



Durée d'Antibiothérapie des Infections sur Prothèse Ostéoarticulaire

Louis BERNARD

Vendredi 29 novembre 2019

Contexte

- IPOA : pathologie assez rare
- Incidence 4000-5000/an en France
- 4% des IOA

Grammatico L. *et al. Epidemiology infect* 2008

- Morbidité
- Effets Indésirables de l'antibiothérapie
- Résistance bactérienne
- Coût

Rationnel Scientifique

Expérimentation animale (1)

Travaux de CW NORDEN (1980-1990):

Ostéomyélite tibiale du lapin blanc à *S. aureus*

- 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)

Ciprofloxacin

JID 1985

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

Clindamycine

JID 1986

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 (%)
				70 (%)
None	...	20	2.8 ± 0.3	95
Clindamycin	14	18	1.9 ± 0.8	78
Clindamycin	28	20	2.0 ± 0.8	16

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



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

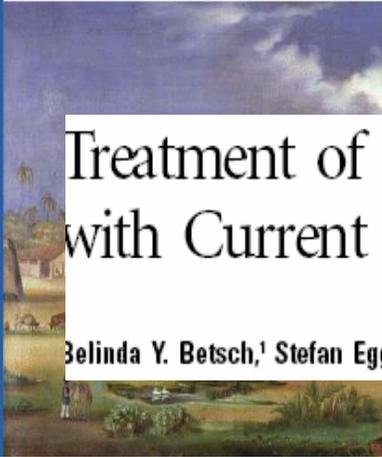
CURRENT CONCEPTS

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



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

Belinda Y. Betsch,¹ Stefan Eggli,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]

Recommandations/IPOA

IDSA GUIDELINES

CID 2013:56 (1 January)

Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America^a

Douglas R. Osmon,¹ Elie F. Berbari,¹ Anthony R. Berendt,² Daniel Lew,³ Werner Zimmerli,⁴ James M. Steckelberg,¹ Nalini Rao,^{5,6} Arlen Hanssen,⁷ and Walter R. Wilson¹



Médecine et Maladies Infectieuses 2008

Recommandations de pratique clinique *Infections ostéo-articulaires sur matériel* **(prothèse, implant, ostéosynthèse)**

HAS

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

Mars 2014

Guidelines

IPOA

- **USA:** Hanche 3 mois, Genou 6 mois
- **Swiss:** Hanche 3 mois, Genou 6 mois
- **France :** ≥ 6 semaines à 12 semaines

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 Pa`a`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

The Not-So-Good Prognosis of Streptococcal Periprosthetic Joint Infection Managed by Implant Retention: The Results of a Large Multicenter Study

- Etude de cohorte, rétrospective, multi-centrique, internationale
- Infections de prothèses streptococciques
- 830 inclusions analysables
- **462 patients traités en DAIR**
 - 52% infections hématogènes
 - 34% *S.agalactiae*
- Délai médian chirurgie septique:
 - 5 jours (IQR 2-13j)
- 37% avec Rifampicine
- **444 évaluable**s sur l'outcome
- Durée médiane de **suivi: 802 jours**

187 échecs = 42.1%

Médiane de survenue d'échec à 2 mois

Délai de survenue de l'échec

29% précoce

38% tardif

33% après la fin du traitement

Pas d'influence de la durée de l'antibiothérapie

High Cure Rate for Acute Streptococcal Prosthetic Joint Infections Treated With Debridement, Antimicrobials, and Implant Retention in a Specialized Tertiary Care Center

Clinical Infectious Diseases® 2018;67(8):1288–90

- En réponse à la cohorte internationale
- Cohorte mono-centrique sur 10 ans
- **47 cas**, 40% homme/66 ans
- DAIR:
 - 5 jours après le début des symptômes
 - 3 jours après l'admission
- **Durée médiane d'antibiothérapie: 90 jours**

Durée médiane de suivi: 2,9 ans

97,9% des prothèses sont maintenues

Une ablation de prothèse pour échec

80,9% sans antibiothérapie. 8 patients (17%) sous ATB suppressive.

