

De la « cellulite » au traitement des IOAc : Physiopathologie et actualités du traitement des « cellulites »

Tristan FERRY

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

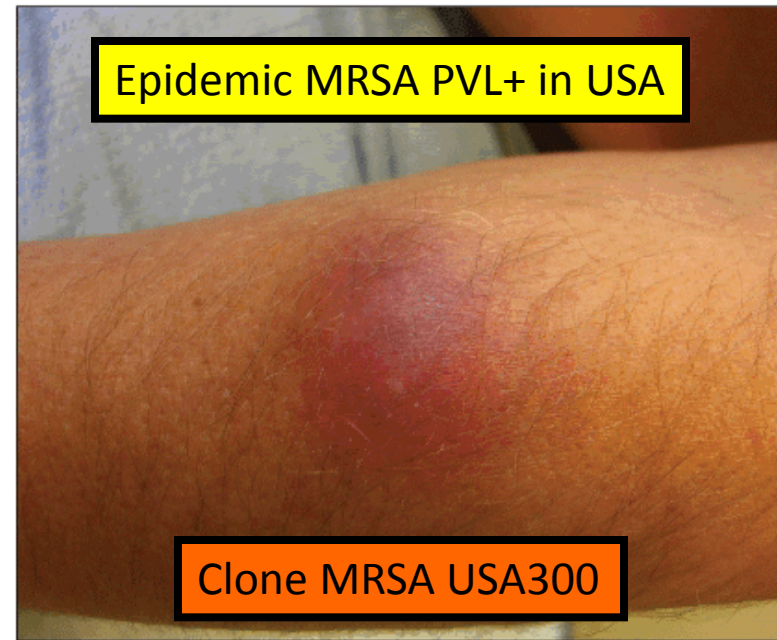
Equipe Pathogénie Bactérienne et Immunité Innée,

Centre National de Référence des Staphylocoques,
Faculté de Médecine Laennec, Lyon

Centre Interrégional Rhône-Alpes Auvergne
de Référence des IOA complexes

« Cellulite »

- « *Skin and soft tissue infection* »
- « *Complicated SSTI* »
- IDSA guidelines 2005
 - *Impetigo, erysipelas and cellulitis*
 - *Necrotizing infections (fasciitis, pyomyositis, synergistic fasciitis, fournier gangrene, clostridial myonecrosis)*
 - *Infections following animal or human bites*
 - *Infections associated with animal contact*
 - *Surgical site infection*
 - *Infection in the immunocompromised host*



Des SSTIs aux IOA en France

- **Deux mécanismes principaux**

- **Voie hématogène**

- Hémocultures positives (*Streptococcus spp.* ou *S. aureus*)
 - Arthrite(s) sur articulation(s) native(s)
 - Localisation hématogène sur une prothèse

- Contiguïté (surtout si matériel sous jacent)

- Ostéosynthèse de cheville
 - PTG ou PTH

Mr. K, 54 ans

- Chirurgie il y a 6 semaines pour un pontage vasculaire membre inférieur gauche
- PTG droite depuis 6 ans
- Désunion de cicatrice scarpa
- Fièvre frisson mis sous amoxi-clav
- Arthrite aiguë hémotogène sur PTG
- Lavage chirurgical *S. aureus*
- Penicilline M IV puis rifam-oflo



Periprosthetic joint infection following *Staphylococcus aureus* bacteremia

Parham Sendi ^{a,b,c,*}, Florian Banderet ^a, Peter Graber ^a, Werner Zimmerli ^a

Discussion:

			Patients	PJI	Rate
This study	2010	Switzerland	30	12	40%
Murdoch et al	2001	USA/NZ	44	15	34%
Lalani et al.	2008	USA	29	11	38%

40%

Conclusion: These data indicate that pat. with a PJ and SAB should be carefully followed, since rapid diagnosis and treatment of PJI may avoid PJ exchange.

