

Actualités en Infectiologie Nouvelles molécules (C5G et autres...) Infections ostéoarticulaires

Tristan FERRY
tristan.ferry@univ-lyon1.fr

Service de Maladies Infectieuses et Tropicales
Hôpital de la Croix-Rouge,
Université Claude Bernard Lyon1, Lyon

Centre International de Recherche en Infectiologie
Inserm U1111, CNRS UMR5308, ENS de Lyon, UCBL1, Lyon, France
Equipe Pathogénie Bactérienne et Immunité Innée,
Centre National de Référence des Staphylocoques,
Faculté de Médecine Laennec, Lyon

Centre Interrégional Rhône-Alpes Auvergne
de Référence des IOA complexes



Mr. R, 40 ans, chauffeur, fracture ouverte du tibia il y a 2 ans

Chirurgie n°1 : Ablation du matériel, curetage
Diagnostic : infection chronique à staphylocoque

Coût pour le patient +++
Douleurs
Immobilité
Handicap
Retentissement familial
Psychosocial
Perte d'emploi

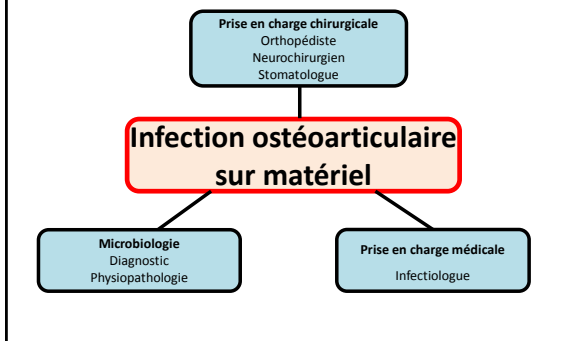
Coût pour le système de soin +++
Hospitalisations prolongées
Séjours coûteux (16 000 €)
Chirurgies répétées
Antibiothérapie IV et orale prolongée
Arrêt de travail prolongé

Evolution à 2 ans

Chirurgie n°2 : Greffe osseuse massive et enclouage
Arrêt des antibiotiques après 6 mois

Absence d'appui
Antibiotiques par voie IV
Allergie grave aux antibiotiques

Toute infection sur matériel est complexe... car
multidisciplinaire



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

Mai 2009

<http://www.infectiologie.com>

Le site santé du Ministère des Affaires sociales et de la Santé
sante.gouv.fr

Centres de référence interrégionaux pour la prise en charge des infections Ostéo-Articulaires complexes (Inserm 011)

400 nouveaux cas par an

Utilisation croissantes de molécules « hors AMM » dans les infections ostéoarticulaires

- **Augmentation** de l'incidence des infections à germes résistants
 - Staphylocoques à coagulase négatifs
 - Entérobactéries BLSE
- **Survenue d'effet indésirable grave sous traitement « conventionnel » : 15 à 30% des patients**
Valour et al. Antimicrob agent Chemother 2013
Karsenty et al. RICAI 2013
- **Problématiques liées à l'utilisation hors AMM :**
 - Données dans la littérature (dose/efficacité/tolérance)
 - Médico-légal

HORS
AMM

Prescription « hors AMM »

HORS
AMM

- S'assurer de l'absence d'alternatives
- Connaître les éléments de la littérature permettant de justifier chaque choix
 - Molécule
 - Voie d'administration
 - Dose
 - Interactions médicamenteuses
- Informer le patient
- Exposition à des effets indésirables attendus et non attendus

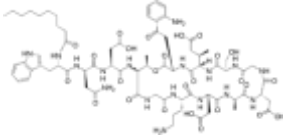
HORS
AMM

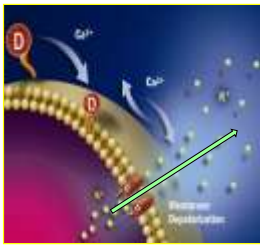
HORS
AMM

Antibiotiques non conventionnels et résistance

<u>Daptomycine</u>	→	Cocci Gram +
<u>Linézolide</u>	→	MRSA MRSE
<u>Ceftaroline</u>	↘	MRSA MRSE
<u>Tigécycline</u>	↘	
<u>Ertapénème</u>	→	Bacille Gram -
<u>Colimycine</u>	→	Entérobactéries (Non fermentants)

