UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

Efficacité clinique de la clindamycine sur les infections ostéo-articulaires à staphylocoques résistants à l'érythromycine et sensibles aux lincosamides

Présentée et soutenue publiquement le 20/12/2017 à 18H00

Pôle Formation

Par Maud DEBUSE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Henri MIGAUD

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Éric SENNEVILLE

Monsieur le Professeur Benoit FOLIGNE

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Olivier ROBINEAU

Avertissement

La faculté n’entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs

LISTE DES ABREVIATIONS

ARNm : Acide Ribo-Nucléique messager

CA-SFM : Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie

C. acetobutylivum : Clostridium acetobutylivum

CRIOAC : Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires Complexes

CRP : C-Reactive Protein

E. cloacae : Enterobacter cloacae

E. faecalis : Enterococcus faecalis

ECBC : Examen Cyto-Bactériologique des Crachats

ECBU : Examen Cyto-Bactériologique des Urines

Erm : erythromycin ribosome methylase

EUCAST : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

G. sanguinis : Gemella sanguinis

IMC : Indice de Masse Corporel

IOA : Infection Ostéo-Articulaire

MLSb : Macrolides-Lincosamides-Streptogramines b

S. dysgalactiae : Streptococcus dysgalactiae

SARM : staphylocoque résistant à la méthicilline

SASM : staphylocoque sensible à la méthicilline

P. aeruginosa : Pseudomonas aeruginosa

P. acnes : Propionibacterium acnes

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

TABLE DES MATIERES

RESUME 5
INTRODUCTION 7
PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE 9
1. GENERALITES SUR LES LINCOSAMIDES 9
2. MECANISMES DE RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES MLSb 10
2.1 LA METHYLATION 10
2.2 RESISTANCES INDUITES 11
2.3 AUTRES MECANISMES DE RESISTANCE 14
3. CAS PARTICULIER DES STAPHYLOCOQUES 15
3.1. GENERALITES SUR LES STAPHYLOCOQUES 15
3.2. LE BIOFILM 17
3.3 EPIDEMIOLOGIE DANS LES INFECTIONS OSTEO-ARTICULAIRES. 18
PARTIE EXPERIMENTALE 20
4. MATERIEL ET METHODE 20
4.1 DESIGN 20
4.2 DONNEES 20
4.3 METHODES MICROBIOLOGIQUES 21
4.4 DEFINITIONS 22
4.5 ANALYSES STATISTIQUES. 23
5. RESULTATS 24
5.1 PATIENTS ET INFECTIONS 24
5.2 EFFICACITE DU TRAITEMENT ET SUIVI. 28
5.3 RESISTANCES INDUCTIBLES 29
DISCUSSION 31
CONCLUSION 35
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 36
ANNEXES 40

RESUME

Introduction : Les bactéries du genre *Staphylococcus* sont responsables de plus de 50% des infections ostéo-articulaires (IOA). L'une des propositions thérapeutiques pour ce type d'infection est une bi-antibiothérapie comprenant la clindamycine, molécule appartenant à la famille des lincosamides. Cependant, l'usage de cet antibiotique est discuté sur les souches de staphylocoques résistants à l'érythromycine du fait du risque d'induction de résistance et donc de l'émergence de souches résistantes à la clindamycine. Le but de cette étude est d'évaluer l'efficacité clinique et biologique de la clindamycine utilisée en traitement de sortie sur les IOA à staphylocoques résistants à l'érythromycine et sensibles aux lincosamides.

Méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective, multicentrique sur la période de janvier 2004 à avril 2017. Ont été inclus les patients présentant une IOA à staphylocoques résistants à l'érythromycine et sensibles aux lincosamides et ayant reçu comme traitement de sortie d'hospitalisation de la clindamycine. L'échec de la clindamycine a été défini par la persistance ou la récidive de l'IOA diagnostiquée biologiquement avec la même souche de staphylocoque rendue résistante aux lincosamides.

Résultats : L'étude a inclus 55 patients dont 35 (64%) étaient des hommes, âgés de 59 [44-71] ans. 14 (25%) étaient des IOA sur articulation native, 31 (56%) étaient des IOA sur matériel orthopédique et 10 (18%) étaient des ostéites du pied diabétique. Le taux de rémission a été évalué à 43 (78%), le taux d'échec thérapeutique à 12 (22%) et le taux d'échec à la clindamycine à 0 (0%). Sur les 36 souches étudiées, 22 (61%) présentaient une résistance inductible à la clindamycine prouvée biologiquement.

Conclusion : L'utilisation d'une bi-antibiothérapie comprenant la clindamycine sur les staphylocoques résistants à l'érythromycine mais sensibles aux lincosamides ne

semble pas être associée à un risque plus élevé d’échec thérapeutique, que les souches présentent une résistance inductible ou non.

INTRODUCTION

Les infections ostéo-articulaires (IOA) ont une incidence globale de 54.6 pour 100000 habitants d'après l'analyse des données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) réalisée en 2008 (1). Un tiers des cas concernait une infection sur matériel orthopédique. L'étude du réseau ISO-RAISIN de 2014 démontrait que les IOA sur matériel représentaient en effet 1% des complications post-opératoires des chirurgies orthopédiques et traumatologiques, en particulier les gestes sur les grosses articulations (2). Toujours d'après cette étude, 51.9% sont dues à *staphylococcus aureus* et 8.3% à *staphylococcus epidermidis* et 6.2% aux autres staphylocoques à coagulase négative.

La prise en charge de ce type d'infection est complexe de par l'intervention et l'interaction de différents acteurs (infectiologues, diabétologues, chirurgiens, biologistes) qui doivent prendre des décisions thérapeutiques de manière conjointe (3). Parmi elles, le choix de l'antibiothérapie curative relève de l'interprétation de l'antibiogramme des souches mises en évidence sur les prélèvements au regard des antécédents du patient et de l'efficacité reconnue *in vitro* et *in vivo* des différentes molécules pour ce type d'infection. L'antibiothérapie des IOA est prolongée, en général entre quatre semaines et six mois, et nécessite souvent des posologies élevées exposant le patient au risque d'effets secondaires cliniques et/ou biologiques (4). Ajoutons que les antibiotiques reconnus pour leur efficacité dans les IOA sont également les antibiotiques qui ont le plus effet en terme de sélection de mutant bactérien résistant (rifampicine, fosfomycine, fluoroquinolones, clindamycine, acide fusidique) (5). D'après les recommandations de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (6), la clindamycine est, en association avec un autre antibiotique, un des traitements de première intention des IOA dans l'antibiothérapie

initiale par voie intra veineuse ainsi qu'en relais par voie orale. Cet antibiotique, du groupe des lincosamides, a en effet un spectre d'activité naturelle large avec une bonne action bactériostatique sur les *cocci* à gram positifs, en particulier les staphylocoques, ainsi que sur les germes anaérobies fréquemment retrouvés dans ce type d'infection. Elle présente par ailleurs une bonne diffusion articulaire et osseuse. Cet antibiotique expose cependant le patient aux risques de développer une colite pseudo-membraneuse à *Clostridium difficile*. Enfin, certaines souches de staphylocoques sensibles aux lincosamides mais résistants à l'érythromycine peuvent développer *in vitro* une résistance induite à la clindamycine rendant l'utilisation *in vivo* de la clindamycine controversée dans cette situation (7). Le but de notre étude est d'évaluer l'efficacité et la tolérance clinique ainsi que les raisons d'échecs bactériologiques du traitement des IOA à staphylocoques, résistants à l'érythromycine et sensibles à la clindamycine, par une bi-antibiothérapie comprenant de la clindamycine.

Ce travail de thèse comporte deux parties. Nous avons voulu dans un premier temps décrire les mécanismes de résistances développés face à la clindamycine et la place des staphylocoques dans les IOA. La seconde partie du travail se concentre sur une étude rétrospective portant sur l'ensemble des IOA impliquant un staphylocoque sensible aux lincosamides mais résistant à l'érythromycine et traitées par une association d'antibiotiques comprenant de la clindamycine.

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

1. GENERALITES SUR LES LINCOSAMIDES

Les lincosamides ont été isolées à partir de *Streptomyces lincolnensis*. Leur structure moléculaire est différente des macrolides mais leurs actions sont similaires. On les regroupe dans les MLSb ou les « macrolides apparentés » avec les streptogramines (8). La clindamycine est un antibiotique produit par hémi-synthèse des lincosamides, naturellement produits par des *Streptomyces spp*. Cette molécule agit en se fixant sur la sous-unité 50S du ribosome bactérien, inhibant sa synthèse protéique. Elle possède des propriétés bactériostatiques mais aussi immunostimulantes. Elle limite l'adhésion bactérienne, réduit la production de slime par les staphylocoques, facilite le chimiotactisme, l'opsonisation, la phagocytose et l'activité bactéricide des polynucléaires neutrophiles (8,9). Elle limite également la production de toxines bactériennes et module la production de certaines cytokines. Son spectre d'action est large avec une activité sur de nombreuses bactéries aérobies à gram positifs mais aussi une activité anti-anaérobies ce qui lui confère une supériorité par rapport aux macrolides. Elle possède de plus une action sur les protozoaires et a une action anti-fongique non utilisée en clinique (8–10). Les principaux effets indésirables recensés de la clindamycine sont les manifestions digestives. Si l'on retrouve dans la littérature un risque accru de développement d'une colite pseudo-membraneuse à *Clostridium difficile* lors d'un traitement par clindamycine, pathologie nécessitant une prise en charge thérapeutique spécifique, ces études n'ont pu mettre en évidence le rôle plus important de la clindamycine par rapport à d'autres antibiotiques comme l'ofloxacine, la piperacilline, la ceftriaxone et la ceftazidime (11). Il reste cependant recommandé de réaliser une surveillance rapprochée des signes digestifs au cours du traitement et dans les 3 semaines suivant l'arrêt de ce dernier et une recherche systématique du

Clostridium difficile en cas d'apparition de diarrhées persistantes. Dans une moindre mesure, il est possible de voir apparaître des complications hématologiques ainsi que des manifestations cutanées et allergiques.

2. MECANISMES DE RESISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES MLSb

Les résistances acquises aux antibiotiques du groupe MLSb (macrolides-lincosamides-streptogramine B) résultent de plusieurs mécanismes.

2.1 LA METHYLATION

C'est le mécanisme de résistance le plus fréquent, entraînant une résistance constitutive commune aux MLSb (cMLSb). Il résulte de la méthylation d'une seule adénine, située en position 2058 de l'ARN ribosomal 23S des staphylocoques, point de fixation commun aux MLSb, empêchant la fixation de l'antibiotique sur sa cible (9,10). Cette résistance est codée par des gènes *erm* (erythromycin ribosome méthylase) portés par des plasmides ou des transposons. Les gènes *erm* les plus fréquemment retrouvés chez les staphylocoques sont les gènes erm (A) et (C). Dans le cas des résistances constitutives, la méthylase est produite tout au long de la croissance bactérienne, sans nécessité d'inducteur.

