Antibiothérapie suppressive dans les Infections de Prothèses Ostéo-Articulaires (IPA)

Dr Maxime Pradier, Assistant
Service Universitaire des Maladies Infectieuses et du Voyageur (SUMIV)
Hôpital Gustave Dron, Tourcoing

Centre Hospitalier de Tourcoing

Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille

g4 CRIOAC

Généralités

- Prothèses articulaires en France : **en constante augmentation**
  - 2012 : 135 365 PTH et 85569 PTG
  - 2500 IPA par an
- Entre 1 et 2 % infection per-opératoire

→ **Augmentation du nombre d'IPA**

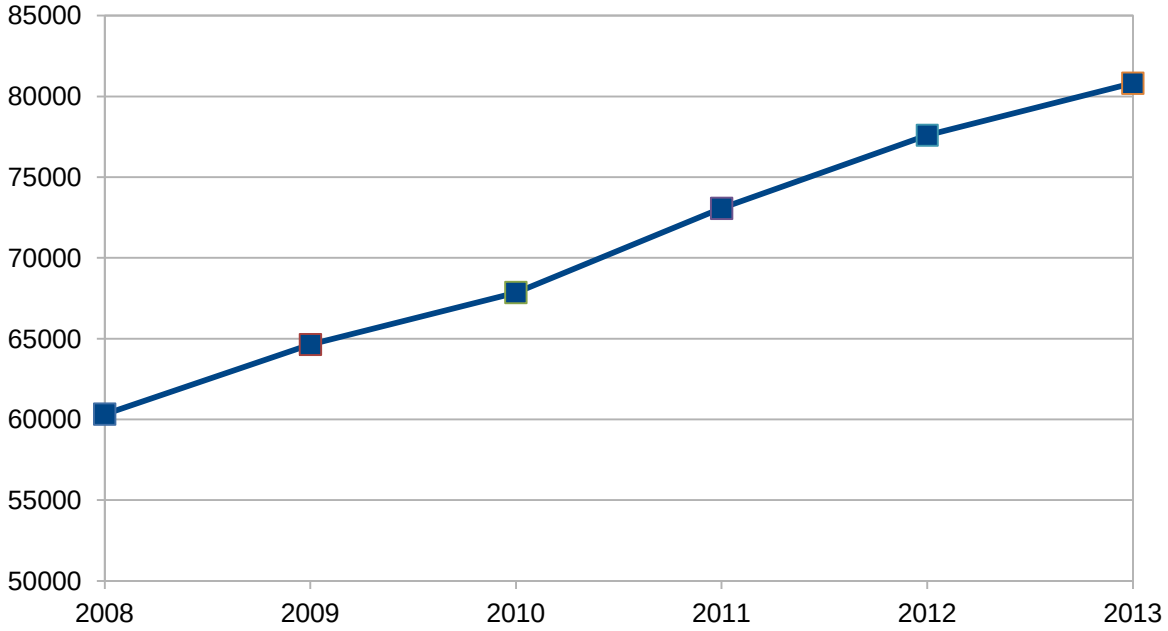


Figure 1. Nombre de PTG posées en France entre 2008 et 2013

Généralités

- **Microbiologie** :
  - Majoritairement : staphylocoque (60%)
- **Prise en charge standard : codifiée**
  - *Chirurgicale*
    - Maintien de prothèse (infection <1mois) Débridement / lavage (DAIR)
    - Changement de prothèse 1 ou 2 temps
  - *Médicale*
    - ATB curative 6 à 12 semaines
    - Active biofilm / bonne diffusion
- **Objectif : rémission**
  - **Patient asymptomatique avec prothèse fonctionnelle**

Situation idéale

Généralités

Situation non idéale = <u>changement implant impossible</u>

Comorbidités / AG impossible
Type de prothèse / matériel (mégaprothèses etc…)
Refus patient, etc…

Autre : antibiothérapie curative sub-optimale

→ **impossibilité de stériliser la prothèse (biofilm+++)**

QUELLE PRISE EN CHARGE ?

