

## Traitement des infections ostéo-articulaires

DIU de thérapeutiques anti-infectieuses

Angers – 16 mai 2014



# Objectifs

- ❑ Comprendre les éléments à prendre en compte pour le traitement d'une infection ostéo-articulaire
- ❑ Pouvoir argumenter le choix d'une molécule dans le traitement d'une infection ostéo-articulaire
- ❑ Pouvoir déterminer une durée de traitement en fonction du contexte clinique et microbiologique
- ❑ Savoir prescrire et surveiller le traitement médical d'une infection ostéo-articulaire
- ❑ Avoir les arguments pour pouvoir discuter de la prise en charge d'une IOA avec l'équipe de chirurgie, de maladies infectieuses et d'anesthésie et savoir quand demander l'avis du centre de référence

Et vous ?

- Que souhaiteriez-vous savoir dans le domaine du traitement des infections ostéo-articulaires ?

# Les arthrites sans matériel

# Cas clinique

# Agnès...

- Patiente âgée de 32 ans, en pleine forme jusqu'à l'automne 2009
- Apparition progressive (2 mois) d'un épanchement du genou droit, sans fièvre, entraînant une impotence fonctionnelle
  - CRP subnormale, NFS RAS
  - Echo : épanchement + petit épaissement synovial
  - Ponction: 16 000 leuco, prédominance PN, Gram et culture négatifs. Pas de cristaux.

# Evolution

- Attente évolution clinique
  - Majoration de l'épanchement et de l'impotence, inflammation articulaire (arthrite) et majoration de l'épaississement synovial *(on est à 9 mois)*
  - Synovectomie sous arthroscopie
    - Résultats anapath en faveur plutôt d'un processus infectieux chronique, pas de granulome. Coloration de Gram : rien; Coloration de Ziehl : rien; Culture : rien (y compris BK)
    - Amélioration clinique transitoire
  - Puis de nouveau majoration des signes deux mois plus tard *(on est à 14 mois)*
    - Synovectomie chirurgicale

# Que faites-vous ?

- Patiente adressée à la consultation de MI après deux ponctions, une arthroscopie et une chirurgie (*processus = 18 mois*)

# Diagnostic ?

- ▣ Pîque de tiques ?
  - ▣ Pas souvenirs
- ▣ Ballade en forêt ?
  - ▣ Occasionnellement
- ▣ Sérologie de Lyme
  - ▣ Sang +++ igG
  - ▣ Ponction de genou en consultation : sérologie Lyme IgG liquide articulaire +++, PCR positive...

# Arthrite de Lyme

- ▣ Quelle prise en charge thérapeutique ?

# Evolution

- Traitement par doxycycline 100 mgx2/j pendant 28 jours
- Amélioration clinique rapide

# Arthrites de Lyme

- ▣ Manifestation tardive
  - ▣ *Borrelia burgdoferi*
    - ▣ <10 à 60% des patients non traités aux US, 14% en Alsace
    - ▣ Mono ou oligo-arthrite
      - ▣ Genou +++++
    - ▣ Leucocytes: 500 à > 100 000 / $\mu$ L, prédominance PNN
- ▣ Diagnostic
  - ▣ Sérologie ELISA, +/- Western Blot (Suffisant)
  - ▣ PCR sur LA ou BS (optionnel)
- ▣ Traitement

# Traitement des arthrites de Lyme

Arthrites	1 <sup>er</sup> choix	2 <sup>nd</sup> choix
Aigües	<b>Doxycycline</b> po 100 mg x 2/j 21 à 28 jours	<b>Amoxicilline</b> po, 1gx3/j 21 à 28 jours
Chroniques ou récidivantes	<b>Doxycycline</b> po 100 mg x 2/j 30 à 90 jours  Ou  <b>Ceftriaxone</b> , 2gx1/j 14 à 21 jours	

# Evolution au cours des dernières années

- Amélioration des méthodes diagnostiques
  - Moins d'Arthrites septiques sans germes » !
    - Maladie de Lyme
    - Maladie de Whipple
- Evolution épidémiologiques
  - Maladie de Lyme
  - Syphilis
  - Gonococcie

# Causes infectieuses d'arthrites chroniques

Bactéries	Champignons	Mycobactéries	Parasites
<i>Borrelia burgdorferii</i> <i>Tropheryma whipplei</i> <i>Treponema pallidum</i> <i>Nocardia</i> spp.	<i>Candida</i> spp. <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Blastomyces dermatitidis</i> <i>Coccidioides</i> spp. <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> <i>Sporothrix schenckii</i> <i>Aspergillus</i> spp. <i>Scedosporium</i> , <i>Fusarium</i>	<i>M. tuberculosis</i> <i>M. kansasii</i> <i>M. marinum</i> <i>M. avium intracellulare</i> complex <i>M. terrae</i> <i>M. fortuitum</i> , <i>M. chelonae</i> , <i>M. abscessus</i> <i>M. haemophilum</i> <i>M. leprae</i>	Helminthes Filaires

# Une arthrite chronique d'allure infectieuse de l'adulte immunocompétent

- Si la bactériologie standard est négative, en Bretagne/Pays de Loire, pensez à :
  - Maladie de Lyme
  - Tuberculose
  - Syphilis

# Les arthrites aiguës

# Les arthrites aiguës « classiques »

- ▣ Pourquoi certaines bactéries ?
- une meilleure capacité à l'envahissement synovial
  - ▣ *S. aureus*
    - ▣ *Fibronectin-binding adhésines*
  - ▣ *Streptococcus agalactiae*
    - ▣ *Fibrinogen-Binding adhésines*
  - ▣ *Kingella kingae*
    - ▣ *Pili favorisant l'adhérence synoviale*

# Quelles bactéries dans les arthrites aiguës ?

**– Bacteria Isolated in 2302 Compiled Cases of Bacterial Septic Arthritis in Adults**

Organism	Isolates, number (% of total)		
Gram-positive			
<i>Staphylococcus aureus</i>	1066 (46)	} 50%	} 72%
Staphylococci, coagulase negative	84 (4)		
Streptococci	512 (22)	} 22%	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	183 (8)		
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	156 (7)		
<i>Streptococcus agalactiae</i>	69 (3)		
Other streptococci	104 (5)		
Gram-negative			
<i>Escherichia coli</i>	91 (4)		
<i>Haemophilus influenzae</i>	104 (5)		
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	77 (3)		
<i>Neisseria meningitidis</i>	28 (1)		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	36 (2)		
<i>Salmonella</i> spp.	25 (1)		
Other gram-negative rods	110 (5)		
Miscellaneous (including anaerobes)	136 (6)		
Polymicrobial	33 (1)		

Adapted from Ross JJ, Saltzman CL, Carling P, et al. Pneumococcal septic arthritis: Review of 190 cases. *Clin Infect Dis.* 2003;36:319-327.

# Cas clinique (1)

- ▣ Mme L. Françoise est infirmière, 45 ans.
- ▣ Antécédents :
  - ▣ Syndrome dépressif; Mouvements anormaux idiopathiques; Névralgie cervico brachiale traitée par corticothérapie (10j) un mois avant l' admission.
- ▣ Traitements :
  - ▣ Prozac 20, Lexomil,
- ▣ L' histoire récente :
- ▣ AVP à J0 avec perte de connaissance. Surveillance aux urgences du 25/12 au 28/12. Bilan lésionnel négatif. Traitement antalgique par voie veineuse et perfusion de SGiso pendant 48h. Retour à domicile.
- ▣ A J11, douleur de la région pubienne avec impotence fonctionnelle, puis fièvre à 38°8, frissons. Nouvelle hospitalisation aux urgences.
- ▣ A J12, en l' absence d' antibiothérapie, hémocultures positives à cocci Gram + en amas

## Cas clinique (2)

- ▣ Diagnostic : septicémie avec localisation osseuse, nosocomiale sur KT périphérique
- ▣ Quel traitement mettre en place ?
  - ▣ Orthopédique ?
  - ▣ Médical ?
- ▣ Quelles seront les modalités de surveillance?

# RX du bassin à J0



# RX Bassin à J15



# RX du bassin à J45



# Les spondylodiscites

# Résultats de l'étude DTS

- Randomisé 12 versus 6 semaines
  - Etude de non-infériorité
- Critère de guérison : guérison clinique + absence de récurrence à 12 mois

# Caractéristiques et résultats de DTS

Caractéristiques	Résultats
Nombre de patients	359
Age moyen	61 ans
Délai diagnostique	49 jours
Fièvre	52%
Hémocultures positives	68%
Staphylo/Streptocoque	55%/18%
Décès	26 patients
<b>Guérisons 6/12 semaines</b>	<b>91 % / 91 %</b>

L. Bernard – CRIOGO Tours – Soumis pour publication



## Les ostéo-arthrites sur matériel étranger

Il faut essayer d'en sortir...

# Que disent les recommandations ?



Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America<sup>a</sup>

Douglas R. Osmon,<sup>1</sup> Elie F. Berbari,<sup>1</sup> Anthony R. Berendt,<sup>2</sup> Daniel Lew,<sup>3</sup> Werner Zimmerli,<sup>4</sup> James M. Steckelberg,<sup>1</sup> Nalini Rao,<sup>5,6</sup> Arlen Hanssen,<sup>7</sup> and Walter R. Wilson<sup>1</sup>

## IDSA GUIDELINES



- ▣ Recommandations de pratique clinique, France 2009
- ▣ Recommandations de pratique clinique, USA 2013
- ▣ Recommandations HAS infections précoces, 2014

# Epidémiologie

# Les classifications des infections de prothèse articulaire

## ▣ La plus utilisée (Zimmerli)

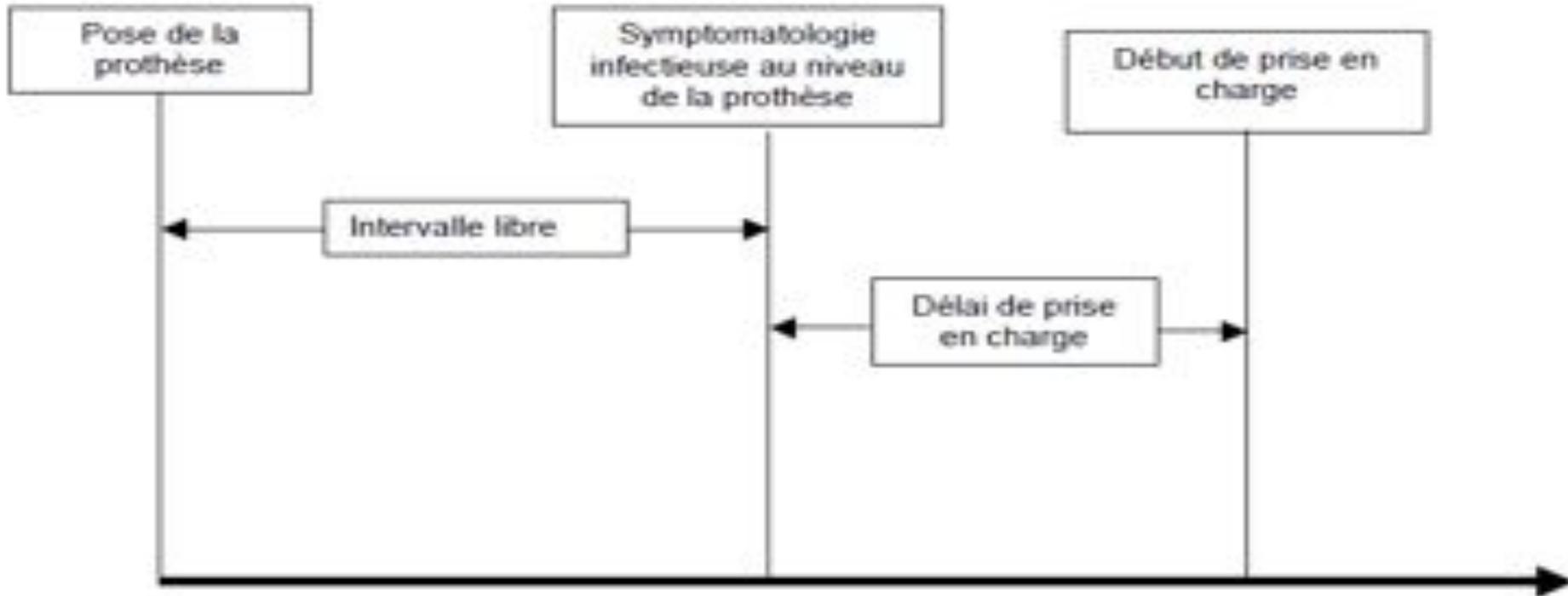
- ▣ Précoces: < 3 mois
- ▣ Retardée: 3-24 mois
- ▣ Tardives: > 24 mois

## ▣ Classification de Tsukayama:

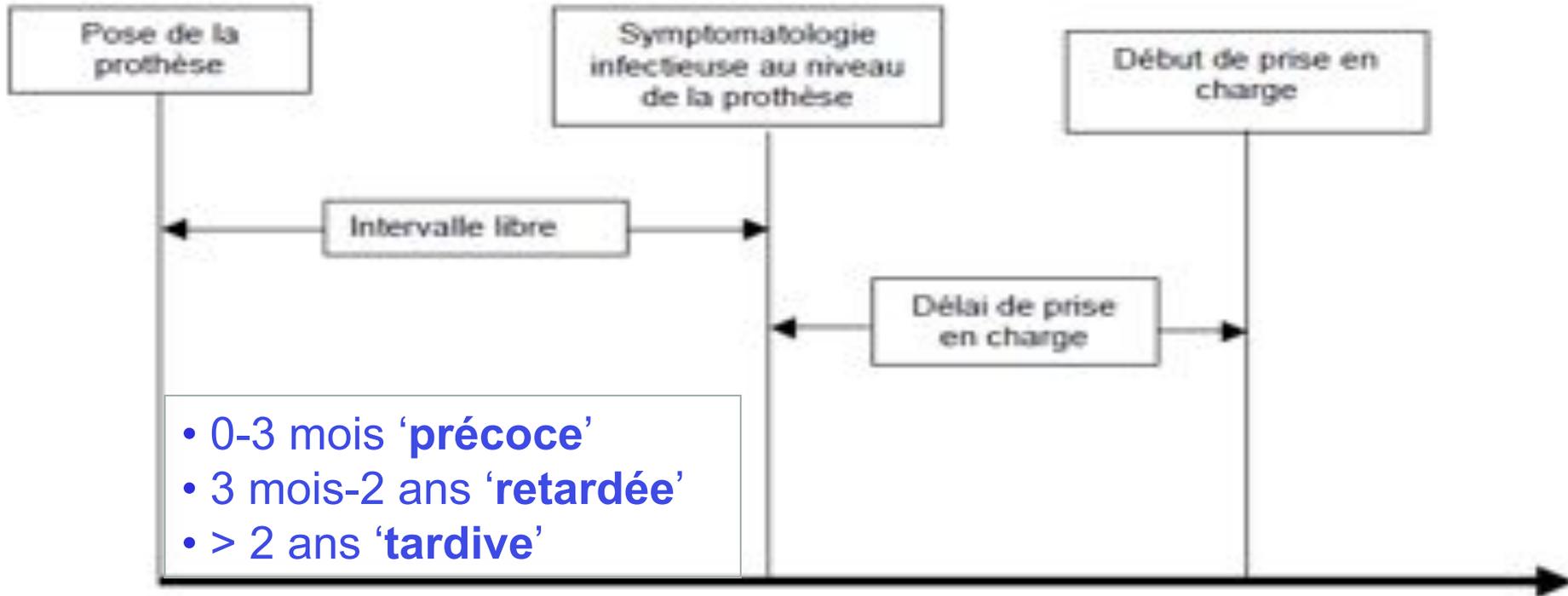
- ▣ Post-opératoire précoce < 1 mois
- ▣ Post-opératoire chronique > 1 mois
- ▣ Aigue hématogène

En fait ce n'est pas vraiment le problème en clinique...

