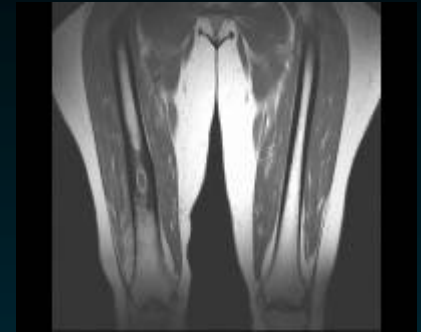


# PRINCIPES DU TRAITEMENT ANTIBIOTIQUE DES INFECTIONS OSTÉO-ARTICULAIRES

V. Zeller

# Formes cliniques variées



- **Site (articulation, rachis, os long,...)**
- **Infection aiguë/chronique**
- **Matériel étranger (prothèse, matériel d'ostéosynthèse...)**
- **Terrain (artéritique, diabétique...)**
- **Germe(s)**

# Il faut distinguer :

- **Infections « simples »**
  - Arthrite aiguë
  - Spondylodiscite

➔ **Prise en charge médicale**
- **Les infections plus complexes**
  - Infections sur prothèse articulaire
  - Ostéites chroniques...

➔ **Prise en charge médico-chirurgicale**

# Trépied thérapeutique (1)

## DIAGNOSTIC BACTÉRIOLOGIQUE

- Germe(s)
- Sensibilité aux antibiotiques



**Microbiologiste**



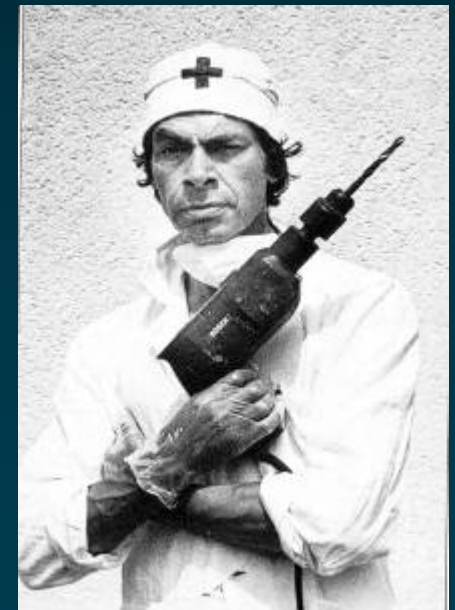
# Trépied thérapeutique (2)

## INTERVENTION CHIRURGICALE

- Infection chronique, présence matériel...
- A visée diagnostique (prélèvements osseux)
- A visée thérapeutique



**Chirurgien orthopédiste**



# Trépied thérapeutique (3)

**ANTIBIOTHERAPIE ADAPTEE ET SURVEILLEE**



**Antibio-Thérapeute**



# Choix de l'antibiothérapie

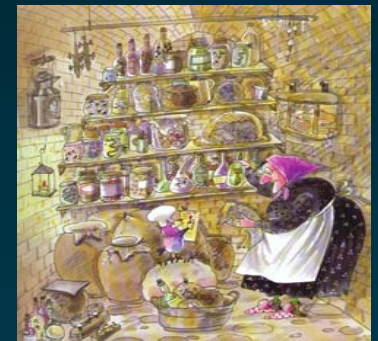
**Quelle antibiothérapie est la plus adaptée ???  
(molécules, voie, dose, durée)**

Méta-analyse tt des IOA (Stengel, Lancet Infectious Dis 2001)

Revue sur tt des ostéites (Lazzarini, Intern J Infect Dis 2005)



**PAS DE RÉPONSE**



Physiopathologie IOA

Propriétés pharmacodynamiques et cinétiques

Modèles animaux

Expérience clinique

# Principes simples

1. **ACTIVITÉ** sur bactérie(s) isolée
2. **DIFFUSION** tissu osseux/articulaire
3. **TOLÉRANCE** par patient

# Principes simples

- 1. ACTIVITÉ** sur bactérie(s) isolée
- 2. DIFFUSION** tissu osseux/articulaire
- 3. TOLÉRANCE** par patient

