



Bases pour l'antibiothérapie des IOA

Volet 1: Pharmacologie des antibiotiques appliquée aux IOA

Volet 2: Prescription des antibiotiques dans les IOA

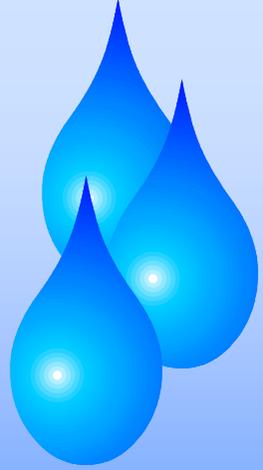
Volet 3: Administration et surveillance des antibiotiques dans les IOA



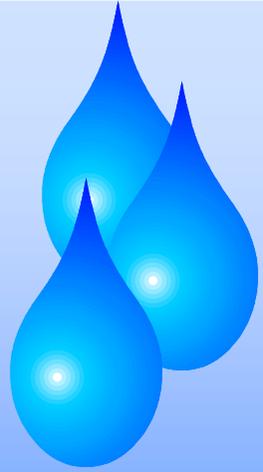
Prescription des antibiotiques dans les IOA

Bases pour l'antibiothérapie des IOA

(Volet 2)



Messages issus de la physiopathologie des IOA



Messages issus de la pharmacologie / IOA



13 mai 2009

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

December 6, 2012

IDSA GUIDELINES

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



Décider du début de l'antibiothérapie

- Tenir compte de l'état de « **gravité septique** » et appliquer d'abord les recommandations de prise en charge des sepsis graves
- **Prélèvements PREMIERS**
 - Sauf urgence septique grave, aucun traitement antibiotique ne doit être débuté avant qu'un nombre suffisant de prélèvements bactériologiques n'ait été fait
 - Dans les infections qui nécessitent un traitement chirurgical, les prélèvements sont faits au moment de l'intervention. L'antibiothérapie est débutée en cours d'intervention.



Choisir/Prescrire les antibiotiques

- Aucun traitement antibiotique ne permet de suppléer à un traitement chirurgical insuffisant.
- Distinguer deux phases:
 - Phase aiguë, potentiellement bactériémique
→ « **Traitement d'attaque** », « **Traitement initial** »
 - Phase chronique ou subaiguë
→ « **Traitement de fond** », « **Relais** »



Choisir/Prescrire les antibiotiques

« Traitement d'attaque »

- Quand?
 - Présence de signes septiques généraux (fièvre, frissons, signes d'insuffisance circulatoire périphérique, voire d'état de choc)
 - Période per et post-opératoire lors du temps chirurgical du traitement des IOA
- Antibiothérapie?
 - Traitement probabiliste
 - Tenant compte des résultats de ponction et/ou précédente chirurgie
 - « Pari microbiologique »: tenant compte du terrain – du mode d'inoculation de l'IOA
 - ATB parentérale rapidement efficace sur la bactériémie.



Choisir/Prescrire les antibiotiques

« Traitement de fond »

- Quand?
 - Patient stable sur le plan septique, après que la part chirurgicale du traitement ait été effectuée
 - Résultats bactériologiques (et anatomopathologiques) des prélèvements per-opératoires, connus
- Antibiothérapie?
 - Décision collégiale prise en staff
 - Protocole de traitement à bonne diffusion osseuse, adapté à la documentation bactériologique
 - Relais oral précoce de l'antibiothérapie possible si l'état général du patient et l'antibiogramme le permettent.



3.3.2.1 Principes généraux

La prescription de l'antibiothérapie au cours des infections ostéo-articulaires sur matériel répond à certaines obligations :

- documenter l'infection (en cas de sepsis [annexe 3], l'antibiothérapie sera débutée de façon probabiliste après réalisation des prélèvements microbiologiques et en attente de leurs résultats),
- antibiothérapie débutée en association,
- obtention de concentrations plasmatiques élevées,
- utilisation de molécules ayant une bonne diffusion osseuse,
- en cas d'infection staphylococcique, ne jamais utiliser la rifampicine, l'acide fusidique, les fluoroquinolones et la fosfomycine en monothérapie.
- Le linézolide, la daptomycine, la tigécycline n'ont pas, en 2009, d'AMM dans le traitement des infections ostéo-articulaires. Leur éventuelle utilisation, hors AMM, ne se fera qu'en l'absence d'autre choix et doit être validée par un référent en infectiologie (**grade C**) [210-216].