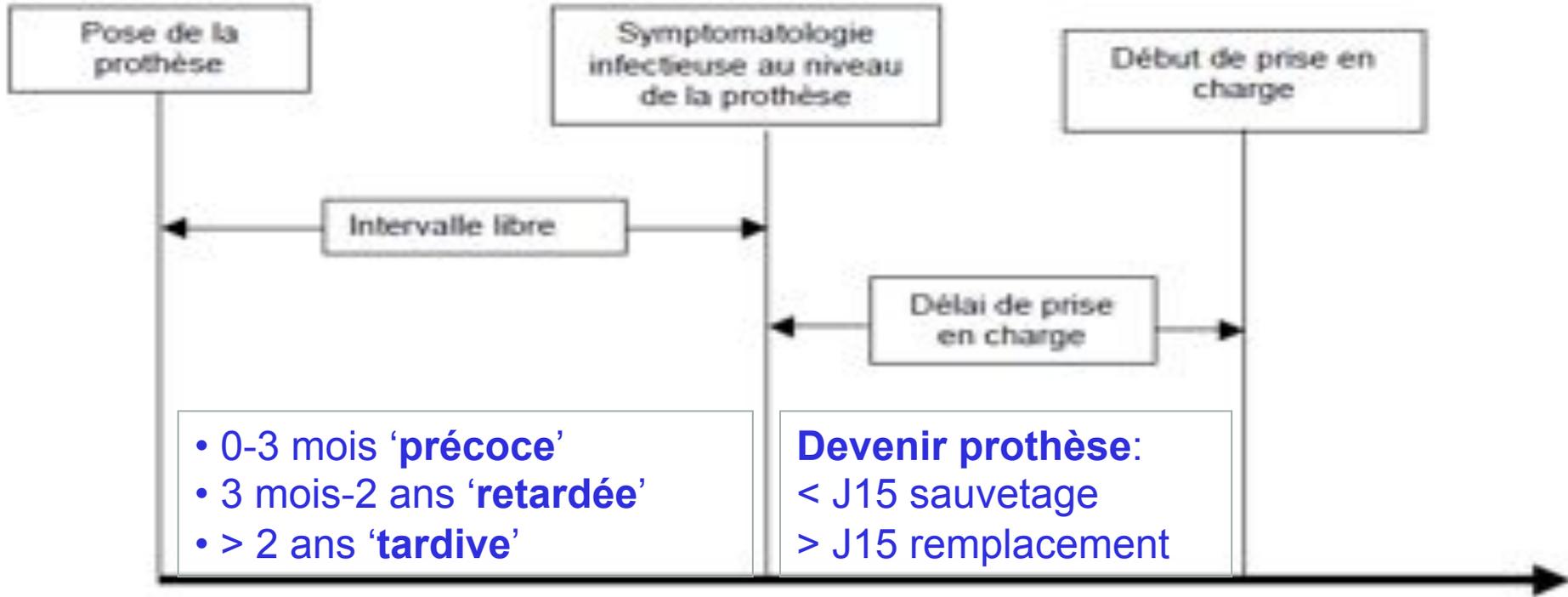
# Les temps-clés de la prise en charge



# Les temps-clés de la prise en charge

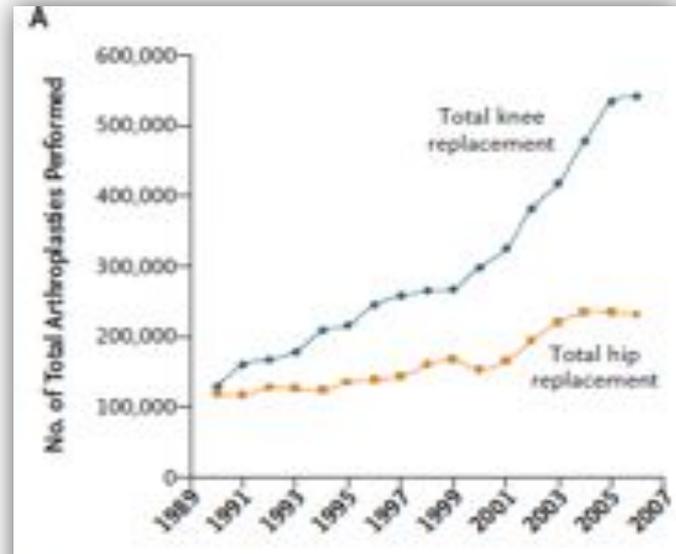


# Les temps-clés de la prise en charge





Une problématique qui se  
majore « mécaniquement...

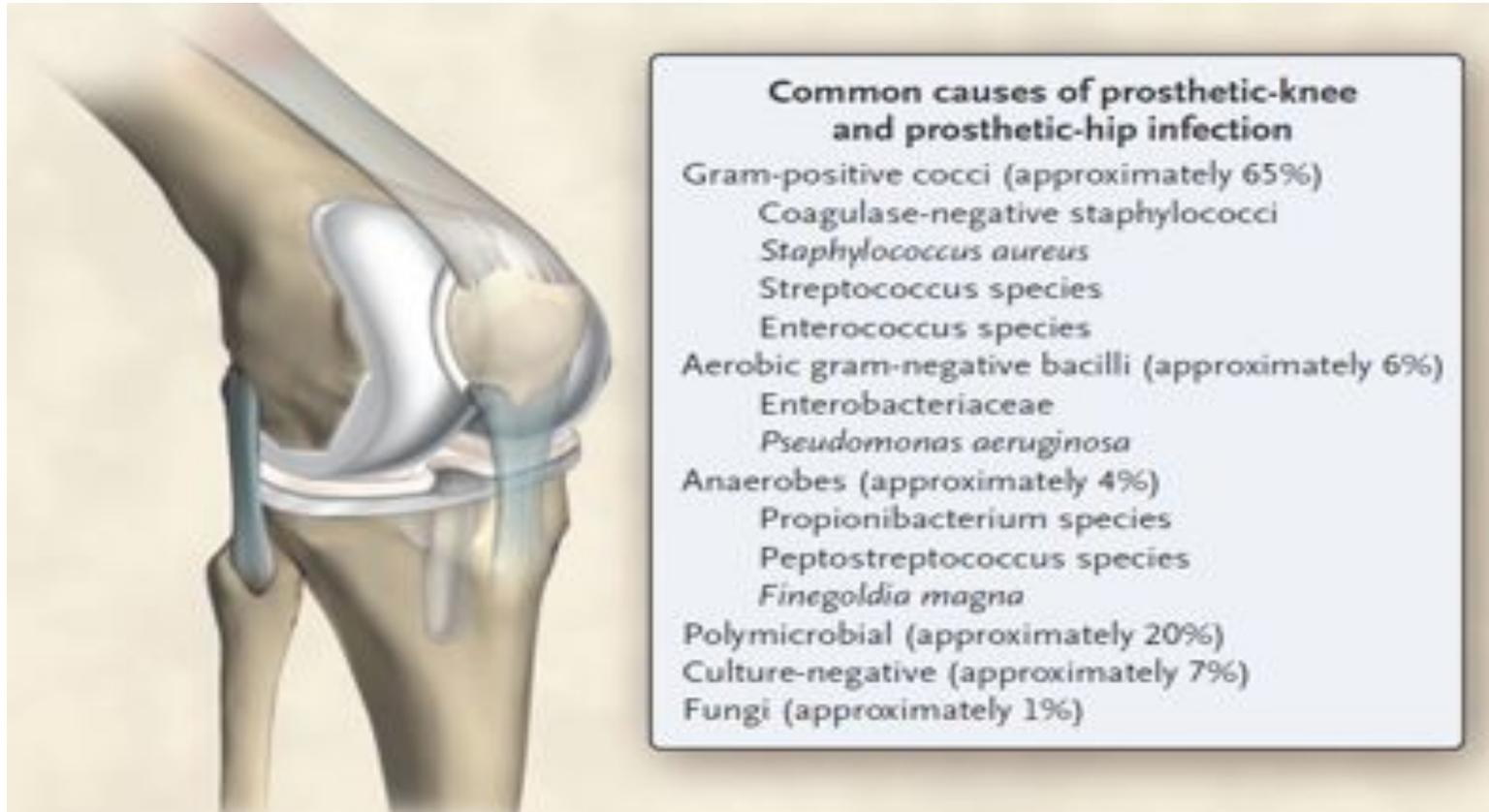


# Epidémiologie en France

Tableau III – Principales études françaises (hors RAISIN) sur l'incidence des infections du site opératoires sur prothèses articulaires.

Études	Types d'études	Nombre d'interventions	Types d'interventions	Définition de l'infection	Microbiologie	Durée de suivi post-opératoire	Incidence
Dumaine et al. 2007 [30]	Prospective, monocentrique	2 646	Prothèses articulaires (hanche et genou)	2 prélèvements profonds positifs + arguments cliniques et biochimiques (CRP)	S. aureus : 58 % SARM : 10 % monomicrobiennes dans 70 % des cas	12 mois	0,9 %
Debarge et al. 2007 [31]	Rétrospective, monocentrique	923	PTG en première intention	Isolement de bactéries sur au moins un prélèvement profond réalisé lors d'une ré-intervention pour suspicion d'infection	S. aureus = 90 % monomicrobiennes dans 100 % des cas	12 à 123 mois	2,1 %
Lecuire et al. 2003 [32]	Prospective, monocentrique	3 821	PTH : 2 745 PTG : 1 076	Critères cliniques et biologiques des CDC. Absence de critère microbiologique complémentaire	S. aureus = 50 % monomicrobiennes dans 75 % des cas	inconnue	PTH : 0,55 % PTG : 1,67 %
Eveillard et al. 2001 [20]	Prospective, monocentrique	790	PTH	Infections profondes. Bactéries isolées d'un prélèvement profond au cours d'une reprise justifiée par une suspicion d'infection	SARM majoritaires	De 1 mois à 4 ans. 80 % des patients revus à 12 mois	1,11 %
Eveillard et al. 2003 [33]	Prospective, monocentrique	210	PTG				4,29 %
Merrer et al. 2007 [34]	Prospective, multicentrique	396	Hémiarthroplasties pour fracture du col	Infections profondes et superficielles	SARM majoritaires	12 mois	6,9 %

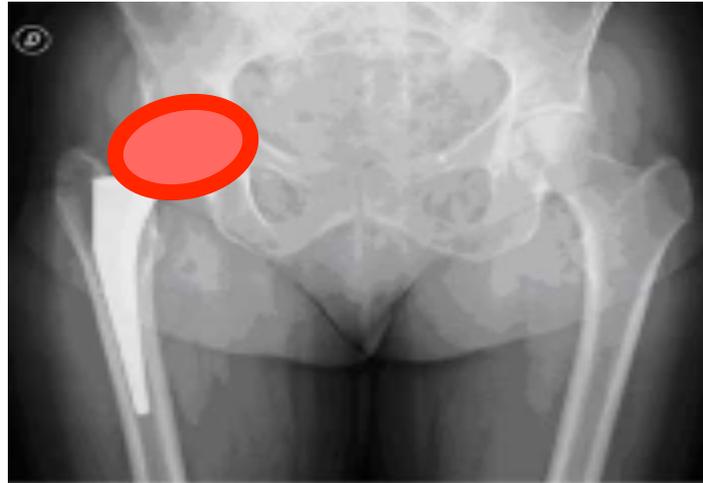
# Epidémiologie



# Les bactéries sur matériel

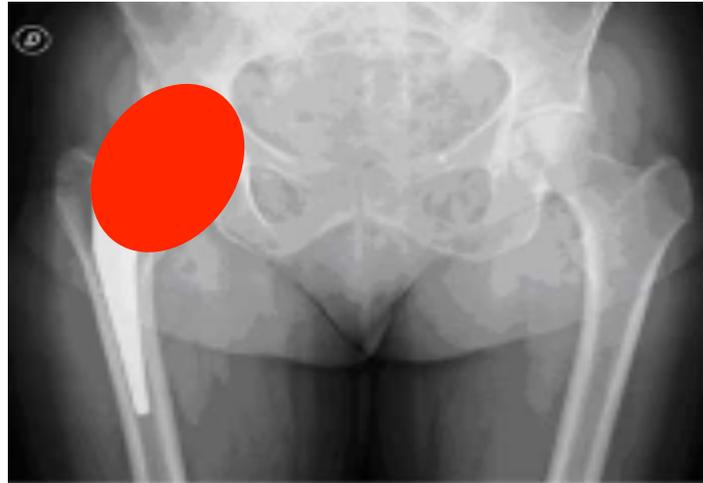
- Bien connues... et variables en fonction du contexte
  - Aiguës hématogènes
    - *S. aureus* Méti-S ++
  - Aiguës post-op
    - *S. aureus* Méti-S et Méti-R+, *S. coagulase* négative
    - Entérobactéries
    - *Pseudomonas*
    - Entérocoques
  - Chroniques
    - *S. coagulase* négative
    - *Propionibacterium*...

