

XXIème Congrès
de la Société Tunisienne
de Pathologie Infectieuse



L'antibiothérapie des infections sur prothèses ostéo-articulaires



Pr Louis BERNARD
CHRU de Tours, France

Tunis, Vendredi 22 avril 2011

Epidémiologie

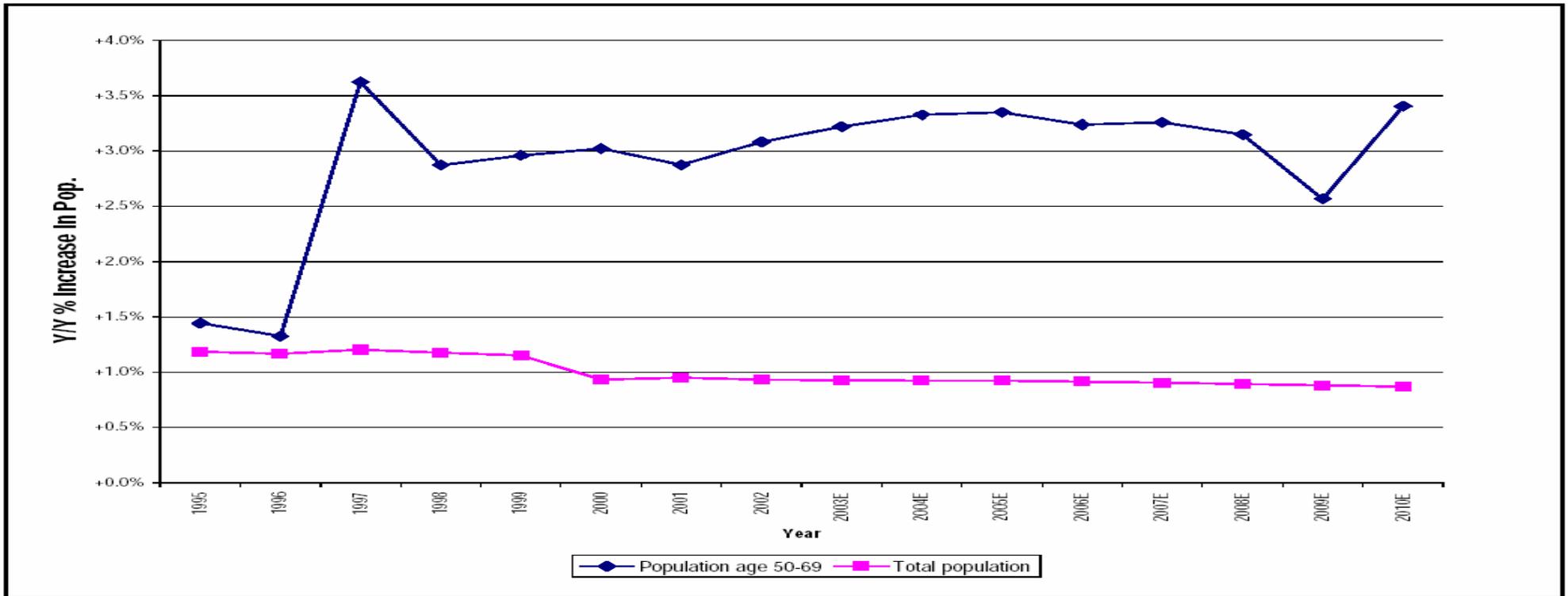
De plus en plus âgé...

...De plus en plus de matériel.....

.....De plus en plus de prothèse ostéo-articulaire.....

Population âgée

Chart 7: U.S. Population Growth (1995-2010E)



