

Antibiothérapie suspensive au long cours et infections ostéo-articulaires du sujet âgé

4^{ème} journée SPILF/SFGG - 20 novembre 2013

Guillaume Gras

Maladies Infectieuses - CHU Tours



FIFA WORLD CUP
BRASIL

L'ÉQUIPE
LE QUOTIDIEN DU SPORT ET DE L'AUTOMOBILE

FRANCE 3 0 URUGUAY

RESPECT

ILS L'ONT AINÉ !
LES BLEUS ONT SU SE TRANSCENDRE
POUR DOMINER L'URUGUAY
ET ALLER CHIFFRER DROGHIÈRE
LE BRAS ET POUR LA CÈPRE
DU MONDE AU DÉCIS.

La culture de la joie

RICARD

PRÊT

Il est tellement agréable que vous ne pouvez pas le faire sans le faire, pour vous-même et pour les autres.

JAUNE AVEC UN GRAND R

RICARD
FRUIT DE BRASSERIE
C. 1840

- Traitement optimal des infections ostéo-articulaires = médico-chirurgical
- Dans des situations non exceptionnelles, la prise en charge chirurgicale n'est pas retenue
- « Certains patients guéris vont moins bien que des patients en échec »
- Antibiothérapie suppressive parfois préconisée comme une alternative à la prise en charge chirurgicale

*Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection: Clinical Practice Guidelines
by the IDSA. CID 2013*

*3 Prolonged Suppressive Antibiotic Therapy for Infected Orthopedic Prostheses. CID
1998*

RECOMMENDATIONS

OSTEOMYELITE CHRONIQUE

- Pas de recommandations
- Pas de données sur antibiothérapie au long cours en cas d'abstention chirurgicale

Lew DP, Lancet 2004; 364 : 369-379

Recommandations de pratique clinique

Infections ostéo-articulaires sur matériel

(prothèse, implant, ostéo-synthèse)



3.3.2.2.6 Antibiothérapie suppressive

Elle consiste à maintenir une antibiothérapie orale dans la grande majorité des cas pour une durée indéterminée dans le but d'inhiber la multiplication bactérienne autour de la prothèse.

Elle ne s'applique qu'aux situations pour lesquelles la documentation bactérienne est connue et pour lesquelles l'infection persiste chez un malade inopérable ayant une prothèse non descellée. Elle ne se conçoit qu'avec des molécules bien supportées, d'administration aisée (voie orale) et pour lesquelles une monothérapie est possible [131, 242-244] (**grade C**).

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

IDSA GUIDELINES

- Objectif de l'antibiothérapie au long cours => éviter rechutes
- Indications : refus du patient ou « unsuitable » pour résection, changement ou amputation
- Désaccord des experts
 - tous les patients?
 - Seulement patients âgés ou immunodéprimés?
 - Seulement patients pour qui une nouvelle chirurgie n'est pas envisageable?

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

IDSA GUIDELINES

- Éléments à prendre en compte
 - risque de perte du stock osseux
 - risque toxicité AB long cours
- Pas de linézolide ou de rifampicine

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

IDSA GUIDELINES

Table 3. Common Antimicrobials Used for Chronic Oral Antimicrobial Suppression (B-III Unless Otherwise Stated in Text)^{a,b}

| Microorganism | Preferred Treatment | Alternative Treatment |
|---|---|--|
| Staphylococci, oxacillin-susceptible | Cephalexin 500 mg PO tid or qid or Cefadroxil 500 mg PO bid | Dicloxacillin 500 mg PO tid or qid Clindamycin 300 mg PO qid Amoxicillin-clavulanate 500 mg PO tid |
| Staphylococci, oxacillin-resistant | Cotrimoxazole 1 DS tab PO bid Minocycline or doxycycline 100 mg PO bid | |
| β -hemolytic streptococci | Penicillin V 500 mg PO bid to qid or Amoxicillin 500 mg PO tid | Cephalexin 500 mg PO tid or qid |
| <i>Enterococcus</i> spp, penicillin susceptible | Penicillin V 500 mg PO bid to qid or Amoxicillin 500 mg PO tid | |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Enterobacteriaceae | Ciprofloxacin 250–500 mg PO bid Cotrimoxazole 1 DS tab PO bid | β -lactam oral therapy based on in vitro susceptibilities |
| <i>Propionibacterium</i> spp | Penicillin V 500 mg PO bid to qid or Amoxicillin 500 mg PO tid | Cephalexin 500 mg PO tid or qid Minocycline or doxycycline 100 mg PO bid |

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

IDSA GUIDELINES

- Questions en suspens
 - Quel est le rôle de l'antibiothérapie suppressive
 - Quand est elle indiquée?
 - Quelle durée?
 - Quelles molécules?