Cette résistance peut être mise en évidence par des tests biologiques simples, par méthode de diffusion, consistant à ensemencer un isolat pur de la bactérie à tester sur une gélose de Mueller-Hinton en présence de disques d'érythromycine et de clindamycine. La présence d'une subculture au contact des disques d'antibiotiques après 24 heures d'incubation traduira une résistance commune aux 2 molécules étudiées (figure 1). A l'inverse, une zone de clairance entourant les disques d'antibiotiques déterminera la sensibilité de la bactérie vis-à-vis de la molécule.

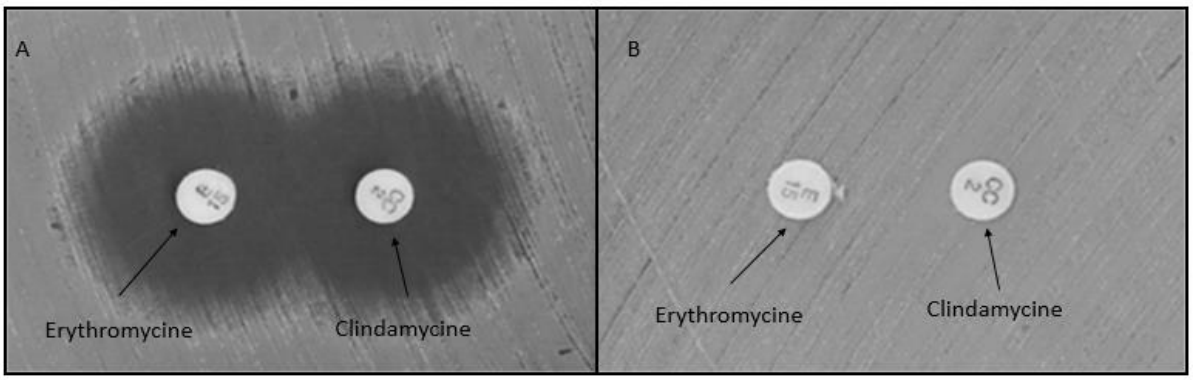


Figure 1 : test in vitro de la sensibilité des macrolides et lincosamides, A : sensibilité des 2 molécules, B : résistance constitutive des 2 molécules (12).

Ce type de résistance constitutive est, en pratique courante, aisément mis en évidence par les tests automatisés en milieu liquide sur les automates de type VITEK2 (BioMérieux), par la mesure des concentrations critiques de la molécule après un temps d'incubation prédéfinie, soit une concentration supérieure à 2 mg/L pour l'érythromycine (7). Cependant, ce type de test en milieu liquide ne peut mettre en évidence, avec certitude, la présence de résistances inductibles (13).

2.2 RESISTANCES INDUITES

Il existe, plusieurs niveaux de résistance, entraînant l'apparition de résistances induites par la présence de certains MLSb, les iMLSb, qui dépendent du niveau de méthylation codé par le gène *erm*. En effet, une mono-méthylation ribosomale entraîne un bas niveau de résistance à l'érythromycine tandis qu'une di-méthylation entraîne un haut niveau de résistance. Chez les staphylocoques, les gènes *erm* (A) et (C) sont responsables d'une di-méthylation. Dans le cas du gène *erm* (C), le mécanisme d'induction est traductionnel, en effet ce gène est précédé d'un atténuateur qui inclut un gène codant pour un court peptide appelé leader peptide. Ces deux gènes sont co-transcrits en un seul ARNm qui, en l'absence d'érythromycine, forme une structure

secondaire en épingle à cheveux par appariement des bases complémentaires et qui séquestrent les séquences permettant l'initiation de la synthèse des méthylases. La traduction du leader peptide s'effectuera normalement, mais ne sera pas responsable de la résistance (figure 2).

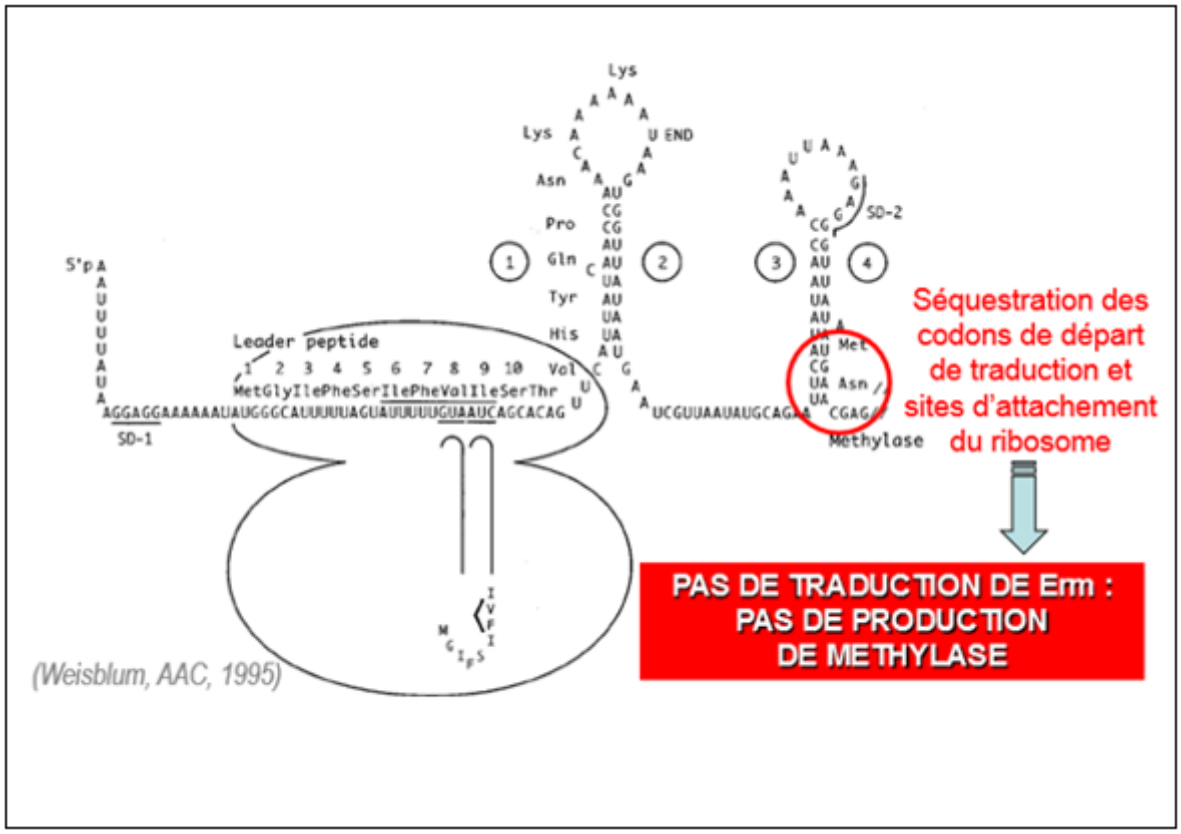


Figure 2 : L'expression de la méthylase en l'absence d'inducteur chez *S.aureus* d'après (12).

En présence d'une faible concentration d'érythromycine, la fixation de l'antibiotique sur les ribosomes en train de traduire le leader peptide va les bloquer, entraînant en aval une déstabilisation de la structure en épingle à cheveux permettant ainsi la libération des séquences d'initiation de traduction de la méthylase. La souche exprimera alors la résistance au macrolide inducteur (12).

Les macrolides non inducteurs n'ont pas cet effet car ils ne permettent pas une pause ribosomale en position correcte pour provoquer le réarrangement des structures nécessaires. Pour les staphylocoques, il est courant de rapporter le caractère inducteur du macrolide au nombre d'atomes de son cycle lactone (figure 3).

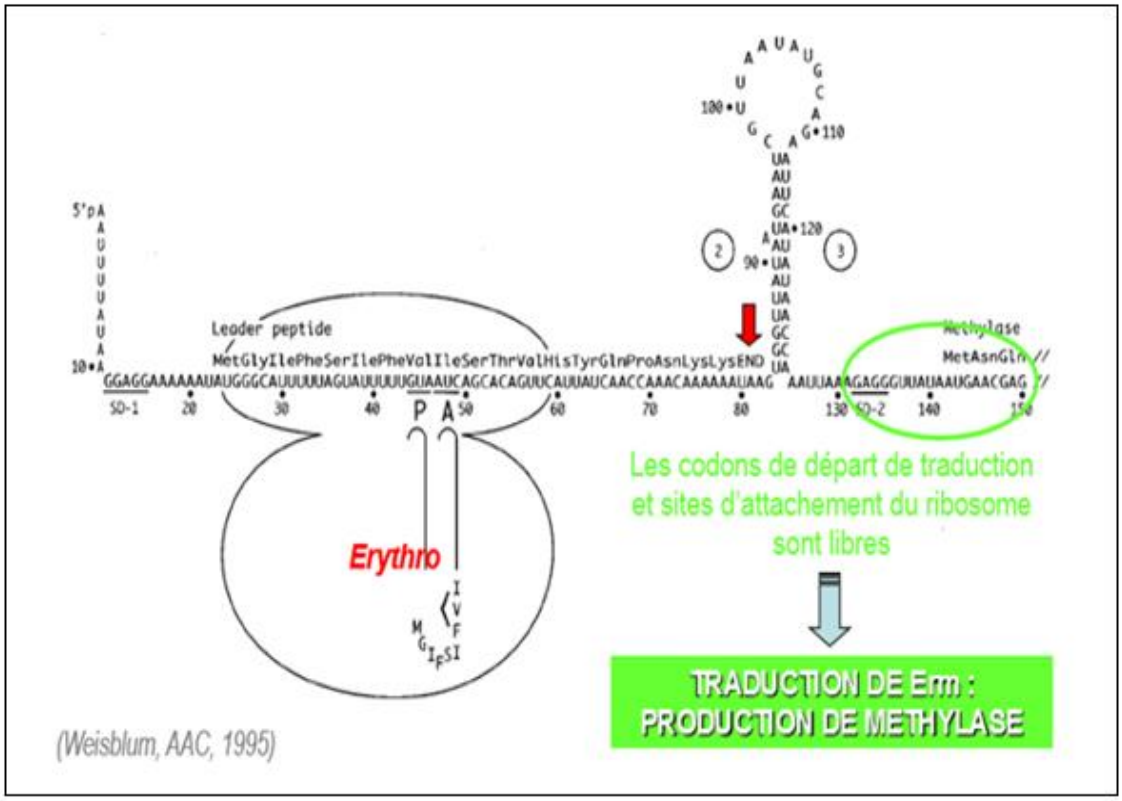


Figure 3 : Expression de la méthylase en présence d'inducteur : l'érythromycine d'après (12).

A ce jour, le seul outil diagnostic validé pour déterminer une résistance inductible des lincosamides est le D-test (7,14). Ce test biologique manuel est réalisé par diffusion, sur une gélose de Mueller-Hinton, à partir d'une culture visible du prélèvement, puis ensemencement d'une suspension bactérienne en solution salée pour atteindre une turbidité équivalente à celle de l'étalon 0,5 de la gamme de McFarland de

staphylocoque en souche pure, puis dépose d'un disque d'érythromycine à 15µg et d'un disque de clindamycine à 2µg. La culture est ensuite incubée à 37°C et la lecture est faite entre 15 et 24 heures (7). Un aplatissement de la zone d'inhibition autour du disque de clindamycine signe *in vitro* une résistance inductible (figure 4).

