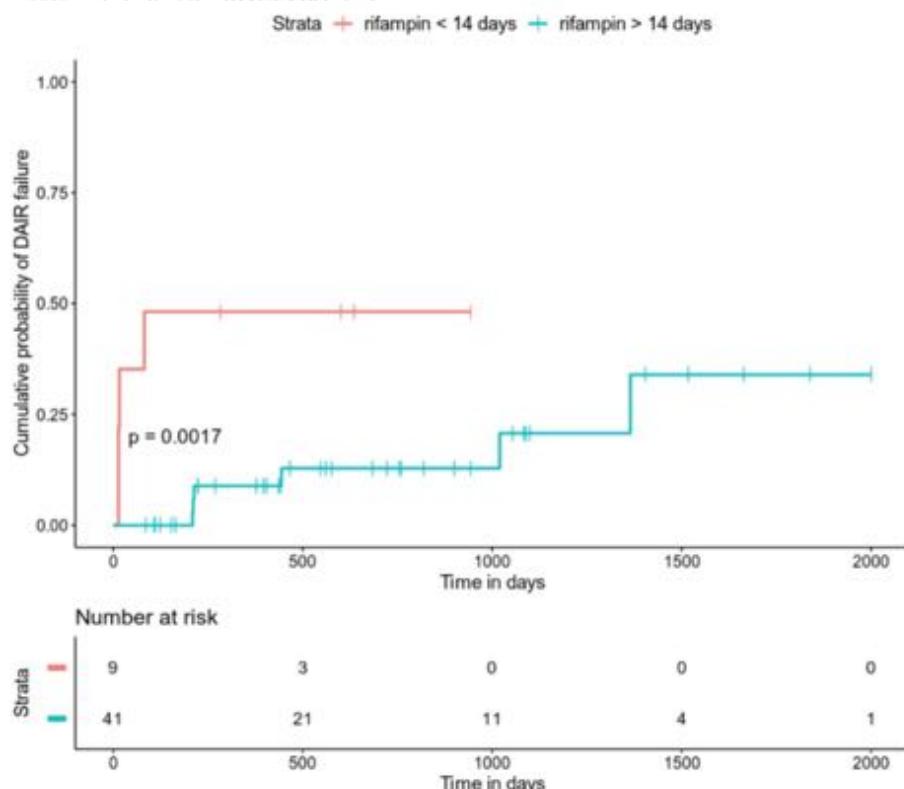


**Figure 1.** Kaplan-Meier estimates of the cumulative risk of failure according to the treatment group assessed at 24 months follow-up. Patients in the rifampin-fluoroquinolone treatment group had a lower risk of experiencing treatment failure than did patients treated with other antibiotic regimens ( $P = .003$ ). Dotted line, rifampin-fluoroquinolone treatment group ( $n = 39$ ); solid line, other regimens group ( $n = 59$ ).

Research Paper

## Duration of rifampin therapy is a key determinant of improved outcomes in early-onset acute prosthetic joint infection due to *Staphylococcus* treated with a debridement, antibiotics and implant retention (DAIR): a retrospective multicenter study in France

A. Becker<sup>1,2</sup>\*, L. Kreitmann<sup>3,4</sup>, C. Triffaut-Fillit<sup>1,2</sup>, F. Valour<sup>1,2,4,5</sup>, E. Mabrut<sup>2</sup>, E. Forestier<sup>6</sup>, O. Lesens<sup>7</sup>, C. Cazorla<sup>8</sup>, S. Descamps<sup>9</sup>, B. Boyer<sup>10</sup>, C. Chidiac<sup>1,2,4</sup>, S. Lustig<sup>2,4,11</sup>, E. Montbarbon<sup>12</sup>, C. Batailler<sup>2,4,11</sup>, T.



### Determinants of DAIR failure were:

- Rifampin use (HR 0.17)
- Association of rifampin + FQ (HR 0.19)
- Duration of rifampin therapy

