

Traitement antibiotique d'infection sur prothèses articulaires :

Six semaines semblent suffisantes

**Louis Bernard ¹, Ilker Uçkay ², Laurence Legout ²,
Anne Lübbecke ², Pierre Hoffmeyer ²**

¹Service des Maladies infectieuses, CHU Raymond Poincaré, Garches,

²Service d'Orthopédie, Hôpitaux Universitaires de Genève



UNIVERSITÉ DE GENÈVE
FACULTÉ DE MÉDECINE



HUG
Hôpitaux Universitaires de Genève



Introduction

Pour les infection de prothèse articulaires (PJI), la durée optimale de traitement antibiotique n'est pas bien définie (et la durée intraveineuse encore moins).

Zimmerli et al, NEJM 2004

La plupart des experts suggèrent une durée de 3 mois en cas de rétention d'implant, et 6 semaines en cas d'échange en deux temps; les antibiotiques sont souvent administrés en i.v. pendant les premières 2-4 semaines

Zimmerli et al, NEJM 2004
Trampuz et al, Drugs 2006

Cette administration intraveineuse initiale ne se base pas sur une évidence claire.

Jusqu'à un tiers de tous les patients ayant une PJI ont une complication liée aux antibiotiques ou aux cathéters au cours du traitement intraveineux.

Pulcini et al, Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008

Objectifs

Comparaison de taux de guérison des PJI en fonction de la durée du traitement antibiotique (**6 vs. 12 semaines**).

Evaluation des facteurs de risque pour récurrence d'infection, avec une analyse approfondie des paramètres cliniques chirurgicaux et des paramètres liés au traitement antibiotique.

Pratique aux HUG

La durée de traitement antibiotique dépend de l'infectiologue et des chirurgiens orthopédiques en charge du patient.

Déterminée au départ pour une période de 6 ou de 12 semaines.

Cohorte prospective de prothèse articulaire depuis 1996

Durée du traitement intraveineux dépend des facteurs émergeant au cours du traitement: p.ex. difficulté d'accès veineux, etc.

Méthode

Etude cas-control incluant tous les patients ayant une PJI du genou ou de la hanche de Janvier 1990 au Décembre 2007.

Trois infectiologues revoient les données (37 variables) pour chaque PJI.

Informations démographiques; sur des comorbidités, prothèses, infection, et sur le traitement chirurgical et antibiotique.

Définitions

Une PJI exige la présence du pus autour de la prothèse et au moins un des facteurs suivants:

- *Deux cultures bactériennes positives des ponctions articulaires ou des prélèvements intraopératoires qui démontrent le même pathogène.*
(>3 prélèvements identiques en cas de (Staphylocoques coagulase-négatifs et du *P. acnes*.)
- *Présence d'une fistule entre prothèse et la peau.*

Exclusion des infections fongiques et mycobactériennes.

La guérison est l'absence complète de tous les signes cliniques, laboratoires et radiologiques d'infection après **un suivi minimal de 12 mois.**

Infections

144 PJI (75 épisodes chez les femmes)

- 62 PTH (dont 20 cimentées)**
- 62 PTG (don't 52 cimentées)**
- 20 prothèses médullaires (toutes cimentées)**

Suivi médian de 36 mois

Immunosuppression en 62 épisodes (62/144, 43%)

- diabète mellitus (n=29)
- alcoolisme chronique (n=16)
- immunosuppression autre (n=17)

Détails cliniques

47 PJI à <3 mois après mise de prothèse
32 entre 3 mois et deux ans
69 après deux ans.

Délai médian de 12 mois (écart, 1 à 36 mois).

Décèelement dans 33 épisodes (33/144, 23%)

Fistule dans 35 épisodes (24%)

Bactériémique dans 34 cas (34/144, 24%)

Poly-microbienne dans 14 cas (10%).

Microbiologie

Prédominance des Gram-positifs :

Staphylococcus aureus (n=57, dont 26 résistants à la méthicilline acquis à l'hôpital (SARM),
Staphylococques coag.-neg. (n=27)

Streptococque (n=31, dont 11 *S. agalactiae*).

