



**Y-A-T-IL UNE PLACE
POUR UNE DUREE
DE TRAITEMENT
RACCOURCIE DANS
L'INFECTION OSTEO-
ARTICULAIRE**

Louis BERNARD

Marseille, JNI

Jeudi 05 Juin 2008

**Avons-nous une durée de
traitement standardisée ?**

....6 s

3 mois

6 mois

A vie....

**Rationnel scientifique
pour la durée de traitement des
infections ostéo-articulaires**

Problématique (1)

Différents types d'infection



Infections:

- sur matériel
- pied diabétique
- pseudarthrose
- spondylodiscite
- ostéomyélite métaphysaire



Problématique (2)

Différents types de chirurgie



Inoculum:

-drainage ?

Matériel:

-différents types

-ablation ou non / changement (1T, 2T)

Antibiotiques locaux:

-ciments

-billes



Expérimentation animale (1)

Travaux de CW NORDEN (1980-1990):

Ostéomyélite tibiale du lapin blanc à *S. doré*

-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 (%)
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

Expérimentation animale (2)

Triméthoprime-rifampicine

TABLE 2. Results of treatment with rifampin and trimethoprim alone and in combination for experimental osteomyelitis due to *S. aureus* in rabbits

Antibiotic ^a	Duration of therapy (days)	No. of animals ^b	Severity of disease ^c	Rabbits (%) with sequestra on day 70	Rabbits (%) with positive bone culture on day 70
None	—	20	2.8 ± 0.4	80	100
Trimethoprim	7	20	2.4 ± 0.7	45	95
Trimethoprim	14	20	2.5 ± 0.7	40	95
Rifampin	14	20	2.3 ± 0.7	40	80
Rifampin + trimethoprim	7	20	2.1 ± 1.0	25	50
Rifampin + trimethoprim	14	20	2.1 ± 0.8	20	35
Rifampin + trimethoprim	28	20	2.0 ± 1.0	20	25