# Physiopathologie de l'infection sur prothèse (voie hématoogène)



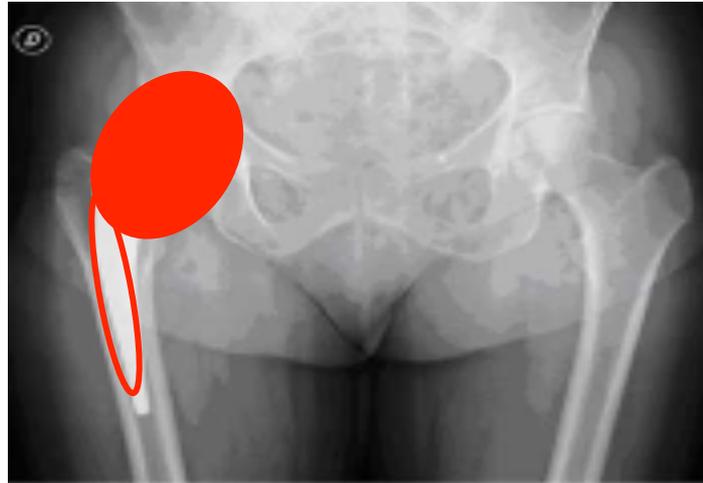
« Liquide articulaire »  
et synoviale

# Physiopathologie de l'infection sur prothèse (voie hémotogène)



prothèse

# Physiopathologie de l'infection sur prothèse (voie hémotogène)



Interface os-  
ciment

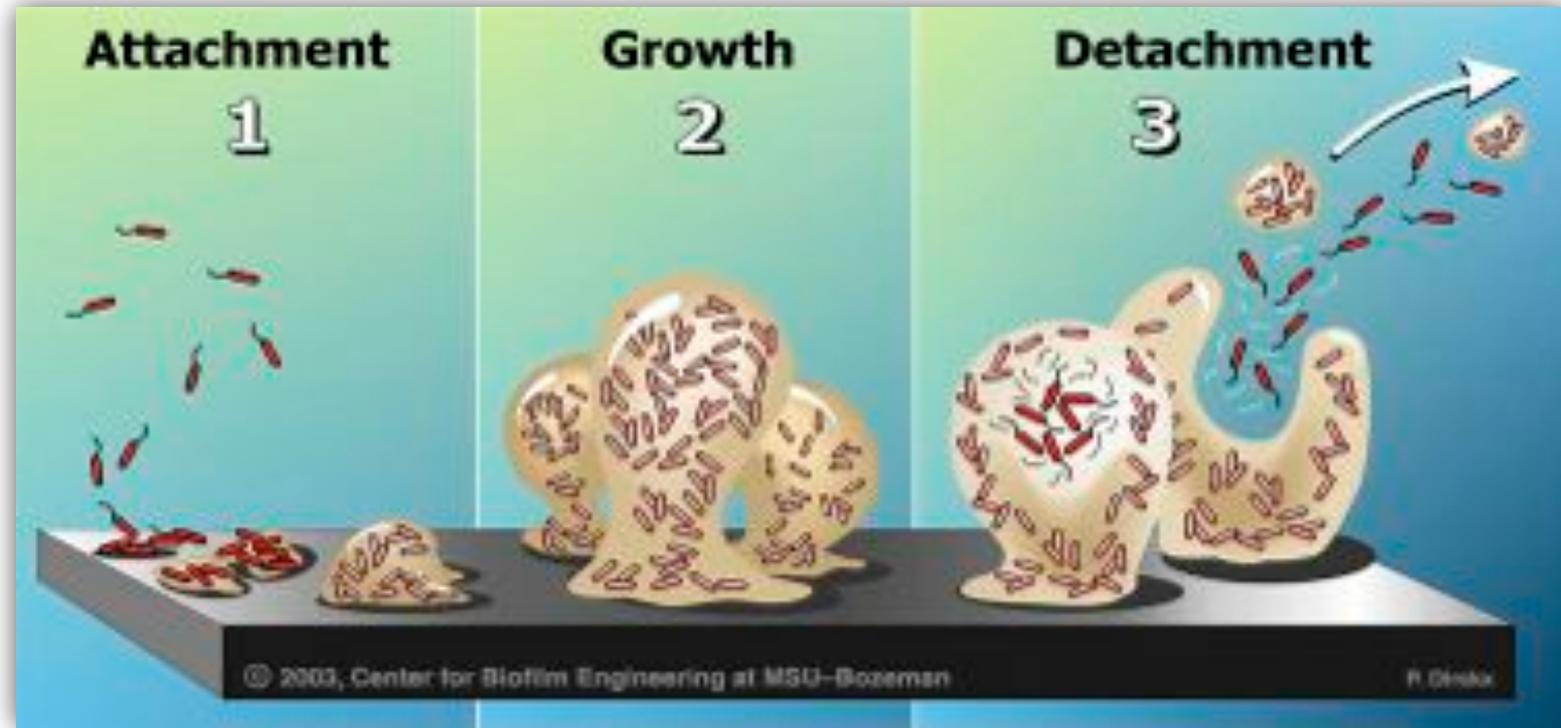
# Physiopathologie de l'infection sur prothèse (voie hématoogène)



Descellement

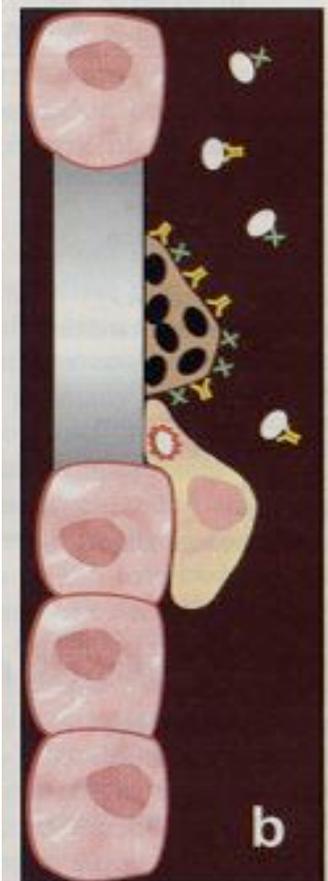
Pourquoi des infections sur matériel ?

# Le cycle de vie d'un biofilm



Center for Biofilm engineering, Montana State University <http://www.erc.montana.edu>

# Biofilm: une cause d'infection chronique



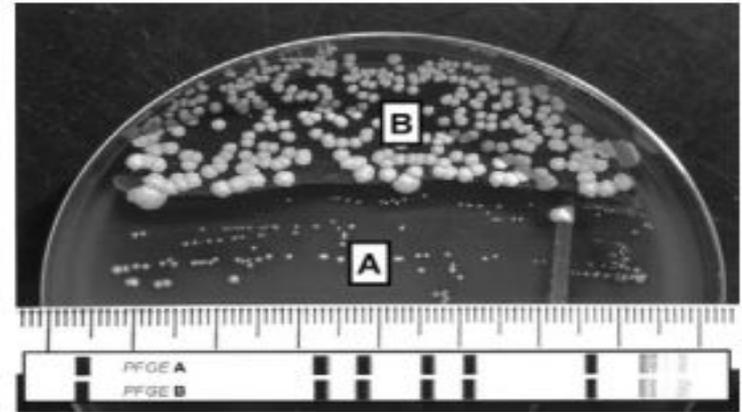
Les bactéries peuvent adhérer entre elles pour former un biofilm notamment sur une surface inerte; cette communauté, sessile, est résistante aux anticorps, aux phagocytes et aux antibiotiques

× Antibiotic    y Antibody    ● Planktonic cell  
○ Biofilm cell    ■ Phagocyte enzymes

Bactéries quiescentes:

## *Staphylococcus aureus* Small colony variants

- Croissance lente (3-7j)
- Diminution de la taille (1/10)
- Modification de la pigmentation (reflet du métabolisme)



**Figure 1.** Small colony variant (A) and normal-phenotype *Staphylococcus aureus* (B) isolated from patient 1 on Columbia blood agar.

*Staphylococcus aureus* Small Colony Variants  
in Prosthetic Joint Infection

Clinical Infectious Diseases 2006;43:961-7



## La difficulté diagnostique des infections sur prothèse articulaire

Un mythe, et comment le démystifier !

# Les doutes

- ❑ L'évidence que l'on ne veut pas voir
  - ❑ « l'hématome surinfecté »
  - ❑ « le pus stérile »
  - ❑ « Des suites simples, avec déhiscence de la cicatrice... »
- ❑ Moins évident, et qu'il faut investiguer
  - ❑ La prothèse jamais parfaite
  - ❑ La dégradation rapide

# Les moyens

- ▣ Imagerie +++ - Interventionnelle +++
  - ▣ Rx /**Echo** /IRM/TDM
  - ▣ Ponctions et biopsies +++
  - ▣ ...
  - ▣ TEP, à préciser (1000 €)
  - ▣ Scintigraphies (180 + 290 €)



Exame de Diagnóstico



Exame de Diagnóstico

200 x 250

Exame de Diagnóstico



Exame de Diagnóstico

200 x 250

Exame de Diagnóstico



Exame de Diagnóstico

200 x 250

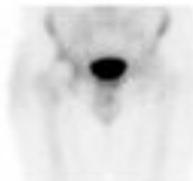
Exame de Diagnóstico



Exame de Diagnóstico

200 x 250

Exame de Diagnóstico



Exame de Diagnóstico

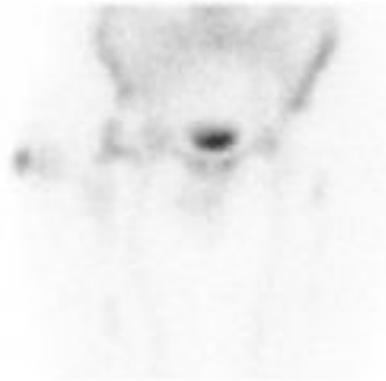
200 x 250

Exame de Diagnóstico



Exame de Diagnóstico

200 x 250

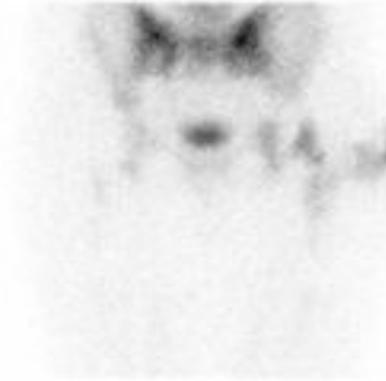
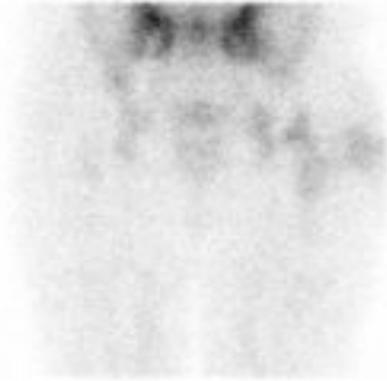


XXXXX.tif  
XXXXX.tif  
BASES-POST TO FLUOROSCOPY

100 x 100

XXXXX.tif  
XXXXX.tif  
BASES-POST TO FLUOROSCOPY

100 x 100



100 x 100

100 x 100



# Les moyens

- Imagerie +++ - Interventionnelle +++

- Rx /**Echo** /IRM/TDM

- Ponctions et biopsies +++

- ...

- Scintigraphies (180 + 290 €)

- TEP, à préciser (1000 €)

