# IOA

Dr C Loiez, Pr H. Migaud, Pr E. Senneville

Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires Complexes de l'inter-région Nord-Ouest (CRIOAC Lille-Tourcoing)

DUACAI 2020-2021

FACULTE DE MEDECINE Université de Lille HENRI WAREMBOURG

Université de Lille DROIT ET SANTÉ

Centre Hospitalier de Tourcoing

# Infections ostéo-articulaires

- Ensemble hétérogène de situations (arthrite, ostéomyélite, spondylodiscite, ostéosynthèse, prothèse ostéo-articulaire, ..)

- De simple à compliqué :
  - formes aiguës > chroniques → biofilm
  - pas de matériel > matériel → ablation / changement matériel
  - arthrites > ostéites → gravité (sepsis)
  - pas de comorbidité > comorbidité(s) → tolérance aux traitements
  - microorganismes sensibles > micro organismes résistants → options thérapeutiques

# Particularités du traitement des IOAs

- Le tissu infecté : diffusion des antibiotiques médiocre
- La plupart de ces infections impliquent un biofilm
- Le nombre des antibiotiques réputés efficaces dans ce contexte est limité
- La place de la chirurgie est prépondérante
- Organisation pluridisciplinaire indispensable dans les formes les plus complexes

# Arthrite aiguë

- Tableau souvent bruy
- Infection à fo
  exponentielle
- Peu de probl
- Antibiothérap
  (arthroscopie
  articulations
- Peut être ass
  II$^{aire}$)
- Penser à l'en
  (cocci à Gram
- Ponction arti

# Arthrites septiques à germes banals

- Nouveau-né: staphylocoques dorés, streptocoques du groupe B et entérobactéries
- Enfant de 6 mois à 5 ans: *Kingella kingae*, staphylocoques dorés, streptocoques du groupe A et pneumocoques (*Haemophilus influenzae* b a quasiment disparu)
- Adulte: staphylocoques dorés, streptocoques, entérobactéries (*E. coli*)
- Formes polyarticulaires : pneumocoque, streptocoque B
- Toxicomanes IV: *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa* et *Serratia marcescens.*
- Anaérobies : post-traumatiques ou après chirurgie orthopédique
- *Neisseria gonorrhoeae :* IST (+++)

- Topographie:
  - le nourrisson et l'enfant = genou et la hanche
  - toxicomanes IV = rachis, articulations sacro-iliaques et sterno-claviculaires

Contents lists available at ScienceDirect

Seminars in Arthritis and Rheumatism

journal homepage: www.elsevier.com/locate/semarthrit

Pyogenic arthritis of native joints in non-intravenous drug users: A detailed analysis of 268 cases attended in a tertiary hospital over a 22-year period

Joan M. Nolla, MD, PhD[a,*], Jaime Lora-Tamayo, MD, PhD[b], Carmen Gómez Vaquero, MD, PhD[a],

- Série de 268 AS sur 20 ans prouvées microbiologiquement
- 78% d'hémocultures positives, 43% de cultures positives dans le sang + liquide articulaire
- (Staph 55%, Strepto 29% : *S. agalactiae* ++)
- 9% EI associée
- 8% de décès

*Seminar Arthritis 2015*

Etude PEGASE

363 patients inclus

•102 patients (28%) : pathologie articulaire pré-existante

•90% d'atteinte mono-articulaire, 38,9% de genoux

• EI associée : 12 / 257 (4,67%)

| **Microorganisme** | **n (%)** |
|---|---|
| SASM | 145 (39,9%) |
| Streptocoques | 82 (22,6%) |
| SARM | 19 (5,2%) |
| Cultures stériles | 20 (5,5%) |

# Antibiothérapie arthrite aiguë à SAMS

Oxa/cloxacilline/amox-acide clavulanique/C1G Intra-veineux +/- gentamicine selon gravité et/ou terrain

si allergie vraie aux β-lactamines : vancomycine/téicoplanine

Environ 7 j de traitement IV puis relais oral selon évolution lo

cloxacilline/céfalexine /amoxicilline-acide clavulanique +/- lé
l'antibiogramme

Durée totale de traitement : 3-4 semaines (10-12J formes pé

Surveillance radiographie standard (chondrolyse, ostéolyse)

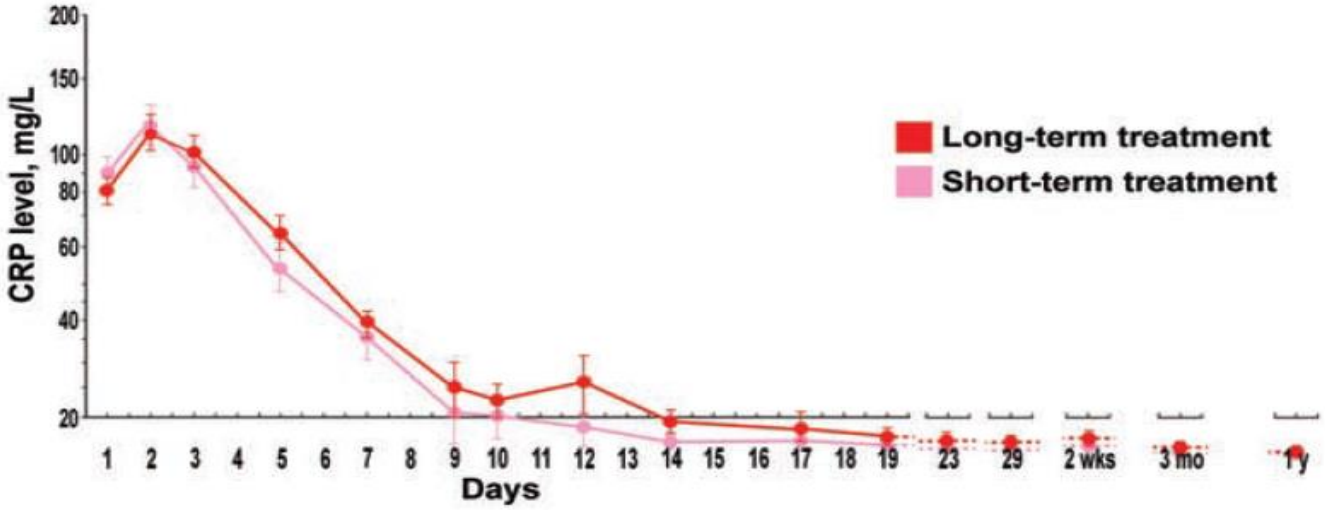
Aspect chirurgical: drainage abcès, synovectomie sur grosses articulations, immobilisation (la plus courte possible: risque de raideur –genou +++)

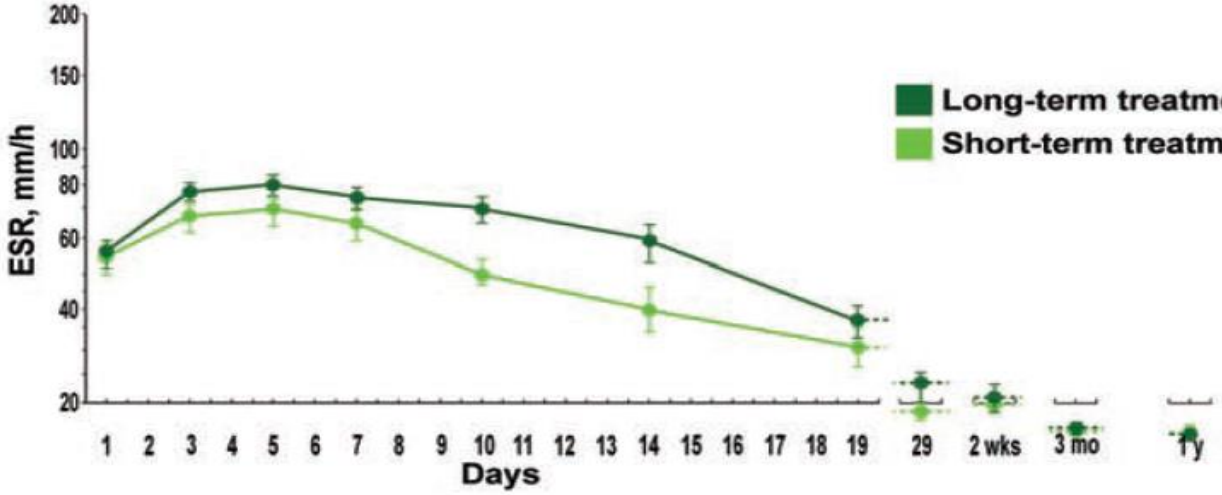
# Prospective, Randomized Trial of 10 Days versus 30 Days of Antimicrobial Treatment, Including a Short-Term Course of Parenteral Therapy, for Childhood Septic Arthritis

Heikki Peltola,[1] Markus Pääkkönen,[2] Pentti Kallio,[1] and Markku J. T. Kallio,[1] for the Osteomyelitis–Septic Arthritis (OM-SA) Study Group[a]

- Traitement standard des arthrites pédiatriques:
  - Antibiothérapie de plusieurs semaines (initialement par voie IV) et arthrotomie (épaule et hanche)
- Etude prospective multicentrique randomisée Finlandaise
- Enfants de 3 mois à 15 ans avec arthrite à culture positive
- Randomisation : [clindamycine ou C1G (IV 2 à 4 jours)] **10j versus 30j**
- Arrêt des antibiotiques si réponse clinique et CRP < 20 mg/L
- Objectif primaire : absence de nouvelle antibiothérapie pour l'arthrite dans les 12 mois suivants

Peltola H *et al.* Clin Infect Dis 2009




Peltola H *et al.* Clin Infect Dis 2009

Clinical Infectious Diseases
MAJOR ARTICLE

IDSA Infectious Diseases Society of America
hivma hiv medicine association
OXFORD

# Epidemiology, Management, and Outcomes of Large and Small Native Joint Septic Arthritis in Adults

**Stephen McBride, Jessica Mowbray, William Caughey, Edbert Wong, Christopher Luey, Ahsan Siddiqui, Zanazir Alexander, Veronica Playle, Tim Askelund, Christopher Hopkins, Norman Quek, Katie Ross, Robert Orec, Dinshaw Mistry, Christin Coomarasamy, and David Holland**

Middlemore Hospital, Auckland, New Zealand

- Etude observationnelle rétrospective 2009-2014
- **543 AS** sur articulations natives

**Voie contamination**

- Groupe LAS: hématogène 66%, iatrogène 28% (arthroscopie 6%, infiltration corticoïdes 5%)
- Groupe PAS: traumatique 67%

**Germes:** Culture + 80%

- Groupe LAS: monomicrobien 86%, *S. aureus* 49%, streptocoques (SGA, SGB) 31%, BGN 12%
- Groupe PAS: monomicrobien 56%, *S. aureus* 57%, streptocoques 41%, autres

Mc Bride S *et al.* Clin Infect Dis 2019

# Aspiration à l'aiguille vs chirurgie

| Références | Objectif, Population | Résultats |
|---|---|---|
| *Goldenberg*<br>*Arthritis Rheum 1975* | **Objectif : Comparer aspiration et chirurgie**<br>Etude rétrospective, 1965-1972, Boston<br>N = 59 (42 aspiration, 17 chirurgie)<br>AS aiguë évoluant depuis ≤ 14 jours | **Groupe médical**: patients plus âgés (53 vs 36 ans), plus comorbidités (25 vs 0 %), plus pathologie articulaire (36 vs 6%), durée d'évolution plus courte.<br>**Evolution favorable**: aspiration 67%, chirurgie 42%<br>**Mortalité** plus élevée groupe tt médical: 12% vs 5% |
| *Flores-Robles,*<br>*J Clin Rheumatol 2019* | **Etude rétrospective**, monocentrique<br>**Objectif**: Comparaison de l'évolution fonctionnelle du tt médical (MT) et chirurgical (ST)<br>AS de 2008-2016<br>**N = 63 (tt médical 49, chirurgie 14)**<br>Age 60+/-18 ans, 62% H; genou 34, épaule 8, hanche 7, autre site 14<br>**Groupe médical**: plus âgés (64 vs 48 ans), corticoïdes 24% (vs 0% groupe ST)<br>**Germes**: SAMS 25, SAMR 4, streptocoques 8, autres 11, **stérile 15 (24%)**<br>Infection hématogène 37 (58%), post-infiltration 11%<br>Durée antibiothérapie 30 jours [28-49] | Groupe médical, 15 (30%) ont été opérés pour évolution non favorable (genou 7, épaule 4, hanche 3)<br>**Récupération fonctionnelle complète** (1 an) :<br>68% (groupe médical) vs 67% (groupe chirurgical)<br>**Mortalité idem**: groupe médical 3, chirurgical 2<br>**Conclusion**: en absence d'étude randomisée<br>Choix dépend du site (arthroscopie, si hanche, épaule), durée d'évolution, moyens disponibles, habitudes du service |
| *2009* | Etude rétrospective mono-centrique (London)<br>2001-2006<br>N = 51 (32 aspirations, 19 chirurgie)<br>AS aiguë, durée évolution (moy 3 jours)<br>Pathologie articulaire 50%, post-op (6%), genou 75%, **hanche 4 (toutes opérées)** | **Chirurgie 67%** (arthroscopie 66%)<br>Aspiration aiguille 1-5/patients (2 le plus souvent)<br>Aucune rechute sous traitement.<br>**Sans séquelle fonctionnelle** (fin d'hospitalisation): 69% tt médical vs 53% tt chirurgical. Pas de suivi prolongée.<br>Mortalité: 1 patient par groupe |

Native septic arthritis is not an immediate surgical emergency☆

Nicolas Lauper[a,1], Marie Davat[a,1], Ergys Gjika[a,c], Camillo Müller[a,c], Wilson Belaieff[a], Didier Pittet[b,d], Benjamin A. Lipsky[b,e], Didier Hannouche[a], Ilker Uçkay[a,b,d,*]

*J Infect 2018*

**Résultats**
N = 204

**Prise en charge chirurgicale: tous opérés**

Arthroscopie 14%, arthrotomie 86%

Réintervention 21%, délai médian 3 jours

Délai entre début AS et chirurgie 6 [0-214] jours

Délai entre admission et chirurgie 18 heures

**Antibiothérapie: 117 traitement différents**

Durée médiane totale 42 [5-123] jours, IV 14 [0-91] jours

IV: flucloxacilline, glycopeptides, amox ac. clavulanique (+ fréquents)

PO: ciprofloxacine, clindamycine (les + fréquents)

**CONCLUSION**

Prise en charge immédiate à l'admission non corrélée aux séquelles fonctionnelles

Pas indiquée, sauf sepsis sévère

Antibiothérapie urgente après documentation

Bilan et équilibration des comorbidités

Chirurgie le lendemain dans de bonnes conditions pour le patient et l'équipe

Two weeks versus four weeks of antibiotic therapy after surgical drainage for native joint bacterial arthritis: a prospective, randomised, non-inferiority trial

Ergys Gjika,[1] Jean-Yves Beaulieu,[1] Konstantinos Vakalopoulos,[1] Morgan Gauthier,[1] Cindy Bouvet,[1] Amanda Gonzalez,[1] Vanessa Morello,[1] Christina Steiger,[1] Stefanie Hirsiger,[1] Benjamin Alan Lipsky,[2,3] Ilker Uçkay[2,4]

*Ann Rheum Dis 2019*

- **Tous opérés** par arthrotomie 95%, arthroscopie 5%
- **Antibiothérapie**
  - Molécule IV amoxicilline ac clavulanique (n=71), C3G (n=3), vancomycine (n=4), autres
  - Durée médiane d'hospitalisation 4 jours [IQR 3-8]
  - Traitement d'emblée PO 21% (amox ac clav, FQ, clindamycine, autres)
- **Evolution** 96% guérison après suivi 0.5 an [0.3-1.1]
- **6 échecs**: 3 rechutes (*S. aureus, S. pyogenes*), 3 nouvelles infections
  - Pas de différence entre 2 groupes
- Limitations: **Inclusion majorité de petites articulations** (mains, morsures/trauma), monocentrique, tous opérés

# Evolution

- Succès : 2-semaines 97 % versus 96 % 4 semaines
- Séquelles fonctionnelles : 50% versus 55%
- Réinterventions chirurigicales : 13% versus 13%

