

Comment traiter une infection ostéo-articulaire?

Pr H. Migaud, Dr E. Senneville

Clinique d'Orthopédie-Traumatologie, CHRU de Lille
Service Universitaire des Maladies Infectieuses et du Voyageur,
CH de Tourcoing

DUACAI Lille, 2010-2011

Luca Lazzarini, Benjamin A. Lipsky and Jon T. Mader

Antibiotic treatment of osteomyelitis:

what have we learned from 30 years of clinical trials?

International Journal of Infectious Diseases 2005; 9: 127-38

- “Despite three decades of research, the available literature on the treatment of osteomyelitis is inadequate to determine the best agent(s), route, or duration of antibiotic therapy.”

Infection ostéo-articulaire?

- Arthrite aiguë gonococcique, streptococcique, staphylococcique, brucellienne, chlamydienne, salmonellienne, etc...
- Arthrite aiguë post-traumatique, morsure de chien , de chat, de rat, etc...
- Arthrite chronique tuberculeuse, borrélienne, etc...
- Ostéomyélite aiguë de l'enfant, de l'adulte, des os longs, spondylodiscite, etc...
- Ostéomyélite chronique de l'enfant, de l'adulte sur os continu, discontinu, séquestré non séquestré, etc...
- Ostéite chronique, avec ou sans matériel, aiguë, chronique, post-opératoire précoce, tardive, semi-tardive, sur os solide, non solide, pied diabétique , etc...
- Infection sur prothèse articulaire, aiguë, chronique, post-opératoire précoce, tardive, semi-tardive,
- Pays développés, en développement, etc...
- Nord de la France, Sud de la France, etc...
- États-unis, Europe, etc...
- ETC, ETC, ETC...

Tentative de classification

- Atteinte articulaire pure: arthrite
- Atteinte osseuse pure: ostéite, ostéomyélite
- Atteinte ostéo-articulaire: ostéo-arthrite

- Pour les 3 sites:
 - aiguë vs. chronique (< > 1 mois d'évolution)
 - présence ou non de "matériel"

