

Antibiothérapie des infections à staphylocoque

Emmanuel Forestier

Service de Maladies infectieuses

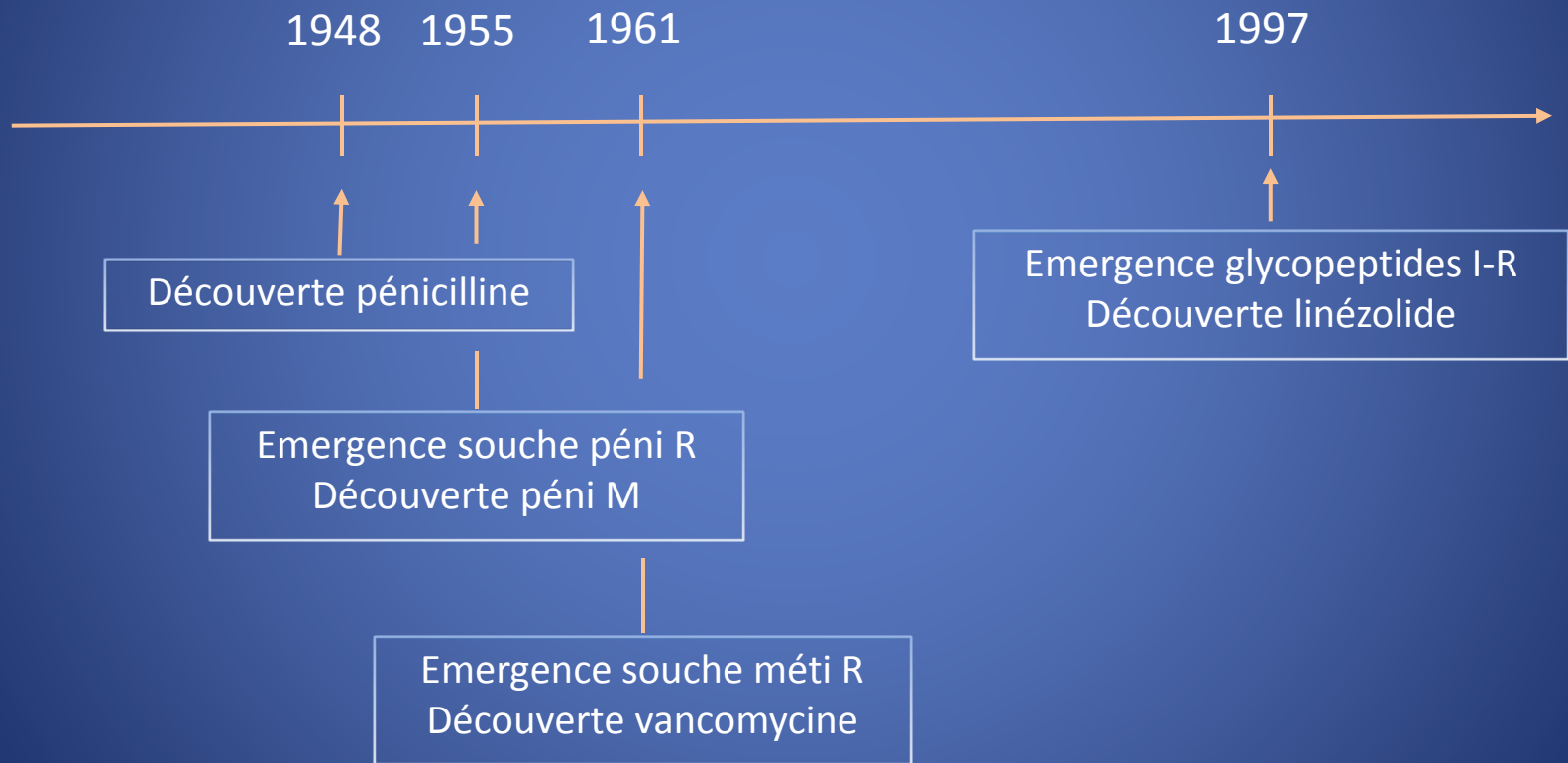


« The human pathogen »

“ En terme de diversité de stratégies de pathogénicité, de nombre de facteurs de virulence, et de capacité à survivre dans des environnements différents, *S. aureus* n'est dépassé par aucun autre pathogène humain. L'émergence de souches résistantes à tous les agents anti-microbiens peu après leur introduction en pratique clinique reflète l'immense répertoire génétique de cette bactérie qui lui permet de s'adapter rapidement à des environnements variables et hostiles”

D. Oliveira - Lancet Infectious Disease 2002

Historique



Pourquoi s'y intéresser ?

