

# CAS CLINIQUE

## Infection sur articulation native

O Lesens

# CAS CLINIQUE

## HDLM

- Homme de 45 ans
- Hospitalisé avec un tableau d'arthrite du genou droit
- T°C: 38; pas de souffle cardiaque; Pas d'autre arthrite. Bonne hémodynamique
- Ponction articulaire: liquide purulent, pas de microcristaux
- Hémocultures en cours
- CRP: 220 mg/l

## ATCD

- 50 kg, fonction rénale normale
- Toxicomanie ancienne à l'héroïne et cocaïne en snif (1 ou 2 essais IV), sous Méthadone 50mg/j depuis 10 ans (autres traitements: LYSANXIA, HAVLANE, XANAX, PARIET)
- OH chronique sevré, actuellement occasionnel
- Enseignant philosophie

# Quelques éléments de rappel

- Importance des hémocultures (même en cas d'apyrexie: fièvre dans 34 à 60%)
  - ✓ Seules à être positives dans 9% des cas
- 50 à 67% des prélèvements articulaires sont positifs
- Les formes oligo ou polyarticulaires sont fréquentes (20%)
- Aucun facteur (sauf culture du liquide de ponction) pris séparément ne permet de distinguer une arthrite septique [Couderc M et al. CJEM. 2015 ;17:403-10) d'une autre cause d'arthrite:
  - ✓ Arthrite microcristalline, arthrite réactionnelle, polyarthrite inflammatoire (PR..)
  - ✓ 50000 cellules/mm<sup>3</sup> (80% PNN), 100 000 cellules/mm<sup>3</sup> (90% PNN): en faveur de l'infection mais insuffisant pour l'affirmer

## Q1: Quelle antibiothérapie probabiliste débuteriez-vous?

1. Céfazoline IV
2. Céfazoline IV + rifampicine po
3. Vancomycine IV
4. Vancomycine IV + gentamycine IV
5. Vancomycine IV + ceftriaxone IV
6. Ceftriaxone IV

# Quelques éléments pour guider la réflexion

## Arthrite sur articulation native

1. *S. aureus*+++
2. Autres cocci Gram+
  1. Streptocoques
3. BGN (personnes âgées)
4. Méningocoque/gonocoque

## Utilisateur de drogue injectable

- SARM
- Infection polybactérienne
- Infection fongique
- *P aeruginosa*, autres BGN

# Recos anglaises

## BSR & BHPR, BOA, RCGP and BSAC guidelines for management of the hot swollen joint in adults

G. Coakley<sup>1</sup>, C. Mathews<sup>1</sup>, M. Field<sup>2</sup>, A. Jones<sup>3</sup>, G. Kingsley<sup>4</sup>, D. Walker<sup>5</sup>, M. Phillips<sup>6</sup>, C. Bradish<sup>7</sup>, A. McLachlan<sup>8</sup>, R. Mohammed<sup>9</sup> and V. Weston<sup>10</sup>, on behalf of the British Society for Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group

Rheumatology 2006;45:1039–1041

Vancomycine + C3G

## Summary of recommendations for initial empirical antibiotic choice in suspected septic arthritis

Patient group	Antibiotic choice
No risk factors for atypical organisms	Flucloxacillin 2 g qds i.v. Local policy may be to add gentamicin i.v. If penicillin allergic, clindamycin 450–600 mg qds i.v. or 2nd or 3rd generation cephalosporin i.v.
High risk of Gram-negative sepsis (elderly, frail, recurrent UTI, and recent abdominal surgery)	2nd or 3rd generation cephalosporin eg cefuroxime 1.5 g tds i.v. Local policy may be to add flucloxacillin i.v. to 3rd generation cephalosporin. Discuss allergic patients with microbiology—Gram stain may influence antibiotic choice
MRSA risk (known MRSA, recent inpatient, nursing home resident, leg ulcers or catheters, or other risk factors determined locally)	Vancomycin i.v. plus 2nd or 3rd generation cephalosporin i.v.
Suspected gonococcus or meningococcus	Ceftriaxone i.v. or similar dependent on local policy or resistance
i.v. drug users ITU patients, known colonisation of other organs (e.g. cystic fibrosis)	Discuss with microbiologist Discuss with microbiologist

## Recos belges

Résultats de la coloration Gram indisponibles ou non concluants.