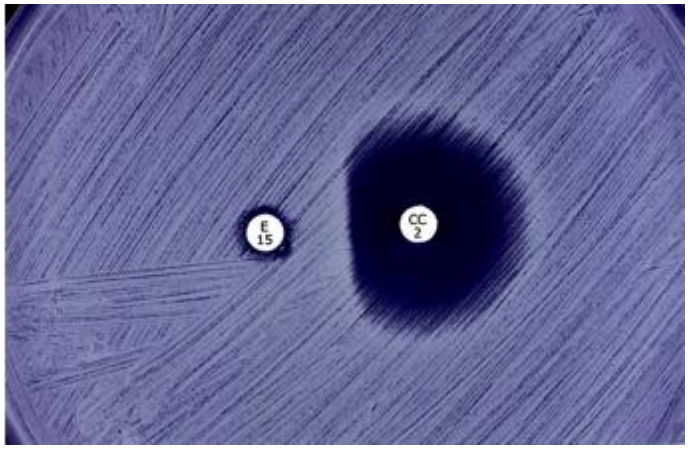


Figure 4 : Résistance inductible testé en méthode de diffusion ou D-test. (A gauche le disque d'érythromycine, à droite le disque de Clindamycine)

2.3 AUTRES MECANISMES DE RESISTANCE

Les autres mécanismes de résistance, plus rares, sont les mutations ribosomales, touchant les adénines en positions 2058, 2059 ou 2062 de l'ARN ribosomal 23S ayant pour conséquences l'acquisition de résistances au MLSb pour la mutation 2058 et aux macrolides seuls pour les mutations 2059 et 2062. Aucun cas dans la littérature n'a montré de résistance acquise induite par ces mutations.

Les modifications enzymatiques et l'acquisition de résistance par efflux actif n'ont pas démontré dans la littérature l'apparition de résistance inductible à la clindamycine.

3. CAS PARTICULIER DES STAPHYLOCOQUES

Chez les staphylocoques, les gènes de résistance aux MLSb les plus fréquemment retrouvés sont les gènes *erm* (A) chez les *staphylococcus aureus* résistants à la méthicilline (14) où ils sont portés par des transposons de type Tn554, alors que les gènes *erm* (C) sont distribués préférentiellement chez les souches de staphylocoques sensibles à la méthicilline, où ils sont portés par des plasmides.

Les phénotypes conférés par l'expression inductible de *erm* (A) et *erm* (C) sont similaires et caractérisés par une résistance MLSb dissociée. Cette résistance ne s'exprime qu'en présence de macrolides capables d'induire la production de méthylase, c'est à dire les macrolides à 14 ou 15 noyaux (à l'exception de la thélithromycine). Les macrolides à 16 noyaux, les lincosamides et la streptogramine ne sont pas inducteurs et restent donc actifs (15).

3.1. GENERALITES SUR LES STAPHYLOCOQUES

Les staphylocoques appartiennent à la famille des *Micrococcaceae* dont le genre *Staphylococcus* comprend une trentaine d'espèces différentes.

Ce sont des bactéries ubiquitaires, commensales de la peau et des muqueuses, fréquemment responsables d'infections chez l'homme.

Leur identification au sein du laboratoire repose dans un premier temps sur l'examen direct des prélèvements humains (hémocultures, ECBC, ECBU, liquides articulaires, pleuraux, biopsies…), mis en évidence par la coloration de May-Grumwald-Giemsa. Ils ont une morphologie en *Cocci* à Gram positif regroupés le plus souvent en amas (ou en « grappe de raisin »), en diplocoques ou en tétrades. (Figure 5)

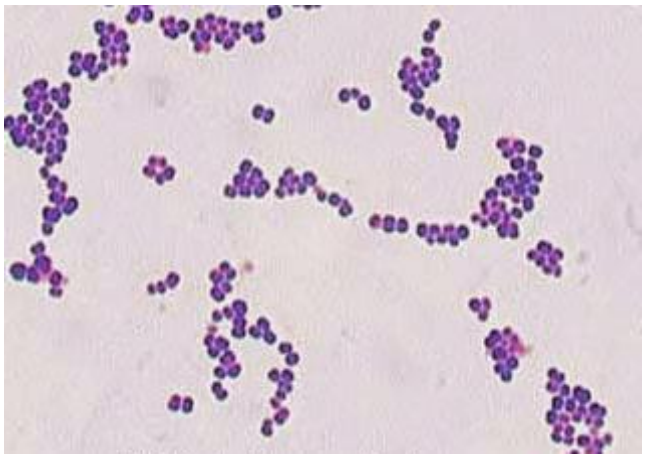


Figure 5 : Cocci à gram positif à l'examen direct.

L'identification de l'espèce repose sur la culture. C'est un germe peu exigeant, aérobie-anaérobie facultatif dont la culture se réalise en 18 à 24 heures à 37°C sur milieu de culture standard. La culture laissera apparaître de petites colonies fines de 1 à 2 mm de diamètre. Le *Staphylococcus aureus* pourra prendre une pigmentation jaune, d'où son nom de staphylocoque doré mais cette pigmentation n'est pas systématique. Les autres staphylocoques auront une pigmentation blanche qui leur a conféré le nom de staphylocoques blancs (Figure 6).

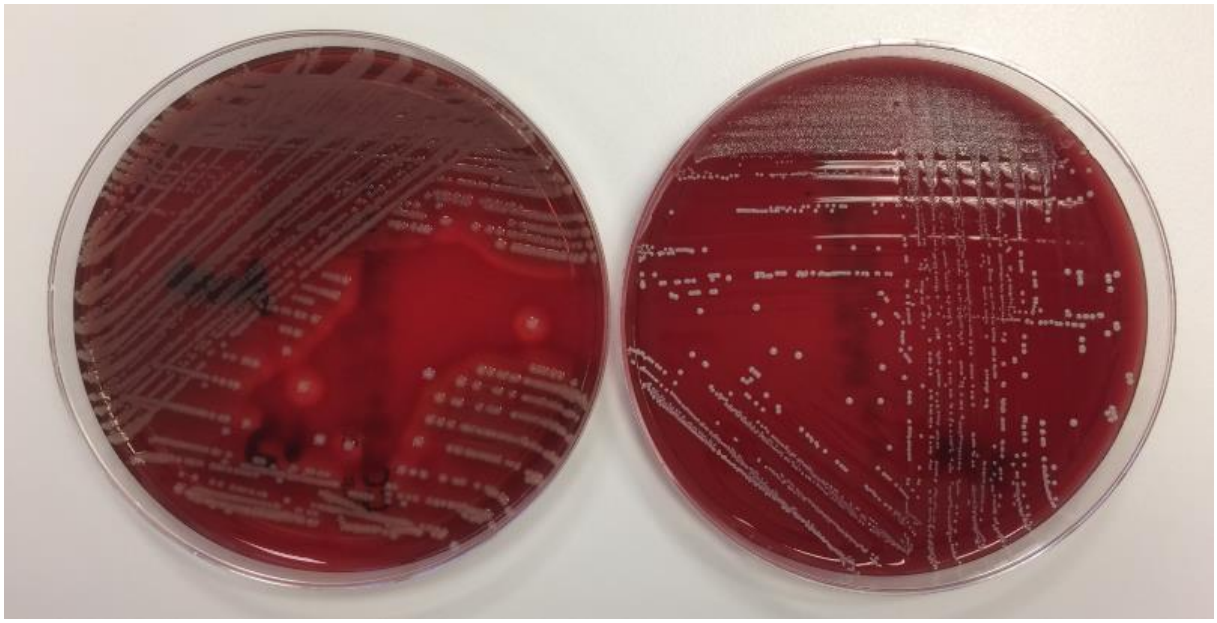


Figure 6 : à gauche, culture de staphylocoques dorés, à droite culture de staphylocoques blancs (photographie prise au laboratoire du CH de Béthune)

L’identification précise de l’espèce se fait ensuite soit par des tests biochimiques soit par spectrométrie de masse en fonction de l’équipement du laboratoire.

3.2. LE BIOFILM

Le biofilm est défini comme une organisation hétérogène de micro-organismes entourés d’une matrice extracellulaire qu’ils ont eux-mêmes produite, adhérant à un support vivant ou inerte. Il permet d’implanter, de promouvoir, de structurer et de réguler la survie bactérienne dans un environnement (16). Le biofilm est donc la résultante de la capacité de certaines bactéries, dont les staphylocoques, à produire une gaine formée d’exopolysaccharide, aussi appelé slime, leur conférant un véritable bouclier contre le système immunitaire et les antibiotiques (voir figure 7) (16).

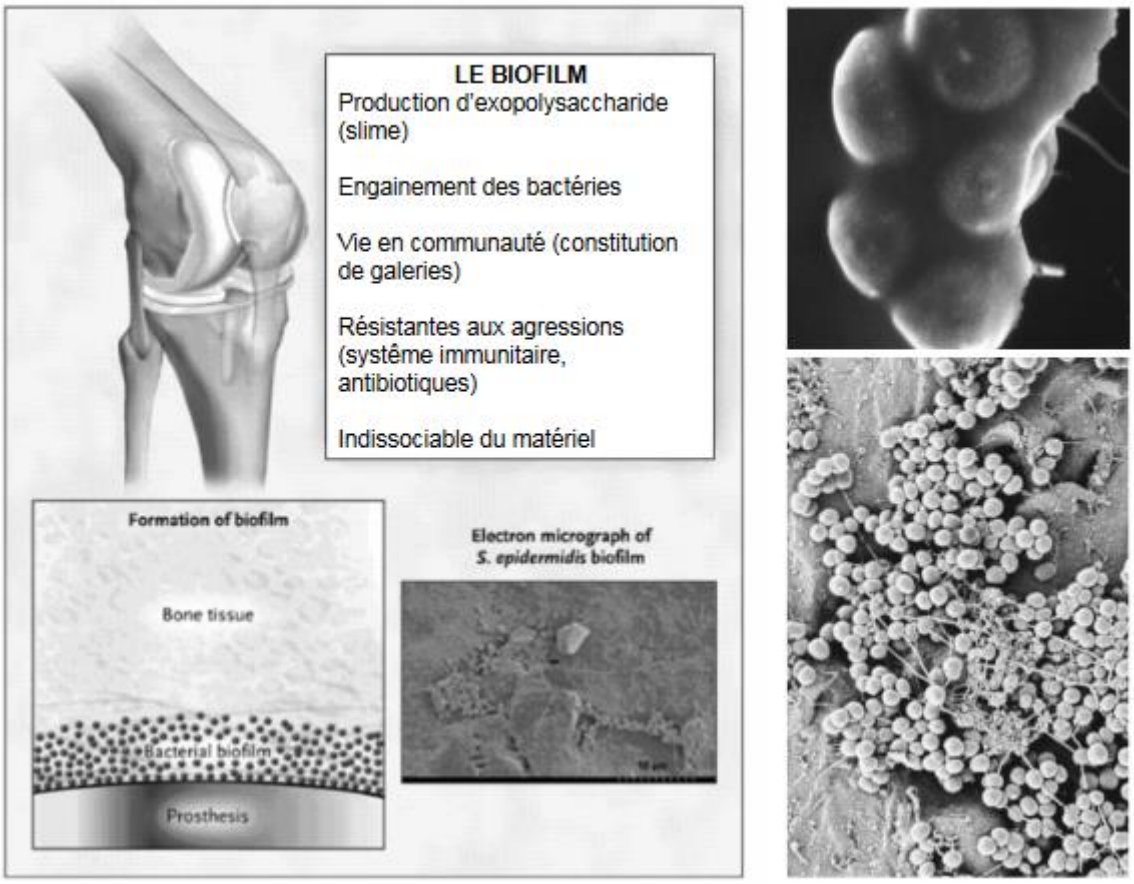


Figure 7 : Schémas de formation du biofilm d'après (17)

La formation de ce biofilm est constituée de 2 étapes, la phase précoce est réversible mais la phase tardive permet à ce dernier d'être totalement indissociable du matériel orthopédique (16). La capacité à former un biofilm est considérée comme un facteur de virulence majeur de nombreux micro-organismes, et notamment des staphylocoques, et serait en partie responsable de la chronicisation des IOA, en particulier des infections sur matériel (18).