- Infections fréquentes et polymorphes
 - Du furoncle à l'endocardite...
- Infections graves
 - 20 à 30% de mortalité si bactériémie à SA
- Infections difficiles à traiter
 - Traitement long, récurrence fréquente
- Germes potentiellement multi-résistants
 - 35% SAMR en France
- Stratégies antibiotiques multiples



QCM 1

- Présence de SARM sur escarre de pied
 - Colonisation, je ne traite pas
 - FUCIDINE pommade
 - PYOSTACINE
 - VANCOMYCINE
 - ZYVOXID



QCM 2

- Furoncle avec présence de SAMS
 - Colonisation, je ne traite pas
 - FUCIDINE pommade
 - ORBENINE
 - DOXYCYCLINE
 - DALACINE



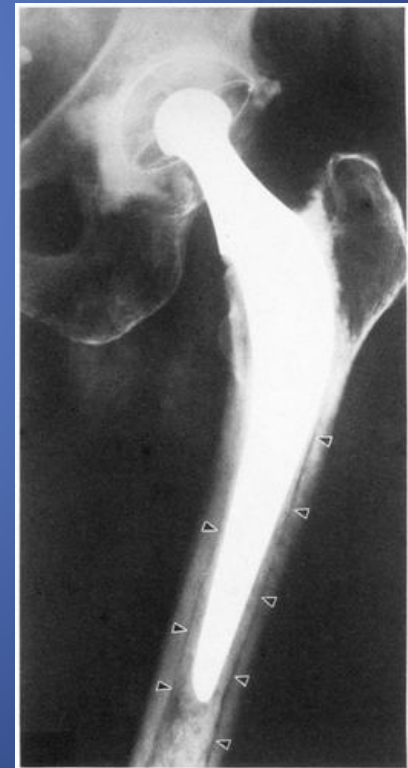
QCM 3

- Dermo-hypodermite sur mal perforant avec prélèvement profond positif à SARM
 - Colonisation, je ne traite pas
 - FUCIDINE pommade
 - PYOSTACINE
 - AUGMENTIN
 - ZYVOXID



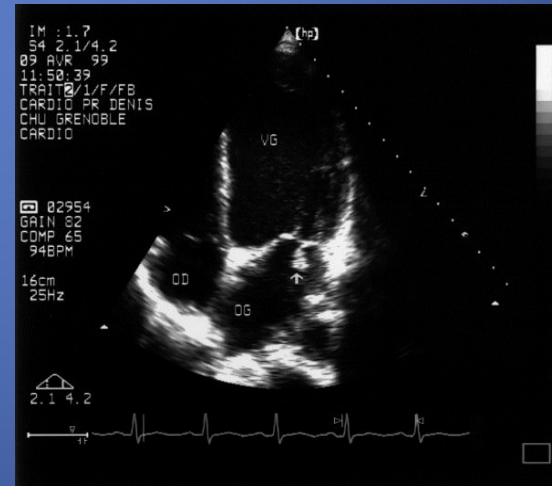
QCM 4

- Infection de PTH à SARM
 - RIFADINE po seule
 - ORBENINE + RIFADINE
 - VANCOMYCINE + RIFADINE
 - BACTRIM + DALACINE
 - CUBICINE



QCM 5

- Bactériémie à SAMS chez un patient toxicomane
 - ORBENINE + GENTALLINE IV
 - CEFAZOLINE + GENTALLINE IV
 - PYOSTACINE
 - VANCOMYCINE
 - TARGOCID



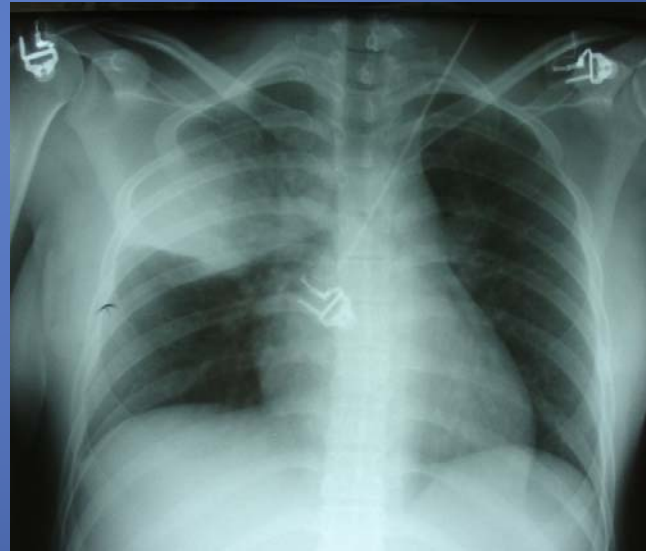
QCM 6

- Méningite post-opératoire à SARM
 - VANCOMYCINE seule
 - VANCOMYCINE + ZYVOXID
 - CUBICINE
 - CLAFORAN + FOSFOMYCINE
 - TYGECYCLINE



