

# **Erreurs les plus fréquentes dans la prise en charge des infections ostéoarticulaires**

**Erreurs dans la prise en charge médicale**  
***J. Gaudias – C.T.O. Illkirch***

**Tiresias**

**JNI NICE 2005**

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

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

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

# Erreur médicale

- Effet inoculum
- Antibiotique / taux de mutation spontanée des bactéries
- Association optimale : protection de l'acquisition de résistance, synergie

**Erreur médicale seule ?**

**Erreur chirurgicale ?**

# **Erreur médicale : essai de définition**

- **Absence d'erreur diagnostique**
- **Absence d'erreur chirurgicale**
- **Absence d'erreur microbiologique**  
**Diagnostic microbiologique**  
**complet sur prélèvements fiables**
- **Échec thérapeutique :**  
**persistance/récidive de l'infection**

# **Persistence – Récidive de l'infection**

- **Changement de bactérie**
- **Acquisition de résistance**
- **Persistence bactérienne bactérie sensible**

# **Causes possibles d'échec médical**

- **Antibiothérapie inadéquate**
- **Insuffisance ou impossibilité de  
« maîtrise du terrain »**
  - **Tout ce qui interfère avec la capacité de  
réponse des défenses de l'hôte :  
immunosuppression, dénutrition,  
diabète**
  - **Tout ce qui interfère avec le transport  
de l'oxygène et la délivrance tissulaire  
d'oxygène**

**G. VAN DEN BERGHE et al.**

**INTENSIVE INSULIN THERAPY IN  
CRITICALLY ILL PATIENTS**

**NEJM 2001, 345 : 1359 – 1367**

**OUTCOME BENEFIT OF INSULIN  
THERAPY IN THE CRITICALLY ILL :  
INSULIN DOSE VERSUS  
GLYCEMIC CONTROL.**

**Crit. Care Med 2003, 31 : 359 - 366**

# **Antibiothérapie inadéquate**

- 1 – Rappeler l'évidence**
- 2 – Traitement optimal : qu'avons-nous appris des études cliniques**
- 3 – Le défi pharmacocinétique**
- 4 – Le modèle expérimental : passage obligé**
- 5 – Retour à la clinique**

# 1 – Rappeler l'évidence

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

## **2 – Traitement optimal : qu'avons-nous appris des études cliniques**

**Stengel et al. Lancet Infect. Dis 2002  
Systematic review and meta-analysis  
of antibiotic therapy for bone and  
joint infections**

**1966 – 2000 : 22 études, 97 patients**

**« There exists little high-quality evidence  
on antibiotic therapy for osteomyelitis  
and septic arthritis... »**

**Antibiotic treatment of osteomyelitis :  
what have we learned from 30 years  
of clinical trials ?**

**Lazzarini, Lipsky, Mader**

**Int. J. Infect. diseases 2005 9 : 127-138**

**« Although the optimal duration of antibiotic therapy remains undefined, most investigators treated patients for about six weeks.**

**Despite three decades of research, the available literature on the treatment of osteomyelitis is inadequate to determine the best agent(s), route, or duration of antibiotic therapy... »**

# **3 – Le défi pharmacocinétique : à quoi servent les études de diffusion osseuse des antibiotiques**

# **DIFFUSION OSSEUSE DES ANTIBIOTIQUES**

- **OS CORTICAL ?**
- **OS SPONGIEUX ?**
- **OS NORMAL ?**
- **OS INFECTE ?**

## **Diffusion des AB dans l'os cortical**

**Pénétration osseuse faible : Aminoglycosides**

**Pénétration osseuse moyenne : os/sérum < 30 %**

- PENICILLINE, CEPHALOSPORINE**
- VANCOMICINE, TEICOPLANINE**
- COTRIMOXAZOLE**

**Pénétration osseuse excellente : os/sérum > 30 %**

- QUINOLONES**
- RIFAMPICINE**
- FOSFOMYCINE**
- ACIDE FUCIDIQUE**
- CLINDAMYCINE**

**OS CORTICAL :**  
**CONCENTRATION**  
**CONCENTRATION SUR CMI**

<b>FOSFOMYCINE</b>	<b>(1h)</b>	<b>18,5</b>	<b>1,4</b>
	<b>(3h)</b>	<b>16,3</b>	<b>1,25</b>
<b>RIFAMPICINE</b>		<b>0-2,2</b>	<b>0-37</b>
<b>ACIDE FUCIDIQUE (5h)</b>		<b>17,9</b>	<b>298</b>
<b>séquestre osseux :</b>		<b>4,5</b>	<b>75</b>

**OS CORTICAL :  
CONCENTRATION  
CONCENTRATION SUR CMI**

<b>VANCOMYCINE</b>	<b>( 80 min.)</b>	<b>1,1</b>	<b>1,1</b>
	<b>(150 min.)</b>	<b>5,9</b>	<b>5,9</b>
<b>TEICOPLANINE</b>	<b>( 1h)</b>	<b>6,1</b>	<b>12,2</b>
	<b>(24h)</b>	<b>4</b>	<b>8</b>

## **4 – Le modèle expérimental : passage obligé**

- **Infection osseuse chronique**
- **Infection sur matériel étranger**

## **Modèle de Norden et Kennedy chez le lapin (1970)**

- **Injection dans la cavité médullaire d'un agent sclérosant (morrhuate de sodium)**
- **Inoculation de *S.auréus* et *P. aeruginosa***
- **Destruction osseuse progressive, séquestres, atteinte extensive du tibia**
- ***Equivaut à une ostéite chronique extensive***