- ✓ Patients sans facteurs de risque d'infections à MRSA.
  - Flucloxacilline + ceftriaxone.
  - Oxacilline + ceftriaxone.
- ✓ Patients avec facteurs de risque d'infections à MRSA: vancomycine + ceftriaxone

Vancomycine + C3G

A Retrospective Comparison of Ceftriaxone  
Versus Oxacillin for Osteoarticular Infections  
Due to Methicillin-Susceptible  
*Staphylococcus aureus*

Ceftriaxone for MSSA Osteomyelitis • CID 2012:54 (1 March)

Brent W. Wieland, Jodie R. Marcantoni, Kerry M. Bommarito, David K. Warren, and Jonas Marschall

- ceftriaxone vs oxacilline?

124 patients avec arthrite/ostéite à SAMS dont 52% avec matériel

74 ceftriaxone

50 oxacilline

- Pas de différence d'efficacité
- + d'arrêt pour toxicité dans le groupe oxacilline (transaminases)

Ce n'est sans doute pas indispensable d'associer oxacilline et ceftriaxone à la phase initiale

## Résultats microbiologiques

- Ponction articulaire J0: SAMS (aucune résistance)
- Hémocultures x2: négatives

Q2: Comment adapteriez-vous votre antibiothérapie? (plusieurs réponses possibles)

1. Céfazoline IV
2. Oxacilline IV
3. Rifampicine po (en association)
4. Clindamycine po (en association)
5. Fluoroquinolone po (en association)
6. Gentamycine IV (en association)

## Cas clinique suite

Echocardiographie  
normale

Q3: Quelle durée de  
traitement IV feriez-vous  
dans ce cas?

1. 7 jours
2. 14 jours
3. 21 jours
4. 42 jours

# Traitement des infections ostéo-articulaires bactériennes en dehors des infections à mycobactéries\*

Document de travail proposé par le comité  
d'organisation (juillet 1990)

P. CHOUTET<sup>(1)</sup>, N. DESPLACES<sup>(2)</sup>, J. EVRARD<sup>(3)</sup>, B. QUINET<sup>(4)</sup>, D. PEYRAMOND<sup>(5)</sup>,  
R. LOPITAUX<sup>(6)</sup>, P. MAMOUDY<sup>(2)</sup>, P. BÉGUÉ<sup>(4)</sup>, P. DELLAMONICA<sup>(7)</sup>

## Situation : arthrite aiguë primitive hémotogène<sup>1</sup>

Terrain	Germes	Traitement initial	Traitement de 2 <sup>e</sup> intention selon antibiogramme (échec thérapeutique ou intolérance)	Durée du traitement Indication chirurgicale
Enfant Adulte	<i>Staphylococcus aureus</i> Staphylocoque à coagulase négative	S. méti-S Fluoroquinolone* ± rifampicine	Pénicilline M + aminoside ou : C1G ou C2G + aminoside ou : Péni M + rifampicine ou : synergistine + aminoside ou rifampicine	Durée totale : 6 semaines minimum Bithérapie : 10 à 20 j si aminoside 10 à 20 j si aminoside
		S. méti-R Vancomyc acide fusidi	Toxicomane IV	Immobilisation
			S. méti-R <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Autres bacilles à Gram négatif <i>Staphylococcus aureus</i> Staphylocoque à coagulase négative	Ceftazidime + péfloxacine ou ciprofloxacine C3G + amikacine cf. staphylocoque

3 semaines bithérapie  
puis monothérapie ≥ 3  
semaines

# Pilly 2016, reco SPILF 2009, HAS (infection sur matériel)

Agent

Pilly 2016

Spilf 2009

HAS 2014

Résumé des principales caractéristiques d'une bi-antibiothérapie comprenant de la rifampicine, selon l'antibiotique associé, à partir des études in vitro et des études cliniques dans les infections ostéoarticulaires à *Staphylococcus* sp.