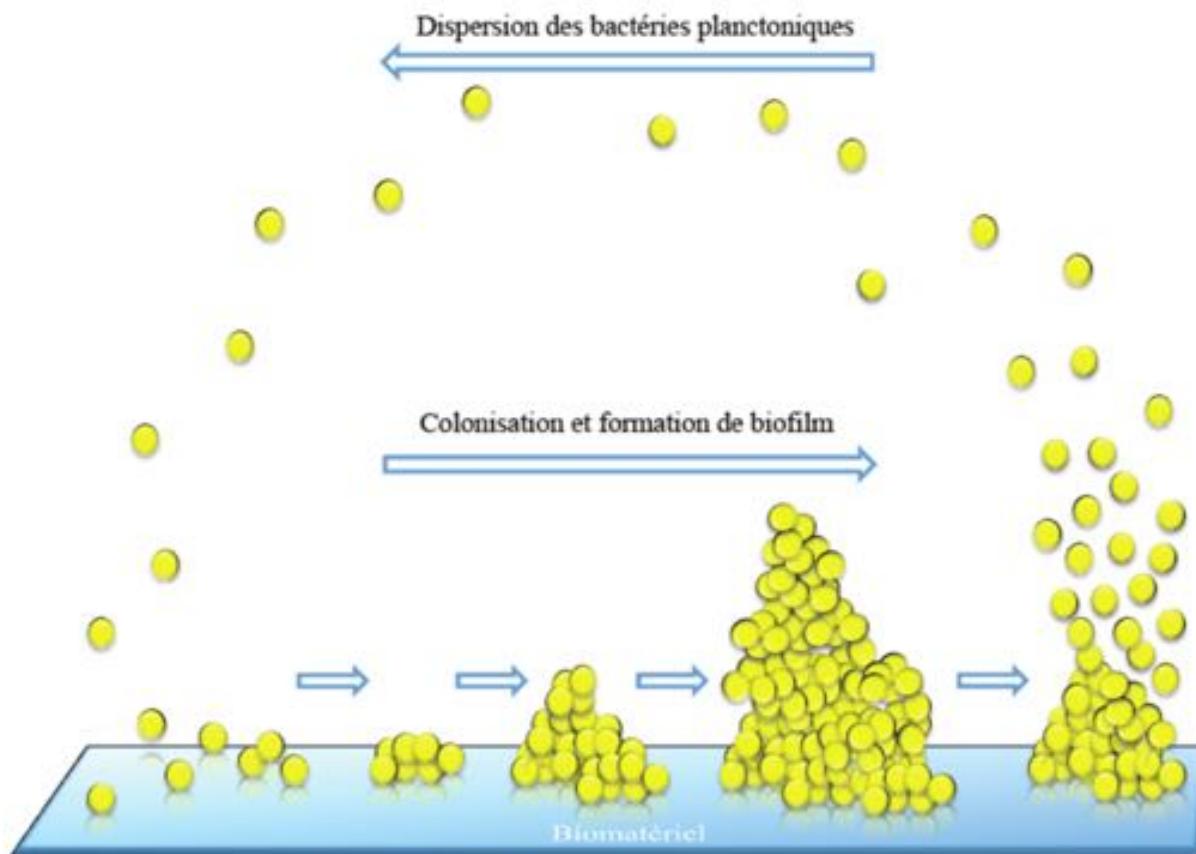
# Biofilm bactérien



**2,5 milliard**  
Cyanobactéries  
forment du  
biofilm

**3,5 milliard**  
Premières  
formes de vie

**4,6 milliard**  
Développement  
de la terre



24h *in vitro* dans des conditions idéales

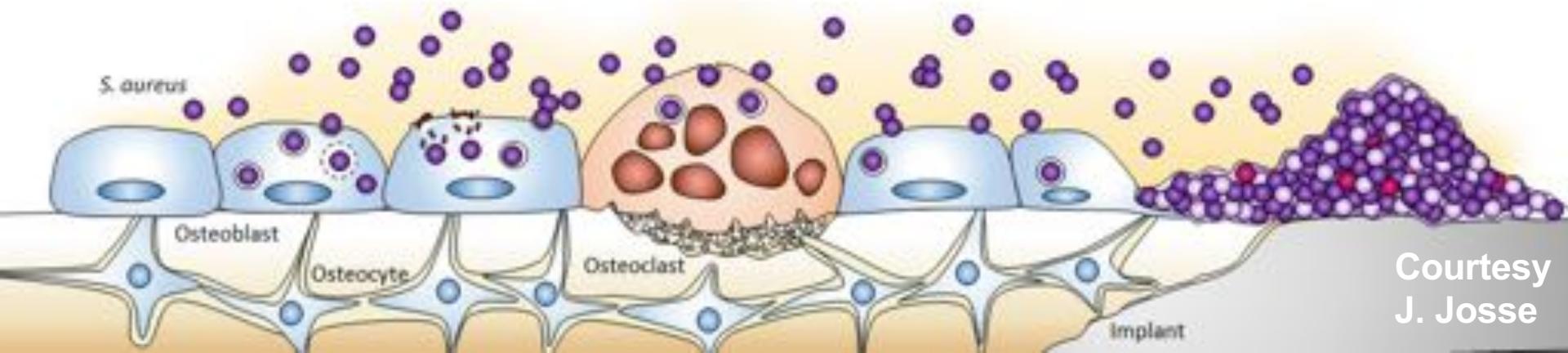
1 mois *in vivo* chez l'homme ???

Indissociable  
de la surface  
sous-jacente



# Persisters in chronic BJI

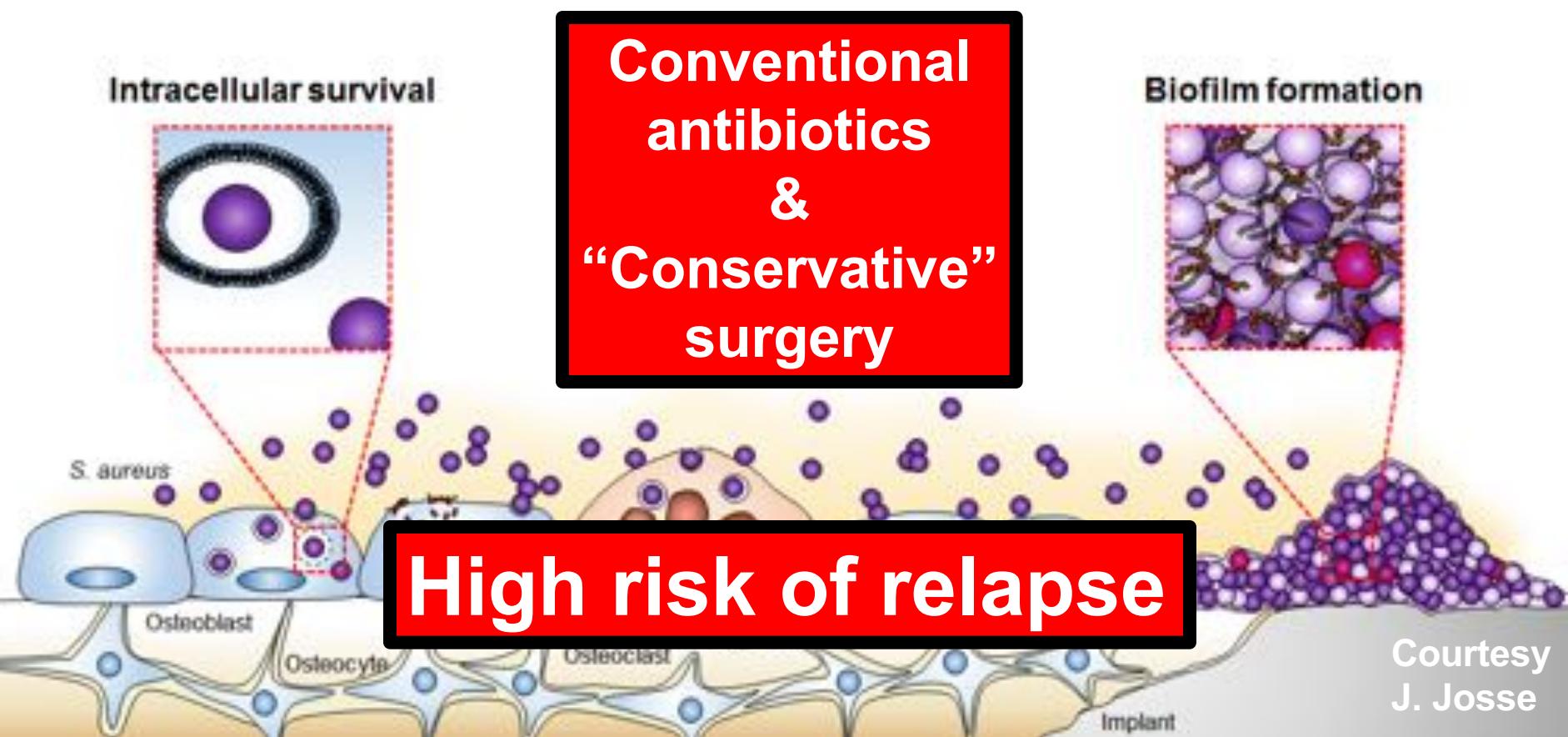
**“Bacterial cells that escape the effects of antibiotics without undergoing genetic change”**