Management of Periprosthetic Joint Infection: The Current Knowledge



- Quand chirurgie = risque trop important
+ microorganisme peu virulent et sensible aux antibiotiques
⇒ une antibiothérapie suppressive pourrait être la meilleure stratégie thérapeutique malgré l'absence de données dans la littérature
- Autre indication : infection persistante après lavage pour qui une nouvelle prise en charge chirurgicale est refusée ou serait trop risquée

EFFICACITE / TOLERANCE?

Prolonged Suppressive Antibiotic Therapy for Infected Orthopedic Prostheses

John Segreti, Jeffrey A. Nelson, and
Gordon M. Trenholme

From the Rush Medical College, Chicago, Illinois

- 18 patients, âge moyen 66 ans
- 9 sepsis précoces / 9 tardifs
- IPOA, lavage débridement
- Succès = patient asymptomatique
- Durée moyenne antibiothérapie = 48 mois (4-103)

Table 2. Oral antibiotics used as suppressive agents, duration of therapy, and outcome.

| Patient no. | Suppressive antibiotic(s) (dosage) | Duration (mo) of therapy | Antibiotic therapy continued? | Outcome | Complications |
|-------------|---|--------------------------|-------------------------------|----------|---------------------|
| 1 | Cephalexin (500 mg q.i.d.) | 103 | Yes | Success | None |
| 2 | Penicillin (500 mg po q.i.d.) | 69 | Yes | Success | None |
| 3 | Cefadroxil (500 mg po b.i.d.) | 96 | Yes | Success | None |
| 4 | Oxacillin (500 mg po q.i.d.) | 51 | Yes | Success | None |
| 5 | Minocycline/rifampin (100 mg b.i.d./600 mg q.d. po) | 56 | Yes | Success | None |
| 6 | Minocycline/rifampin (100 mg/600 mg po q.d.) | 69 | Yes | Success | Diarrhea |
| 7 | Ampicillin (500 mg po q.i.d.) | 12 | No | Success | None |
| 8 | Minocycline/rifampin (100 mg/600 mg po q.i.d.) | 59 | Yes | Success | None |
| 9 | Dicloxacillin (500 mg po q.i.d.) | 22 | No | Failure* | None |
| 10 | Amoxicillin/clavulanate (500 mg po t.i.d.) | 103 | Yes | Success | None |
| 11 | Minocycline/rifampin (100 mg/600 mg po q.d.) | 16 | No | Success | Diarrhea |
| 12 | Dicloxacillin (500 mg po q.i.d.) | 28 | No | Success | None |
| 13 | Penicillin (500 mg po q.i.d.) | 49 | Yes | Success | None |
| 14 | Minocycline/rifampin (100 mg/600 mg po q.d.) | 50 | Yes | Success | None |
| 15 | TMP-SMZ/rifampin (one DS po q.d./600 mg po q.d.) | 71 | Yes | Success | None |
| 16 | Clindamycin (300 mg po t.i.d.) | 4 | No | Failure | None |
| 17 | Dicloxacillin (500 mg po q.i.d.) | 9 | No | Failure | Diarrhea |
| 18 | Dicloxacillin (500 mg po q.i.d.) | 13 | No | Failure | Diarrhea, drug rash |

Prolonged Suppressive Antibiotic Therapy for Infected Orthopedic Prostheses

John Segreti, Jeffrey A. Nelson, and
Gordon M. Trenholme

From the Rush Medical College, Chicago, Illinois

- Efficacité :
 - 7 patients ont stoppés
 - échecs (3) : à 8,7 mois
 - à la demande (4) du patient (3 pas de rechutes à l'arrêt)
- Tolérance:
 - 4 diarrhées à *Clostridium* (22%) mais pas d'arrêt des AB
- Pas de notion de fistule

- Conclusion des auteurs : efficacité = $15/18 = 83\%$
- MAIS
 - Pas de détail sur délais lavage / symptômes
 - 4 patients ont arrêté AB dont 3 sans rechutes

- Autres

- Goulet et al : 63% (19 IPOA)

Goulet JA, Pellici PM, Brause BD, Salvati EM. Prolonged suppression of infection in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 1988;3:109–16.