Gjika E *et al.* Ann Rheum Dis 2019

**INFECTIONS SÉVÈRES**
**Mortalité 10-15%**
**Séquelles fonctionnelles 30-60%**

# Prise en charge selon stade évolutif

**TRAITEMENT MEDICAL**

**TRAITEMENT CHIRURGICAL**

## Phase inflammatoire < 8-10 jours

**Traitement médical** (ponctions itératives)

**ou chirurgical** (lavage arthroscopique) ?

| Stade de Gächter | | |
|---|---|---|
| I | Stade I | Opacité du liquide, rougeur de la membrane synoviale, saignement pétéchial possible, pas d'altérations radiologiques |
| II | Stade II | Inflammation sévère, dépôt de fibrine, pus, pas d'altérations radiologiques |
| III | Stade III | Epaississement de la membrane synoviale, compartimentation (vue arthroscopique en «éponge», particulièrement dans le récessus suprapatellaire), pas d'altérations radiologiques |
| IV | Stade IV | Pannus agressif avec infiltration du cartilage, signes radiologiques d'ostéolyse sous-chondrale, érosions osseuses et kystes possibles |

**Traitement chirurgical**

(résection ostéo-articulaire)

Diapositive de V Zeller

# POSE DE PROTHESE APRÈS OU AU COURS D'UNE ARTHRITE SEPTIQUE

ANALYSE RETROSPECTIVE DE 53 CAS

Elodie Portier *(DES rhumatologie)*

Valérie Zeller, Sophie Godot, Younes Kerroumi, Beate Heym,
Vanina Meyssonnier, Pascal Chazerain, Simon Marmor

- **8 cas (15%) avec prélèvements peropératoires POSITIFS**

  7 genoux
  - 1 découverte d'AS peropératoire (*S. marcescens*)
  - 3 avec même germe que l'AS (*P. aeruginosa*, 2 SCN)
  - 4 avec germe différent (germes cutanés, 2 BGN, 1 champignon)

- Pas d'antibioprophylaxie
- **Antibiothérapie postopératoire**, jusqu'aux résultats prélèvements

- **Durée d'antibiothérapie postopératoire**
  - 10 jours [7-90] si prélèvements stériles
  - 82 jours [42-92] si prélèvements positifs

# **Spondylodiscites** : Épidémiologie

- 2 à 4% des infections ostéoarticulaires
- Incidence : 4-10/100.000 habitants
- 1200-1300 cas/an en France

# Étude DTS

359 patients inclus randomisés

2 bras : 6 vs 12 semaines de traitement antibiotique

- 176 (50,7%) dans le bras 6 semaines
- 175 dans le bras 12 semaines

Comorbidités :

- Diabète 59% (n=212)
- Immunosuppression 42% (n=152)
- Infection post chirurgie du rachis (n= 2)

L. Bernard Tours , JNI 2012

# Étude DTS

Localisation :

- 52 cervicales
- 99 dorsales
- 244 lombaires
- 45 sacrum

Localisation multiple : 9,2% (n=33)

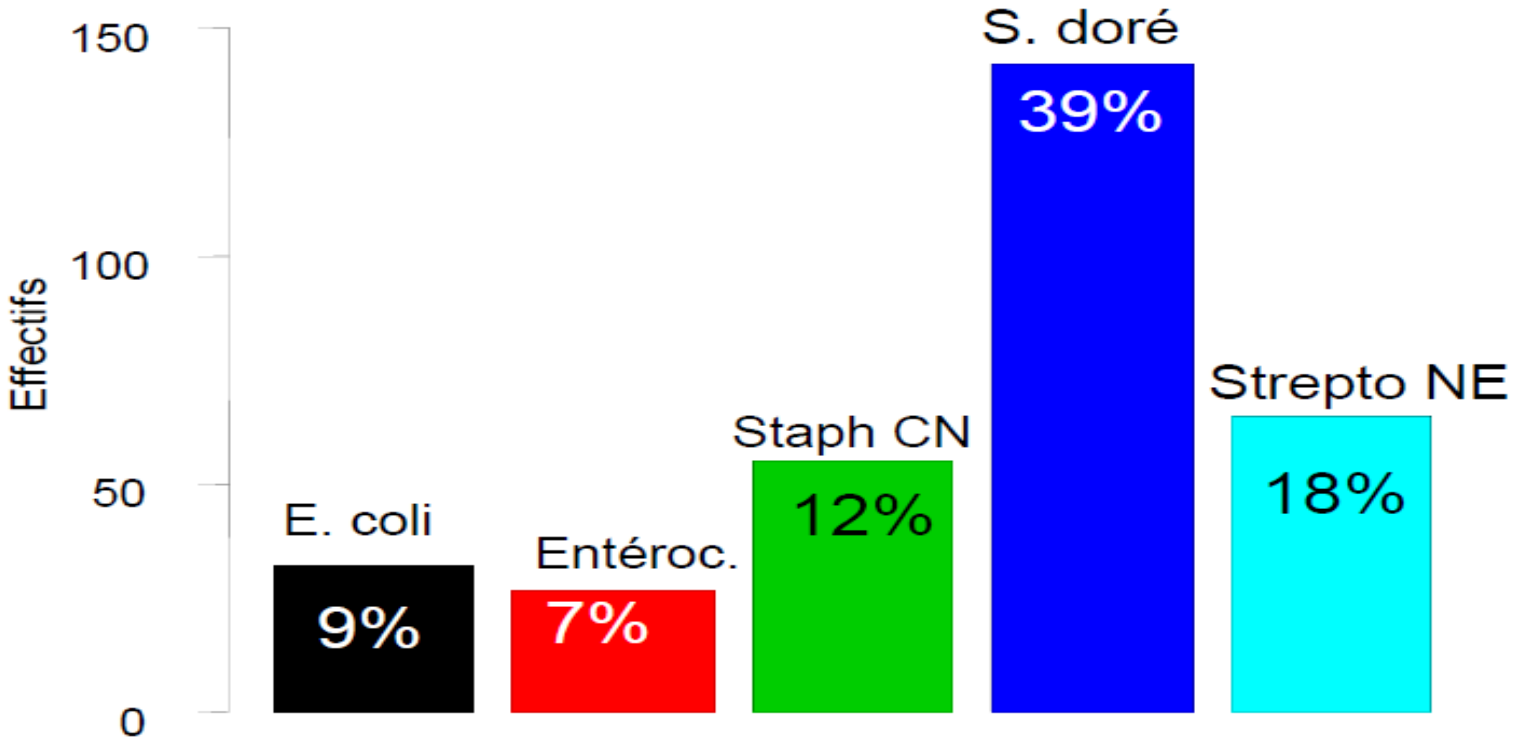
Abcès « péri vertébral » (dont épidurite) : 19,5% (n=70)

Fièvre: 178 (49,6%) ; 38.7°C ± 0.6

Endocardite associée : 38 (10,6%)

L. Bernard Tours , JNI 2012

# DTS: Microbiologie




L. Bernard Tours , JNI 2012

| Micro-organisme | Traitement initial | Autres propositions | Traitement d'entretien |
|---|---|---|---|
| SASM<br>SCNMS | Pénicilline M + AG<br>ou Céfazoline + AG<br>ou Péni M + RF | FQ + RF<br>ou lLincosamides (si éry-S)<br>ou pristinamycine (si éry-S) + RF ou FQ[a]<br>ou FQ + acide fusidique[b] | Idem |
| SARM<br>SCNMR | Vancomycine ± acide fusidique ou RF | Céfotaxime + fosfomycine<br>ou clindamycine (si éry-S)<br>ou fosfomycine + RF/ acide fusidique[b]<br>ou téicoplanine + fosfomycine/RF[b] | Rifampicine + acide fusidique ou cotrimoxazole ou pristinamycine (Si éry-S) ou glycopeptide[a] |
| *Enterococcus* | Amoxicilline + AG (sauf résistance de haut niveau) | Vancomycine ou téicoplanine + AG (sauf résistance de haut niveau)[1] | Amoxicilline (ou selon les résultats bactériologiques) |
| *Streptococcus* spp<br>*S. pneumoniae* | Amoxicilline | Clindamycine ou C3G | Clindamycine ou amoxicilline |
| Bacilles à Gram - (sauf *Pseudomonas*)<br>Cocci à Gram - | C3G + AG<br>C3G + FQ | FQ + fosfomycine ou AG<br>(prudence si micro-organisme Nal-R)[a]<br>ou imipénème + AG/FQ[b] | FQ |
| *Pseudomonas aeruginosa* | Ceftazidime + tobra/amika<br>ou aztréonam<br>ou ceftazidime + ciprofloxacine | Ceftazidime + fosfomycine[a]<br>ou imipénème + fosfomycine<br>ou imipénème + ciprofloxacine ou tobra/amika[a] | Ciprofloxacine |
| Anaérobies | Clindamycine | Imipénème[b]<br>ou céphamycine (céfoxitine, céfotétan[b])<br>ou imidazolé (sauf *Propionibacterium acnes)* | Clindamycine<br>ou imidazolé (sauf *Propionibacterium acnes)* |

**Recommandations SPILF 2007**

# Antibiothérapie : Étude DTS

| | 6-week regimen (n=176) | 12-week regimen (n=175) | Total (n=351) | p value |
|---|---|---|---|---|
| Treatment duration, weeks | 6 (6–6·6) | 12·1 (12–13) | 9·3 (6–12·1) | .. |
| Oral fluoroquinolone and rifampicin | 76 (43%) | 79 (45%) | 155 (44%) | 0·793 |
| Other combinations | | | | .. |
| Rifampicin and aminoglycoside | 22 (13%) | 25 (14%) | 47 (13%) | .. |
| Rifampicin and amoxicillin | 3 (2%) | 4 (2%) | 7 (2%) | .. |
| Fluoroquinolone and aminoglycoside | 14 (8%) | 11 (6%) | 25 (7%) | .. |
| Fluoroquinolone and meticillin | 4 (2%) | 3 (2%) | 7 (2%) | .. |
| Fluoroquinolone and cephalosporin | 6 (3%) | 6 (3%) | 12 (3%) | .. |
| Amoxicillin and aminoglycoside | 15 (9%) | 17 (10%) | 32 (9%) | .. |
| Cephalosporin and aminoglycoside | 4 (2%) | 3 (2%) | 7 (2%) | .. |
| Meticillin and aminoglycoside | 2 (1%) | 0 | 2 (1%) | .. |
| Other | 30 (17%) | 27 (15%) | 57 (16%) | .. |
| Intravenous treatment duration, weeks | 15 (7·0–28·0) | 14 (6·5–26·5) | 14 (7·0–27) | 0·579 |

Data are median (IQR) or number (%) unless otherwise specified.

Bernard L *et al*. Lancet 2015

# Durée de traitement : Étude DTS

| | 6-week regimen | 12-week regimen | Difference in proportion of patients* | 95% CI |
|---|---|---|---|---|
| Intention-to-treat analysis, n | 176 | 175 | | |
| Cured | 160 (90·9%) | 159 (90·9%) | +0·1 | −6·2 to 6·3 |
| Cured and alive† | 156 (88·6%) | 150 (85·7%) | +2·9 | −4·2 to 10·1 |
| Cured without further antibiotic treatment‡ | 142 (80·7%) | 141 (80·6%) | +0·1 | −8·3 to 8·5 |
| Per-protocol analysis, n | 146 | 137 | | |
| Cured | 137 (93·8%) | 132 (96·4%) | −2·5 | −8·2 to 2·9 |
| Cured and alive† | 133 (91·1%) | 126 (92·0%) | −0·9 | −7·7 to 6·0 |
| Cured without further antibiotic treatment‡ | NA | NA | NA | NA |

Data are number, or number (%) unless otherwise specified. 32 patients (16 in the 6-week group and 16 in the 12-week group) were classified as cases of probable failure of treatment by the independent validation committee. Of 68 protocol violations excluded from the per-protocol population, 18 cases were classified as failure and 50 as cure in the intention-to-treat population. *6-week group minus 12-week group. †Death in cases classified as probable cure by the independent validation committee were classified as failure. ‡Further antibiotic treatment was regarded as a treatment failure. NA=not applicable.

Bernard L *et al*. Lancet 2015

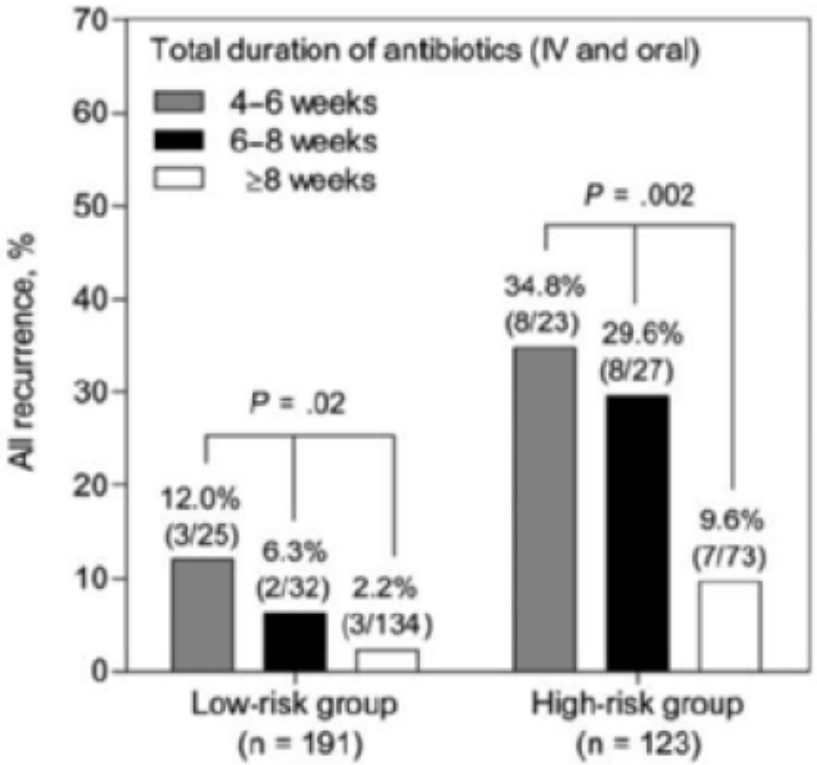
## FACTEUR DE RISQUE D'ECHEC n°1 : AGE, COMORBIDITES

Optimal Duration of Antibiotic Therapy in Patients With Hematogenous Vertebral Osteomyelitis at Low Risk and High Risk of Recurrence

Ki-Ho Park,[1] Oh-Hyun Cho,[2] Jung Hee Lee,[3] Ji Seon Park,[4] Kyung Nam Ryu,[4] Seong Yeon Park,[5] Yu-Mi Lee,[6] Yong Pil Chong,[7] Sung-Han Kim,[7] Sang-Oh Lee,[7] Sang-Ho Choi,[7] In-Gyu Bae,[2] Yang Soo Kim,[7] Jun Hee Woo,[7] and Mi Suk Lee[1]