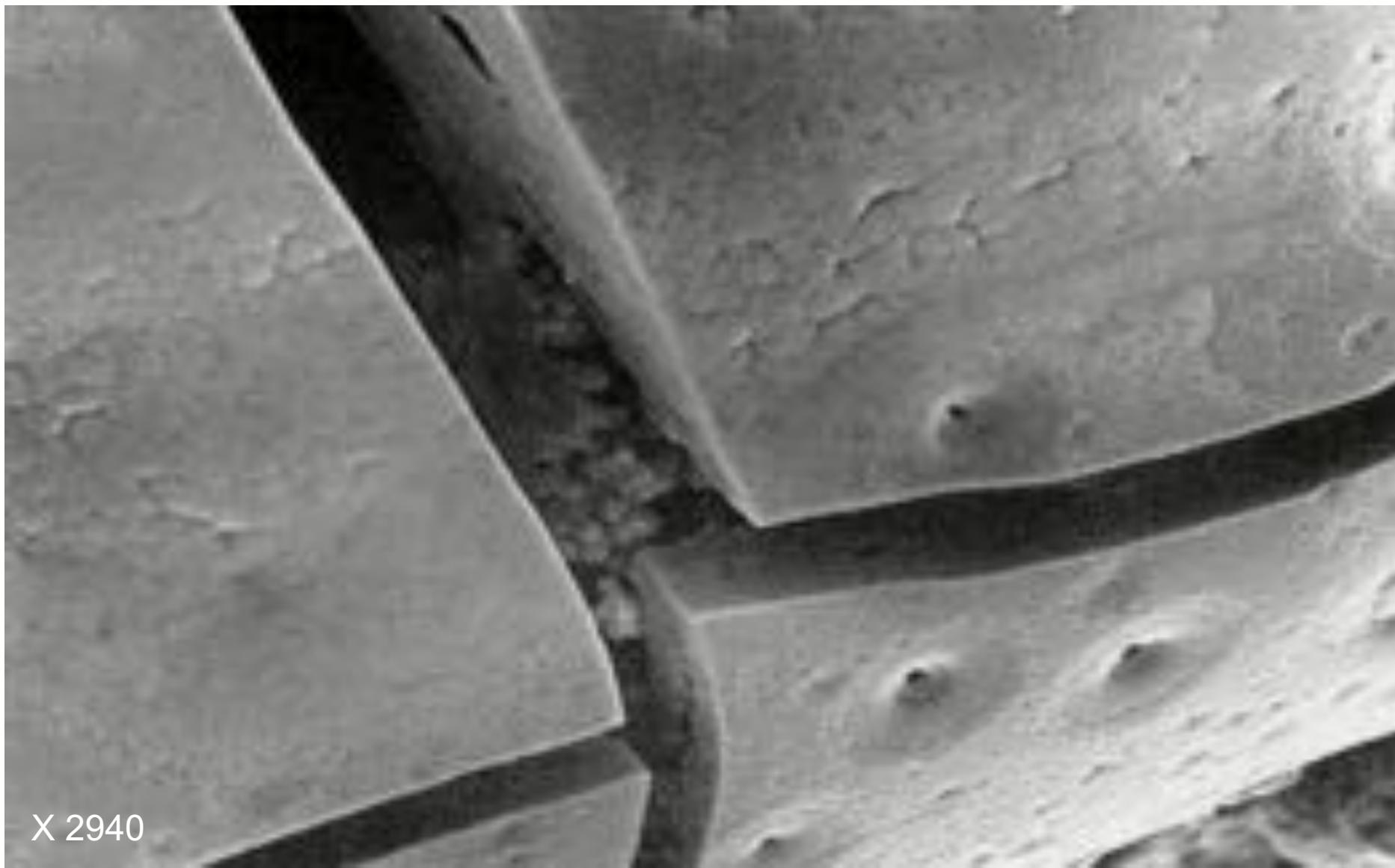


Courtesy  
J. Josse

# Persisters in chronic BJI

**“Bacterial cells that escape the effects of antibiotics without undergoing genetic change”**





X 2940

**Biofilm et séquestre osseux**  
Evans et al. *Clin Orthop* 1998: 243-249

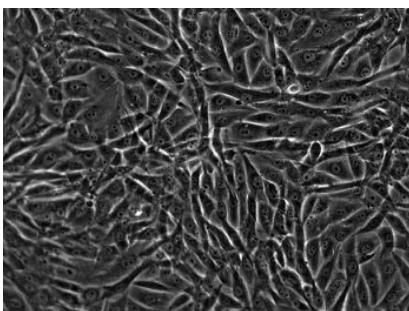
# Antimicrobial Activity against Intraosteoblastic *Staphylococcus aureus*

Florent Valour,<sup>a,b</sup> Sophie Trouillet-Assant,<sup>b</sup> Natacha Riffard,<sup>b</sup> Jason Tasse,<sup>b</sup> Sacha Flammier,<sup>b</sup> Jean-Philippe Rasigade,<sup>b,c</sup> Christian Chidiac,<sup>a,b</sup> François Vandenesch,<sup>b,c,d</sup> Tristan Ferry,<sup>a,b</sup> Frédéric Laurent,<sup>b,c,d</sup> on behalf of the Lyon Bone and Joint Infection Study Group

Infectious Diseases Department, Hôpitaux Civils de Lyon, Lyon, France<sup>a</sup>; INSERM U1111, International Centre for Research in Infectiology, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France<sup>b</sup>; Laboratory of Bacteriology, Hôpitaux Civils de Lyon, Lyon, France<sup>c</sup>; French National Reference Center for Staphylococci, Hôpitaux Civils de Lyon, Lyon, France<sup>d</sup>



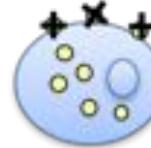
2015



INVASION (2h)



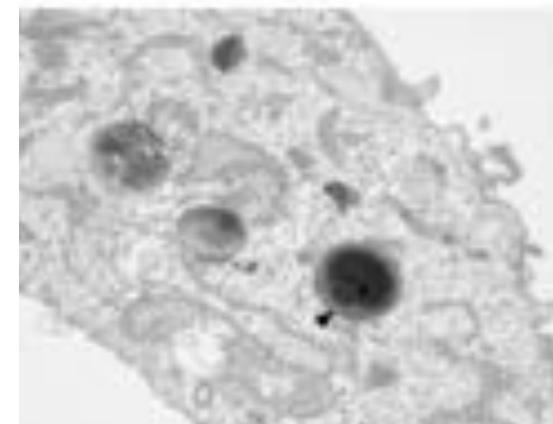
Lysostaphine  
200 µg/mL



ATB à tester – 24h

- . Cos
- . Cmin = Cos/3
- . Cmax = Cos x 3

*S. aureus* HG001



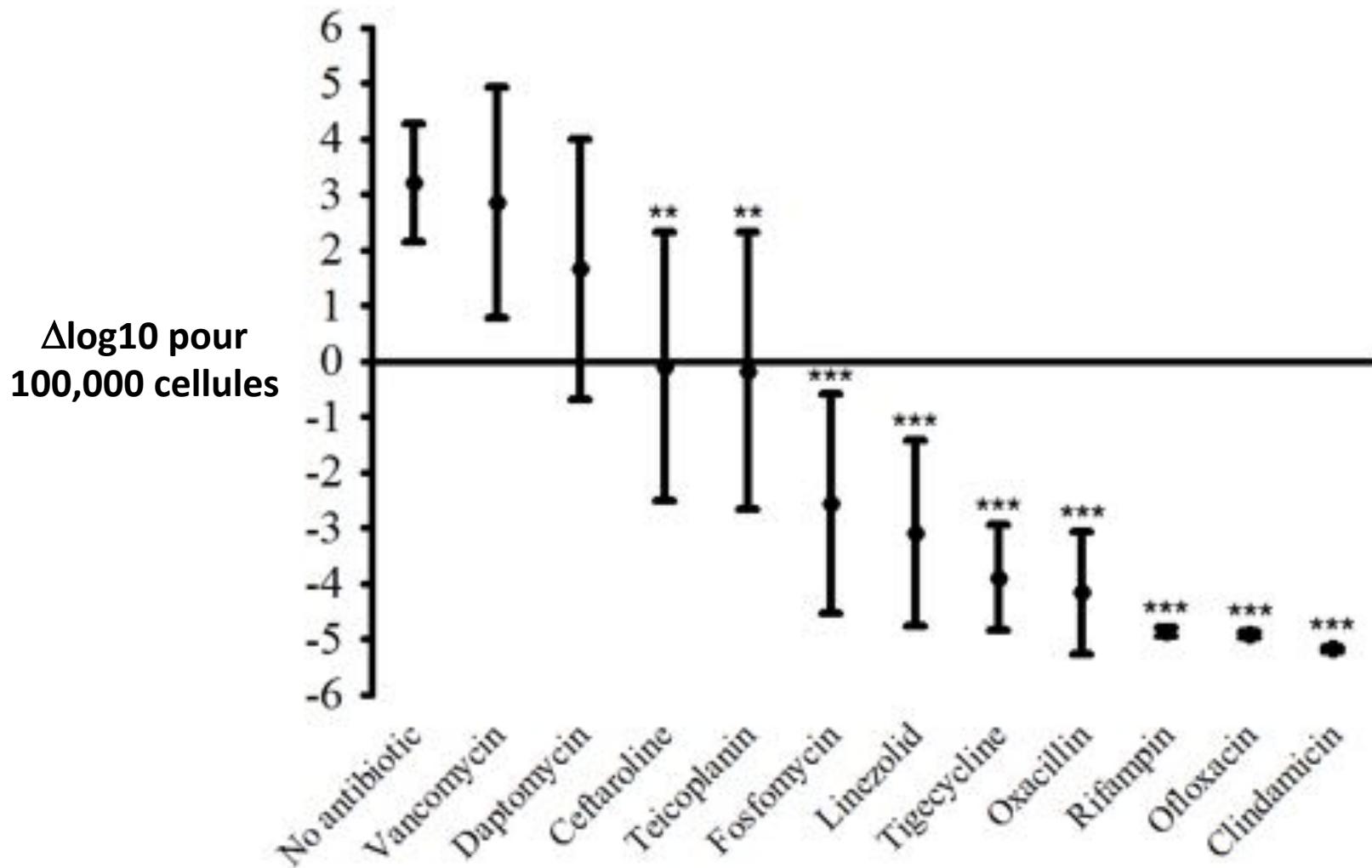
Lyse cellulaire  
(choc osmotique)



