

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

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
- Pas 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)

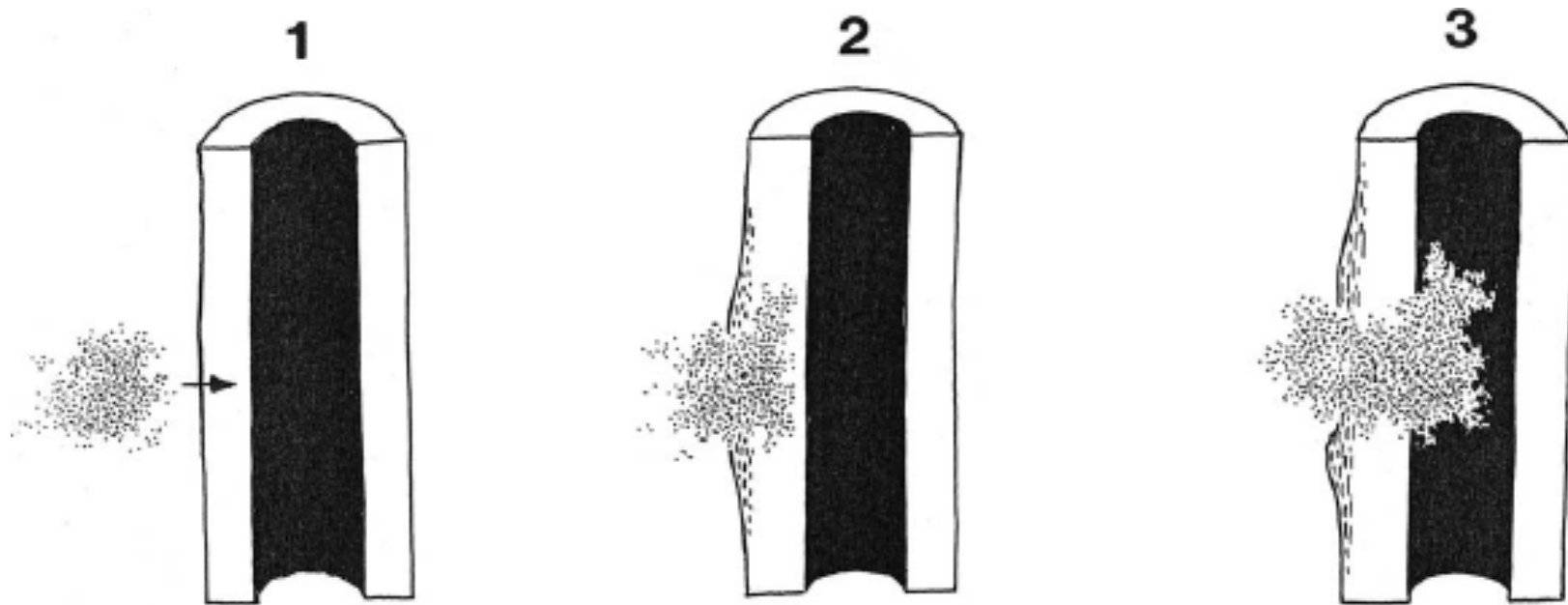
Arthrite aiguë

- Traitement court (3 à 6 semaines)
- 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