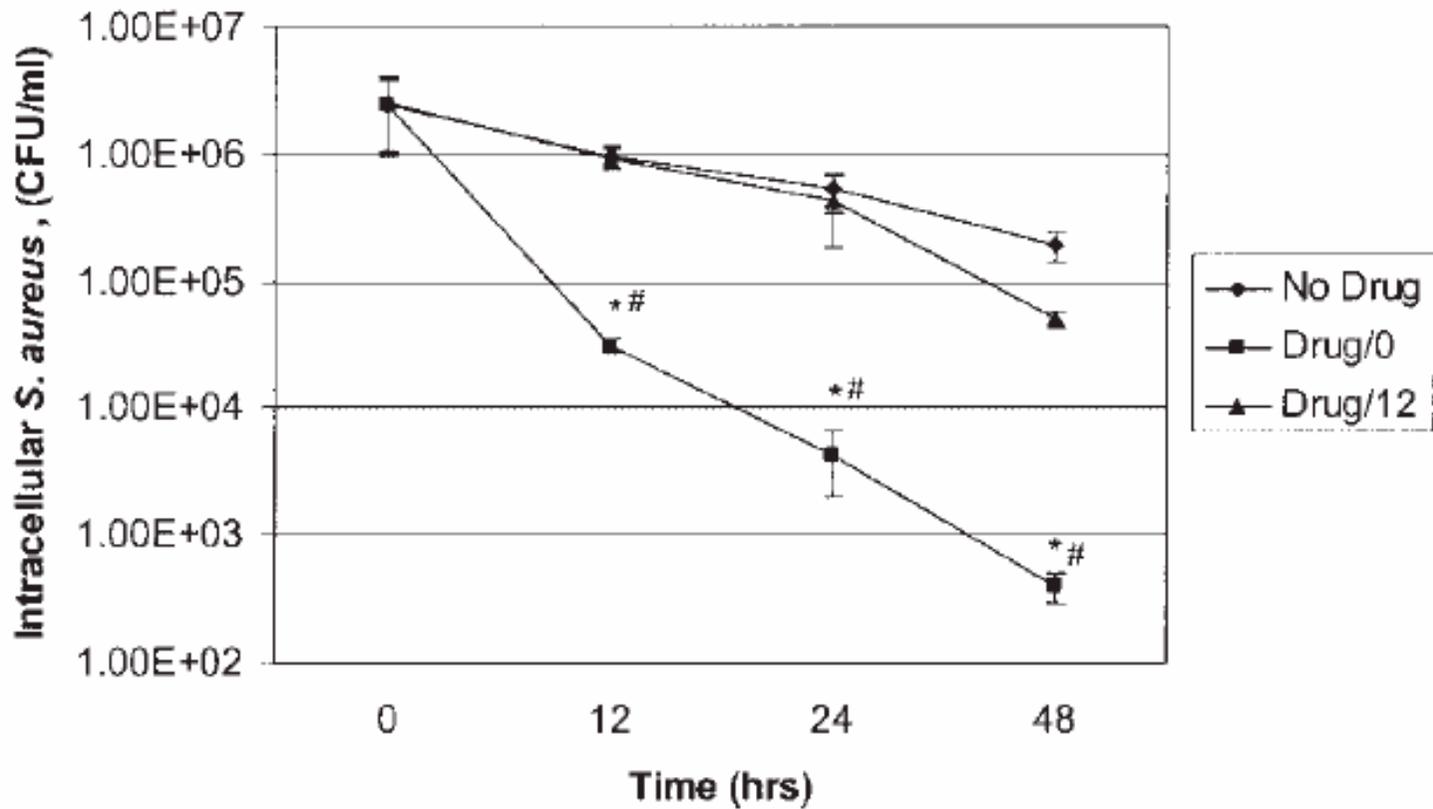
Norden CW, AAC 1980

S. aureus intra ostéoblastique = résistance aux antibiotiques (rifampicine)

JL Ellington, J. of Ortho Research 2006 ; 24 : 87-93

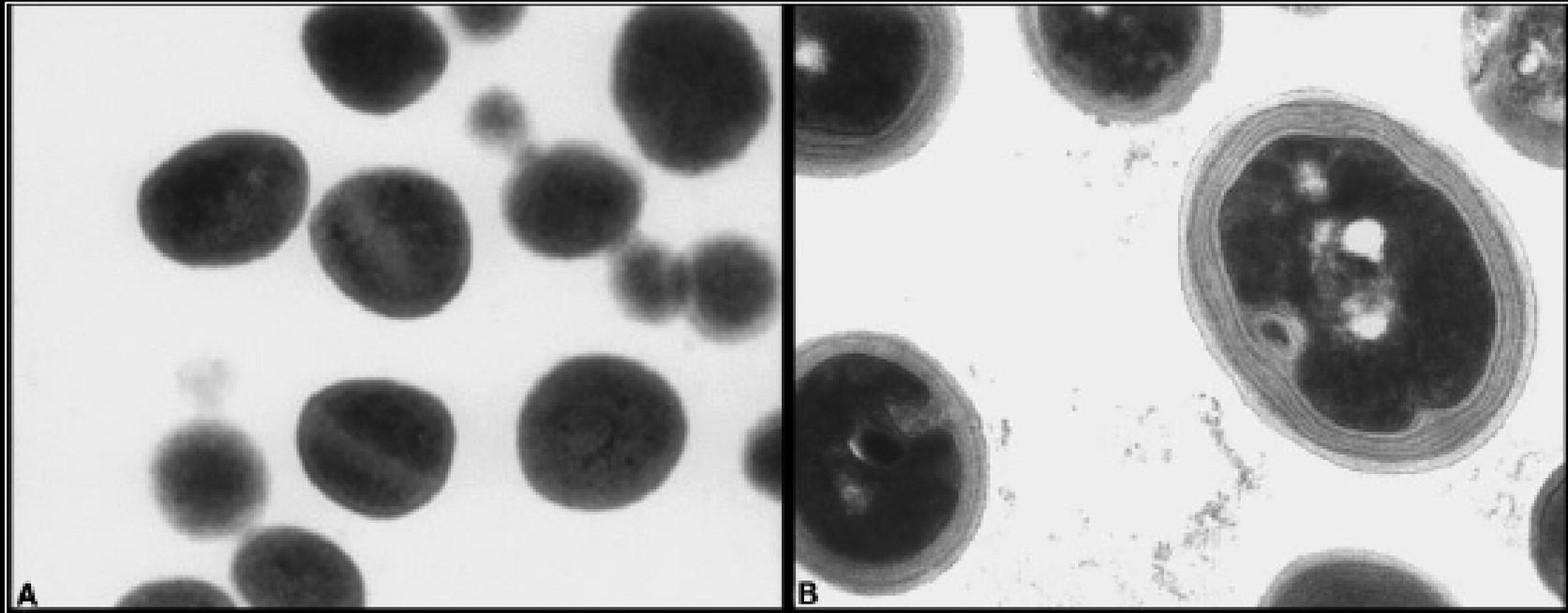
- Modèle in vitro/ ostéomyélite chronique
 - Ostéoblastes + *S. aureus*
 - Lavage + gentamicine (destruction *S.a.* extra cellulaire)
 - Ajout rifampicine à T0, T12