Numération des  
bactéries  
internalisées par  
également des  
lysats

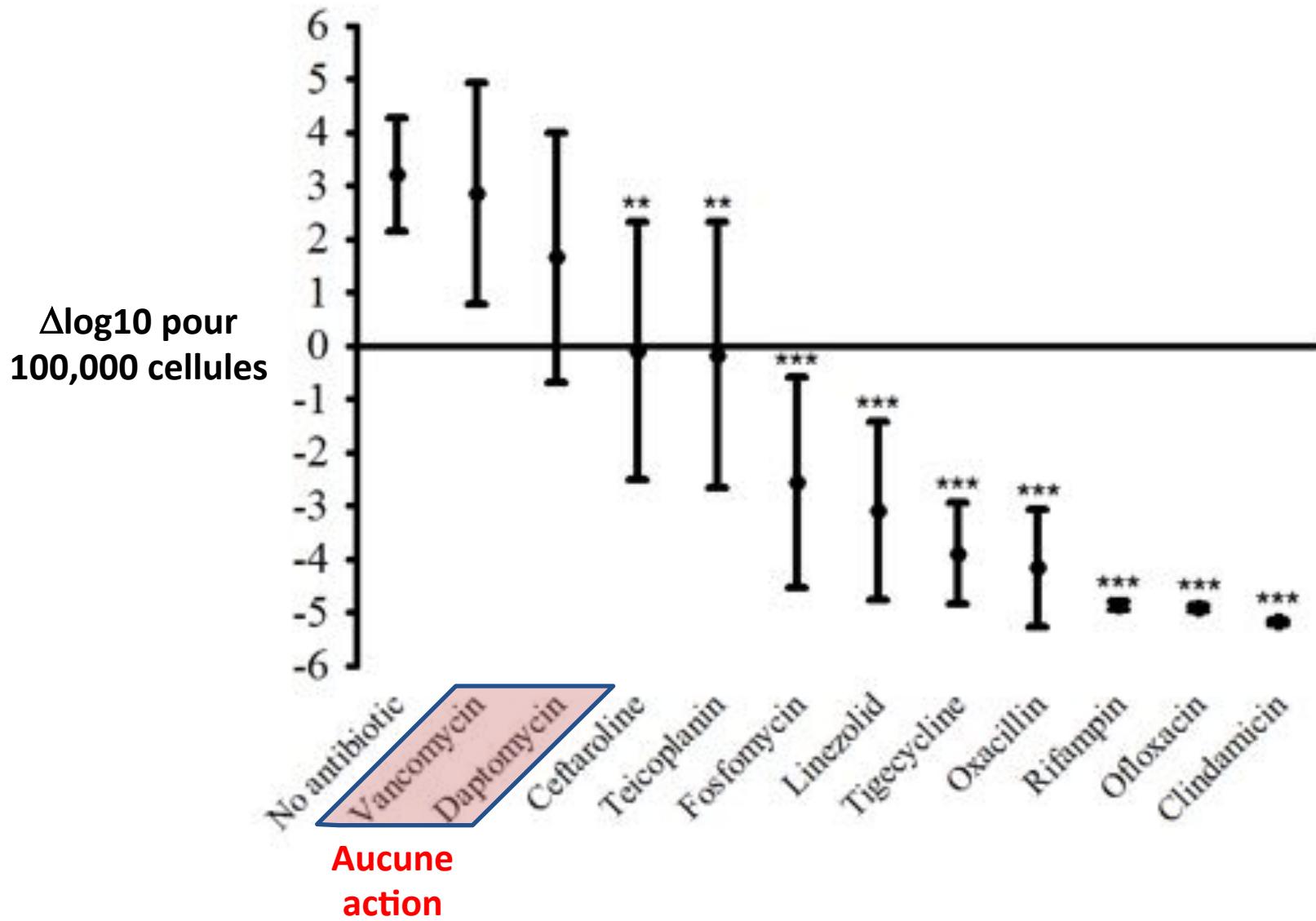
# Action intracellulaire à concentration osseuse

Valour et al. BJI Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 2015



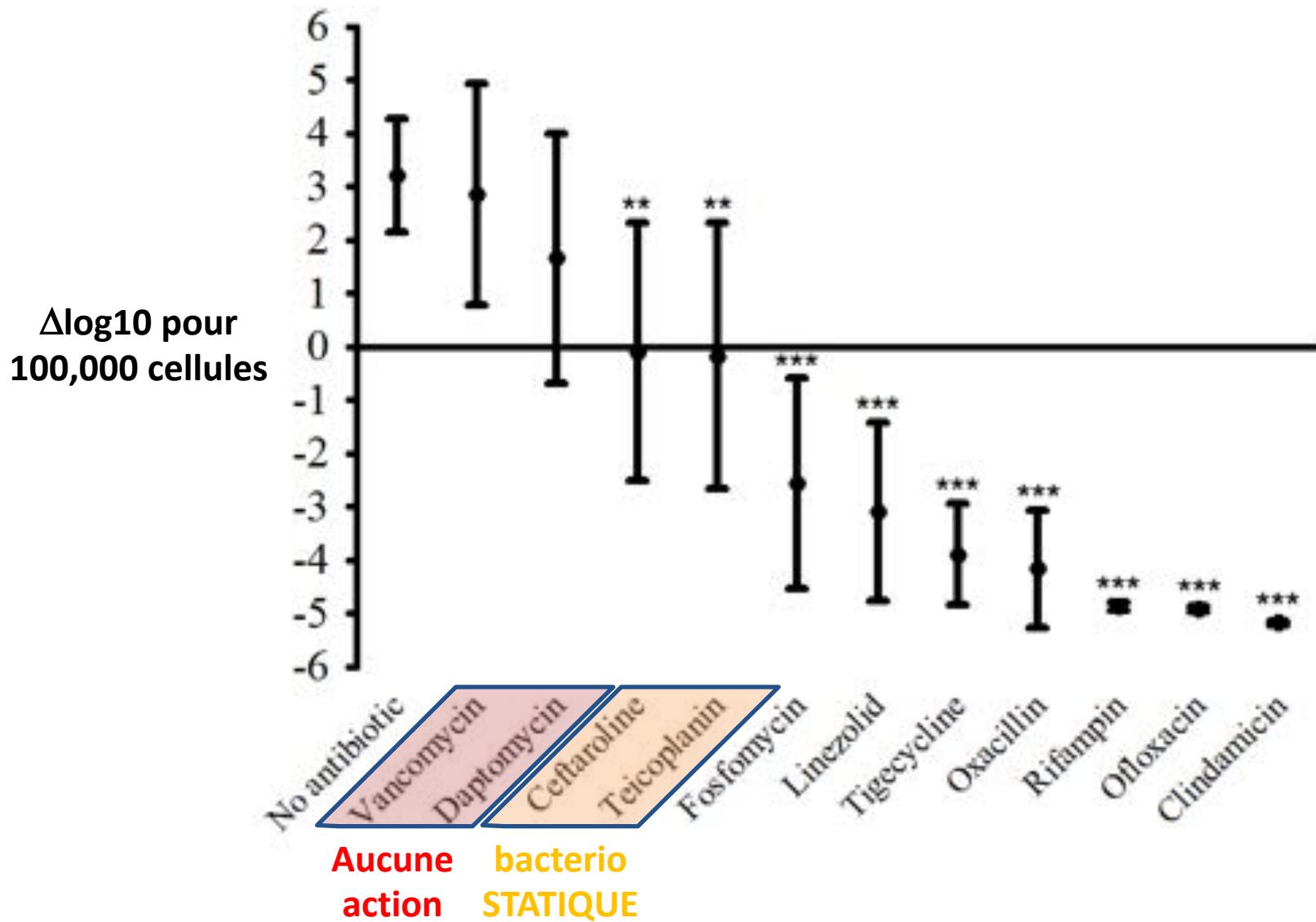
# Action intracellulaire à concentration osseuse