Des SSTIs aux IOA en France

- **Deux mécanismes principaux**

- Voie hématogène

- Hémocultures positives (*Streptococcus spp.* ou *S. aureus*)
 - Arthrites sur articulation native
 - Localisation hématogène sur une prothèse

- **Contiguïté (surtout si matériel sous jacent)**

- Ostéosynthèse de cheville
 - PTG ou PTH

Mme G, 76 ans

- PTG droite en 2009
- Insuffisance veineuse
- Erysipèle jambe droite
- Rash à l'amoxicilline
- AC/FA anticoagulation
- Impotence fonctionnelle
- Infection PTG à Streptocoque G (résistance à la clindamycine)
- Rash à la ceftriaxone



Les différentes options

Glycopeptides

Linézolide (hors AMM)

Carbapénèmes



Daptomycine (hors AMM)

Tygécycline (hors AMM)

C1G, C2G

Ceftaroline (hors AMM)

+ Rifampicine
+ Lévoﬂoxacine (hors AMM)

Mme G, 76 ans

- 3 mois de teicoplanine

Mme G, 76 ans

- 3 mois de teicoplanine
- Récidive de l'arthrite 1 mois après l'arrêt des antibiotiques
- Explantation
- Vancomycine



Ceftaroline fosamil acétate

- **Large spectre**

- Gram-positifs

- Pneumocoques (y compris résistants, PLPx)
- *S. aureus* (y compris MRSA, PLP2a)
- Streptocoques
- Modérément actif sur *E. faecalis* (pas sur *E. faecalis*)

- Gram négatifs

- *Haemophilus influenzae*
- Entérobactéries (sauf BLSE ou céphalosporinase dérégulée)
- 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

- **Large spectre**

- Gram-positifs

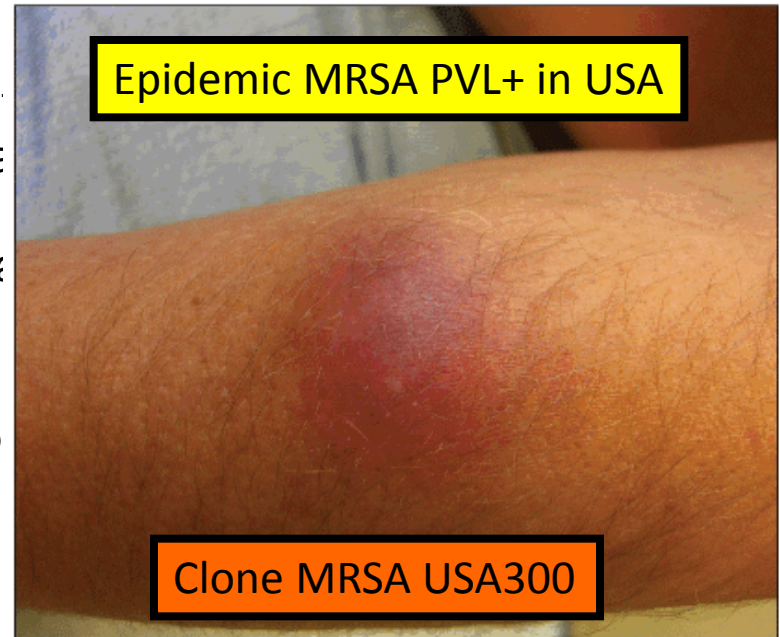
- Pneumocoques (y compris résistants)
- *S. aureus* (y compris MRSA, PLP2a)
- Streptocoques
- Modérément actif sur *E. faecalis* (partiel)

- Gram négatifs

- *Haemophilus influenzae*
- Entérobactéries (sauf BLSE ou céphalosporine)
- 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

- **Large spectre**

- Gram-positifs

- Pneumocoques (y compris *S. pneumoniae*)
- *S. aureus* (y compris *M. aureus*)
- Streptocoques
- Modérément actif sur *Enterococcus faecalis*

- Gram négatifs

- *Haemophilus influenzae*
- Entérobactéries (sauf *Enterobacter aerogenes*)
- 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