Pas de décès associés à l'infection

Peu d'essais randomisés Infections Ostéo-Articulaires

Nombre d'essai entre 2000 and 2018

- « acute gastroenteritis yields » : 84
- « cellulitis » : 133
- « common cold » : 218
- « urinary tract infection »: 597
- « osteomyelitis »: 61

IV

flucloxacillin or vancomycin
+ rifampin or placebo

J14: randomisation

Ciprofloxacin

+ rifampin or placebo

PTH et Clou : 3

mois

PTG : 6

mois

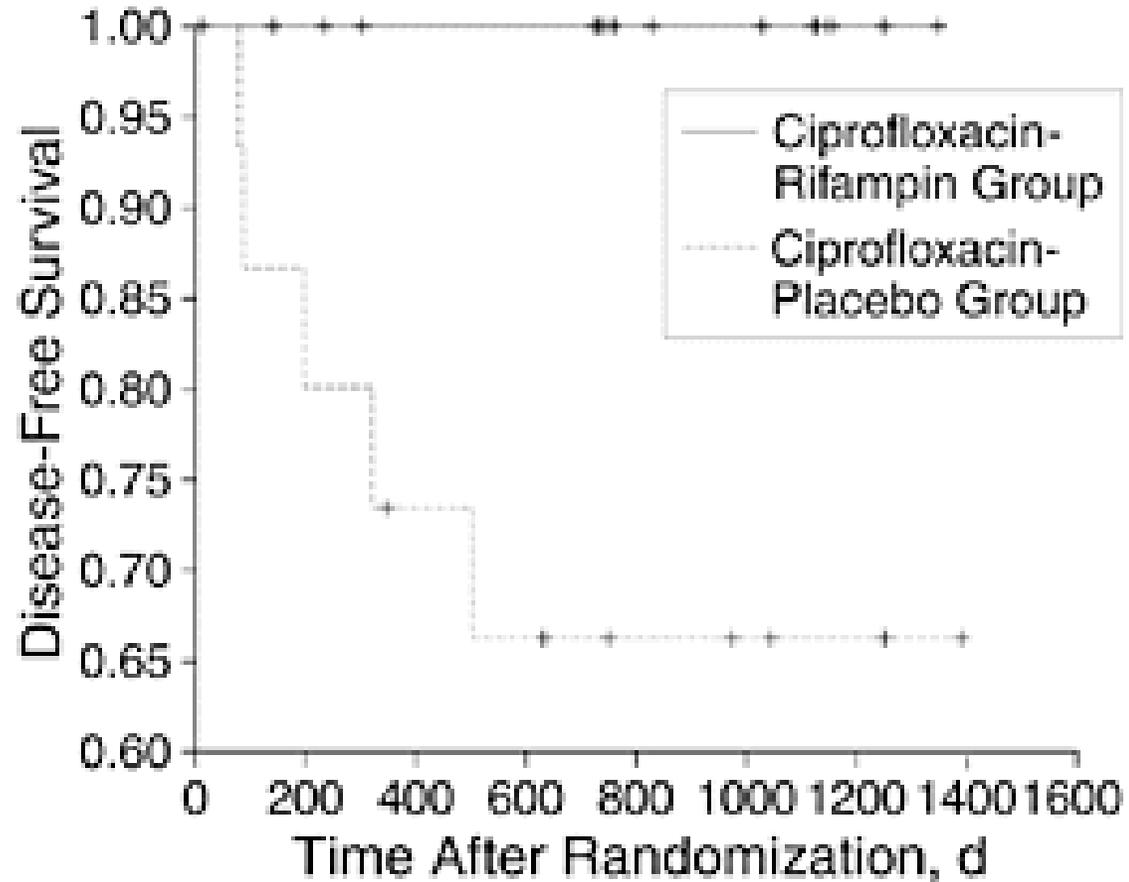
Table 1.—Study Population

Characteristic	Rifampin Combination (n=18)	Placebo Combination (n=15)
Mean (SD) age, y	66 (15)	67 (15)
Sex, male:female	9:9	5:10
Implant		
Hip prosthesis	5	3
Knee prosthesis	3	4
Osteosynthesis	10	8
Microbiology		
<i>Staphylococcus aureus</i> (0/26 methicillin resistant)	15	11
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (2/7 methicillin resistant)	3	4
Initial intravenous treatment		
Flucloxacillin	13	13
Vancomycin	5†	2‡
Median duration of infection,* d (range)	5 (0-19)	4 (0-21)

*Duration of signs and symptoms of infection prior to enrollment in the study.

†One patient had methicillin-resistant *S epidermidis*; 4 patients had methicillin-sensitive *S aureus* and allergy.

‡One patient had methicillin-resistant *S epidermidis*; 1 had methicillin-sensitive *S aureus* and allergy.