Daptomycine (Cubicin®)





AMM européenne en 2006

- Efficaces à *S. aureus*
- Infection compliquée peau/tissus mous (avec ou sans hémoc + à *S. aureus*)
- **6 mg/kg** 1x/j par voie IV
- Durée de 7 à 14 jours
- Spectre : Gram+ (Staph, strepto, enterocoque)
- Concentration critique 1 mg/L
- Toxicité : Rhabdomyolyse
- Fortement bactéricide *in vitro*

Flacon de 350 mg : 87,10 €
Flacon de 500 mg : 123,80 €

Daptomycine et pénétration osseuse

Données PK

- Forte liaison protéique (90%)
- Seule la forme libre pénètre dans l'interstitium du tissu osseux
- Faible pénétration ratio os/sérum 0.1


Landersdorfer *Clin Pharmacokinet* 2009

13 volontaires sains

Concentration	11.4 (0.4-16.9)	5.1 (1.2-11.7)	0.9 (0.4-1.9)
		H+7	
		Ratio 0.04	

8 mg/kg
1 injection

Chirouze et al. *ICAAC* 2011 A1-1745



Soft tissue and bone penetration abilities of daptomycin in diabetic patients with bacterial foot infections

J *Antimicrob Chemother* 2010

6 mg/kg
Au plateau

Ratio 0.06

Daptomycine et IOA

Modèles animaux

Adjunctive Riluzole is Crucial to Optimizing Daptomycin Efficacy against Rabbit Prosthetic Joint Infection Due to Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus

~ 8 mg/kg

Antimicrob agent chemother 2011;55:4589-93

Etudes observationnelles

J Chemother 2009 Aug 21(4):414-20

Safety and efficacy of daptomycin in the treatment of osteomyelitis: results from the CORE Registry.

Crompton JA, North DS, McConnell SA, Lamp KC.
Cubist Pharmaceuticals, Lexington, MA 02421, USA. jason.crompton@cubist.com
*jason.crompton@cubist.com

Daptomycine en pratique dans les IOA en France en 2012

- En alternative à la vancomycine
- Vérifier la sensibilité de l'isolat (CMI)
- Forte doses 8 mg/kg
- En association (rifampicine)
- Surveillance des CPK (statine)

HORS AMM

Acute Eosinophilic Pneumonia Secondary to Daptomycin: A Report of Three Cases

Miller et al. *Clin Infect Dis* 2010;50:e63-8



Ceftaroline fosamil acétate (Zinforo®)

- **Large spectre** →

Céphamycines
Céfoxitine


- **Gram positifs**
 - Pneumocoques
 - Staphylocoques
 - Streptocoques
 - Modérément actif sur *E. faecalis* (pas sur *E. faecium*)
- **Gram négatifs**
 - *Haemophilus influenzae*
 - Entérobactéries (sauf BLSE ou céphalosporinase déréprimée)
 - Inactifs sur :
 - *P. aeruginosa*
 - *Acinetobacter* spp.
 - *Stenotrophomonas maltophilia*
- **Anaérobies**
 - Inactif sur *Clostridium difficile*, *Bacteroides fragilis*, *Prevotella* spp.
 - Pas assez de données sur *Propionibacterium acnes* et *Peptostreptococcus* spp.

Ceftaroline fosamil acétate (Zinforo®)

- **Large spectre** → **Céphamycines
Céfoxitine**
 - **Gram-positifs**
 - Pneumocoques (y compris résistants, PLPx)
 - Staphylocoques (y compris MecA+, PLP2a) +
 - Streptocoques
 - Modérément actif sur *E. faecalis* (pas sur *E. faecium*)
 - **Gram négatifs**
 - *Haemophilus influenzae*
 - Entérobactéries (sauf BLSE ou céphalosporinase déréprimée)
 - Inactifs sur :
 - *P. aeruginosa*
 - *Acinetobacter* spp.
 - *Stenotrophomonas maltophilia*
 - **Anaérobies**
 - Inactif sur *Clostridium difficile*, *Bacteroides fragilis*, *Prevotella* spp.
 - Pas assez de données sur *Propionibacterium acnes* et *Peptostreptococcus* spp.