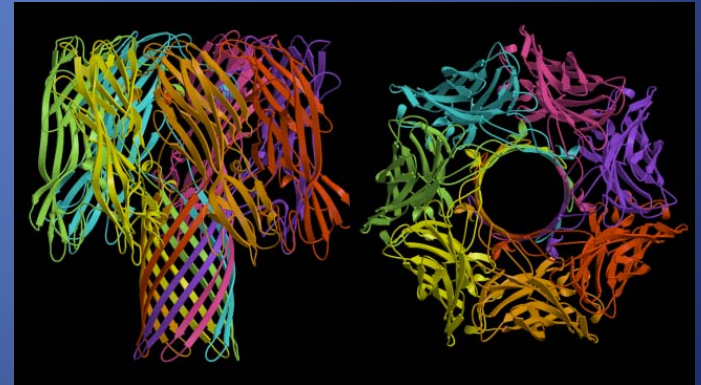
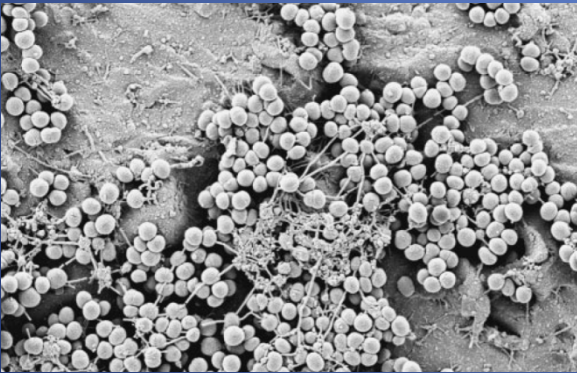
QCM 7

- Pneumopathie avec 1 hémoculture/3 positive à SCNMNR
 - CLAMOXYL
 - VANCOMYCINE
 - ORBENINE
 - PYOSTACINE
 - ZYVOXID



Facteurs de virulence

- Toxines (PVL, exfoliatines...)
- Facteurs d'adhésion
- Sécrétion de biofilm
- Mutations de résistance

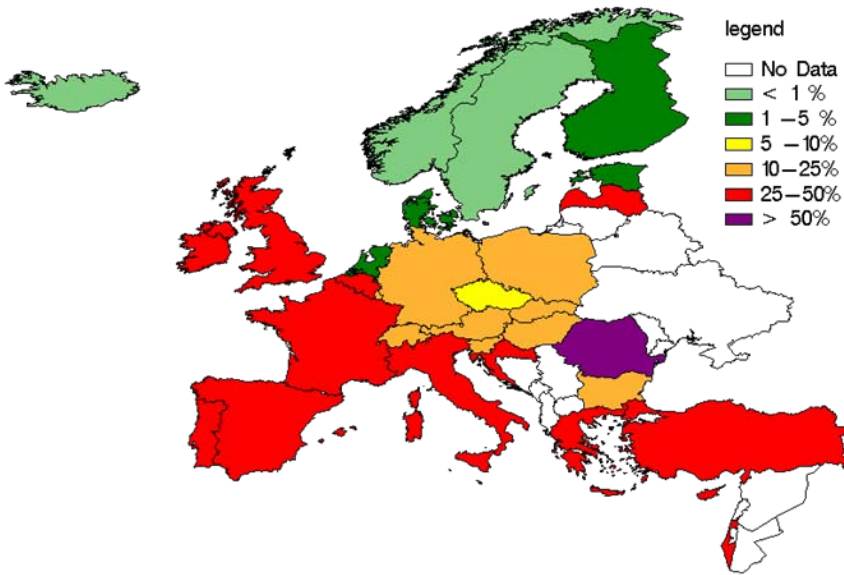


Mécanismes de résistance du staphylocoque aux béta-lactamines

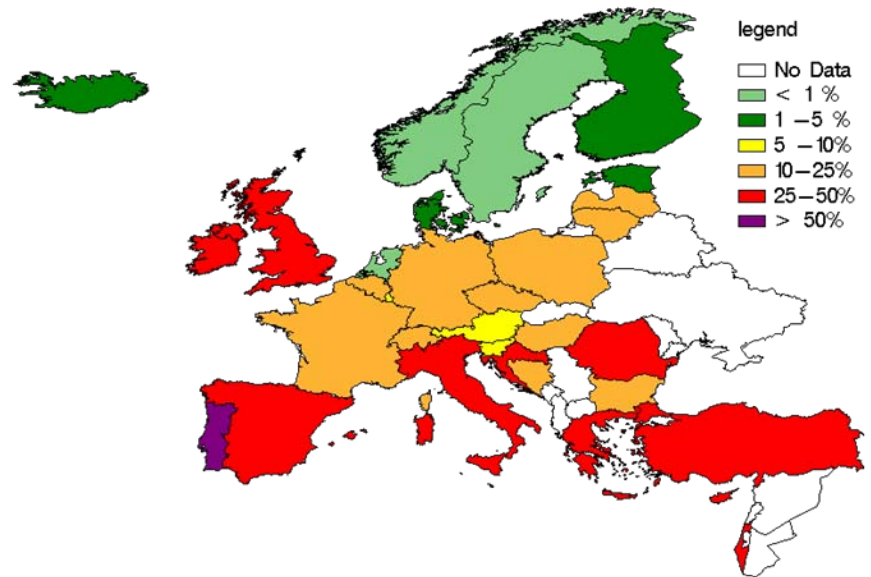
- Sécrétion de **pénicillinase**
 - Résistance aux pénicillines uniquement
 - Inhibition de l'enzyme par les IBL
- Acquisition du **gène *mecA*** = nouvelle PLP (2A) = SAMR
 - Résistance à **toutes les β -lactamines**