Zimmerli W, JAMA 1998; 279:1537–41.

OVIVA

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

H.-K. Li janv 2019

ORIGINAL ARTICLE

Oral versus Intravenous Antibiotics for Bone
and Joint Infection

1054 participants

Randomisation J7 : poursuite IV versus relais per os

Non infériorité démontrée

Durée ????

Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial



*Louis Bernard, Aurélien Dinh, Idir Ghout, David Simo, Valerie Zeller, Bertrand Issartel, Vincent Le Moing, Nadia Belmatoug, Philippe Lesprit, Jean-Pierre Bru, Audrey Therby, Damien Bouhour, Eric Dénes, Alexa Debard, Catherine Chirouze, Karine Fèvre, Michel Dupon, Philippe Aegerter, Denis Mulleman, on behalf of the Duration of Treatment for Spondylodiscitis (DTS) study group**

DATIPO

Durée d'Antibiothérapie (6 versus 12 s) pour le Traitement des Infections sur Prothèse Ostéoarticulaires

Louis BERNARD
pour le groupe DATIPO

Méthode

- **Essai clinique**

- Contrôlé, randomisé (2 groupes parallèles)
- Ouvert
- Non-infériorité,
- Multicentrique (national: 28 centres)

- **Comparant 6 vs 12 semaines** de traitement antibiotique (selon les recommandations)/ IPOA avec changement prothétique (en 1 temps ou 2 temps long) ou non (lavage articulaire)

INCLUSION

Critères d'inclusion

- Patient majeur
- Signes cliniques et radiologiques d'IPOA
- Identification microbiologique fiable
- Prise en charge chirurgicale: Lavage-D, 1T ou 2T

Critères de non inclusion

- IPOA à mycobact. ou fongique
- Absence d'identification microbiologique
- Récidive d'IPOA

OBJECTIFS - Principal (1)

- *Objectif principal* = fréquence des persistances ou rechute d'infection au même germe dans les 2 ans suivant la fin de l'antibiothérapie
- Suivi pendant 2 ans avec visites à S6, S12, S24, S52 et S104

OBJECTIFS - Secondaires (2)

- Echecs par
 - surinfection (nouveau germe ou nouveau + ancien germe)
 - probables (sans preuve bactériologique, ni manifestation concluante)
- Succès microbiologique (négativité des prélèvements microbiologiques réalisés à repose du changement prothétique en 2T)
- Score fonctionnel de mobilité articulaire (inclusion, S6, S12, S24, S52 et S104)
- La tolérance de l'antibiothérapie
- L'observance du traitement antibiotique

Comité indépendant

- Un comité indépendant a revu, en aveugle les cas suivants :
 - Echech confirmé
 - Douleur et/ou fièvre persistante
 - Décès
 - Effets indésirables
 - Perdus de vu

RANDOMISATION - EVALUATION

- Randomisation (ratio 1:1, avant J21) était **stratifiée** sur
 - la **technique chirurgicale** (lavage articulaire ou changement prothétique en 1 temps ou 2 temps long),
 - la **topographie** de l'articulation (hanche ou genou) et sur
 - le (1er épisode ou 2è épisode et plus).
 - **rang de l'infection**
- **Evaluation du critère de jugement principal par un **comité d'adjudication** en aveugle du bras de traitement.**