→ **La place de la ponction dépend de l'indication chirurgicale**



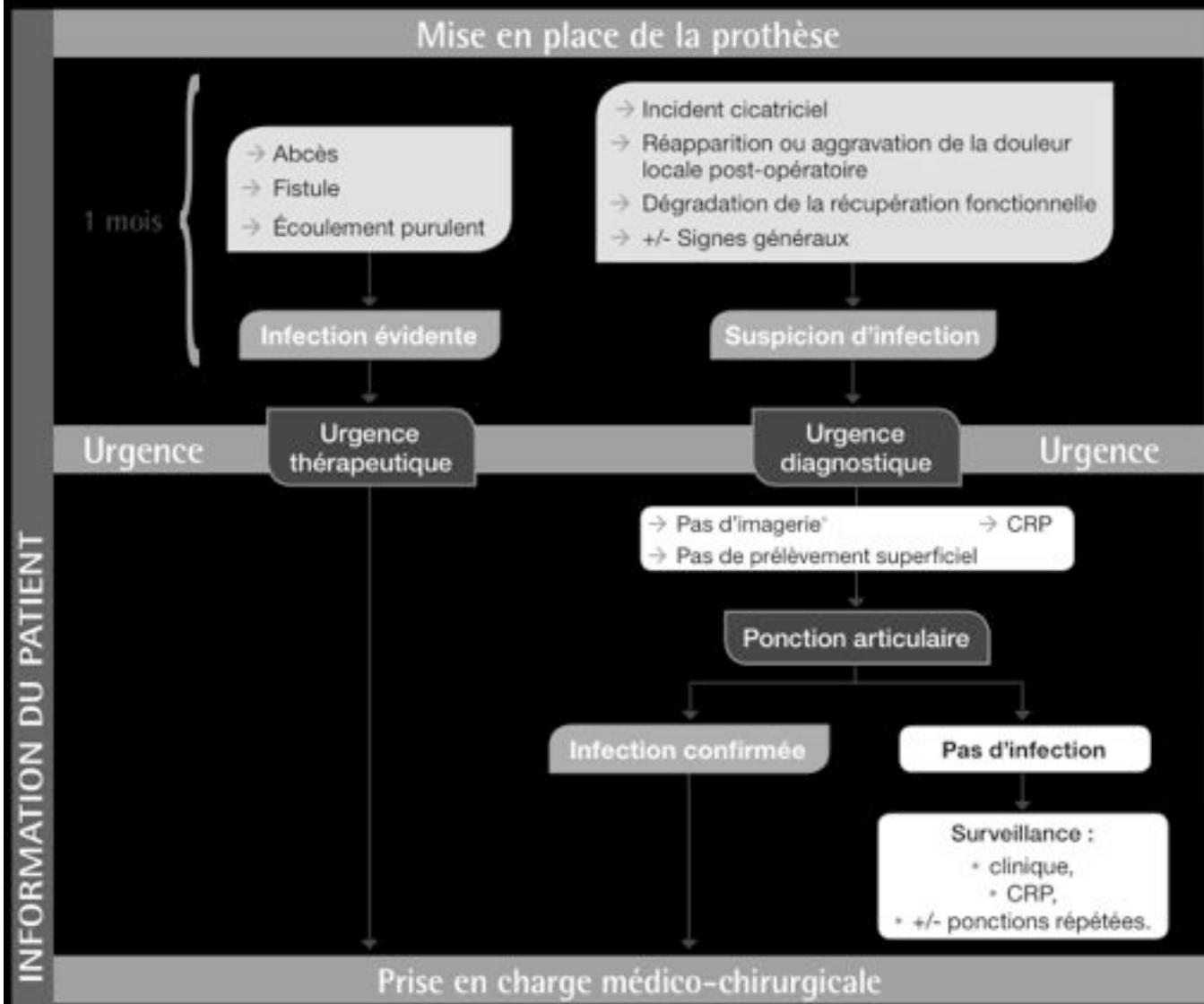
- Bactériologie

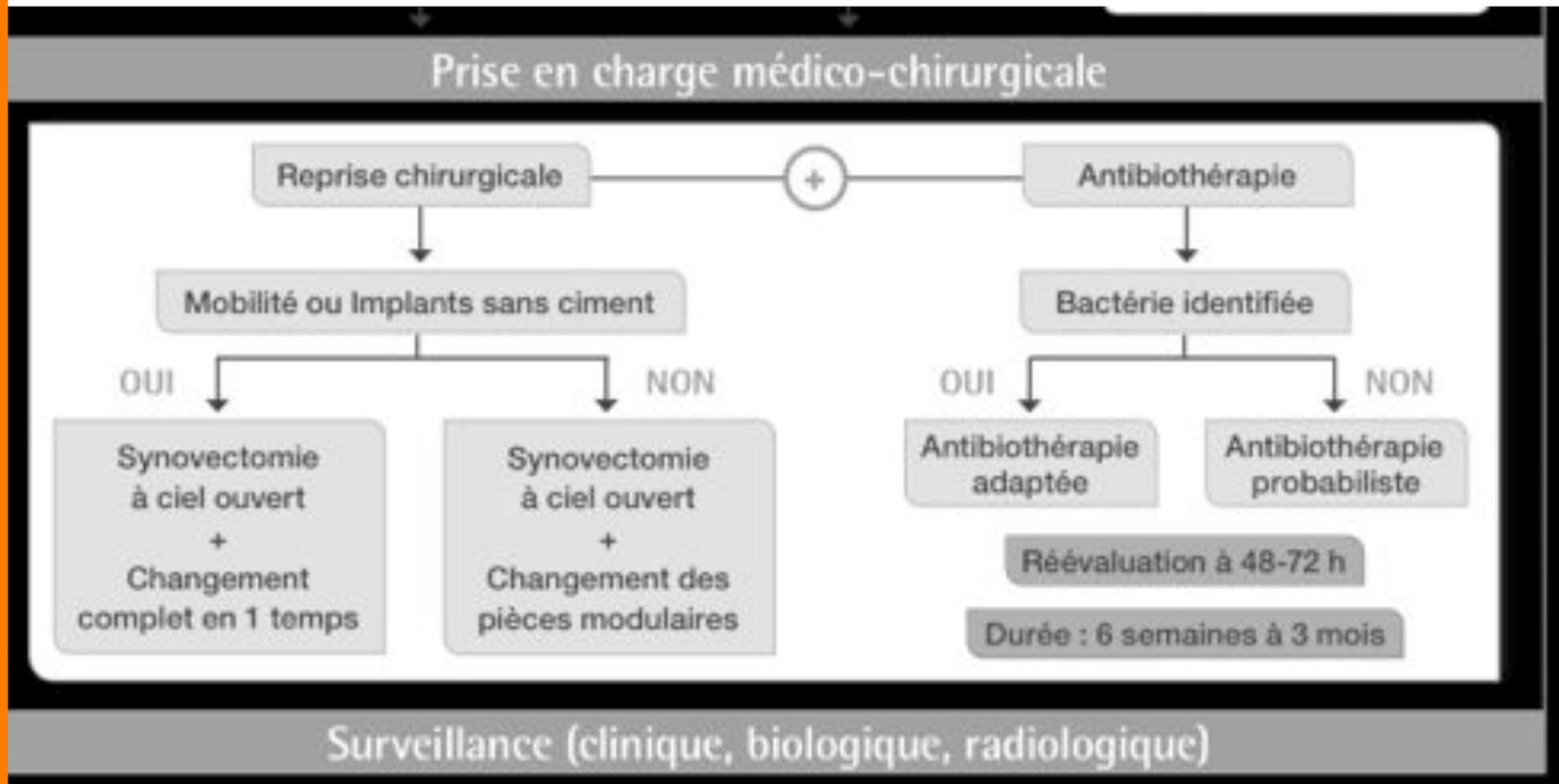
- **Qualité et quantité** des prélèvements

- Cultures prolongées

- Biologie moléculaire

Infections aiguës dans le mois suivant l'implantation







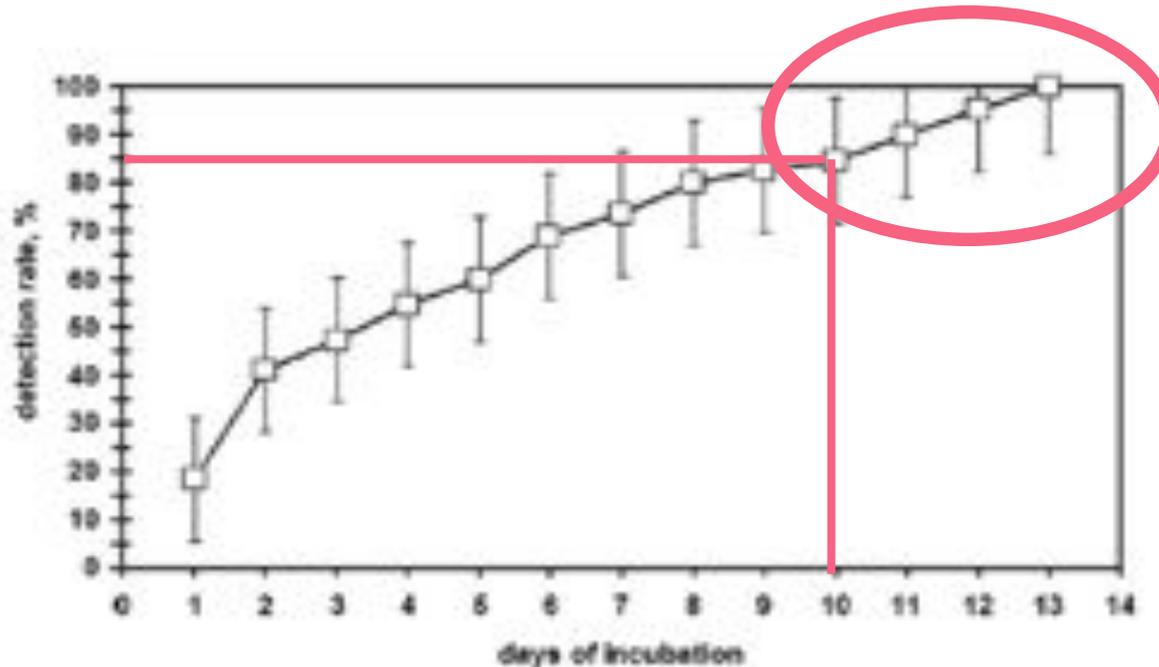
## Les prélèvements Quoi dans quoi?



- ▣ Dans un flacon Nalgène (bouteille en **HDPE\*** 30 ml stérile)
  - ▣ Os ou fragments d'os, biopsies osseuses, produits d'alésage, tendons... (Liquides articulaires)
  
- ▣ Dans un **tube hépariné** et un tube type Falcon<sup>®</sup>, stériles.
  - ▣ Liquide articulaire
  
- ▣ Un délai maximal de 2 heures entre le prélèvement et l'ensemencement est souhaitable. Les prélèvements seront alors conservés à température ambiante.
  
- ▣ Consulter le « **Guide des prélèvements** » propre à chaque ES

\*polyéthylène ultrarésistant

# Importance des cultures prolongées



# Les risques majeurs en terme d'erreurs stratégiques

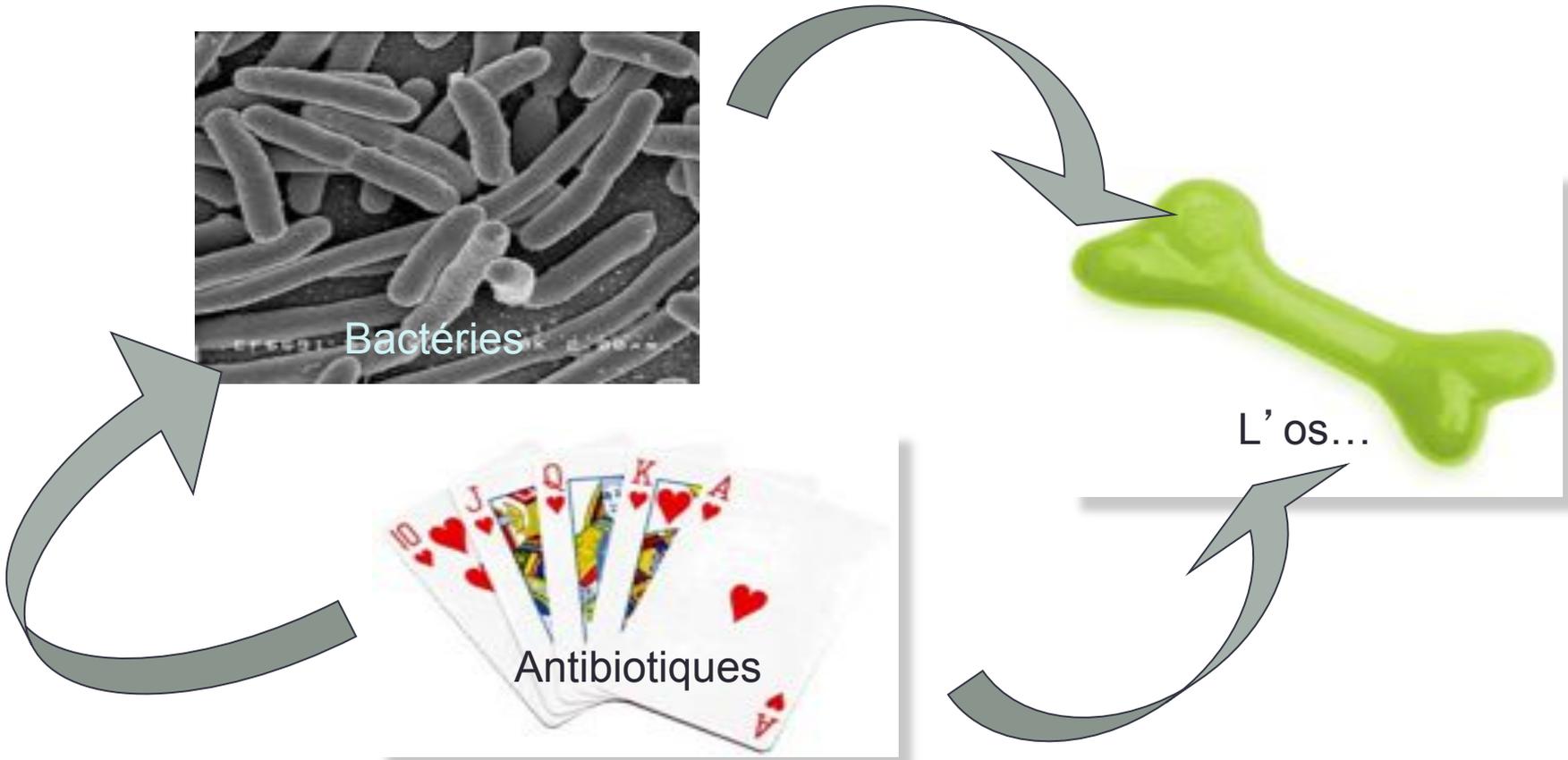
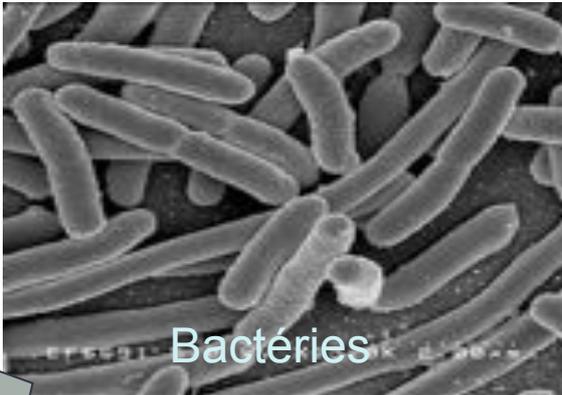
- ❑ N'appliquer qu'une partie du « programme »
  - ❑ L'antibiothérapie sans chirurgie
  - ❑ La chirurgie sans les bons antibiotiques
  
- ❑ La chirurgie « partielle »
  - ❑ Changement d'une partie de la prothèse
  - ❑ Lavage « a minima » dans les infections précoces
  
- ❑ Une utilisation inadaptée des antibiotiques
  - ❑ Monothérapie quand il faut une bi...
  - ❑ ATB de diffusion médiocre
  - ❑ Pas les bonnes doses
  - ❑ Pas la bonne durée...