Source: Merrill Lynch, U.S. Census Bureau

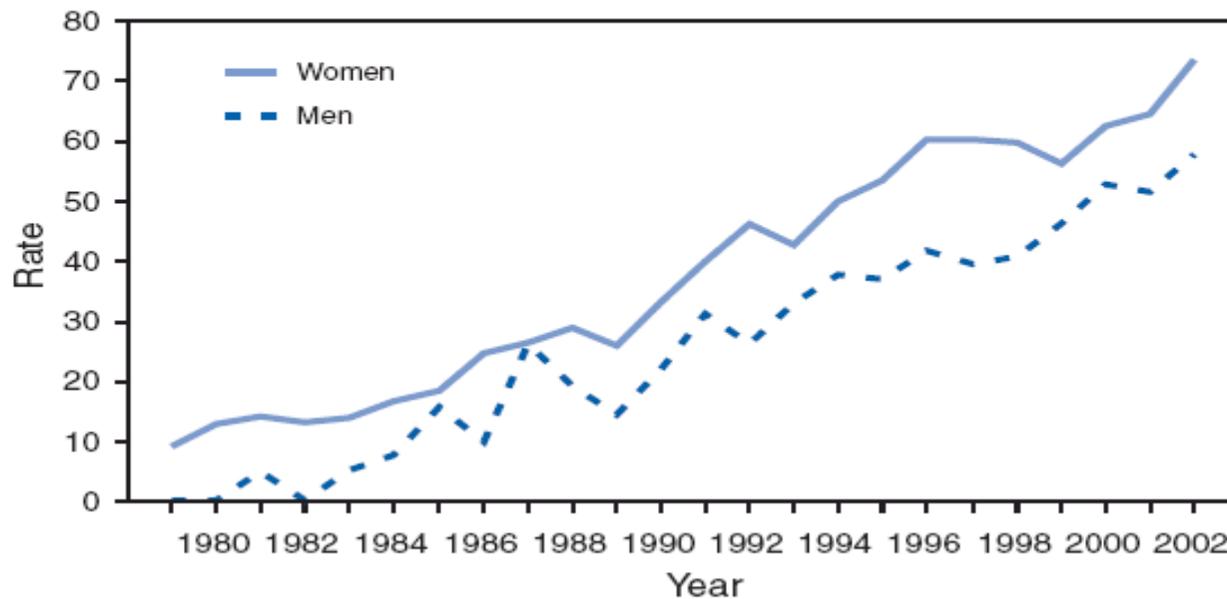
Proportion de la population âgée augmente

Taux de PTG

QuickStats

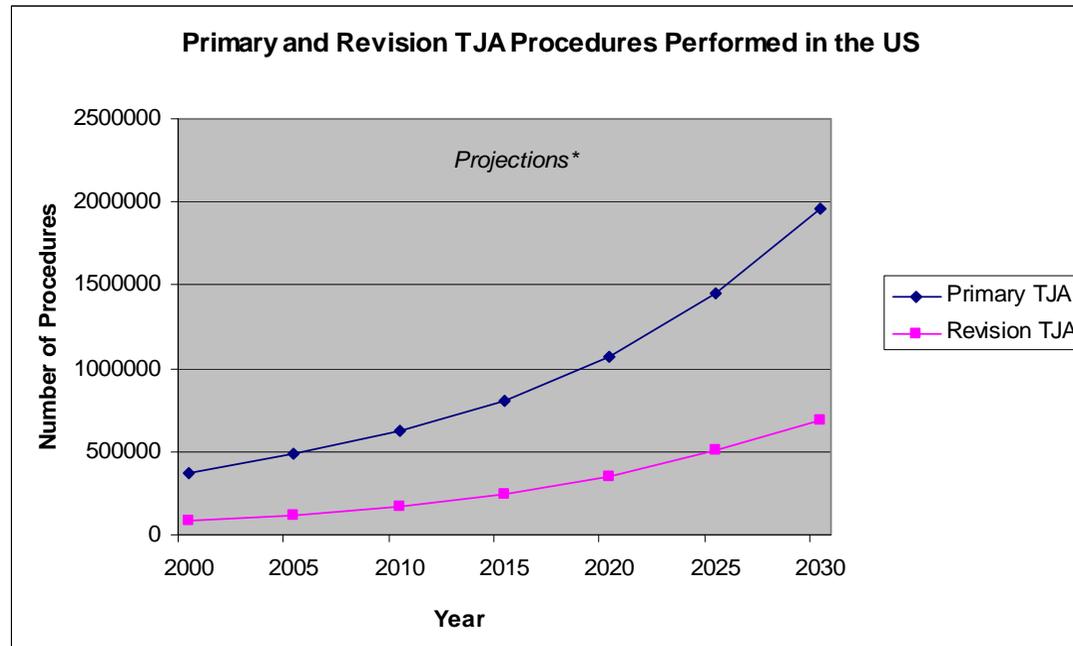
FROM THE NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS

Rate* of Total Knee Replacement for Persons Aged ≥ 65 Years, by Sex — United States, 1979–2002



*Per 10,000 population.