Rifampin - Human Osteoblasts



S.aureus extracellulaire

S.aureus intra-ostéoblastique



La réalité clinique

2 exemples

-Infection sur Prothèse Ostéo-Articulaire (IPOA)

-Spondylodiscite

IPOA

Infection

sur

Prothèse Ostéo-Articulaire



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*



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

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

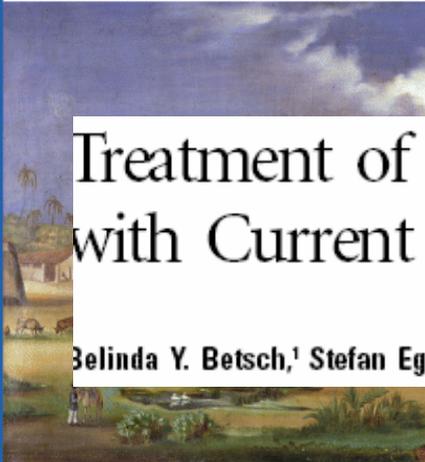
CURRENT CONCEPTS

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



CID 2008:46 (15 April)

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

Belinda Y. Betsch,¹ Stefan Egli,² Klaus A. Siebenrock,² Martin G. Täuber,^{1,2} 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]

IPOA: Revue de la littérature (1)

- Critères de sélection :

- Pubmed
- Infection sur prothèse hanche, genou
- Nature du geste chirurgical
- Durée précisée avec arrêt de l'antibiothérapie
- Suivi > 1 an

IPOA : Revue de la littérature (2)

20 Articles:

- Aucune étude prospective de durée
- de 15 à 186 patients par étude (total n= 1196)
- 12 études avec durée 6s
- 2 études avec durée 3 mois
- 5 études avec durée variable 6s à 6 mois
- 1 étude avec durée variable < à >6 mois

IPOA : Revue de la littérature (3)

Effacité:

- entre 67% et 100%
- majorité des études entre 85% et 95%
- 1 étude : 67%
 - malgré une durée 18 s
 - mais multiples reprises
- difficiles à interpréter car différentes stratégies chirurgicales

IPOA : Revue de la littérature (4)

Symposium SOFCOT 2002

- 535 patients-Inf prothèse de hanche
 - 19,6% : lavage-maintien
 - 15,2% : résection
 - 41,5% : changement 2T
 - 23,7% : changement 1T

IPOA : Revue de la littérature (3)

Symposium SOFCOT 2002

- Succès plus important si Antibiothérapie adaptée
 - 89% vs 69% surtout si cocci G(+)
- Pas d'influence de la durée de l'antibiothérapie
 - tendance à plus d'échec dans les traitements prolongés (45% si 150 j) mais biais
- influence de la rifampicine ?