Antibiotique associé à la rifampicine	Activité in vitro de l'association				Études cliniques	Résultats
	Milieu de culture standard	Activité bactéricide dans le bio film				
		SASM	SARM			
Cloxacilline	A	0	–	Van der Auwera et Joly [27]	Prospectif, randomisé	Pas de différence entre rifampicine + cloxacilline et oxacilline seule  Pas de différence entre rifampicine + vancomycine et vancomycine seule (infection osseuse [30] ou endocardite [32]) Emergence de mutants résistants à la rifampicine [30,31]
Céfazoline	A	+++	–	ND	Rétrospectif	
Glycopeptides	S	+++	+++	Daver et al. [33]		
				Levine et al. [35]		
				Schaller et al. [34]	Rétrospectif	

aminosides).

Résumé des principales caractéristiques d'une bi-antibiothérapie comprenant de la rifampicine, selon l'antibiotique associé, à partir des études in vitro et des études cliniques dans les infections ostéoarticulaires à *Staphylococcus* sp.

Antibiotique associé à la rifampicine	Activité in vitro de l'association				Études cliniques	Résultats
	Milieu de culture standard	Activité bactéricide dans le bio film				
		SASM	SARM			
Cloxacilline	A	0	–	Van der Auwera et Joly [27]	Prospectif, randomisé	Pas de différence entre rifampicine + cloxacilline et oxacilline seule  Pas de différence entre rifampicine + vancomycine et vancomycine seule (infection osseuse [30] ou endocardite [32]) Emergence de mutants résistants à la rifampicine [30,31]
Céfazoline	A	+++	–	ND	Rétrospectif	
Glycopeptides	S	+++	+++	Daver et al. [33]		
				Levine et al. [35]	Prospectif, randomisé	
				Schaller et al. [34]	Rétrospectif	

## Recos belges

- SAMS
  - Flucloxacilline: 2 g iv q4h.
  - Oxacilline: 2 g iv q4h.
- SARM
  - Vancomycine: dose de charge de 25 à 30 mg/kg iv, immédiatement suivie soit par une perfusion continue titrée pour atteindre des concentrations sériques de 20 à 30 µg/ml soit par des perfusions intermittentes q12h titrées pour atteindre des concentrations sériques de vallée de 15 à 20 µg/ml.

## Propositions d'alternatives à l'oxacilline ou la cloxacilline par voie IV chez l'adulte et l'enfant en contexte de rupture de stock

Situation clinique	Alternatives proposées**	Posologies et modalités d'administration***
<b>Endocardites :</b>		
Valves natives	Céfazoline	80-100 mg/kg/ jour en 3 perfusions quotidiennes ou IVSE après une dose de charge de 30mg/Kg en 1 heure
Valves prothétiques ou pace maker	Céfazoline	80-100 mg/kg/ jour en 3 perfusions quotidiennes ou IVSE après une dose de charge de 30mg/Kg en 1 heure
<b>Infections ostéoarticulaires (IOA) :</b>		
IOA sur matériel	Céfazoline	80-100 mg/kg/ jour en 3 perfusions quotidiennes ou IVSE après une dose de charge de 30mg/Kg en 1 heure
Spondylodiscites infectieuses primitives et secondaires	Céfazoline	80-100 mg/kg/ jour en 3 perfusions quotidiennes ou IVSE après une dose de charge de 30mg/Kg en 1 heure

## Insuffisant rénal

## GPR

- Adaptation posologique
- Dans tous les cas et quel que soit le degré de l'insuffisance rénale, une **dose de charge** devra être administrée.