Taux d'IPOA croissant



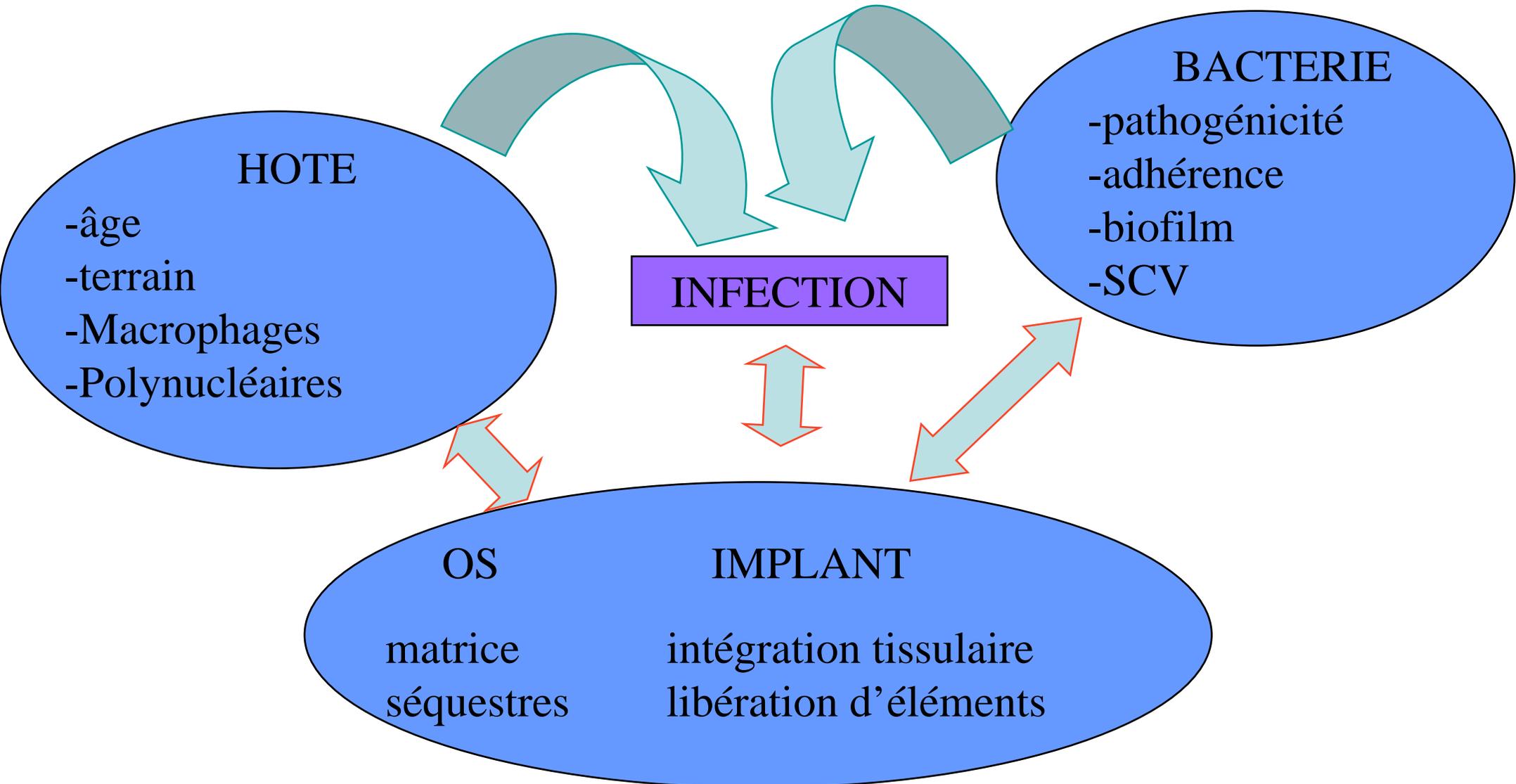
Kevin J. Bozic; Harry E. Rubash; J. Berry; Khaled J. Saleh, Sridhar M. Durbhakula
www.cdc.gov