# 1. ACTIVITÉ sur bactérie(s) isolée(s)

## DIAGNOSTIC BACTÉRIOLOGIQUE

- Germe(s)
- Sensibilité aux antibiotiques



**Microbiologiste**



# 1. ACTIVITÉ sur bactérie(s) isolée(s)

## Infections aiguës

Bactéries " normales " , culture rapide

## Infections chroniques

- Croissance lente >> 48 heures
- Aspect différents
- Phénotypes de résistance différents
  - Galdbart, J Clin Microb 1999
- SCV Sendi, CID 2006

➔ Association à rifampicine car  
staphylocoques en phase stationnaire et  
adhérent

Zimmerli, J Antimicrob Chemother 1994, Blaser,  
AAC 1995



# 1. ACTIVITÉ sur bactérie(s) isolée(s)

- **Association d'antibiotiques**

- **Fortement recommandée initialement**

Lew, Lancet 2004

Zimmerli, N Eng J 2004

- **Durée ???**

- *S. aureus*: toute durée traitement (intérêt rifampicine)

Zimmerli, Jama 1998

- *Pseudomonas aeruginosa*:  $\geq 3$  semaines

Legout, Clin Microbiol Infect 2006

- **Autres: ???**

Odette, CID 2008

# Principes simples

1. **ACTIVITÉ** sur bactérie(s) isolée(s)
2. **DIFFUSION** tissu osseux/articulaire
3. **TOLÉRANCE** par patient

# 2. DIFFUSION articulaire

## LIQUIDE ARTICULAIRE

**Concentration proche de concentration sérique pour bétalactamines, vancomycine, acide fusidique**

Schurman, JBJS 1978

Morgan, J Antimicrob Chemother 1985

Sattar, Ann Rheum Dis 1983

Somekh, J Antimicrob Chemother 1999

## 2. DIFFUSION osseuse

- **Difficultés pratiques et techniques dosage dans tissus osseux**
- **Pharmacocinétique mal connue, peu de données, nombreux facteurs limitant**

# 2. DIFFUSION osseuse

- **Concentration os proportionnelle concentration sérique**

Desplaces, Med Mal Infect 1997

Dellamonica, J Antimicrob Chemother 1986

Wichmann, Krankenhauspharmazie 2002

- **Concentrations os 10-30% pour plupart antibiotiques**

- **Concentrations os > 30% pour certaines molécules**

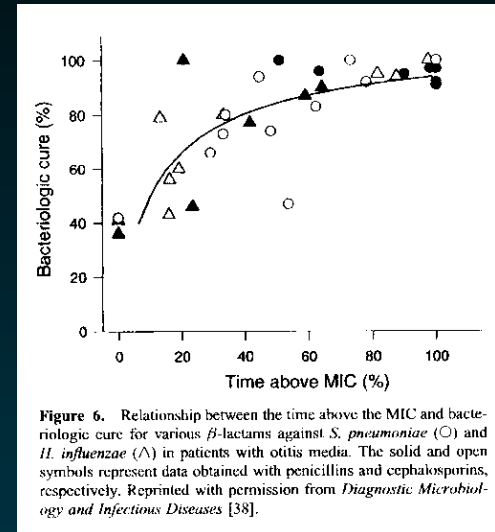
- Fluoroquinolones (péfloxacine, lévofloxacine +++)
- Clindamycine
- Acide fusidique
- Rifampicine
- Cyclines
  
- Vancomycine IVSE

# En pratique

- **Posologie élevée**
- **Durée prolongée ( $\geq 4$  semaines)**
- **Voie intraveineuse initialement**
  - Biodisponibilité moyenne (b-lactamines) ou nulle (glycopeptides)
  - Pas problème d'observance
  - Tolérance digestive mauvaise (rifampicine, clindamycine...)
  - Malabsorption (fer, pansement gastrique)
  - Complications
- **Intérêt dosage sérique des antibiotiques**

# Voie IV perfusion continue

- **Antibiotiques temps-dépendant**
- **Stabilité sur 12-24h**
  - vancomycine
  - b-lactamines
  - clindamycine



- **Concentrations sériques/osseuses, élevées et stables**
  - Soins infirmiers allégés (hospitalisation, HAD)
  - Bonne tolérance
  - Dosage nécessaire

Desplaces, Med Mal Infect 1997  
Kasiakou, Lancet Infect Dis 2005  
Zeller, soumis 2008