Valour et al. BJI Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 2015



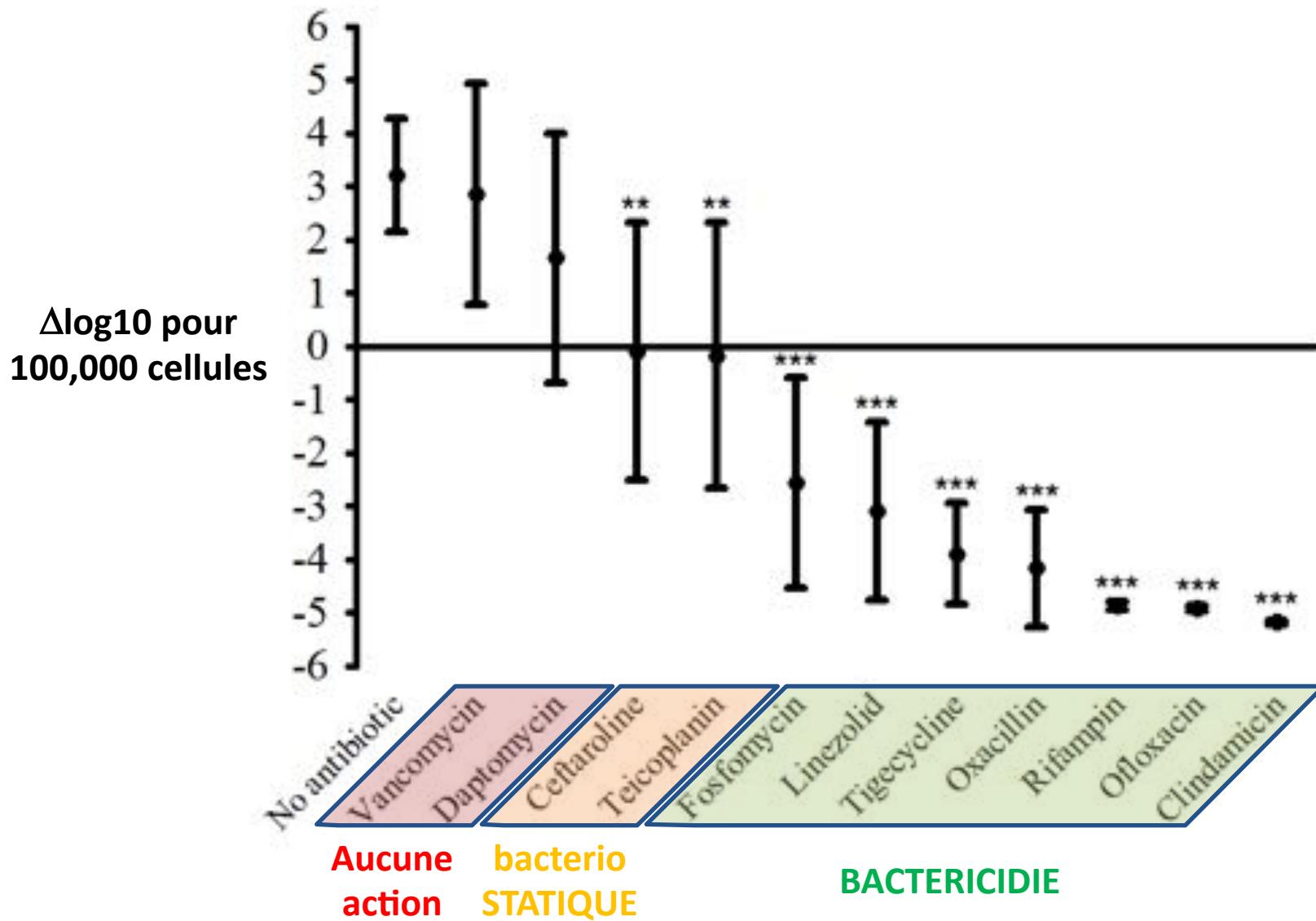
# Action intracellulaire à concentration osseuse

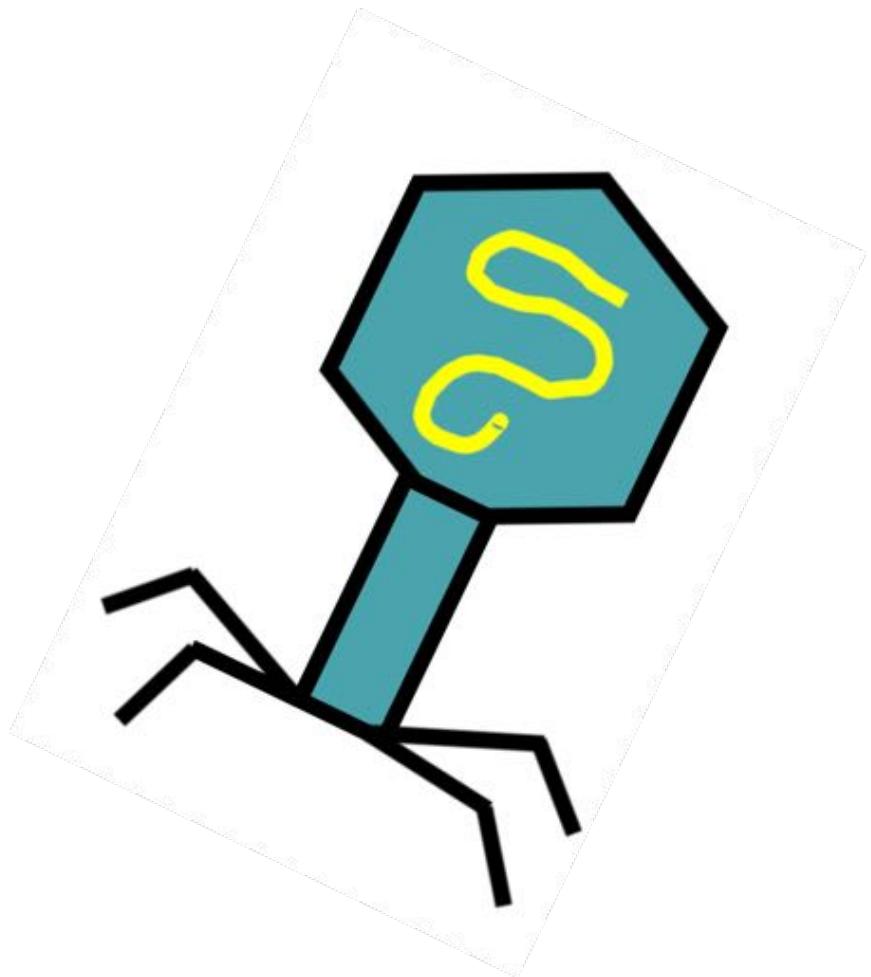
Valour et al. BJI Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 2015