PMSI: Résultats IOA, France 2008

- **48 007** séjours pour IOA : 0,3 % des hospitalisations
- Hospitalisation complète = 39 148 (80 %)
- Secteur public : 80 %
- DMS = 17 jours (médiane 11, étendue 1-905)
 - IOA sans matériel (68%): 16,2 jours (médiane 10)
 - IOA sur matériel (32%): 18,4 jours (médiane 13) (p<0,03)
- 6% de réa, 55% de séjours chirurgicaux, 18% de sortie en SSR, létalité 4,65%
- **Coût élevé** : 260 M d'€

Rationnel scientifique du traitement des infections ostéo-articulaires sur prothèses

INFECTION OSSEUSE SUR MATERIEL



Quelle molécule ?

Expérimentation animale (1)

Travaux de CW NORDEN (1980-1990):

Ostéomyélite tibiale du lapin blanc à *S. doré*

-injection de *S. aureus*

-puis à J14 : administration d'antibiotique

-pour une durée variable J14 ou J28

-évaluation J70: culture tibia: *S. aureus* + ou -

Expérimentation animale (2)

Table 2. Results of treatment with ciprofloxacin and tobramycin for experimental osteomyelitis caused by *P. aeruginosa* in rabbits.

Antibiotic*	Duration of therapy (days)	No. of animals surviving†	Severity of disease‡	Rabbits (%) on day 70 with	
				Sequestra	Positive bone culture
None	...	17	2.4 ± 0.8	35	94
Tobramycin	28	18	2.2 ± 0.7	28	94
Ciprofloxacin	14	17	2.1 ± 0.8	18	59
	28	18	1.6 ± 0.7	6	6

Ciprofloxacin
JID 1985

Table 2. Results of treatment with clindamycin for experimental osteomyelitis due to *S. aureus* in rabbits.

Antibiotic	Duration of therapy (days)	No. of animals*	Severity of disease†	Rabbits with positive culture of bone on day 70 (%)
None	...	20	2.8 ± 0.3	95
Clindamycin	14	18	1.9 ± 0.8	78
Clindamycin	28	20	2.0 ± 0.8	16

Clindamycine
JID 1986

Expérimentation animale (3)

Vancomycine-rifampicine

Table 3. Results of treatment with rifampin and vancomycin alone and in combination for experimental osteomyelitis due to *Staphylococcus aureus* in rabbits.

Antibiotic(s)*	Duration of therapy (days)	No. of animals†	Severity of disease‡	Rabbits with sequestra on day 70 (%)	Rabbits with positive bone culture on day 70 (%)
None	...	23	2.8 ± 0.3	83	100
Rifampin	14	20	2.1 ± 0.8	40	70
Rifampin	28	21	2.0 ± 0.6	33	43
Vancomycin	14	20	2.4 ± 0.9	60	95
Vancomycin	28	22	2.3 ± 0.8	59	91
Rifampin plus vancomycin	14	19	1.9 ± 0.7	11	16
Rifampin plus vancomycin	28	20	2.0 ± 0.8	10	10

Norden CW, JI 1983

Expérimentation animale (2)

Triméthoprime-rifampicine

TABLE 2. *Results of treatment with rifampin and trimethoprim alone and in combination for experimental osteomyelitis due to S. aureus in rabbits*

Antibiotic ^a	Duration of therapy (days)	No. of animals ^b	Severity of disease ^c	Rabbits (%) with sequestra on day 70	Rabbits (%) with positive bone culture on day 70
None	—	20	2.8 ± 0.4	80	100
Trimethoprim	7	20	2.4 ± 0.7	45	95
Trimethoprim	14	20	2.5 ± 0.7	40	95
Rifampin	14	20	2.3 ± 0.7	40	80
Rifampin + trimethoprim	7	20	2.1 ± 1.0	25	50
Rifampin + trimethoprim	14	20	2.1 ± 0.8	20	35
Rifampin + trimethoprim	28	20	2.0 ± 1.0	20	25

Norden CW, AAC 1980

IPOA : ATB c'est utile !