IPOA : Revue de la littérature (4)

Influence de la durée de l'antibiothérapie- Changement en 2T

- Etude rétrospective
- 38 patients
- Prothèse de genou
- durée variable 6 à 12 s

- Pas d'influence de la durée de l'antibiothérapie

IPOA : Revue de la littérature (5)

Outcome -Infection sur PTgenou

- Etude rétrospective
- 40 patients
- Prothèse de genou
- durée variable < 6 mois à > 6 mois
- Pas d'influence de la durée de l'antibiothérapie
- Succès plus important si Antibiothérapie adaptée
94% vs 60%

Spondylodiscite

Spondylodiscite: Revue de la littérature (1)

Influence de la durée de l'antibiothérapie-

- Etude rétrospective
- 91 patients évaluables
- durée variable 6s (36 pts) versus > 6s (84pts)
- Pas d'influence de la durée de l'antibiothérapie
- Rechutes plus fréquentes si
 - corticothérapie/Polyarthrite r.
 - endocardite/ taux élevé de CRP

Programme Hospitalier de Recherche Clinique Durée de Traitement des Spondylodiscites (DTS) : état des lieux

Marseille JNI 2008

BERNARD L ^{1, 2}, DINH A ¹, FEVRE K ^{1, 2}, BARBOT F ^{2, 4}, MULLEMAN D. ³

¹Unité des maladies infectieuses, Hôpital R. Poincaré, 92380 GARCHES

²Unité de recherche clinique, Hôpital A. Paré, 92100 BOULOGNE

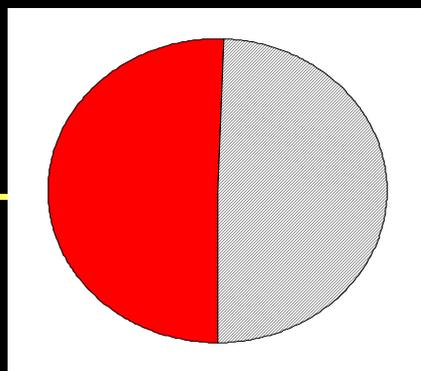
³Service de Rhumatologie, Hôpital Trousseau, 37044 TOURS

⁴Centre d'Investigation Clinique et Innovation Technologique, Hôpital R. Poincaré, 92380 GARCHES

Population

	Maladies Infectieuses	Rhumatologie	Médecine Interne
Patients inclus	80	53	17
Totaux	150		

Bras 6 semaines
51%



Bras 12 semaines
49%

Bactériologie

- Hémocultures positives dans 61% des cas.
- Principales bactéries responsables
 - Staphylocoque doré (42,5%),
 - Staphylocoque coagulase négative (20%),
 - Streptocoques non entérocoques (13%),
 - Entérocoques (9%)
 - *Escherichia coli* (7%).

Résultats

- Durée moyenne d'antibiothérapie parentérale : identique dans les 2 bras (18 versus 19 jours)
- Durée moyenne d'hospitalisation : 29 jours.
- 20 événements indésirables graves répertoriés,
 - dont 11 décès, un seul possiblement en rapport avec la SDI.
- Antibiotiques les plus prescrits en première intention :
 - rifampicine (n=52)
 - fluoroquinolones (n=50),
 - aminoglycosides (n=42),
 - pénicilines M (n=31).

Échec et EIG

- EIG :

- 11 Décès

- Infarctus, choc hémorragique, arrêt cardio respiratoire, 2 décès à domicile, tamponnade, insuffisance cardiaque...

- 9 autres:

- Nécessite ou prolonge l'hospitalisation = 6
 - nécrose myocardique, endocardite mitrale, sciatalgie droite post biopsie, septicémie à *Klebsiella pneumoniae*, cytolysé hépatique, ulcère hémorragique,
 - Mise en jeu du pronostic vital = 3
 - Décompensation cardiaque globale sur pneumopathie, endocardite aortique, érythème généralisé et tachycardie sinusale

- 1 seul échec « possible » (bras 12 semaines)

Intra Veineux

ou

Per os

IV ou Per Os (1)

Vertebral Osteomyelitis: Long-Term Outcome for 253 Patients from 7 Cleveland-Area Hospitals

Martin C. McHenry,¹ Kirk A. Easley,² and Geri A. Locker²

Departments of ¹Infectious Diseases and Biostatistics and ²Epidemiology, The Cleveland Clinic Foundation, Ohio

Table 3. Outcome, according to specific antimicrobial drug therapy (SAMDT) received, for 255 episodes of vertebral osteomyelitis (VO) in 253 patients.