Ceftaroline fosamil acétate


- Nouvelle céphalosporine (C5G)



- Prodrogue rapidement métabolisée dans le plasma
- Faible fixation protéique
- t1/2 de 2,6 h (métabolite actif)
- Élimination rénale
- Posologie de 600 mg en 1h/12h
- Adaptation des doses si clairance 30-50 mL/min : 400 mg/ 12h)
- Peu d'effets indésirables

Saravolatz L D et al. Clin Infect Dis. 2011;52:1156-1163
Zhanet G G et al. Drugs. 2009;69:809-831

AMM Européenne obtenue en août 2012


STATUTÉ EN VUE DE LA COMMISSION DE LA TRANSFERTS

ZINFORO

(ceftaroline), céphalosporine par voie intraveineuse

Progress thérapeutique mineur dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous de gravité modérée à faible

Avis défavorable au remboursement dans les pneumonies communautaires

• Zinforo (ceftaroline) est une céphalosporine C5G à spectre large (LJ) à C5000 contre des infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICTP) et les pneumonies communautaires (PC) de faible gravité.

• Dans toutes les études de CPTIC, ceftaroline a été efficace comparativement aux autres antibiotiques intraveineux utilisés dans les études de gravité modérée à faible.

• Zinforo est une formulation intraveineuse de 600 mg, 1200 mg et 2400 mg à usage hospitalier.

Délivrance hospitalière
Flacons de 400 ou de 600 mg
Prix d'un traitement journalier à 1200 mg/j : 110 USD

Ceftaroline in the treatment of concomitant methicillin-resistant and daptomycin-non-susceptible Staphylococcus aureus infective endocarditis and osteomyelitis: case report

Karlisee Jaramera¹, Jeremiah Jaser¹ and Arash Hezati¹

¹Department of Clinical Pharmacy, San Medical Center, Sewardville, CA, USA; ²Department of Infectious Diseases, San Medical Center, Sewardville, CA, USA

Aucune donnée
DOSE
TOLÉRANCE
EFFICACITÉ
dans les IOA

J Antimicrob Chemother
2013 in press

- Sepsis à hémocultures positifs à MRSA sensible à la daptomycine
- Arthrite de hanche native avec abcédation
- Daptomycine 8 mg/kg/j
- Débridement de la hanche et mise à plat de l'abcès à J14
- Cultures positives à MRSA devenu résistant à la daptomycine (CMI à 2mg/L)
- Diagnostic d'endocardite infectieuse
- Ceftaroline (CMI 0,5 mg/L) pendant 6 semaines

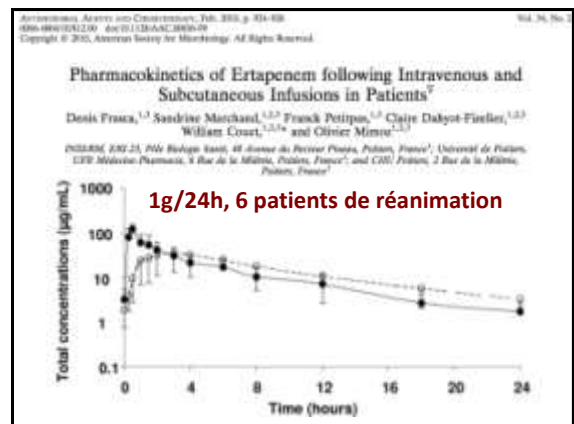
Ertapénème (Invanz®)