Ostéomyélite/Spondylodiscite aiguë

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

Ostéite/Ostéomyélite



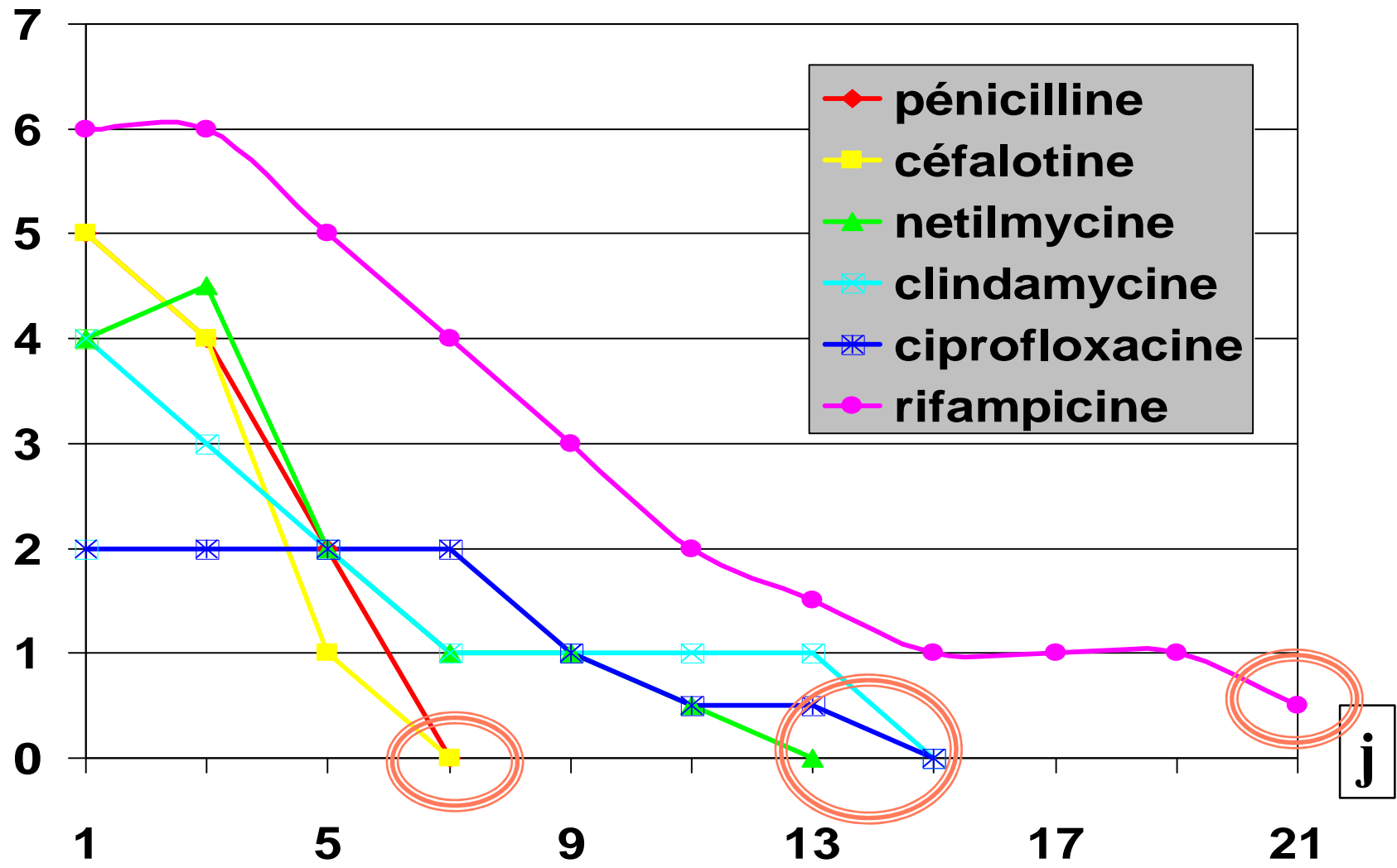
Ostéomyélite/Spondylodiscite aiguë

- Urgence thérapeutique: **éviter le passage à la phase chronique** +++
- Indication chirurgicale (drainage abcès)?
- Antibiothérapie :

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
 - ...

x CMI



Witso et al., *Acta Orthop Scand* 1999

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

Ostéomyélite/Spondylodiscite aiguë

- Urgence thérapeutique: **éviter le passage à la phase chronique** +++
- Indication chirurgicale (drainage abcès)?
- Antibiothérapie :
 - bactéricide
 - bonne corrélation *in vivo* / *in vitro*
 - posologies « forte dose », administration initiale par voie iv
 - idem arthrite aiguë ou [ceftriaxone (2g/j) ou céfotaxime (2g/8h) PIV] + fosfomycine* (4g/8h PIV de 4 h) +/- gentamicine
- Durée: 6 à 12 semaines

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

➤ **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 ?

2. 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

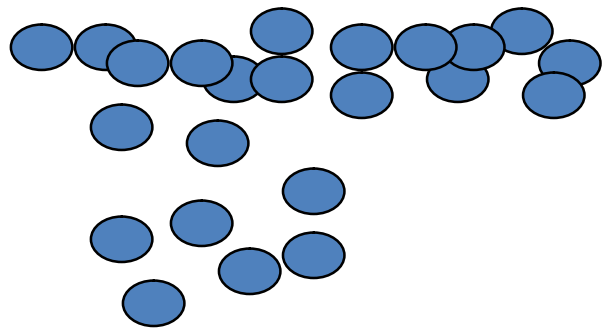
- ➔ molécules majeures :
 - cocci à Gram positif aérobie : rifampicine
 - BGN : fluoroquinolones

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

Infection sur matériel

adhésion bactérienne

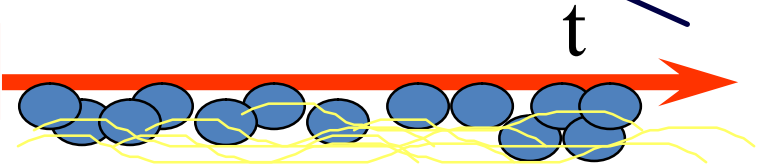
surface inerte



croissance exponentielle

- clinique ++
- accessibles aux atb

Résistance « classique »