- Tsukayama et al : 23% (13 IPOA)

Tsukayama DT, Wicklund B, Gustilo RB. Suppressive antibiotic therapy in chronic prosthetic joint infections. *Orthopedics* 1991;14:841–4.

Conservative medical therapy of prosthetic joint infections: retrospective analysis of an 8-year experience

- Etude rétrospective
- 34 patients
- IPOA
 - 12 sepsis précoces
 - 9 non documentées
- Durée AB = 41 semaines (24-96)
- Efficacité = 91% (31/34)

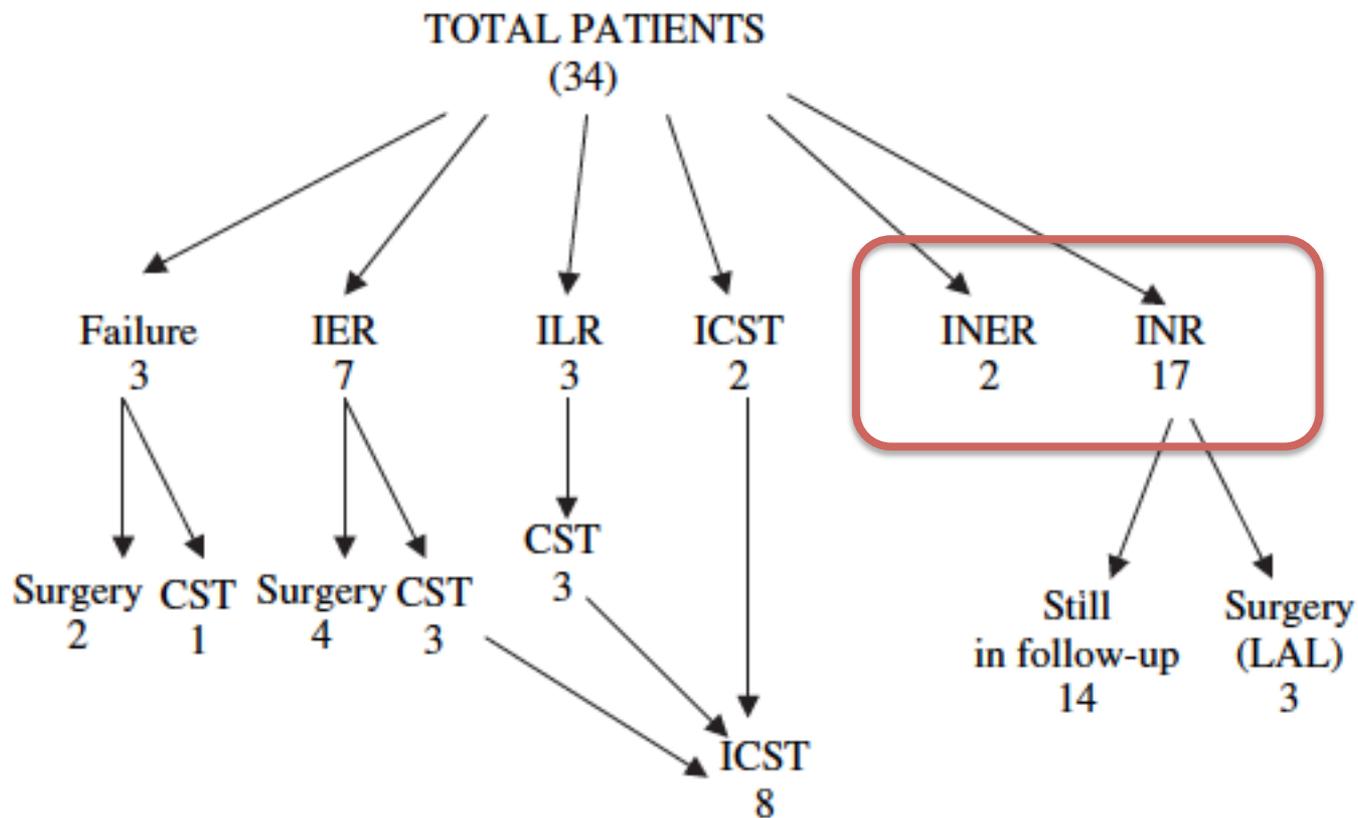


Fig. 1. Clinical outcome of conservative medical therapy in 34 prosthetic joint infections. IER, improvement with early relapse; ILR, improvement with late relapse; INR, improvement with no relapse; INER, improvement with no early relapse; ICST, improvement with continued suppressive therapy (CST); LAL, late aseptic loosening.