*CID 2016*

314 patients
SDI documentée
S. aureus : 59%
MRSA : 25%




**Groupe « haut risque »**

- Insuffisance rénale terminale
- MRSA
- Abcès non drainé

# FACTEUR DE RISQUE D'ECHEC n°2 : *S. AUREUS*, MRSA, BMR

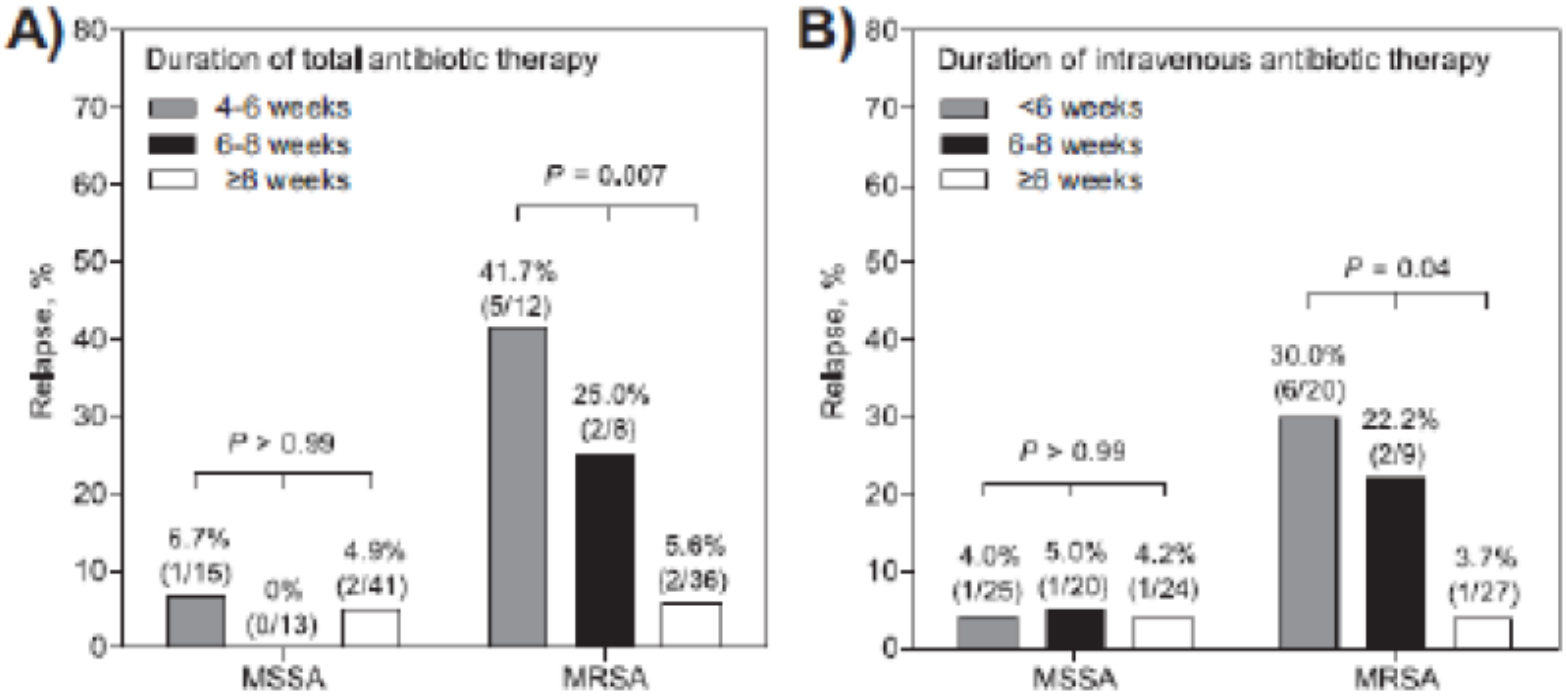
**Clinical characteristics and therapeutic outcomes of hematogenous vertebral osteomyelitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus***

Ki-Ho Park [a,b,c], Yong Pil Chong [a,c], Sung-Han Kim [a], Sang-Oh Lee [a], Sang-Ho Choi [a], Mi Suk Lee [b], Jin-Yong Jeong [c,d], Jun Hee Woo [a], Yang Soo Kim [a,c,*]

*J Infect 2013*

139 patients

MRSA : 45%




Durée totale

Durée IV

INFECTIOUS DISEASES, 2016
http://dx.doi.org/10.1080/23744235.2016.1255351

Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

ORIGINAL ARTICLE

## Efficacy of debridement, antibiotic therapy and implant retention within three months during postoperative instrumented spine infections

Heidi Wille[a,b], Frédéric-Antoine Dauchy[a], Arnaud Desclaux[a], Hervé Dutronc[a], Marc-Olivier Vareil[a,b], Véronique Dubois[c], Jean-Marc Vital[d] and Michel Dupon[a]

129 ISO < 3 mois traitées par DAIR (J22 en moyenne)
Durée médiane ATB : 10,7 sem
RMP / SA et FQ / BGN +++

**Taux de succès primaire : 82.2%**

**15 succès après 2e DAIR / 23 patients en échec**

**Taux succès global après 1/2 DAIR : 93.8%**

**Table 2.** Risk factors for relapse, multivariate analysis.

| Variables | Odds ratio | 95% CI | *p*-Value |
|---|---|---|---|
| Polymicrobial infection | 3.81 | 1.06–13.66 | .03 |
| BMI $\geq$25 kg/m$^2$ | 0.25 | 0.07–0.89 | .03 |
| MSSA infection | 1.97 | 0.65–5.90 | .23 |
| Antibiotic therapy duration >12 weeks | 1.99 | 0.65–6.10 | .23 |

Observational Study

Medicine

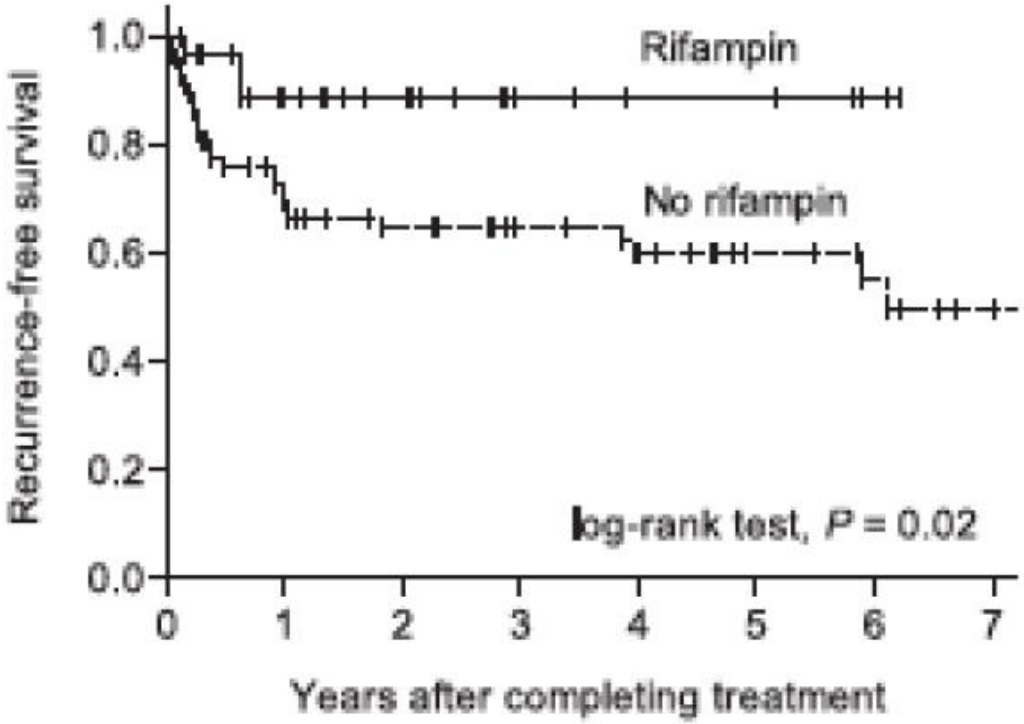
OPEN

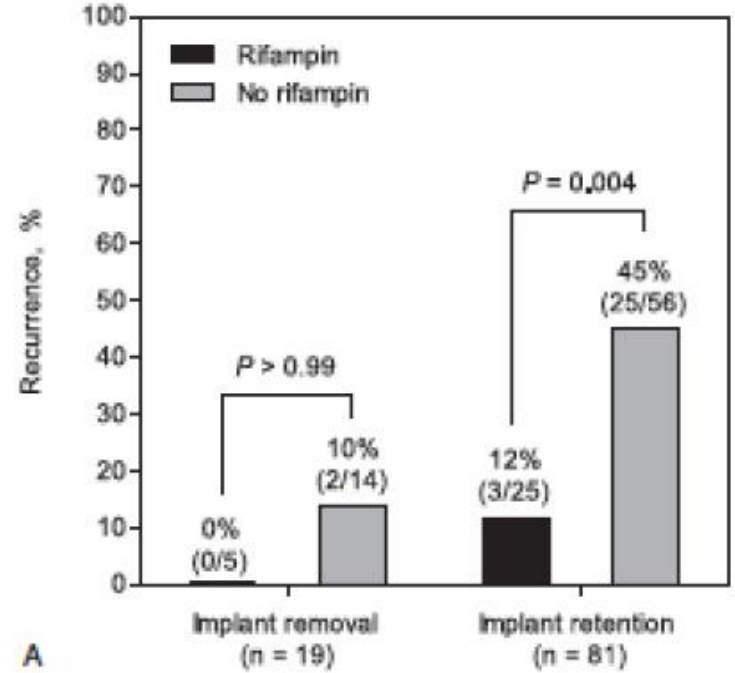
# Therapeutic outcome of spinal implant infections caused by *Staphylococcus aureus*

## A retrospective observational study

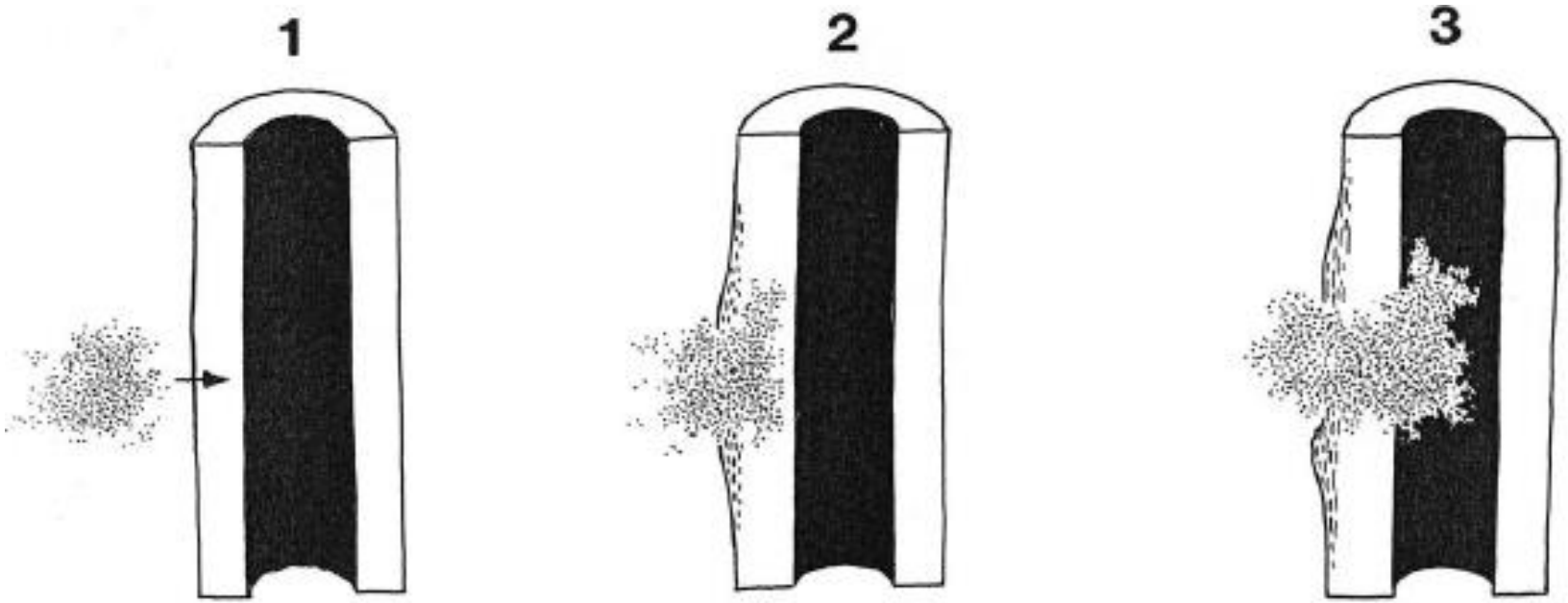
Oh-Hyun Cho, MD[a], In-Gyu Bae, MD[b], Song Mi Moon, MD[c,m], Seong Yeon Park, MD[d], Yee Gyung Kwak, MD[e], Baek-Nam Kim, MD[f], Shi Nae Yu, MD[g], Min Hyok Jeon, MD[g], Tark Kim, MD[h], Eun Ju Choo, MD[h], Eun Jung Lee, MD[i], Tae Hyong Kim, MD[j], Seong-Ho Choi, MD[j], Jin-Won Chung, MD[j], Kyung-Chung Kang, MD[k], Jung Hee Lee, MD[k], Yu-Mi Lee, MD[l], Mi Suk Lee, MD[l], Ki-Ho Park, MD[k*]

102 patients
75% MRSA
50% précoce (< 1 mois)
81% DAIR, 19% ablation
Durée médiane ATB 7,4 sem

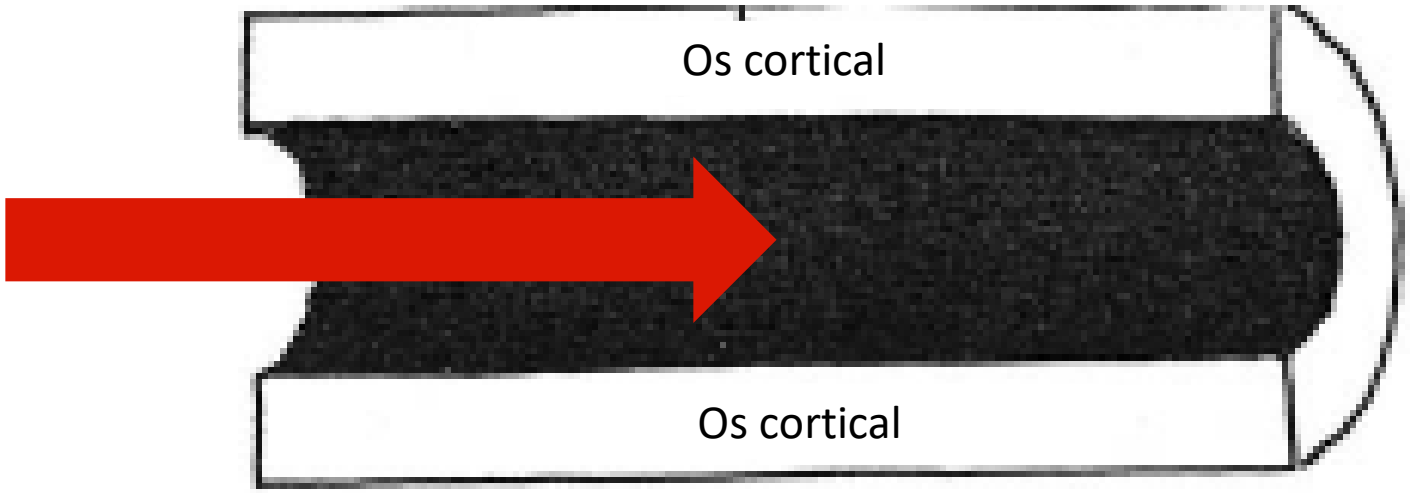


# Ostéite



# Ostéomyélite aiguë



# Ostéomyélite aiguë

- Urgence thérapeutique: **<u>éviter le passage à la phase chronique</u>** +++

- Indication chirurgicale (drainage abcès )?