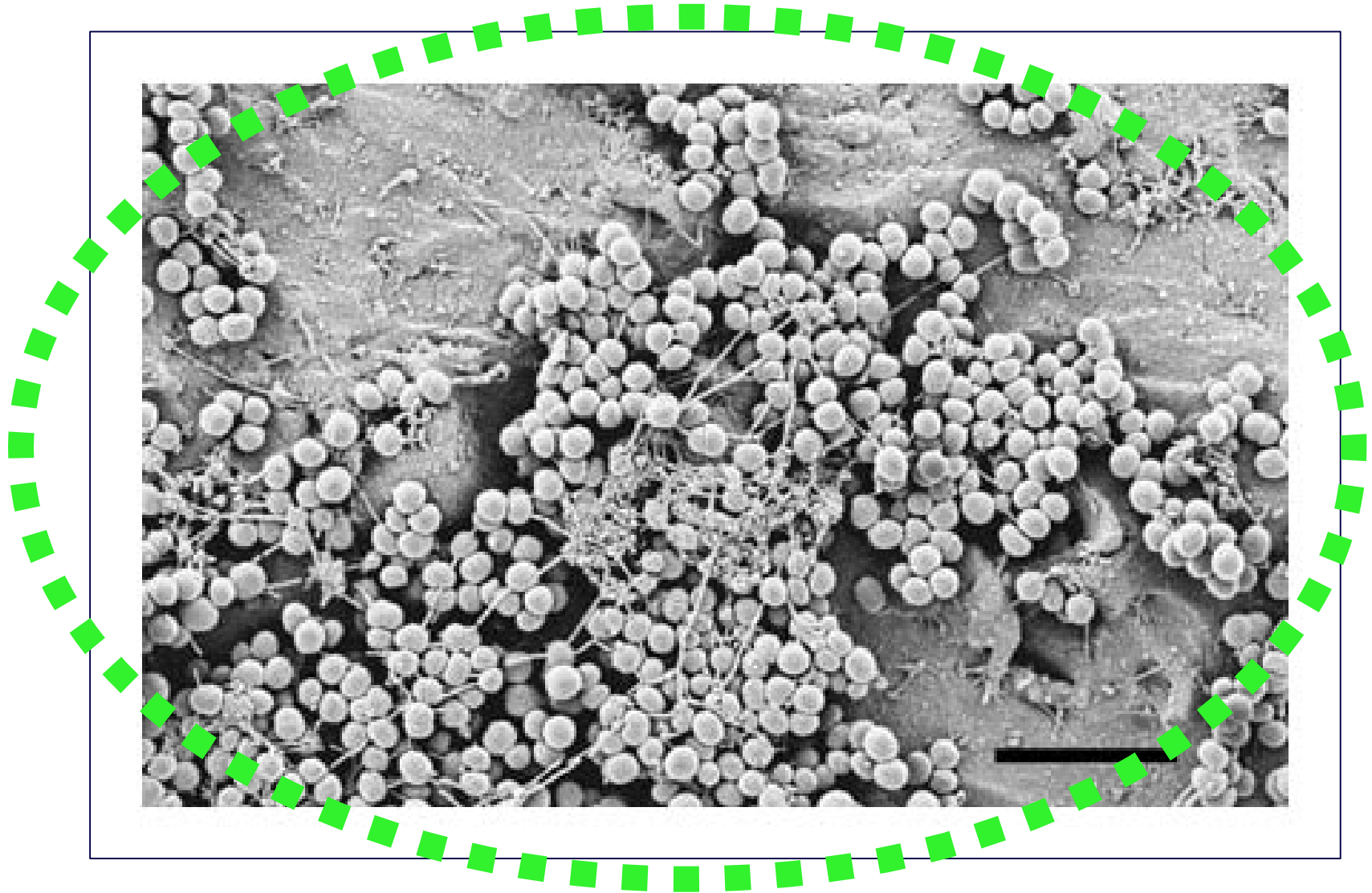
- biofilm (slime)
- croissance stationnaire, SCV

- résistance aux atb

- pénétration des antibiotiques
- immunodépression locale

- rechutes

Résistance « adaptative »



Biofilm: conséquences

- Diminution de vitesse de pénétration des AB (Ciprofloxacine et biofilm de *P. aeruginosa*, AAC 1994)
- Moindre sensibilité aux antibiotiques
 - ↘ diffusion grosses molécules (AB, enzymes, complément)
 - ↘ diffusion glucose et O₂ (Anderl, AAC 2003)
 - expression des gènes de la résistance adaptative

Trampuz, *Clin Orthop* 2003

2. 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
	ciprofloxacin	0.5	0	
	rifampicine	0.06	100	
<i>S. aureus</i>	vancomycine	2.5	0	Frei, ICAAC 1990
	ciprofloxacin	0.62	17	
	rifampicine	0.12	50	
<i>E. coli</i>	cotrimoxazole	0.06	0	Widmer, AAC 1991
	ciprofloxacin	0.02	92	

2. 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

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

Drug	CFU / slide (mean \pm SE)		Log killing	
	Controls	After ttt	% killing	
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

Modèle expérimental

○ cage en téflon et en ciment

- diminution de la dose infectante avec S.A.
- bactéries en phase stationnaire de croissance
- perte de pouvoir phagocytaire et bactéricide des P.N.N.

immunodépression locale

Modèle expérimental

Taux de guérison sur cage infectée à SCN

Antibiotiques	CMB stat/log	Taux de guérison
contrôle		0 %
vancomycine	12,5	17 %
ciprofloxacine	200	0 %
rifampicine 10	2,5	75 %
rifampicine 25		100 %
cipro. + rifamp. 10		100 %