- **Large spectre**

- Gram-positifs

- Pneumocoques (y compris *S. pneumoniae*)
- *S. aureus* (y compris *S. aureus*)
- Streptocoques
- Modérément actif sur *Staphylococcus epidermidis*

- Gram négatifs

- *Haemophilus influenzae*
- Entérobactéries (sauf BLSE ou céphalosporine de 3^e génération)
- Inactifs sur :
 - *P. aeruginosa*
 - *Acinetobacter* spp.
 - *Stenotrophomonas maltophilia*

- Anaérobies

- Inactif sur *Clostridium difficile*, *Bacteroides fragilis*
- Pas assez de données sur *Propionibacterium*
Peptostreptococcus spp.

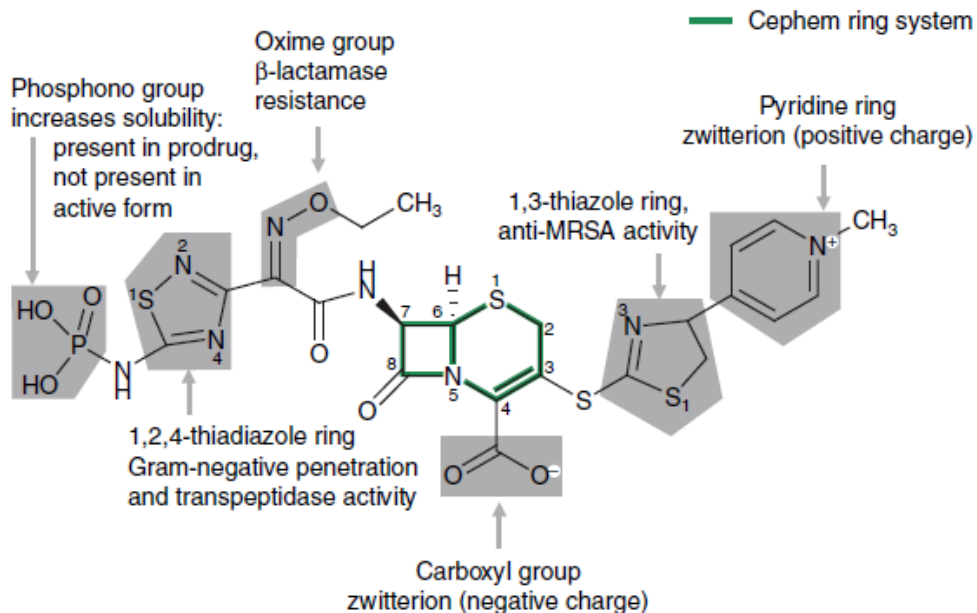


C. Perfringens myonecrosis



Ceftaroline fosamil acétate

- Nouvelle céphalosporine (C5G)