- Antibiothérapie : idem arthrite aiguë puis adaptation du traitement à l'infection du tissu osseux

- Durée: 6 à 12 semaines (moins chez l'enfant)

# Short- Versus Long-term Antimicrobial Treatment for Acute Hematogenous Osteomyelitis of Childhood

## *Prospective, Randomized Trial on 131 Culture-positive Cases*

*Heikki Peltola, MD,* Markus Pääkkönen, MD,†‡ Pentti Kallio, MD, PhD,* Markku J. T. Kallio, MD,* and The Osteomyelitis-Septic Arthritis Study Group*

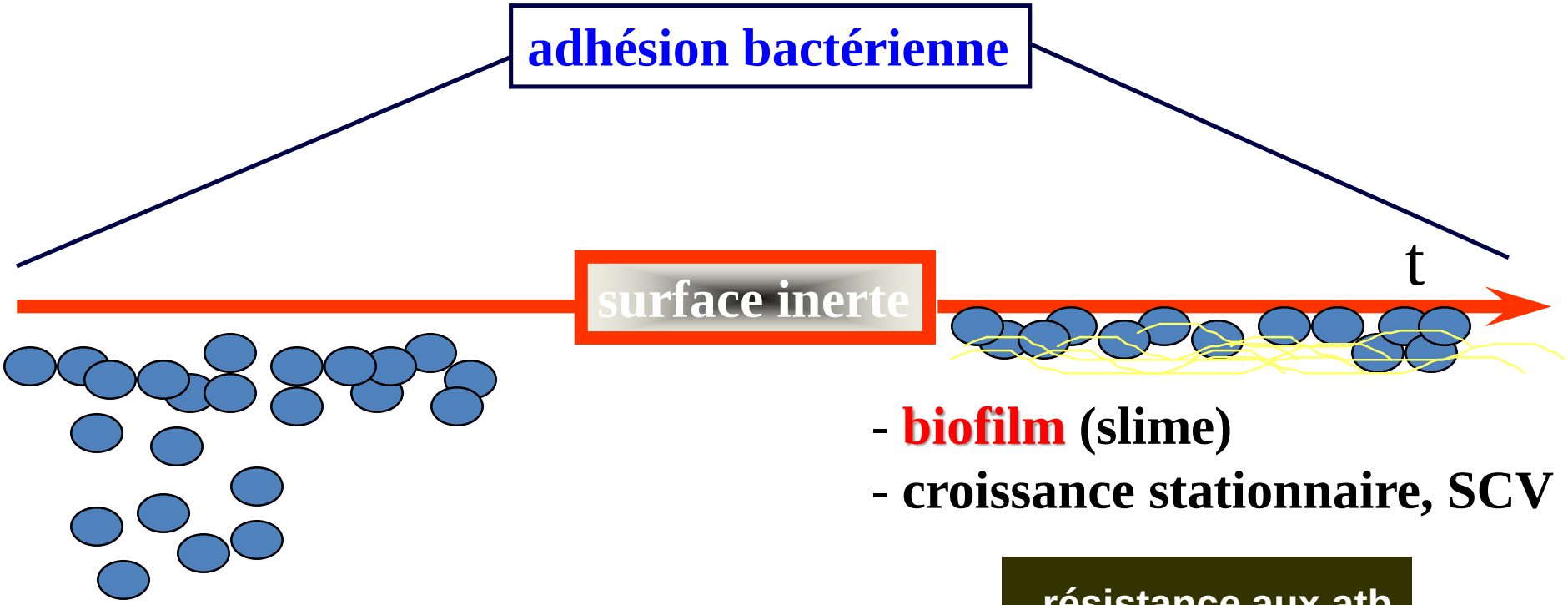
- Étude prospective randomisée
- Enfants de 3 mois à 15 ans
- Ostéomyélite aiguë à culture positive
- Randomisation : [clindamycine ou C1G (IV 2 à 4 jours)] **20j versus 30j**
- Arrêt des antibiotiques si réponse clinique et CRP < 20 mg/L

- Objectif primaire : absence de nouvelle antibiothérapie pour l'infection osseuse dans les 12 mois suivants

Peltola H *et al*. Pediatr Inf Dis J 2010

| | Randomised total antimicrobial course | |
|---|---|---|
| | 20 days ($N = 67$) | 30 days ($N = 64$) |
| Gender (male/female) ($n$) | 40/27 | 42/22 |
| Age (years) (median) | 9.00 | 9.30 |
| Time from first symptoms before hospital admission (days) (median) | 4.15 | 5.3 |
| Agent cultured from | | |
| Bone and blood | 16 | 19 |
| Bone only | 20 | 24 |
| Blood only[a] | 31 | 21 |
| Initial value (mean ± S.E.M.) | | |
| CRP (mg/mL) | 95 ± 11 | 90 ± 10 |
| ESR (mm/h) | 46 ± 3 | 49 ± 4 |
| Duration of antimicrobial therapy (days) | | |
| Median | 20 | 30 |
| 90% range | 10–21 | 30–43 |
| Normalisation of CRP (days) (mean ± S.E.M.) | 10 ± 1 | 9 ± 1 |
| Recrudescence or relapse | 0 | 0 |
| Full recovery at last check-up (%) | 66/67 (99) | 63/64 (98) |

# Infection chronique




**croissance exponentielle**

- clinique ++
- accessibles aux atb

- **biofilm** (slime)
- croissance stationnaire, SCV

- résistance aux atb
  - pénétration des antibiotiques
  - immunodépression locale
- rechutes

Résistance « classique »

Résistance « adaptative »

# Pré-requis pour le choix des antibiotiques: infections osseuses chroniques

1. Diffusion osseuse (et biofilm)

2. Maintien de l’activité dans l’environnement osseux

3. Administration orale prolongée

# Diffusion osseuse

- Ostéite: problème de diffusion mais **pas de barrière vraie** $[atb]_{os} = f([atb]_{sang})$ **DONC** tous les ATB diffusent **+/-** dans les os!
- 3 groupes selon ratio os/sang:
  - excellente (> 30%)
    - rifampicine, fluoroquinolones, acide fusidique, clindamycine, métronidazole, linézolide
  - moyenne (30-15%)
    - β-lactamines, glycopeptides, sullfamides, macrolides
  - faible (<15%)
    - Aminosides
  - …

# Maintien de l'activité dans l'environnement osseux

- Infection osseuse chronique :
  - métabolisme bactérien réduit
  - présence d'un biofilm
  - environnement (pH, $PaO_2$, [ ] protéines, …)
  - présence de bactéries en position intra-cellulaire

➡ molécules majeures :
  - cocci à Gram positif aérobie : rifampicine
  - BGN : fluoroquinolones

Norden, *RID* 1988; Widmer, *JID* 1990;Widmer, *AAC* 1991

# Maintien de l'activité dans l'environnement osseux

absence de corrélation *in vitro* / *in vivo*

| Micro-organismes | antibiotiques | CMB (phase log) | % guérison | Auteur |
|---|---|---|---|---|
| *S. epidermidis* | vancomycine | 4 | 17 | Widmer, JID 1990 |
| | ciprofloxacine | 0.5 | 0 | |
| | rifampicine | 0.06 | 100 | |
| *S. aureus* | vancomycine | 2.5 | 0 | Frei, ICAAC 1990 |
| | ciprofloxacine | 0.62 | 17 | |
| | rifampicine | 0.12 | 50 | |
| *E. coli* | cotrimoxazole | 0.06 | 0 | Widmer, AAC 1991 |
| | ciprofloxacine | 0.02 | 92 | |

# Maintien de l'activité dans l'environnement osseux

influence du métabolisme bactérien sur les CMB (mg/L): *S. epidermidis*

| antibiotiques | phase de croissance logarythmique | bactérienne stationnaire | rapport CMB stat/log |
|---|---|---|---|
| vancomycine | 4 | 50 | 12.5 |
| ciprofloxacine | 0.5 | 100 | 200 |
| rifampicine | 0.06 | 0.15 | 2.5 |
| nétilmicine | 8 | 400 | 50 |

Widmer A *et al.* JID 1990

# Maintien de l'activité dans l'environnement osseux

| | CFU / slide (mean ± SE) | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Drug** | Controls | After ttt | % killing | Log killing |
| Cotrimoxazole | 153 ± 19 | 576 ± 129 | 0 | 0 |
| Aztreonam | 241 ± 17 | 14 ± 7 | 94.3 | 1.25 |
| Fleroxacin | 338 ± 10 | 39 ± 20 | 88.4 | 0.93 |
| Ciprofloxacin | 531 ± 56 | 0 | > 99.9 | > 3 |

Widmer A *et al.* AAC 1991

# Antibiothérapie des infections osseuses chroniques

Synthèse à partir des données du modèle animal et études *in vitro*

- **Infections à cocci à Gram positif:**
  - **rifampicine +++**
  - **Clindamycine**

- **associations obligatoires** (sélection de mutants résistants)
  - **fluoroquinolones**
  - **acide fusidique**
  - cotrimoxazole
  - glycopeptides
  - oxazolidinones
  - daptomycine

- **Infections à bacilles à Gram négatif :**
  - **fluoroquinolones +++**

- **associations obligatoires** (sélection de mutants résistants)
  - C3/C4G
  - ? (pyocyanique)

# Administration orale prolongée

| Antibiotique | Posologie (mg) | Cmax (mg/L) | |
|---|---|---|---|
| | | Voie IV | Voie orale |
| Amoxicilline | 1000 | 70-100 | 15-20 |
| Oxacilline | 1000 | 50-100 | 5-10 |
| Cloxacilline | 1000 | 50-100 | 10-20 |
| Céfalexine | 1000 | 50-100 | 30-40 |
| Ciprofloxacine | 500 | 5-8 | 1-3,5 |
| Ofloxacine | 200 | 3-5 | 3-5 |
| Rifampicine | 600 | 8-13 | 8-13 |
| Acide fusidique | 500 | 80-120 | 80-120 |
| Cotrimoxazole | 800/160 | 40-60/1,5-2 | 40-60/1-2 |
| Clindamycine | 600 | 10-15 | 3-5 |

# Administration orale prolongée

| Antibiotique | Posologie (mg) | Cmax (mg/L) | |
|---|---|---|---|
| | | Voie IV | Voie orale |
| Amoxicilline | 1000 | 70-100 | 15-20 |
| Oxacilline | 1000 | 50-100 | 5-10 |
| Cloxacilline | 1000 | 50-100 | 10-20 |
| Céfalexine | 1000 | 50-100 | 30-40 |
| Ciprofloxacine | 500 | 5-8 | 1-3,5 |
| Ofloxacine | 200 | 3-5 | 3-5 |
| Rifampicine | 600 | 8-13 | 8-13 |
| Acide fusidique | 500 | 80-120 | 80-120 |
| Cotrimoxazole | 800/160 | 40-60/1,5-2 | 40-60/1-2 |
| Clindamycine | 600 | 10-15 | 3-5 |

# Rifampicine

- Efficace dans les conditions du biofilm
- Actif contre les SARM et SCRM
- Bioéquivalence IV/PO
- Données d'efficacité *in vitro*, modèle animal et clinique:
  - Zimmerli *JAMA* 1998; 279: 1537– 1541.
  - Widmer. *J Infect Dis* 1990; 162: 96– 102.
  - Zimmerli. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33: 959– 967.
  - Schwank *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 895– 898.
  - Widmer. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 1251– 1253.
  - Drancourt. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1241– 1218.
  - Drancourt. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39: 235– 240.
- Limites:
  - **jamais en monothérapie**
  - **jamais en probabiliste**
  - **jamais en situation d'infection aiguë, notamment post-opératoire**
  - **tolérance, interactions médicamenteuses**

# Traitement par la rifampicine

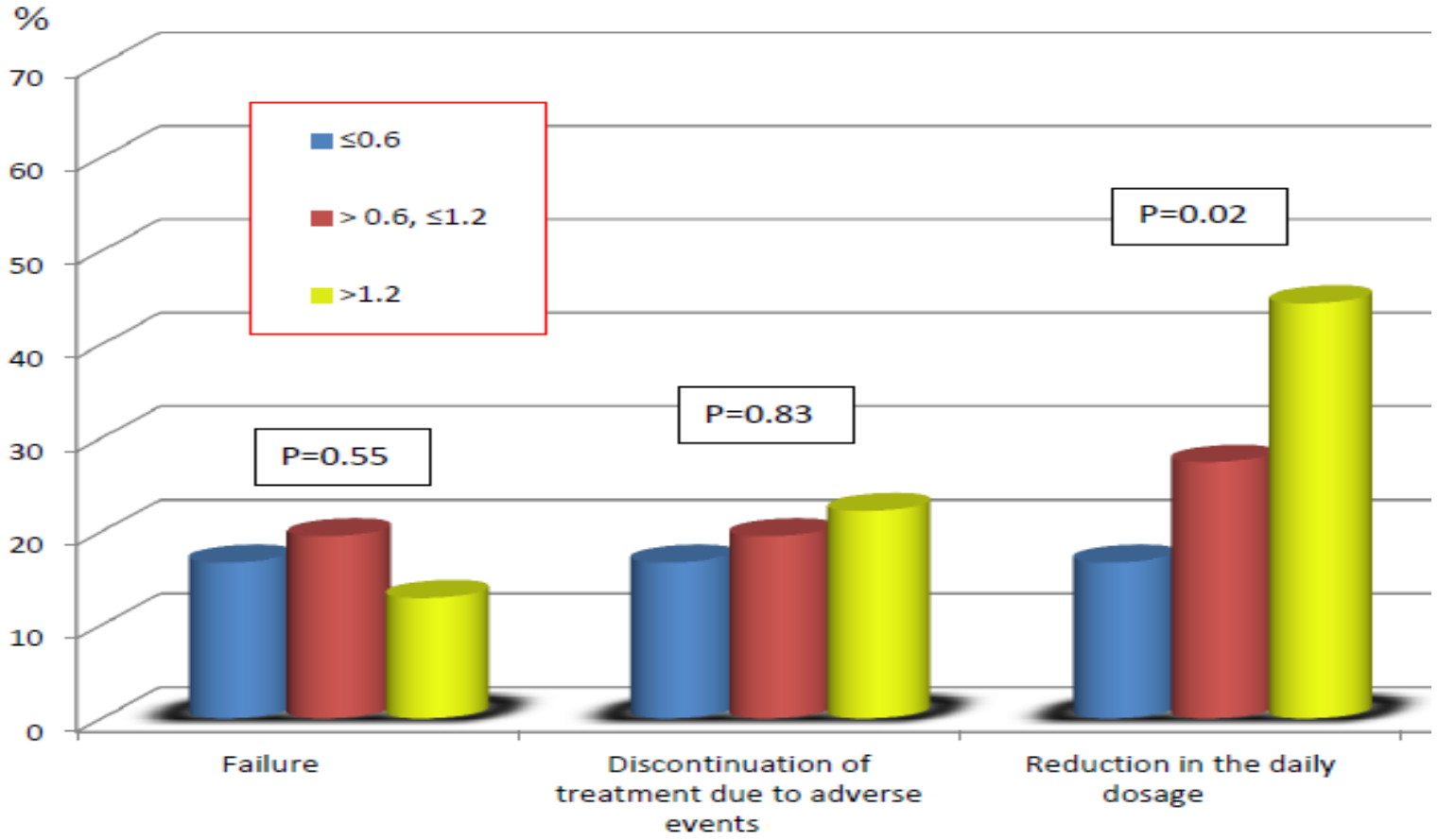
- Biodisponibilité par voie orale complète
- $C_{max}$ = 10 mg/L ; $TC_{max}$= 2-3h (600 mg)
- ½ vie = f(dose):
  - 300 mg = 2,5h
  - 600 mg = 3-4h
  - 900 mg = 5h
- Inducteur de son propre métabolisme
  - après une semaine : ½ vie = 1-2h
- Posologie : variable

# Dosages and dosing regimens of Rifampicin for treating PJIs

| REF | N° patients | Daily dosage of RIF | Daily dosage of FQ | Tx-related adverse events | Remission ( (%) | Follow-up (months) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| NORDEN 1983/86 | | 300-600mg/8-12H | NAFCILLINE 30mg/kg/4h | | | |
| DRANCOURT 1993 | 47 | 900mg/24h | OFLOXACIN 200 tid | 4/51 discontinuation | 74 | 6 |
| STEIN 1998 | 46 | 900mg/24h | OFLOXACIN 200 tid or FUS 500mg bid | 0 | 38/42 | 12 |
| ZIMMERLI 1998 | 12 | 450 mg / 12H | CIPROFLOXACIN 750mg qd | | 12/12 (100) | >24 |
| BARBERAN 2006 | 60 | 600mg/24h | LEVOFLOXACIN 500mg qd | | 65 | ND |
| SORIANO 2006 | 43 | 600mg/24h | LEVOFLOXACIN 500mg qd | | 76.9 (12/13 =92.3 RIF-LEVO) | 24 |
| ABOLTINS 2007 | 20 | 300mg/12h | FUSIDIC ACID 500mg tid | 2/20 discontinuation | 2/20 (10%) | 32 |
| CHOONG 2007 | 14 | 300mg/8h | CIPROFLOXACIN 500mG bid (FUS 10/14) | | 11/14 (78.6) | >14 |
| BARBERAN 2008 | 25 | 600mg/24h | LEVOFLOXACIN 500mg qd | | 18/25 (72) | ND |
| VILCHEZ 2011 | 33 | 600mg/24h | LEVOFLOXACIN 500mg qd | | 75.5% ? | 24 |
| GOMEZ 2011 | 49 | 300 mg/8 h | LINEZOLID 600 mg bid | | 34/69 (69.4) | 24 |
| SENNEVILLE 2001/2011 | 98 | 10mg/kg/12h | LEVOFLOXACIN 750mg qd | | 77 (78.6%) | 43.6 ± 32.1 |

# Efficacy/tolerance according to the daily dosage of Rifampicin (g)

158 patients prothèses articulaires traitées par rifampicine+lévofloxacine




Nguyen S *et al*. Eur J Clin Microb Inf Dis 2015

# Paramètres pharmacocinétiques des principales fluoroquinolones

| Molécule | Dose PO (mg) | Pos. /j | $C_{max}$ (mg/l) | BD orale (%) | t1/2 (h) | Vd (l/kg) | E. rénale (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Norfloxacine | 400 | 2 x | 1.6 | 50% | 4-5 | 1.5 | 25-40 |
| Pefloxacine | 400 | 2 x | 4.6 | >90% | 10 | 1.5-2.0 | 30-60 |
| Ciprofloxacine | 500 | 2 x | 1.5 | 60-80% | 3-5 | 2.5-5.0 | 30-50 |
| Ofloxacine | 400 | 2 x | 3.1 | 85-95% | 5-7 | 1.2 | 70-85 |
| Levofloxacine | 500 | 1 x | 8.7 | >90% | 6-8 | 0.5 | 85-90 |
| Moxifloxacine | 400 | 1 x | 3.6 | 90% | 10 | 2 | 20-30 |