Epidémiologie

Proportion of MRSA isolates in participating countries **in 2004**
(c) EARSS



Proportion of MRSA isolates in participating countries **in 2008**
(c) EARSS



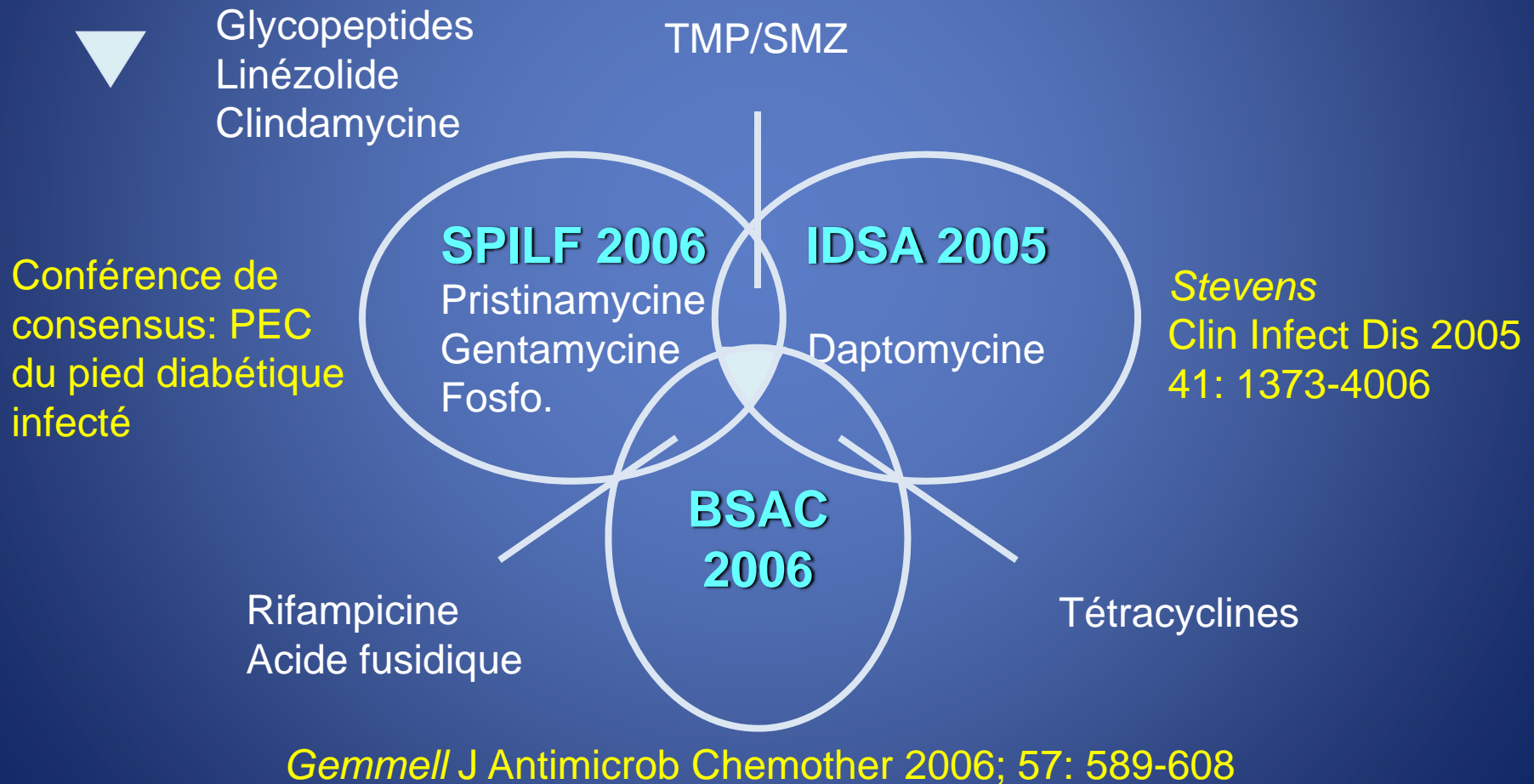
Principes du traitement: critères de choix des antibiotiques

- Nature et sévérité de l'infection
- Propriétés intrinsèques
 - Risque de sélection de mutant résistant
 - Diffusion tissulaire
 - Effet bactéricide
 - Inhibition de la synthèse des toxines: clindamycine, linézolide
- Critères pharmaco-économiques
- Question d'école...