Calcul de l'Effectif

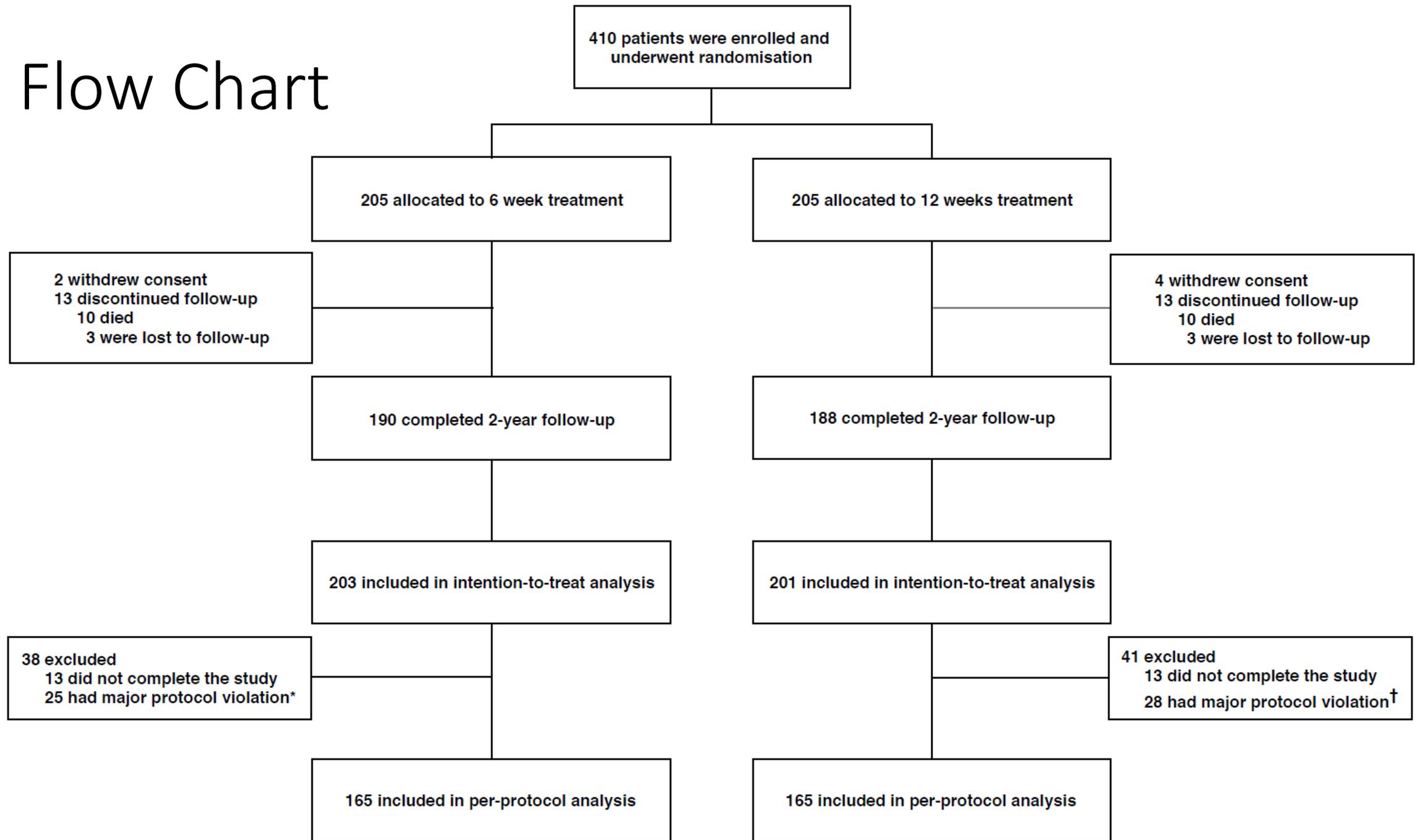
Le calcul d'effectif / hypothèses suivantes :

- Alpha unilatéral à 2.5%, puissance de 80%
- Succès de 85% dans les 2 groupes (soit 15% d'échecs)
- Marge de non-infériorité de 10%
- Il fallait inclure 205 patients par groupe.

Etude Multicentrique

- 29 novembre 2011 - 22 janvier 2015.
- 28 centres actifs sur 36 ouverts

Flow Chart



Baseline

Caractéristiques

	6 s (n=203)	12 s (n=201)
Age (range)	68 (62; 78)	70 (63; 77)
Homme no-%	143 (70.4)	130 (64.7)
Chirurgie — no. (%)		
Rang de Chirurgie ≥ 2	30 (14.8)	29 (14.4)
Lavage-Débridement		
1T	77 (37.9)	73 (36.3)
2T	44 (21.7)	43 (21.4)

Baseline

Caractéristiques

	6 s (n=203)	12-s (n=201)
Localisation		
Hanche	129 (63.5)	126 (62.7)
Genou	74 (36.5)	75 (37.3)
Comorbidités		
BMI, kg/m ²	29.9 (5.8)	29.9 (6.2)
Obesity	91 (47.4)	78 (41.9)
ASA > 2 score	51 (28.7)	60 (33.5)

Clinique

Présentation clinique

	6 semaines (n=203)	12 semaines (n=201)
Infection post opératoire	68 (33.5)	66 (32.8)
Infection aiguë hématogène	47 (22.7)	37 (18.4)
Délais sepsis/chirurgie	17 [5 ; 85]	18 [5 ; 110]
Fièvre-oui (%)	83 (42.4)	62 (31.6)
Fistule-oui (%)	81 (40.3)	76 (39.6)
CRP à la prise en charge.	108.4 (99.0)	113.2 (100.8)