Antibiothérapie suppressive : définition

- Pas de <u>définition consensuelle</u>
- Traitement anti-microbien prescrit à durée prolongée (voire à vie)
- Chez un patient infecté, documenté (ou suspicion haute+++)
- Chez un patient qui nécessiterait une ablation du matériel infecté, mais geste non réalisé/réalisable

OBJECTIFS

Eviter chirurgie trop invasive

≠ antibiothérapie "palliative"

asymptomatique

Données de la littérature

One hundred and twelve infected arthroplasties treated with 'DAIR' (debridement, antibiotics and implant retention): antibiotic duration and outcome

I. Byren[1,2*†], P. Bejon[1,2†], B. L. Atkins[1–3], B. Angus[2], S. Masters[1], P. McLardy-Smith[1], R. Gundle[1] and A. Berendt[1]

JAC

- 112 patients
- Agés, nombreuses comorbidités
- IPA + lavage
  - Prothèses posées < 3 mois chez 69% des patients
- Durée AB = 1,5 ans
- 18% d'échecs seulement
- Facteurs associés à l'échec : staph doré, ATCDs révision, arthroscopie

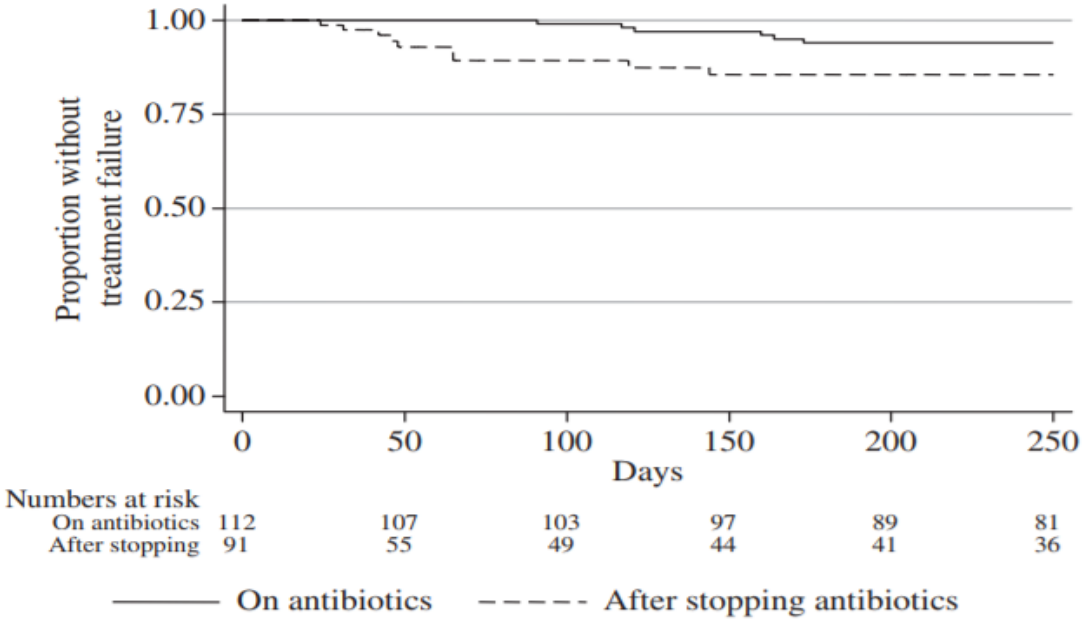


Figure 3. Kaplan–Meier plot of time to treatment failure for patients on oral antibiotics (HR=1) and patients stopping oral antibiotics (where day of stopping is day 0, HR=4.3, 95% CI 1.4–12.8, P=0.01).