Choisir/Prescrire les antibiotiques

diffusion osseuse des antibiotiques

- antibiotiques à forte diffusion intra-osseuse :
 - fluoroquinolones
 - rifampicine
 - clindamycine
 - fosfomycine
 - imidazolés
 - acide fusidique
 - (cyclines)
- antibiotiques à bonne diffusion intra-osseuse :
 - bêta-lactamines
 - glycopeptides
 - sulfamides
 - phénicolés
- antibiotiques à faible diffusion intra-osseuse :
 - aminosides

D'après
Eric
SENNEVILLE



Choisir/Prescrire les antibiotiques

antibiotiques réputés actifs en cas d'infection sur matériel orthopédique

- infections à cocci à Gram positif :

- rifampicine +++
- clindamycine ?

associations obligatoires
(sélection de mutants résistants)

- fluoroquinolones
- acide fusidique
- glycopeptides,...

- infections à bacilles à Gram négatif :

- fluoroquinolones +++

associations obligatoires
(sélection de mutants résistants)

- C3/C4G
- ?

D'après
Eric
SENNEVILLE

+++ : pas en traitement probabiliste, à réserver aux programmes médico-chirurgicaux avec documentation bactériologique fiable



Choisir/Prescrire les antibiotiques

Quels supports documentaires?

- Les recommandations - RPC
- Les Indications d'AMM... mais :
 - Des médicaments cités dans les recommandations n'ont pas d'AMM pour les IOA
 - Les anti-staphylococciques les plus récents n'ont pas validé leur indication dans les IOA
 - L'antibiogramme ne laisse pas toujours le choix...

Relais oral	
	rifampicine + acide fusidique ou clindamycine ou cotrimoxazole ou lévofloxacine (hors AMM) ou minocycline



TAVANIC® Lévofloxacine

Cp pelliculé sécable 500 mg (2000) - Ville
Forme injectable 250 et 500 mg (2000) - RH

- Famille : Fluoroquinolones - antipneumococcique
- Posologie usuelle : 500 mg 1 (voire 2) fois/j
- Pas d'indication d'AMM
- Éléments de preuve:
 - Données cliniques pour Ofloxacin - Résultats d'étude pour d'autres médicaments de la même classe
 - Données expérimentales
 - Données de pharmacologie
 - Données de bactériologie
- CTJ \approx 0.5 à 1 € cp
 \approx 3 à 6 € inj



IZILOX® Moxifloxacin



Cp pelliculé 400 mg (2002) - Ville
Forme injectable 400 mg

- Famille : Fluoroquinolones - antipneumococcique
- Posologie usuelle : 400 mg en 1 prise/j
- Pas d'indication d'AMM
- Éléments de preuve:
 - Absence de données clinique - Résultats d'étude pour d'autres médicaments de la même classe
 - Données expérimentales
 - Données de pharmacologie
 - Données de bactériologie
- CTJ \approx 3 € cp
 \approx 17 € inj



INVANZ® Ertapénem

Flacon inj 1g (2004) - Liste rétrocession

- Famille : Bétalactamines - carbapénèmes
- Posologie: 1 g en 1 prise/j IV (perf. 30 min.)
- Pas d'indication d'AMM (mais pied diabétique)
- Éléments de preuve:
 - Données cliniques: Pied diabétique - Séries IOA
 - Données expérimentales
 - Données de pharmacologie
 - Données de bactériologie
- CTJ ≈ 40 €

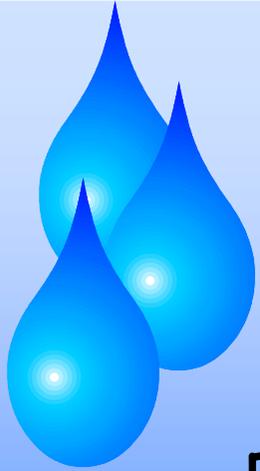


TYGACIL® Tigécycline



Flacon inj 50 mg (2006) - RH

- Famille : Glycylcyclines (Tétracyclines)
- Posologie: Dose charge 100 mg puis 50 mg/12h (perf. 30-60 min.).
- Pas d'indication d'AMM
- Éléments de preuve:
 - Données cliniques disponibles pour d'autres médicaments de la même famille - Séries de cas
 - Données expérimentales
 - Données de Bactériologie
- CTJ ≈ 100 €