Bactériologie

	6 s (n=235)	12 s (n=231)
Enterobactéries	20 (8.5)	21 (9.1)
Anaérobies	13 (5.5)	15 (6.5)
Entérocoques	7 (3.0)	9 (3.9)
Streptocoque	32 (13.6)	26 (11.3)
SCNMS	41 (17.5)	48 (20.8)
SCNMR	27 (11.5)	32 (13.8)
SAMS	83 (35.3)	62 (26.8)
SAMR	7 (3.0)	8 (3.4)

36%

39%

Antibiothérapie

	6 s (n=203)	12 s (n=201)
Durée initiale d'antibiothérapie reçue	45.0 (11.2) 42 [42 ; 43]	83.8 (12.0) 84 [84 ; 84]
Voie		
IV No (%)*	192 (94.6)	196 (97.5)
SC No (%)†§	7 (3.5)	13 (6.5)
PO No (%)‡§	192 (94.6)	190 (94.5)
Durée IV en jours Médiane [IQR]	9 [5 ; 15]	9 [5 ; 15]

RESULTATS

Analyse du critère de jugement principal

132 dossiers ont été revus par le comité d'adjudication

95 échecs

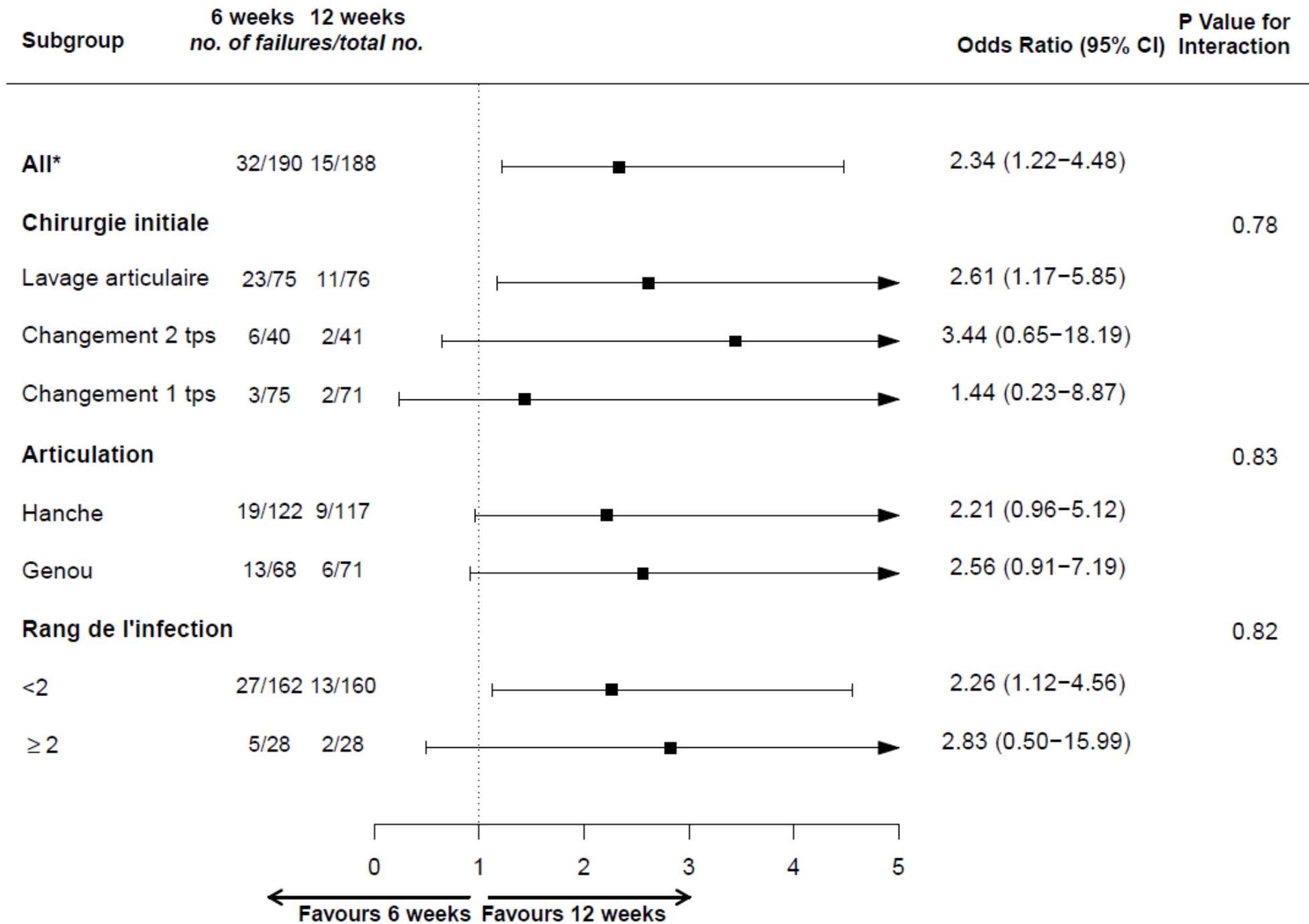
	6 s (n=53)	12 s (n=42)
Certain, même germe	32 (60.4)	15 (35.7)
Certain, nouveau germe	12 (22.6)	17 (40.5)
Certain, même germe + nouveau germe	1 (1.9)	3 (7.1)
Probable	8 (15.1)	7 (16.7)