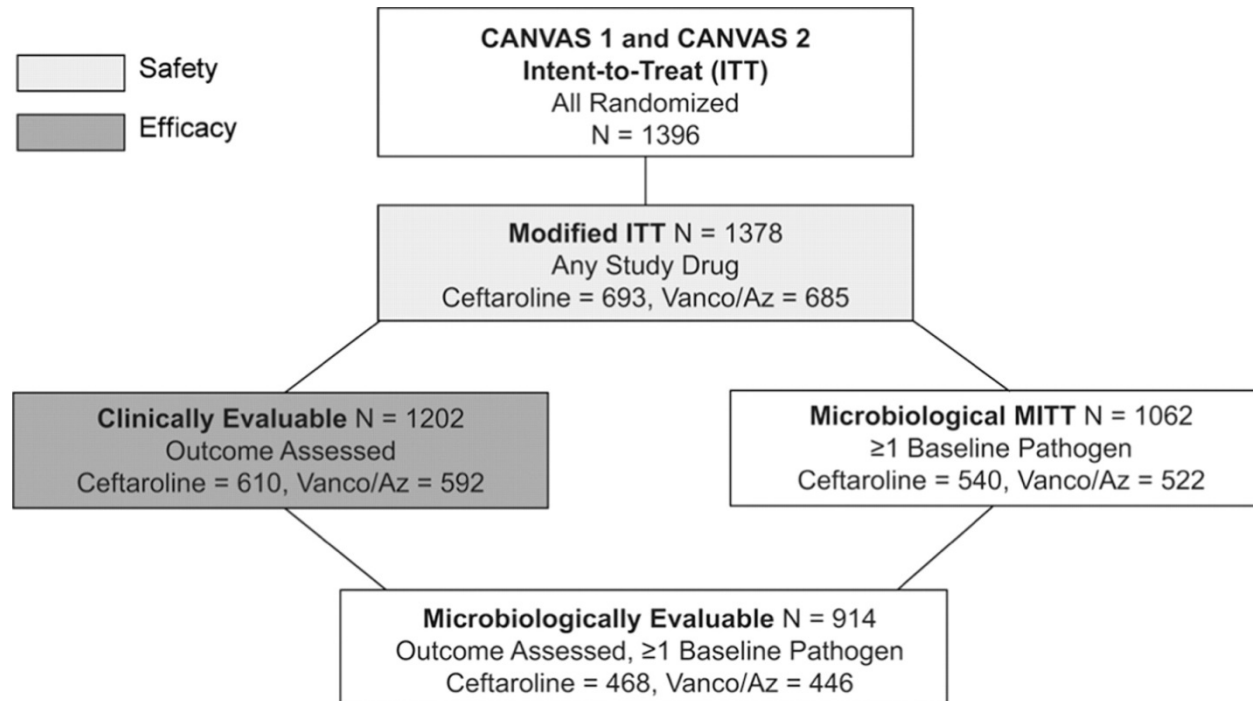


- Prodrogue rapidement métabolisée dans le plasma
- Faible fixation protéique
- $t_{1/2}$ de 2,6 h (métabolite actif)
- Élimination rénale
- Posologie de 600 mg en 1h/12h
- Adaptation des doses si clairance 30-50 mL/min : 400 mg/12h)
- Peu d'effets indésirables

Integrated Analysis of CANVAS 1 and 2: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind Studies to Evaluate the Safety and Efficacy of Ceftaroline versus Vancomycin plus Aztreonam in Complicated Skin and Skin-Structure Infection?

G. Ralph Corey,¹ Mark Wilcox,⁴ George H. Talbot,^{2a} H. David Friedland,² Tanya Baculik,² Gary W. Witherell,² Ian Critchley,² Anita F. Das,³ and Dirk Thye²

¹Duke Clinical Research Institute, Durham, North Carolina; ²Cerexa, Inc,^b Oakland, and ³AxiStat, Inc, San Francisco, California; ⁴Leeds Teaching Hospitals and University of Leeds, Leeds, United Kingdom



Inclusion Criteria

Inclusion criteria

Age \geq 18 years

cSSSI of severity substantial enough to require initial hospitalization or treatment in an emergency department and \geq 5 days of intravenous antimicrobial therapy; hospitalization was not required if the patient was suitable for outpatient parenteral antimicrobial therapy

\geq 3 clinical signs of infection (purulent or seropurulent drainage or discharge, erythema, fluctuance, heat or localized warmth, pain or tenderness to palpation, temperature $>38^{\circ}\text{C}$ or hypothermia, WBC count $>10,000$ cells/ μL , or $>10\%$ immature neutrophils irrespective of WBC count)

cSSSI that met either of the following criteria: (1) involved deep soft tissue or required significant surgical intervention, such as wound infection with purulent or seropurulent drainage or \geq 5 cm of surrounding cellulitis, major abscess surrounded by \geq 2 cm of cellulitis, infected ulcer, or cellulitis with surface area of \geq 10 cm^2 ; (2) cellulitis or abscess of a lower extremity in patients with diabetes mellitus (requiring insulin, insulin analogues, or oral hypoglycemic agents) or well-documented peripheral vascular disease

