

Lyon, 26 novembre 2008

# Les Infections Ostéo-Articulaires

## Place des Nouvelles Molécules

Christian Chidiac

Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital de La Croix Rouse

UCBL1, INSERM U851

# Contexte

- Résistance bactérienne
  - BMR
  - SARM
  - ERG
- Insatisfaction : anciens ABT : vanco
- Pénurie « Nouveaux » antibiotiques

# Stop à la Vancomycine !

- Usage excessif des glycopeptides : émergence des VRE
- Pénétration tissulaire médiocre
- Faible vitesse de bactéricide
- Emergence de souches de sensibilité diminuée à la vancomycine (VISA):  
CMI 8-16mg/l ou résistantes (VRSA)

*Appelbaum PC. Clin Microbiol Infect 2006; 12 (Suppl 1): 16-23.*

*Derensinsky S. Clin Infect Dis 2007; 44: 1543-8*

- Tolérance aux glycopeptides qui pourrait affecter jusqu'à 15% des SARM  
*Jones RN. Clin Infect Dis 2006; 42 (Suppl 1): S13-S24*
- Le phénomène touche la teichoplanine de la même manière  
*Tenover FC et al. J Clin Microbiol 1998; 36: 1020-7*
- D'où la nécessité d'options alternatives

Ceftobiprole

# Activité du Ceftriaxone vis-à-vis des Staphylocoques Isolés d'IOA

CMI et CMB (mg/l) des patients ayant une infection ostéo-articulaire à SARM				
	SARM (n = 31) CMI (mg/l)			
	CMI <sub>90</sub>	(Écart)	CMB <sub>90</sub>	(Écart)
Ceftriaxone	1	(0,25-2)	2	(0,25-4)
Daptomycine	1	(≤ 0,125-2)	2	(0,5-16)
Linézolide	2	(0,25-4)	≥ 128	(8-≥ 128)
Vancomycine	2	(0,25-2)	8	(1-16)

CMI et CMB (mg/l) des patients ayant une infection ostéo-articulaire à SCNRM				
	SCNRM (n = 65) CMI (mg/l)			
	CMI <sub>90</sub>	(Écart)	CMB <sub>90</sub>	(Écart)
Ceftriaxone	1	(≤ 0,125-1)	2	(0,25-2)
Daptomycine	0,25	(≤ 0,125-1)	2	(0,25-8)
Linézolide	2	(0,25-2)	≥ 128	(8-≥ 128)
Vancomycine	2	(0,25-2)	16	(1-16)

Linézolide

# Linézolide

- Oxazolidinone (dérivé macrolide)
- AMM européenne
- Infections bactériennes documentées ou suspectées à bactéries Gram + sensibles
  - Pneumonies nosocomiales
  - Pneumonies communautaires
  - Infections compliquées de la peau et des tissus mous
- Traitement initié en milieu hospitalier après avis d'un infectiologue ou microbiologist
- Bactériostatique

# Linézolide

- Excellente pénétration tissulaire pouvant faire utiliser (hors AMM) ce produit pour
  - Endocardite infectieuse
  - Infections du SNC
  - Infections ostéo articulaires
- Effet antitoxine

*Stevens DI et al. J Infect Dis 2007; 195: 202-11*
- Efficacité par voie orale
- Mais problème de tolérance : myélosuppression
  - Anémie, thrombopénie
  - Augmente avec la durée du traitement (limité à 28 jours)
  - Nécessite un monitoring étroit (plaquettes)