| Onset of infection | Number (%) of cases with INR |
|-----------------------------|-------------------------------------|
| a. Early (<i>n</i> = 12) | 9 (75%) |
| b. Delayed (<i>n</i> = 16) | 6 (37.5%) |
| c. Late (<i>n</i> = 6) | 2 (33.3%) |

- Tolérance : insuffisance rénale sous vanco (2)

Outcome of Prosthetic Joint Infections Treated with Debridement and Retention of Components

- 99 IPOA chez 91 patients
- Age moyen = 74 ans
- Durée médiane AB = 541 jours
- AB long cours : 52% échec (46/88)
- Pas d'AB au long cours : 63% échec (7/11)

Outcome of Prosthetic Joint Infections Treated with Debridement and Retention of Components

Table 5. Adverse effects of antimicrobial therapy for 99 episodes of prosthetic joint infection occurring in 91 patients, 1995–1999.

| Side effect | No. (%) of episodes |
|---|------------------------|
| Delayed hypersensitivity reaction | 11 (11) |
| Nephrotoxicity (due to vancomycin) | 1 (1) |
| Hepatotoxicity | 0 |
| Ototoxicity or vestibular toxicity | 0 |
| Diarrhea | 3 (3) |
| Pseudomembranous colitis | 1 (1) |
| Leukopenia (due to vancomycin) | 1 (1) |
| Skin discoloration (due to minocycline) | 1 (1) |

One hundred and twelve infected arthroplasties treated with 'DAIR' (debridement, antibiotics and implant retention): antibiotic duration and outcome

I. Byren^{1,2*†}, P. Bejon^{1,2†}, B. L. Atkins¹⁻³, B. Angus², S. Masters¹, P. McLardy-Smith¹,
R. Gundle¹ and A. Berendt¹

- 112 patients
- âgés, nombreuses comorbidités
- IPOA + lavage
 - prothèses posées < 3 mois chez 69% des patients
- Durée AB = 1,5 ans
- 18% d' échecs seulement
- Facteurs associés à l'échec : staphylocoque doré, ATCDs révision, arthroscopie