3.3 EPIDEMIOLOGIE DANS LES INFECTIONS OSTEO-ARTICULAIRES

Le dernier recensement réalisé en France par le PMSI (1), présenté au CRIOAC 2016, mettait en évidence une prévalence des IOA globales de 54,6/100000, la répartition des micro-organismes mis en cause retenait 61,2% de *Staphylococcus spp*, 14,3% de

Streptococcus spp et 24,5% d'autres micro-organismes. Les staphylocoques sont donc les premières bactéries mises en cause dans ce type d'infection.

Une estimation de la prévalence des IOA entre 2008 et 2013 donnerait état d'une augmentation de cette dernière à 70/100000 avec une augmentation du coût de prise en charge à 421 millions d'euros.

Cependant, le recensement de ces IOA en France reste un véritable défi, si deux principaux organismes nationaux ont été mis en place, il est toutefois difficile d'obtenir une évaluation précise de l'épidémiologie des IOA.

PARTIE EXPERIMENTALE

4. MATERIEL ET METHODE

4.1 DESIGN

Le recueil de données a été réalisé de manière rétrospective à partir des bases de données issues des laboratoires de microbiologie du Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Lille et du Centre Hospitalier (CH) de Tourcoing sur la période allant du 1er janvier 2004 au 31 janvier 2017. Les données ont été récoltées grâce aux logiciels de gestion des analyses médicales MOLIS pour le CHRU de Lille et GLIMS pour le CH de Tourcoing. Ont été récolté grâce à ces logiciels, l'ensemble des dossiers de bactériologie comprenant un *Staphylococcus spp* résistant à l'érythromycine et sensible aux lincosamides provenant de prélèvements osseux chez des patients suivis et/ou hospitalisés en orthopédie septique au CHRU de Lille et en maladie infectieuse ou en orthopédie au CH de Tourcoing.

Les données ont, par la suite, été complétées grâce aux logiciels de dossiers patients informatisés Sillage pour le CHRU de Lille et Hopital Manager pour le CH de Tourcoing. N'ont été retenus pour l'analyse de l'étude que les patients traités par Clindamycine en traitement de sortie d'hospitalisation.

4.2 DONNEES

Les données récoltées comportent les informations personnelles des patients (date de naissance, poids, taille), les antécédents, les dates d'entrée et de sortie d'hospitalisation, la date de l'intervention chirurgicale, la localisation du geste chirurgical et le type d'intervention chirurgicale.

D’un point de vue clinique, nous avons pris en compte la date du diagnostic de l’infection, la classification de l’infection selon Zimmerli pour les IOA sur matériel (Annexe 1) (précoce : moins de 1 mois, retardée : entre 1 mois et 2 ans, tardive : plus de 2 ans) ainsi que la présence d’un syndrome inflammatoire, d’une fistule, de pus intra-opératoire ou cicatriciel. D’un point de vue biologique, ont été consignés les marqueurs d’inflammation à travers le taux de leucocytes et la CRP. Nous avons récupéré les données bactériologiques comprenant les bactéries aérobies et anaérobies trouvées dans les prélèvements ainsi que les antibiogrammes associés. D’un point de vue thérapeutique, nous avons recensé tous les traitements antibiotiques per et post-opératoires des patients.

4.3 METHODES MICROBIOLOGIQUES

Les antibiogrammes récupérés de manière rétrospective avaient été réalisés à l’aide d’automate VITEK2 (BioMérieux) dans les deux centres. La recherche d’induction de résistance aux lincosamides a été réalisée pour cette étude à partir des souches conservées à -80°C ou en milieux Le Minor à température ambiante dans les laboratoires du CHRU de Lille et du CH de Tourcoing de la manière suivante. Les souches disponibles ont été décongelées puis ensemencées sur des milieux non sélectifs (géloses sang) puis incubés à 37°C pendant 24 heures. Nous avons ensuite testé les cultures obtenues en spectrométrie de masse MALDI-TOF après s’être assuré de leur pureté et de la bonne identification de la souche. Par la suite, nous avons réalisé une suspension bactérienne à partir de ces souches pures en prélevant plusieurs colonies pour les mettre en suspension en milieu liquide salé avec une öse stérile. Cette suspension bactérienne a été standardisée à l’aide du témoin 0.5 McFarland obtenu grâce à un spectrophotomètre.

Cette suspension bactérienne a ensuite été ensemencée selon les recommandations du Comité de l'Antibiogramme de Société Française de Microbiologie 2017 (CA-SFM 2017) (7) sur une gélose de Mueller-Hinton, et ont été placé un disque d'érythromycine à 15µg et un disque de clindamycine à 2 µg. Les géloses ont ensuite été incubées pendant 24 heures.

Ont été considérées comme sensibles, les souches présentant un diamètre d'inhibition supérieur ou égal à 21 mm autour de la clindamycine, sans aplatissement visible de la zone d'inhibition en regard du disque d'érythromycine. Ont été considéré comme porteurs d'une résistance inductible les souches présentant un diamètre d'inhibition supérieur ou égal à 21 mm autour de la clindamycine mais avec un aplatissement de la zone d'inhibition en regard du disque d'érythromycine

4.4 DEFINITIONS

Le suivi post opératoire des patients a été classé selon 3 critères:

- La rémission a été considérée comme l'absence de nouvel événement infectieux au niveau de la localisation de l'épisode initial sur la période de suivi
- La guérison était définie par l'absence de nouvel épisode infectieux dans l'année suivant le diagnostic pour les IOA sans matériel et dans les 2 années qui ont suivis pour les IOA avec matériel
- L'échec thérapeutique est l'apparition d'un nouvel épisode infectieux dans les mêmes délais que cités ci-dessus et sur les mêmes localisations. Il existe deux types d'échec thérapeutique :

- Les récidives définies comme les infections aux mêmes micro-organismes que l'infection initiale
- Les super-infections définies comme étant les infections à micro-organismes différents de l'infection initiale

Nous avons considéré comme échec propre à la clindamycine, les récidives à staphylocoques ayant acquis une résistance à la clindamycine.

4.5 ANALYSES STATISTIQUES

Une analyse descriptive des patients, des présentations cliniques, de la prise en charge et du devenir des patients a été réalisée à partir de proportions pour les variables catégorielles, de médiane et de l'intervalle interquartile pour les variables quantitatives.

5. RESULTATS

Au total, 55 patients ont été inclus. Le processus de sélection des patients est détaillé figure 8. Le suivi moyen des patients pour l'étude était de 235 [89-500] jours incluant 33 (64%) patients ayant été suivi jusqu'à l'échec ou sur une période de plus de 1 an.

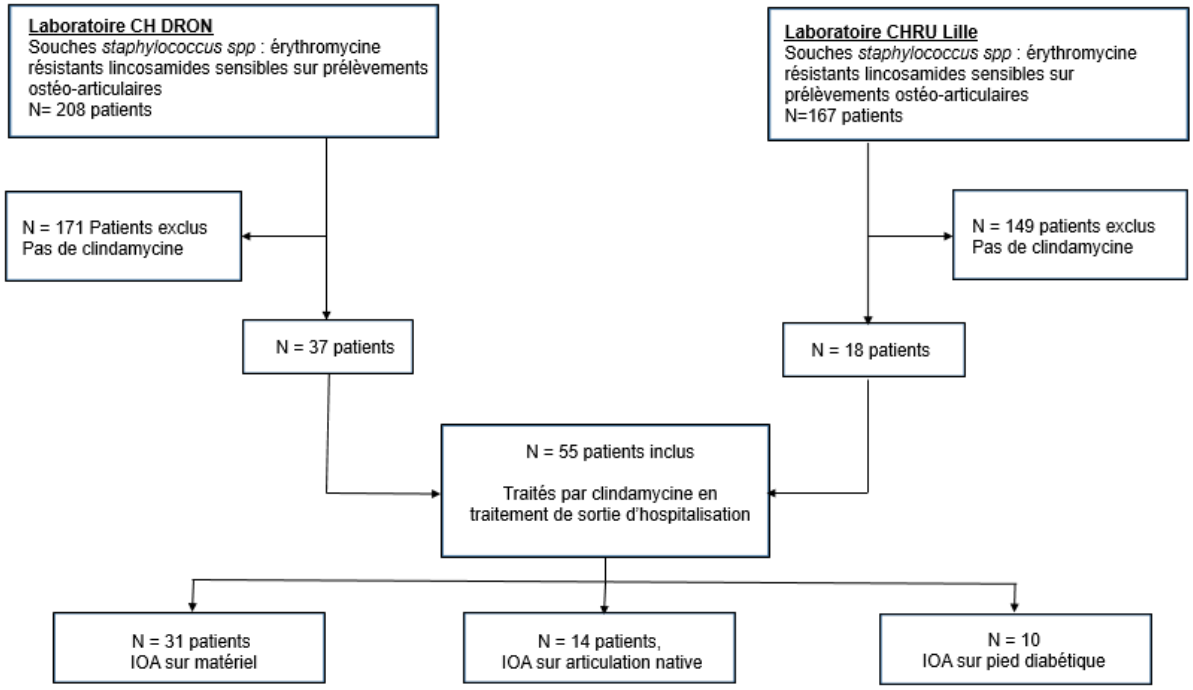


Figure 8 : diagramme en flux.

5.1 PATIENTS ET INFECTIONS.

L'âge médian des patients était de 59 ans [44-71], le ratio homme/femme était de 1.7, le principal antécédent mis en évidence était le diabète (tableau 1).

Variables	patients (%)
Sexe (homme)	35 (64,0%)
Age Médian	59 [44-71]
IMC Médian	27 [24-29]
ATCD Néoplasie	7 (13%)
Diabète	21 (40%)
Insuffisance Rénale Chronique	7 (13%)
Polyarthrite Rhumatoïde	1 (2%)
Traitement Immunosuppressif	1 (2%)
Cirrhose	1 (2%)
Cardiopathie	9 (16%)

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques des patients.