Widmer, JID 1990

Modèle expérimental

Taux de guérison sur cage infectée à SA

Antibiotiques	CMB stat/log	Taux de guérison
contrôle		0%
vancomycine	20	0%
ciprofloxacine	160	17%
rifampicine	48	50%
cipro. + rifamp.		92%

Zimmerli, CID 1994

Modèle expérimental

Taux de guérison sur cage infectée à E Coli

Antibiotiques	CMB stat/log	Taux de guérison
contrôle		0 %
cotrimoxazole	130/1300	0 %
ciprofloxacine	1	91 %

Zimmerli, CID 1994

Durée du traitement

AB testé	14 jours	28 jours
Clindamycine	22	84
Rifampine	11	55
Cephalothine		42
Cefamandole		31
Oxacilline	17	30
Vancomycine	5	9
Trimethoprim	5	
Gentamicine	6	5
Sisomicine		5
Oxygène hyperbare		64
Contrôle (sans traitement)		1

Données du modèle expérimental; C. Norden 1970

3. 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

3. 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)

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

Principes

- L'infection ostéo-articulaire doit être documentée quelle que soit l'urgence
- Antibiogramme
- Règles d'association classiques respectées :
 - Synergie ?
 - Risque d'acquisition de résistance SA, Pseudomonas, KES, BMR
- Réduction de l'inoculum

Erreurs ?

43 ans DNID Plaie de jambe négligée
Arthrite aigue du genou évoluant depuis
3-4 jours

J0 : ponction diagnostique – OFLOXACINE
– RIFAMPICINE – Bactério : SAMS
sensible

J7 : arthrite aigue persistante : ponction
évacuatrice : 80 ml de pus. SAMS
OFLOXACINE S – RIFAMPICINE R

Schémas thérapeutiques 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- ?

Europe ? US: The Utility of Levofloxacin-Rifampin in the Therapy of Prosthetic Joint Infection

- This study is currently recruiting participants.
- *A maximum of 15 adult participants with total hip or total knee arthroplasty are approved for enrollment in this protocol at Mayo Clinic Rochester.*
- Verified by **Mayo Clinic**, January 2006

Sponsors and Collaborators:

- Mayo Clinic
- Ortho-McNeil, Inc.
- ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00279864
- ClinicalTrials.gov processed this record on January 28, 2008

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
- $C_{\max} = 10 \text{ mg/L}$; $TC_{\max} = 2\text{-}3\text{h}$ (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)

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

Les limites: la résistance

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

Oral treatment of *Staphylococcus* spp. infected orthopaedic implants with fusidic acid or ofloxacin in combination with rifampicin

Michel Drancourt^a, Andréas Stein^a, Jen Noel Argenson^b, Régine Roiron^c, Pierre Groulier^d and Didier Raoult^{a*}

^aLaboratoire de Microbiologie Clinique, Hôpital de la Timone, 13385 Marseille; ^bService de Chirurgie Orthopédique, Hôpital Sainte Marguerite, 13008 Marseille; ^cLaboratoires LEO France, BP 311, 78054 Saint Quentin en Yvelines Cedex; ^dService de la Conception, 13005 Marseille, France

- Étude prospective, comparaison RIF+OFL vs RIF-FUS
- Période d'étude=1990-1992
- Durée du traitement:
 - PTH = 6 mois
 - PTG = 9 mois
 - Ostéosynthèse = 6mois
- Suivi post-fin de traitement=12-36 mois

Acide fusidique

- Échecs (16/46): staphylocoques Rifampicine-R
 - 5/6 RIF-FUS: souches FUS-S
 - 1/6 RIF-OFL: souches OFL-S
- Rôle de prévention de l'émergence des souches rifam-R par l'acide fusidique?
 - Réduction de posologie à 500mg/12h à partir du 5^{ème} jour
 - 39% des prélèvements microbiologiques = fistule

Ambulatory Treatment of Multidrug-Resistant *Staphylococcus*- Infected Orthopedic Implants with High-Dose Oral Co-trimoxazole (Trimethoprim-Sulfamethoxazole)

ANDREAS STEIN,¹ JEAN FRANCOIS BATAILLE,² MICHEL DRANCOURT,³ GEORGES CURVALE,²
JEAN NOEL ARGENSON,⁴ PIERRE GROULIER,² AND DIDIER RAOULT^{1*}

*Microbiologie Clinique, Hôpital La Conception,¹ and Chirurgie Orthopédique, Hôpital La Conception,² 13006
Marseille, and Microbiologie Clinique, Hôpital Salvator,³ Chirurgie Orthopédique,
Hôpital Sainte Marguerite,⁴ 13008 Marseille, France*

- Étude prospective 1989-1997
- Staphylocoque multi-résistant (vanco-cotrimoxazole)
- Dosage: TMP=20mg/kg/j, SMX=100mg/kg/j
- Pour 80kg=10cp/j, pour 100kg=12,5cp/j de Bactrim Forte®
- Durée du traitement:
 - PTH= 6 mois
 - PTG= 9 mois
 - Ostéosynthèse= 6mois