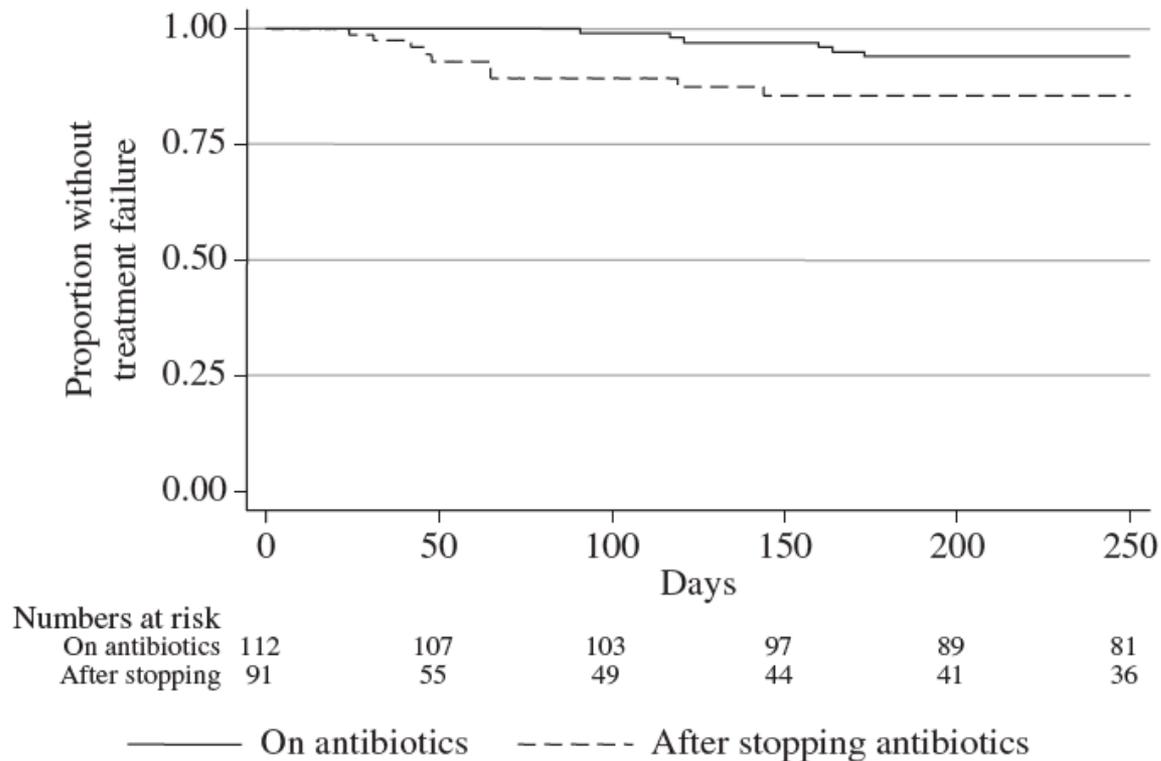


Figure 3. Kaplan–Meier plot of time to treatment failure for patients on oral antibiotics (HR=1) and patients stopping oral antibiotics (where day of stopping is day 0, HR=4.3, 95% CI 1.4–12.8, $P=0.01$).

- Conclusion : Allonger la durée de l'antibiothérapie ne prévient pas la rechute mais la repousse

- Efficacité difficilement interprétable
 - Séries limitées
 - Patients hétérogènes
 - Ne relevant pas forcément tjs d'une AB long cours
- Tolérance variable : 10 à 25% d'effets indésirables



JNI

14^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Clermont-Ferrand
et l'interrégion Rhône-Alpes Auvergne

Du mercredi 12 au
vendredi 14 juin 2013
Polydome, centre d'expositions
et des congrès



Faut il une antibiothérapie suppressive dans les infections ostéo-articulaires en abstention chirurgicale?

Guillaume Gras, Nathalie Asseray, Hélène Chaussade, Philippe Rosset, David Bouteille, Sophie Touchais, Louis Bernard