	6-week regimen	12-week regimen	Difference Percentage points (95% CI)
ITT – Missing* considered as failure			
Failure - no./total no. (%)	45/203 (22.2)	28/201 (13.9)	8.2 (0.7 to 15.7)
ITT – Missing* removed			
Failure - no./total no. (%)	32/190 (16.8)	15/188 (8.0)	8.9 (2.2 to 15.6)
Failure after 6 weeks [†] - no./total no. (%)	29/187 (15.5)	13/186 (7.0)	8.5 (2.1 to 15.1)
Per protocol[‡]			
Failure - no./total no. (%)	29/165 (17.6)	11/160 (6.9)	10.7 (3.6 to 17.9)
Failure after 6 weeks [§] - no./total no. (%)	27/163 (16.6)	11/160 (6.9)	9.7 (2.7 to 16.8)

	6-week regimen	12-week regimen	Difference Percentage points (95% CI)
Lavage articulaire			
Failure - no./total no. (%)	23/75 (30.7)	11/76 (14.5)	16.2 (2.8 to 29.0)
Changement en 1 temps			
Failure - no./total no. (%)	3/75 (4.0)	2/71 (2.8)	1.2 (-6.2 to 8.6)
Changement en 2 temps			
Failure - no./total no. (%)	6/40 (15.0)	2/41 (4.9)	10.1 (-3.7 to 24.6)

	6-week regimen	12-week regimen	Difference Percentage points (95% CI)
Hanche			
Failure - no./total no. (%)	19/122 (15.6)	9/117 (7.7)	7.9 (-0.4 to 16.2)
Genou			
Failure - no./total no. (%)	13/68 (19.1)	6/71 (8.5)	10.7 (-0.9 to 22.5)

	6-week regimen	12-week regimen	Difference Percentage points (95% CI)
1er épisode			
Failure - no./total no. (%)	27/162 (16.7)	13/160 (8.1)	8.5 (1.3 to 15.8)
≥2 épisodes			
Failure - no./total no. (%)	5/28 (17.9)	2/28 (7.1)	10.7 (-7.7 to 29.2)



Conclusion

- Non infériorité non démontrée
- Plus d'échecs (x2) dans le bras 6 semaines surtout L-D, changement 2T

Six weeks of antibiotic treatment is sufficient following surgery for septic arthroplasty[☆]

Louis Bernard^{a,d}, Laurence Legout^a, Line Zürcher-Pfund^a, Richard Stern^a, Peter Rohner^b, Robin Peter^a, Mathieu Assal^a, Daniel Lew^c, Pierre Hoffmeyer^a, Ilker Uçkay^{a,c,*}

6 semaines: 6/70
12 semaines: 23/74

Table 1 Group comparison of 6 vs. 12 week's antimicrobial therapy.