# Traitement IV prolongée

## Administration par

- Cathéter central ( $\geq 2$  voies)
- Chambre implantable

## Utilisation de l'antibiothérapie ambulatoire à domicile

### Intérêt perfusion continue

Bernard, J Clin Pharm Therap 2001

Tice, Chemother 2001

Esposito, J Chemother 2007



# Voie orale possible

- **Biodisponibilité bonne**
  - Fluoroquinolones
  - Rifampicine
  - Clindamycine
  - Acide fusidique
  - Linézolide
- **Précautions d'emploi**
- **Surveillance clinique**
- **Intérêt dosage sérique antibiotique**
- **Surveillance interactions médicamenteuses (rifampicine+++)**
  - Humbert, Clin Pharmacol Ther 1991 (péfloxacine)
  - Nijland, CID 2007 (moxifloxacine)
  - Dzeing-Ella, Ricai 2007 (clindamycine)

# Principes simples

1. **ACTIVITÉ** sur bactérie(s) isolée
2. **DIFFUSION** tissu osseux/articulaire
3. **TOLÉRANCE** par patient

# 3. TOLERANCE

- **Traitement adaptée au patient**
- **Surveillance clinique, biologique**
- **Intérêt dosage sérique d'antibiotique**
  - **Index thérapeutique faible (aminosides, glycopeptides)**
  - **Perfusion IV continue**  
Zeller, soumis 2008  
Dzeing-Ella, RICAI 2007
  - **Variabilité interindividuelles importantes (fluoroquinolones, rifampicine)**  
Pulcini, Presse Med 2004  
Zeller, RICAI 2004

**UN PEU DE PRATIQUE**

# Fluoroquinolones

- **Jamais en traitement probabiliste**
- **Toujours en association**
- **Dosage conseillé (éviter sous/surdosage)**
  - Variations interindividuelles importantes
- **Différences entre molécules**

# Fluoroquinolones

Antibiotique	Cmin	Cmax	C Os µg/g	CMI Staph
Péfloxacine	5 - 8	8 -12	10 - 30	0,25 – 0,5
Ofloxacine	1 - 2	3 - 4	1 - 5	0,5 - 1
Ciprofloxacine	0,5 -1	2 -3	1 - 5	0,5 -1
Lévofloxacine	0.5 - 3	6 - 7	1,2 – 6,6	0.5
Moxifloxacine	0,6	3	1,5 – 2,5	0.06 - 0.125

# Céfazoline (CEFACIDAL<sup>R</sup>)

- Céphalosporine 1ère génération
- CMI staphylocoques 0.5-1 µg/ml
- Utilisation IVSE, stabilité 12-24 heures (HAD)
- Excellente tolérance

# Céfazoline perfusion IV continue

Cohorte rétrospective 100 patients

Zeller, soumis 2008

---

## Type d'infection (n)

-Prothèse	44
-Ostéite	34
-Arthrite	16
-Autres	6

---

# Céfazoline perfusion IV continue

Cohorte rétrospective 100 patients

Zeller, soumis 2008

---

## Type d'infection (n)

-Prothèse	44
-Ostéite	34
-Arthrite	16
-Autres	6

## Germe(s) isolé(s) (n)

- <i>Staphylococcus aureus</i>	56
-Staphylocoque à coagulase négative	9
-Streptocoques	7
-Anaerobies ( <i>P. acnes</i> ...)	18
-Autres	10

---

# Céfazoline perfusion IV continue

Cohorte rétrospective 100 patients

Zeller, soumis 2008

---

## Type d'infection (n)

-Prothèse	44
-Ostéite	34
-Arthrite	16
-Autres	6

## Germe(s) isolé(s) (n)

- <i>Staphylococcus aureus</i>	56
-Staphylocoque à coagulase négative	9
-Streptocoques	7
-Anaérobies ( <i>P. acnes</i> ...)	18
-Autres	10