Si les signes cliniques généraux d'inflammation n'étaient pas souvent présents (hyperthermie chez 7 patients (13.0%)), les signes locaux l'étaient avec des signes inflammatoires chez 43 d'entre eux (78.0%) (Tableau 2).

Signes cliniques d'inflammation	Patients (%)
Signes Inflammatoires	43 (78%)
Hyperthermie	8 (15,0%)
Pus Intra-opératoire	18 (33%)
Pus sur cicatrice	44 (80%)
Fistule	4 (7%)

Tableau 2 : Signes inflammatoires.

Le délai entre l'infection et la prise en charge chirurgicale était de 33 jours [12-73] pour les IOA. La durée moyenne d'hospitalisation des patients était évaluée à 13 jours [10-16]. La localisation des IOA et le type d'intervention réalisé sont détaillés dans les tableaux 3 et 4.

Membre supérieur 8 (14,81%)	Bras 2(3,7%)
	Coude 2(3,7%)
	Epaule 1(1,9%)
	Main 1(1,9%)
	Clavicule 1(1,9%)
	Poignet 1(1,9%)
Membre inférieur 46 (85,19%)	Cheville 4(7,4%)
	Fémur 1(1,9%)
	Genou 12(20,4%)
	Hanche 5(9,2%)
	Pied 16(29,6%)
	Tibia 9(16,7%)

Tableau 3 : Localisation des IOA.

Type d'intervention	**Patients(%)**
Ablation de prothèse	10 (18,5%)
Amputation	3 (5,6%)
Arthrodèse	3 (5,6%)
Arthrotomie	1 (1,9%)
Biopsie	18 (33,3%)
Dépose avec remplacement de spacer	1 (1,9%)
Evacuation d'abcès	1 (1,9%)
Irrigation-lavage	3 (5,6%)
Rescellement en 1 temps	4 (7,4%)
Rescellement en 2 temps	9 (16,7%)
Résection tête et col	1 (1,9%)

Tableau 4 : Types d'intervention chirurgicale.

Parmi les IOA, 31 (56%) étaient sur matériel. La prise en charge était précoce, retardée et tardive pour, 11 (36%), 18 (58%), 2 (6%) respectivement.

Sur le plan microbiologique, 84 souches bactériennes étaient mises en évidence (tableau 5). Trente-cinq (64%) infections étaient mono-microbiennes, dont 19 (35%) à staphylocoques dorés et 17 (31%) à staphylocoques blancs. Dix-neuf (34%) étaient des infections plurimicrobiennes impliquant au moins un staphylocoque. Deux patients présentaient une infection comprenant deux staphylocoques résistants à l'érythromycine.

Bactéries	**nombre (total=84)**
Staphylocoques	**72**
S. aureus	26
S epidermidis	24
S. capitis	4
S. caprae	3
S. haemolyticus	3
S. warneri	2
S. lugdunensis	2
S. cohnii	1
S. simulans	1
S. pasteuri	1
S. hominis	1
S. auricularis	1
Staphylococcus sp	3
Cocci gram +	**4**
E. faecalis	1
S. dysgalactiae	3
Autres	**8**
Corynebacterium sp	2
E. cloacae	2
P. aeruginosa	1
C. acetobutylivum	1
G. sanguinis	1
P. acnes	1

Tableau 5 : détails des bactéries retrouvées dans les 55 prélèvements étudiés.

5.2 EFFICACITE DU TRAITEMENT ET SUIVI

Sur le plan thérapeutique, 91% des patients étaient traités par clindamycine en association avec un autre antibiotique. Les thérapeutiques instaurées de manière orientée en sortie d'hospitalisation sont colligées tableau 6.

Antibiotiques associés à la clindamycine	Nombre de patient (%)
Ciprofloxacine	1 (2%)
Monothérapie de clindamycine	5 (9%)
Doxycycline	11 (20%)
Doxycycline et levofloxacine	1 (2%)
Cefepime et minocycline	1 (2%)
Acide fucidique	2 (4%)
Lévofloxacine	25 (45%)
Minocycline	9 (16%)

Tableau 6 : traitements associés à la clindamycine.

Le suivi médian pour les IOA sans matériel était de 383 [160-549] jours et de 196 [72-476] jours pour les IOA sur matériel. Au total, sur les 55 patients étudiés, 43 (78%) étaient considérés en rémission. Parmi eux, 25 (58%) ont été suivis pendant au moins un an dont 15 (35%) sur une durée suffisante pour affirmer la guérison. Sur les 12 (22%) échecs thérapeutiques, 8 (67%) sont survenus dans la première année de suivi. Tous les patients considérés en échec thérapeutique avaient bénéficié d'une reprise chirurgicale. Parmi elles et après analyses des prélèvements microbiologiques, 5 (42%) étaient des rechutes et 5 (42%) des super-infections dont 2 (17%) étaient uniquement associées à une bactérie différente d'un staphylocoque et 3 (25%) à un staphylocoque différent de celui diagnostiqué lors de l'infection initiale. Ainsi, aucune

souche résistante à la clindamycine n'a été mise en évidence lors des reprises chirurgicales.

Evolution bactériologique	Patients n=55
Pas de reprise	43 (78%)
Bactéries autre que staphylocoque.	2 (4%)
Staphylocoque différents	3 (5%)
Reprise sans bactériologie	2 (4%)
Même staphylocoque sans résistance	5 (9%)
Staphylocoque résistant aux lincosamides	0 (0%)

Tableau 7 : Evolution bactériologique.

5.3 RESISTANCES INDUCTIBLES

Chez les 55 patients retenus pour notre étude, 72 souches de staphylocoques ont été identifiées, dont 57 étaient des staphylocoques résistants à l'érythromycine et sensibles aux lincosamides par la méthode automatisée (VITEK2 de BioMérieux). Une des souches (2%) n'a pas pu être récupérée car non présente aux laboratoires. Neuf des souches (16%) n'ont pu être retravaillées car les bactéries étaient mortes. Nous avons donc récupéré 47 (82%) souches de staphylocoques résistants à l'éryhtromycine et sensibles aux lincosamides viables. Au total, les souches de staphylocoques issus de 45 (79%) patients ont pu être étudiées. La méthode de diffusion pour déterminer le caractère inductible de la résistance à la clindamycine a pu être réalisée sur l'ensemble de ces souches comme décrit dans la méthode (voir l'exemple de profil de résistance inductible figure 9).

Onze souches (23%) étaient finalement sensibles à l'érythromycine sur l'antibiogramme en diffusion. Trente-six souches (77%) issus de 34 patients

présentaient bien le profil érythromycine résistant et clindamycine sensible. Parmi elles 14 (39%) avaient un profil non inductible, donc un D-Test négatif alors que 22 (61%) avaient un profil de résistance inductible, donc un D-Test positif. Nous obtenons donc une nette prédominance de staphylocoques présentant une résistance inductible à la clindamycine. Les résultats de nos travaux sont détaillés dans le tableau situé en annexe 2.

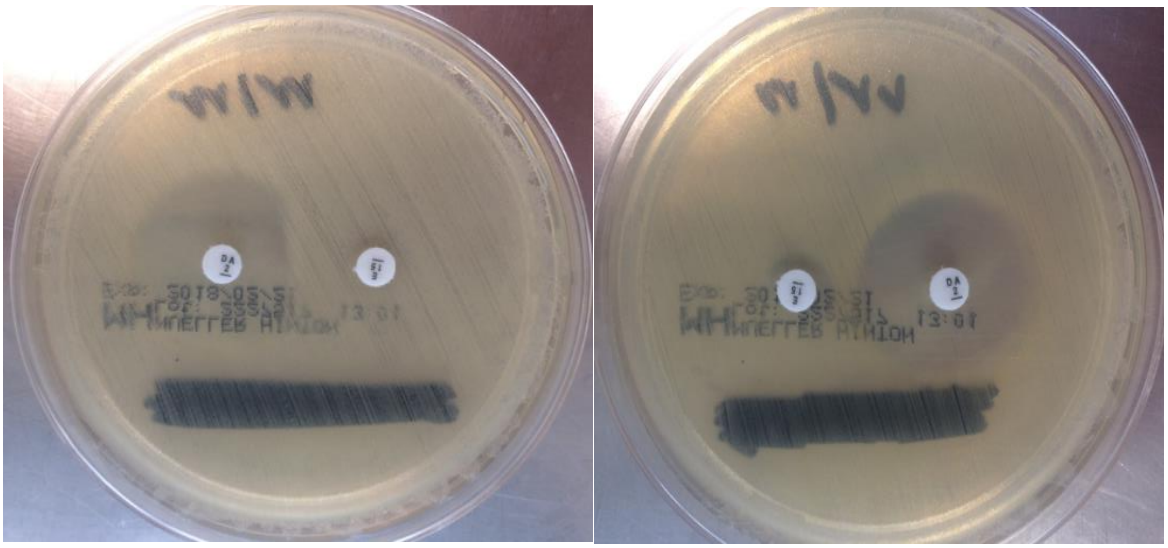


Figure 9 : A gauche, résistance induite à la clindamycine (DA : clindamycine, E : érythromycine), à droite, absence de résistance induite la clindamycine.

DISCUSSION

Notre étude n'a pas mis en évidence l'apparition de souche de staphylocoque ayant acquis une résistance à la clindamycine, les échecs recensés étaient dus soit à la persistance de l'infection à *Staphylococcus spp* mais ayant le même profil d'antibiogramme que lors de l'infection d'origine, soit à une super infection à un ou des micro-organismes non présents lors de l'infection initiale.

Dans la littérature, les échecs concernant les IOA sur matériel représentent entre 14% et 40% des patients traités (19–26). Pour les IOA sans matériel et les infections du pied diabétique, le taux d'échec est compris entre 13% et 40% (27–34). Ces études diffèrent entre elles de par les molécules et les stratégies de prise en charge médico-chirurgicales rendant difficile la comparaison des populations étudiées. Quoiqu'il en soit, dans notre série de 55 patients, le nombre d'échec est raisonnable car touchant moins de 25% des patients, toutes causes confondues. Ceci suggère que l'utilisation de la clindamycine en association, sur des IOA à staphylocoques résistants à l'érythromycine, n'engendre pas plus d'échec que ceux rapportés dans la littérature.

Concernant les échecs, aucun n'est lié à une acquisition de résistance sous traitement. Ajoutons que cette étude met en évidence une résistance inductible pour près de deux tiers des souches et que les échecs ne sont pas plus survenus chez les patients infectés par ces dernières. Rappelons que cette résistance inductible n'est démontrée qu'*in vitro*. *In vivo*, seuls 5 cas d'utilisation de la clindamycine sur des souches de staphylocoques résistants à l'érythromycine ont été décrits dans la littérature (Figure 9). L'ensemble de ces cas décrivent des situations cliniques où la clindamycine était prescrite en monothérapie. Parmi elles, il existe 3 cas d'IOA, toutes en échec thérapeutique. Ceci suggère qu'en cas de prescription de la clindamycine dans les IOA

et dans cette situation microbiologique, il est nécessaire de réaliser une bithérapie, comme il est de toute manière indiqué dans les recommandations (6).