Liste non exhaustive...

- Amoxicilline
- AMX/ACL
- Cefazoline
- Cefuroxime
- Ceftriaxone
- Ceftazidime
- Imipénem
- Cotrimoxazole
- Doxycycline
- Tygécycline
- Gentamycine
- Vancomycine
- Teicoplanine
- Daptomycine
- Linézolide
- Pristinamycine
- Ofloxacine
- Acide fusidique
- Rifampicine
- Fosfomycine
- Clindamycine
- ...

Ex: IPTM à SARM: recommandations thérapeutiques



Principes du traitement: molécules de référence

- Infection suspectée ou prouvée à **SAMS**
 - Pénicilline M (cloxacilline, oxacilline)
 - Dose adaptée au type d'infection : 50 à 200mg/kg/j en 3 à 6 administrations / jour
 - Pas d'adaptation à la fonction rénale
 - Forme orale:
 - Oxacilline (BRISTOPEN) retirée du marché
 - Réservée aux infections peu graves
 - Posologie maximale: 3 à 4g/j

Principes du traitement: molécules de référence

- Infection suspectée ou prouvée à SAMR
 - Facteurs de risque:
 - Hospitalisation récente
 - Antibiothérapie < 3 mois (C3G, FQ)
 - Soins ambulatoires
 - En première intention: vancomycine

Principes du traitement: alternatives

- Infection peu sévère (SAMS et SARM selon ATBG)
 - *En monothérapie*: cyclines, clindamycine, TMP/SMZ, pristinamycine
 - *En bithérapie*: rifampicine, acide fusidique, fluoroquinolones

Principes du traitement: alternatives

- Infection suspectée ou prouvée à **SAMS**
 - Péni + IBL, autres β -lactamines (sauf aztreonam)
 - Allergie aux β -lactamines :
 - Glycopeptides, daptomycine ou linézolide
 - mais attention, efficacité moindre
- Infection suspectée ou prouvée à **SARM**
 - Linézolide, daptomycine

Les glycopeptides

Opposition vancomycine / teicoplanine

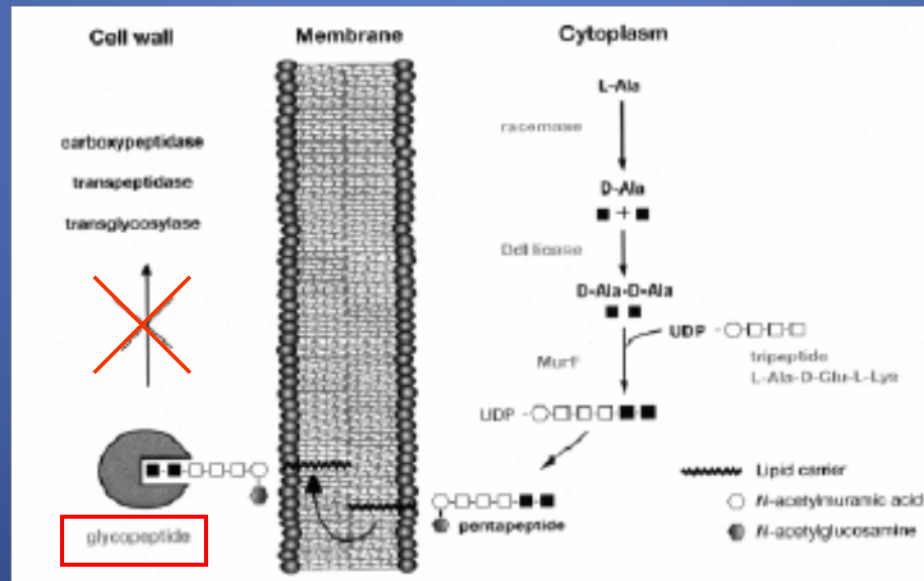
- Une cause politique
 - L'opposition commerciale Europe/Etats-Unis
 - Publications Pubmed
 - Vancomycine 17498
 - Teicoplanine 2887
 - Teicoplanine absente de toutes les recommandations américaines
- Une cause économique
 - Traitement journalier par vancomycine: 2 €
 - Traitement journalier par teicoplanine: 50 à 100 € !

Spectre d'activité

- Toutes les bactéries Gram positif (sauf *Actinomyces* et *Nocardia*)
- Germes anaérobies (*Clostridium*, *P. acnes*...)
- Résistance constitutionnelle de toutes les bactéries Gram négatif et intra-cellulaires