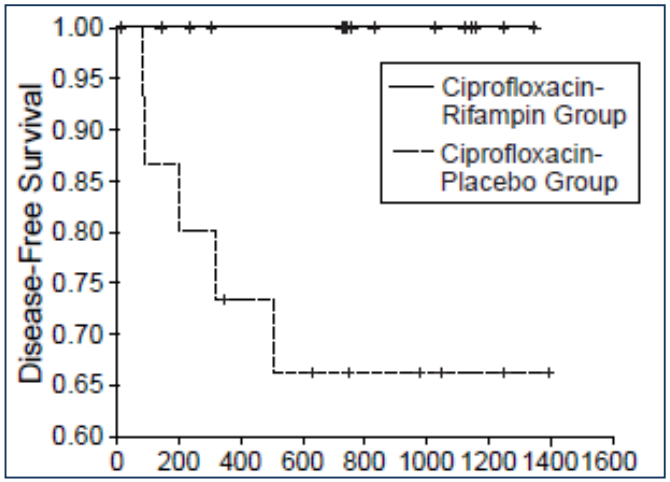
# Interaction rifampicine-péfloxacine

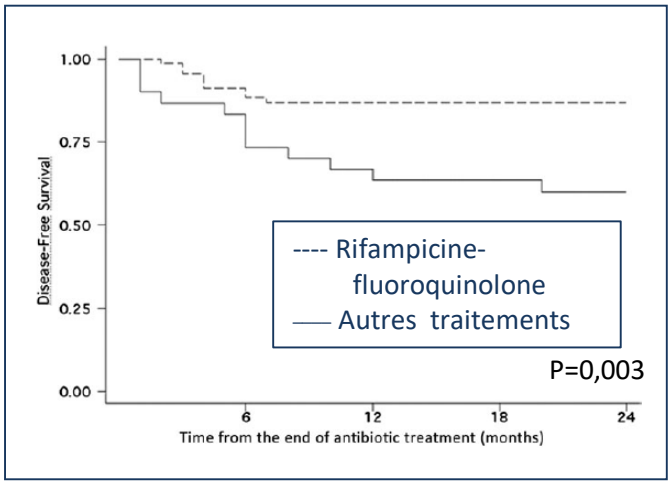
**I** = péfloxacine 400mg/12hX6 doses; **II** = idem après rifampicine 900mg/j X 10j

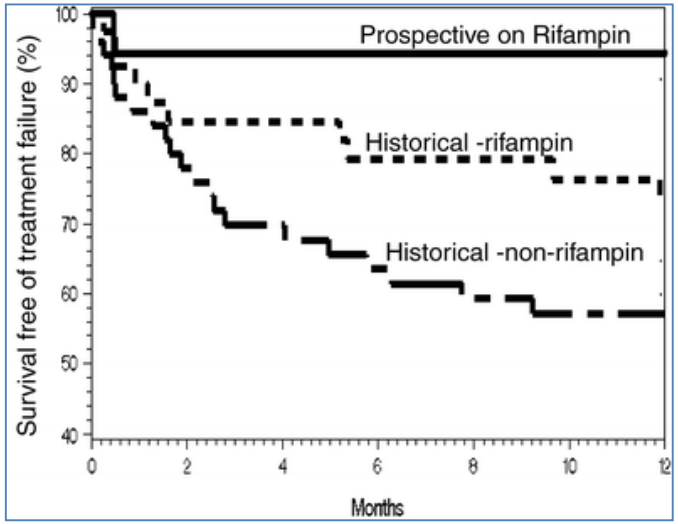
| | $C_{min}$ (mg/L) | AUC (mg/L/h) | Clair. plasm. (ml/mn) | ½ vie (h) | p |
|---|---|---|---|---|---|
| **I** | 4,26 ± 1,5 | 78,9 ± 22,8 | 94,1 ± 39,1 | 14,4 ± 3,4 | 0,05 |
| **II** | 2,70 ± 1,0 | 57,8 ± 16,7 | 126,8 ± 47,3 | 10,1 ± 2,4 | 0,05 |

Humbert G *et al.* Clin Pharmacol Ther 1991

# Place des associations rifampicine-fluoroquinolone dans le traitement des IPOAs

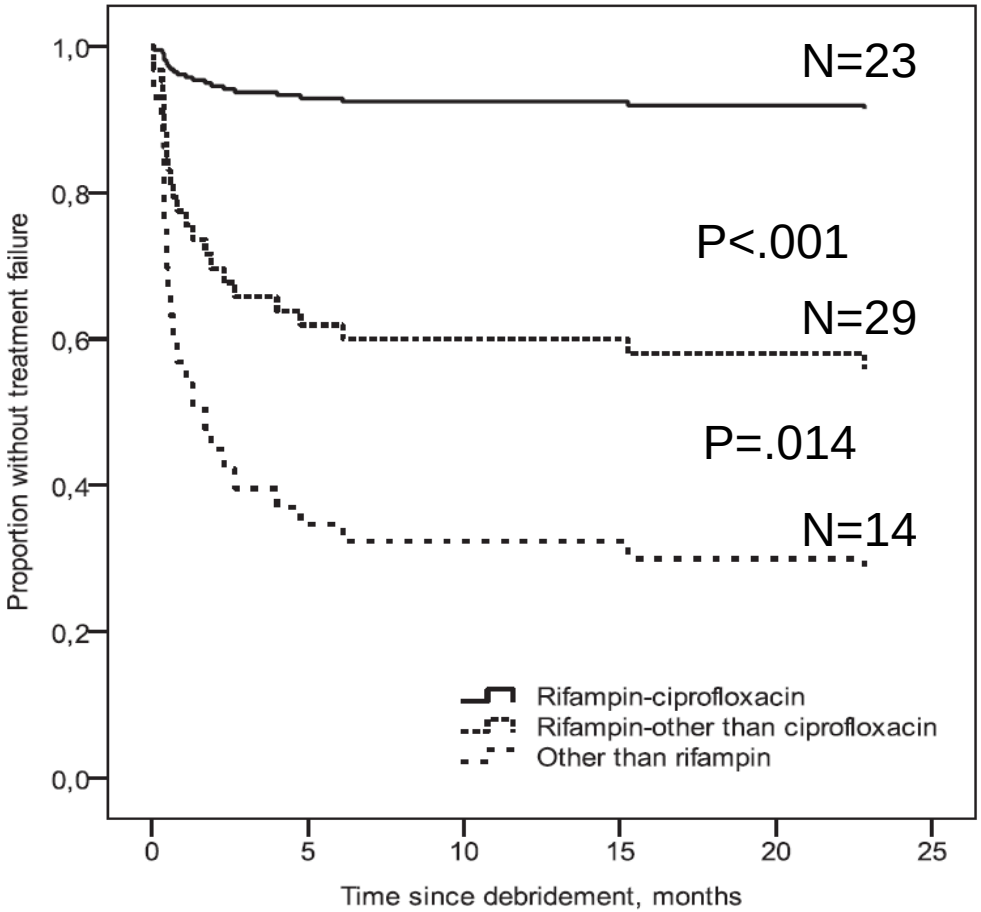


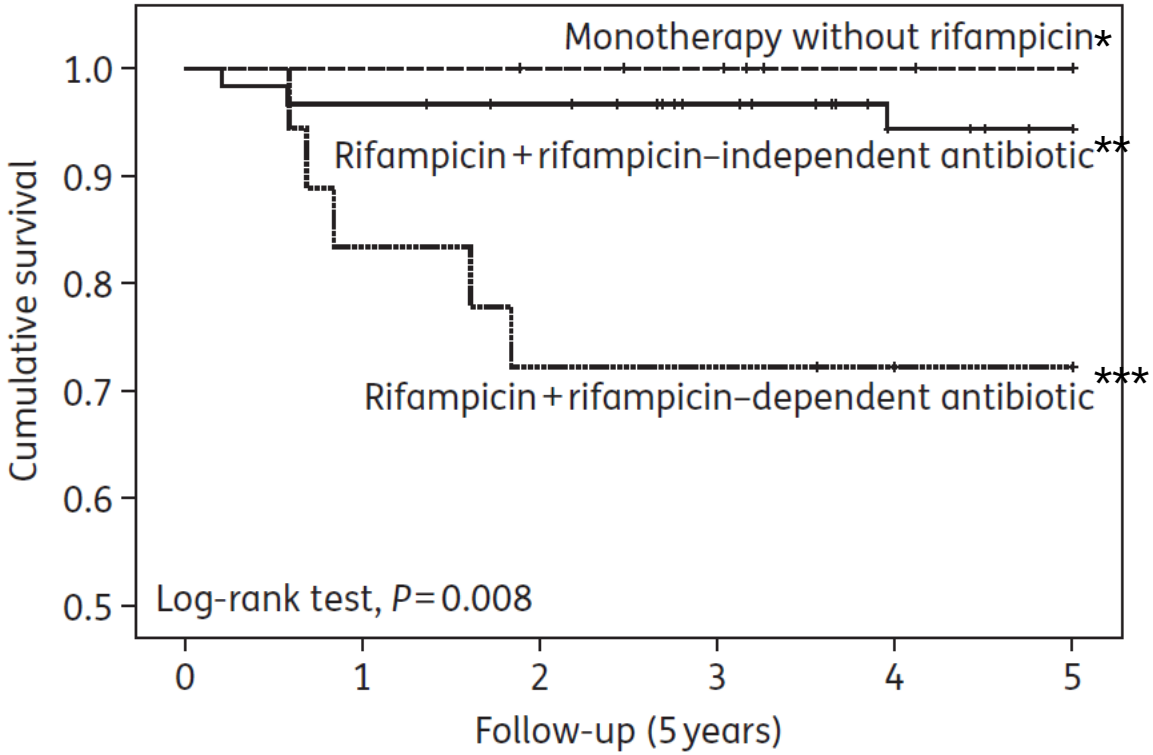

Zimmerli W. JAMA 1998; 279:1537
El Helou OC. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2010;29: 961
Senneville E. Clin Infect Dis 2011; 53: 334

# Predictors of outcome in DAIR approach for streptococcal PJIs : antibiotic regimens




Puhto AP *et al*. Int Orthop 2015

# Predictors of outcome in DAIR approach : antibiotic regimens




**: fluoroquinolones, béta-lactamines
***: co-trimoxazole, clindamycine et linezolide

Tornero E *et al*. JAC 2016

*: monotherapy ; N=11, including linezolid (n=9)

# Rifampicine et Fluoroquinolones

A PROSCRIRE AU BLOC ET AUX URGENCES !

1. Risque accru d'intolérance
   - Contre-indication «à vie»

**Concerne également les « mauvais » prélèvements à visée microbiologique**

→ Perte des 2 piliers de l'antibiothérapie des IOA sur prothèse

# Association RIFAMPICINE-FLUOROQUINOLONE (RIF-FQ)

1. la prescription est une association
2. la souche causale est un SARM FQ-résistant (RIF-S/FQ-R)
3. la prescription est en réalité  une monothérapie RIF
4. sélection sous ce traitement de souches RIF-R/FQ-R

# Les limites: la résistance

- 90% des SARM sont résistants aux FQ
- Autre compagnon ?
  - l'acide fusidique (Drancourt, JAC 1997)
  - Triméthoprime-sulfaméthoxazole, cyclines, clindamycine, glycopeptides, daptomycine, linézolide (hors AMM), … ?

# Antibiothérapie des IPOAs à staphylocoques

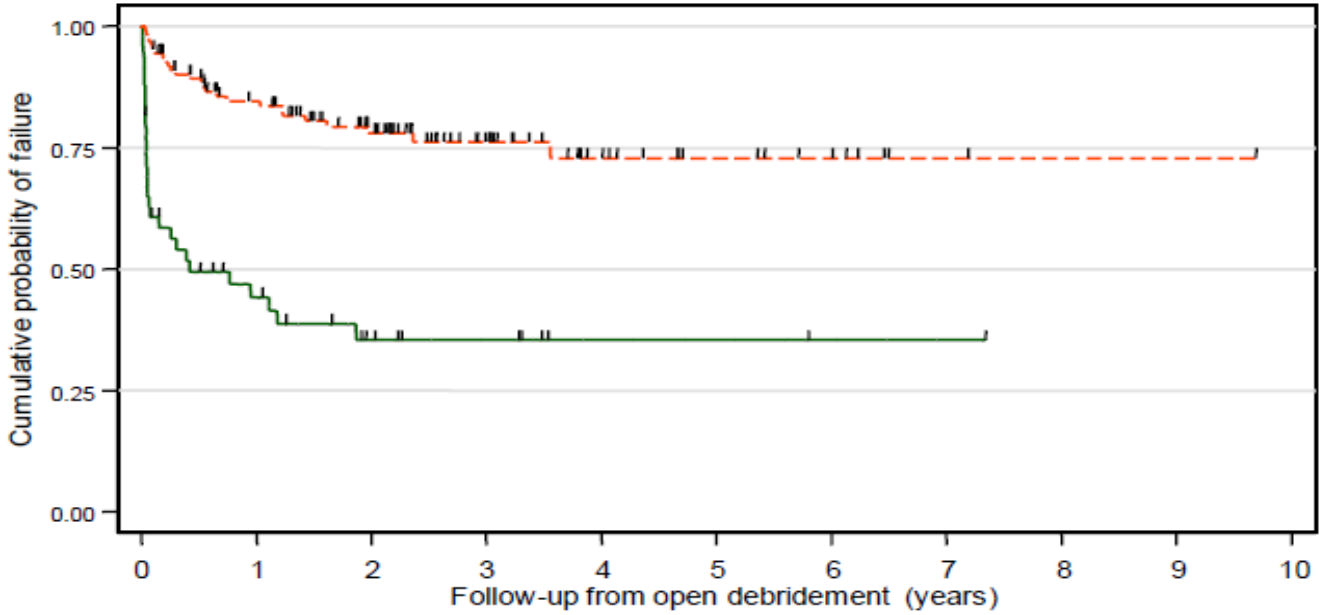
**1er choix :**

- rifampicine + [lévofloxacine ou doxy/minocycline ou TMP-SMX ou liné/tédizolide ou acide fusidique]
- rifampicine + [daptomycine ou teicoplanine ou tigécycline ou dalbavancine]

**2ème choix** [si la Rifampicine ne peut être utilisée (résistance, tolérance)] :

- liné/tédizolide
- daptomycine + [lévofloxacine ou doxy/minocycline ou TMP-SMX ou acide fusidique]

# Infection de prothèse articulaire à BGN




N at risk(fails)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Not ciprofloxacin treatment | 49 | (26) | 17 | (3) | 9 | (0) | 6 | (0) | 2 | (0) | 2 | (0) | 1 | (0) | 1 | (0) | 0 | (0) | 0 | (0) | 0 |
| Ciprofloxacin treatment | 124 | (18) | 87 | (6) | 59 | (1) | 32 | (1) | 16 | (0) | 10 | (0) | 6 | (0) | 2 | (0) | 1 | (0) | 1 | (0) | 0 |