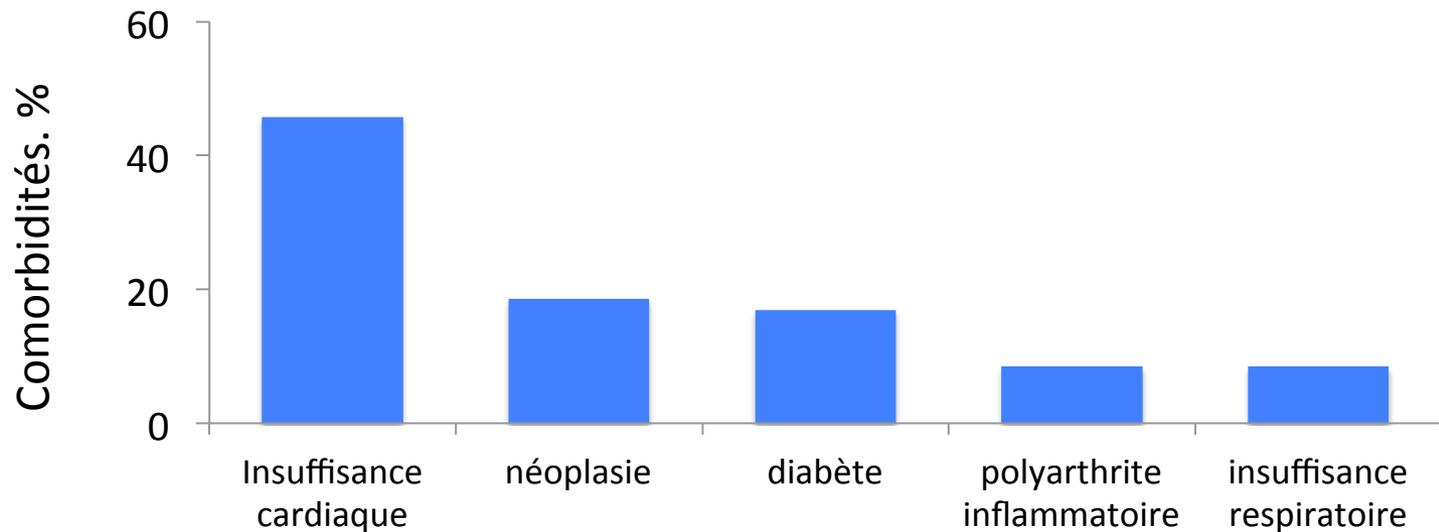


METHODES

- Etude bicentrique rétrospective
- Population
 - Infection ostéo articulaire pour laquelle abstention chirurgicale retenue
- Critères
 - Inclusion : âge > 18 ans, suivi > 3 mois
 - Exclusion : ostéite sur pied diabétique
- Recueil
 - Données socio-démographiques, cliniques, bactériologiques, thérapeutiques
- Evolution défavorable =
 - Episode septique systémique
 - Autre localisation infectieuse
 - Décès
 - Dégradation majeure de l'autonomie

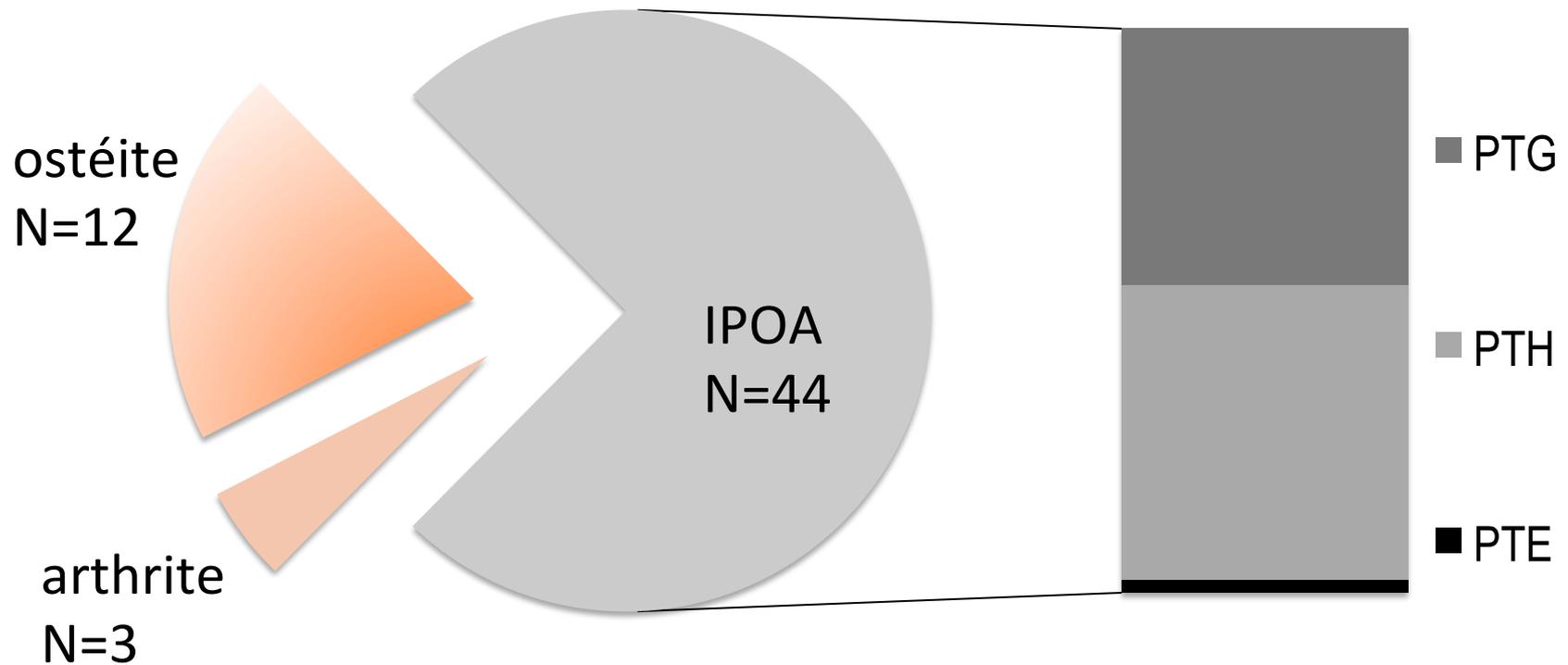
RESULTATS

- 59 patients analysés
 - Âge moyen = 67,8 ans
 - Sex ratio H/F = 0,97
 - Comorbidités