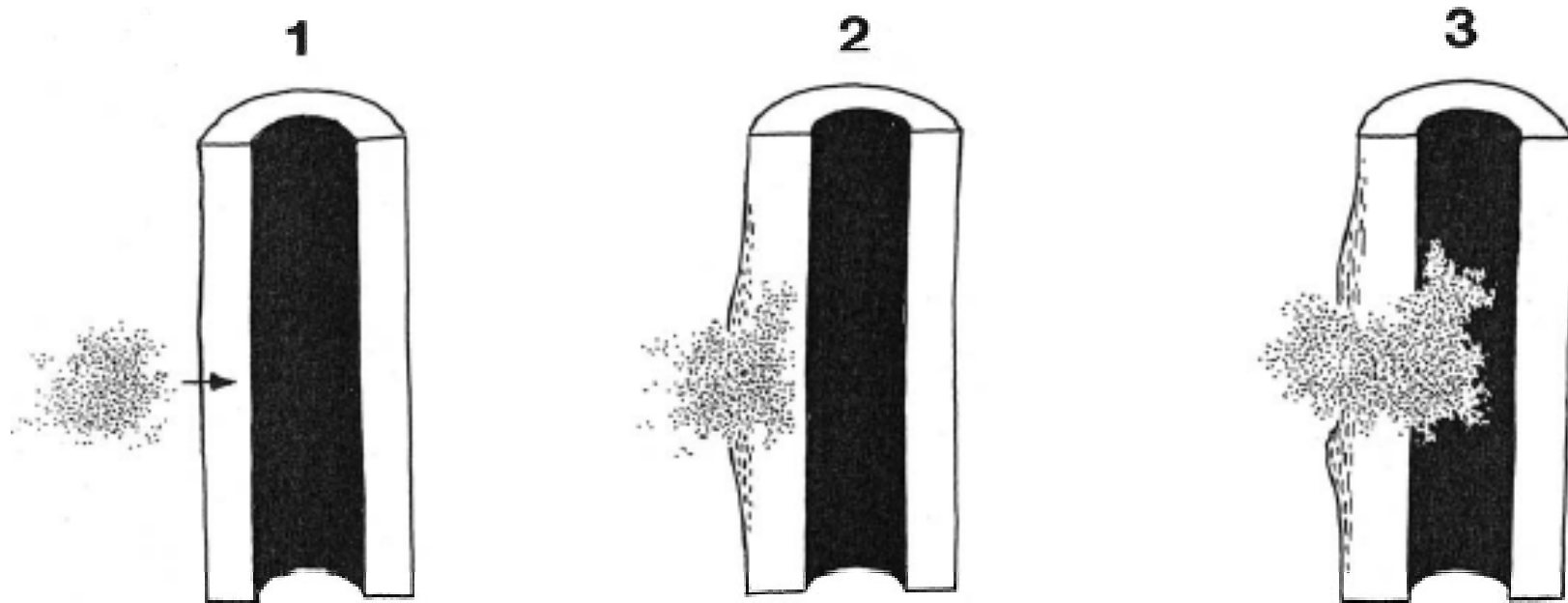
Arthrite aiguë

- Tableau souvent bruyant, fébrile et inflammatoire
- Infection à fort inoculum (pyogènes), bactéries en phase de croissance exponentielle
- Peu de problème de diffusion des ATB
- Antibiothérapie peu efficace si pas de chirurgie pour drainage (arthroscopie, arthrotomie) sauf si articulation du Mb> et petites articulations
- Peut être associé à une bactériémie qui fait la gravité du tableau (I^{aire} ou II^{aire})
- Penser à l'endocardite infectieuse lorsque les hémocultures sont positives (cocci à Gram positif)

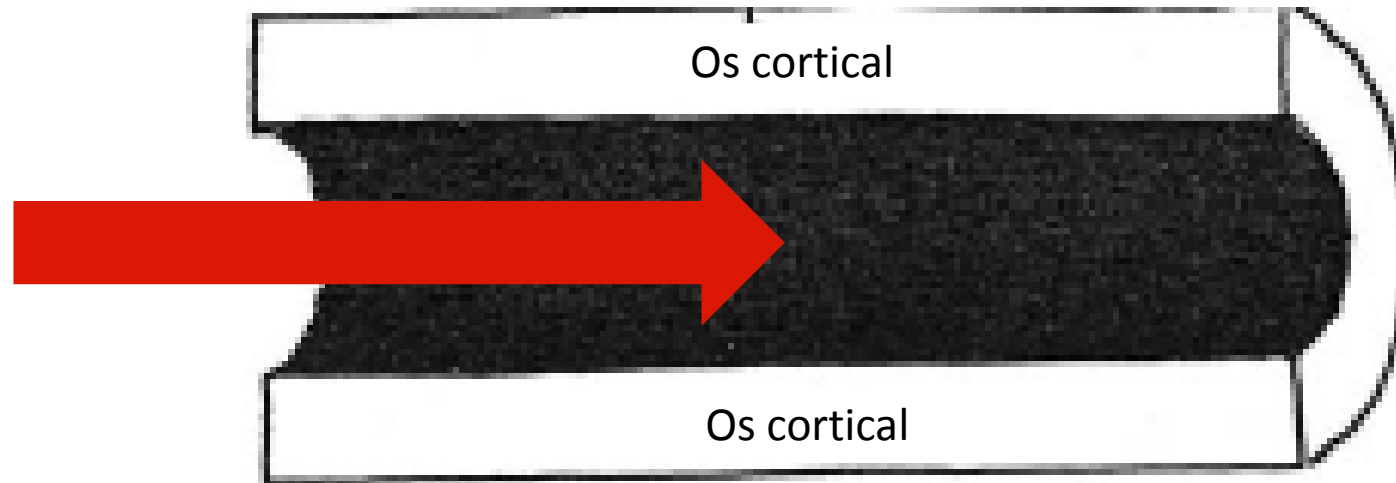
Arthrite aiguë

- Traitement court (3 à 6 semaines, moins chez l'enfant))
- Antibiotiques bactéricides:
 - oxacilline (100-150 mg/kg/j en 3 PIV + gentamicine (3-5 mg/kg/j en 1 PIV)
 - si allergie vraie aux β -lactamines : vancomycine (500 mg en 30' puis 30 mg/kg/j en SAP continue avec [] sérique > 25 mg/l) + gentamicine
- Aspect chirurgical: drainage abcès, synovectomie sur grosses articulations, immobilisation

Ostéite



Ostéomyélite/Spondylodiscite



Ostéomyélite/Spondylodiscite aiguë

- Urgence thérapeutique: éviter le passage à la phase chronique +++
- 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)

Microbiologie

- Toutes les espèces bactériennes peuvent être isolées des IOA
- Distinction entre les bactéries « banales » et les bactéries plus spécifiques (*M. tuberculosis*, *Brucella* spp., *Borrelia* spp., *Chlamydia* spp., ...), voire agents infectieux non bactériens (*Candida* spp. , *Aspergillus* spp., ...)
- Circonstances particulières:
 - Morsures animales
 - Toxicomanie par voie intra-veineuse
 - Inoculation souillure tellurique, hydrique, ...