Patients not treated with ciprofloxacin

Patients treated with ciprofloxacin

Log-rank $p \leq 0.0001$

D. Rodríguez-Pardo *et al.* Clin Microb Infect 2014

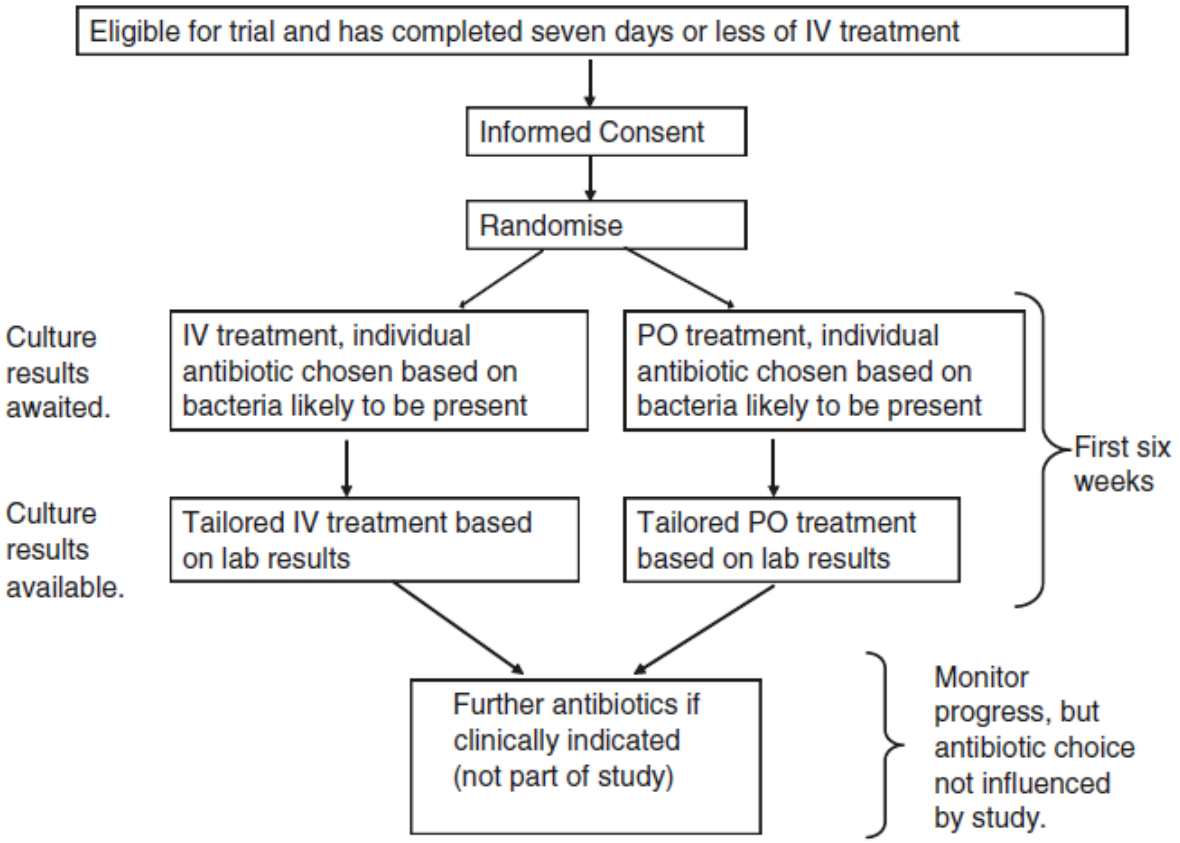
Li *et al. Trials* (2015) 16:583
DOI 10.1186/s13063-015-1098-y



STUDY PROTOCOL Open Access

# Oral versus intravenous antibiotic treatment for bone and joint infections (OVIVA): study protocol for a randomised controlled trial

Ho Kwong Li[1*], Matthew Scarborough[2], Rhea Zambellas[3], Cushla Cooper[3], Ines Rombach[3], A. Sarah Walker[4], Benjamin A. Lipsky[5], Andrew Briggs[6], Andrew Seaton[7], Bridget Atkins[2], Andrew Woodhouse[8], Anthony Berendt[2], Ivor Byren[2], Brian Angus[1], Hemant Pandit[2], David Stubbs[2], Martin McNally[2], Guy Thwaites[9] and Philip Bejon[10]



# Résultats:

1054 participants randomisés (527 / bras)
Endpoint atteint pour 1015 (96,30%)
Échecs = 141/1015 (13,89%):
- 74/506 (14,62%) IV
- 67/509 (13,16%) PO

Analyse en ITT : risque d'échec imputé à la différence IV/PO = −1.38% (90% CI: −4.94, 2.19), critère de non-infériorité atteint (95%CI <7.5%).

Li HK *et al.* NEJM 2019

Résultats:

- Tolérance :

= NS (excepté les complications liées au cathéter)

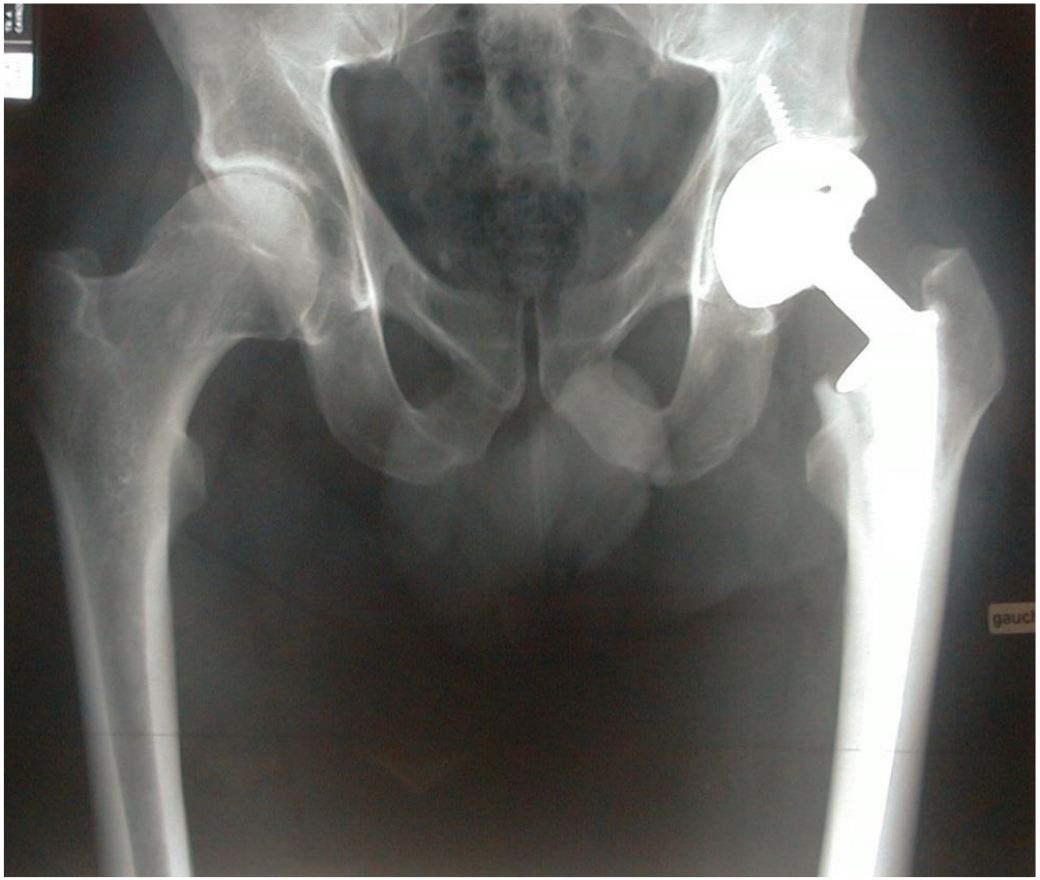
- Coûts :

- PO vs IV = économie de £2.700 /patient/an

Li HK *et al.* NEJM 2019

# Cas clinique

- Henri, 68 ans
- Diabète type 2 depuis 10 ans
- Insuffisance rénale modérée sous IEC
- Primo-implantation PTH gauche pour arthrose il y a 25 jours



**Température = 38°1 C**
**CRP = 50mg/L ; VS 1ère h= 70mm; leucocytes = 11 G/L**
**Radiographie normale; a mal à la hanche opérée depuis l'intervention avec majoration depuis ces deux derniers jours**
**Aucun autre signe d'appel**

- Le diagnostic d’infection de la prothèse est-il établi à ce stade?

# MSIS Workgroup standard definition for PJI

| Major criteria (at least one of the following) | Decision |
|---|---|
| Two positive growth of the same organism using standard culture methods | Infected |
| Sinus tract with evidence of communication to the joint or visualization of the prosthesis | |

| Minor Criteria | Threshold | | Score | Decision |
|---|---|---|---|---|
| | Acute[€] | Chronic | | |
| Serum CRP (mg/L) | 100 | 10 | 2 | Combined preoperative and postoperative score:<br>≥6 Infected<br>3-5 Inconclusive*<br><3 Not Infected |
| *or* | | | | |
| D-Dimer (ug/L) | Unknown | 860 | | |
| Elevated Serum ESR (mm/hr) | No role | 30 | 1 | |
| Elevated Synovial WBC (cells/µL) | 10,000 | 3,000 | 3 | |
| *or* | | | | |
| Leukocyte Esterase | ++ | ++ | | |
| *or* | | | | |
| Positive Alpha-defensin (signal/cutoff) | 1.0 | 1.0 | | |
| Elevated Synovial PMN (%) | 90 | 70 | 2 | |
| Single Positive Culture | | | 2 | |
| Positive Histology | | | 3 | |
| Positive Intraoperative Purulence[¥] | | | 3 | |

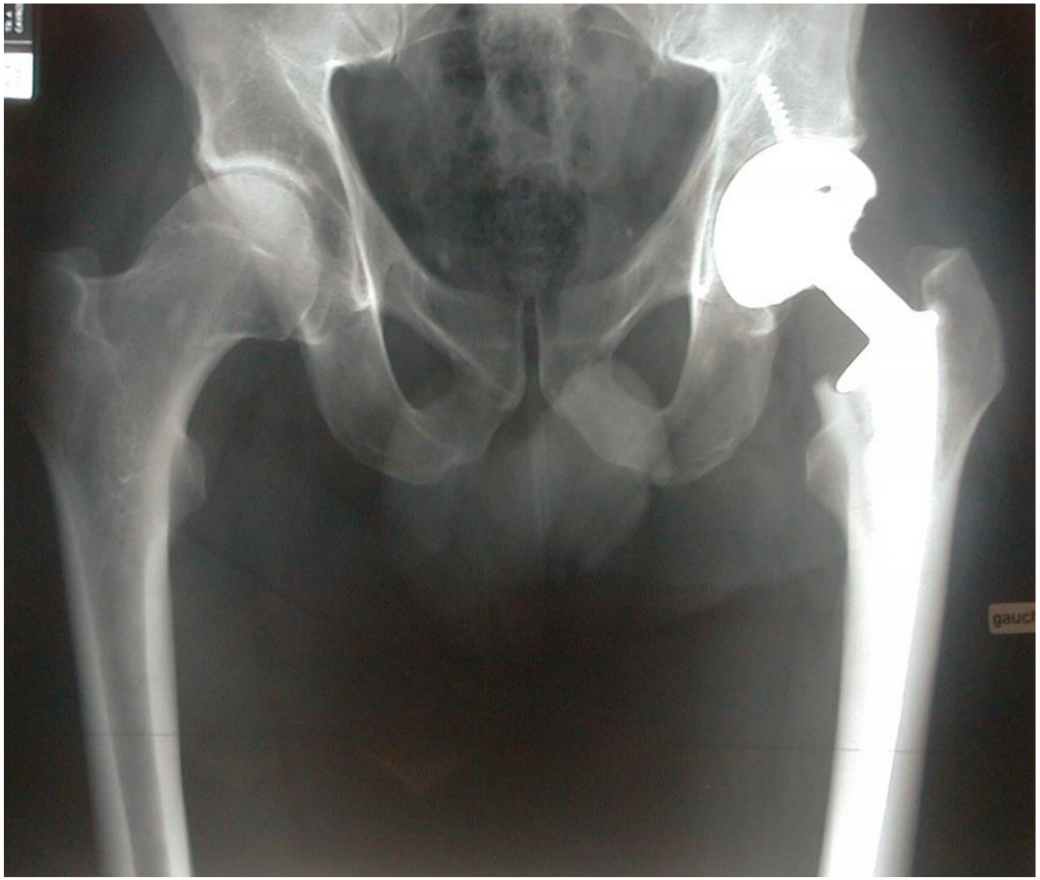
Shohat M *et al.* J Arthroplasty 2018

# Généralités

- Classification utilisée: classification de Tsukayama : concerne les prothèses infectées de hanche et de genou et distingue quatre modes de présentation clinique :
  - **l'infection postopératoire précoce**, moins **d'un mois** après l'intervention
  - **l'infection chronique**, retardée se manifeste plus d'un mois après l'intervention ;
  - **l'infection aiguë hématogène**, en général tardive, dans un contexte bactériémique ;
  - **l'infection méconnue**, révélée par la positivité des prélèvements bactériologiques peropératoires lors de la reprise d'une prothèse descellée considérée comme aseptique.

# Cas clinique

- Henri, 68 ans
- Diabète type 2 depuis 10 ans
- Insuffisance rénale modérée sous IEC
- Primo-implantation PTH gauche pour arthrose il y a 25 jours



**Température = 38°1 C**
**CRP = 50mg/L ; VS 1ère h= 70mm; leucocytes = 11 G/L**
**Radiographie normale; a mal à la hanche opérée depuis l'intervention avec majoration depuis ces deux derniers jours**
**Aucun autre signe d'appel**

# QUIZ

## A ce stade, que proposez-vous à Mr Henri?

A. contrôle dans une semaine
B. antibiothérapie probabiliste en raison de la fièvre
C. ponction articulaire
D. ECBU
E. hémocultures

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

# Prothèse de hanche ou de genou : diagnostic et prise en charge de l'infection dans le mois suivant l'implantation

Méthode Recommandation pour la pratique clinique

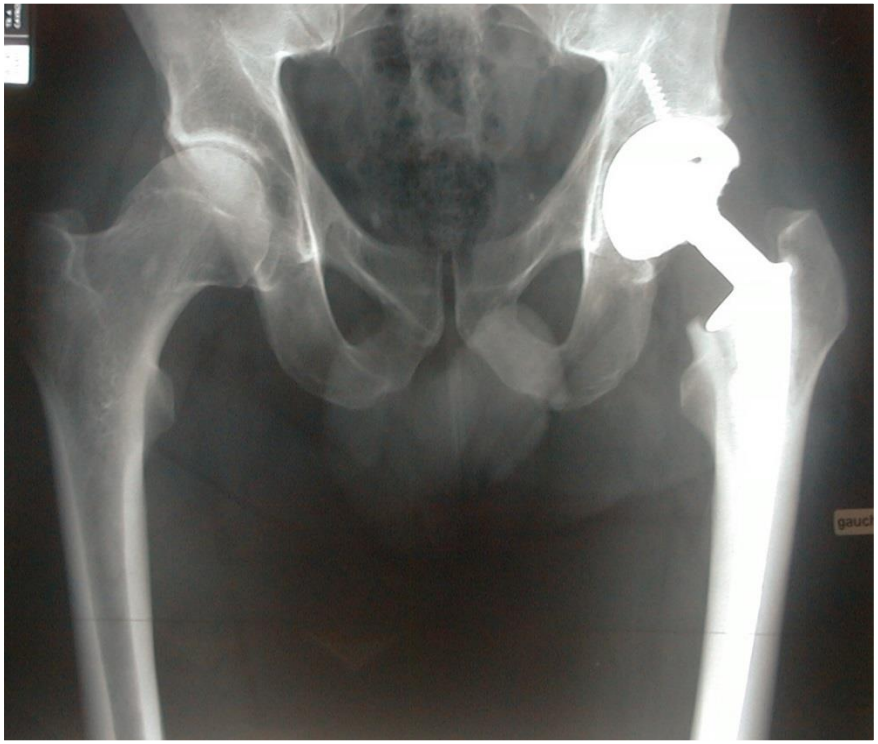
**À ce stade :**

- Scintigraphie (aux leucocytes marqués) ?
- Antibiotiques ?
- Attendre ?