Les posologies usuelles actuellement recommandées en infectiologie vont de 60 à 100 mg/kg/j selon la gravité de l'infection. Chez le patient insuffisant rénal, les études de pharmacocinétique, d'efficacité et de tolérance ont été faites pour des posologies usuelles allant de 500 à 2 g/24 heures. Théoriquement, une réduction posologique dans les mêmes proportions que celles recommandées pour des posologies usuelles allant de 500 à 2 g/24 heures pourrait être appliquée. Toutefois, il s'agit de calculs théoriques et les données de tolérance sont limitées à ces posologies chez le patient insuffisant rénal.

- Risque chez le patient IR: encéphalopathies métaboliques (troubles de la conscience, mouvements anormaux, crises convulsives)

**½ dose (50 mg/kg) après une dose de charge de 15 mg/kg pour une Cl créat <70 ml/mn ?**

## Cas clinique suite

Apyrexie rapide

Genou très inflammatoire

Q4: A ce stade, faites-vous un geste supplémentaire?

1. Aucun
2. Arthrocentèse itérative
3. Lavage arthroscopique
4. Lavage par arthrotomie

# Lavage

- Arthrocentèse itérative: coudes et genoux
- Lavage arthroscopique
- Lavage par arthrotomie: pas de différence avec arthroscopie
- +/- synovectomie
- Résection articulaire et spacer (si articulation détruite) voire arthrodeèse

## Cas clinique suite

- Traitement par vancomycine IV 14 jours
- puis relais po Orbénine et ofloxacine (ou comment transformer une IOA relativement simple en IOA complexe)

Q5. Quel traitement oral (plus pertinent) proposeriez vous?

1. Fluoroquinolone et rifampicine
2. Clindamycine et rifampicine
3. Clindamycine et acide fusidique
4. Fluoroquinolone et clindamycine
5. Cotrimoxazole et Rifampicine
6. Rifampicine et acide fusidique

## Si vous décidez d'utiliser l'association FQ/RF, quelles posologies utiliseriez-vous?

- 50 kg, fonction rénale normale
- Toxicomanie ancienne à l'héroïne et cocaïne en snif (1 ou 2 essais IV), sous Méthadone 50mg/j depuis 10 ans (autres traitements: LYSANXIA, HAVLANE, XANAX, PARIET)
- OH chronique sevré, actuellement occasionnel
- Enseignant philosophie

1. Rifampicine, 600 mg/j
2. Rifampicine, 900 mg/j
3. Rifampicine , 1200 mg/j
4. Lévofloxacine 500 mg/j
5. Lévofloxacine 750 mg/j
6. Lévofloxacine 500 mg x 2/j
7. Ofloxacine 200 mg x 2/j
8. Ofloxacine 200 mg x 3/j

# Relais oral: recos françaises

Agent	Pilly 2016	Consensus SPILF 2009	HAS
SAMS	FQ+RF ou AF Clindamycine + AF Cotrimoxazole + RF	FQ+RF ou AF Clindamycine + AF RF + AF Cotrimoxazole + RF (en l'absence d'alternative)	FQ (ofloxacine 200 mg x 2 si <70 kg, x 3 si >) + RF (900 mg si <70 kg et 600 mg x 2 si >)
SARM	RF + AF ou cotrimoxazole ou FQ	RIF + AF RIF + Clindamycine RIF + cotrimoxazole RIF + cycline RIF + LNZ	

# Interactions médicamenteuses (2)

- **La rifampicine**

- ✓ ↙ la [C] plasmatique de l'acide fusidique
  - ✓ Pushkin R et al. A Randomized Study Evaluating Oral Fusidic Acid (CEM-102) in Combination With Oral Rifampin Compared With Standard-of-Care Antibiotics for Treatment of Prosthetic Joint Infections: A Newly Identified Drug-Drug Interaction. Clin Infect Dis. 2016
- ✓ ↙ la [C] plasmatique de la clindamycine
  - ✓ Dosage de la clindamycine à J7
- ✓ ↙ la [C] plasmatique des fluoroquinolones
  - ✓ Adapter la dose: ciprofloxacine, 750 mg x 2; ofloxacine, 200 mg x3; Lévofloxacine, 750 mg/j.
- ✓ ↙ la [C] des azolés (kétoconazole>itraconazole>fluconazole)
- ✓ Antirétroviraux: IP, INNTI (CI)
- ✓ ↙ la [C] des IS: corticoïdes, ciclosporine, tacrolimus, salazopyrine
- ✓ ↙ la [C] morphiniques