1 : Endocardite (Watanakunakom, Am J Med, 1976)	SASM clindamycine S : clindamycine IM	Rechute à J26 : SASM clindamycine R
2 : Ostéomyélite sur craniosynostose (post-opératoire) (Siberry, CID, 2003)	SARM clindamycine S : 7J vancomycine, relai clindamycine 10J	Rechute J34 : SARM clindamycine R
3 : Spondylodiscite post-opératoire (Levin, AAC, 2005)	SASM clindamycine S : oxacilline 15J relai Clindamycine 15J	Rechute J25 : SASM clindamycine R
4 : Abcès pelvien dermohypodermite (Gopal Rao, JAC, 2000)	SARM clindamycine S : clindamycine 14J (2J IV 12J PO)	Rémission clinique
5 : IOA post-opératoire fracture fémur (Drinkovis, JAC, 2001)	SARM clindamycine J13	Rechute à J17 : SARM clindamycine R

Figure 9 : Cas d'échecs rapportés dans la littérature, n°1 d'après (35), n°2 d'après (36), n°3 d'après (37), n°4 d'après (38), n°5 d'après (39), S : sensible, R : résistant, IM : intra-musculaire, IV : intra-veineux, PO : per os, J : jours.

Il est intéressant de noter que près de 20% des souches résistantes à l'érythromycine étaient finalement sensibles en méthode de diffusion. Ceci peut s'expliquer par un risque potentiel de fausses résistances sur les antibiogrammes en milieu liquide comme cela a été étudié par VITEK2 (BioMérieux) et décrit dans le manuel d'utilisation. En effet, cette étude de performance a comparé la technique d'antibiogramme en milieu automatisé par rapport à la méthode de référence (en diffusion sur milieu gélosé) et a estimé le risque d'« erreur très grave » (résultat résistant en technique automatisé retrouvé sensible en méthode par diffusion et inversement) à 1,2% pour l'érythromycine chez le staphylocoque. Dans la littérature, deux études ont mis en évidence des taux d'erreurs du VITEK2 (BioMérieux) plus importants que le taux décrit par le fournisseur, notamment au niveau de la recherche de staphylocoques résistants à la méthicilline ainsi que sur la présence de résistances inductibles à la clindamycine (13,40). A noter enfin, qu'une lettre d'information de la part du groupe BioMérieux a

été diffusée en avril 2017 informant que certaines cartes d'antibiogramme étaient défectueuses (voir annexe 3). En effet, un défaut d'emballage entrainant un risque d'humidité au niveau des réactifs pouvait entraîner des fausses résistances lors de l'analyse, notamment vis-à-vis de l'érythromycine. Nos résultats et cette littérature amènent à la prudence quant à l'interprétation des antibiogrammes automatisés et soulignent l'intérêt de réaliser des méthodes de diffusion en cas d'impasse thérapeutique en vue d'affirmer le caractère réel des résistances.

Nous avons évalué la tolérance clinique et biologique des patients et si certains patients ont présenté des épisodes de diarrhées au cours du traitement, aucun diagnostic de colite pseudo-membraneuse à *Clostridium difficile* n'a été recensé. Les effets secondaires étaient peu fréquents, nous avons mis en évidence des épisodes de diarrhées/vomissements pour 6% des patients seulement.

Cette étude comporte des limites. Premièrement, Il s'agit d'une enquête rétrospective sujette aux biais inhérents à ce type d'étude. Cependant, étant donné que les services de bactériologies ayant participé à l'étude sont totalement informatisés, on peut considérer que la liste des patients présentant un staphylocoque résistant à l'érythromycine mais sensible aux lincosamides est exhaustive. Compte tenu du fait que ces patients ont été suivis en CRIOAC et donc discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire, la situation clinique initiale des patients étaient correctement consignée. Concernant le suivi, les recommandations proposent un suivi clinique et biologique de 1 an pour les IOA natives et les infections de pieds diabétiques et de 2 ans pour les IOA sur matériel orthopédique. Plus de 70% des patients étaient considérés en rémission. Cependant, une majorité des patients n'avaient pas fini leur période de suivi compte tenu du fait que la plupart d'entre eux étaient suivis depuis

2015. Quoiqu'il en soit, même si on s'intéresse uniquement aux patients ayant présenté un échec thérapeutique ou ayant une durée de suivi suffisante pour être considérés comme guéri, le taux de guérison reste comparable aux valeurs de la littérature, soit au-delà de 60%. Ajoutons que les deux-tiers des échecs thérapeutiques sont survenus dans la première année. Deuxièmement, cette étude a été réalisée sur deux centres CRIOAC, prenant en charge les IOA les plus complexes. Ainsi, les patients inclus peuvent ne pas être représentatifs de la population présentant une IOA. Néanmoins, ils sont issus de la population la plus à risque d'échec compte tenu de leurs comorbidités et de leurs histoires cliniques. Trouver un taux d'échec si bas dans cette population suggère une bonne efficacité de notre choix d'antibiotique. Troisièmement, Cette étude s'échelonne entre 2004 et 2017, ce qui pourrait suggérer des modifications de profil de sensibilité définis par le CA-SFM. Cependant ni l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) ni le CA-SFM n'ont modifiés les seuils de sensibilité à l'érythromycine et aux lincosamides sur cette période. Notons que l'édition du CA-SFM 2010 a mis en avant le risque d'induction de résistance à la clindamycine chez les staphylocoques érythromycines résistants et suggérait donc la réalisation d'un D-test en complément de l'antibiogramme automatisé. Cette modification n'a pas entraîné de changement de prise en charge des prélèvements dans les laboratoires suscités. Enfin, la problématique de l'importance du nombre de souches rendues faussement résistantes par les méthodes automatisées pourrait minorer l'intérêt de nos résultats. Cependant, si on s'intéresse aux 34 patients pour lesquels nous avons pu déterminer un profil de résistance à l'érythromycine par la méthode de diffusion, seules 5 (15%) rechutes ou super-infections ont été dénombrées, ce qui ne remet pas en cause nos conclusions.

CONCLUSION

Le traitement par clindamycine chez les patients présentant une infection ostéo-articulaire sur articulation native, sur matériel orthopédique ou sur pieds diabétique à staphylocoque érythromycine résistant et lincosamides sensibles ne semble pas contre-indiquer l'utilisation de la clindamycine en association avec un autre antibiotique. Le fait que la souche soit considérée comme porteuse d'une résistance inductible à la clindamycine, ne semble pas augmenter le risque d'échec thérapeutique.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Grammatico-Guillon L, Baron S, Gettner S, Lecuyer A-I, Gaborit C, Rosset P, et al. Bone and joint infections in hospitalized patients in France, 2008: clinical and economic outcomes. J Hosp Infect. sept 2012;82(1):40-8.

2. iso_raisin_protocole_2014.pdf. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/content/download/87227/319998/version/1/file/iso_raisin_protocole_2014.pdf

3. Perez-Jorge C, Gomez-Barrena E, Horcajada J-P, Puig-Verdie L, Esteban J. Drug treatments for prosthetic joint infections in the era of multidrug resistance. Expert Opin Pharmacother. juin 2016;17(9):1233-46.

4. Moriarty TF, Kuehl R, Coenye T, Metsemakers W-J, Morgenstern M, Schwarz EM, et al. Orthopaedic device-related infection: current and future interventions for improved prevention and treatment. EFORT Open Rev. 20 avr 2016;1(4):89-99.

5. Recommandations de pratique clinique. Infections osteo-articulaires sur materiel (prothese, implant, osteosynthese). Médecine Mal Infect. 1 oct 2009;39(10):745-74.

6. 2010_osteo_court.pdf. Disponible sur: http://nosobase.chu-lyon.fr/recommandations/spilf/2010_osteo_court.pdf

7. CASFMV1_0_MARS_2017.pdf. Disponible sur: http://www.sfm-microbiologie.org/UserFiles/files/casfm/CASFMV1_0_MARS_2017.pdf

8. Guay D. Update on clindamycin in the management of bacterial, fungal and protozoal infections. Expert Opin Pharmacother. oct 2007;8(14):2401-44.

9. Courvalin P, Leclercq R. Antibiogramme. Paris: Editions Eska; 2006.

10. Durand V. Dorosz Guide Pratique des Medicaments 2018, 37e edition. Maloine; 2017.

11. Tian C-F, Su B-Y, Li Y-J, Tong Y-H, Zhao X-H, Liang J-Y, et al. Management of antibiotic-associated pseudomembranous colitis in Non-hospitalized and hospitalized patients. Pak J Pharm Sci. sept 2016;29(5 Suppl):1805-10.

12. Weisblum B. Erythromycin resistance by ribosome modification. Antimicrob Agents Chemother. mars 1995;39(3):577-85.

13. Bobenchik AM, Hindler JA, Giltner CL, Saeki S, Humphries RM. Performance of Vitek 2 for Antimicrobial Susceptibility Testing of Staphylococcus spp. and Enterococcus spp. J Clin Microbiol. févr 2014;52(2):392-7.

14. Adhikari RP, Shrestha S, Barakoti A, Amatya R. Inducible clindamycin and methicillin resistant Staphylococcus aureus in a tertiary care hospital, Kathmandu, Nepal. BMC Infect

15. Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 févr 2002;34(4):482-92.

16. Oliveira A, Cunha M de LR. Comparison of methods for the detection of biofilm production in coagulase-negative staphylococci. BMC Res Notes. 14 oct 2010;3:260.

17. 2015-DUTAI-Gre_ttt-des-infections-staph-TFerry.pdf. Disponible sur: http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/enseignement/du-grenoble/2015-DUTAI-Gre_ttt-des-infections-staph-TFerry.pdf

18. Smith K, Perez A, Ramage G, Lappin D, Gemmell CG, Lang S. Biofilm formation by Scottish clinical isolates of Staphylococcus aureus. J Med Microbiol. août 2008;57(Pt 8):1018-23.

19. Holmberg A, Thórhallsdóttir VG, Robertsson O, W-Dahl A, Stefánsdóttir A. 75% success rate after open debridement, exchange of tibial insert, and antibiotics in knee prosthetic joint infections. Acta Orthop. août 2015;86(4):457-62.

20. Azzam KA, Seeley M, Ghanem E, Austin MS, Purtill JJ, Parvizi J. Irrigation and debridement in the management of prosthetic joint infection: traditional indications revisited. J Arthroplasty. oct 2010;25(7):1022-7.

21. Vilchez F, Martínez-Pastor JC, García-Ramiro S, Bori G, Maculé F, Sierra J, et al. Outcome and predictors of treatment failure in early post-surgical prosthetic joint infections due to Staphylococcus aureus treated with debridement. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. mars 2011;17(3):439-44.

22. Choi H-R, von Knoch F, Zurakowski D, Nelson SB, Malchau H. Can Implant Retention be Recommended for Treatment of Infected TKA? Clin Orthop. avr 2011;469(4):961-9.