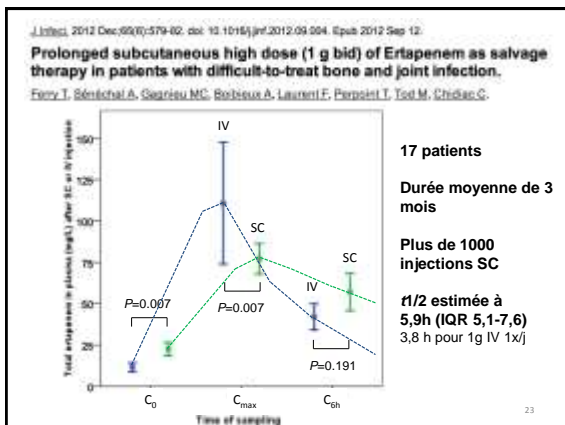
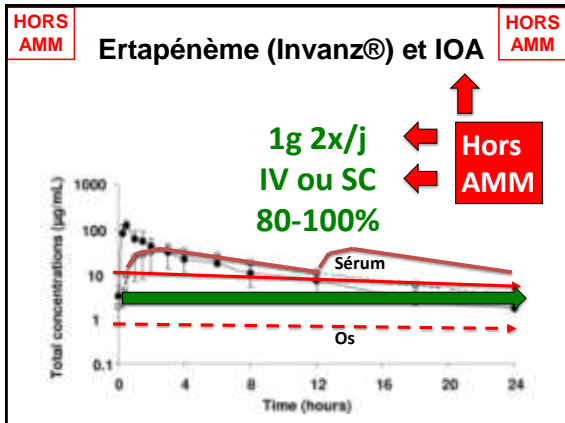
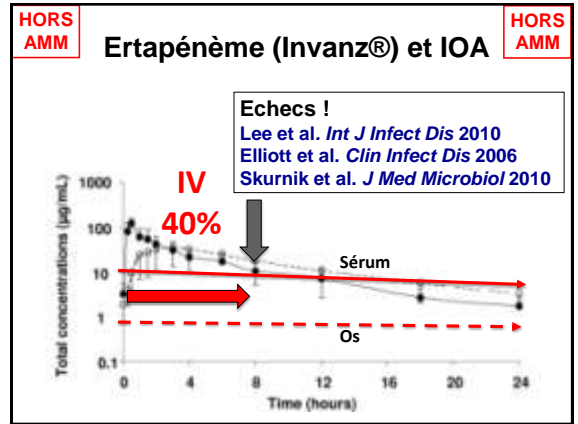
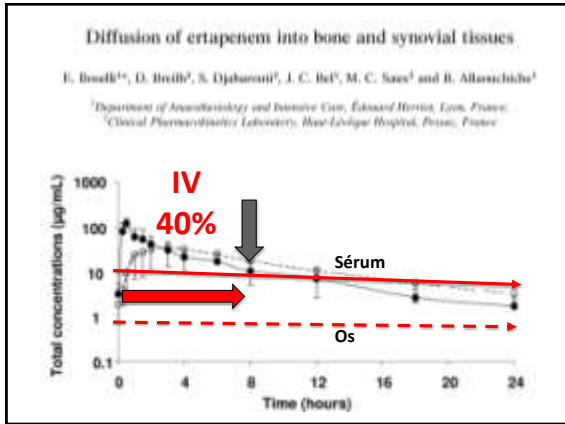
- **Large spectre**
 - **Gram-positifs**
 - Pneumocoques
 - Staphylocoques
 - Streptocoques
 - Inactif sur les entérocoques
 - **Gram négatifs**
 - *Haemophilus influenzae*
 - Entérobactéries
 - y compris BLSE
 - y compris céphalosporinase déréprimée
 - Inactifs sur :
 - *P. aeruginosa*
 - *Acinetobacter* spp.
 - *Stenotrophomonas maltophilia*
 - **Anaérobies**

AMM
1g/j par voie IV

Infections intra-abdominales.
Pneumonies communautaires.
Infections gynécologiques aiguës.

Infections de la peau et des tissus mous du pied chez le diabétique





Conclusion

- Les « nouvelles molécules » ne sont « jamais » évaluées dans les IOA
- **Besoin d'alternatives** dans les IOA
- **Prescription hors AMM**
 - Centre de référence des IOAc
 - Connaître les éléments de la littérature permettant de justifier chaque choix
 - Informer le patient
 - Surveillance +++ car exposition à des effets indésirables attendus et non attendus