

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

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

**OS CORTICAL :
CONCENTRATION
CONCENTRATION SUR CMI**

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

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***

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

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

AB testé	14 jours	28 jours
Carbenicilline		5
Azlocilline		5
Sisomicine	5	14
Tobramycine	23	15
Ciprofloxacin	41	94
Ofloxacin	89	94
Carbenicilline + sisomicine	40	70
Azlocilline + tobramycine	35	40
Contrôle (sans traitement)	5	6

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)

antibiotique ($\mu\text{g/ml}$)	logarithmique	stationnaire	ratio
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

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

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

Taux de guérison sur cage infectée à SCN

Antibiotiques	CMB stat/log	Taux de guérison
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

Antibiotiques	CMB stat/log	Taux de guérison
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

Antibiotiques	CMB stat/log	Taux de guérison
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 ?**