Cotrimoxazole

- **Résultats:**
 - PTH = 62,5%, PTG=50%, ostéosynthèse=78,9%
 - Matériel traité en place=17/28 (60,7%)
 - Succès global= 26/39 (66,7%)
- **Tolérance:**
 - 8/39 (20%) arrêts pour intolérance cutanée et gastro-intestinale

Stein et al. AAC 1998

Linézolide: effets secondaires

Effet secondaire	N° patients (%)	N° arrêt pour ES (%)
anémie	21 (31.8)	20 (30.3)
neuropathie	6 (9.1)	5 (7.6)
nausée	6 (9.1)	0
diarrhée	1 (1.5)	0
céphalée	2 (3.0)	0
Total	36 (54.4)	23* (34.8)

* : 2 patients avec anémie et neuropathie

Senneville et al. *Clin Ther* 2006

Linezolid-Induced Inhibition of Mitochondrial Protein Synthesis

An S. De Vriese,¹ Rudy Van Coster,² Joël Smet,³ Sara Seneca,⁴ Andrew Lovering,⁶ Lindsey L. Van Haute,⁴ Ludo J. Vanopdenbosch,² Jean-Jacques Martin,⁵ Chantal Ceuterick-de Grootte,⁵ Stefaan Vandecasteele,¹ and Johan R. Boelaert¹

Clinical Infectious Diseases 2006;42:1111-7

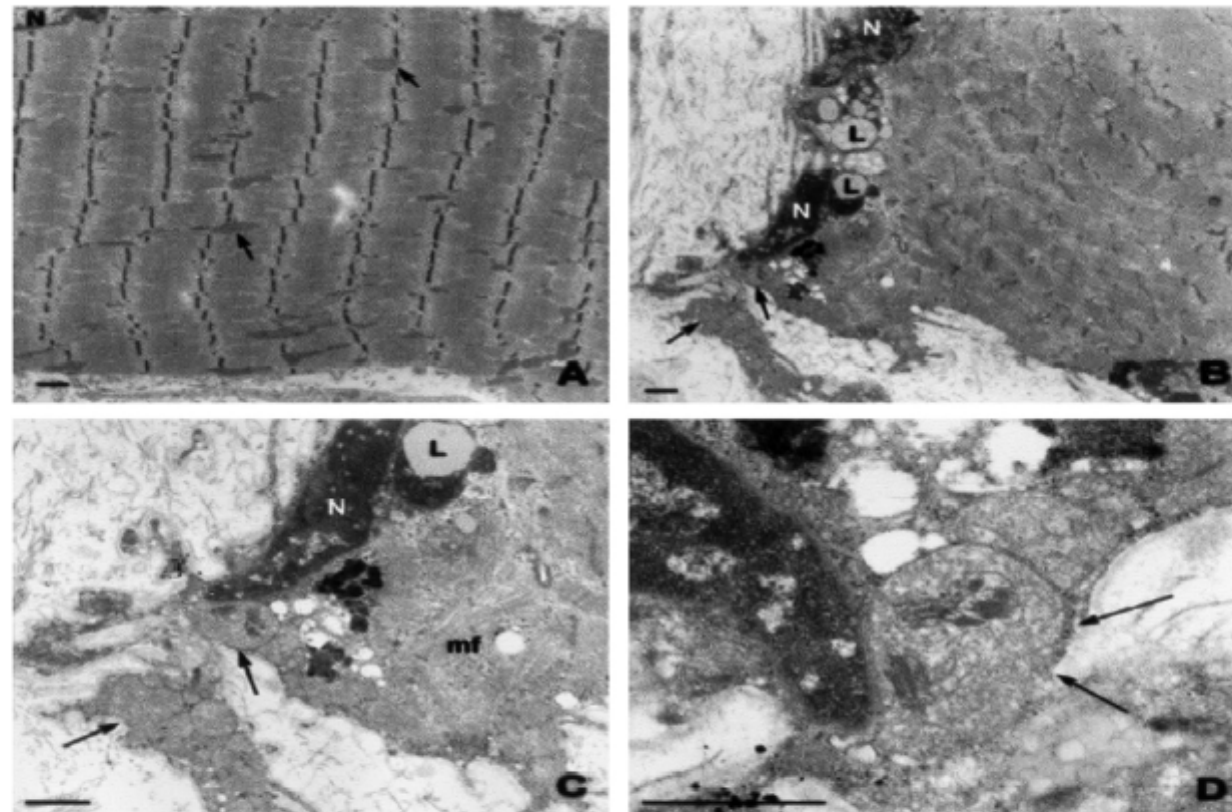


Figure 1. Electron microscopy images of quadriceps muscle biopsy sample. *A*, Longitudinal muscle fiber in which intermyofibrillar mitochondria (*arrows*) are well visualized and structurally normal. Note part of the subsarcolemmal nucleus (*N*). *B*, *C*, and *D*, Muscle fiber with subsarcolemmal nuclei (*N*), aging lipofuscin granules (*L*), disorganized myofibrils (*mf*), and accumulation of slightly enlarged mitochondria (*arrows*) showing sometimes abnormal arrangements of the cristae. (Scale, 1 μ m.)