ZYVOXID® Linezolid

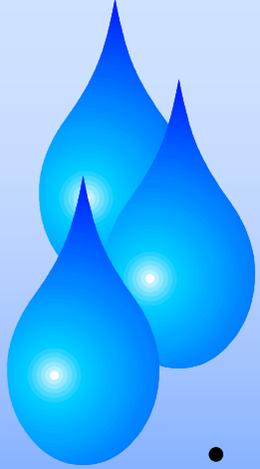


Flacon inj 600 mg (2001)
Cp pelliculé 600 mg (2001)
Solution buvable 100 mg/5mL (2005)



PH - Liste
rétrocession

- Famille : Oxazolidinones
- Posologie: 600 mg x2/j 28 j max.
- Pas d'indication d'AMM
- Éléments de preuve:
 - Données cliniques: « petits » essais comparatifs + Séries de cas
 - Données expérimentales
 - Données de pharmacologie
 - Données de bactériologie
- CTJ ≈ 120 €



CUBICIN® Daptomycine

Flacon inj 350 mg et 500 mg (2007) - RH

Conservation : +2; +8°C

- Famille : Lipopeptides cycliques
- Posologie: 4 mg/kg en 1 prise/j (perf. 30 min. ou IVD)
- Pas d'indication d'AMM
- Éléments de preuve:
 - Données cliniques: Registre - Séries de cas
 - Données expérimentales
 - Données de pharmacologie
 - Données de bactériologie
- CTJ ≈ 90 -130 €



ZINFORO® Ceftaroline fosamil

Flacon inj 600 mg (2012) - RH

- Famille : Céphalosporine « anti-SARM »
- Pas d'indication d'AMM (mais recommandations pour des médicaments de la même famille)
- Posologie: 600 mg/12h (perf. 60 min.)
- Éléments de preuve:
 - Pas de données cliniques
 - Données expérimentales
 - Données de pharmacologie
 - Données de bactériologie
- CTJ ≈ 190 €



3.3.2.1.1 Voie d'administration

Il est recommandé d'administrer initialement le traitement par voie intra-veineuse [51, 82, 217-219]. La durée de l'antibiothérapie parentérale n'est validée par aucune étude. Elle est habituellement de 15 jours **(avis d'expert)**. À ce terme, il est recommandé de proposer un relais par voie orale à condition [51, 82, 219-221] :

- que les antibiotiques aient une bonne biodisponibilité et une bonne diffusion osseuse,
- que la tolérance digestive du traitement soit bonne,
- de s'assurer de l'absence d'interactions médicamenteuses diminuant la biodisponibilité de l'antibiothérapie envisagée,
- d'être certain de l'observance. Pour ce faire, il est recommandé d'informer le patient des effets secondaires indésirables du traitement et qu'il bénéficie de consultations régulières afin d'évaluer l'observance thérapeutique.

En présence d'antibiotiques à forte biodisponibilité et répondant à ces critères, il est possible de les prescrire par voie orale plus précocement afin de réduire la durée du traitement intra-veineux **(avis d'expert)**.



Décider de la durée du traitement

3.3.2.1.3 Durée totale de traitement

Il est recommandé d'administrer le traitement antibiotique pour une durée minimale de 6 semaines. Les durées usuelles rapportées dans la littérature sont de 6 à 12 semaines. La poursuite de l'antibiothérapie au-delà de 12 semaines doit être argumentée (**avis d'expert**) [51, 82, 219, 220, 230, 231].

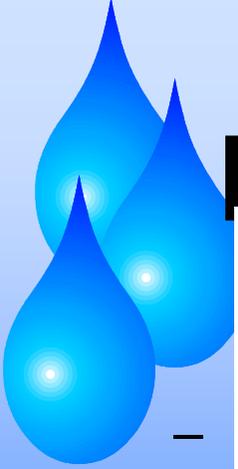
- Ce qui peut conduire à une antibiothérapie prolongée:
 - Présence de matériel
 - Chronicité – durée d'évolution de l'infection
 - Adaptée à la stratégie chirurgicale



Règles pour l'administration et la surveillance des antibiotiques dans les IOA

Bases pour l'antibiothérapie des IOA

(Volet 3)



Modalités d'administration des

L-14 - Observance dans les infections ostéo-articulaires : l'étude TAPIOCA

Doi : MEDMAL-06-2013-43-4HS-0399-077X-101019-201209164

G. Gras^[1],

Résumé

Introduction – objectifs : Le traitement des infections ostéo-articulaires (IOA) nécessite un traitement prolongé antibiotique le plus souvent *per os*. Peu de données existent sur l'observance dans les IOA.