# Linézolide et IOA

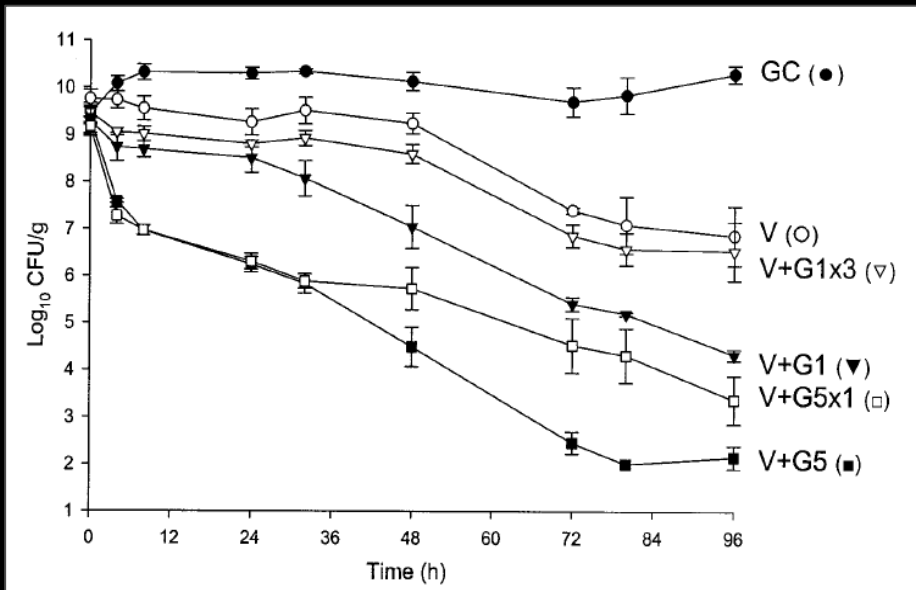
7 études « case report » et 6 courtes séries

- Efficacité
  - Infections orthopédiques : 79,2-100%
  - Infections articulaires : 80-100 %
- Effets indésirables
  - Anémie : 2-7,6 %
  - Thombobénie : 3-7 %

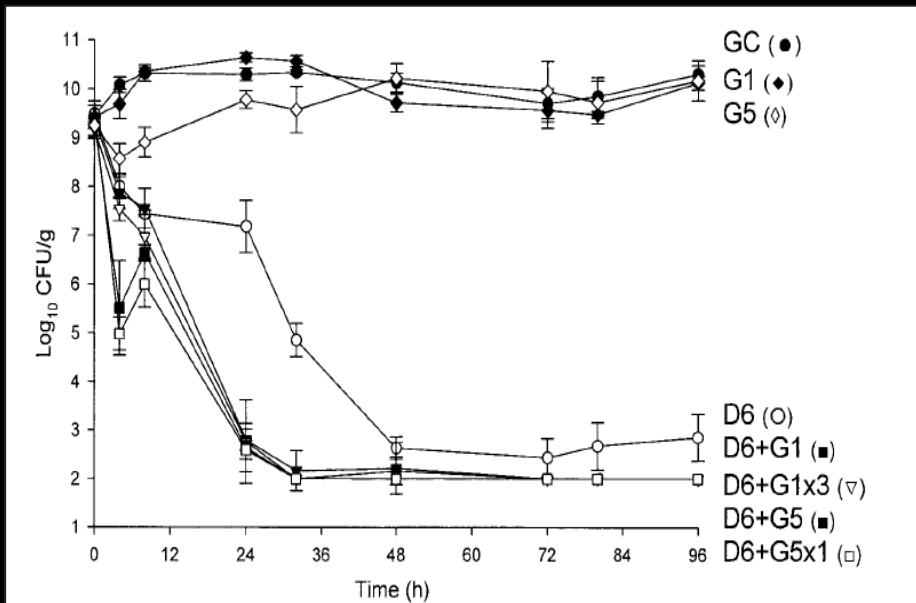
# Glycolipopeptides

# Glycolipopeptides

DCI	Nom commercial	Firme
Daptomycine	Cubicine <sup>®</sup>	Novartis
Dalbavancine	Exulett <sup>®</sup>	Pfizer
Télavancine	Vibativ <sup>®</sup>	Astellas
Oritavancine	Nuvocid <sup>®</sup>	Targanta