Outcome -Infection sur PTgenou

- Etude rétrospective
- 40 patients
- Prothèse de genou
- durée variable < 6 mois à > 6 mois
- Pas d'influence de la durée de l'antibiothérapie
- Succès plus important si Antibiothérapie adaptée
94% vs 60%

Laffer RR, CMI;12:5 May 2006

En pratique : la Rifampicine !!

- Peu de molécules répondent à ces critères.
- La sensibilité à la rifampicine est un **élément clé** du pronostic
- MAIS : capacité **importante** à sélectionner des mutants résistants
- DONC utilisation obligatoire en bithérapie (+++FQ).

1 seule étude prospective randomisée double aveugle vs placebo : lavage débridement quand infection précoce sur prothèse puis 3 à 6 mois de traitement antibiotique :

Antibiothérapie	Succès	Emergence de résistance à la CPF
CPF + RFP	100%	+++
CPF + placebo	58%	

En pratique

OUI +++

- Fluroquinolone
- Fosfomycine
- Rifampicine
- Clindamycine
- Fucidine

OUI +

- Vancomycine
- Trimetoprime

NE SAIT PAS

- Cycline
- Daptomycine
- Linézolide

NON

- Aminositides

Quelle durée ?

Introduction

Pour les infection de prothèse articulaires (PJI), la durée optimale de traitement antibiotique n'est pas bien définie (et la durée intraveineuse encore moins).

Zimmerli et al, NEJM 2004

La plupart des experts suggèrent une durée de 3 mois en cas de rétention d'implant, et 6 semaines en cas d'échange en deux temps; les antibiotiques sont souvent administrés en i.v. pendant les premières 2-4 semaines

Zimmerli et al, NEJM 2004
Trampuz et al, Drugs 2006

Cette administration intraveineuse initiale ne se base pas sur une évidence claire.

Jusqu'à un tiers de tous les patients ayant une PJI ont une complication liée aux antibiotiques ou aux cathéters au cours du traitement intraveineux.

Pulcini et al, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008

Recommandations

- **USA** : SARM > 8 s
- **Suisse** (Zimmerli) : PTH 3 mois, PTG 6 mois
- **France** : au moins 6 semaines ; justifier pour traitement >12 semaines si ostéo arthrite pas plus de 6 semaines



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

Jan 29, 1970

MEDICAL PROGRESS

**OSTEOMYELITIS: A REVIEW OF CLINICAL FEATURES, THERAPEUTIC
CONSIDERATIONS AND UNUSUAL ASPECTS (Second of Three Parts)***

FRANCIS A. WALDVOGEL, M.D., GERALD MEDOFF, M.D., AND MORTON N. SWARTZ, M.D.

Résultats du traitement de 82 cas d' « ostéomyélite » (2 cas d'IPOA)

en fonction du traitement INTENSIF :

> 2 semaines de pénicilline haute dose (6 mU/j)

Et il faut toujours traiter le *S.aureus*



OSTEOMYELITIS

DANIEL P. LEW, M.D., AND FRANCIS A. WALDVOGEL, M.D.

TREATMENT

Basic Principles

Early antibiotic treatment, before extensive destruction of bone or necrosis, produces the best results and must be administered parenterally for at least four — and usually six — weeks to achieve an acceptable rate of cure (Table 2). To reduce costs,

April 3, 1997

CURRENT CONCEPTS

Prosthetic-Joint Infections

Werner Zimmerli, M.D., Andrej Trampuz, M.D., and Peter E. Ochsner, M.D.

Antimicrobial treatment is administered for a total of three months in the case of hip replacement and six months in the case of knee replacement. In in-

October 14, 2004

CID 2008:46 (15 April)

Treatment of Joint Prosthesis Infection in Accordance with Current Recommendations Improves Outcome

Belinda Y. Betsch,¹ Stefan Egli,² Klaus A. Siebenrock,² Martin G. Täuber,^{1,3} and Kathrin Mühlemann^{1,3}

Antimicrobial treatment category

- (1) Adequate (total duration of ≥ 3 months, duration of therapy administered intravenously ≥ 2 weeks, use of agent-appropriate drugs according to susceptibility testing and clinical studies, use of antibiotics with efficacy against surface-adhering bacteria, if possible), (2) partially adequate (duration of at least 2 but < 3 months and/or < 2 weeks of therapy administered intravenously), (3) inadequate (antimicrobial treatment not corresponding to the above or no antimicrobial treatment) [8]