Données de la littérature

One hundred and twelve infected arthroplasties treated with 'DAIR' (debridement, antibiotics and implant retention): antibiotic duration and outcome

JAC

I. Byren[1,2*†], P. Bejon[1,2†], B. L. Atkins[1–3], B. Angus[2], S. Masters[1], P. McLardy-Smith[1], R. Gundle[1] and A. Berendt[1]

- Intérêt de traiter à vie ?
- LIMITES
  - Indications AS ?
  - Différences de traitement
  - Patients hétérogènes

Auteurs	Design de l'étude	Effectif suppressif	ATB curative	Durée moyenne ATB suppressive	Chirurgie	Suppressif : molécule utilisée / effets indésirables	succès	Définition succès	Définition échec de traitement suppressif
Johnson, JBJS 1986	Rétrospectif 471 PTG	N=25	Durée NC Absence Rifampicine	15.6 mois (1.2-58.8)	Hétérogène (DAIR / remplacement) 18/25	NR	8%	Clinique Peu de détails	Clinique Peu de détails
Goulet JA 1988	Rétrospectif 1972-1982 PTH	N=19	Durée NC Absence Rifampicine	Si arrêt : 31 mois (0.5-104) Si maintien : 50 mois (3-120)	Hétérogène DAIR pour 11/19	NR	47%	Clinico-radiologique Suivi moyen : 49.2 mois	Clinico-radiologique Peu de détails
Tsukayama Orthopedics 1991	Rétrospectif 1986-1989	N=13	4-6 sem IV Absence Rifampicine	7-48 mois	DAIR	Hétérogène / 38% EI amenant à changer le ttt	23%	NC Suivi : 38 mois	NC
Brandt CID 1997	Rétrospectif 1980-1991	N=18	28j IV Absence Rifampicine	NR	DAIR	NC / Aucun	39%	Clinique Suivi médian = 78 mois (1.8-435)	Clinico-biologique ET Infection par la <u>même</u> souche
Segreti CID 1998	Rétrospectif 1986-1992	N=18	NR	NR	DAIR	Hétérogène (dont bétalactamines, rifampicine…) /22 % Diarrhée à CD (pas arrêt)	83%	Clinique (prothèse fonctionnelle, absence d'inflammation) Suivi moyen 5 ans	Clinique

Rao CORR 2003	**Prospectif obversationnel 1995-2001**	**N=36**	**IV avec rifampicine**	**> 6 mois**	**DAIR**	**Hétérogène / 8% d'EI**	**86%**	**Clinico-radiologique Suivi = 5 ans**	**clinique**
Pavoni CMI 2004	Rétrospectif 1995-2003	N=34	IV 6 semaines Rifampicine	> 6 mois	Hétérogène (14/34 DAIR)	Hétérogène / pas d'arrêt pour EI	91%	Clinique Suivi 9-57 mois	clinique
Marculescu CID 2006	Rétrospectif 1995-1999	N=88	28j IV Absence Rifampicine	5-2673 jours (médiane à 541 jours)	DAIR	Hétérogène / NR	52%	Clinic-biologique Suivi = 700 jours (1-2779)	Clinico-biologique, quelque-soit le germe
Koeppe IDCP 2008	Rétrospectif	N=12	IV/PO moyenne 48 jours Rifampicine	NR	NR	NR	83%	Clinique Suivi = 28 mois (4-48)	NR
Byren JAC 2009	Rétrospectif 1998-2003	N=112	IV 6 semaines	> 12 mois (moyenne = 18 mois)	DAIR	Hétérogène / NR	82%	Clinico-radiologique Suivi moyen : 2,3 ans	clinique
El Helou EJCMID 2010	IPA SA et SCN 3 cohortes : -1 prospective P (n=14) -2 rétrospective R1 (n=31) et R2 (n=56)	P : n=13 R1 : n=24 R2 : n=34	P : 3/6 mois dont 4 sem IV avec rifam R1 : 4 sem IV avec rifam R2 : 4 sem IV sans rifam	P : 192 jours (140-306) R1 : 183 jours (3-323) R2 : 322 jours (6-365)	DAIR	Hétérogène / P=14% R1=29% R2=16%	P=13/14 (93%) R1=21/31 (68%) R2 = 35/56 (63%)	Suivi à un an : clinique, radiologique, bactériologique	Suivi à un an : clinique, radiologique, bactériologique
Prendki IJID	Rétrospectif 2004 – 2008	N=38	59 jours (15-90) Rifampicine	> 6 mois	Hétérogène, chirurgie pour seulement 9/38	Hétérogène / 10,5%	60%	Clinico-biologique	clinique