Vancomycin +/- gentamicine

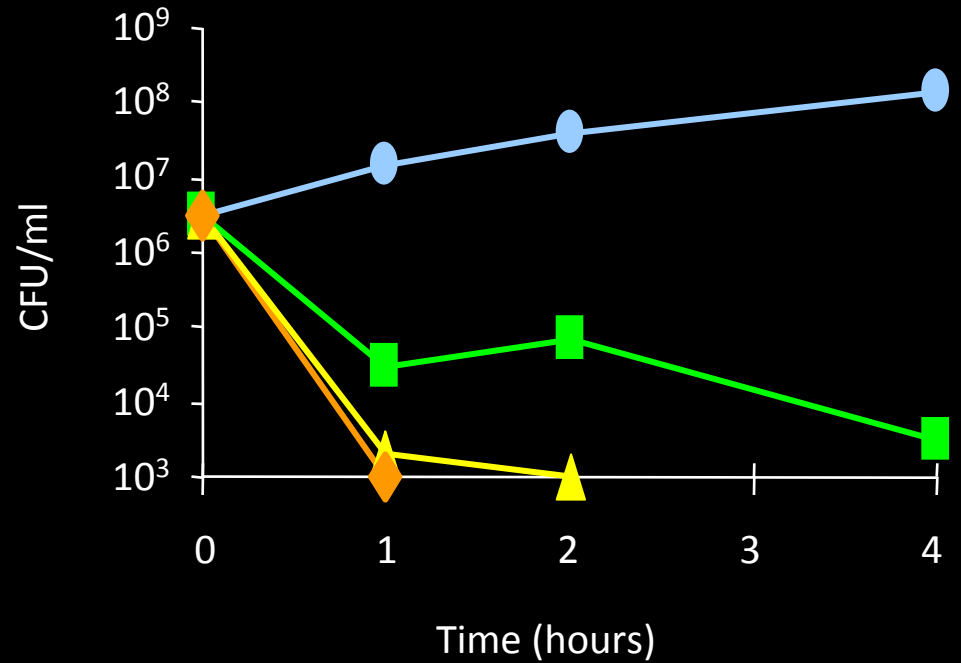
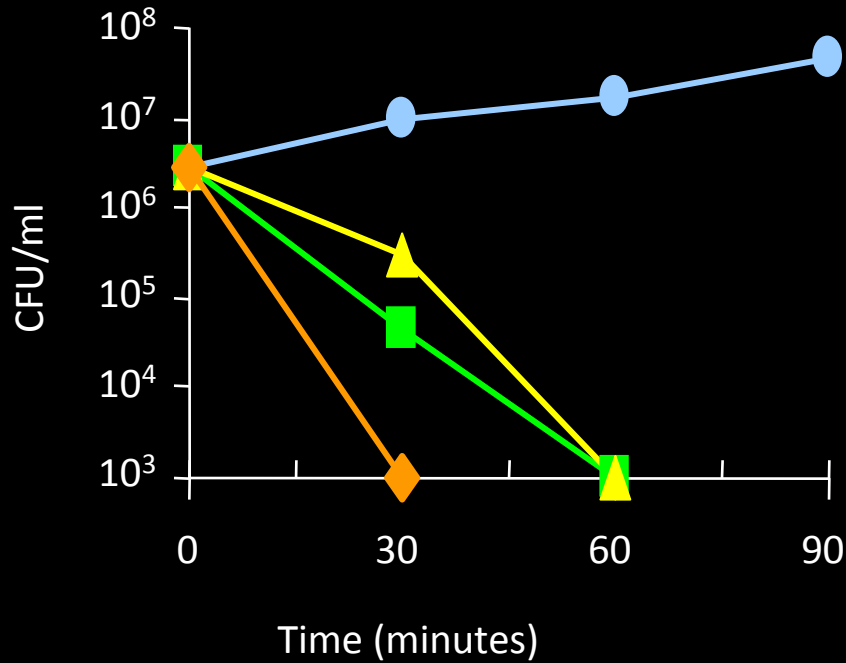