Conclusion : Rester simple

**LA MAJORITÉ DES INFECTIONS  
SONT DIAGNOSTIQUÉES SUR  
LA TRIADE**

**CLINIQUE ± ECHO + PONCTION !**

# Les forces en présence...



# Comment va se faire le choix de l'antibiotique ?

- Le germe présumé ou identifié (cf. documenté ou empirique).
  - → *Quel germe ?*
  
- La sensibilité présumée du germe
  - → *Quelle sensibilité aux antibiotiques ?*
  
- La localisation de l'infection
  - Adapter l'antibiothérapie au foyer présumé
    - Connaissance de la pharmacocinétique
  - → *Quelle localisation ?*
  
- Le patient
  - Intolérances, allergies, contre-indications
  - Interactions médicamenteuses
  - Fonctions rénales et hépatiques
  - → *Quel patient ?*

# Quels modèles ?

- ▣ Pour les infections sur matériel étranger
  - ▣ Cages métalliques intrapéritonéales (rat)
- ▣ Pour les modèles « diffusion osseuse »
  - ▣ Brebis, cochon
  - ▣ Lapin +++
  - ▣ Homme
    - ▣ Dosage dans les têtes fémorales enlevées pour prothèse

Dr Jekyll



Mr Hyde



# Modèle arthrite du lapin



# Modèle d'ostéo-arthrite post traumatique



## Modèle d'ostéo-arthrite post traumatique (2)

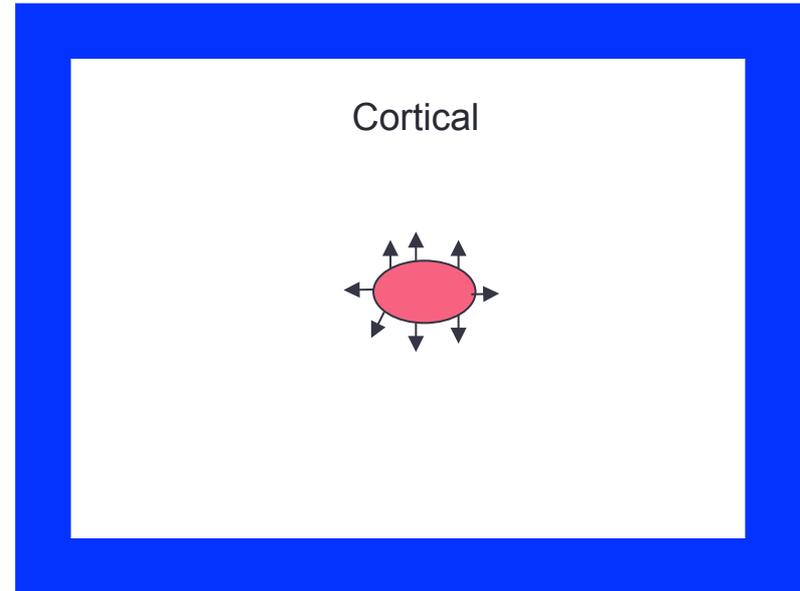
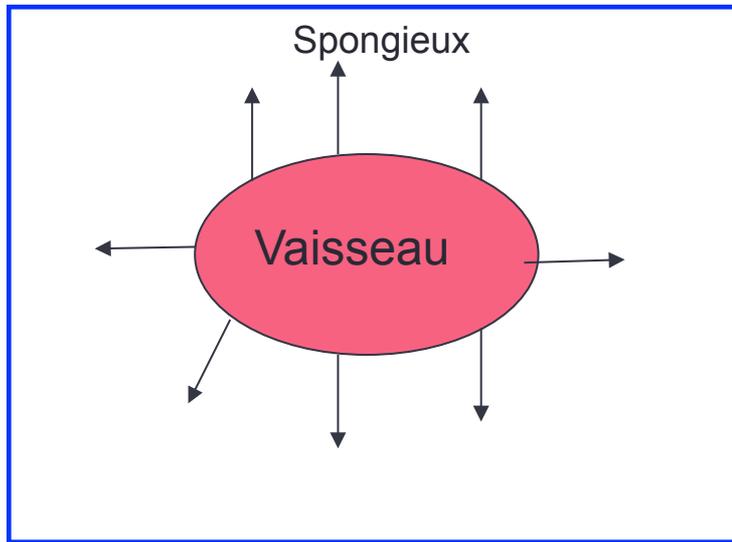


## Modèle d'ostéo-arthrite post traumatique (3)



# L'os

- OS spongieux vers os cortical



# La pénétration osseuse des ATB est limitée

- ATB hydrosoluble
  - Taille de la molécule
  - Fixation protéique
  - pH (forme ionisée diffusible)
  - Limité par le caractère chronique de l'infection
    - ↘ du flux
- ATB liposoluble
  - Diffusion libre

# L'activité des antibiotiques est limitée dans l'os

- ▣ Matériel étranger
- ▣ Slime
- ▣ Conditions anaérobies
- ▣ Présence de Calcium
- ▣ Séquestres dévascularisés
- ▣ Bactéries intracellulaires

*Le rapport entre concentration et CMI plasmatique ne se traduit pas nécessairement en « activité locale »*

## Quels ATBs ont une « bonne » pénétration osseuse ?

- ▣ Dosage difficile +++
  - ▣ Où doser
    - ▣ Os spongieux, os cortical, os total ?
  - ▣ Quand doser
    - ▣ Os sain versus os infecté ?
    - ▣ Doses unique d' ATB versus doses multiples ?
  - ▣ Comment doser
    - ▣ HPLC versus dosages microbiologiques ?
  
- ▣ **L' interprétation des « diffusions osseuses » doit se faire avec précaution +++**

# Que faudrait-il pour être un bon antibiotique de l'infection osseuse ?

- ▣ Bonne biodisponibilité orale
- ▣ Bonne diffusion osseuse
- ▣ Bactéricide *in situ*
- ▣ Activité persistante sur bactéries adhérentes
- ▣ Activité persistante sur bactéries « dormantes »
- ▣ Diffusion intraphagocytaire
- ▣ Faible pouvoir de sélection de mutants résistants
- ▣ Bonne tolérance en utilisation prolongée

# Les traitements possibles

- Antibiotiques à « Bonne/très bonne » pénétration osseuse
  - Quinolones
  - Acide fusidique
  - Fosfomycine
  - Rifampicine
  - Clindamycine
  
- Antibiotiques à « Moyenne/bonne » pénétration osseuse
  - $\beta$ -lactamines
  - Linézolide
  - Daptomycine
  
- Antibiotiques à « Mauvaise/moyenne » pénétration osseuse
  - Vancomycine
  - Teicoplanine

# Les bases

Les « vieux » antibiotiques

# Les $\beta$ -lactamines

## ▣ ATB temps-dépendant



Molécule	Diffusion os	T <sub>1/2</sub> (h)	Biodisponibilité
Oxacilline (Bristopen®)	22%	0,5	40%
Cloxacilline (Orbénine®)	15-34%	0,75	70%
Céfazoline	6-41%	2	-----
Ceftriaxone	21% (spongieux) 8% (cortical)	8	-----

## ▣ Quelle est la bonne concentration plasmatique cible ?

# Quinolones (1)

- ▣ Existe-t-il une différence de pénétration osseuse en fonction des molécules ?
  - ▣ Activité comparable : oflo/levoflo/ciproflo ou moxifloxacin
  - ▣ ...même si les mesures de « diffusion osseuse » sont différentes.
  - ▣ Raisonner en fonction de l'aire sous la courbe
    - ▣ **ASC/CMI > 125**
    - ▣ Pic plasmatique/CMI > 10

# Quinolones (2)

- ❑ Excellente biodisponibilité
  - ❑ Ciprofloxacine < aux autres
- ❑ Bonne diffusion intracellulaire
- ❑ Activité persistante sur bactéries fixées au matériel étranger
- ❑ Données expérimentales in vivo assez nombreuses
  - ❑ Norden et al., Potel et al.
- ❑ Données cliniques moins nombreuses (associé à la rifampicine)
  - ❑ Drancourt et al. AAC 1993
  - ❑ Zimmerli et al. (JAMA 1998, 33 patients)
- ❑ Laquelle choisir contre *S. aureus* ?
  - ❑ Ofloxacine ou levofloxacine
  - ❑ Avantage Oflo/Levoflo ? Mise en garde HAS levo → plutôt Oflo.
- ❑ Tenir compte de l'interaction avec la rifampicine en cas d'association (Levo, cipro)

# Acide fusidique

- ▣ Très bonne diffusion osseuse ?
  - ▣ Deux articles... 1972 et 1975...*Journal of the Irish Medical Association*...*South African Journal of Surgery*
- ▣ Lentement bactéricide
- ▣ Très peu de données cliniques
  - ▣ Comparaison Fucidine vs Ofloxacine, combiné à la rifampicine. Fucidine > Oflo...mais taux de résistance à l' oflo anormalement élevé...(Drancourt et al. JAC 1997)
- ▣ Une place en l'absence d'alternative ?

# Linézolide

- Avantages
  - Biodisponibilité (>100%), spectre, activité antitoxinique, diffusion (32-44%)
- Efficacité variable
  - Modèle animal
    - Plutôt mieux que vancomycine en association à la rifampicine<sup>1</sup>
  - Effet sur le biofilm (*E. faecalis*)
  - Souvent 80-90% d'efficacité, séries rétrospectives chez l'Homme<sup>2</sup>
- Tolérance<sup>2</sup>
  - Reste l'essentiel du problème (durée d'utilisation +++, dose dépendant)
  - Améliorée par la rifampicine
  - Anémie 30%, thrombopénie 49%, neuropathie 10%

<sup>1</sup> Vergidis et al. AAC 2011, 55:1182.

<sup>2</sup> Legout et al. JAC 2010, 65:2224.

*Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2005) **55**, 387–390  
doi:10.1093/jac/dki016  
Advance Access publication 10 February 2005

JAC

## Linezolid in the treatment of Gram-positive prosthetic joint infections

**Matteo Bassetti<sup>1\*</sup>, Francesco Vitale<sup>1</sup>, Giovanna Melica<sup>1</sup>, Elda Righi<sup>1</sup>, Antonio Di Biagio<sup>1</sup>,  
Luigi Molfetta<sup>2</sup>, Francesco Pipino<sup>2</sup>, Mario Cruciani<sup>1</sup> and Dante Bassetti<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Infectious Diseases Department, University of Genoa School of Medicine, San Martino Hospital; <sup>2</sup>Orthopaedic Department, University of Genoa School of Medicine, Genoa, Italy*

*Received 16 July 2004; returned 28 September 2004; revised 24 November 2004; accepted 9 December 2004*



# Get patients home

with the  
100% bioavailability  
of oral ZYVOX



**ZYVOX**<sup>™</sup>  
linezolid injection  
and tablets

**A New Kind of Confidence**

[www.zyvox.com](http://www.zyvox.com)

Please see back cover for important safety information.  
Please see accompanying full prescribing information.

60 € le comprimé  
Hors taxe!!!

# Rifampicine

- Bonne biodisponibilité
  - ↗ de 25-30% pour les prises à jeun
- Excellente diffusion osseuse
  - $[os] \gg CMI$  pendant 24h après la prise (Cluzel et al. JAC 1984)
- Risque: sélection de mutants résistants
  - Loi du tout ou rien
    - Stérilisation ou émergence de mutant
  - Conséquences
    - Trouver le bon partenaire (risque monothérapie *in situ*)
    - Attendre une diminution initiale de l'inoculum (extrapolation EI, J. Riedel et al. AAC 2008)

# Rifampicine (2)

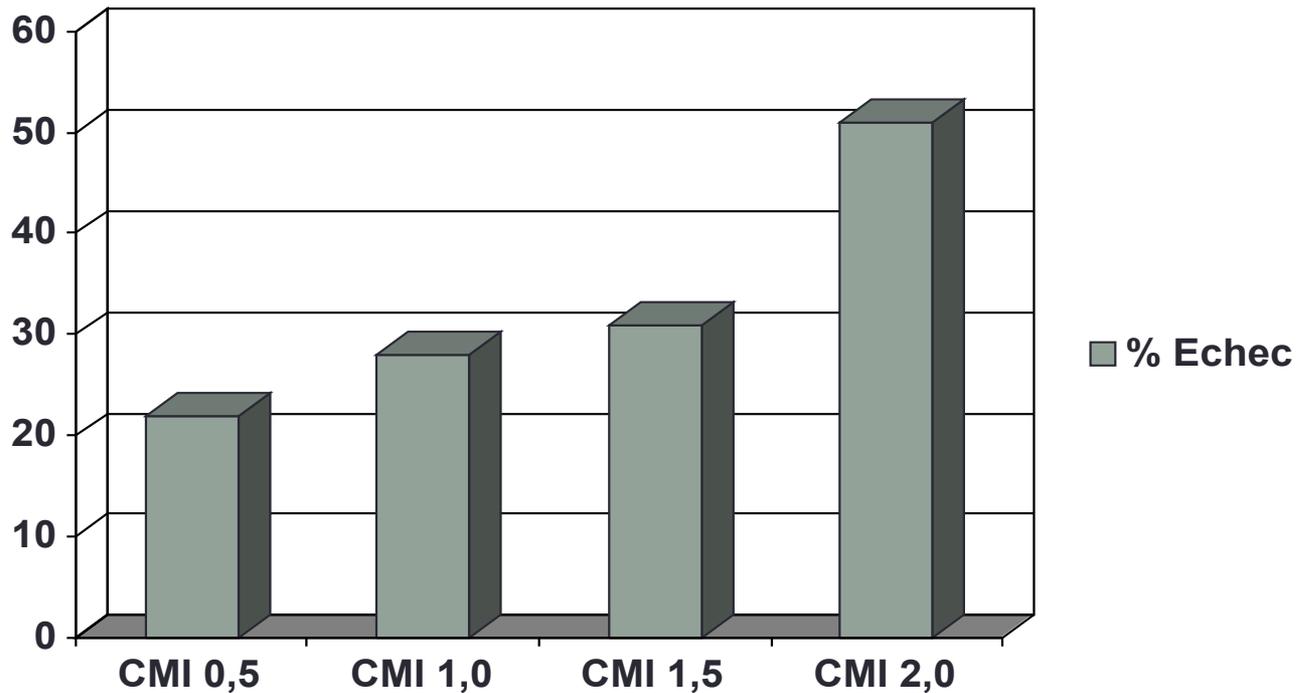
- ▣ Précaution d' utilisation
  - ▣ Hépatotoxicité « isolée » faible
  - ▣ Interactions médicamenteuses +++
    - ▣ AVK
    - ▣ Anticalcineurines
    - ▣ AntiVIH