Rifampicine + [linézolide/cotrimoxazole]?

- **Méthodes:**
 - Étude rétrospective des pts traités pour une IOA par rifampicine-linézolide (RLZ) ou rifampicine-cotrimoxazole (RCX) pendant > 4 semaines
- **Résultats:**
 - 56 pts (RLZ= 29, and RCX= 27)
 - 34 infections de matériel (RLZC= 18, RCXC= 16), et 22 ostéites chroniques (RLZC= 11, RCX= 11)
 - MRSA chez 53.3 % RLZ, RCX= 42.9 %
 - Durée moyenne du traitement= 17.8 ± 7.5 semaines
 - Traitement par voie IV pendant les 6-8 premiers jours de traitement puis relais oral.
- **Tolérance:**
 - Effets secondaires chez 44.8% pts RLZ et 40.7% pts RCX
 - Arrêt du traitement :
 - 5 pts (17.2%) RLZ pts (anémie = 4, neuropathie périphérique = 1)
 - 5 (18.5 %) pts RCX (allergie cutanée = 2, troubles gastro-intestinaux = 3)
 - Pas de sélection de souches résistantes dans les 2 groupes de pts
- **Évolution:** (> 12 mois post-fin de traitement)
 - RLZ= 89.6 % (26/29) versus RCX= 88.9 % (24/27)].
- **Conclusions:**
 - Tolérance / efficacité comparables, différences considérables de coût (1/100!)

Successful oral pristinamycin therapy for osteoarticular infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and other *Staphylococcus* spp.

Acknowledgements

This research was unfunded.

John Ng¹ and Iain B. Gosbell^{1,2*}

¹Department of Microbiology and Infectious Diseases, South Western Area Pathology Service, Liverpool, New South Wales, Australia; ²Department of Pathology, School of Medical Sciences, Faculty of Medicine, University of New South Wales, Sydney, New South Wales, Australia

-
- **Étude rétrospective:**
 - 27 pts traités pour IOA (7 sur matériel dont 4 avec ablation)
 - 24 *S. aureus* MLSB, 3 SCN, infections polymicrobiennes
 - **Traitement:**
 - 19/27 pristinamycine monothérapie
 - **Traitement par la vanco/téico pendant 33 jours en moyenne**
 - Durée : 6.5 mois (0.5-11)
 - **Tolérance:**
 - Aucun cas de toxicité hématologique ou biologique
 - 4/27 arrêts pour intolérance gastro-intestinale
 - **Évolution:**
 - 16/23 succès (suivi moyen de 7 mois post-fin de traitement)

Daptomycine et ostéite

- **Méthodes:**
 - Données issues de la database CORE (Cubicin Outcomes Registry and Experience) 2004
- **Résultats:**
 - Collectif de 67 patients avec ostéite avec suivi post-fin de traitement (médiane de 76 jours, 1-547 jours).
 - Médiane de la dose journalière = 5.6 mg/kg (3.2 à 7.5 mg/kg)
 - Durée médiane = 35 jours (3 à 546 jours)
 - Associée à un autre antibiotique dans 48% des cas
 - MRSA = 45% des cas
- **Évolution:**
 - Succès = 42 (63%), améliorés = 13 (19%); échecs = 7 (10%); non évaluable = 5 (7%)
 - 82% des pts avec matériel infecté (n = 17) sont guéris et 88% des pts avec bactériémies (n = 16)
 - Plus d'échecs si absence de drainage (24% vs. 5%; P = 0.045)
 - **Taux de succès si dose > 4 mg/kg plus élevé (88% vs. 65%; P = 0.013)**

Lamp et al. Am J Med. 2007

Daptomycine et infection de prothèse

- Suivi prospectif de 12 pts avec une infection de PA à CG+
- *Staphylococcus aureus* (n = 7), SCN-MR (n = 4), and MRSA (n = 1)
- Durée du traitement = 6 semaines
- Posologie = 4 mg/kg/j
- 1 décès sans relation avec l'infection
- Suivi de 7 à 13 mois
- 6 pts guéris
- 1 pts en échec, guéri après reprise chirurgicale et nouvelle séquence de ttt
- 5 patients en échec du à MRSA dont 2 avec ablation du matériel 3 à 10 mois parès la fin du ttt par daptomycine
- Intérêt des dosages < 4 mg/kg/j ?