Daptomycin +/- gentamicine

# Daptomycin

MRSA (MIC = 0.5)

VRE (MIC = 1)



● Control    ■ 2X MIC    ▲ 4X MIC    ◆ 8X MIC

# Activité in vitro des glycopeptides : cocci à Gram positif

Organism	MIC <sub>90</sub> (mg/mL) <sup>a</sup>				
	Dalbavancin	Daptomycin	Oritavancin	Telavancin	Vancomycin
<i>Enterococcus faecalis</i> <sup>17,18,24-39</sup>					
Vancomycin susceptible	0.06	1-2	1	0.5-1	1-4
Vancomycin resistant	32	0.5-4	2	4	R <sup>b</sup>
<i>Enterococcus faecium</i> <sup>17,18,24-39</sup>					
Vancomycin susceptible	0.12	1-4	0.12-0.5	0.25-0.5	1.5-2
Vancomycin resistant	32	1-4	1-2	4	R
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>2,3,17,20,24-26,28-51</sup>					
Methicillin susceptible	0.06-0.5	0.5-1	1-2	0.25-1	0.5-2
Methicillin resistant	0.06-1	0.25-1	2	0.5-2	0.5-2
Coagulase-negative staphylococci <sup>17,24-26,30,35-38,40-49,51,52</sup>					
Methicillin susceptible	0.06-0.5	0.25-2	0.5-2	0.25-0.5	1-2
Methicillin resistant	0.06-0.5	0.5-1	2-4	0.5-1	1-2
Gram-positive anaerobes <sup>23,28,53-56</sup>					
<i>Clostridium difficile</i>	0.25	1	0.016-2	0.25	2
<i>Clostridium perfringens</i>	0.125	0.5	0.016-2	0.125	0.5
<i>Propionibacterium</i> species	0.5	2	0.032-0.125	0.125	0.5

<sup>a</sup>MIC<sub>90</sub> = minimum inhibitory concentration for 90% of strains, based on two isolates from Michigan and Pennsylvania.

<sup>b</sup>R = organism is resistant to the antimicrobial agent.

# Spectre utile

	VISA	VRSA	VRE	PRP
Daptomycine	?	Oui	Oui	Oui
Dalbavancine	Oui	Non	van-B	Oui
Télavancine	Oui	Selon BP	van-A	Oui
Oritavancine	Oui	Selon BP	Oui	Oui

# Pharmacocinétique

	FP (%)	½ vie (h)	El. Ur. (%)	Administr.	Poso./j	D. Ch
Vancomycine	10-50	3-12	70-90	1/j	30-40mg/kg	Oui
Téicoplanine	90-95	70-100	80	1/j	6-12mg/kg	Oui
Daptomycine	92	8-9	78 (2/3 IC)	1/j	4-6mg/kg	Non
Dalbavancine	99	6-10 JOURS	40	1/ SEMAINE	1g puis 500mg	(Non)
Télavancine	93	7-9	+	1/j	10mg/kg	Non
Oritavancine	> 99	8 JOURS	+	1/j	3mg/kg	Non

# Daptomycine

- Correlation entre CMI vanco et dapto / *S. aureus*:
  - Vanco S ( $\leq 2\text{mg/L}$ ) : 97% dapto-S
  - CMI Vanco à 4mg/L : 20% dapto-S
  - CMI Vanco  $> 4\text{mg/L}$  : 07% dapto-S
- VRSA : dapto-S (Cui et al., Patel et al., Sakoulas et al. 2006)

# Indication, efficacité clinique

- Infection de la peau et des parties molles:
  - DAP, DAL, TEL, ORI
  - Efficacité: comparable au comparateur dans le meilleur des cas, parfois supérieur en éradication bactériologique si SARM (TEL)
- Endocardite du cœur droit:
  - DAP (6mg/kg)
- Bactériémie:
  - DAP (6mg/kg)