Parmi les Gram-négatifs :

Escherichia coli (n=6)

Pseudomonas aeruginosa (n=3)

Traitement chirurgical et antibiotique

Le nombre médian d'interventions chirurgicales à titre curatif était 1.

60 débridements avec rétention d'implant

10 échanges en un temps

57 échanges en deux temps

17 procédures Girdlestone/arthrodèse

70 épisodes (49%) traitées pendant 6 semaines

74 traitées pendant 12 semaines d'antibiotiques

Table 3 Group comparison of 6 vs.12 week's antimicrobial therapy concomitant to surgery

	<i>Six weeks</i> <i>n = 70</i>	<i>Twelve weeks</i> <i>n = 74</i>	<i>p value (two-tailed)</i>
PATIENTS CHARACTERISTICS			
Female sex	38 (51%)	37 (53%)	
Median age	76 years	78 years	
Diabetes mellitus	14 (20%)	15 (20%)	
Chronic alcoholism	8 (11%)	8 (11%)	
Active neurologic disease	11 (16%)	11 (15%)	
Other immunosuppression	8 (11%)	9 (12%)	
INITIAL ARTHROPLASTY			
Hip joint	40 (57%)	43 (58%)	
- Due to osteoarthritis	43 (61%)	52 (70%)	
- Due to fracture	17 (24%)	14 (19%)	
Cemented	42 (63%)	48 (66%)	
Median no. of prior surgeries before infection	1 surgery	1 surgery	

Table 3 Group comparison of 6 vs.12 week's antimicrobial therapy concomitant to surgery

	<i>Six weeks</i> <i>n = 70</i>	<i>Twelve weeks</i> <i>n = 74</i>	<i>p value (two-tailed)</i>
INFECTION			
Median time delay arthroplasty - infection	11 weeks	12 weeks	
Median delay symptomatic disease - surgery	1 week	1 week	
Early infection (≤ 3 months)	22 (31%)	21 (28%)	
Late infection (after 12 months)	35 (50%)	36 (49%)	
Median total leukocyte count before antibiotics	7 G/L	6 G/L	
Median C-reactive protein level before antibiotics	76 mg/L	100 mg/L	
Radiological loosening of implant	24 (38%)	19 (28%)	
Sinus tract	17 (24%)	18 (24%)	
Positive blood cultures	16 (23%)	18 (25%)	
Infection with a single pathogen	65 (93%)	65 (88%)	
Infection due to methicillin-susceptible <i>S. aureus</i>	16 (23%)	15 (20%)	
Infection due to methicillin-resistant <i>S. aureus</i>	11 (16%)	15 (20%)	
Infection due to coagulase-negative staphylococci	15 (21%)	12 (16%)	
Infection due to <i>S. agalactiae</i>	2 (3%)	9 (12%)	

Guérison

115 épisodes de PJI (115/144, 80%).

Parmi les 29 échecs,

- 24 à *l'infection persistante infection*,
- 5 à *nouvelle infection (autre pathogène)*.

Récidives après un délai médian de 3 mois (écart, 2-4 mois), souvent après l'arrêt des antibiotiques.

Patients avec rétention d'implant

Parmi les 60 PJI traitées par débridement / lavage seuls, 20 (20/60, 33%) ont reçu 6 semaines de traitement antibiotique.

18 épisodes (18/20, 90%) ont été guéries.

Cette indicence est équivalente à celle des patients ayant 6 semaines de traitement antibiotiques après ablation de la prothèse (90% vs. 90%, Fisher exact-test; $p=1$).

Traitement i.v. versus p.o.

La durée médiane du traitement intraveineux était 14 jours (écart, 8-42 jours).

- 47 épisodes (47/144, 33%) traitées uniquement en i.v..
- 6 épisodes traitées uniquement p.o.

Pas de différences quant à la guérison (36/47 vs. 5/6, Fischer exact-test, $p=1$).

Traitement combiné dans 80 PJI (56%).

Parmi les 84 PJI staphylococciques, 46 (55%) traitées en combinaison de rifampicine.

Analyse multivarié

Le taux de guérison était indépendant des paramètres chirurgicaux ou antibiotiques.