Etudes BGN

- Scheftel et al. AAC 1986 (cefta ou ticar plus tobramycine)
- Bach et al. AAC 1987 (ceftazidime)
- Greenberg AAC 2000 (cipro, loméflo, lévoflo)
- Brouqui et al. AAC 1995 (ceftazidime-ciprofloxacine)
- Galanakis et al. JAC 1997 (fluoroquinolones)
- Macgregor et al. Am J Med 1985 (imipénème)
- Legout et al. CMI 2006 (céfépime-ciprofloxacine)

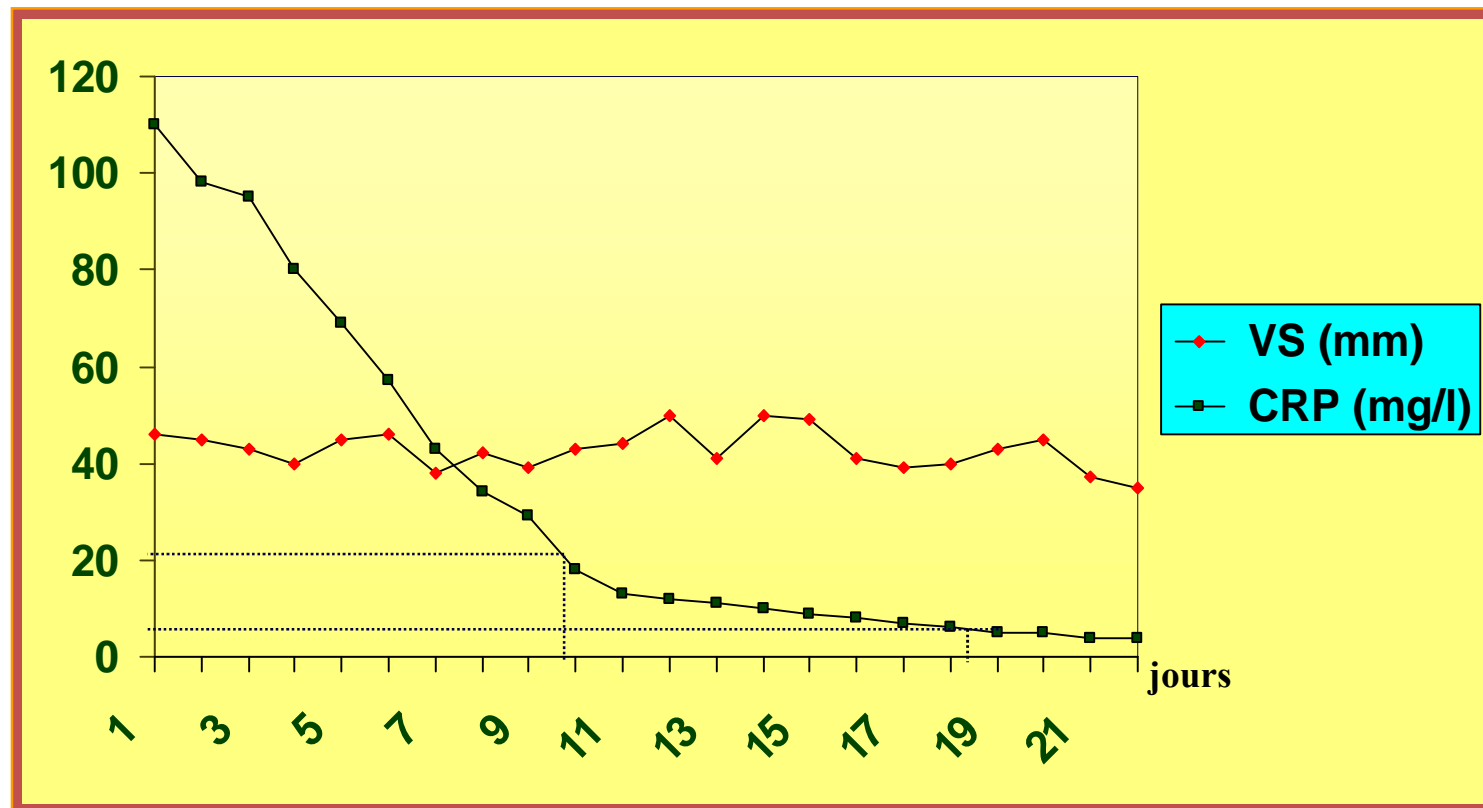
Streptococcus species (except <i>Streptococcus agalactiae</i>)	Penicillin G <i>or</i>	5 million U every 6 hr	IV
	Ceftriaxone for 4 wk, <i>followed by</i>	2 g every 24 hr	IV
	Amoxicillin	750–1000 mg every 8 hr	PO
Enterococcus species (penicillin-susceptible) and <i>Streptococcus agalactiae</i>	Penicillin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

- H 65 ans, DNID depuis 15 ans
- PTH gauche en Janvier 2008
- Cs à 3 semaines pour Pb cicatrice
- Température : 37,8°C
- GB : 8000/mm³ (50% PNN)
- VS 62mm, CRP 25 mg/L

- CAT ?