Matériels et méthodes : Une étude prospective unicentrique a été menée (novembre 2010-mars 2012). Les critères d'inclusion étaient : âge > 18 ans, IOA prise en charge chirurgicalement, traitement PO > 4 semaines. L'évaluation de l'observance était réalisée par comptage des comprimés lors du suivi (cp pris/cp prescrits).

Résultats : Soixante et onze patients ont été inclus dont 20 exclus : perdus de vue (8), boîtes non amenées (10), décès (1), patient non en charge de son traitement (1). Sur les 51 patients analysés (âge = 54,5 ans, sex-ratio H/F = 5,3, on notait 23 ostéites, 19 infections prothétiques, 5 ostéites sur matériel, 3 ostéo-arthrite sur pied diabétique et 1 arthrite. L'antibiothérapie (durée = 6,3 semaines) associait en majorité 2 molécules (37/51). L'association la plus fréquente était fluoroquinolones-rifampicine (21). L'observance moyenne était : acide fusidique 99 %, pénicilline 95 %, cotrimoxazole 90 %, clindamycine 87 %, rifampicine 86 %, fluoroquinolones 84 %. Pour 29 % des patients (15/51), l'observance à l'un des antibiotiques était inférieure à 80 %. Les facteurs associés à l'inobservance étaient le jeune âge (48,2 vs 57,2 ans, $p = 0,047$), la présence d'effets indésirables (12,9 % vs 60 %, $p = 0,029$) et un traitement par fluoroquinolones et/ou rifampicine (93,3 % vs 69,4 %, $p = 0,07$). Le nombre de comprimés (6,8/j), l'éthylisme, le sexe, la présence d'autres traitements n'apparaissent pas associés à une observance non optimale. 74,5 % des patients étaient guéri à la fin du suivi (275,1 j) sans lien avec l'observance.

Conclusion : Près d'un tiers des patients ont une observance suboptimale dans le traitement des IOA. Les facteurs associés à la non-observance sont le jeune âge et les nombreux effets indésirables.



Surveillance du traitement

- Surveillance de l'efficacité du traitement
 - Evolution de l'infection (clinique, biologique, ...)
- Surveillance de la tolérance du traitement
 - Survenue d'évènements indésirables
 - Signes d'alerte : information du patient
 - Surveillance clinique
 - Surveillance biologique
 - Périodicité à déterminer

Prescription et surveillance des antibiotiques en ostéo-articulaire

☞ Tous les antibiotiques sont susceptibles de déséquilibrer un traitement par AVK

BETA-LACTAMINES

MOLECULES Formes disponibles	VOIE	POSOLOGIE	SURVEILLANCE	ADAPTATION DOSE	RISQUES : ☞ Allergie vraie aux pénicillines
Amoxicilline (Clamoxyl®) 500mg (IV, IM), 1g (IV, IM), 2g IV Cp dispersible 1g, gélule 500mg, sachet-dose 1g, Susp. buv. 500mg/5ml	Inj, PO	100-200 mg/kg/j en 4-6 inj. IVL ou perfusion continue (stabilité sur 24h dans NaCl 0.9% à 25°C => 40 mg/ml) ^{1,2,3} ou en 3-4 prises orales	0	- Si CI \leq 30 ml/min ¹ - Obèse : Calcul dose/poids idéal* + 30% excès de poids ⁵	Eruption cutanée Anaphylaxie Association déconseillée à l'allo purinol (éruptions cutanées) ou au méthotrexate (↗ toxicité hémato. du MTX)
Amoxicilline + acide clavulanique (Augmentin®) 500mg/50mg, 1g/200mg, 2g/200mg IV Cp 500mg/62.5mg Sachet-dose 1g/125mg	Inj, PO	100 mg/kg/j en 4-6 inj. IVL ou en 3-4 prises orales	0	- Si CI \leq 30 ml/min ¹ - Obèse : Calcul dose/poids idéal* + 30% excès de poids ⁵	Eruption cutanée Anaphylaxie Troubles digestifs (nausées, diarrhées) Association déconseillée à l'allo purinol (éruptions cutanées) ou au méthotrexate (↗ toxicité hémato. du MTX)
Oxacilline (Bristopen®) 1g IM, IV Cloxacilline (Orbénine®) 1g IM, IV Gélule 500 mg	Inj Inj, PO	100-200 mg/kg/j en 4-6 inj. IVL ou perfusion continue (stabilité sur 24h dans NaCl 0.9% ou G5% à T° amb. entre 10 et 80 mg/ml) ou en 3-4 prises orales	0	- Si CI \leq 30 ml/min ¹ NB : pas d'adaptation (GPR ³) - Obèse : Calcul dose/poids idéal* + 30% excès de poids ⁵	Eruption cutanée Anaphylaxie Cytopénie Hépatite
Ticarcilline (Ticarpen®) 1g, 2g, 5g IV IM (2g max)	Inj	15 g/j en 3-6 inj. IVL ou perfusion continue (stabilité sur 24h dans NaCl 0.9% ou G5% à 25°C => 50 mg/ml) ^{1,2,3}	lono. sanguin 1 fois/semaine	- Si CI < 30 ml/min ¹ - Obèse : Calcul dose/poids idéal* + 30% excès de poids ⁵	Eruption cutanée Cytopénie Apports Na : 5.2 mmol Na/1g ☞ IC Hypokaliémie Veinite si dilution insuffisante Association déconseillée au méthotrexate (↗ toxicité hémato. du MTX)