Siqueira JBJS 2015	Rétrospectif 1996-2010 92 patients avec AS matches avec 276 patients sans AS (propension, ratio 1:3)	N=92	Groupe AS : -pas rifam -FQ si BGN (2/3 patients)	> 6 mois	DAIR : n=54 2T : n=21	Hétérogène / NR	68.5%	Clinique Suivi médian : 69.1 mois (2.2– 168.3)	clinique
Pradier IJAA 2017	Rétrospectif 2006-2014 IPA staph aureus	N = 39	Rifam staph FQ BGN	675 jours	DAIR 85%	Cyclines 15%	74.4%	2,7 ans	clinique
Prendki EJCMID 2017	Rétrospectif 2009-2014 >75 ans Rétention prothèse	N = 136	hétérogène		DAIR 58% IV curatif = 70%	Hétérogène (Amox / bactrim / oflo etc..)	61%	inconnu	clinique

Données de la littérature

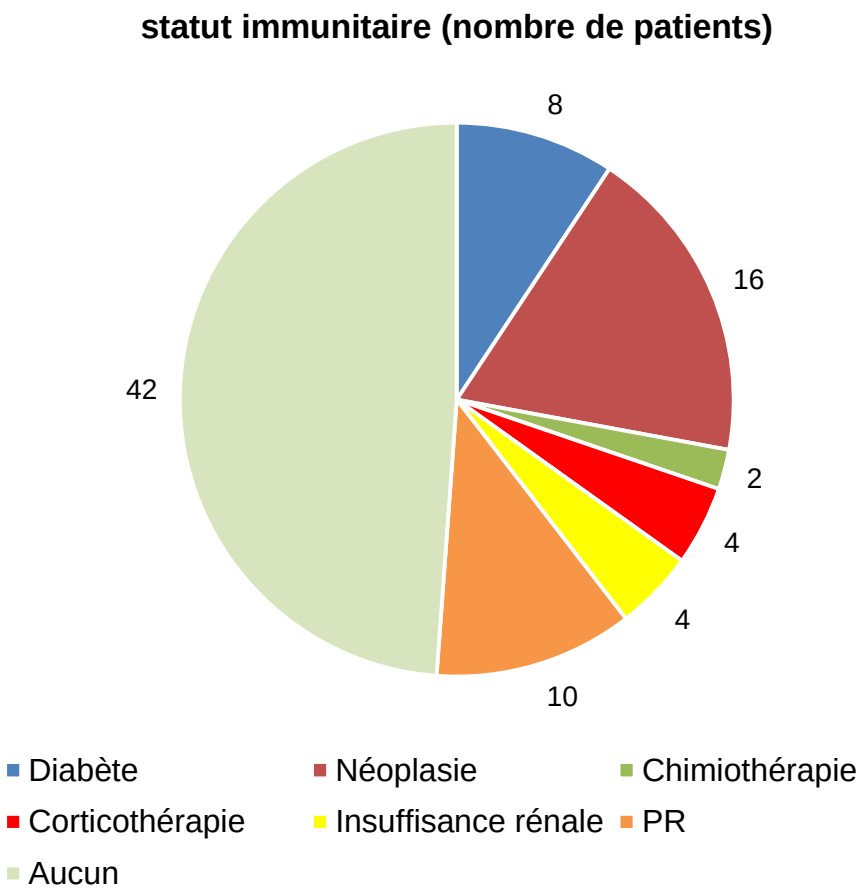
- **Hétérogénéité des séries +++**
  - Population cible
  - Traitement chirurgical
  - Antibiothérapie curative
  - Indications de l'AS
  - Durée de l'AS
  - Objectifs ?