Evolution comparée de la VS et de la CRP en période post-opératoire



PTH/PTG

- un des actes chirurgicaux les plus répandus
- chaque année, en France:
 - 100 000 chirurgies prothétiques de hanche
 - 42 000 chirurgies prothétiques de genou
 - environ 500 000 personnes de plus de 60 ans vivant hors institution sont porteuses d'une PTH (ANAES, 2000)
 - interventions programmées ou réglées
 - interventions réalisées dans le cadre de l'urgence

Fréquence des ISO selon la spécialité

Spécialité chirurgicale	Fréquence des ISO (Base nationale 1999 – 2004)
Chirurgie ophtalmologique	0,3%
<u>Chirurgie orthopédique et traumatologique</u>	<u>0,9%</u>
Neuro-chirurgie	1,4%
Chirurgie cardio-vasculaire	1,7%
Chirurgie urologique	2,8%
Chirurgie digestive	3,1%
Polytraumatologie	7,2%
Transplantation d'organe	7,4%

Epidémiologie

- Avec un taux d'ISO avec antibioprophylaxie de 1 à 2%,
 - en estimant à 100 000 le nombre de PTH implantées par an
 - il y aurait 1000 à 2000 infections compliquant l'arthroplastie totale de hanche par an
- Les ISO résultent d'une contamination le plus souvent peropératoire par
 - des bactéries endogènes (pathogènes du patient colonisé ou mal préparé)
 - des bactéries exogènes (à partir de l'environnement et de l'équipe médicochirurgicale), beaucoup plus rarement postopératoire

Facteurs de risque des infections de prothèse articulaire

- Infection d'un autre site
- NNIS 1 ou 2
- Cancer
- Antécédent de chirurgie sur l'articulation

Diagnostic microbiologique

- sélection des malades, pas systématique +++
- se limiter aux techniques fiables
 - ponction articulaire (à répéter si flore cutanée)
 - prélèvements peropératoires (au moins 3 voire 5)
- ménager une période sans antibiotique
- interpréter les résultats +++
- aide de l'histologie (?)
- discussion avec les microbiologistes +++

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)

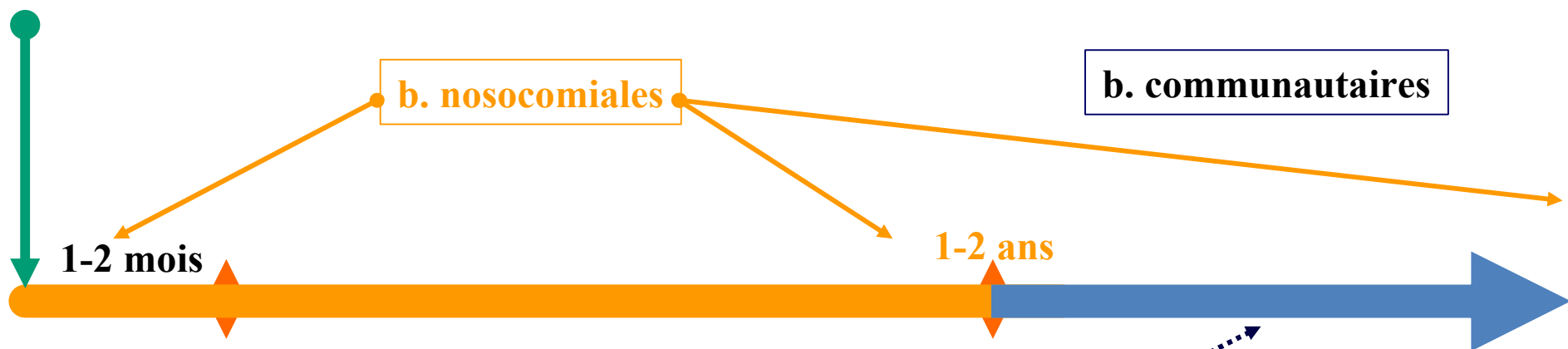


(Mackowiak, JAMA 1978)

Microbiologie des infections sur prothèse ostéo-articulaires (%)

	Berbari (n=462) 1969-1991	Steckelberg (n=1023) 1969-1991	Tsukayama (n=106) 1980-1991
<i>S. aureus</i>	101 (22)	240 (23)	33 (31)
SCN	86 (19)	254 (25)	56 (53)
Streptocoques	42 (9)	79 (8)	14 (13)
Bacilles Gram -	38 (8)	114 (11)	21 (20)
Anaérobies	29 (6)	62 (6)	12 (11)
Culture -	38 (8)	83 (8)	3 (3)
Autres	21 (5)	54 (5)	11 (10)
Polymicrobien	88 (19)	147 (14)	27 (25)

D'après J.M. Besnier, CHU de Tours



↑
la prothèse peut être « sauvée »
si matériel récent, intervention
précoce/début des signes cliniques

Infection secondaire ↑
la prothèse peut être sauvée si intervention
précoce/début des signes cliniques (?)

- irrigation-lavage + prélèvements à visée bactériologique
- antibiothérapie adaptée prolongée

Conclusions

- Du « sur mesure », au cas par cas
- À réserver à des centres de référence dotés d'équipes multidisciplinaires
- Rôle primordial de la qualité des prélèvements et de leur interprétation
- De plus en plus de données issues de l'expérience et parfois d'études cliniques
- La prévention ++++

Pour plus d'informations:

- Zimmerli et al. N Engl J Med. 2004; 351: 1645-54
- EMC Techniques chirurgicales: 44-088, 2008
- TIRESIAS IV, 2008
- RPC Infections ostéo-articulaires, 2009 (*en cours*)