- Rétention avec débridement (OR 0.3, 0.1-1.1)
- Echange en deux temps (OR 1.1, 0.2-4.8)
- No.d'interventions chirur. (OR 0.9, 0.4-1.9)
- 6 semaines d'antibiotiques (OR 2.7, 0.9-7.8)
- Durée de traitement i.v. (OR 1.0, 1.0-1.0)
- Présence de fistule (OR 0.6, 0.2-1.7)
- Infection à SARM (OR 0.5, 0.2-1.5)

Analyse multivarié - stratifié

L'analyse de régression logistique a été effectuée deux fois séparément:

- a) *PJI avec rétention d'implant*
- b) *PJI avec échange d'implant en deux temps*

Sous-groupe a

- *6 semaines d'antibiotiques* (OR 6.5, 1.2-35.2)
- *Durée de traitement i.v.* (OR 1.0, 1.0-1.0)
- *SARM* (OR 0.3, 0.1-1.2)
- *No. d'interventions chirurgicales* (OR 0.7, 0.2-2.2)

Quant au sous-groupe b, aucune variable n'a été significativement associée au taux de guérison.

Limitations

- (i) Retrospective.
- (ii) Pas d'analyse de small-colony variants.
- (iii) La décision pour 6 ou 12 semaines d'antibiotiques effectuée sous influence de la présentation clinique. Plusieurs variables inconnus probablement non ajustés.
- (iv) Durée optimale du traitement antibiotique reste inconnue, étant donné que le traitement a été fixé pour 6 ou 12 semaines. Du coup, nous ne savons pas si par exemple 5 semaines auraient également été suffisantes.

Conclusions

A condition qu'une intervention chirurgicale soit effectuée, le traitement antibiotique d'une infection de prothèse pourrait vraisemblablement se limiter à 6 semaines, indépendamment de procédure chirurgicale d'échange ou de rétention de la prothèse.

- avec quelques jours de traitement intraveineux (~1 semaine).

- ce qui nécessite des études prospectives interventionnelles.

Merci beaucoup !



Remerciements

Aux équipes d'Orthopédie et de Laboratoire de Bactériologie des HUG

Table 4 Logistic regression with outcome “cure of prosthetic joint infection”.

Associations	Univariate analysis	Multivariate analysis
	<i>Odds ratio with 95% confidence intervals</i>	<i>Odds ratio with 95% confidence intervals</i>
PATIENT CHARACTERISTICS		
Female sex	1.4 (0.6-3.2)	1.3 (0.5-3.4)
Age	1.0 (0.9-1.0)	1.0 (0.9-1.0)
Diabetes mellitus	1.0 (0.3-2.6)	
Chronic alcoholism	1.9 (0.4-8.7)	
Other immunosuppression	1.2 (0.3-4.5)	
Cemented arthroplasty	0.6 (0.3-1.5)	
INFECTION		
Early infection (<3 months)	2.4 (0.8-6.7)	
Methicillin-resistant <i>S. aureus</i>	0.4 (0.2-1.0)	0.5 (0.2-1.5)
Polymicrobial infection	1.0 (0.3-3.5)	
Positive blood cultures	0.7 (0.3-1.8)	
Presence of sinus tract	0.5 (0.2-1.3)	0.6 (0.2-1.7)
TREATMENT		
No. of surgeries for infection	1.3 (0.7-2.4)	0.9 (0.4-1.9)
Two-stage exchange	3.8 (1.4-10.7)	1.1 (0.3-4.8)
One-stage exchange	1.0 (0.2-5.0)	
Retention with debridement	0.2 (0.1-0.6)	0.3 (0.1-1.1)
Six weeks of antibiotic therapy	3.8 (1.5-9.6)	2.7 (0.9-7.8)
Duration of intravenous therapy	1.0 (1.0-1.0)	1.0 (1.0-1.0)
Intravenous antibiotics only	0.7 (0.3-1.7)	
Combination antibiotic therapy	1.4 (0.6-3.3)	
Use of rifampicin	1.4 (0.6-3.2)	

Table 2 Group comparisons of two-stage implant exchange vs. the rest of patient population.