Patients had to provide written informed consent

Exclusion Criteria

Exclusion criteria

Received >24 h of antimicrobial treatment within 96 h before randomization, unless there was evidence of clinical and microbiological failure after \geq 48 h of therapy

Current pathogen was known or suspected to be resistant to vancomycin or aztreonam

Creatinine clearance \leq 30 mL/min

cSSSI known or suspected to be caused by *Pseudomonas aeruginosa* or an anaerobic, fungal, parasitic, or viral pathogen

Decubitus ulcer, diabetic foot ulcer, or ulcer associated with peripheral vascular disease accompanied by osteomyelitis or likely to require amputation or revascularization within 60 days

Required surgical intervention that could not be performed within 48 h

Third-degree burn or burn covering >5% of the body

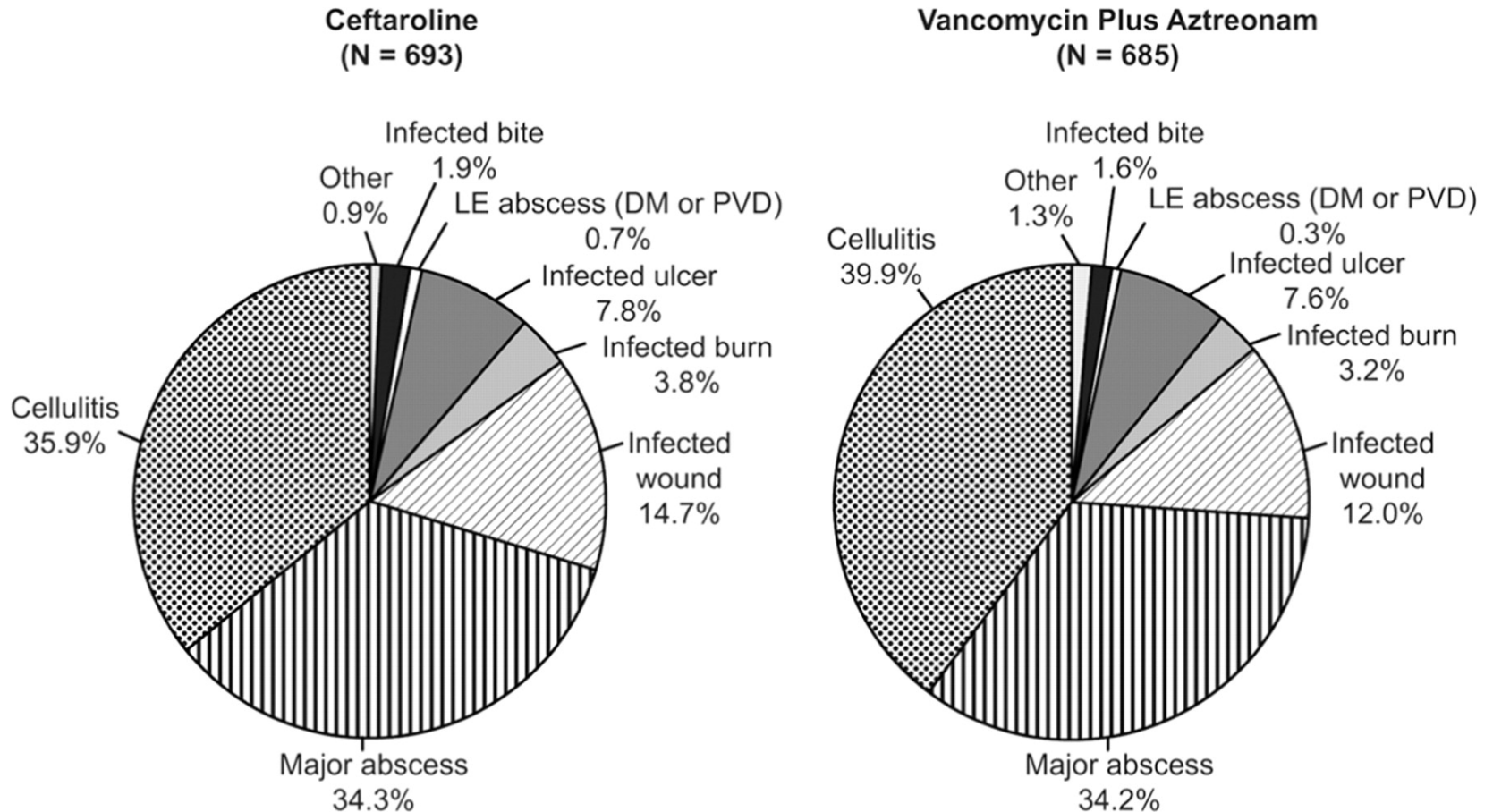
Human or animal bite (arthropod bites were allowed)