Bactéries « banales » des IOA

- Dominées par les bactéries
 - Responsables de bactériémies:
 - *S. aureus*
 - Streptocoques BH groupe A et B
 - *S. pneumoniae*
 - Streptocoques non groupables
 - Entérobactéries (*E. coli*++)
 - Anaérobies (*Anaerococcus* spp. *Fusobacterium* spp., *Bacteroides* spp.)
 - Commensales de la peau:
 - Staphylocoques à coagulase négative
 - Corynébactéries
 - *Propionibacterium acnes*

Diagnostic microbiologique

- En situation aiguë:
 - Les hémocultures
 - La ponction articulaire
 - L'ECBU
 - Le prélèvement de fistule

 - Avant toute antibiothérapie+++

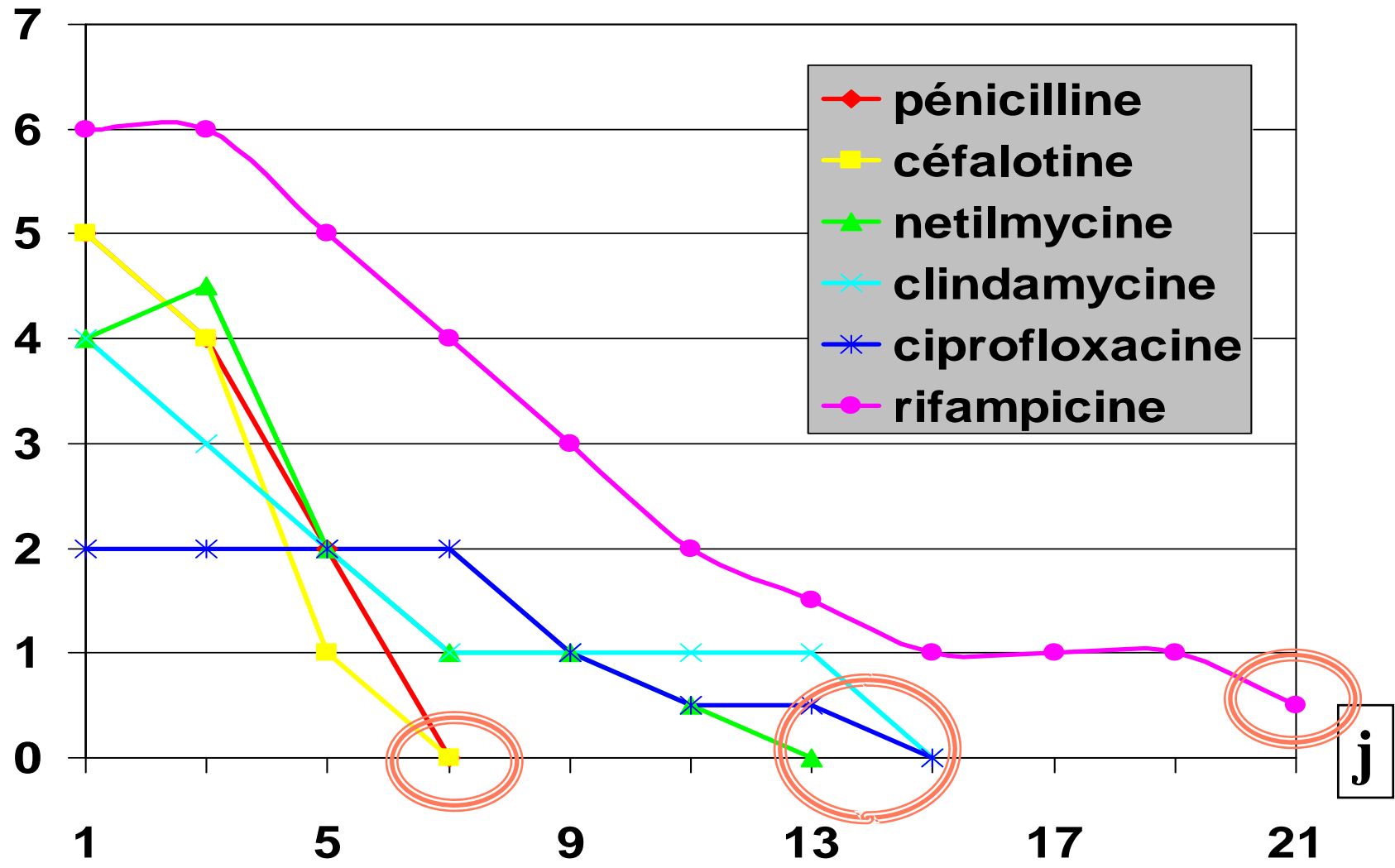
Fiabilité des prélèvements superficiels

- pollution par la flore cutanée (résidente + transitaire)
- faible corrélation avec les bactéries responsables de l'infection profonde
- exception : *fistule à staphylocoque doré*
 - Fistule versus per-op
 - F=PPO dans 43% des cas
 - entérobactéries = 29%
 - streptocoques = 15%
 - *Pseudomonas sp.* = 8%
 - staphylocoque doré = 78% (ignoré par F dans 44% des cas)



(Mackowiak, JAMA 1978)

x CMI



Witso et al., *Acta Orthop Scand* 1999

Ostéomyélite/Spondylodiscite chronique

- Caractéristiques essentielles:
 - nécrose tissulaire
 - surface inerte
 - modifications du métabolisme bactérien



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, sulfamides, macrolides
 - faible (<15%)
 - Aminosides
 - ...

Diffusion osseuse

➤ **Objectif :**  [atb] os ; **Moyen :**  [atb] sang