# Tolérance

- Daptomycine
  - myopathie ( arrêt définitif si CPK  $\geq 5 \times N^{le}$ )
- Dalbavancine
  - nausées, hyperthermie, céphalées, diarrhées, constipation
- Telavancine
  - nausées, dysgueusie, insomnie,
  - néphrotoxicité > **vancomycine**
  - interférence avec la détection de la protéinurie et tests de coagulation
  - troubles de la repolarisation
  - élévation QT ? (Stryjewski et al. AAC 2006)
- Oritavancine
  - céphalées, nausées, insomnies, veinites
  - toxicité rénale et hépatique chez le rat, impuretés toxiques, RMS

# Infection sur matériel

- Daptomycine > vancomycine, gentamicine ou ceftriaxone sur un modèle d'éradication de staphylocoques adhérents: action ***comparable*** à celle de la rifampicine et du linézolide

*Edminston et al. Am J Surg 2006*

- Télavancine efficace dans un modèle de biofilm *in-vitro*

*Gander et al. JAC 2005*

# Daptomycine et IOA

- 10 « case report » ; 12 pts
- Efficacité
  - Spondylodiscite : 4/7 succès
  - Prothèse articulaire : 2/3 succès
  - Infection articulaire : 1/2 succès
- Effets indésirables :
  - 2 arrêts pour EI

# Synthèse Glycolipopeptides

- CMI plus basses...
- PK/PD plus favorables
- Diffusion tissulaire ? (LCR, endocarpe, os...)
- Efficacité sur le modèle matériel infecté et [ ] IC
- CMI, dosage sanguin en routine ??
- Tolérance ??, Coût
- Études peu convaincantes (comparateur...)
- Espoir/sélection de résistance: action bactéricide multifonction et demi-vie longue autorisant le traitement à domicile (résistance croisée?)

Tygécycline

# Activité *in vitro* de la Tigécycline : Programme TEST (1 252 souches)

Organisme	Tigécycline		Pourcentage inhibé à la CMI					Pourcentage S
	CMI <sub>50</sub>	CMI <sub>90</sub>	< 0,5	1	2	4	8	
Acinetobacter spp (84)	0,12	0,5	94	98,8	98,8	100		ND
Enterococcus faecalis/faecium (79)	0,12	0,25	100					100
Enterobacteriaceae (493)	0,25	1	81,7	91,1	95,9	99,6	100	95,9
ESBL (8)	0,25	4	87,5	87,5	87,5	100		87,5
Pseudomonas aeruginosa (120)	8	> 16			0,8	12,5	52,5	ND
Staphylococcus aureus (RM) (43)	0,12	0,25	100					100
Staphylococcus aureus (SM) (90)	0,12	0,12	100					100
Streptococcus pneumoniae (69)	0,06	0,25	100					ND
Haemophilis influenzae (78)	0,12	0,5	93,6	94,9	100			ND

ND : non déterminé

# Spectre de Tygacil

Espèces habituellement sensibles

## Gram positif

- *S. aureus*
- *E. faecium (SV + RV)*
- *E. faecalis (SV + RV)*
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus anginosus sp.*
- *Streptococcus pyogenes*

## Gram négatif

- *E. coli*
- *Klebsiella sp*
- *Citrobacter sp*
- *Enterobacter cloacae*
- *Enterobacter aerogenes*
- *Serratia marcescens*

# Spectre de Tygacil

## Espèces habituellement sensibles :

### Anaérobies

- *B. fragilis sp*
- *Prevotella sp*
- *Peptostreptococcus sp*
- *C. perfringens*

## Espèces inconstamment sensibles :

- *Acinetobacter baumannii*
- *Burkholderia cepacia*
- *Morganella morganii*
- *Proteus sp*
- *Providencia sp*
- *Stenotrophomonas maltophilia*