IPOA: Revue de la littérature (1)

- Critères de sélection :
 - Pubmed
 - Infection sur prothèse hanche, genou
 - Nature du geste chirurgical
 - Durée précisée avec arrêt de l'antibiothérapie
 - Suivi > 1 an

IPOA : Revue de la littérature (2)

30 Articles:

- Aucune étude prospective de durée
- de 15 à 186 patients par étude (total n= 1196)
- 12 études avec durée 6s
- 2 études avec durée 3 mois
- 5 études avec durée variable 6s à 6 mois
- 1 étude avec durée variable < à >6 mois

IPOA : Revue de la littérature (3)

Effacité:

- entre 67% et 100%
- majorité des études entre 85% et 95%
- 1 étude : 67%
 - malgré une durée 18 s
 - mais multiples reprises
- difficiles à interpréter car différentes stratégies chirurgicales

Six weeks antibiotic therapy for all bone infections: results of a cohort study

R. Farhad • P.-M. Roger • C. Albert • C. Pelligri •
C. Touati • P. Dellamonica • C. Trojani • P. Boileau

Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2010) 29:217–222

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

H Peltola, M Paä'ä'kko'nen,
P Kallio, MJ. T. Kallio,
CID 2009; 48:1201–10

Prolonged Intravenous Therapy Versus Early Transition to Oral Antimicrobial Therapy for Acute Osteomyelitis in Children

PEDIATRICS
OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

B Keren, T Zaoutis, A. R Localio,
K Leckerman, S Saddlemire,
D Bertoch ,R Keren
2009;123;636-642

IPOA: 6 s d'antibiotique = suffisant

Cohorte prospective de suivi d'IPOA

144 PJI

- 62 PTH (dont 20 cimentées)
- 62 PTG (don't 52 cimentées)
- 20 prothèses médullaires (toutes cimentées)

Suivi médian de 36 mois

L Bernard, Journal of Infection (2010) 61, 125e132

Traitement chirurgical et antibiotique

60 débridements avec rétention d'implant

10 échanges en un temps

57 échanges en deux temps

17 procédures Girdlestone/arthrodèse

70 épisodes (49%) traitées pendant 6 semaines

74 traitées pendant 12 semaines d'antibiotiques

Guérison

115 épisodes de PJI (**115/144, 80%**).

Parmi les 29 échecs,

- *24 à l'infection persistante infection,*
- *5 à nouvelle infection (autre pathogène).*

Récidives après un délai médian de 3 mois (écart, 2-4 mois), souvent après l'arrêt des antibiotiques.

6 semaines = 12 semaines

L Bernard, Journal of Infection (2010) 61, 125e132

IntraVeineux

ou

Per os

Introduction

Pour les infection de prothèse articulaires (PJI), la durée optimale de traitement antibiotique n'est pas bien définie (et la durée intraveineuse encore moins).

Zimmerli et al, NEJM 2004

La plupart des experts suggèrent une durée de 3 mois en cas de rétention d'implant, et 6 semaines en cas d'échange en deux temps; les antibiotiques sont souvent administrés en i.v. pendant les premières 2-4 semaines

Zimmerli et al, NEJM 2004
Trampuz et al, Drugs 2006

Cette administration intraveineuse initiale ne se base pas sur une évidence claire.

Jusqu'à un tiers de tous les patients ayant une PJI ont une complication liée aux antibiotiques ou aux cathéters au cours du traitement intraveineux.

Pulcini et al, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008

IV ou Per Os (1)

Vertebral Osteomyelitis: Long-Term Outcome for 253 Patients from 7 Cleveland-Area Hospitals

Martin C. McHenry,¹ Kirk A. Easley,² and Geri A. Locker²

Departments of ¹Infectious Diseases and Biostatistics and ²Epidemiology, The Cleveland Clinic Foundation, Ohio

Table 3. Outcome, according to specific antimicrobial drug therapy (SAMDT) received, for 255 episodes of vertebral osteomyelitis (VO) in 253 patients.