# Vancomycine

- ▣ Activité ASC dépendante
  - ▣ Importance du taux « résiduel »
- ▣ **Quels taux faut-il viser ?**
  - ▣ Diffusion osseuse « moyenne »
    - ▣ 35 % (Graziani et al. AAC 2008, Massias et al. AAC 1992)
  - ▣ CMI<sub>90</sub> : 1 µg/mL
  - ▣ Fixation protéique 50%
  - ▣ →→→→ Résiduelle 25 µg/mL pour x 4CMI
  - ▣ 3g/j IVSE = 24 µg/g d' os spongieux (Carsenti-Etesse 1994)

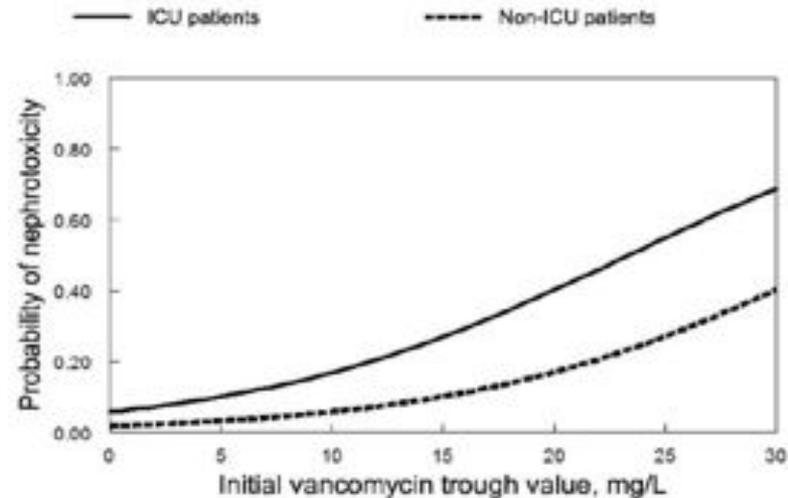
# Vancomycine (2)

- Le succès va dépendre de la CMI (Moise-Broder CID 2004)



# Vancomycine (3)

- Toxicité rénale dépend
  - Des molécules associées
    - Aminosides, anticalcineurines
  - Des concentrations (Lodise et al. CID 2009)
  - Des conditions associées (Lodise et al. CID 2009)



→ Intérêt +++ de la voie veineuse continue

# Teicoplanine (1)

- ▣ ASC dépendante, importance des taux résiduels
- ▣ Diffusion osseuse moyenne
  - ▣ Un peu > à la vancomycine ?
- ▣ Succès clinique
  - ▣ Si résiduelle > 30 µg/mL
  - ▣ Atteint avec des doses de 6 à 12 mg/kg/24h
- ▣ Avantages
  - ▣ Injection IVD/IM/SC
  - ▣ Une seule injection par jour (après le 3<sup>ème</sup> jour)

# Teicoplanine (2)

- Effets secondaires concentrations dépendants
  - Rashes cutanés (28% à 12 mg/kg, taux élevés, Greenberg et al. AAC 1990)
- Méta analyse comparative Vanco/teico (Svetitsky et al. AAC 2009)
  - Efficacité identique
  - Toxicité teicoplanine < vancomycine
  - Mais... défaillance fréquente de monitoring
- Coût...

# Fosfomycine

- ▣ Petite molécule très peu liée aux protéines
  - ▣ Bonne diffusion (LCR, os)
- ▣ 1/2 vie longue
  - ▣  $T_{1/2}$  : environ 5h
- ▣ Inconvénients
  - ▣ Fort pouvoir de sélection de mutants
  - ▣ Veinotoxique → voie centrale
  - ▣ 330 mg de sodium/gramme de fosfomycine, posologie 12 à 16g/j... surveillance K ++

# IV ou per os

- ▣ Tout dépend de l' **antibiotique**
  - ▣ Pas de la gravité de l' infection
  - ▣ Pas de l' humeur ou des **craintes irrationnelles**
- ▣ Et aussi un peu du patient...
  - ▣ Troubles de l' absorption
  - ▣ Tolérance

# Coût des traitements 2014

ATB	Dose	Coût approximatif/j
Vancomycine	30 mg/kg/j	5 €
Teicoplanine	6 à 12 mg/kg/j	92 €
Linezolide	600x2	120 €
Ofloxacine	200x2	2,20 € (0,14€ en CHU)
Lévofoxacine	750x1	3,50 €
Cloxacilline	9 g IV/j	3,00 €
Rifampicine	600x2	2,33 €
Daptomycine	8 à 10 mg/kg/j	125 à 200 €
Fosfomycine	4gx3	54 €

# Résultat des courses...

	Traitement initial	Relais oral exclusif <sup>1</sup>
<b>Staphylocoques multisensibles<sup>2</sup></b>		
Poids ≤ 70 kg	Oxacilline ou cloxacilline <sup>3</sup> IV 1,5 g/4 h <b>OU</b> Cefazoline <sup>4</sup> 1 g/6 h IV	Ofloxacin <sup>5,6,7</sup> à la dose de 200 mg 2x/j <b>ET</b> rifampicine <sup>8,9</sup> 900 mg 1x/j
Poids > 70 kg	Oxacilline ou cloxacilline <sup>3</sup> IV 2 g/4 h <b>OU</b> Cefazoline <sup>4</sup> 2 g/8 h IV	Ofloxacin <sup>5,6,7</sup> à la dose de 200 mg 3x/j <b>ET</b> rifampicine <sup>8,9</sup> 600 mg 2x/j
<b>Entérobactéries sensibles<sup>10</sup></b>		
Poids ≤ 70 kg	Cefotaxime 2 g/8 h IV <b>OU</b> Ceftriaxone 2 g/24 h IV	Ofloxacin <sup>5,6</sup> à la dose de 200 mg 2x/j <b>OU</b> ciprofloxacine <sup>6</sup> 500 mg 2x/j
Poids > 70 kg	Cefotaxime 9 à 12 g/j IV en 3 à 6 injections <b>OU</b> Ceftriaxone 1,5 à 2 g/12 h IV	Ofloxacin <sup>5,6</sup> à la dose de 200 mg x3/j <b>OU</b> ciprofloxacine <sup>6</sup> 750 mg 2x/j

# Les durées de traitement

# Très peu de données

- ❑ 15 jours = trop court !
- ❑ Etude en cours
  - ❑ DATIPO
    - ❑ Prothèses de hanche et de genou
    - ❑ Randomisé ouvert
    - ❑ Tout type de chirurgie (lavages, 1 temps, 2 temps)
    - ❑ 6 versus 12 semaines

# Durées de traitements

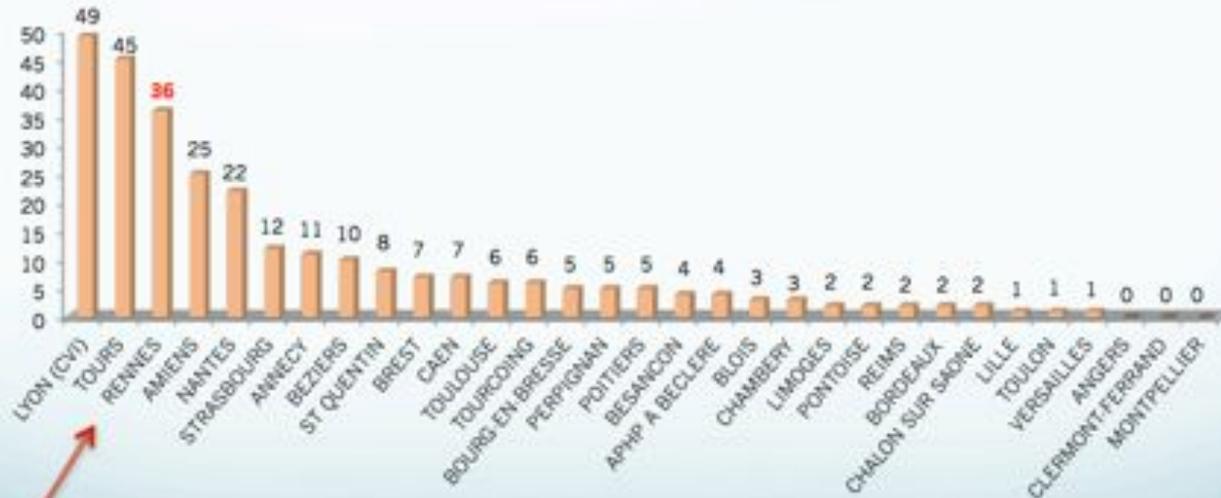
- ▣ Beaucoup d'interrogations
  - ▣ Arthrite aiguë de l'enfant (majorité *S. aureus*)
    - ▣ 10 jours = 30 jours (Peltola et al. CID 2009)
  - ▣ « Consensus ? »
    - ▣ Arthrite aiguë à *S. aureus* : 42 jours
    - ▣ Ostéite chronique : 6 semaines jours à trois mois
    - ▣ Infection sur matériel
      - ▣ 6 semaines si changement de matériel ?
      - ▣ 12 semaines en cas de lavage simple

# Etude DATIPO (L. Bernard – CRIOGO)

- Comparaison 6 versus 12 semaines
  - Randomisé ouvert
  - Hanche et genou
  - Changement en un, deux temps ou lavage simple
  - Choix libre de l'antibiothérapie
- Inclusions possibles jusqu'en mai 2015

# DATIPO en France

- Au total 31 centres ouverts et 238 patients inclus sur 410 attendus



# ICAAC 2013 – durées de traitement (1)

**2 études ont évalué les durées de traitement des infections ostéoarticulaires sur matériel**

**Étude espagnole : Lora-Tamayo J. et al.**

**Étude ouverte randomisée multicentrique depuis 2009**

**Infections aiguës sur prothèse à staphylocoques suivies pendant 1 an**

**Randomisation : 8 semaines versus 3 mois (hanche) ou 6 mois (genou)**

**Traitement rifampicine 600 mg/j + lévofloxacine 750 mg/j**

**Étude française : Chaussade H. et al.**

**Étude observationnelle rétrospective multicentrique 1989-2011**

**Infections bactériennes sur prothèse avec prise en charge chirurgicale suivie au moins 1 an**

**Comparaison : évolution de 2 groupes (6 semaines ou 12 semaines d'antibiothérapie)**

**Traitement : appréciation du clinicien**

# ICAAC 2013 – durées de traitement (2)

## Principaux résultats

Pas de différence entre les 2 bras pour les 2 études

Étude espagnole : Lora-Tamavo J. et al.

172 inclusions ; 39 patients évaluable :  
17 traitements longs et 22 traitements courts  
Taux de guérison : 92 %



Étude française : Chaussade H. et al.

384 infections screenées ; 296 retenues  
(289 patients)

Taux de guérison : 76,4 %

Meilleur pronostic si : chirurgie en 2 temps,  
débridement, absence de SARM

Pas d'influence de l'utilisation  
de la rifampicine

# Cas clinique (1)

- Mme Gui...Jeannette, 77 ans
  - Antécédents d'ostéotomies multiples de genou
  - Lymphoedeme de la jambe gauche
  - 1<sup>ère</sup> PTG en 2012
    - Bien pendant un an
    - Infection subaiguë à *Streptococcus sp.*
  - Seconde PTG en 2013 Changement en deux temps
    - Antibiothérapie 6 semaines amoxicilline IV
  - Bien pendant 6 mois, puis de nouveau symptomatologie infectieuse subaiguë, douleurs
    - Fistulisation en janvier 2014
    - Ponction articulaire : *Proteus mirabilis*

## Cas clinique (2)

- ▣ Vue en consultation début mai 2014
  - ▣ Douleur majeure
  - ▣ Impotence fonctionnelle ++++ avec enraidissement
  - ▣ Genou flexion maximale 30° depuis 3 mois
  - ▣ Pas de syndrome infectieux général

H

G

COUCHE



R



Que peut-on proposer

# *Propionibacterium acnes*

- ❑ Description de souches « invasives » ayant la capacité de développer un biofilm (Holmberg et al. Clin Microb Inf 2009)
- ❑ Infections préférentielle des prothèses d' épaule (Levy et al. CID 2008)
  - ❑ Rétrospectif
    - ❑ 9 *P. acnes* pour 16 épaules
    - ❑ 1 *P. acnes* pour 233 infections de membre inférieur
- ❑ Spondylodiscites (Uçkay et al. Clin Microb Inf 2009)
- ❑ Traitement préférentiel
  - ❑ Amoxicilline, monothérapie
  - ❑ Intérêt d'une bithérapie Rifampicine/Moxipfloxacine ?
    - ❑ Montage d'étude en cours

# Les nouvelles molécules

## La dichotomie ostéo-articulaire/étude de développement...

Commercialisation	Utilisation « Os »
AMM: « peau & tissus mous »	Os et articulation
Doses « limites basses » par rapport aux concentrations critiques	Fortes doses
Traitements courts	Traitements prolongés

# Les nouveaux-nouveaux

- ▣ Ceftaroline
- ▣ Ceftobiprole

Pas ou peu de données dans l'os...

# Données expérimentales ceftaroline

**Table 2.** Bacterial titres in GISA-infected tissues after 4 days of treatment

Treatment (no. of animals)	Mean $\pm$ SD $\Delta\log_{10}$ cfu/g of tissue (day 7 – day 3) <sup>a</sup>		
	joint fluid	bone marrow	bone
Controls (8)	0.86 $\pm$ 0.30	0.63 $\pm$ 0.57	0.23 $\pm$ 0.41
Ceftaroline (8)	-1.55 $\pm$ 0.52 <sup>b</sup>	-2.02 $\pm$ 0.93 <sup>b,c</sup>	-2.01 $\pm$ 0.90 <sup>b,c</sup>
Linezolid (8)	-1.10 $\pm$ 1.15 <sup>d</sup>	-2.38 $\pm$ 1.02 <sup>b,c</sup>	-2.23 $\pm$ 1.08 <sup>b,c</sup>
Vancomycin (8)	-0.68 $\pm$ 0.34 <sup>d</sup>	-0.41 $\pm$ 0.43	-0.57 $\pm$ 0.44

<sup>a</sup>The efficacy measurement was made by comparing the bacterial load before (day 3 after infection) and after (day 7 after infection) antibacterial therapy.