## Espèce naturellement résistante :

- *Pseudomonas aeruginosa*

# Activité *in vitro* contre les pathogènes R

- *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM)
- *Enterococcus* résistant à la vancomycine (ERV)
  - *E. faecium*
  - *E. faecalis*
- *Acinetobacter baumannii* (inconstamment sensible)
- La tigécycline n'est pas affectée par les BLSE produites par les entérobactéries
- La signification clinique de l'activité *in vitro* est inconnue

# Diffusion tissulaire

- Concentrations maximales :
  - Tigécycline marquée
  - Foie, rein, rate, os
- ASC dans ces tissus : 8 x plasma
- $\frac{1}{2}$  vie dans l'os estimée à 200 h
- ASC peau et poumon : 3 à 4 fois plasma

# Tigécycline

*Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2005) **55**, 995–1002

doi:10.1093/jac/dki109

Advance Access publication 27 April 2005

JAC

## **Comparative evaluation of tigecycline and vancomycin, with and without rifampicin, in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* experimental osteomyelitis in a rabbit model**

**Li-Yan Yin<sup>1</sup>, Luca Lazzarini<sup>2</sup>, Fan Li<sup>3</sup>, C. Melinda Stevens<sup>3</sup> and Jason H. Calhoun<sup>1\*</sup>**

<sup>1</sup>*Department of Orthopaedic Surgery, University of Missouri, Columbia, MO, USA;* <sup>2</sup>*Infectious Diseases Unit, Department of Internal Medicine, San Bortolo Hospital, Vicenza, Italy;* <sup>3</sup>*Department of Orthopedics and Rehabilitation, The University of Texas Medical Branch, Galveston, TX, USA*

*Received 6 October 2004; returned 15 November 2004; revised 13 January 2005; accepted 1 March 2005*

# Indications thérapeutiques

- AMM 2006 :
  - Infections compliquées de la peau et des tissus mous
  - Infections intra-abdominales compliquées

Moxifloxacin

## Questions/réponses

### Point d'information sur Izilox® (moxifloxacine) Modification des conditions d'utilisation

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), en accord avec les autorités européennes de santé a revu les données concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité d'Izilox® (moxifloxacine). A l'issue de cette évaluation, il a été décidé de restreindre son utilisation et de renforcer les informations relatives à la sécurité d'emploi contenues dans la notice et le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

#### I. Qu'est-ce que Izilox® ?

IZILOX® contient la moxifloxacine qui est un antibiotique appartenant à la famille des fluoroquinolones.

Izilox® est utilisé chez l'adulte dans le traitement des infections suivantes :

- aggravation soudaine de bronchite chronique (exacerbation aiguë de bronchite chronique),
- infection aiguë des sinus (sinusite bactérienne aiguë),
- infection des poumons contractée en dehors de l'hôpital (pneumonie communautaire), à l'exception des cas sévères.

Par ailleurs, l'octroi d'une autre indication est en cours. Il s'agit des infections gynécologiques.

En France, Izilox® bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché depuis 2001 dans le cadre d'une procédure de reconnaissance mutuelle et est commercialisé depuis janvier 2002.

#### II. Pourquoi les autorités de santé européennes ont réévalué le rapport bénéfices/risques de ce médicament ?

Des cas d'atteintes hépatiques, parfois sévères, ont été notifiés aux autorités de santé chez des patients traités par la moxifloxacine. Dans ce cadre, les autorités de santé européennes ont souhaité réévaluer le rapport bénéfices/risques d'Izilox® dans toutes les indications respiratoires autorisées.

#### III. Quelles données ont été évaluées par les autorités de santé européennes ?

Les données évaluées concernaient d'une part la sécurité d'emploi, en particulier les effets indésirables hépatiques, et d'autre part l'efficacité d'Izilox® dans chacune des indications respiratoires actuelles. Les données provenaient des études cliniques ou observationnelles, de la littérature scientifique ou de la notification spontanée des effets indésirables par les professionnels de santé.

# Conclusion

- Nouvelles molécules
- Activité *in vitro*
- Dossier clinique décevant
- Activité IOA non étudiée
- Place : impossible à préciser

Merci