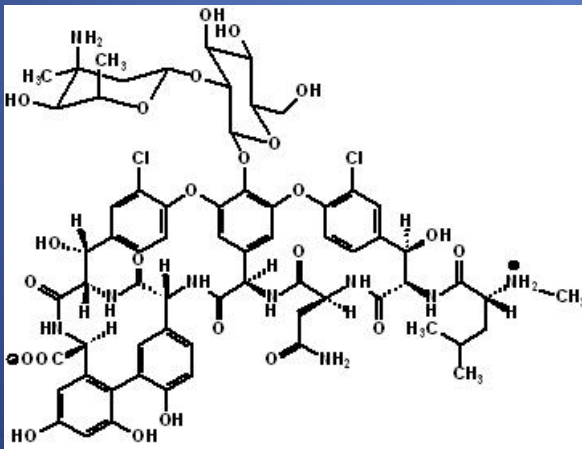
Mode d'action

- Inhibition de la synthèse du peptidoglycane par encombrement stérique

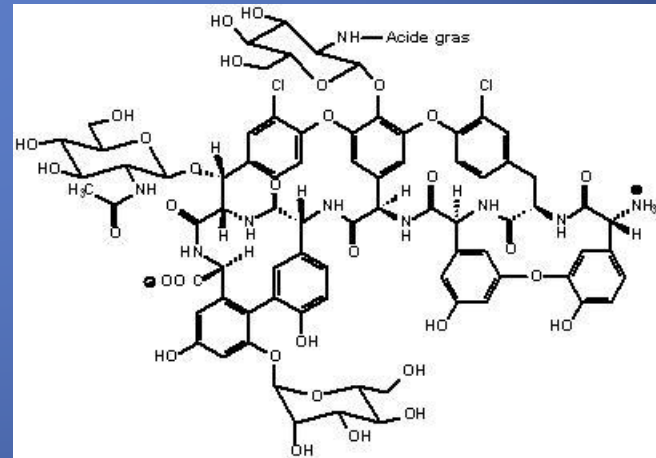


Données pharmacologiques

- « Grosses » molécules: PM 1900 Da
- Taille supérieure au diamètre des pores de la paroi des bactéries G-



Vancomycine



Teicoplanine

Données pharmacologiques

- Bactéricidie temps-dépendante lente
- Pénétration tissulaire globalement moyenne
 - 0,2 à 0,4 fois la concentration sérique
 - Sauf pénétration insuffisante de la teicoplanine dans le SNC
- Demi-vie
 - Vancomycine 3-12 heures
 - Teicoplanine 70-100 heures

Modalités d'administration

- Uniquement voie parentérale
 - Vancomycine IV uniquement
 - Teicoplanine IV, IM ou SC
 - Sauf Vancomycine orale pour colite à *Clostridium*
- Posologies
 - Vancomycine: 30 à 60mg/kg/j
 - Teicoplanine: 10 à 12mg/kg/j
 - Dose de charge pdt 48 heures

Modalités d'administration

- Fréquence d'administration
 - Vancomycine
 - Séquentiel: 2 à 4 fois par jour
 - Continu: IVSE (avec 1 dose de charge de 500mg sur 1h)
 - Meilleure pénétration tissulaire
 - Coût d'utilisation moindre
 - Pas d'efficacité supérieure démontrée
 - Teicoplanine
 - 1 fois par jour (après dose de charge), voire 1 jour sur 2

Modalités d'administration

- Mesure des taux sériques à l'équilibre
 - Moment du dosage:
 - Vanco séquentielle: résiduelle après 24-48 heures de ttt
 - Vanco IVSE: après 24 heures de ttt quelque soit le moment
 - Teico: après 48 heures de traitement (avant la 5^e injection)
 - Recontrôler à J 5-7 de traitement
 - Recommandations:
 - Vancomycine: séquentiel > 15mg/L, IVSE > 20mg/L
 - Teicoplanine > 20mg/L

Modalités d'administration

- Mesure des taux sériques à l'équilibre
 - Rationnel:
 - $QI > 8$ = gage d'efficacité
 - Grande variabilité pharmacocinétique intra et inter-individuelle
 - En pratique:
 - Aucune corrélation démontrée entre TR ou QI et succès thérapeutique
 - Seul paramètre prédictif possible: $ASC/CMI > 400$

Effets indésirables

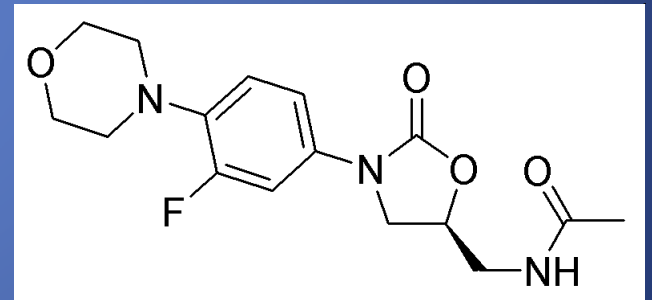
- Toxicité rénale
 - Dose et durée dépendante
 - Surtout si association aux aminosides (contre-indiquée ?)
 - Vancomycine > teicoplanine ?
- Toxicité cochléo-vestibulaire
 - Rare
- Allergie (fièvre, hyperéosinophilie, rash...)