Group	Therapy	Death (n = 29)	Qualified recovery (n = 80)	Recovery (n = 146)	Relapse preceding SAMDT ^a (n = 36)	
1	≥4 Weeks of parenteral SAMDT plus concomitant or subsequent oral SAMDT ^{b,c}	16	62	118	27	19%
2	<4 Weeks of parenteral SAMDT plus oral SAMDT for a combined total of ≥4 weeks	0	10	15	4	14%
3	≥4 Weeks of oral SAMDT	0	5	6	2	15%
4	<4 Weeks of SAMDT	13 ^d	2	4	3	72%
5	Duration of therapy unknown or uncertain	0	1	3	0	

IV ou Per Os (2)

IPOA « aiguës » avec maintien de l'implant

- Suivi de 39 patients: 30 traités per os, 9 en IV
- Levofloxacin 500 mg + rifampicine 450 mg/j
- durée moyenne: 2,7 mois

Table 2. Patient outcome according to antimicrobial treatment

Antimicrobial	Mean duration (SD) in months	No. cured/No. evaluable ^a (%)
Lev + Rif	2.5 (1.1)	12/13 (92.3)
Clin + Rif	3 (1.3)	7 ² /10 (70)
Tei (alone or in combination)	2.8 (1)	5 ^b /8 (62.5)
Other regimens	2.5 (0.7)	6 ^c /8 (75)
Total		30/39 (76.9)

Soriano, CMI;12:9 Sept 2006

IV ou Per Os (3)

Comparaison traitement/ostéomyélites à S. doré

36 patients
IV > 4s

36 patients
IV puis per os

IV group
(N = 36), N (%)

Switch group
(N = 36), N (%)

MSSA	17 (47)	18 (50)
MRSA	19 (53)	18 (50)
IV duration (median) (days)	42	14
Oral duration (median) (days)	21	42
Total duration (median) (days)	60	56

Table 3 Outcomes for methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) osteomyelitis by treatment groups and antibiotic regimens

Treatment group	Therapies given	Cured (N)	Relapsed (N)	% Cured
IV		12	4	75 ^a
	IV only	4	2	67
	IV with orals	8	2	80
Switch		17	2	89
	Rifampin based	10	1	91
	Other oral therapies	7	1	88

^a $P = 0.26$ comparing IV to switch group outcomes for MSSA.

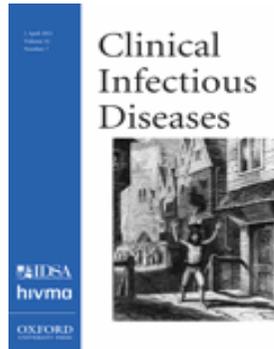
**Continuous Cefazolin Infusion To
Treat Bone and Joint Infections:
Clinical Efficacy, Feasibility, Safety,
and Serum and Bone Concentrations[▽]**

Valérie Zeller,^{1,2*} Frédéric Durand,^{1,2} Marie-Dominique
Kitzis,³ Luc Lhotellier,¹ Jean-Marc Ziza,² Patrick
Mamoudy,¹ and Nicole Desplaces^{1,4}

Continuous **clindamycin** infusion,
an innovative approach
to treating bone and joint infections.

Zeller V, Dzeing-Ella A, Kitzis MD,
Ziza JM, Mamoudy P, Desplaces N.
. 2010 Jan;54(1):88-92..

Et l'antibiothérapie du SARM ?



IDSA GUIDELINES

Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Adults and Children

e18 d CID 2011:52 (1 February)

Infections ostéo-articulaires

- 1 CHIRURGIE (A-II)
- 2 ATB
 - Vancomycine (B-II)
 - Daptomycine 6 mg/kg x 1/j (B-II)
 - TMP-SMX 4mg/kg x 2/j
+ rifampicine 600 mg/j (B-II)
 - Linezolid 600mg x 2/j (B-II)
 - Clindamycine 600 mg x 3/j (B-III)
- +/- rifampicine 600 mg/j ou 300-450 mg x 2/j (B-III)

Infections ostéo-articulaires

- 3 ATB
 - Voie IV versus PO (A-III) : variable
 - Durée
 - > 8s (A-II)
 - + 1 à 3 mois (C-III)

-Posologie et monitoring de vancomycine

- 15-20 mg/kg x 2 - 3 / j (**B-III**)
- Dose max par injection : 2g
- Infection sévère dose de charge 25-30 mg/kg (**C-III**)
- Dosage de la résiduelle +++ 15-20 μ g/ml (**B-II**)

DAPTOMYCINE ?