- posologies maximales
 - type bactériémie (Consensus Tours, 1991)
- relais par voie orale
 - pour les β -lactamines ?
 - privilégier les molécules à forte biodisponibilité par voie orale (rifampicine, fluoroquinolones, clindamycine, acide fusidique, cotrimoxazole)
- administration par voie IV au début (?) du traitement
 - biodisponibilité par voie orale élevée de certaines molécules à comparer au risque de sélection de souches résistantes
 - fluoroquinolones : par voie iv pendant 5-7 jours initialement (Desplaces, Consensus Tours 1991)
 - débiter les fluoroquinolones avant la rifampicine ?

Os cortical: Cmax et Cmax/CMI

FOSFOMYCINE	(1h)	18,5	1,4
	(3h)	16,3	1,25
RIFAMPICINE		0-2,2	0-37
ACIDE FUCIDIQUE (5h)		17,9	298
	séquestre osseux :	4,5	75
VANCOMYCINE	(80 min.)	1,1	1,1
	(150 min.)	5,9	5,9
TEICOPLANINE	(1h)	6,1	12,2
	(24h)	4	8

Maintien de l'activité dans l'environnement osseux

- Infection osseuse chronique :
 - métabolisme bactérien réduit
 - présence d'un biofilm
 - environnement (pH, PaO₂, [] protéines, ...)
 - présence de bactéries en position intra-cellulaire

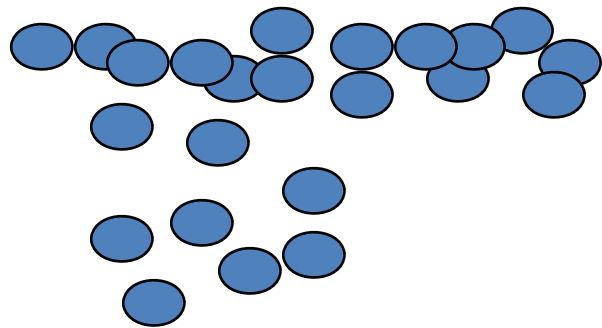
- ➔ molécules majeures :
 - cocci à Gram positif aérobie : rifampicine
 - BGN : fluoroquinolones

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

Infection sur matériel

adhésion bactérienne

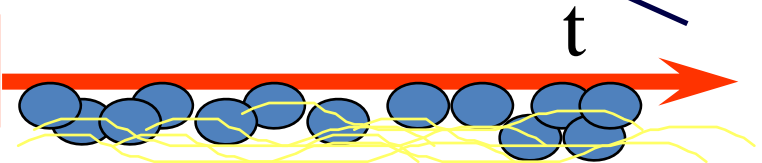
surface inerte



croissance exponentielle

- clinique ++
- accessibles aux atb

Résistance « classique »