	Six weeks <i>n</i> = 70	Twelve weeks <i>n</i> = 74	<i>p</i> value (two-tailed)
Treatment			
Median no of surgical interventions for cure	1	1	
No. of episodes treated with retention and debridement	20 (29%)	40 (54%)	0.01 ^a
One-stage exchange	4 (6%)	6 (8%)	
Two-stage exchange	36 (51%)	20 (27%)	<0.01 ^a
Median delay between the exchange surgeries	13 weeks	16 weeks	
Girdlestone or arthrodesis	10 (14%)	8 (11%)	
Intravenous antibiotic treatment only	24 (35%)	27 (37%)	
Median duration of intravenous treatment	10 days	15 days	<0.01 ^b
Combination antibiotic treatment	41 (59%)	39 (53%)	
Outcome			
Median time delay begin of treatment–failure	3 weeks	3 weeks	
Persistence of infection	6 (85%)	18 (82%)	
New infection	1 (14%)	5 (23%)	
Death of all causes during follow-up	15 (21%)	24 (32%)	
Death due to prosthetic joint infection	1 (1%)	2 (3%)	

Antibiotic therapy duration for prosthetic joint infections treated by Debridement and Implant Retention (DAIR): Similar long-term remission for 6 weeks as compared to 12 weeks



Hélène Chaussade^a, Ilker Uçkay^{b,*}, Albert Vuagnat^c, Jérôme Druon^a, Guillaume Gras^a, Philippe Rosset^a, Benjamin A. Lipsky^{b,d}, Louis Bernard^{a,b}