Prescription et surveillance des antibiotiques en ostéo-articulaire

☞ Tous les antibiotiques sont susceptibles de déséquilibrer un traitement par AVK

GLYCOPEPTIDES

MOLECULES Formes disponibles	VOIE	POSOLOGIE	SURVEILLANCE	ADAPTATION DOSE	RISQUES : ☞ Allergie vraie aux pénicillines
Vancomycine (Vancocine®) (125, 250, 500 et 1g IV)	IVSE Voie centrale	Dose de charge de 1g sur 1h puis 40-60 mg/kg/j en perfusion continue	- <u>Vancocinémie</u> (plateau) après 72h Obj : 30-40 µg/ml puis 1-2 fois/semaine (± 500 mg si <30 ou >40) - <u>long. urée, créat.</u> 2 fois/semaine	- Si Cl < 60 ml/min - Obésité : Dose / poids total ⁴⁻⁶	<u>Veinite</u> (voie centrale) Flush cervico-facial si perf. trop rapide Toxicité rénale et auditive
Téicoplanine (Targocid®) 100, 200, 400mg IV	IV, SC, IM	Dose de charge de 6 mg/kg/12h x5 en IVL puis 6 mg/kg/j en 1 inj. IV ou SC de 30 minutes ou IM Mousse lors reconstitution	- <u>Téicoplaninémie</u> (résiduel) H12 après 5 ^e inj. Obj : 30-40 µg/ml puis 1-2 fois/semaine <30 : refaire 3 inj. IV >40 : 1 inj./j de - 50 mg	- Si Cl < 60 ml/min - Obésité : Dose initiale / poids total ⁴⁻⁶	Toxicité rénale et auditive

Prescription et surveillance des antibiotiques en ostéo-articulaire

☞ Tous les antibiotiques sont susceptibles de déséquilibrer un traitement par AVK