Effets indésirables

- Spécifiques à la vancomycine
 - Red man syndrome
 - Toxicité veineuse (surtout si IVSE)
- Spécifiques à la teicoplanine
 - Réaction inflammatoire locale au site d'injection SC

Le linézolide (ZYVOXID®)

- Classe des oxazolidinones
- Mode d'action:
 - Inhibition de la synthèse des protéines
- Spectre:
 - Bactéries Gram positif
- Pharmacologie:
 - Biodisponibilité 100%
 - Bonne diffusion pulmonaire



Le linézolide (ZYVOXID®)

- Mode d'administration:
 - 600mg x 2/j PO ou IV
 - Pas d'adaptation à la fonction rénale
- Effets indésirables:
 - Myélotoxicité +++
 - Prescription de 28 jours au maximum
 - Neurologique (neuropathie)

La daptomycine (CUBICIN®)

- Classe des lipoglycopetides
- Mode d'action:
 - Fixation calcium-dépendante à la membrane bactérienne responsable d'une dépolarisation membranaire induisant la mort de la bactérie
- Spectre:
 - Bactéries Gram positif
- Pharmacologie:
 - Uniquement par voie IV
 - Bonne diffusion ostéo-articulaire, action dans le biofilm, mauvaise diffusion pulmonaire

La tigécycline (TYGACIL®)

- Classe des glycylycyclines
- Peu utilisée en pratique courante
- Avantage:
 - Spectre élargi sur les bactéries Gram -
- Inconvénients:
 - Surmortalité en cas d'infections graves
 - Peu d'expérience clinique
 - Forme IV uniquement

Place des associations d'ATB

- Les ATB utilisables
 - Gentamycine (1 inj/j), rifampicine (20mg/kg/j), acide fusidique, fosfomycine, fluoroquinolones, clindamycine, cotrimoxazole...
 - Choix sur les données de l'antibiogramme
- Intérêt
 - Meilleure efficacité théorique (synergie)
 - Préviend l'émergence de mutants résistants
- Mais
 - Pas d'étude clinique valable
 - Effets indésirables fréquents

Place des associations d'ATB

Systematique

- En cas d'endocardite ou d'infection ostéo-articulaire
- En cas d'utilisation de fluoroquinolones, rifampicine, acide fusidique, fosfomycine
- Particularité de l'association céfotaxime-fosfomycine

A discuter

- En cas d'infection grave (choc septique, ID) : gentamycine +++
- Si infection à SAMR ?

Inutile

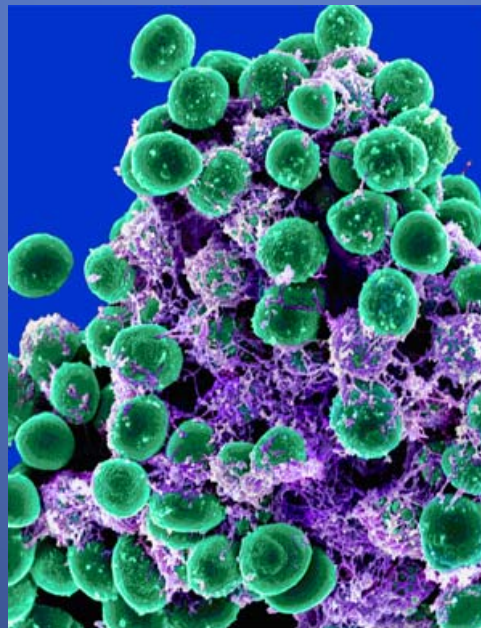
- En cas d'infection sans signe de gravité

CAT en cas d'échec

- Les questions à se poser après 48 à 72h :
 - La porte d'entrée est-elle éradiquée ? (KT +++)
 - Existe-t-il d'autres localisations septiques ?
 - Endocardite: ETT ± ETO systématique si bactériémie
 - Abscess profond : psoas, os, matériel prothétique +++
 - Les doses d'ATB sont-elles suffisantes ?
 - N'est-ce pas autre chose...?
 - Autre bactérie ou infection non bactérienne
 - Fièvre d'une autre origine
 - Néoplasique, inflammatoire...
 - **Médicamenteuse +++**

Les SCN en 3 lignes

- Pathogénicité moindre, colonisation fréquente
- Discuter le traitement au cas par cas
- Principes identiques pour l'antibiothérapie