	<i>rest</i> <i>n = 88</i>	<i>two-stage</i> <i>n = 56</i>	<i>p value</i> <i>(two-tailed)</i>
PATIENTS CHARACTERISTICS			
Female sex	48 (55%)	27 (48%)	
Median age	76 years	78 years	
Diabetes mellitus	18 (20%)	11 (20%)	
Other immunosuppression	7 (8%)	10 (18%)	
INITIAL ARTHROPLASTY			
Hip joint	54 (61%)	29 (52%)	
Cemented prosthesis	59 (70%)	31 (55%)	
INFECTION			
Early infection (≤ 3 months)	37 (42%)	6 (11%)	<0.01
Late infection (after 12 months)	32 (36%)	39 (70%)	<0.01
Sinus tract	23 (26%)	12 (21%)	
Positive blood cultures	20 (23%)	14 (25%)	
Infection with a single pathogen	77 (88%)	53 (95%)	
TREATMENT			
Intravenous antibiotic treatment only	31 (35%)	16 (29%)	
- Median duration of intravenous treatment	15 days	10 days	0.01 [±]

Table 1 Comparison of subgroups with removal and retention of the prosthesis, respectively.

	<i>Removal</i> <i>n = 84</i>	<i>Retention</i> <i>n = 60</i>	<i>p value</i> <i>(two-tailed)</i>
PATIENTS CHARACTERISTICS			
Female sex	45 (54%)	30 (50%)	
Median age	76 years	78 years	
Diabetes mellitus	17 (20%)	12 (20%)	
Chronic alcoholism	11 (13%)	5 (8%)	
Other immunosuppression	12 (14%)	5 (8%)	
Active neurologic disease	10 (12%)	12 (20%)	
INITIAL ARTHROPLASTY			
Hip joint	45 (54%)	38 (63%)	
- Due to arthritis	56 (67%)	39 (65%)	
- Due to fracture	14 (17%)	17 (28%)	
Cemented prosthesis	51 (61%)	39 (68%)	
INFECTION			
Early infection (≤ 3 months)	11 (13%)	32 (53%)	<0.01
Late infection (after 12 months)	56 (67%)	15 (25%)	<0.01
Sinus tract	17 (20%)	18 (30%)	
Positive blood cultures	21 (26%)	13 (22%)	
Infection with a single pathogen	79 (94%)	51 (85%)	
Infection due to methicillin-susceptible <i>S aureus</i>	15 (18%)	16 (26%)	
Infection due to methicillin-resistant <i>S aureus</i>	14 (17%)	12 (20%)	
Infection due to coagulase-negative staphylococci	15 (18%)	12 (20%)	
Infection due to <i>P. aeruginosa</i>	1 (1%)	2 (3%)	
TREATMENT			
Six weeks of antibiotic treatment	50 (60%)	20 (33%)	<0.01
Intravenous antibiotic treatment only	29 (35%)	22 (37%)	
- Median duration of intravenous treatment	10 days	15 days	0.04 [‡]

Table 3 Group comparison of 6 vs.12 week's antimicrobial therapy concomitant to surgery

	<i>Six weeks</i> <i>n = 70</i>	<i>Twelve weeks</i> <i>n = 74</i>	<i>p value (two-tailed)</i>
TREATMENT			
Median no of surgical interventions for cure	1	1	
No. of episodes treated with retention and debridement	20 (29%)	40 (54%)	0.01*
One-stage exchange	4 (6%)	6 (8%)	
Two-stage exchange	36 (51%)	20 (27%)	<0.01*
- Median delay between the exchange surgeries	13 weeks	16 weeks	
- Girdlestone or arthrodesis	10 (14%)	8 (11%)	
Intravenous antibiotic treatment only	24 (35%)	27 (37%)	
- Median duration of intravenous treatment	10 days	15 days	<0.01 [±]
Combination antibiotic treatment	41 (59%)	39 (53%)	
Median time delay begin of treatment - failure	3 weeks	3 weeks	
- Persistence of infection	6 (85%)	18 (82%)	
- New infection	1 (14%)	5 (23%)	
Death of all causes during follow-up	15 (21%)	24 (32%)	

Echange d'implant – en un temps

10 PJI ayant un échange en un temps
- *7 infections tardives, sans fistule.*

3 épisodes traités pendant 6 semaines;
*(dont une épisode à SARM, également guérie
après six semaines d'antibiotiques).*