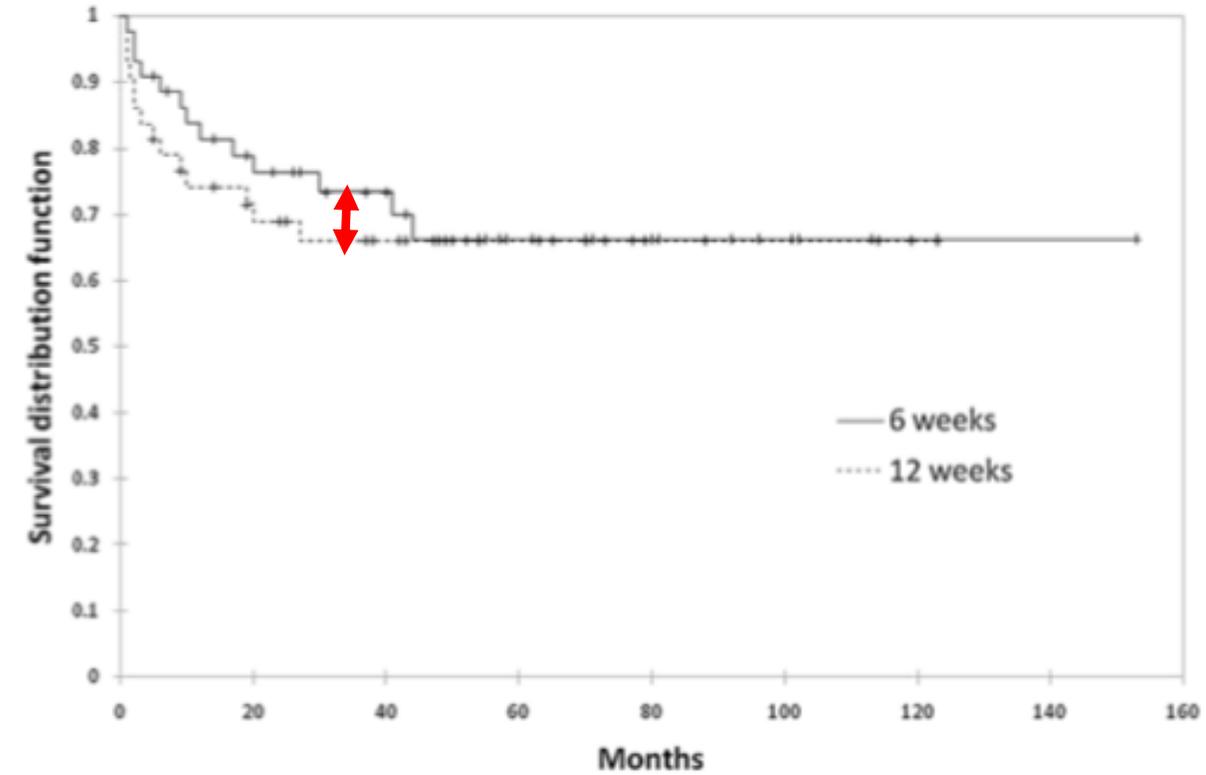
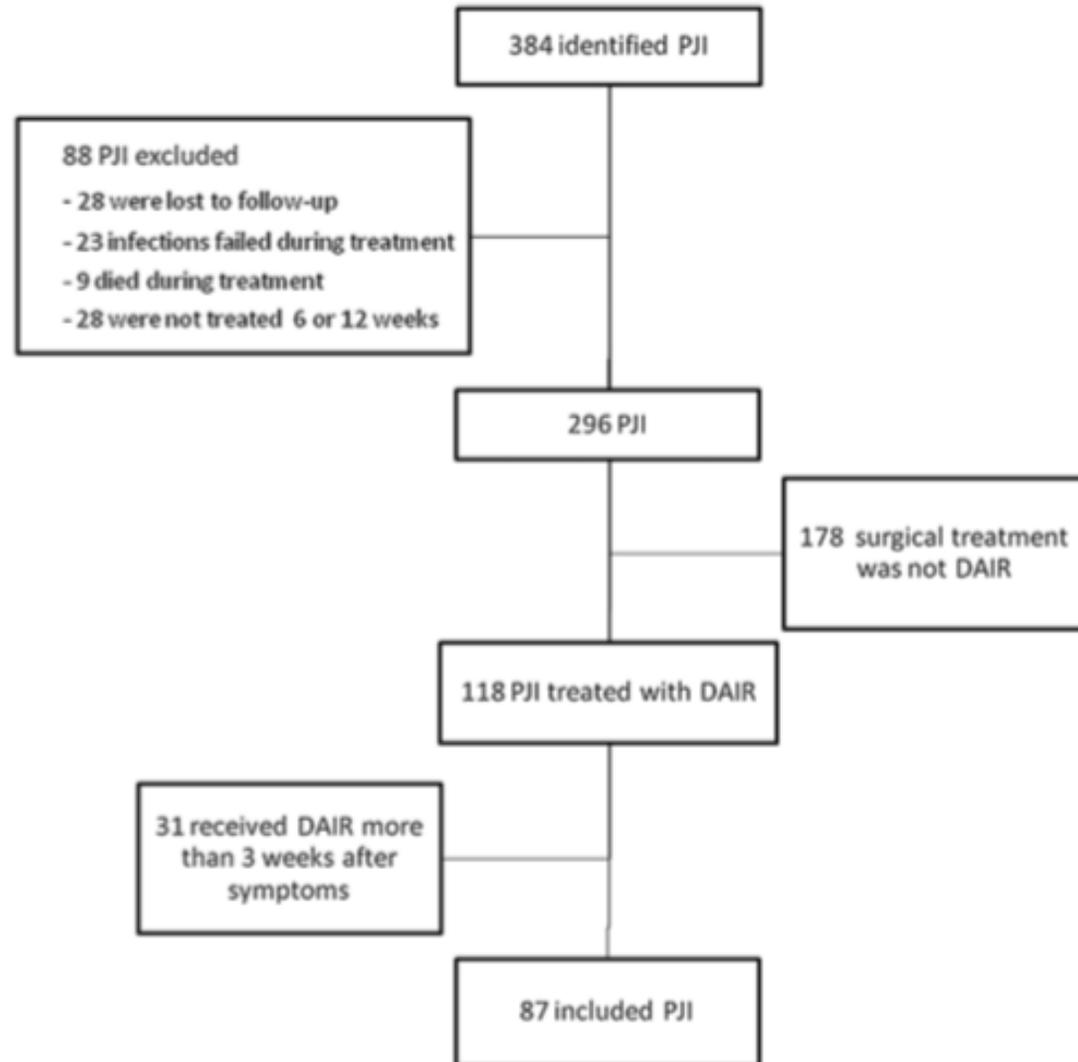


Figure 1. Flow chart describing the inclusion and exclusion criteria of our study.

Merci ++++

- 28 centres actifs (B Issartel (n=73), CRIOGO (n=159))
- Comité d'adjudication: A Dinh, P Lanotte, P Asquier
- Biostatisticienne : Agnès Caille +++
- Financement PHRC/DGOS
- Soutien SPILF/SOFCOT
- Patients

Violation per protocole

6s :

- Prise en charge initiale non optimale n=1,
- Infection non documentée n=2,
- Durée d'ATB non respectée > 6 jours n=22

12s:

- Prise en charge initiale non optimale n=2
- Infection à Actinomyces n=1
- Durée d'ATB non respectée > 6 jours n=22
- Prise d'ATB au long cours -autre indication n=3