<sup>b</sup> $P < 0.001$  versus controls.

<sup>c</sup> $P < 0.01$  versus vancomycin.

<sup>d</sup> $P < 0.05$  versus controls.

# Données expérimentales ceftobiprole

TABLE 3. Pairwise comparisons of clearance of MRSA from infected tibiae after different treatments

Treatment	% MRSA clearance (t <sub>1</sub> :t <sub>2</sub> ) <sup>a</sup>	Sample size (n <sub>1</sub> :n <sub>2</sub> )	P value
Untreated:vancomycin	7:73	14:15	<0.01
Untreated:linezolid	7:73	14:11	<0.01
Untreated:ceftobiprole	7:73	14:13	<0.01
Vancomycin:linezolid	73:73	15:11	0.34
Vancomycin:ceftobiprole	73:100	15:13	0.07
Linezolid:ceftobiprole	73:100	11:13	0.08

<sup>a</sup> Determined by Fisher's exact test. t, treatment.

# Daptomycine

- ▣ Avantages
  - ▣ Spectre et bactéricidie

Arch Orthop Trauma Surg (2009) 129:1495–1504  
DOI 10.1007/s00402-008-0772-x

ORTHOPAEDIC SURGERY

## Daptomycin in bone and joint infections: a review of the literature

Dennis A. K. Rice · Luke Mendez-Vigo

- ▣ Globalement 70% « efficacité »
- ▣ Plutôt supérieur aux glycopeptides
- ▣ Tolérance (6 mg/kg/j)
  - ▣ Rhabdomyolyse (statines)

<sup>1</sup> A. Saleh-Mghir et al. AAC 2011, 55:4589

<sup>2</sup> DAK Rice et al. Arch Orthop Trauma Surg 2009, 129:1495

<sup>3</sup> JA Crompton et al. J Chemother 2009, 21:414

# Ertapénème

- ▣ Avantages théoriques
  - ▣ Spectre
  - ▣ Pharmacocinétique/ une seule injection
  - ▣ AMM pied diabétique
  
- ▣ Inconvénients
  - ▣ Très peu de données
  - ▣ Pénétration osseuse
    - ▣ 10 à 20% des [sériques]
  - ▣ Echecs cliniques rapportés
  
- ▣ En pratique
  - ▣ Si utilisation, doses élevées (2 g/j)

# Tigécycline

- ▣ Avantage théorique
  - ▣ Spectre très large
- ▣ Inconvénients
  - ▣ Très peu de données dans l'os : quelques données de dosages...
  - ▣ Données de meta-analyse : surmortalité<sup>1</sup>
- ▣ Utilisation
  - ▣ « Sauvetage » ?

<sup>1</sup> <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm224370>

# Les vieux-recyclés

- ▣ Colimycine
- ▣ Cyclines

# Colimycine (Polymyxine B)

- ▣ Avantages théoriques
  - ▣ Spectre : *P. aeruginosa* et *A. baumannii*
  
- ▣ Inconvénients
  - ▣ Toxicité
    - ▣ Tubulopathie
      - ▣ Durée d'exposition dépendante
    - ▣ Neurologique
      - ▣ « Myasthénie-like »
  
- ▣ Expérience...
  - ▣ Case report<sup>1</sup> et communication<sup>2</sup>

<sup>1</sup> PJ Papagelopoulos et al. J Arthroplasty 2007, 22:457

<sup>2</sup> F. Valour et al. ICAAC 2011, abs K-965

# Cyclines : Quid des « vieilles » recommandations françaises ?

Tableau V : Propositions d'antibiothérapie en cas d'infections à staphylocoques résistants à la métiline, adaptées selon l'antibiogramme et le terrain, et à l'exception des souches de sensibilité intermédiaire aux glycopeptides (CMI  $\geq 4\mu\text{g/ml}$ )

<p><b>Antibiothérapie initiale par voie IV (2 semaines)</b></p>	<p>(vancomycine<sup>1</sup> ou teicoplanine<sup>2</sup>) + rifampicine<sup>3</sup>  ou  (vancomycine<sup>1</sup> ou teicoplanine<sup>2</sup>) + ac. fusidique<sup>3</sup>  ou  (vancomycine<sup>1</sup> ou teicoplanine<sup>2</sup>) + fosfomycine  ou  (vancomycine<sup>1</sup> ou teicoplanine<sup>2</sup>) + doxycycline  ou  clindamycine (si souche érythromycine sensible) + gentamicine<sup>4</sup>  puis  clindamycine + rifampicine<sup>5</sup></p>
<p><b>Relais oral si la sensibilité de la bactérie le permet</b></p>	<p>rifampicine + acide fusidique<sup>5</sup>  ou  rifampicine + clindamycine<sup>5</sup> (si souche érythromycine sensible)  ou  rifampicine + cotrimoxazole  ou  rifampicine + (minocycline<sup>7</sup> ou doxycycline)  ou  rifampicine + linézolide<sup>8</sup></p>

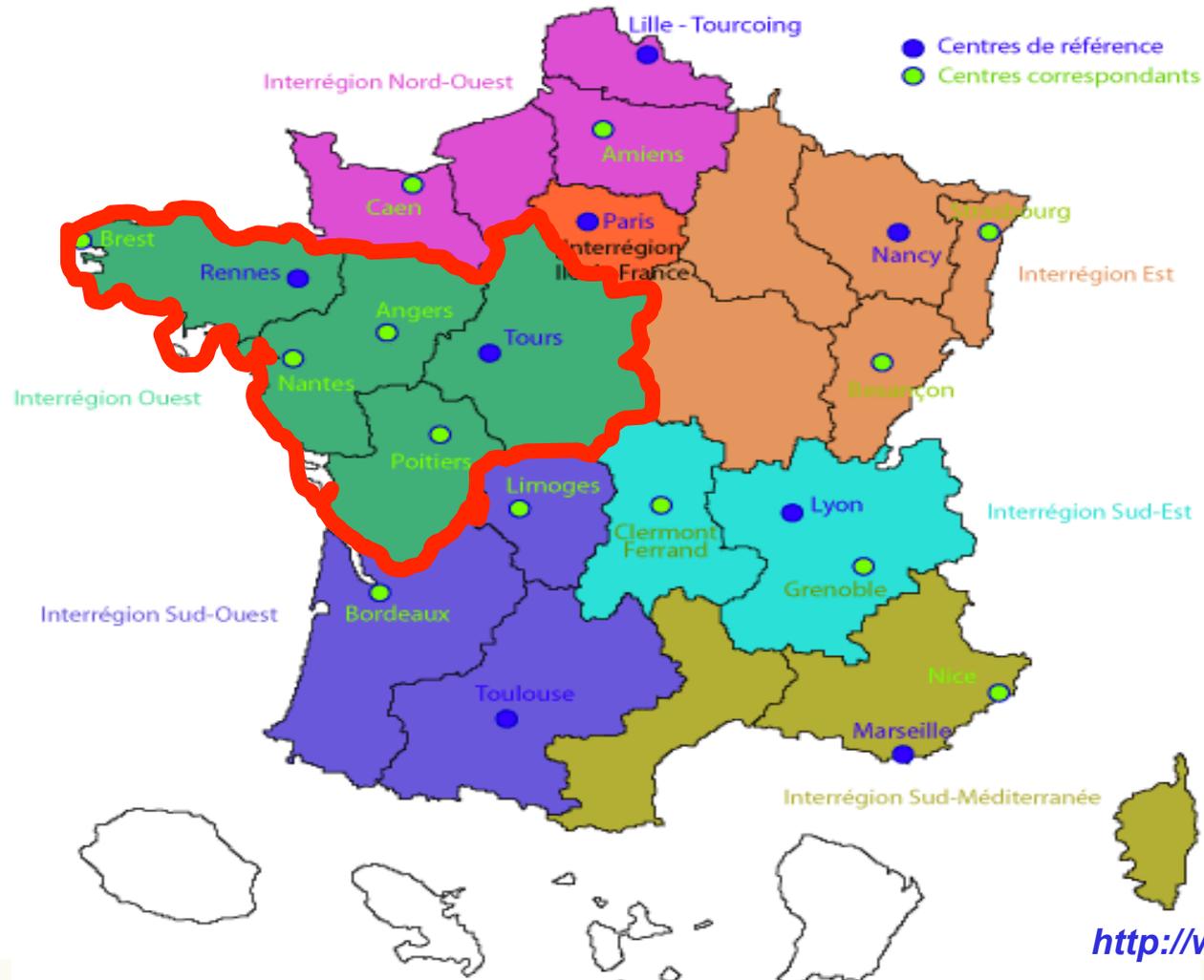


## Mieux s'organiser

Les centres de référence en infections ostéo-articulaires complexes

*« les centres de références ont une mission de coordination, d'expertise, de formation et de recherche ainsi que de prise en charge des infections ostéo-articulaires les plus complexes en lien avec les correspondants d'autres structures »*

# Centres de référence des infections ostéo-articulaires complexes



# Une organisation originale

- Deux centres de référence, 4 centres correspondants
  - Rennes
    - Angers et Brest
  - Tours
    - Poitiers en Nantes
- Des fonds gérés en commun
- Une présidence tournante des conseils scientifiques et de conseils de gestion

Un seul objectif **final**

**LA DISPARITION DES INFECTIONS  
OSTÉO-ARTICULAIRES COMPLEXES !**

# Un site Internet

**CRIOGO**

LES CENTRES DE RÉFÉRENCE EN INFECTIONS OSTÉO-ARTICULAIRES COMPLEXES

ACCUEIL | QUI SOMMES-NOUS | LE RÉSEAU | PRÉDICTION | LA RECHERCHE ET L'ÉVALUATION | APLS | PARTENAIRES | CONTACT

ANGERS | BREST | NANTES | POITIERS | RENNES | TOURS

## Qui sommes-nous ?

La prise en charge adéquate et de qualité des infections ostéo-articulaires est un enjeu majeur de santé publique. Ces infections ont en effet un impact important sur la qualité de vie des personnes atteintes : tout doit être fait pour que leur survenue soit le plus rare possible; et tout doit être mis en place pour que les patients atteints de telles infections puissent être pris en charge dans les meilleures conditions.

C'est dans ce contexte que le ministère en charge de la santé a créé en 2008/2010, à un échelon interrégional, les centres de références en infections ostéo-articulaires complexes.

**Séminaire scientifique du CRIOGO**

5<sup>ème</sup> journée scientifique du CRIOGO

Angers

17 octobre 2014

On peut déjà le noter sur sa tablette !

Les centres de référence ont une mission de coordination, d'expertise, de formation et de recherche à l'échelle des régions concernées. Ils ont aussi pour rôle de prendre en charge des infections les plus complexes.

Afin d'assurer un réajustement géographique optimal et une meilleure organisation à l'échelle du grand Ouest, les centres de référence de Rennes et de Tours sont accompagnés de quatre centres « correspondants » situés sur les départements de Loire-Atlantique, Vendée, Mayenne et Sarthe. Ces centres travaillent en étroite collaboration avec les centres de référence de Rennes et de Tours.

Maladies infectieuses, rhumatologiques, néphrologiques, microbiologistes, radiologues et les professionnels paramédicaux : infirmières, masseurs kinésithérapeutes, assistants sociaux, psychologues, diététiciens...

• Une prise en charge de qualité en s'appuyant sur l'expérience et les professionnels de santé de plusieurs établissements, qui travaillent entre eux.

# L'organisation à Rennes

- ▣ Une unité dédiée à l'infection orthopédique
- ▣ Des RCP deux fois par semaine
  - ▣ Base de donnée nationale
- ▣ Un hôpital de jour avec radiologie interventionnelle
  - ▣ Capable d'absorber du « non programmé »
- ▣ L'organisation de la prise en charge à domicile pour les antibiothérapies parentérales prolongées
- ▣ Un suivi infectiologique pendant et après l'antibiothérapie
- ▣ Une ligne téléphonique médicale séniorisée (assez) rapide