Données de la littérature

Pradier M *et al*. Infect 2017

Etude rétrospective janvier 2006 – juin 2014 des patients issus du CRIOAC Nord-Ouest (CHRU Lille / CH Tourcoing)

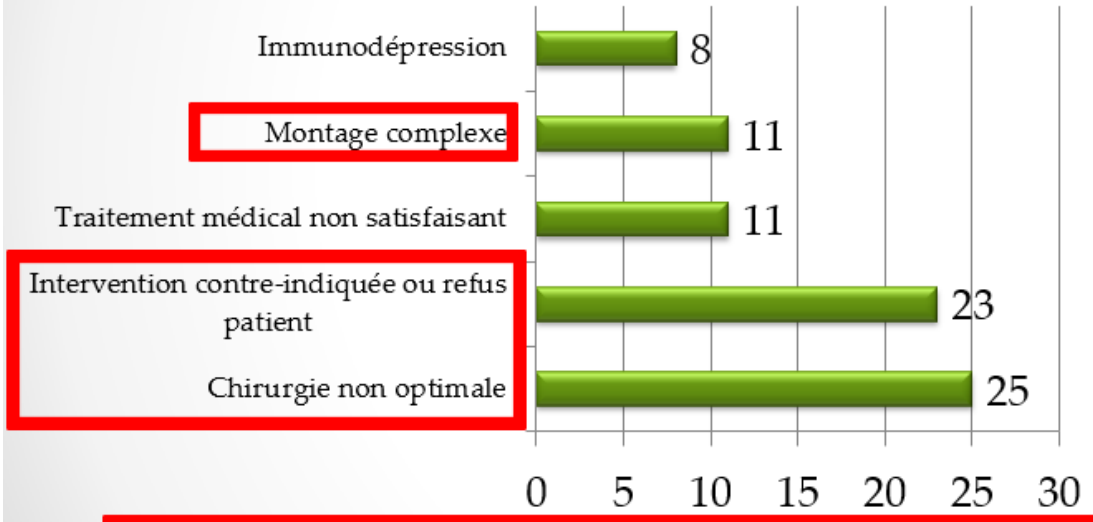
Critères d'inclusion
Patient majeur
Infection de prothèse articulaire (hanche, genou, coude, épaule)
Documentée microbiologiquement
Traitement curatif préalable chirurgical + médical
Traitement suppressif par cyclines orales
Suivi >6 mois **en l'absence d'échec**

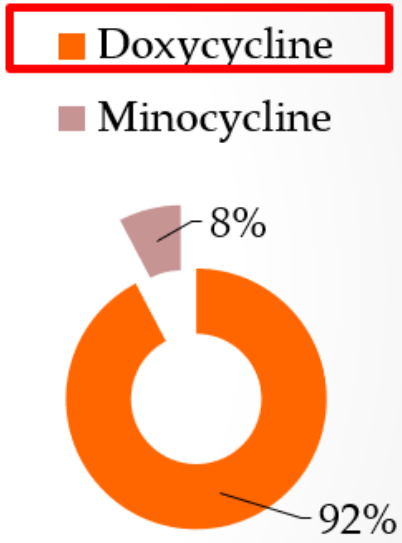


Données de la littérature

Pradier M *et al*. Infect 2017

Indications de traitement suppressif :





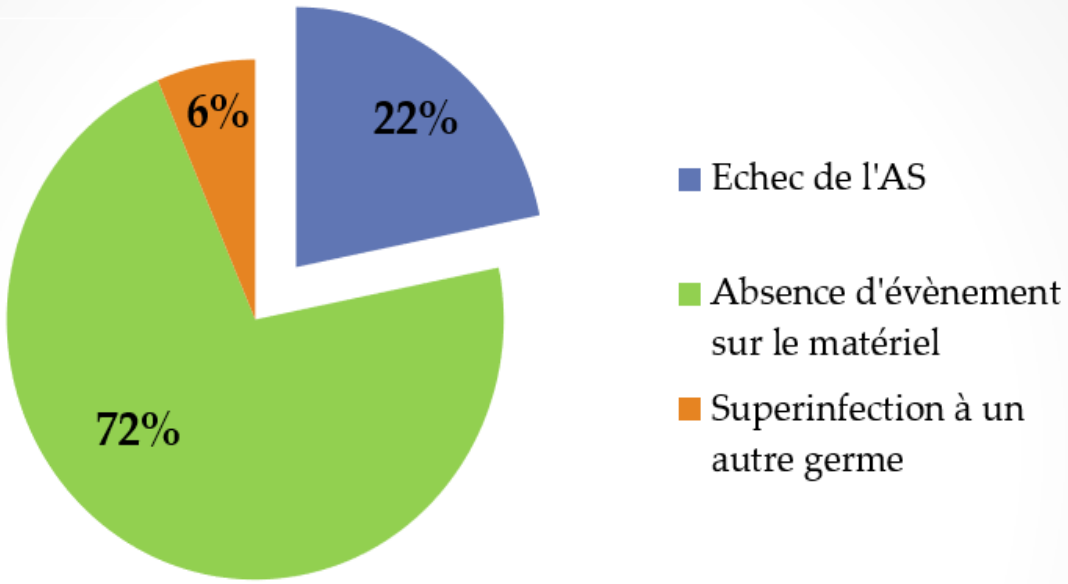
-75% d'indications d'origine chirurgicale ou anesthésique