- biofilm (slime)
- croissance stationnaire, SCV

- résistance aux atb

- pénétration des antibiotiques
- immunodépression locale

- rechutes

Résistance « adaptative »

Maintien de l'activité dans l'environnement osseux

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

Micro-organismes	antibiotiques	CMB (phase log)	% guérison	Auteur
<i>S. epidermidis</i>	vancomycine	4	17	Widmer, JID 1990
	ciprofloxacine	0.5	0	
	rifampicine	0.06	100	
<i>S. aureus</i>	vancomycine	2.5	0	Frei, ICAAC 1990
	ciprofloxacine	0.62	17	
	rifampicine	0.12	50	
<i>E. coli</i>	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, *JID* 1990

Maintien de l'activité dans l'environnement osseux

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

Widmer, AAC 1991

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
Ciprofloxacin	500	5-8	1-3,5
Ofloxacin	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

Zimmerli et al., *NEJM* 2004

(infection de prothèse articulaire)

Microorganism	Antimicrobial Agent	Dose	Route	
<i>Staphylococcus aureus</i> or coagulase-negative staphylococci	Methicillin-susceptible	Nafcillin or floxacillin† <i>plus</i> → Rifampin for 2 wk, <i>followed by</i> → Rifampin <i>plus</i> Ciprofloxacin <i>or</i> Levofloxacin	2 g every 6 hr 450 mg every 12 hr 450 mg every 12 hr 750 mg every 12 hr 750 mg every 24 hr to 500 mg every 12 hr	IV PO or IV PO PO PO
	Methicillin-resistant	Vancomycin <i>plus</i> → Rifampin for 2 wk, <i>followed by</i> → Rifampin <i>plus</i> Ciprofloxacin‡ <i>or</i> Levofloxacin‡ <i>or</i> Teicoplanin§ <i>or</i> Fusidic acid§ <i>or</i> Trimethoprim– sulfamethoxazole <i>or</i> Minocycline	1 g every 12 hr 450 mg every 12 hr 450 mg every 12 hr 750 mg every 12 hr 750 mg every 24 hr to 500 mg every 12 hr 400 mg every 24 hr 500 mg every 8 hr 1 DS tablet every 8 hr 100 mg every 12 hr	IV PO or IV PO PO PO IV or IM PO PO PO

Zimmerli et al., *NEJM* 2004

(infection de prothèse articulaire)

Streptococcus species (except <i>Streptococcus agalactiae</i>)	Penicillin G or	5 million U every 6 hr	IV
	Ceftriaxone for 4 wk, followed by	2 g every 24 hr	IV
	Amoxicillin	750–1000 mg every 8 hr	PO
Enterococcus species (penicillin-susceptible) and <i>Streptococcus agalactiae</i>	Penicillin G or	5 million U every 6 hr	IV
	Ampicillin or amoxicillin plus Aminoglycoside¶ for 2–4 wk, followed by	2 g every 4–6 hr	IV
	Amoxicillin	750–1000 mg every 8 hr	PO
Anaerobes	Clindamycin for 2–4 wk, followed by	600 mg every 6–8 hr	IV
	Clindamycin	300 mg every 6 hr	PO
Mixed infections (without methicillin-resistant staphylococci)	Amoxicillin–clavulanic acid§ or	2.2 g every 8 hr	IV
	Ampicillin–sulbactam or	3 g every 6 hr	IV
	Carbapenem for 2–4 wk, followed by individual regimens according to antimicrobial susceptibility	According to compound	IV

Zimmerli et al., *NEJM* 2004

Zimmerli et al., *NEJM* 2004

(infection de prothèse articulaire)

Enterobacteriaceae (quinolone-susceptible)	→ Ciprofloxacin	750 mg every 12 hr	PO
Nonfermenters (e.g., <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	Ceftazidime or cefepime plus	2 g every 8 hr	IV
	Aminoglycoside¶ for 2 wk,		IV
	followed by		
	→ Ciprofloxacin	750 mg every 12 hr	PO

Schéma thérapeutique de base

Cocci à Gram positif :	Bacilles à Gram négatif :
<ul style="list-style-type: none">– rifampicine +++– clindamycine <p>associations obligatoires</p> <ul style="list-style-type: none">– fluoroquinolones– acide fusidique– cotrimoxazole– glycopeptides,...– linézolide ??	<ul style="list-style-type: none">– fluoroquinolones +++ <p>associations +/- obligatoires</p> <ul style="list-style-type: none">- C3/C4G- AG- ?