## Antibiotique associé (n)

-Gentamicine puis rifampicine	59
-Rifampicine	29
-Autre	12

---

# Céfazoline perfusion IV continue

Cohorte rétrospective 100 patients

Zeller, soumis 2008

---

## Type d'infection (n)

-Prothèse	44
-Ostéite	34
-Arthrite	16
-Autres	6

## Germe(s) isolé(s) (n)

- <i>Staphylococcus aureus</i>	56
-Staphylocoque à coagulase négative	9
-Streptocoques	7
-Anaérobies ( <i>P. acnes</i> ...)	18
-Autres	10

## Antibiotique associé (n)

-Gentamicine puis rifampicine	59
-Rifampicine	29
-Autre	12

**Durée médiane traitement [range]** 42 [14-82]

**Posologie médiane céfazoline (g/24h) [range]** 6 [4-16]

**Antibiothérapie ambulatoire à domicile (n)** 51

**Effets secondaires (n)** 2

---

# Céfazoline perfusion IV continue

Cohorte rétrospective 100 patients

Zeller, soumis 2008

---

<b>EXCLUSION (n)</b>	<b>12</b>
- PdV <1 an (n)	6
- Décès non lié < 1 an (n)	1
- Antibiothérapie suppressive (n)	5

---

# Céfazoline perfusion IV continue

Cohorte rétrospective 100 patients

Zeller, soumis 2008

---

<b>EXCLUSION (n)</b>	<b>12</b>
- PdV <1 an (n)	6
- Décès non lié < 1 an (n)	1
- Antibiothérapie suppressive (n)	5
<b>ÉVOLUTION (n)</b>	<b>88</b>
<b>Suivi médian (mois) [range]</b>	<b>25 [12-53]</b>
- Rechute (n)	5
- Décès lié (n)	1

---

# Céfazoline perfusion IV continue

Cohorte rétrospective 100 patients

Zeller, soumis 2008

---

<b>EXCLUSION (n)</b>	<b>12</b>
- PdV <1 an (n)	6
- Décès non lié < 1 an (n)	1
- Antibiothérapie suppressive (n)	5
<b>ÉVOLUTION (n)</b>	<b>88</b>
<b>Suivi médian (mois) [range]</b>	<b>25 [12-53]</b>
- Rechute (n)	5
- Décès lié (n)	1
<b>Guérison apparente (n)</b>	<b>82 (93%)</b>
- 1-2 ans (n)	29
- ≥ 2 ans (n)	52

---

# Clindamycine (Dalacine)

- **CMI staphylocoques et streptocoque 0.2  $\mu\text{g/ml}$**
- **Bonne diffusion osseuse**
- **Bonne biodisponibilité**
- **Interactions avec rifampicine +++ (risque sous-dosage)**
- **Utilisation IVSE, stabilité 12-24 heures (HAD)**
- **Excellente tolérance**

# Clindamycine perfusion IV continue

Cohorte rétrospective 70 patients

Dzeing, RICAI 2007

---

## Type d'infection (n)

-Prothèse	44
-Ostéite	11
-Arthrite	11
-Autres	4

---

# Clindamycine perfusion IV continue

Cohorte rétrospective 70 patients

Dzeing, RICAI 2007

---

## Type d'infection (n)

-Prothèse	44
-Ostéite	11
-Arthrite	11
-Autres	4

## Germe(s) isolé(s) (n)

- <i>Staphylococcus aureus</i>	25
-Staphylocoque à coagulase négative	25
-Streptocoques	2
-Anaerobies ( <i>P. acnes</i> ...)	5
-Autres	13

---

# Clindamycine perfusion IV continue

Cohorte rétrospective 70 patients

Dzeing, RICAI 2007

---

## Type d'infection (n)

-Prothèse	44
-Ostéite	11
-Arthrite	11
-Autres	4

## Germe(s) isolé(s) (n)

- <i>Staphylococcus aureus</i>	25
-Staphylocoque à coagulase négative	25
-Streptocoques	2
-Anaérobies ( <i>P. acnes</i> ...)	5
-Autres	13