# Action intracellulaire à concentration osseuse

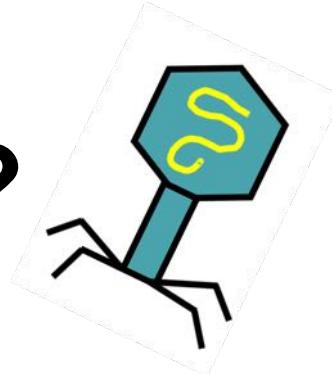
Valour et al. BJI Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 2015





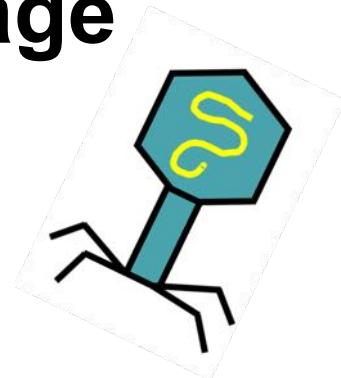
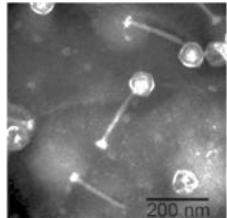
# What is a « bacteriophage » ?

- Suffix –phage, *phagos* φαγεῖν (*phagein*), "to eat", "to devour"
- Viruses that infect ONLY bacteria
- Classification (*myoviridae*, *podoviridae*, etc...)
- A phage is specific to A type of bacteria
- **Largely abundant in the biosphere:  
 $10^{31}$  bacteriophages on the planet, more than every other organism**
- Especially in marine environment, sea, lake, backwater, soil, animal and human stools, etc.



# A clear antibacterial activity!

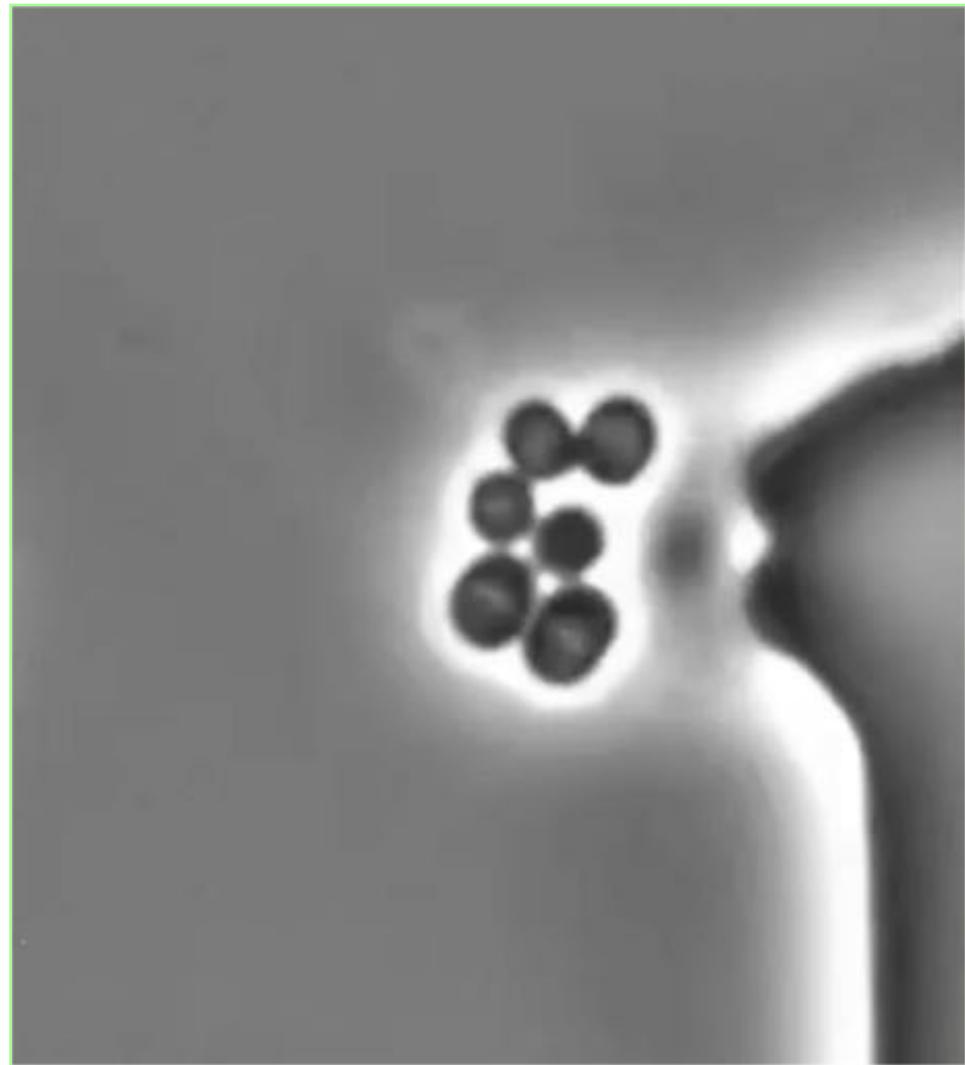
*S. aureus* being lysed by the Sa2 phage