FLUOROQUINOLONES

MOLECULES	VOIE	POSOLOGIE	SURVEILLANCE	ADAPTATION DOSE	RISQUES
Ofloxacine (Oflocef®) 200mg IV Cp 200mg sécable	Inj, PO	400 à 600 mg/j en 2-3 prises ² <i>Prise à distance du Fe, Al, Zn, Mg</i>	ECG avant 1 ^{re} prise si ATCD troubles cardiaques (↑ QT, troubles de la repolarisation, hypokaliémie)	- Si Cl < 30 ml/min - Obèse : Calcul dose/poids idéal + 45% excès de poids ⁵	Exposition solaire Déséquilibre ttt antiépileptique Complications musculo- tendineuses : arrêt ttt Allongement espace QT
Ciprofloxacine (Ciflox®) 200, 400mg IV Cp 250mg, cp, 500mg sécable Susp. buvable 500mg/5ml ++ Pvo, BGN	Inj, PO	800-1200 mg/j en 2-3 inj. IVL ² ou 1,5 g/j en 2-3 prises orales <i>Prise à distance du Fe, Al, Zn, Mg Pas de lait, ni produits laitiers (calcium)</i>	ECG avant 1 ^{re} prise si ATCD troubles cardiaques (↑ QT, troubles de la repolarisation, hypokaliémie)	- Si Cl < 30 ml/min : 50% dose ou si IH sévère - Obèse : Calcul dose/poids idéal + 45% excès de poids ⁵	Exposition solaire Déséquilibre ttt antiépileptique Complications musculo- tendineuses : arrêt ttt Allongement espace QT
Lévofloxacine (Tavanic®) 250, 500mg IV Cp 250, 500mg sécable Pas d'AMM, études +	Inj, PO	500-750 mg/j en 1 inj. IVL ² ou en 1 prise orale <i>de préférence le matin (troubles sommeil)</i> <i>Prise à distance du Fe, Al, Zn, Mg, Ca</i>	- ECG avant 1 ^{re} prise si patient à risque (↑ QT, troubles du rythme, hypokaliémie) - Bilan hépatique 1 fois/sem pendant 1 mois puis 2 fois/mois	- Si Cl < 50 ml/min ¹ : 50% dose - Obèse : dose standard ⁴ ?	Exposition solaire Déséquilibre ttt antiépileptique ATCD psychiatriques : prudence Complications musculo- tendineuses : arrêt ttt Hypoglycémie chez diabétique Allongement espace QT Troubles de la vision <u>Hépatotoxicité</u>
Moxifloxacine (Izilox®) Cp 400mg Pas d'AMM	PO	400 mg/j en 1 prise orale <i>Prise à distance du Fe, Al, Zn, Mg</i>	- ECG avant 1 ^{re} prise - Bilan hépatique 1 fois/sem pendant 1 mois puis 2 fois/mois	- Pas d'adaptation chez l'IR ³ - Obèse : dose standard ⁴ ?	Exposition solaire Déséquilibre ttt antiépileptique Complications musculo- tendineuses : arrêt ttt Allongement espace QT++ <u>Hépatotoxicité</u>

Prescription et surveillance des antibiotiques en ostéo-articulaire

☞ Tous les antibiotiques sont susceptibles de déséquilibrer un traitement par AVK

MOLECULES	VOIE	POSOLOGIE	SURVEILLANCE	ADAPTATION DOSE	RISQUES
<p>Linézolide (Zyvoxid®) 600mg IV Cp 600mg, Susp. buv. 100mg/5ml</p> <p>Pas d'AMM</p>	Inj, PO	1200 mg/j en 2 prises IVL ou orales	- NFS, plaquettes 1 fois/sem - Bicarbonate	- Pas d'adaptation chez l'IR ³ - Obésité : même posologie ^{4,5}	- Myélosuppression - Neuropathies périphériques et optiques - Acidose lactique - Syndromes sérotoninergiques (IRS, IMAO, tramadol, etc ...) - Attention aux durées de ttt > 28 j
<p>Sulfaméthoxazole /Triméthoprime : cotrimoxazole (Bactrim®, Bactrim Forte®) 400mg/80mg IV Cp 400mg/80mg sécable Cp 800mg/160mg sécable Susp. buv. 200 mg/40mg/mesure</p>	Inj, PO	<50kg: 1200 mg/j en 3 prises 50-60kg: 1600 mg/j en 2 prises 60-80kg: 2400 mg/j en 3 prises >80kg: 3200 mg/j en 2 prises + acide folinique 5 mg 3 fois/semaine	- NFS, urée, créat. 1 fois/sem pendant 1 mois, puis 2 fois/mois	- Si Cl < 60 ml/min : 30-60 ml/min : 2400 mg/j max 15-30 ml/min : 800 mg/j max - Obésité : Dose / poids total ^{4,4}	- Réactions allergiques - Troubles hématologiques
<p>Métronidazole (Flagyl®) 500 mg IV Cp 250mg, 500 mg Susp. buv. 125mg/5ml</p>	Inj, PO	1.5 g/j en 3 prises orales <i>au moment des repas</i>	- NFS, urée, créat. 1 fois/sem pendant 1 mois, puis 2 fois/mois - Examen neuro si ttt > 10j	- Si Cl < 15 ml/min	- Neuropathies : vertiges, ataxie, confusions, polynévrites ... - Troubles digestifs - Coloration brun-rouge des urines - Pas d'alcool (effet antabuse)