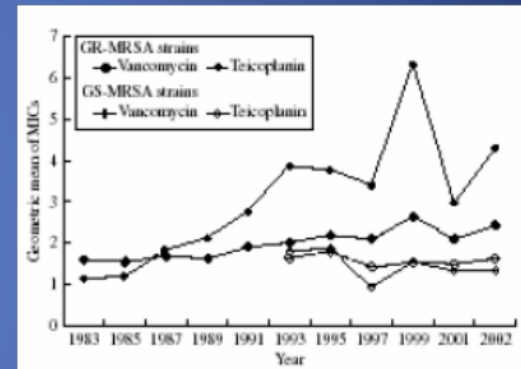


Problématiques actuelles

Sensibilité des SARM

- Augmentation des CMI avec impact démontré sur la mortalité si $>$ à 1mg/l

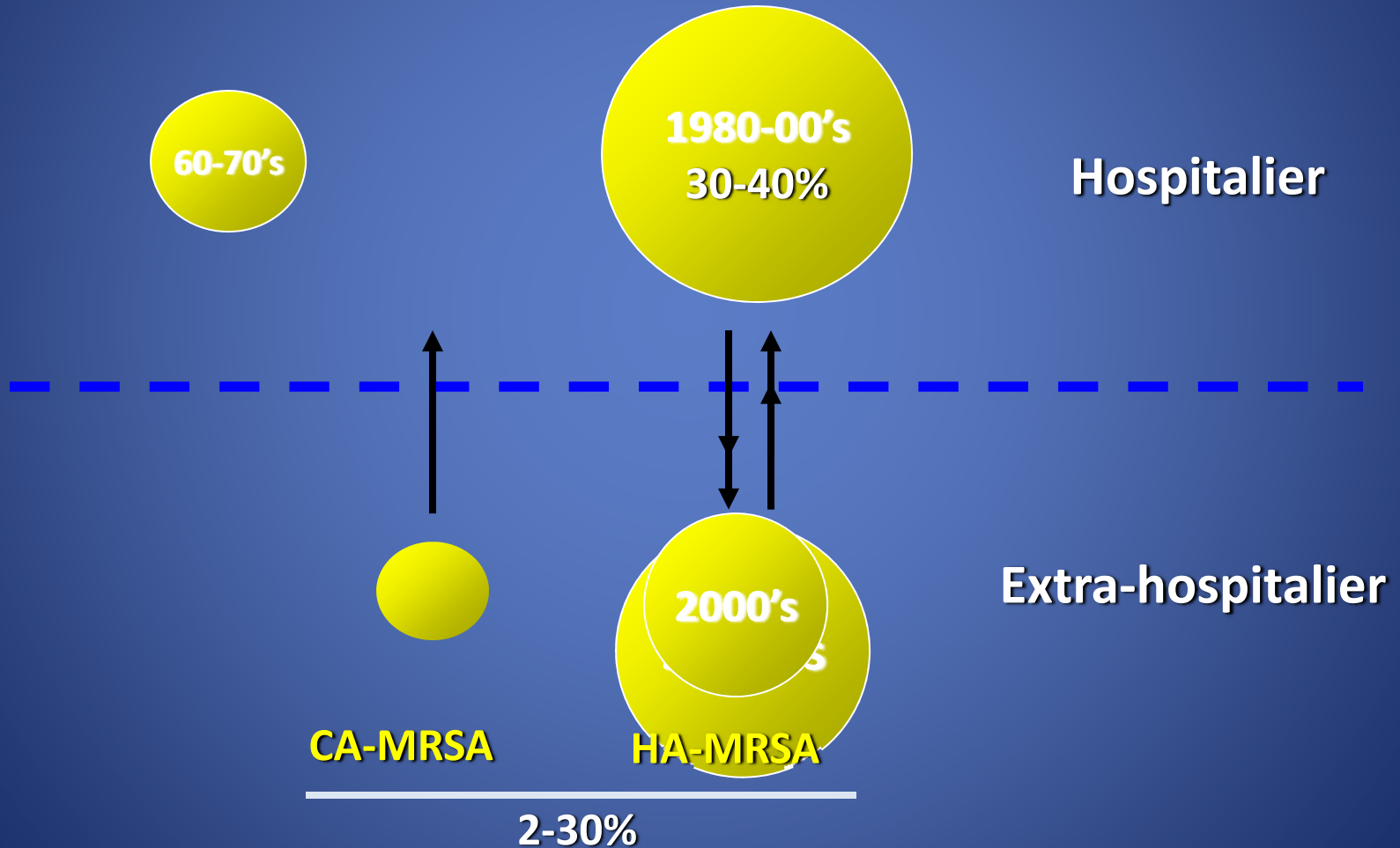
→ Breakpoints diminués à 2mg/l



- Sensibilité diminuée (GISA, VISA, hétéro-VISA)
 - 1 à 3% en France
- Résistance: 4 souches depuis 2002 aux EU

Problématiques actuelles

SARM: nouvelles données épidémiologiques



Problématiques actuelles

SARM: nouvelles données épidémiologiques

	CA-MRSA	HA-MRSA
Caractéristiques génotypiques	<ul style="list-style-type: none">- <i>mecA</i>- SCC<i>mec</i> IV- PVL +	<ul style="list-style-type: none">- <i>mecA</i>- SCC<i>mec</i> II- PVL -
Caractéristiques phénotypiques	<ul style="list-style-type: none">- Antibiogramme. FQ S Ac fus R. multi S- Infections sévères :. IPTM. pneumonies	<ul style="list-style-type: none">- Antibiogramme. FQ R Ac fus S. multi R- Infections sans spécificité