**À ce stade :**

- Scintigraphie (aux leucocytes marqués) ? **NON!!!**
- Antibiotiques ? **NON!!!**
- Attendre ? **NON!!!**

- Henri, 68 ans
- Diabète type 2 depuis 10 ans
- Primo-implantation PTH gauche pour arthrose il y a 25 jours



- Ponction articulaire: 20.000 leucocytes /mm3; 80% PNN
- « pas de germe au direct »; culture : *S. aureus* multisensible (J2)

# Données épidémiologiques infections de prothèses ostéo-articulaires (IPOAs)

Nombre de POAs posées/an/France en 2012

- PTH : 135 365 dont 13% de reprise (2018 : 140.000)
- PTG : 85 599 (en forte progression) (2018 : 150.000)

Calcul/RAISIN

- Pour 40 294 intervention: taux = 0,7% (mais évalué à J30)

Calcul/PMSI

- 200 000 PT/an (HAS 2012)
- 3 000 IPOA/an (PMSI 2008) soit 1,5% tout confondu

Pas de données de registre, pas d'estimation globale…

L. Grammatico-Guillon

# Microbiologie des ipoas

| Infection | % of patients with prosthetic joint infection | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Hip and knee | | | | | |
| | All time periods[a] | Early infection[b] | Hip[c] | Knee[c] | Shoulder[d] | Elbow[e] |
| *Staphylococcus aureus* | 27 | 38 | 13 | 23 | 18 | 42 |
| Coagulase-negative *Staphylococcus* | 27 | 22 | 30 | 23 | 41 | 41 |
| *Streptococcus* species | 8 | 4 | 6 | 6 | 4 | 4 |
| *Enterococcus* species | 3 | 10 | 2 | 2 | 3 | 0 |
| Aerobic Gram-negative bacilli | 9 | 24 | 7 | 5 | 10 | 7 |
| Anaerobic bacteria | 4 | 3 | 9 | 5 | | |
| *Propionibacterium acnes* | | | | | 24 | 1 |
| Other anaerobes | | | | | 3 | 0 |
| Culture negative | 14 | 10 | 7 | 11 | 15 | 5 |
| Polymicrobial | 15 | 31 | 14 | 12 | 16 | 3 |
| Other | 3 | | | | | |

Tandy A, Patel R Clin Microb Rev 2014

# Microbiologie des IPOA précoces*

| Microorganismes | Frequence |
|---|---|
| staphylocoques à coagulase-négative (*S. epidermidis* +++) | 30% |
| *Staphylococcus aureus* (SARM++) | 20% |
| Streptocoques et entérocoques | 10% |
| bacilles à Gram-négatif (*Escherichia coli*, …) | 10% |
| Anaérobies (e.g. *Propionibacterium acnes*) | 5-10% |
| Infections polymicrobiennes | 10-20% |
| Agent fongiques (*Candida albicans*, …) | 1-3% |
| Culture négative | 10-20% |

* < 3 mois post-op

Zimmerli W, Sendi P. Orthopaedic implant asssociated infections. In: Mandell GL, Bennett JE. Dolin R, eds. Philadelphia: Elsevier. 2014: in press. Principles and practice of infectious diseases

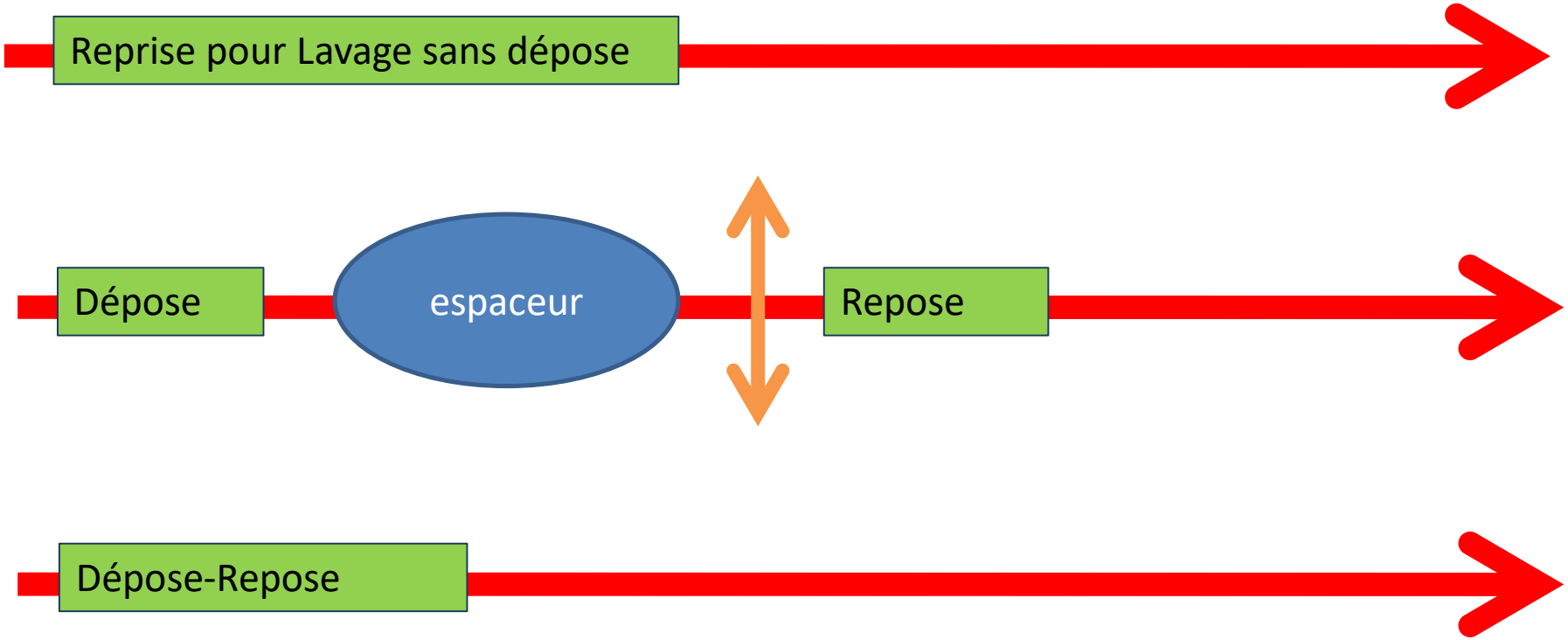
# Microbiologie des IPOA tardives*

| Microorganismes | Frequence |
|---|---|
| staphylocoques à coagulase-négative (*S. epidermidis SERM* +++ ) | 30% |
| *Staphylococcus aureus* (SARM++) | 20% |
| Streptocoques et entérocoques | 10% |
| bacilles à Gram-négatif (*Escherichia coli*, …) | 10% |
| Anaérobies (e.g. *Cuti*(*Propioni*)*bacterium acnes*) | 5-10% |
| Infections polymicrobiennes | 10-20% |
| Agent fongiques (*Candida albicans*, …) | 1-3% |
| Culture négative | 10-20% |

* > 24 mois post-op

Zimmerli W, Sendi P. Orthopaedic implant asssociated infections. In: Mandell GL, Bennett JE. Dolin R, eds. Philadelphia: Elsevier. 2014: in press. Principles and practice of infectious diseases

# Intervention chirurgicale dans le contexte infectieux



# Synovectomie-lavage: jusque quand?

- **Recommandations SPILF 2009 :** infection vue très précocement (**post-opératoire jusqu'aux environs de J15**, infection secondaire récente)

- **Recommandations IDSA 2013 :** ≤ **4 semaines post-op** ou 3 semaines d'évolution des signes d'infection

- **Consensus international 2014: ≤ 3 mois après l'implantation** et durée des symptômes d'infection < 3 semaines

- **Consensus international 2018: ≤ ??? après l'implantation** et durée des symptômes d'infection < 4 semaines

# QUIZ

**Parmi les propositions suivantes concernant l'antibiothérapie intraveineuse à prescrire en attendant les résultats des prélèvements microbiologiques faits en per-opératoire, laquelle(lesquelles) est(sont) exacte(s)?**

A. amoxicilline-clavulanique
B. tazocilline-teicoplanine
C. rifampicine-vancomycine
D. vancomycine-cefotaxime
E. daptomycine-cefotaxime

# QUIZ (réponses)

**Parmi les propositions suivantes concernant l'antibiothérapie intraveineuse à prescrire en attendant les résultats des prélèvements microbiologiques faits en per-opératoire, laquelle(lesquelles) est(sont) exacte(s)?**

A. amoxicilline-clavulanique
B. tazocilline-teicoplanine
C. rifampicine-vancomycine
D. vancomycine-cefotaxime
E. **daptomycine-cefotaxime**

# Antibiothérapie probabiliste d'attente

- uréïdopénicilline/IBL et vancomycine

  ou
- céphalosporine de 3e génération et vancomycine

  ou
- carbapénème (sauf ertapénème) et vancomycine

  ou
- céphalosporine de 3e génération et fosfomycine

HAS 2014

# QUIZ

**A la suite de la synovectomie-lavage les prélèvements identifient *S. aureus* semblable à celui de la ponction articulaire.**

**Parmi les propositions suivantes concernant l'antibiothérapie à prescrire laquelle(lesquelles) est(sont) exacte(s)?**

A. amoxicilline-clavulanique (Augmentin©) 100mg/kg/j en 3 prises
B. cefotaxime (Claforan©) 100mg/kg/j en 3 prises
C. rifampicine-lévofloxacine (Rifadine©- Bactrim©)
D. aucune des propositions en A, B et C n'est valable
E. je ne sais pas

# QUIZ (réponses)

**A la suite de la synovectomie-lavage les prélèvements identifient *S. aureus* semblable à celui de la ponction articulaire.**

**Parmi les propositions suivantes concernant l'antibiothérapie à prescrire laquelle(lesquelles) est(sont) exacte(s)?**

A. amoxicilline-clavulanique (Augmentin©) 100mg/kg/j en 3 prises
B. cefotaxime (Claforan©) 100mg/kg/j en 3 prises
C. rifampicine-lévofloxacine (Rifadine©- Bactrim©)
D. **aucune des propositions en A, B et C n'est valable**
E. je ne sais pas

# Antibiothérapie curative des IPOAs

| | Traitement initial | Relais oral exclusif[1] |
|---|---|---|
| **Staphylocoques multisensibles[2]** | | |
| Poids ≤ 70 kg | Oxacilline ou cloxacilline[3] IV 1,5 g/4 h<br>**OU**<br>Cefazoline[4] 1 g/6 h IV | Ofloxacine[5,6,7] à la dose de 200 mg 2x/j<br>**ET**<br>rifampicine[5,9] 900 mg 1x/j |
| Poids > 70 kg | Oxacilline ou cloxacilline3 IV 2 g/4 h<br>**OU**<br>Cefazoline[4] 2 g/8 h IV | Ofloxacine[5,6,7] à la dose de 200 mg 3x/j<br>**ET**<br>rifampicine[5,9] 600 mg 2x/j |
| **Entérobactéries sensibles[10]** | | |
| Poids ≤ 70 kg | Cefotaxime 2 g/8 h IV<br>**OU**<br>Ceftriaxone 2 g/24 h IV | Ofloxacine[5,6] à la dose de 200 mg 2x/j<br>**OU**<br>ciprofloxacine[5] 500 mg 2x/j |
| Poids > 70 kg | Cefotaxime 9 à 12 g/j IV en 3 à 6 injections<br>**OU**<br>Ceftriaxone 1,5 à 2 g/12 h IV | Ofloxacine[5,6] à la dose de 200 mg x3/j<br>**OU**<br>ciprofloxacine[6] 750 mg 2x/j |

HAS 2014

# Antibiothérapie curative des ipoas

Durée totale d'antibiothérapie

## Recommandation 27

| | |
|---|---|
| AE | Il est recommandé de traiter entre 6 semaines et 3 mois.<br>Il n'est pas recommandé de prolonger le traitement au-delà de 3 mois. |

HAS 2014

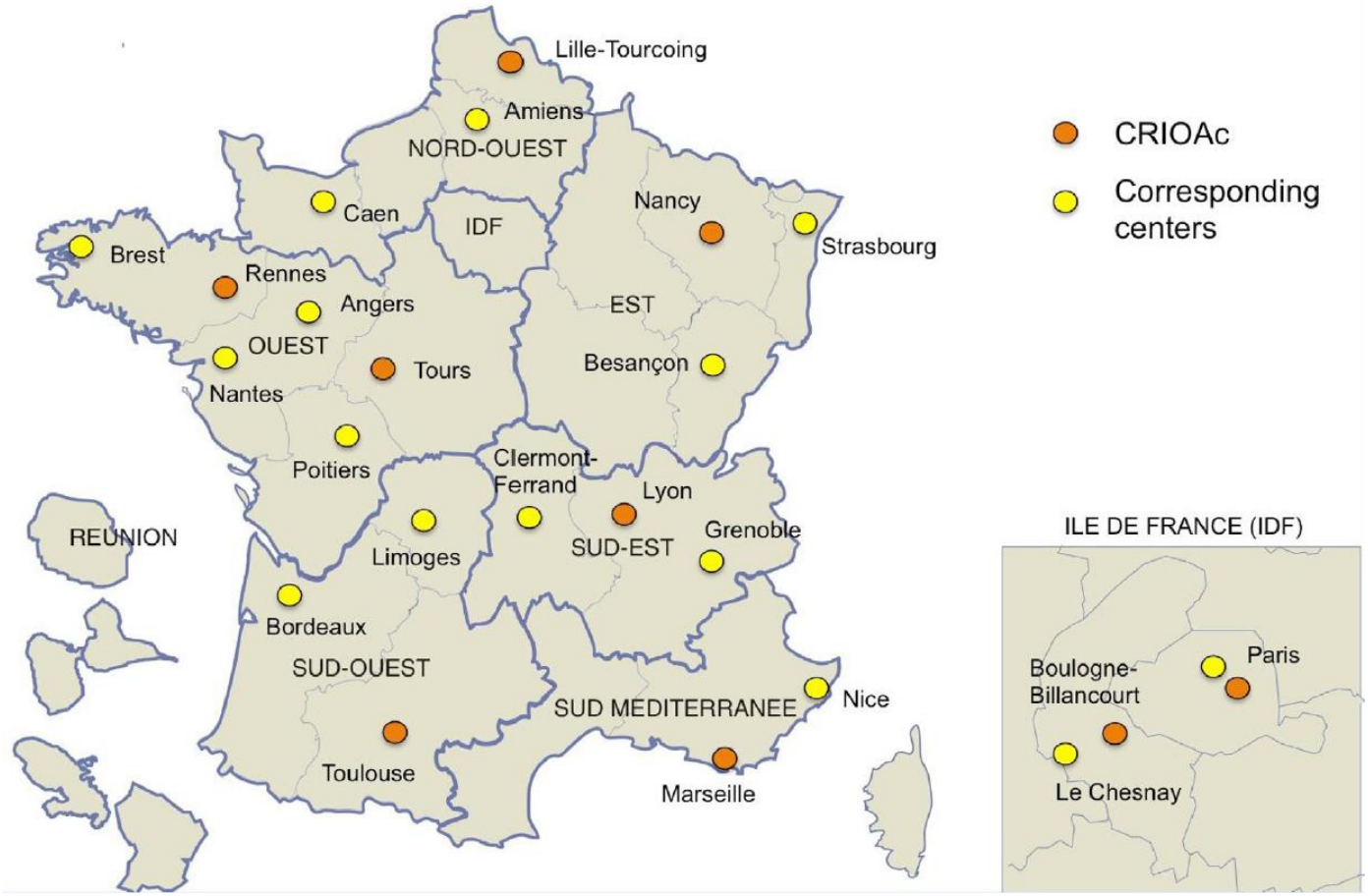
# Prise en charge thérapeutique

## 5.3- Traitement médical: ATB → avis impératif d'un infectiologue

- **Antibiothérapie adaptée** aux plvts (liquide ponction, plvt per op):
  - Durée IV: pas de consensus (5j à 6 semaines): ≥ 7j si bactériémie
  - Durée totale: 6 à 12 semaines
  - Surveiller tolérance clinique et bio (NFS, BH, IUC) et efficacité (CRP)

  - L'infectiologue doit décider si l'avis du CRIOA doit être demandé
    - Complexité microbiologique (staphylocoques R à méticilline, *E. coli* ou *K. pneumoniae* R à C3G ou FQ, *E. cloacae et E. aerogenes, P. aeruginosa*, entérocoques, anaérobies, fungique, polymicrobien, autre germe résistant)
    - Terrain (allergie/intolérance, état général, obésité…)
    - Complexité chirurgicale (greffe, recouvrement lambeau, …)

# CRIOAC


Lille-Tourcoing
Amiens
NORD-OUEST
Caen
IDF
Nancy
Strasbourg
Brest
Rennes
Angers
EST
OUEST
Tours
Besançon
Nantes
Poitiers
Clermont-Ferrand
Lyon
REUNION
Limoges
SUD-EST
Grenoble
Bordeaux
SUD-OUEST
SUD MEDITERRANEE
Nice
Toulouse
Marseille
CRIOAc
Corresponding centers
ILE DE FRANCE (IDF)
Boulogne-Billancourt
Paris
Le Chesnay

# L'ostéite du pied diabétique

- Infection osseuse par contiguïté
  - os cortical-compact puis médullaire-spongieux

- Définition ?