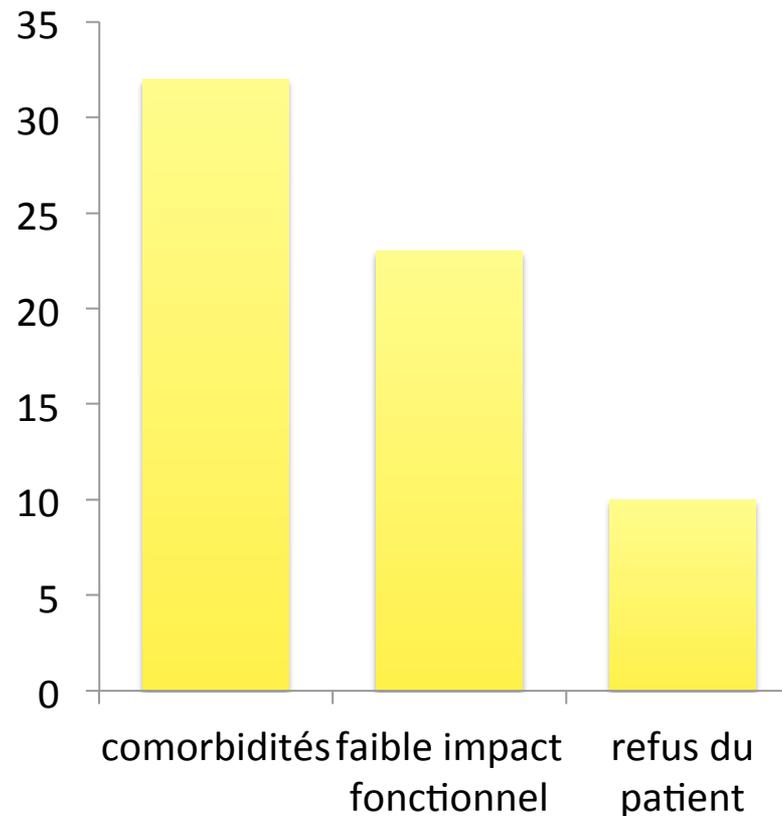
- Microorganismes identifiés
 - *Staphylococcus aureus* 44%
 - Staphylocoque coagulase negative 10%
 - Entérobactéries 7%
 - Streptocoques 10%
 - Polymicrobiens 17%
 - Autres 12%

- Fistule
 - Fistule spontanée lors de la prise en charge = 73% (43/59)



Caractéristiques des infections. N=59

- Principaux motifs d'abstention chirurgicale
> 1 motif pour 12 patients



- Antibiothérapie suppressive : 20 patients (34%)
 - Durée moyenne = 25,2 mois
 - Bithérapie pour 6 patients
 - Monothérapie 14 patients
 - doxycycline (3)
 - pristinamycine (3)
 - cotrimoxazole (3)
 - pénicillines (4)

- Evolution

- Suivi moyen = 23,5 mois
- défavorable dans 41% des cas (24/59)
- groupe antibiothérapie : 40% versus 41%,
p=0,9

- Analyse multivariée

| | aOR | IC 95% | p |
|-----------------------------|-------------|--------------|---------------|
| Néoplasie | 1,74 | [1,02-31,78] | p=0,04 |
| Infection prothétique | 2,06 | [1,24-50,13] | p=0,03 |
| Absence initiale de fistule | 1,63 | [1,21-21,55] | p=0,03 |
| Antibiothérapie suppressive | 0,80 | [0,10-1,95] | p=0,29 |

AB suppressive : un problème de définition de l'échec?

- Intérêt de l'antibiothérapie suppressive
 - Guérison?

« CURE »

- Ralentir dégradation fonctionnelle et éviter des épisodes septiques systémiques?

« CV indétectable »

CONCLUSION

- L'objectif et la place de l'antibiothérapie suppressive dans les IOA en abstention chirurgicale restent à définir
 - Chiffres d'efficacité discutables
 - Effets indésirables non négligeables
 - Ostéomyélite ≠ IPOA
- Intérêt de mesurer l'impact de cette antibiothérapie
 - Critères fonctionnels
 - Evènements infectieux systémiques
- L'absence de fistule initiale associée à une évolution défavorable

- Si une antibiothérapie suppressive doit être envisagée
 - Monothérapie, bien tolérée
 - Absence de fistule
 - IPOA

PERSPECTIVES

- Etudes
 - GERICCO / CRIOGO
 - SPILF / SFGG