1- Uncertain efficacy of daptomycin for prosthetic joint infections: a prospective case series.

Clin Orthop Relat Res. 2006 Oct;451:34-7

4mg/kg 6 /12 échecs

2- Inefficacité de l'association daptomycine et rifampicine en sauvetage d'infections complexes

10 mg/kg 11/11 échecs (JNI 2011)

3- Daptomycin Failures in Prosthetic Joint Infections and Bone Infections Anthony, Suresh Jude MD

Infectious Diseases in Clinical Practice . 16(5):313, September 2008.

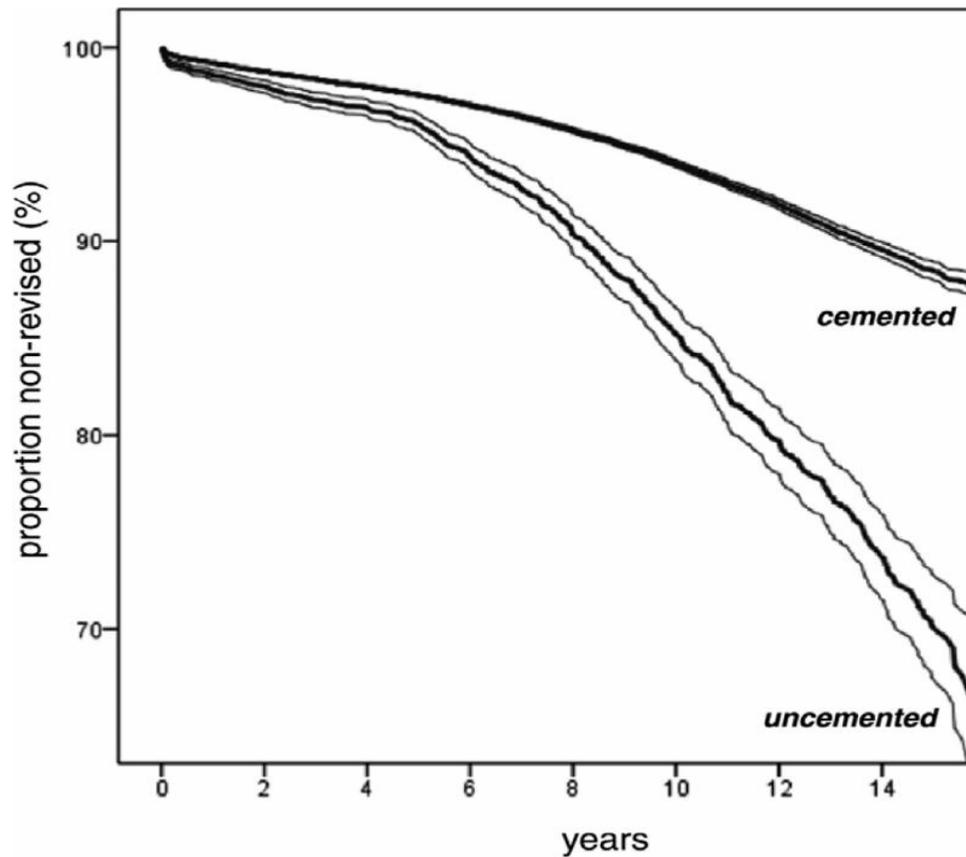
6mg/kg 120 patients/ **14** échecs dont 13 infections O-A

N'oublions pas la prophylaxie

Increasing risk of revision due to deep infection after hip arthroplasty

A study on 97,344 primary total hip replacements in the Norwegian Arthroplasty Register from 1987 to 2007

Håvard Dale¹, Geir Hallan¹, Birgitte Espehaug¹, Leif I Havelin^{1, 2}, and Lars B Engesæter^{1, 2}



PTH sans ciment :
RR :5 (95% CI: 2.6–11) de décèlement

Conclusion

1. Prise en charge chirurgicale

2. Antibiothérapie

- nécessaire
- adaptée
- IV puis per os
- Quinolone-rifampicine
- 6 semaines

XXIème Congrès
de la Société Tunisienne
de Pathologie Infectieuse



Merci