Bacterial DNA appeared in green

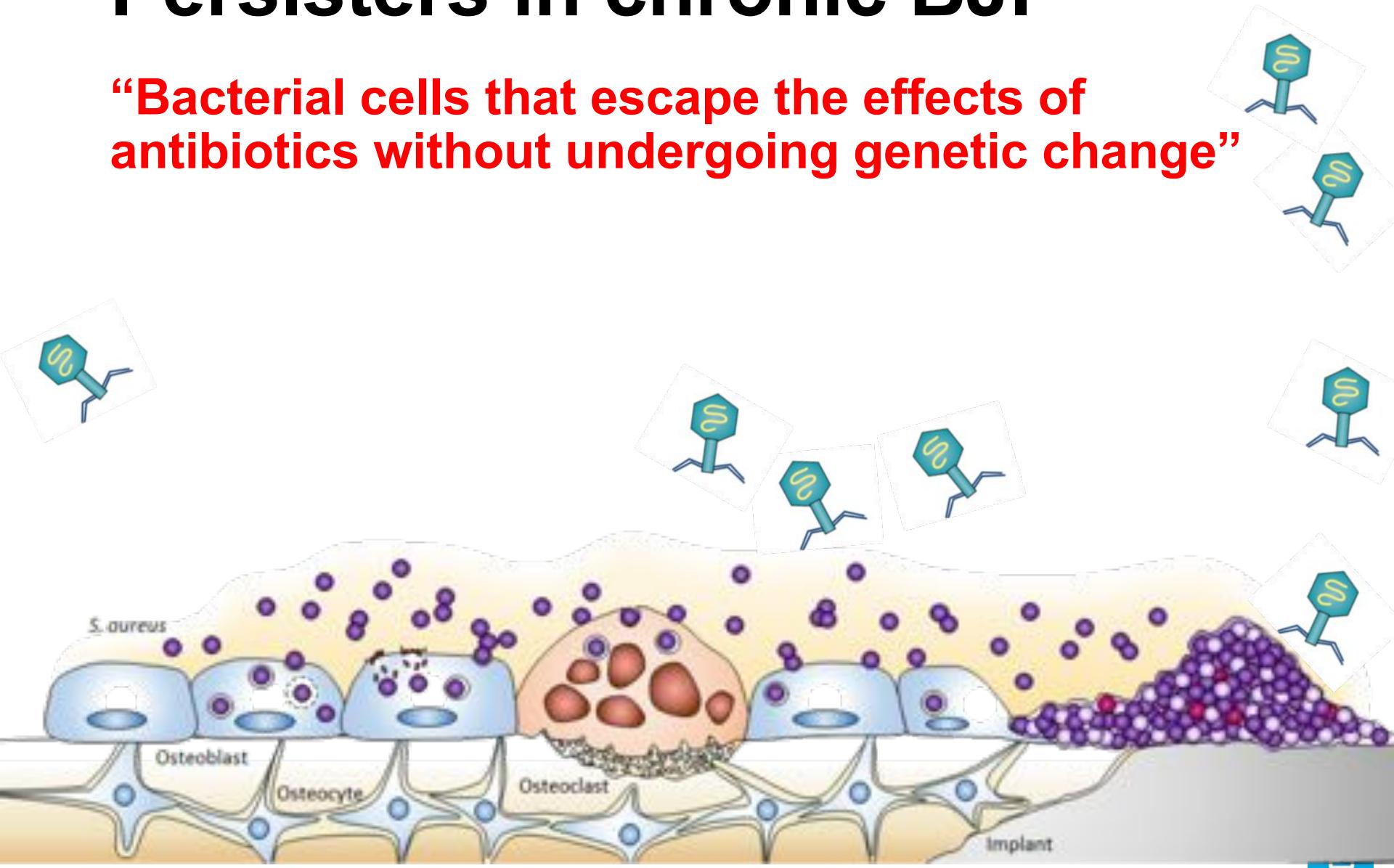
Courtesy Pascal Maguin  
Luciano Marraffini Lab

THE ROCKEFELLER UNIVERSITY



# Persisters in chronic BJI

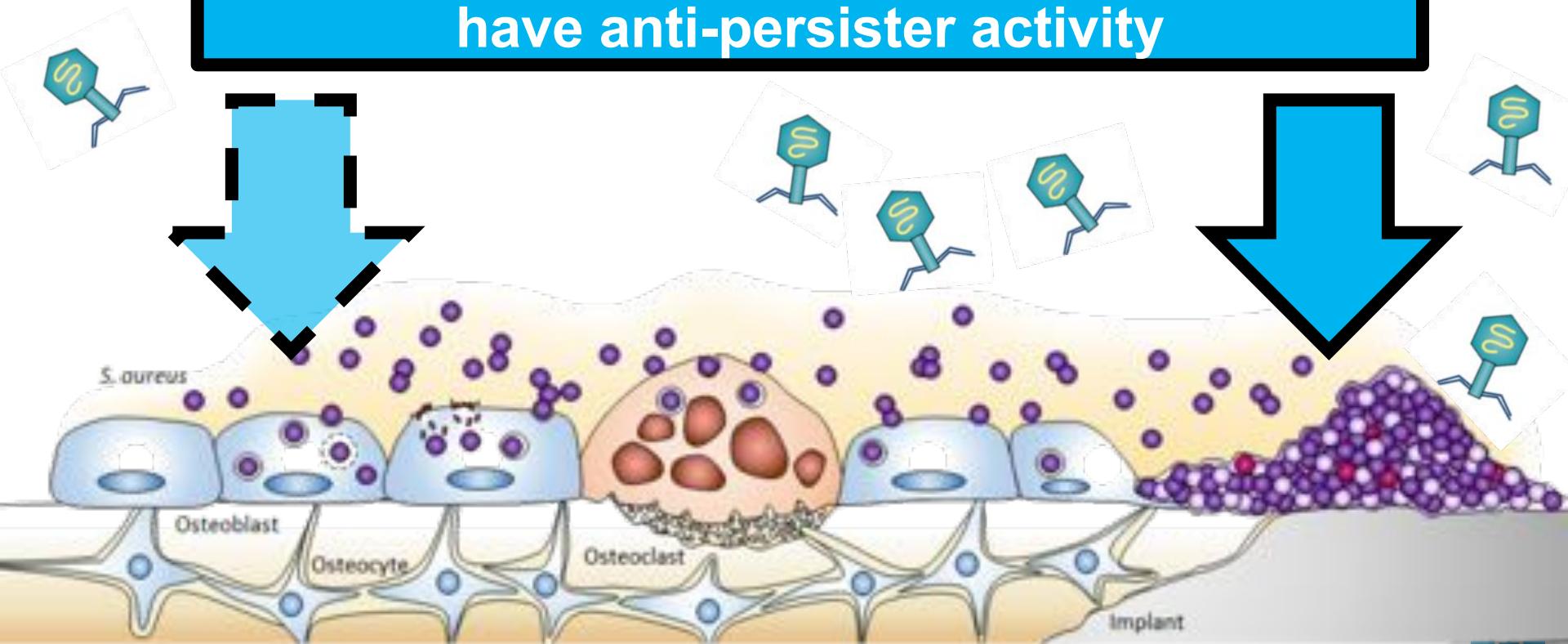
**“Bacterial cells that escape the effects of antibiotics without undergoing genetic change”**



# Persisters in chronic BJI

**“Bacterial cells that escape the effects of antibiotics without undergoing genetic change”**

Bacteriophages  
have anti-persister activity





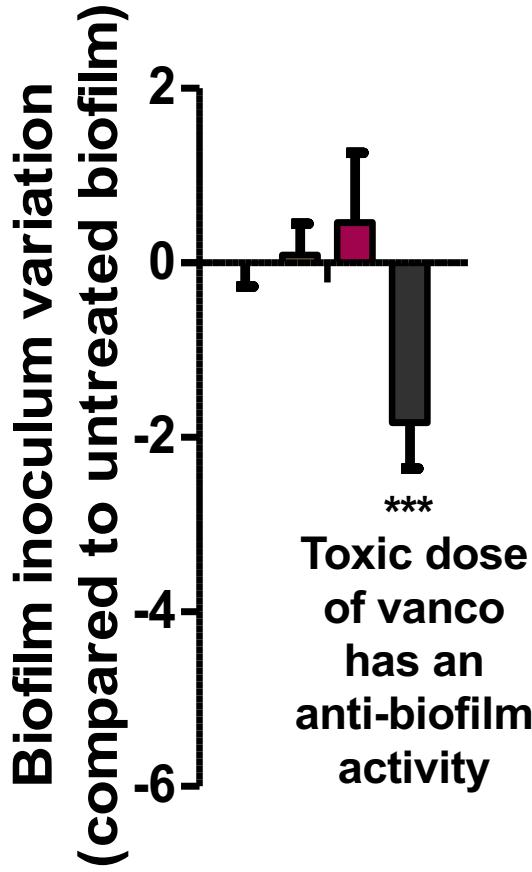
□ No Antibiotic

■ MIC

■  $C_{bone}$  ( $4^*MIC$ )