Optimisation de l'utilisation en bithérapie de la rifampicine dans le traitement des infections ostéoarticulaires à *Staphylococcus* sp.<sup>☆</sup>Guillaume Coiffier<sup>a,\*c</sup>, Jean-David Albert<sup>a,c</sup>, Cédric Arvieux<sup>b,c</sup>, Pascal Guggenbuhl<sup>a,c</sup>

Revue du rhumatisme 79 (2012) 397–404

**Tableau 1**

Principales interactions médicamenteuses devant être prises en compte avant toute introduction de traitement par rifampicine.

Anti-infectieux	Immunosuppresseurs	Médicament à visée cardiovasculaire	Autres
<i>Anti-viraux</i> IP <sup>a</sup> (amprénavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, lopinavir et saquinavir) INNTI (delavirdine <sup>a</sup> > névirapine > éfavirenz) INTI (zidovudine)	Corticoïdes Ciclosporine  Tacrolimus Salazopyrine	Anticoagulants (AVK) Digoxine  Inhibiteurs calciques (vérapamyl, diltiazem, nifédipine) β-bloquants (alprénolol, métoprolol, propranolol)	Contraceptifs œstroprogestatifs Hormones thyroïdiennes  Antiépileptiques (carbamazépine, phénytoïne) Sulfamides hypoglycémiants (tolbutamide)
<i>Antibiotiques</i>  Isoniazide Fluoroquinolones Clindamycine		Antiarythmiques classe Ia (disopyramide, hydroquinidine, quinidine)	Morphiniques  Théophylline Montélukast
<i>Antifongique</i> Azolés (kétoconazole > itraconazole > fluconazole) Terbinafine			

Interaction médicamenteuse par augmentation du métabolisme hépatique responsable d'une diminution de concentration plasmatique de ces différentes molécules. IP: inhibiteurs des protéases; INNTI: inhibiteurs non nucléosidiques de la *reverse transcriptase*; INTI: inhibiteurs nucléosidiques de la *reverse transcriptase*; AVK: anti-vitamine K.

<sup>a</sup> Contre-indication d'emploi absolu.

# Interactions médicamenteuses (2)

## ■ Bactrim

- Associations CI:
  - **Méthotrexate** : ↗ de la toxicité hématologique du méthotrexate (d ↘ de son excrétion rénale ainsi que l'inhibition de la dihydrofolate réductase).
  - **AVK**: risque hémorragique
  - **Phénytoïne, fosphénytoïne**: ↗ des [C]
  - **Répaglinide** ↗ des [C]

## ■ La clindamycine

- Potentialisation des curares (administration IV avant, pendant ou après le curare)
- ↘ la [C] plasmatique de la ciclosporine
- ↗ des AVK

## ■ L'acide fusidique

- rhabdomyolyses avec les **Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase** (à arrêter le temps de l'antibiothérapie)
- ↗ la [C] plasmatique de la ciclosporine et de la créat → dosage ciclo et surveillance créat

# Tolérance

## Antimicrobial-Related Severe Adverse Events during Treatment of Bone and Joint Infection Due to Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus*

Antimicrobial Agents and Chemotherapy p. 746–755 2013

200 IOA à SAMS → 38 ESI sévères chez 30 patients (15%)

TABLE 3 Description of the SAE observed for the main antimicrobials used<sup>a</sup>