23. Peel TN, Buising KL, Dowsey MM, Aboltins CA, Daffy JR, Stanley PA, et al. Outcome of debridement and retention in prosthetic joint infections by methicillin-resistant staphylococci, with special reference to rifampin and fusidic acid combination therapy. Antimicrob Agents Chemother. janv 2013;57(1):350-5.

24. Nguyen S, Pasquet A, Legout L, Beltrand E, Dubreuil L, Migaud H, et al. Efficacy and tolerance of rifampicin-linezolid compared with rifampicin-cotrimoxazole combinations in prolonged oral therapy for bone and joint infections. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. déc 2009;15(12):1163-9.

25. Stein A, Bataille JF, Drancourt M, Curvale G, Argenson JN, Groulier P, et al. Ambulatory treatment of multidrug-resistant Staphylococcus-infected orthopedic implants with high-dose oral co-trimoxazole (trimethoprim-sulfamethoxazole). Antimicrob Agents Chemother. déc 1998;42(12):3086-91.

26. Laffer RR, Graber P, Ochsner PE, Zimmerli W. Outcome of prosthetic knee-associated infection: evaluation of 40 consecutive episodes at a single centre.

Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. mai 2006;12(5):433-9.

27. Venkatesan P, Lawn S, Macfarlane RM, Fletcher EM, Finch RG, Jeffcoate WJ. Conservative management of osteomyelitis in the feet of diabetic patients. Diabet Med J Br Diabet Assoc. juin 1997;14(6):487-90.

28. Senneville E, Yazdanpanah Y, Cazaubiel M, Cordonnier M, Valette M, Beltrand E, et al. Rifampicin-ofloxacin oral regimen for the treatment of mild to moderate diabetic foot osteomyelitis. J Antimicrob Chemother. déc 2001;48(6):927-30.

29. Pittet D, Wyssa B, Herter-Clavel C, Kursteiner K, Vaucher J, Lew PD. Outcome of diabetic foot infections treated conservatively: a retrospective cohort study with long-term follow-up. Arch Intern Med. 26 avr 1999;159(8):851-6.

30. Conservative Management of Diabetic Foot Ulcers Complicated by Osteomyelitis | WOUNDS. Disponible sur: http://www.woundsresearch.com/article/146

31. Embil JM, Rose G, Trepman E, Math MCM, Duerksen F, Simonsen JN, et al. Oral antimicrobial therapy for diabetic foot osteomyelitis. Foot Ankle Int. oct 2006;27(10):771-9.

32. Lázaro-Martínez JL, Aragón-Sánchez J, García-Morales E. Antibiotics versus conservative surgery for treating diabetic foot osteomyelitis: a randomized comparative trial. Diabetes Care. 2014;37(3):789-95.

33. Tone A, Nguyen S, Devemy F, Topolinski H, Valette M, Cazaubiel M, et al. Six-week versus twelve-week antibiotic therapy for nonsurgically treated diabetic foot osteomyelitis: a multicenter open-label controlled randomized study. Diabetes Care. févr 2015;38(2):302-7.

34. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. Lancet Lond Engl. 24 juill 2004;364(9431):369-79.

35. Watanakunakorn C. Clindamycin therapy of Staphylococcus aureus endocarditis. Clinical relapse and development of resistance to clindamycin, lincomycin and erythromycin. Am J Med. mars 1976;60(3):419-25.

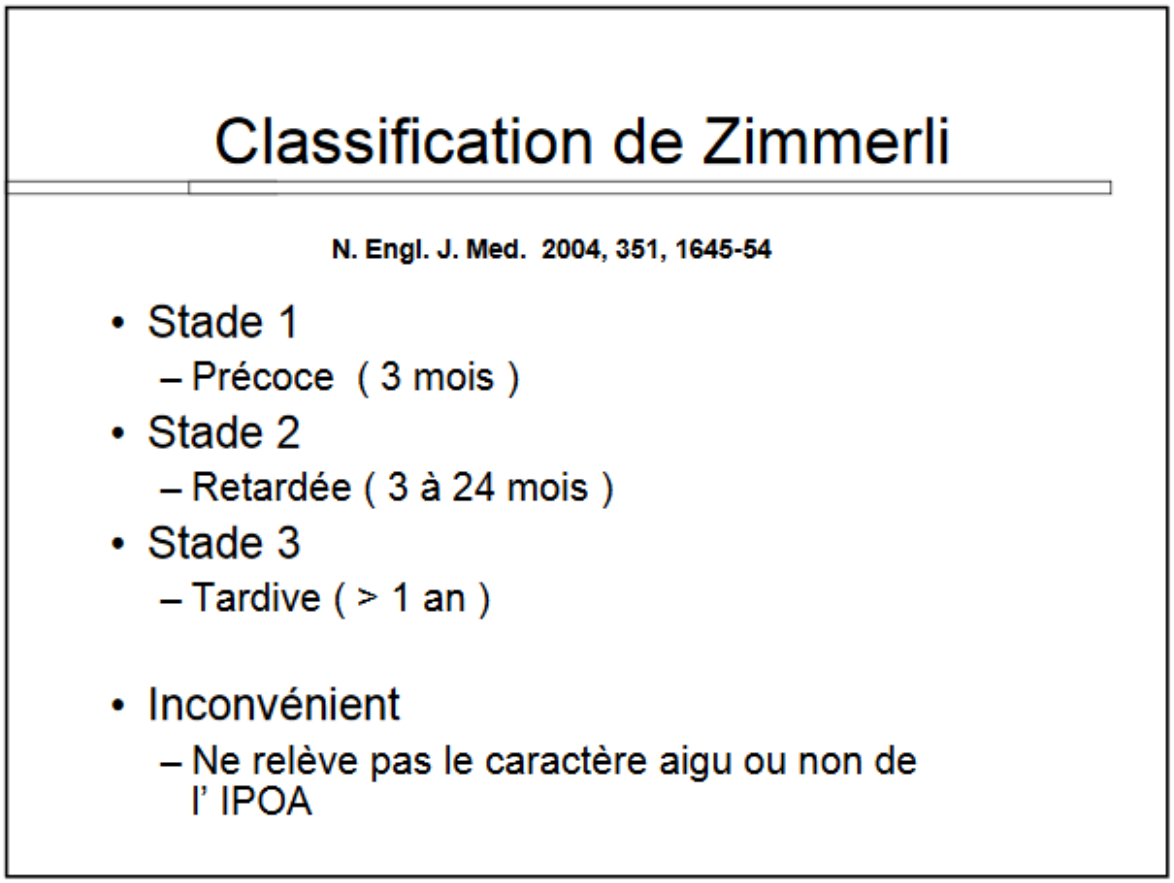
36. Siberry GK, Tekle T, Carroll K, Dick J. Failure of clindamycin treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus expressing inducible clindamycin resistance in vitro. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 nov 2003;37(9):1257-60.

37. Levin TP, Suh B, Axelrod P, Truant AL, Fekete T. Potential clindamycin resistance in clindamycin-susceptible, erythromycin-resistant Staphylococcus aureus: report of a clinical failure. Antimicrob Agents Chemother. mars 2005;49(3):1222-4.

38. Rao GG. Should clindamycin be used in treatment of patients with infections caused by erythromycin-resistant staphylococci? J Antimicrob Chemother. 1 mai 2000;45(5):715-715.

39. Drinkovic D, Fuller ER, Shore KP, Holland DJ, Ellis-Pegler R. Clindamycin treatment of Staphylococcus aureus expressing inducible clindamycin resistance. J Antimicrob Chemother. août 2001;48(2):315-6.

40. Ribeiro J, Vieira FD, King T, D'Arezzo JB, Boyce JM. Misclassification of Susceptible Strains of Staphylococcus aureus as Methicillin-Resistant S. aureus by a Rapid Automated Susceptibility Testing System. J Clin Microbiol. mai 1999;37(5):1619-20.



Annexe 1 : Classification de Zimmerli

Identifications	Diamètre de l'érythromycine	Diamètre de la clindamycine	Résistance induite	Résistance à la méthicilline
S. coag nég			Pas de souche	
S. aureus			Pas de culture	
S. aureus			Pas de culture	
S. épidermidis			Pas de culture	
S. épidermidis			Pas de culture	
S. épidermidis			Pas de culture	
S. épidermidis			Pas de culture	
S. warneri			Pas de culture	
S. auricularis			Pas de culture	
S. coagulase -			Pas de culture	
S. caprae	S	S	Souche sensible	
S. cohnii	S	S	Souche sensible	
S. épidermidis	S	S	Souche sensible	
S. warneri	S	S	Souche sensible	
S. hominis	S	S	Souche sensible	
S. aureus	S	S	Souche sensible	
S. aureus	S	S	Souche sensible	SASM
S. aureus	S	S	Souche sensible	SASM
S. aureus	S	S	Souche sensible	SASM
S. aureus	S	S	Souche sensible	SASM
S. aureus	S	S	Souche sensible	SASM
S. épidermidis	Contact	38	Non	
S. épidermidis	Contact	38	Non	
S. caprae	13	36	Non	
S. pasteuri	Contact	39	Non	
S. épidermidis	10	33	Non	
S. épidermidis	Contact	35	Non	
S. épidermidis	10	37	Non	
S. haemolyticus	Contact	38	Non	
S. épidermidis	10	35	Non	
S. épidermidis	Contact	30	Non	
S. épidermidis	10	29	Non	
S. épidermidis	Contact	35	Non	
S. aureus	Contact	35	Non	SASM
S. aureus	Contact	32	Non	SASM
S. épidermidis	Contact	30	Oui	
S. épidermidis	13	34	Oui	
S. aureus	Contact	33	Oui	SASM

S. haemolyticus	10	33	Oui	
S. aureus	12	28	Oui	SASM
S. aureus	9	30	Oui	SASM
S. aureus	Contact	27	Oui	SASM
S. aureus	Contact	28	Oui	SASM
S. aureus	10	27	Oui	SARM
S. aureus	Contact	27	Oui	SASM
S. aureus	Contact	26	Oui	SASM
S. aureus	Contact	27	Oui	SASM
S. aureus	Contact	26	Oui	SASM
S. aureus	10	29	Oui	SASM
S. aureus	Contact	29	Oui	SASM
S. aureus	Contact	26	Oui	SASM
S. aureus	10	32	Oui	SASM
S. aureus	Contact	28	Oui	SASM
S. aureus	Contact	29	Oui	SASM
S. aureus	Contact	28	Oui	SASM
S. épidermidis	12	34	Oui	
S. épidermidis	Contact	32	Oui	

Annexe 2 : Résultats détaillés des D-Test réalisés pour l'étude.