Necrotizing fasciitis or gangrene

Endocarditis, osteomyelitis, or septic arthritis

Required concomitant antimicrobial therapy or high-dose corticosteroid therapy

Infection type at baseline (modified intent-to-treat population).



Corey G R et al. Clin Infect Dis. 2010;51:641-650

Durée moyenne de traitement : 8 jours
 Incision chirurgicale chez 15% des patients

Table 6. Clinical Cure Rates by Type of Infection, Underlying Comorbidity, or Bacteremia Status (Clinically Evaluable Population) at the Test-of-Cure Visit

Clinical diagnosis	Cure rate, no. of patients cured/total no. of patients (%)		
	Ceftaroline	Vancomycin plus aztreonam	Difference, ^a % (95% CI)
Cellulitis	213/229 (93.0)	222/243 (91.4)	1.7 (−3.4 to 6.7)
Major abscess	184/202 (91.1)	177/188 (94.1)	−3.0 (−8.5 to 2.3)
Infected wound	73/84 (86.9)	65/73 (89.0)	−2.2 (−12.8 to 8.7)
Infected ulcer	48/53 (90.6)	47/50 (94.0)	−3.5 (−15.7 to 8.3)
Infected burn	25/25 (100)	18/18 (100)	0.0 (−13.6 to 17.9)
Infected bite	9/9 (100)	9/9 (100)	0.0
Other	4/5 (80.0)	9/9 (100)	−20.0
Underlying comorbidity			
Diabetes mellitus	96/110 (87.3)	100/110 (90.9)	−3.5 (−12.2 to 5.0)
Peripheral vascular disease	80/90 (88.9)	75/84 (89.3)	−0.2 (−10.0 to 9.7)
Bacteremia	22/26 (84.6)	21/21 (100)	−15.4 (−33.8 to 1.5)
<i>Staphylococcus aureus</i>	16/18 (88.9)	9/9 (100)	−11.1 (−33.2 to 5.7)
MRSA	6/7 (85.7)	2/2 (100)	−14.3 (−53.5 to 58.4)

NOTE. CI, confidence interval; MRSA, methicillin-resistant *S. aureus*.

^a Ceftaroline monotherapy minus vancomycin plus aztreonam combination therapy.

AMM Européenne obtenue en août 2012



Infectiologie

Nouveau médicament

Janvier 2013

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

ZINFORO (ceftaroline), céphalosporine par voie intraveineuse

Progrès 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

L'essentiel

- ▶ ZINFORO est une céphalosporine I.V. à spectre large qui a l'AMM dans les infections compliquées de la peau et des tissus mous (ICPTM) et les pneumonies communautaires (PC) de l'adulte.
- ▶ Dans la prise en charge des ICPTM, en raison de son efficacité clinique et de son activité sur le staphylocoque résistant à la méticilline, il représente un progrès thérapeutique mineur, mais seulement dans les formes de gravité modérée à faible.
- ▶ D'efficacité insuffisamment documentée dans les PC, il n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique.