Group	Therapy	Death (n = 29)	Qualified recovery (n = 80)	Recovery (n = 146)	Relapse preceding SAMDT ^a (n = 36)	
1	≥4 Weeks of parenteral SAMDT plus concomitant or subsequent oral SAMDT ^{b,c}	16	62	118	27	19%
2	<4 Weeks of parenteral SAMDT plus oral SAMDT for a combined total of ≥4 weeks	0	10	15	4	14%
3	≥4 Weeks of oral SAMDT	0	5	6	2	15%
4	<4 Weeks of SAMDT	13 ^d	2	4	3	72%
5	Duration of therapy unknown or uncertain	0	1	3	0	

IV ou Per Os (2)

IPOA « aiguës » avec maintien de l'implant

- Suivi de 39 patients: 30 traités per os, 9 en IV
- Levofloxacin 500 mg + rifampicine 450 mg/j
- durée moyenne: 2,7 mois

Table 2. Patient outcome according to antimicrobial treatment

Antimicrobial	Mean duration (SD) in months	No. cured/No. evaluable ^a (%)
Lev + Rif	2.5 (1.1)	12/13 (92.3)
Clin + Rif	3 (1.3)	7 ² /10 (70)
Tei (alone or in combination)	2.8 (1)	5 ^b /8 (62.5)
Other regimens	2.5 (0.7)	6 ^c /8 (75)
Total		30/39 (76.9)

Soriano, CMI;12:9 Sept 2006

IV ou Per Os (3)

Comparaison traitement/ostéomyélites à S. doré

36 patients
IV > 4s

36 patients
IV puis per os

IV group
(N = 36), N (%)

Switch group
(N = 36), N (%)

MSSA	17 (47)	18 (50)
MRSA	19 (53)	18 (50)
IV duration (median) (days)	42	14
Oral duration (median) (days)	21	42
Total duration (median) (days)	60	56

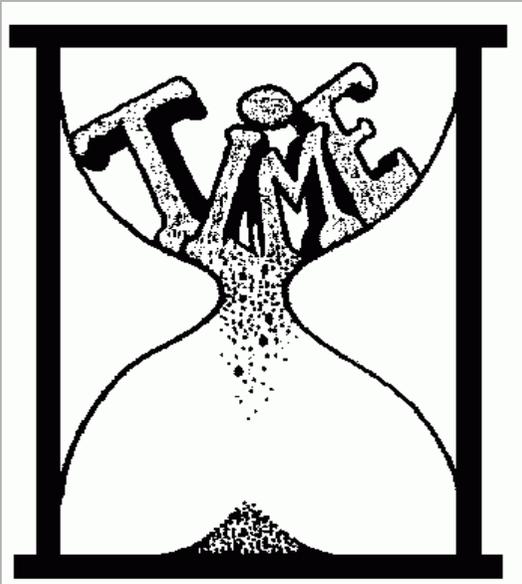
Daver, J of Inf. 2007;54:39-44

Table 3 Outcomes for methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA) osteomyelitis by treatment groups and antibiotic regimens

Treatment group	Therapies given	Cured (N)	Relapsed (N)	% Cured
IV		12	4	75 ^a
	IV only	4	2	67
	IV with orals	8	2	80
Switch		17	2	89
	Rifampin based	10	1	91
	Other oral therapies	7	1	88

^a $P = 0.26$ comparing IV to switch group outcomes for MSSA.

Alors 6 ou 12 semaines ?



Il faut faire des études !

**PHRC : Durée de Traitement des
Spondylodiscites (DTS)**

**LEVOS: Lévofoxacine-rifampicine 6s
Changement de prothèse en 2T**