- Eléments évocateurs (Lispky *CID*, 2004)
  - plaie chronique malgré prise en charge correcte
  - diamètre > 20 mm
  - profondeur > 3 mm
  - contact osseux
  - orteil »saucisse »
  - VS 1ère h > 70 mm

- Confirmation par:
  - imagerie (IRMN>scintigraphies>TDM> radio std)
  - biopsie osseuse (histologie, microbiologie)

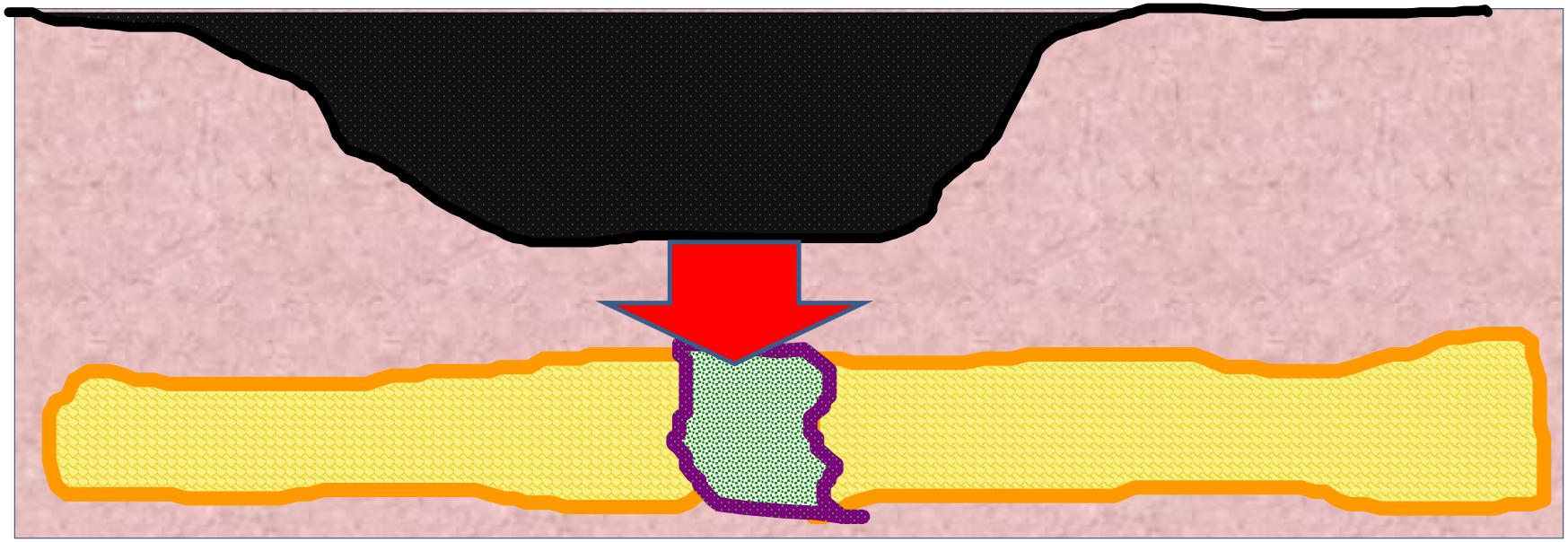
- Critères de guérison ?

# Microbiologie des ostéites du pied diabétique (OPDs)

| Variables | Present study | Senneville *et al.* [14] | Aragon-Sanchez *et al.* [11] |
|---|---|---|---|
| Number of samples | 80 | 76 | 176 |
| Number of isolates | 129 | 125 | 204 |
| Mean number of isolates per sample | 1.6 ± 1 | 1.54 | – |
| Number of culture negative samples (%) | 2 (2.5%) | 2[a] | 20 (11%) |
| Number (%) of isolates, by pathogen | | | |
| *Gram-positive* | | | |
| Staphylococci | 61 (47%) | 65 (52%) | 117 (57%) |
| *Staphylococcus aureus* | 43 (33%) | 33 (26%) | 95 (47%) |
| MRSA | 24 (19%) | 12 (10%) | 35 (17%) |
| Central nervous system | 18 (14%) | 32 (26%) | 22 (11%) |
| Streptococci | 12 (9%) | 15 (12%) | 7 (3%) |
| Enterococci | 15 (12%) | 10 (8%) | 2 (1%) |
| Corynebacteriae | 5 (4%) | 3 (2%) | – |
| *Gram-negative bacilli* | 26 (20%) | 23 (18%) | 59 (29%) |
| *Pseudomonas aeruginosa* | 10 (8%) | 3 (2%) | 18 (9%) |
| *Anaerobes* | 5 (4%) | 6 (5%) | – |

Lesens O *et al.* CMI 2012

# Ostéite du pied diabétique



# Identification of bone pathogens

| Authors | N° pts | Methods | % concordance |
|---|---|---|---|

| Isolates | No. of cultures | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Total | Per-wound biopsy (PWB) | Transcutaneous biopsy (TCB) | Both | Correlation[a] (%) | Correlation[a] only in cases of positive TCB cultures (%) |
| *Staphylococcus aureus* | 27 | 8 | 0 | 19 | 70.4 | 79.2 |
| CNS | 22 | 8 | 7 | 7 | 31.8 | 43.8 |
| Enterococci | 10 | 3 | 1 | 6 | 60 | 66.7 |
| Streptococci | 16 | 7 | 1 | 8 | 50 | 57.1 |
| Corynebacteria | 18 | 7 | 1 | 10 | 55.6 | 71.4 |
| Gram-negative bacilli | 27 | 11 | 8 | 8 | 29.6 | 36.4 |
| Anaerobes | 2 | 1 | 0 | 1 | 50 | 50 |
| Total | 122 | 45 | 18 | 59 | 48.4 | 58.4 |

Coutinel, 2019 | 55 | Per wound / transcutaneous biopsy | 58

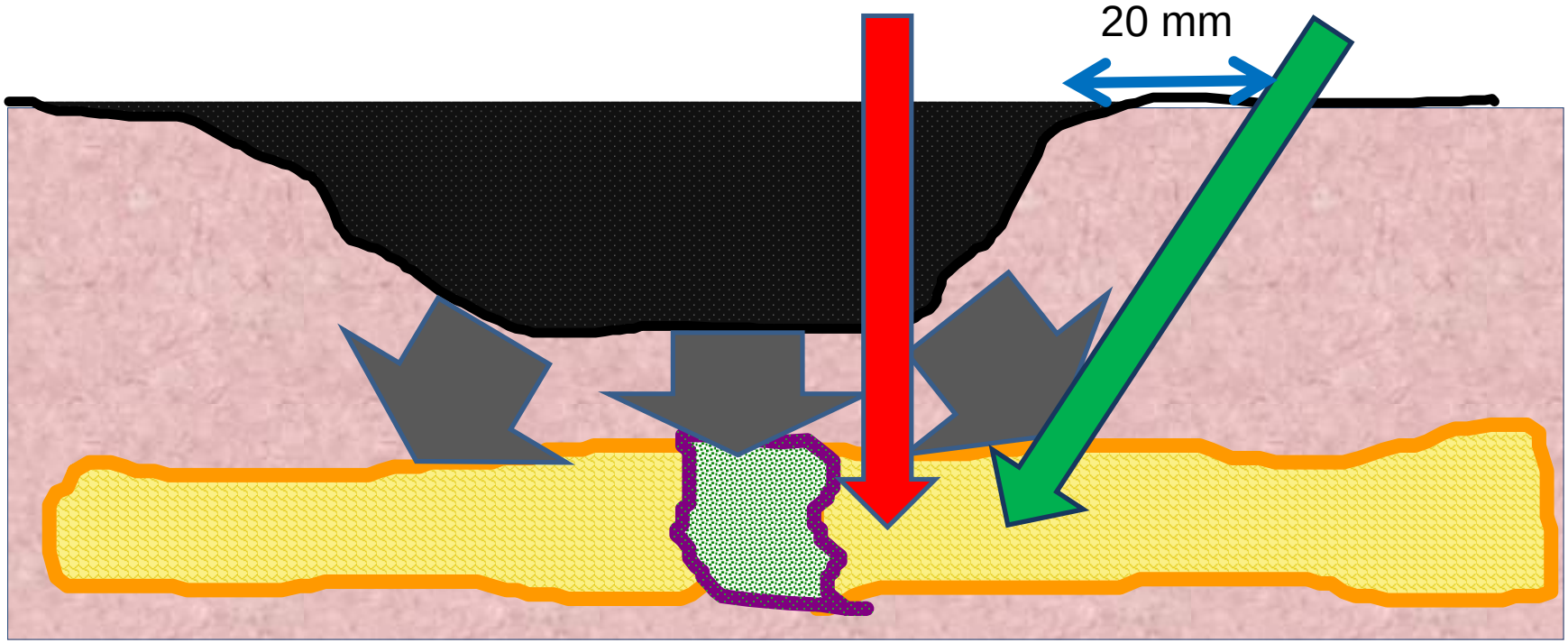
*: at least one similar organism isolated from both procedures

# Faut-il faire une biopsie osseuse en cas de suspicion d'ostéite du pied diabétique?

1. Est la méthode de référence pour le diagnostic bactériologique d'ostéite.
2. Elle est encore plus justifiée en cas d'échec d'une première antibiothérapie et doit être réalisée après une fenêtre thérapeutique de 15 jours.
3. Une analyse histologique peut être demandée. Elle est l'examen clé du diagnostic pour certains auteurs. Toutefois, la place de cette analyse histopathologique reste discutée.

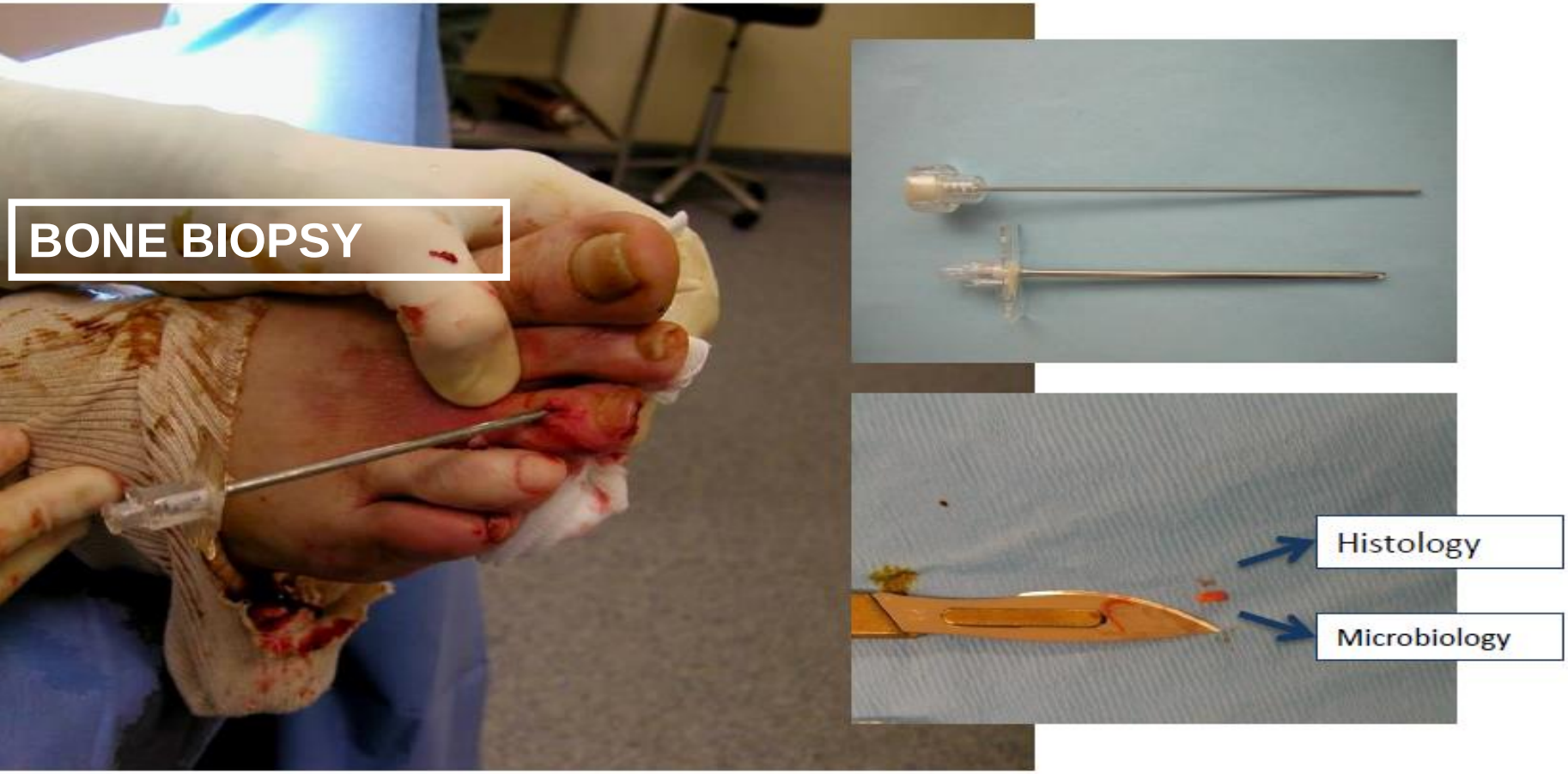
SPILF 2007

# Transcutaneous bone biopsy




Senneville E *et al.* Clin Infect Dis 2006

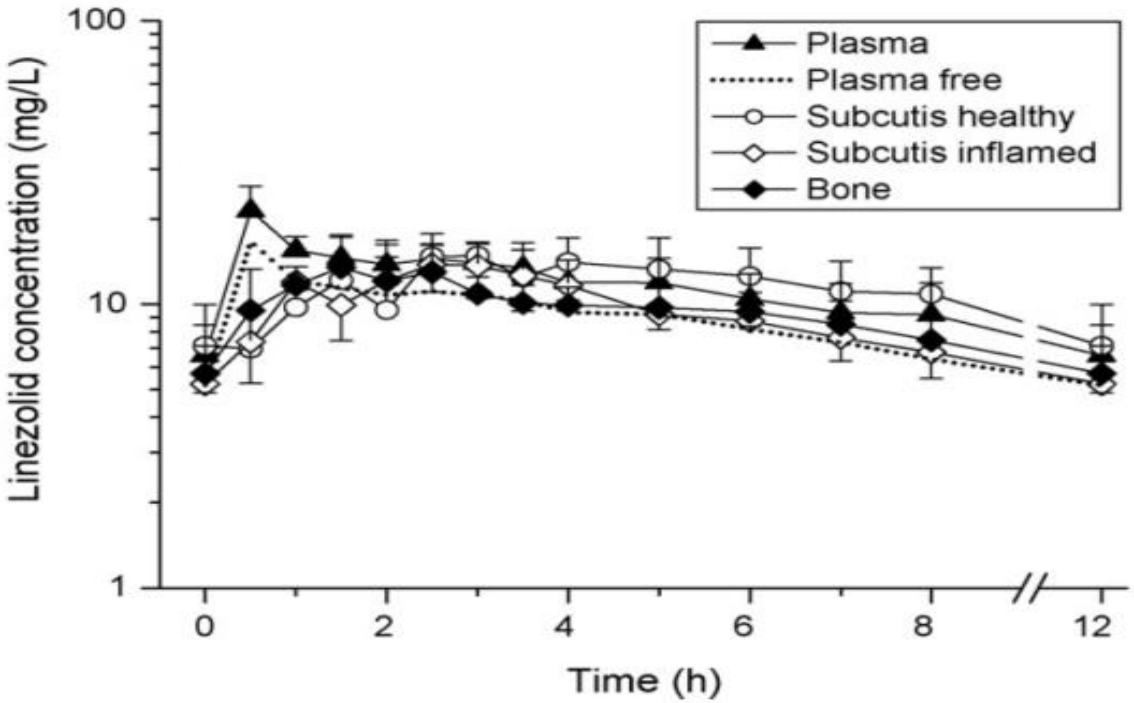
# BONE BIOPSY




With courtesy of Dr Eric Beltrand - Orthopedic Surgery Unit Dron Hospital of Tourcoing France

# Antibiotic concentrations in DFO

- Fosfomycin (1)
- Daptomycin (2)
- Linezolid (3)




1) Schintler V *et al.* J Antimicrob Chemother, 2009; 2) Traunmüller F et al. J Antimicrob Chemother, 2010; 3) Traunmüller F et al. Int J Antimicrob

# Points clés

- **Infection d'une prothèse dans le mois suivant la pose =**
  - urgence médico-chirurgicale
  - prise en charge multi-disciplinaire : chirurgien orthopédiste, infectiologue, microbiologiste, anesthésiste
- En cas de signes cliniques évocateurs ou doute : **Ponction articulaire** en conditions d'asepsie
- **« L'antibiothérapie est du ressort de l'infectiologue »**
- **Positionnement du rôle des CRIOA et centres correspondants**

What do you mean "left leg"?