-Doxycycline: 200 mg/j en Monodose pour 82% des patients (si intolérance mineure, 100 mg x 2/j)

-Minocycline si pathogène résistant doxycycline. Posologie 100mg x 2 / jour

Données de la littérature

Pradier M *et al*. Infect 2017



Suivi moyen :

- Patients « sans évènements » : **1020 ± 597** jours
- Patients « avec évènement » : **464 ± 396** jours

- 78 patients inclus
- Âge moyen = **64 ans**
- **76% de *Staphylococcus* spp.**

- **ES :** 18 % dont 8% responsables d'arrêt de traitement

Table 3. Common Antimicrobials Used for Chronic Oral Antimicrobial Suppression (B-III Unless Otherwise Stated in Text)[a,b]

Microorganism	Preferred Treatment	Alternative Treatment
Staphylococci, oxacillin-susceptible	Cephalexin 500 mg PO tid or qid or Cefadroxil 500 mg PO bid	Dicloxacillin 500 mg PO tid or qid Clindamycin 300 mg PO qid Amoxicillin-clavulanate 500 mg PO tid
Staphylococci, oxacillin-resistant	Cotrimoxazole 1 DS tab PO bid Minocycline or doxycycline100 mg PO bid	
β-hemolytic streptococci	Penicillin V 500 mg PO bid to qid or Amoxicillin 500 mg PO tid	Cephalexin 500 mg PO tid or qid
Enterococcus spp, penicillin susceptible	Penicillin V 500 mg PO bid to qid or Amoxicillin 500 mg PO tid	
Pseudomonas aeruginosa	Ciprofloxacin 250–500 mg PO bid	
Enterobacteriaceae	Cotrimoxazole 1 DS tab PO bid	β-lactam oral therapy based on in vitro susceptibilities
Propionibacterium spp	Penicillin V 500 mg PO bid to qid or Amoxicillin 500 mg PO tid	Cephalexin 500 mg PO tid or qid Minocycline or doxycycline 100 mg PO bid

Abbreviations: bid, twice daily; DS, double strength; PO, per oral; qid, 4 times daily; tid, 3 times daily.

[a] Antimicrobial dosage needs to be adjusted based on patients' renal and hepatic function. Antimicrobials should be chosen based on in vitro susceptibility as well as patient drug allergies, intolerances, and potential drug interactions or contraindications to a specific antimicrobial.

[b] Clinical and laboratory monitoring for efficacy and safety should occur based on the clinical judgment of the clinician caring for the patient. The possibility of prolonged QTc interval and tendinopathy should be discussed and monitored when using fluoroquinolones. The possibility of *Clostridium difficile* colitis should also be discussed when using any antimicrobial.

Antibiothérapie suppressive : propositions

- **Indications**
  - Après traitement curatif imparfait (chirurgie)
  - Aucune indication si fistulisation et/ou aucun traitement curatif (traitement à visée palliative)
- **Molécules à utiliser**
  - Préférence pour les **tétracyclines** (biodisponibilité, diffusion, spectre etc…)
- **Durée**
  - au moins 2 ans (idéal=tant que les implants infectés sont en place)

Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille

Centre Hospitalier de Tourcoing

g4 CRIOAC

Conclusion

Antibiothérapie suppressive : option raisonnable chez patients avec comorbidités ++ avec traitement sub-optimal
Rémission : entre 50 et 80% selon séries
Durée : plutôt longue
Notre position : cyclines

MERCI DE VOTRE ATTENTION !