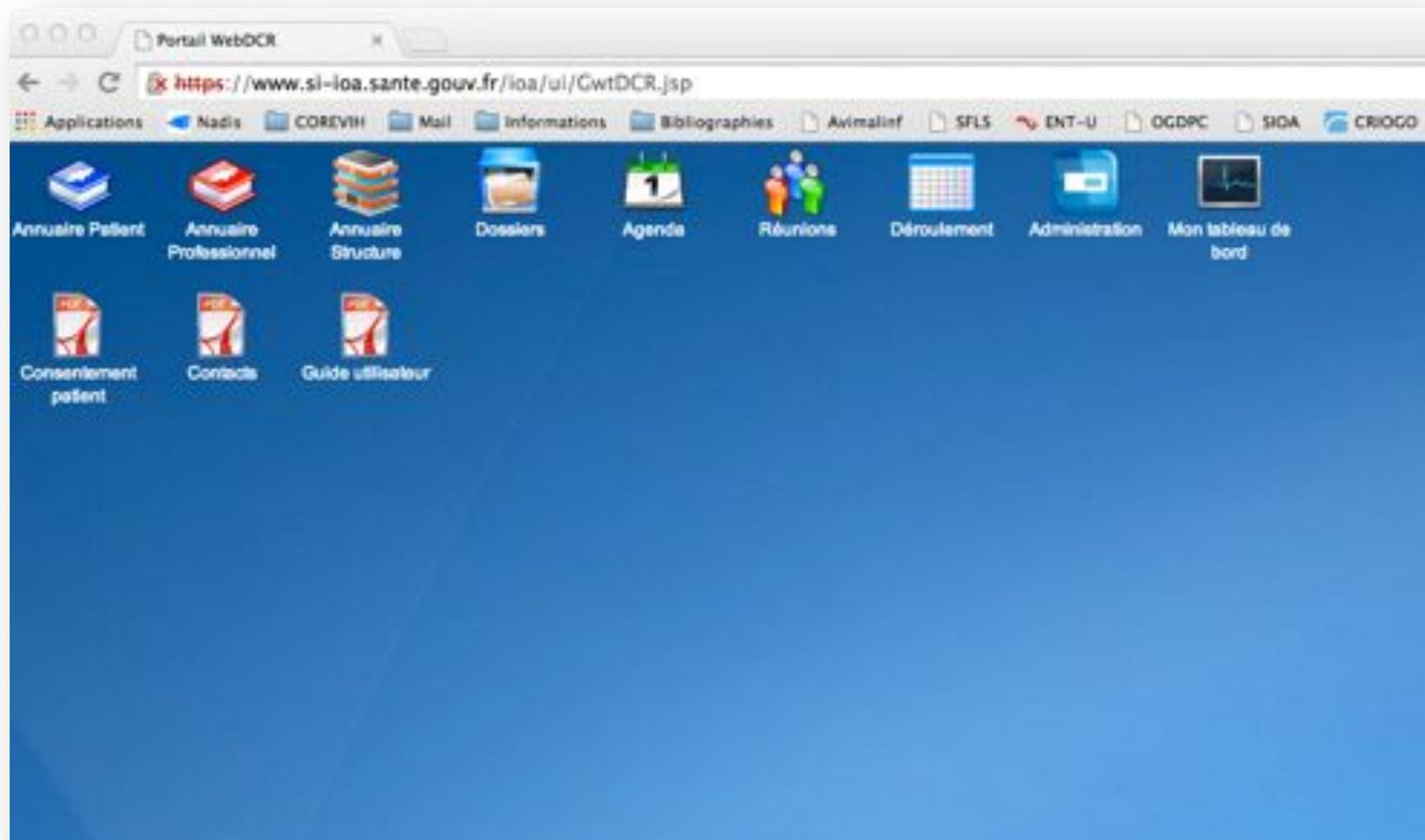
# RCP

- ▣ But
  - ▣ Prendre des décisions consensuelles
    - ▣ Stratégie d'investigation
    - ▣ Stratégie opératoire
    - ▣ Stratégie d'antibiothérapie et de suivi
  - ▣ Choisir les options
    - ▣ Avec le plus de chance de succès thérapeutique
    - ▣ Privilégiant le confort du patient (modalités d'hospitalisation/domicile, type d'investigations...)
  - ▣ Pouvoir communiquer au patient une décision réfléchie
  - ▣ Accélérer les procédures de prise en charge

# Organisation de la RCP

- ▣ Jour fixe régulier
- ▣ Liste de présence
- ▣ Liste des patients inscrits au préalable (préparation des dossiers)
- ▣ Décisions mentionnées dans le dossiers patient
- ▣ En option
  - ▣ Fichier colligé à des fins d' évaluation/recherche
  - ▣ Participation au relevé des infections nosocomiales
- ▣ *« L' évaluation régulière des RCP doit rendre compte d'une amélioration continue de la qualité des soins et du service médical rendu au patient ».*

# Une base de données nationale



# Les obstacles (1)

- ❑ **Le suivi des recommandations**
  - ❑ **RCP et infections ostéo-articulaires complexes au CHU de Lyon : descriptif des patients et observance des propositions.**
    - ❑ 37 patients
    - ❑ 24 % de recommandations non suivies pour l'antibiothérapie
    - ❑ 43 % de recommandations non suivies pour la chirurgie
    - ❑ ...
  
- ❑ **La fréquence des réunions**
  - ❑ **Trois fois par semaine (Lille-Tourcoing)...**
  - ❑ **...Une fois par mois (Caen)**

## Les obstacles (2)

- L'organisation du travail à l'hôpital
  - Pas de suivi multidisciplinaire au lit du malade...
  - Réorganisation des services d'anesthésie vers un éclatement de la prise en charge (pas de suivi personnalisé d'un patient)
  - Absence d'intermédiaire entre la chirurgie d'urgence et la chirurgie programmée
- La difficulté en chirurgie de partager la décision alors que l'acte est individuel...
- De banales histoires de pouvoir...

# Organiser une bonne prise en charge des IOA complexes

- Facteur humain+++
  - Prendre le temps de mettre en place une équipe cohérente
- Assurer un suivi clinique multidisciplinaire rapproché pendant l'hospitalisation
- Anticiper sur la stratégie microbiologique avant les prélèvements
- S'appuyer sur les RCP pour les prises de décision
- Anticiper et organiser le suivi ambulatoire avec le médecin traitant

Et surtout

Avant d'avoir été  
complexe, une infection  
ostéo-articulaire a le plus  
souvent été simple...

## Cas clinique N° 2

■ Une femme de 31 ans est hospitalisée pour le traitement chirurgical d'un canal lombaire étroit. L'intervention nécessite la mise en place de tiges de fixation et une greffe spongieuse prélevée au niveau de la crête iliaque. Cinq jours après l'intervention, elle présente un décalage thermique à 38°C et la cicatrice paraît inflammatoire. Une reprise est effectuée, montrant un pus franc allant jusqu'aux gouttières paravertébrales. L'examen direct montre la présence de cocci à Gram positif en amas et en chaînettes.

### ■ Questions

- Sur quels critères va reposer l'antibiothérapie de première intention ?
- Doit-on effectuer une mono ou une bithérapie ?
- Quelles molécules choisir en première intention ?
- Les résultats de la culture montrent la présence d'un entérocoque et d'un *staphylococcus aureus* résistant à la méticilline. Quelles vont être vos nouvelles options thérapeutiques ?
- Quelle va être la durée du traitement ?

## Cas clinique N° 2

■ Un homme âgé de 27 ans se présente pour l'apparition depuis 72 h d'une inflammation du genou gauche, avec impotence fonctionnelle totale. Une antibiothérapie par Augmentin® à la posologie de 1g matin et soir a été prescrite depuis 3 heures. Il existe un oedème important, une inflammation majeure et des signes d'épanchement intra-articulaire. La température est à 39°C. Les frissons sont nombreux. La NFS retrouve une anémie à 11 g/dl et une hyperleucocytose à 27 000/mm<sup>3</sup>, dont 89% de PN. La ponction retrouve 50 000 PN/mm<sup>3</sup>, altérés. L'examen direct est négatif.

### ■ Questions

- Optez vous pour une mono ou une bithérapie ?
- Peut on utiliser une antibiothérapie par voie orale d'emblée ?
- Quelles sont vos options antibiotiques de première intention ? Prévoyez vous un traitement "de relais" ?
- Sur quels critères va t'on juger de l'efficacité du traitement ?
- Quelle sera la durée totale du traitement ?

## Cas clinique N° 3

■ Une Homme de 57 ans est hospitalisé pour une douleur dorsale haute apparue suite à une chute de sa hauteur. L'examen radiologique met en évidence un tassement vertébral de D4 "d'allure ostéoporotique". Il reçoit pendant 15 jours un traitement anti-inflammatoire et présente une amélioration des douleurs; Dix jours plus tard les douleurs reprennent et la température est prise: 38°5. Les clichés montrent un tassement complet de D4 avec encoche des plateaux "en miroir", ainsi qu'une image fusiforme para-vertébrale bilatérale fortement évocatrice d'abcès. La scintigraphie au MDP-<sup>99</sup>Tc montre une hyperfixation de D3 à D8. L'IRM confirme le diagnostic de spondylodiscite.

### ■ Questions

- Quelle est la suite de la démarche diagnostique ? Pratiquez vous d'autres examens complémentaires avant de débuter le traitement
- Quelles vont être les molécules prescrites en première intention ?
- Sur quels arguments cliniques ou paracliniques va t'on juger de l'évolution à court et à long terme ?
- Quelle est la durée habituelle de traitement ?

## Cas clinique N°4

■ Un homme âgé de 55 ans est hospitalisé pour la prise en charge d'une infection chronique de genou survenue à la suite d'une fracture articulaire fermée. Il avait bénéficié initialement d'une réduction chirurgicale avec mise en place de plaque et vis. Une infection à *S. aureus* Méti-S est survenue rapidement dans les suites, traitée pendant plusieurs mois par alternance de pristinamycine et TMP-SMX. Une fistulisation cutanée est présente, et lorsqu'elle se tarie, le patient présente systématiquement une symptomatologie d'arthrite septique du genou. Plusieurs réinterventions ont été nécessaires.

# Cas clinique N°4 (2)

- ❑ Lors de la prise en charge au CHU, la décision d'ablation du matériel avec mise en place d'un fixateur externe est prise. Les 6 prélèvements réalisés au décours de l'intervention retrouvent :
  - ❑ 4 prél.+ à *Pseudomonas aeruginosa*, sensible à l'imipénème, à la ceftazidime, à l'aztréonam, à l'amikacine et à la ciprofloxacine
  - ❑ 3 prél.+ à *S. aureus* méti-R, sensible uniquement aux glycopeptides, à la pristinamycine (mais résistant à la lincomycine et aux macrolides), à la fosfomycine.
  - ❑ 1 prél.+ à *Corynebacterium*, sensible à la plupart des antibiotiques.
  
- ❑ Questions
  - ❑ Quel est votre schéma thérapeutique ?
  - ❑ Quels vont être vos critères d'évaluation
  - ❑ Quelle va être la durée du traitement ?

## Cas clinique N° 5

■ Une femme de 68 ans est hospitalisée pour une douleur cervicale évoluant depuis plusieurs semaines. L'examen clinique retrouve une raideur du rachis cervical, une majoration de la douleur à la palpation de C4. La température est à 38°5. Les clichés Rx montrent un tassement de C4 et l'IRM confirme le diagnostic de spondylodiscite en montrant un hypersignal du corps vertébral en T2 et une prise de Gadolinium de disque C4-C5 en T1; L'examen bactériologique de la biopsie vertébrale montre quelques polynucléaires et pas de germes à l'examen direct. Un traitement associant Cloxacilline 1g x 12 par 24h et Gentamicine 3 mg/kg/j est débuté. Dix jours plus tard, la douleur s'est majorée. L'hyperthermie persiste à 38°. Les douleurs sont identiques.

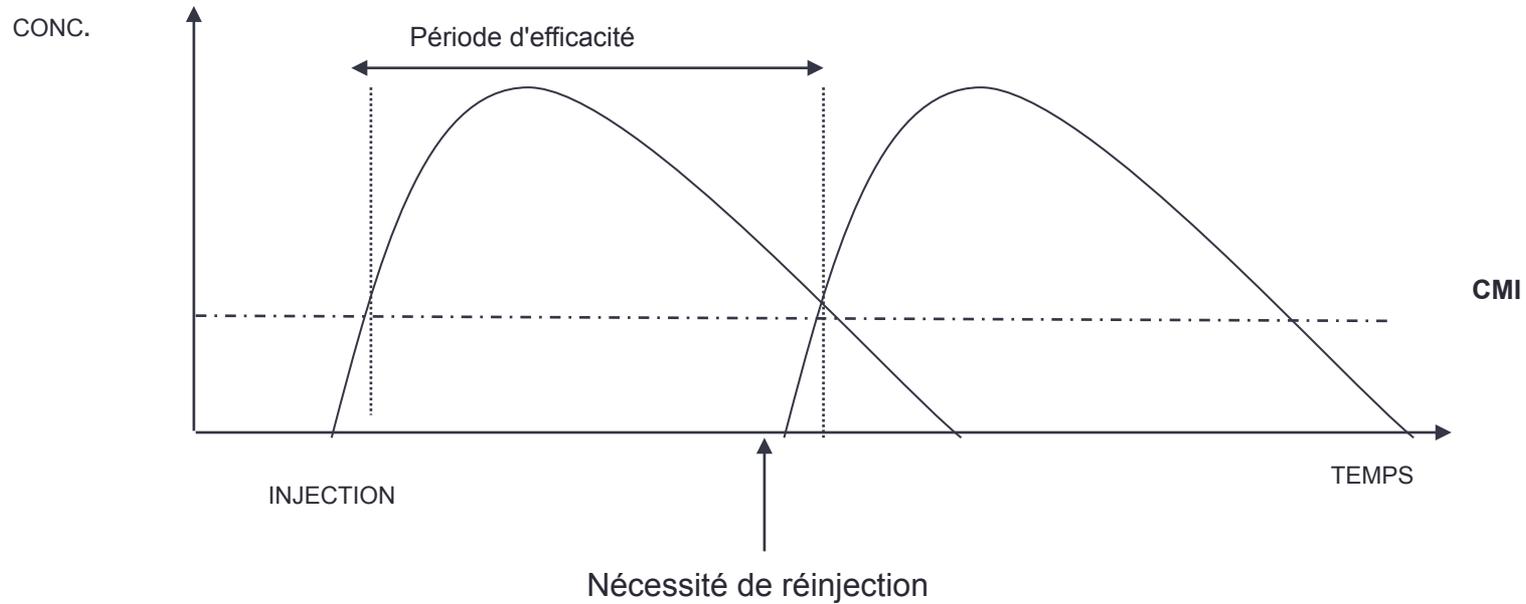
### ■ Questions

- Quels sont les examens complémentaires qui vous semblent indispensables à ce stade de l'évolution ?
- Quelles vont être vos nouvelles hypothèses diagnostiques ?
- La situation nécessite t'elle un changement de thérapeutique ? Quels traitements allez vous prescrire en fonction des examens demandés ?

# Conclusions

- Quels sont les antibiotiques préférentiels dans l'infections ostéo-articulaire à *S. aureus* sensible ?
- Quelle est la durée préférentielle de traitement d'une infections sur prothèse articulaire, avec changement de prothèse en un temps ?

# ATB temps dépendant



$1,5 \text{ g IVD}/6\text{h} = 6\text{g}/24\text{h} = 46\% \text{ T} > \text{CMI}$

$1,5 \text{ g en IVSE sur } 4\text{h}/6\text{h} = 6\text{g}/24\text{h} = 100\% \text{ T} > \text{CMI}$  (Landersdorfer et al. AAC 1997)