## Antibiotique associé (n)

-Gentamicine puis rifampicine	32
-Rifampicine	24
-Autre	14

---

# Clindamycine perfusion IV continue

Cohorte rétrospective 70 patients

Dzeing, RICAI 2007

---

<b>Type d'infection (n)</b>	
-Prothèse	44
-Ostéite	11
-Arthrite	11
-Autres	4
<b>Germe(s) isolé(s) (n)</b>	
- <i>Staphylococcus aureus</i>	25
-Staphylocoque à coagulase négative	25
-Streptocoques	2
-Anaérobies ( <i>P. acnes</i> ...)	5
-Autres	13
<b>Antibiotique associé (n)</b>	
-Gentamicine puis rifampicine	32
-Rifampicine	24
-Autre	14
<b>Durée médiane traitement [range]</b>	40 [7-63]
<b>Posologie médiane clindamycine (mg/24h) [range]</b>	2400 [1200-3600]
<b>Antibiothérapie ambulatoire à domicile (n)</b>	27 (39%)
<b>Effets secondaires (n)</b>	3 (4%)

---

# Clindamycine perfusion IV continue

Cohorte rétrospective 70 patients

Dzeing, RICAI 2007

---

<b>EXCLUSION (n)</b>	<b>9</b>
- PdV <1 an (n)	1
- Décès non lié < 1 an (n)	2
- Antibiothérapie suppressive (n)	6

---

# Clindamycine perfusion IV continue

Cohorte rétrospective 70 patients

Dzeing, RICAI 2007

---

<b>EXCLUSION (n)</b>	<b>9</b>
- PdV <1 an (n)	1
- Décès non lié < 1 an (n)	2
- Antibiothérapie suppressive (n)	6
<b>EVOLUTION (n)</b>	<b>61</b>
<b>Suivi médian (mois) [range]</b>	<b>28 [12-49]</b>
- Rechute (n)	1
- Réinfection (n)	4

---

# Clindamycine perfusion IV continue

Cohorte rétrospective 70 patients  
Dzeing, RICAI 2007

---

<b>EXCLUSION (n)</b>	<b>9</b>
- PdV <1 an (n)	2
- Décès non lié < 1 an (n)	1
- Antibiothérapie suppressive (n)	6
<b>EVOLUTION (n)</b>	<b>61</b>
<b>Suivi médian (mois) [range]</b>	<b>28 [12-49]</b>
- Rechute (n)	1
- Réinfection (n)	4
<b>Guérison apparente (n)</b>	<b>56 (92%)</b>
- 1-2 ans (n)	14
- ≥ 2 ans (n)	42

---



# Staphylocoque oxacilline-sensible

---

## Antibiothérapie initiale IV

Céfazoline ou oxa/cloxa+gentamicine  
puis céfazoline ou oxa/cloxa+rifampicine

si allergie

Clindamycine+gentamicine  
puis clindamycine+rifampicine

ou

Vancomycine+gentamicine puis  
vancomycine+rifampicine

---

# Staphylocoque oxacilline-sensible

---

## Antibiothérapie initiale IV

Céfazoline ou oxa/cloxa+gentamicine  
puis céfazoline ou oxa/cloxa+rifampicine

si allergie

Clindamycine+gentamicine  
puis clindamycine+rifampicine

ou

Vancomycine+gentamicine puis  
vancomycine+rifampicine

---

## Relais oral

Péfloxacine/lévofoxacine+rifampicine

Acide fusidique+rifampicine

Clindamycine+rifampicine

---

# Staphylocoque oxacilline-résistant

---

## Antibiothérapie initiale IV

(selon  
antibiogramme)

## Vancomycine IVSE associée à:

acide fusidique

gentamicine puis autre association

rifampicine

fosfomycine

minocycline

linézolide

ou

Clindamycine+rifampicine

---

# Staphylocoque oxacilline-résistant

---

## Antibiothérapie initiale IV

(selon  
antibiogramme)

## Vancomycine IVSE associée à:

acide fusidique

gentamicine puis autre association

rifampicine

fosfomycine

minocycline

linézolide

ou

Clindamycine+rifampicine

---

## Relais oral

(selon  
antibiogramme)

Acide fusidique

Minocycline

Linézolide

Clindamycine

**associé à rifampicine**

---

# Vancomycine

Desplaces, Med Mal Infect 1997

- **Pilier traitement infections staphylocoques oxacilline-résistants**
- **Utilisation perfusion continue indispensable**
  - **Concentration sérique élevée (30-35mg/l)**
- **Association à un autre antibiotique actif**
- **Bonne tolérance si surveillance (1-2 fois/sem)**