Délivrance hospitalière

Flacons de 400 ou de 600 mg

Prix d'un traitement journalier à 1200 mg/j : 110 USD

Efficacy of the new cephalosporin ceftaroline in the treatment of experimental methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* acute osteomyelitis

Cédric Jacqueline^{1*}, Gilles Amador¹, Jocelyne Caillon¹, Virginie Le Mabecque¹, Eric Batard¹, Anne-Françoise Miègeville¹, Donald Biek², Yigong Ge², Gilles Potel¹ and Antoine Hamel¹

¹Université de Nantes, Faculté de Médecine, Thérapeutiques Cliniques et Expérimentales des Infections, EA3826, F-44000 Nantes, France; ²Cerexa, Inc., 2100 Franklin St, Oakland, CA 94612, USA

- Osteomyélite fémorale et arthrite aiguë
- 10^e8 CFU MRSA et GISA (CMI à la ceftaroline à 1 mg/L)
- À J+3, débridement chirurgical et lavage articulaire
- Quantification de l' inoculum
- Traitement par ceftaroline jusqu' à J7
- Evaluation de la charge bactérienne à J7

Treatment (no. of animals)	Mean ± SD Δlog ₁₀ cfu/g of tissue (day 7 – day 3) ^a		
	joint fluid	bone marrow	bone
Controls (8)	0.09 ± 0.59	0.20 ± 0.59	0.11 ± 0.81
Ceftaroline (10)	-1.98 ± 1.00 ^{b,c,d}	-2.95 ± 0.44 ^{e,f}	-2.83 ± 1.50 ^{e,f}
Linezolid (8)	-0.77 ± 1.39	-2.69 ± 1.92 ^{b,c}	-2.25 ± 1.55 ^{b,c}
Vancomycin (10)	-0.19 ± 1.19	-0.39 ± 1.60	-0.52 ± 0.69

^aThe efficacy measurement was made by comparing the bacterial load before (day 3 after infection) and after (day 7 after infection) antibacterial therapy.

^bP < 0.05 versus controls.

^cP < 0.05 versus vancomycin.

^dP < 0.05 versus linezolid.

^eP < 0.001 versus controls.

^fP < 0.01 versus vancomycin.

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

J Antimicrob Chemother
2013 in press

Karissa Jongsma^{1*}, Jeremiah Josen¹ and Arash Heidari²

¹Department of Clinical Pharmacy, Kern Medical Center, Bakersfield, CA, USA; ²Department of Infectious Diseases, Kern Medical Center, Bakersfield, CA, USA

- Sepsis à hémocultures positifs à MRSA sensible à la daptomycine (CMI à 0,38 mg/L)
- 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

Place potentielle dans les IOA

Hors AMM - aucune donnée clinique

- **Patient allergique à un traitement de première ligne ?**
 - Mais souvent bêta-lactamine
 - Probables allergies croisées
 - Autres alternatives (daptomycine, linézolide)
- **Patient avec une insuffisance rénale modérée ayant une indication de glycopeptides au long cours ?**
 - Autres alternatives (daptomycine, linézolide)
- **Patient intolérant aux glycopeptides ?**
 - Autres alternatives (daptomycine, linézolide)
- **Patients ayant une IOA à MRSA ou SCN MR ?**
 - Autres alternatives (daptomycine, linézolide)
- **Patient ayant une infection plurimicrobienne ?**
 - Pour limiter le nombre d'antibiotiques
 - MRSA ou SCN MR et entérobactéries non BLSE
- **En probabiliste en post-op d'une IOA aiguë sur matériel**

Conclusions

- Les infections de la peau et des tissus mous peu sévères sont souvent utilisées pour tester les nouveaux antibiotiques anti-Gram positifs
- Grande hétérogénéité, parfois plurimicrobienne
- Absence de données dans les IOA lors de la commercialisation (daptomycine, linézolide, ceftaroline)
- Utilisation hors AMM au cours des IOA avec évaluations à faible niveau de preuve
- Place de la ceftaroline dans les IOA ?