■  $10^*MIC$

## vancomycin





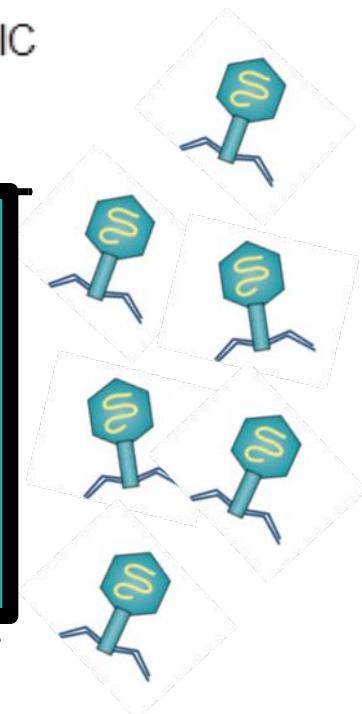
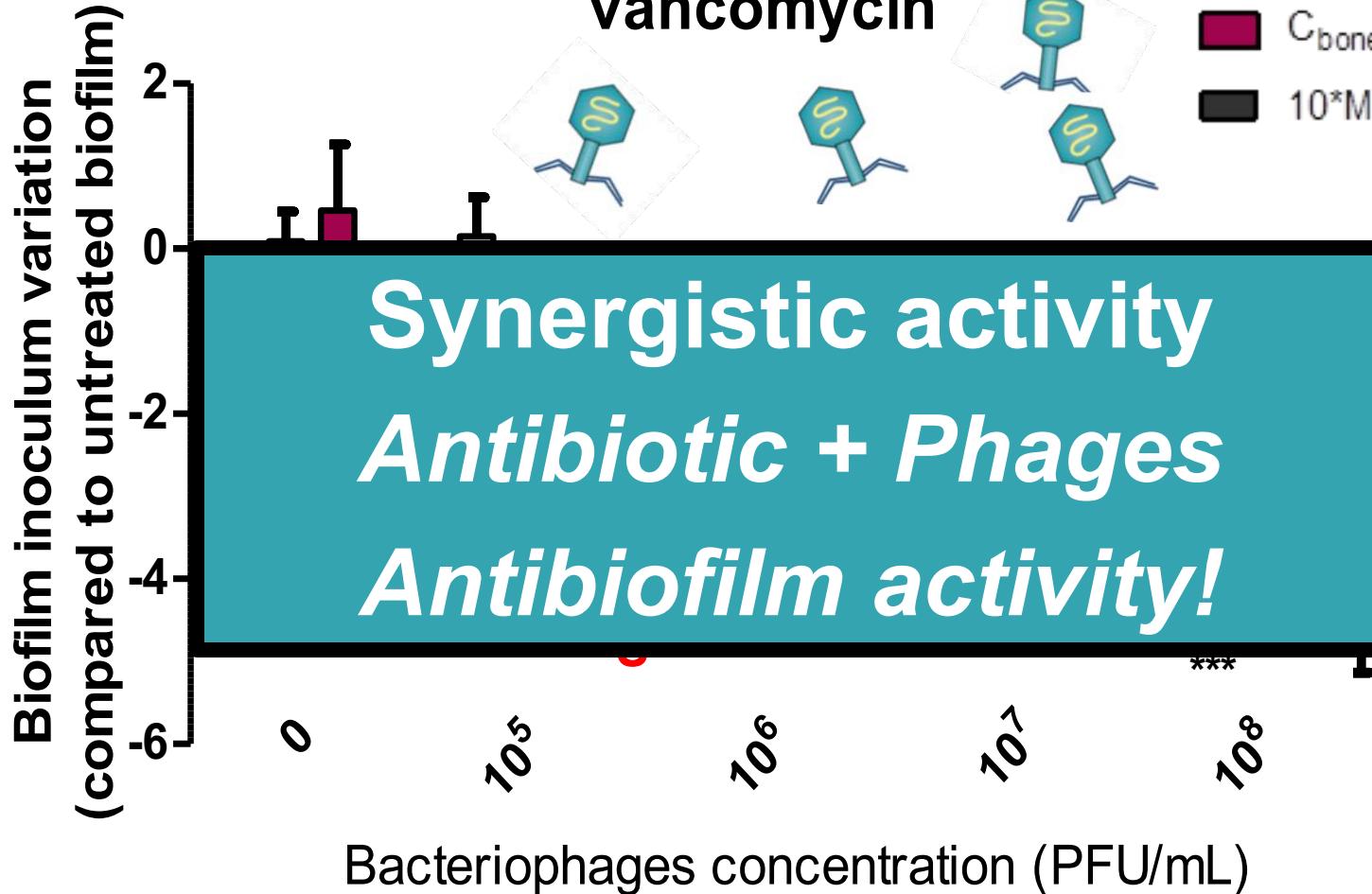
No Antibiotic

MIC

$C_{\text{bone}} (4^*\text{MIC})$

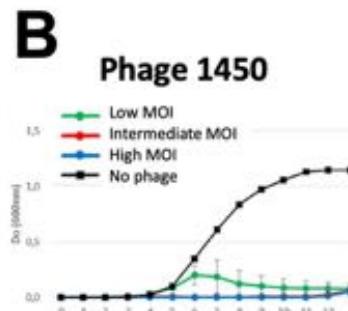
$10^*\text{MIC}$

## vancomycin



# **'Debridement And Implant Retention' (DAIR) with local administration of personalized cocktail of bacteriophages (PhagoDAIR) followed by suppressive antibiotic therapy as salvage therapy in patients with relapsing prosthetic knee infection**

**Phago  
DAIR**



**30th ECCMID**  
Paris, France  
18–21 April 2020



**Conclusions:** Personalized bacteriophage therapy has the potential to be used as salvage therapy during DAIR in patients with relapsing *S. aureus* and *P. aeruginosa* prosthetic knee infection, to improve the efficacy of suppressive antibiotics, and to avoid considerable loss of function.

# Conclusion

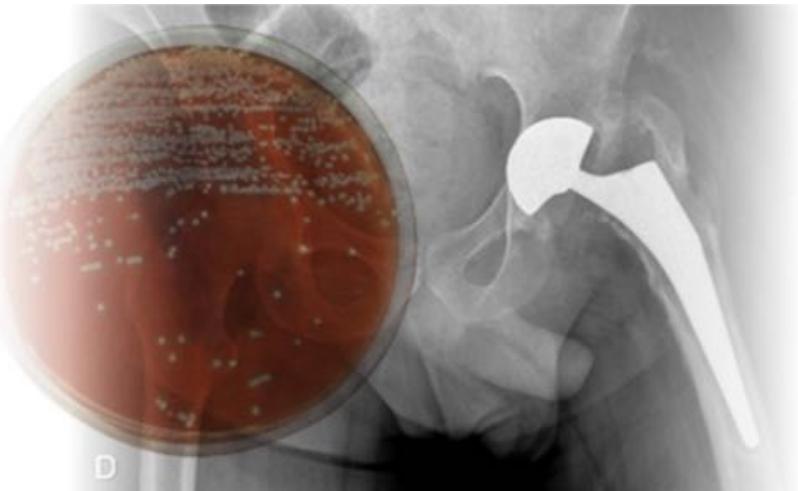
- Les infections à staphylocoques sont **hétérogènes**
- Facteurs de **virulence/pERSISTANCE/rÉSISTANCE**
- Manque de preuve sur la stratégie d' utilisation des « nouveaux antistaphylococciques », sur les associations d' antistaphylococciques, sur les durées optimales de traitement
- **Eviter les attitudes « qui pénalisent » le patient**
- Nécessité absolue d'alternatives et de traitement additionnel aux antibiotiques



# Croix-Rousse Hospital



<http://www.crioac-lyon.fr>



- Published cases
- Open acces studies in pdf
- All thesis in pdf
- All recommendations
- **Newsletter**



[@CrioacLyon](#)



**CRI**OAc  
LYON

**ciri**  
Centre  
International  
de Recherche  
en Infectiologie

**HCL**  
HOSPICES CIVILS  
DE LYON