IMPORTANT

A l'attention du
Responsable de Laboratoire
Directeur des Établissements de Santé
Responsable de réactovigilance

Craponne, le 24 avril 2017
Réf. : AS/im --FSCA 3445

IMPORTANT : AVIS DE SECURITE
Cartes VITEK® 2
Identification ou Antibiogramme
Lots multiples

Chère cliente, Cher client,

Nous avons le plaisir de vous compter parmi les utilisateurs du système **VITEK® 2** et nous vous remercions de votre fidélité.
Ce courrier est destiné à tous les utilisateurs des cartes Identification et des cartes Antibiogramme du système VITEK 2.
Cet avis de sécurité est envoyé en raison d'un potentiel problème d'intégrité de ces cartes VITEK 2 qui pourrait :

- Produire une fausse résistance à certains antibiotiques des cartes antibiogramme
- Conduire à un test ESBL faussement négatif sur les cartes antibiogramme
- Entraîner un test d'urée (URE) faussement positif sur les cartes identification

Description de l'anomalie :

Suite à des réclamations de certains utilisateurs, un problème potentiel a été identifié au niveau du sachet (pochette blanche) contenant les cartes VITEK 2 pour les lots de produits spécifiés dans l'Annexe A.
bioMérieux a déterminé que l'intégrité de certains de ces sachets pourrait être compromise.
Sur la base de nos investigations, il s'avère qu'un sachet percé peut influer sur les réactifs de cette carte en raison de la pénétration d'humidité.
Le sachet blanc est composée de cinq (5) couches de matière, dont quatre (4) sont claires et la 5^{e} plus sombre. Il faut que les cinq couches soient percées pour que l'humidité puisse pénétrer dans le sachet.

Lors de l'inspection visuelle du sachet, si vous remarquez une petite ouverture ou une déchirure de l'emballage au «joint d'étanchéité» (voir la Figure A ci-dessous), le sachet est considéré comme endommagé et dans ce cas, vous ne devez plus utiliser la carte.

Des tests en interne ont montré qu'environ 20% de ces sachets présentaient ce défaut visuel. La majorité des sachets avec ce défaut maintenaient l'intégrité de la poche, c'est-à-dire qu'au moins l'une des cinq couches de matière restait intacte. Cependant, 1 sur 200 (0,5%) des sachets qui ont été contrôlés visuellement de manière minutieuse par nos laboratoires ont montré une potentielle pénétration d'humidité.

Site de Craponne - 5, rue des Aqueducs - BP 10 - 69290 Craponne - France
Tél. : +33 (0)4 78 87 20 00 - Fax : + 33 (0)4 78 87 20 90 - www.biomerieux.com
BIOMERIEUX SA au capital de 12 029 370 € - 673 620 399 RCS Lyon - Siège social : 69280 Marcy l'Etoile - France

Figure A – Exemple de sachet défectueux

NB : La cause principale de cette anomalie a été identifiée et des mesures correctives ont été prises pour que les problèmes de ce type n'affectent pas les futurs lots de fabrication.

Impact client :

Nos investigations ont montré qu'un défaut du sachet de la carte VITEK 2 peut permettre l'entrée d'humidité affectant potentiellement les réactifs de cette carte.

Pour les cartes antibiogramme VITEK 2, la sensibilité à l'humidité peut entraîner une dégradation des antibiotiques (perte d'efficacité). La conséquence probable serait l'augmentation des valeurs de CMI de certains antibiotiques (conduisant à des résultats faussement résistants). La famille d'antibiotiques la plus touchée par l'humidité est la famille des Bêta-lactamines. Cela comprend les Pénicillines, les Céphalosporines et les Carbapénèmes. La Bêta-lactamine la plus sensible à l'humidité étant l'Imipénème, cet antibiotique devient par conséquent, le meilleur indicateur d'un défaut d'intégrité d'un sachet. Deux autres antibiotiques sensibles à l'humidité sont l'Erythromycine et la Nitrofurantoïne.

Cas particulier du test ESBL : l'augmentation intempestive de la valeur des CMI (ou fausses résistances) due au défaut du sachet peut se produire sur le test ESBL (β-lactamase à spectre étendu) qui utilise l'Acide clavulanique en association avec trois Céphalosporines. L'Acide clavulanique est également sensible à l'humidité, et s'il est dégradé, le test ESBL pourrait être faussement négatif. Le système expert AES™ détermine la présence d'un phénotype BLSE en fonction des résultats de toutes les Bêta-lactamines, y compris le test ESBL. Par conséquent, l'impact d'un test ESBL faussement négatif devrait être minime.

Pour les cartes identification VITEK 2, le test URE peut être sensible à l'humidité et une réaction faussement positive peut se produire. Cependant, il existe un risque d'impact faible sur le résultat final de l'identification car l'algorithme d'identification autorise généralement deux tests ou réactions atypiques et fournira dans ce cas une identification correcte avec un degré élevé de confiance. Les bases de connaissances sont conçues pour tenir compte des souches typiques et atypiques, de sorte qu'une réaction aberrante devrait avoir un faible impact sur les résultats d'identification.

Actions requises :

Nous vous demandons en conséquence de prendre les dispositions suivantes :

NB : **Il n'est pas nécessaire de jeter toutes les cartes d'un lot impacté.**
Une carte dont le sachet n'est pas endommagé peut continuer à être utilisée

Nous recommandons, avant utilisation, un examen visuel attentif de chaque sachet de carte pour les lots concernés.

1. Vérifiez les numéros de lot de votre stock par rapport aux références et numéros de lot listés dans l'Annexe A.

2. Pour les lots impactés, inspectez visuellement, pour chaque carte, les sachets des deux côtés.
- Si un défaut d'aspect est observé (sachet légèrement percé), détruisez la carte et complétez le tableau de l'Accusé de Réception ci-joint.
- Si aucun défaut n'est observé sur le sachet, continuez à utiliser la carte conformément à la procédure en vigueur, mais augmentez la surveillance des potentielles erreurs de résultats, car l'inspection visuelle peut ne pas identifier toutes les cartes affectées.
- Répétez le test si vous observez des résultats potentiellement indicatifs d'un problème d'intégrité des sachets comme :
  I. un résultat d'Imipénème Résistant, en particulier s'il est inattendu et / ou discordant avec d'autres résultats
  II. un résultat de Nitrofurantoïne Résistant ou Intermédiaire qui est inhabituel ou discordant avec d'autresrésultats
  III. un résultat Résistant à l'Oxacilline ou à l'Erythromycine qui est inhabituel ou discordant avec d'autres résultats
  IV. tout test de contrôle de qualité interne réalisé avec ces lots de cartes et donnant des résultats reproductibles en dehors des valeurs attendues.

3. Si l'Imipénème n'est pas testé, vérifier les autres Béta-lactamines telles que les Pénicillines, les autres Carbapénèmes et / ou les Céphalosporines pour détecter une résistance incohérente ou des résultats inhabituels, ce qui peut également indiquer un défaut potentiel du sachet.

4. Si des doutes persistent, des méthodes alternatives pour déterminer la résistance aux antibiotiques devront être utilisées.

Pour tout problème de performance non lié au défaut d'intégrité des sachets, vous pouvez suivre votre processus normal de réclamations techniques.

Nous vous demandons également de :

- Diffuser cette information aux personnels concernés de votre laboratoire, de conserver une copie dans vos fichiers et de communiquer ces informations à tous les utilisateurs de ce produit, incluant ceux à qui vous l'auriez transféré.

- **Compléter l'accusé de réception de ce courrier,** joint en Annexe B et nous le retourner :

par email à **atrbact@biomerieux.com** ou par fax au **04 78 87 20 91**

A réception, nous effectuerons un échange correspondant au nombre de coffrets que vous avez détruits.

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé a été informée de cette communication.

bioMérieux s'engage à fournir des produits de qualité à ses clients. Aussi, nous vous prions de bien vouloir nous excuser des inconvénients que cette situation pourrait engendrer dans l'organisation de votre laboratoire.

Notre Centre de Relation Client se tient à votre disposition pour tout complément d'information au :

☎ : 0 820 22 9090

Nous vous remercions pour votre confiance en nos produits et vous prions d'agréer, Chère Cliente, Cher Client, l'expression de nos salutations les meilleures.

Alain SUCCA
Centre de Relation Client
Responsable Pôle Support Applications
PJ : Annexe A – Accusé réception Annexe B

Site de Craponne - 5, rue des Aqueducs - BP 10 - 69290 Craponne - France
Tél. : +33 (0)4 78 87 20 00 - Fax : + 33 (0)4 78 87 20 90 - www.biomerieux.com
BIOMERIEUX SA au capital de 12 029 370 € - 673 620 399 RCS Lyon - Siège social : 69280 Marcy l'Etoile - France

Annexe 3 : Lettre d'information du laboratoire BioMérieux concernant le VITEK2.

AUTEUR : Nom : DEBUSE Prénom : Maud

Date de Soutenance : 20/12/2017

Titre de la Thèse : Efficacité clinique de la clindamycine sur les infections ostéo-articulaires à staphylocoques résistants à l'érythromycine et sensibles aux lincosamides.

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : *Biologie médicale*

DES + spécialité : *Biologie médicale*

Mots-clés : clindamycine – staphylocoques - résistances induites - Infections ostéo-articulaire – érythromycine – échecs thérapeutiques

Résumé :

Introduction : Les bactéries du genre *Staphylococcus* sont responsables de plus de 50% des infections ostéo-articulaires (IOA). L'une des propositions thérapeutiques pour ce type d'infection est une bi-antibiothérapie comprenant la clindamycine, molécule appartenant à la famille des lincosamides. Cependant, l'usage de cet antibiotique est discuté sur les souches de staphylocoques résistants à l'érythromycine du fait du risque d'induction de résistance et donc de l'émergence de souches résistantes à la clindamycine.

Le but de cette étude est d'évaluer l'efficacité clinique et biologique de la clindamycine utilisée en traitement de sortie sur les IOA à staphylocoques résistants à l'érythromycine et sensible aux lincosamides.

Méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective, multicentrique sur la période de janvier 2004 à avril 2017. Ont été inclus les patients présentant une IOA à staphylocoques résistants à l'érythromycine et sensibles aux lincosamides et ayant reçu comme traitement de sortie d'hospitalisation de la clindamycine. L'échec de la clindamycine a été défini par la persistance ou la récidive de l'IOA diagnostiquée biologiquement avec la même souche de staphylocoque rendue résistante aux lincosamides.

Résultats : L'étude a inclus 55 patients dont 35 (64%) étaient des hommes, âgés de 59 [44-71] ans. 14 (25%) étaient des IOA sur articulation native, 31 (56%) étaient des IOA sur matériel orthopédique et 10 (18%) étaient des ostéites sur pieds diabétiques. Le taux de rémission a été évalué à 43 (78%), le taux d'échec thérapeutique à 12 (22%) et le taux d'échec à la clindamycine à 0 (0%). Sur les 36 souches étudiées, 22 (61%) présentaient une résistance inductible à la clindamycine prouvée biologiquement.

Conclusion : L'utilisation d'une bi-antibiothérapie comprenant la clindamycine sur les staphylocoques résistants à l'érythromycine mais sensibles aux lincosamides ne semble pas être associée à un risque plus élevé d'échec thérapeutique, que les souches présentent une résistance inductible ou non.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Henri MIGAUD

Assesseurs : Monsieur le Professeur Éric SENNEVILLE

Monsieur le Professeur Benoit FOLIGNE

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Olivier ROBINEAU