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
- $C_{\max} = 10 \text{ mg/L}$; $TC_{\max} = 2-3\text{h}$ (600 mg)
- $\frac{1}{2}$ vie = f(dose):
 - 300 mg = 2,5h
 - 600 mg = 3-4h
 - 900 mg = 5h
- Inducteur de son propre métabolisme
 - après une semaine : $\frac{1}{2}$ vie = 1-2h
- Posologie :
 - 900 mg/j en 1 prise (Drancourt AAC 1993; JAC 1997)
 - 450 mg/12h (Zimmerli, JAMA 1998)
 - 10mg/kg/12h (Senneville, JAC 2001)

Paramètres pharmacocinétiques des principales fluoroquinolones

Molécule	Dose PO (mg)	Pos. /j	C _{max} (mg/l)	BD orale (%)	t _{1/2} (h)	Vd (l/kg)	E. rénale (%)
Norfloxacin	400	2 x	1.6	50%	4-5	1.5	25-40
Pefloxacin	400	2 x	4.6	>90%	10	1.5-2.0	30-60
Ciprofloxacin	500	2 x	1.5	60-80%	3-5	2.5-5.0	30-50
Ofloxacin	400	2 x	3.1	85-95%	5-7	1.2	70-85
Levofloxacin	500	1 x	8.7	>90%	6-8	0.5	85-90
Moxifloxacin	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)	$\frac{1}{2}$ 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, Clin Pharmacol Ther 1991

Oral Rifampin plus Ofloxacin for Treatment of *Staphylococcus*-Infected Orthopedic Implants

MICHEL DRANCOURT,¹ ANDREAS STEIN,¹ JEAN NOEL ARGENSON,² ARNOLD ZANNIER,¹
GEORGES CURVALE,³ AND DIDIER RAOULT^{1*}

*Laboratoire de Microbiologie Clinique,¹ and Service de Chirurgie Orthopédique,³ Hôpital La Conception,
Boulevard Baille, 13385 Marseille Cedex 5, and Service de Chirurgie Orthopédique,
Hôpital Sainte-Marguerite, 13008 Marseille,² France*

- 47 pts traités par Rifampicine 900 mg/j + Ofloxacine 600 mg/j
- PTH, PTG, ostéosynthèse
- Traitement par voie orale
- Durée du traitement:
 - PTH = 6 mois
 - PTG = 9 mois
 - Ostéosynthèse = 6 mois
- Suivi post-fin de traitement de 60 mois
- Taux global de succès = 74% (35/47)
- 62% (13/21) des pts traités matériel en place
- 8 cas d'échecs microbiologiques

Association rifampicine-ciprofloxacine

- Étude randomisée, double aveugle
- Patients avec infection de prothèses stables, à staphylocoques
- Reprise précoce (I/L) et antibiothérapie prolongée
- Combinaison rifampicine-ciprofloxacine (100%) vs. ciprofloxacine monothérapie (58%) $p=0.02$
- Emergence de souches cipro-R (1 *S. aureus* et 3 *S. epidermidis*) chez 4 pts (3 MSSA et 1 MSSCN dans le groupe cipro-monothérapie)
- Aucun cas dans le groupe bithérapie

Zimmerli et al. JAMA 1998

Les limites: la résistance

- En cas de souches résistantes aux FQ
- Autre compagnon ?
 - l'acide fusidique (Drancourt, JAC 1997)
 - Triméthoprime-sulfaméthoxazole, cyclines, clindamycine, glycopeptides, linézolide (hors AMM), daptomycine (hors AMM)... ?

Principes de l'antibiothérapie des IOA

- Est une antibiothérapie de type documentée
- Suppose des prélèvements fiables
- Peut parfois être probabiliste en raison d'une urgence
 - à débiter APRES les prélèvements
 - à adapter le plus rapidement possible (désescalade)
- Par voie intra-veineuse initialement, puis relais si possible par voie orale
- Durée de traitement déterminée à l'avance selon le contexte
- Suivi des patients /observance et tolérance
- Protocoles de services
- Réseau national (CRIOAC) pour les situations complexes relevant d'équipes multidisciplinaires