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

<b>AB testé</b>	<b>14 jours</b>	<b>28 jours</b>
<b>Rifampine + cephalothine + sisomicine</b>	<b>100</b>	
<b>Rifampine + sisomicine</b>	<b>84</b>	<b>95</b>
<b>Rifampine + vancomycine</b>	<b>84</b>	<b>90</b>
<b>Rifampine + cephalothine</b>	<b>67</b>	<b>90</b>
<b>Rifampine + gentamicine</b>	<b>67</b>	<b>67</b>
<b>Rifampine + trimethoprim</b>	<b>65</b>	<b>75</b>
<b>Oxacilline + sisomicine</b>	<b>78</b>	<b>85</b>
<b>Oxygène hyperbare + cephalothine</b>		<b>60</b>

<b>AB testé</b>	<b>14 jours</b>	<b>28 jours</b>
<b>Carbenicilline</b>		<b>5</b>
<b>Azlocilline</b>		<b>5</b>
<b>Sisomicine</b>	<b>5</b>	<b>14</b>
<b>Tobramycine</b>	<b>23</b>	<b>15</b>
<b>Ciprofloxacine</b>	<b>41</b>	<b>94</b>
<b>Ofloxacine</b>	<b>89</b>	<b>94</b>
<b>Carbenicilline + sisomicine</b>	<b>40</b>	<b>70</b>
<b>Azlocilline + tobramycine</b>	<b>35</b>	<b>40</b>
<b>Contrôle (sans traitement)</b>	<b>5</b>	<b>6</b>

# Modèle animal

- **Zimmerli (J Infect Dis 1982)**

**Pathogenesis of foreign body infection.**

**Description and characteristics of an animal model**

- **cage en téflon et en ciment**

- **diminution de la dose infectante avec S.A.**

- **bactéries en phase stationnaire de croissance**

- **perte de pouvoir phagocytaire et bactéricide des P.N.N.**

**immunodépression locale**

# Apport du modèle animal

- **Evaluation des ATB dans l'infection sur C.E.**

- **in vitro**

- **évaluation CMI et CMB sur des bactéries en phase logarithmique de croissance**

- **ex vivo**

- **évaluation CMI et CMB sur des bactéries en phase stationnaire de croissance**

- **SA, SCN, E. coli**

# **Activité des antibiotiques bactéries en phase stationnaire**

- **Sensibilité (antibiogramme)**

- **in vitro = ex vivo**

- **Concentration Minimale Inhibitrice**

- **in vitro = ex vivo**

**Concentration Minimale Bactéricide  
augmentation par rapport à la CMB évaluée  
en phase de croissance logarithmique**

**CMB et mode de croissance bactérienne**  
**S. Epidermidis**  
***Widmer (J Infect Dis 1990)***

<b>antibiotique (<math>\mu\text{g/ml}</math>)</b>	<b>logarithmique</b>	<b>stationnaire</b>	<b>ratio</b>
vancomycine	4	50	12,5
teicoplanine	4	12,5	3
ciprofloxacine	0,5	100	200
rifampicine	0,06	0,15	2,5
nétilmicine	8	400	50

**CMB et  
mode de croissance bactérienne  
S. Aureus**

- **Ratios comparables**

# **CMB et mode de croissance bactérienne**

## **E. Coli**

<b>antibiotique (<math>\mu\text{g/ml}</math>)</b>	<b>logarithmique</b>	<b>stationnaire</b>	<b>ratio</b>
<b>cotrimoxazole</b>	<b>0,06/1,2</b>	<b>8/1600</b>	<b>130/1300</b>
<b>ciprofloxacine</b>	<b>0,02</b>	<b>0,02</b>	<b>1</b>

**Infection sur corps étranger**  
**Corrélation in vivo/in vitro des**  
**antibiotiques Widmer (J Infect Dis**  
**1990)**

**Taux de guérison sur cage infectée à SCN**

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

**Infection sur corps étranger**  
**Corrélation in vivo/in vitro des antibiotiques**  
***Zimmerli 1994***

**Taux de guérison sur cage infectée à SA**

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

**Infection sur corps étranger**  
**Corrélation in vivo/in vitro des antibiotiques**  
*Zimmerli 1994*

**Taux de guérison sur cage infectée à E Coli**

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

# **Application du modèle animal en pratique clinique**

## **Role of Rifampicin for treatment of orthopedic implant related staphylococcal infections Zimmerli (JAMA 1998)**

- 24 patients, prothèse stable, suivi à 3 ans**
- évolution infectieuse récente à S. Aureus**
  - intervention de nettoyage**
  - AB IV 15 jours par pénicilline M ou vancomycine**
- relais oral long randomisé**
  - Cipro. – placebo versus Cipro.-Rifampicine**
- guérison**
  - Cipro-Rifamp : 12/12**
  - Cipro-placebo : 7/12**
  - meilleur résultat si délai < 21 jours**

# **Antibiothérapie optimale ?**

- **SA, SCN : Rifampicine associée  
Clindamycine**
- **BGN : Fluoroquinolones**
- **Autres bactéries : .....**
- **Autres antibiotiques : .....**

# **Antibiothérapie optimale ?**

- **Documentée**
- **Molécule(s) « optimale(s) » lorsque possible**
- **Traitement long ...(3mois)...**
- **Posologie la plus élevée possible pour les molécules « non optimales »**
- **Terrain**

# **Echec thérapeutique par persistance bactérienne**

- **Erreur médicale ?**
- ou**
- **Inefficacité inhérente aux  
caractéristiques de l'infection ?**