Antimicrobial(s) (n)	Type of SAE <sup>a</sup> (n)	CTCAE <sup>b</sup> grade (n)	Time from treatment initiation to SAE (median [IQR]) (days)
β-Lactams (17): ASP <sup>c</sup> (13), others (4)	Hematologic disorders (7), acute kidney injuries (4), allergic reactions (3), hepatobiliary disorders (2), cognitive disturbance (1)	Grade 3 (13), grade 4 (4)	28.0 (7.0–63.0)
Fluoroquinolones (10)	Allergic reactions (6), acute kidney injuries (2), hematologic disorders (1), hepatobiliary disorders (1)	Grade 3 (3), grade 4 (6), grade 5 (1)	20.0 (12.5–49.25)
Glycopeptides (9)	Allergic reactions (5), acute kidney injuries (3), hematologic disorders (1)	Grade 3 (5), grade 4 (3)	20.0 (2.0–20.0)
Rifampin (7)	Allergic reactions (4), vomiting (2), blood bilirubin increase (1)	Grade 4 (3), grade 3 (4)	20.0 (20.0–24.5)

<sup>a</sup> SAE, severe adverse event.

<sup>b</sup> CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events.

<sup>c</sup> ASP, antistaphylococcal penicillin.

## Cas clinique suite

Hémocultures négatives,  
Echocardiographie: pas  
d'endocardite

Q6: Quelle durée totale de  
traitement antibiotique  
feriez-vous?

1. 3 semaines
2. 4 semaines
3. 6 semaines
4. 12 semaines

## BSR & BHPR, BOA, RCGP and BSAC guidelines for management of the hot swollen joint in adults

G. Coakley<sup>1</sup>, C. Mathews<sup>1</sup>, M. Field<sup>2</sup>, A. Jones<sup>3</sup>, G. Kingsley<sup>4</sup>, D. Walker<sup>5</sup>, M. Phillips<sup>6</sup>, C. Bradish<sup>7</sup>, A. McLachlan<sup>8</sup>, R. Mohammed<sup>9</sup> and V. Weston<sup>10</sup>, on behalf of the British Society for Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group



6 semaines dont 2 IV  
(opinion d'expert)

Rheumatology 2006;45:1039–1041

### Proposal for shorter antibiotic therapies

*Propositions pour des antibiothérapies plus courtes*

C. Wintenberger<sup>a</sup>, B. Guery<sup>b</sup>, E. Bonnet<sup>c</sup>, B. Castan<sup>d</sup>, R. Cohen<sup>e</sup>, S. Diamantis<sup>f</sup>, P. Lesprit<sup>g</sup>, L. Maulin<sup>h</sup>, Y. Péan<sup>i</sup>, E. Peju<sup>j</sup>, L. Piroth<sup>j</sup>, J.P. Stahl<sup>k</sup>, C. Strady<sup>l</sup>, E. Varon<sup>m</sup>, F. Vuotto<sup>b</sup>, R. Gauzit<sup>n,\*</sup>, Recommendation Group of the SPILF

C. Wintenberger et al. / *Médecine et maladies infectieuses* 47 (2017) 92–141



### 12.2.2. Septic arthritis

The last SPILF guidelines on the management of septic arthritis were published in 1990 [190]. The British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC) issued guidelines in 2006 and suggested administering a 6-week treatment [191]. Some authors suggest prescribing 4 to 6 weeks of treatment for < 10-day history of acute arthritis, and 6 to 12 weeks for > 10-day history of arthritis [192]. No controlled study has so far evaluated treatment durations. Retrospective cohort studies showed that a treatment administered for more than 6 weeks does not seem necessary [173]. Usual mortality rates were observed with 2- or 3-week treatments administered for streptococcal acute arthritis and 4- to 6-week treatments for staphylococcal infections [193]. Following successful lavage, a 14-day treatment – including 7 days of intravenous administration – may not be associated with an additional risk of recurrence according to the results of a monocentric retrospective study [194]. There is currently no strong evidence supporting the need for a change in current practices by reducing treatment duration.

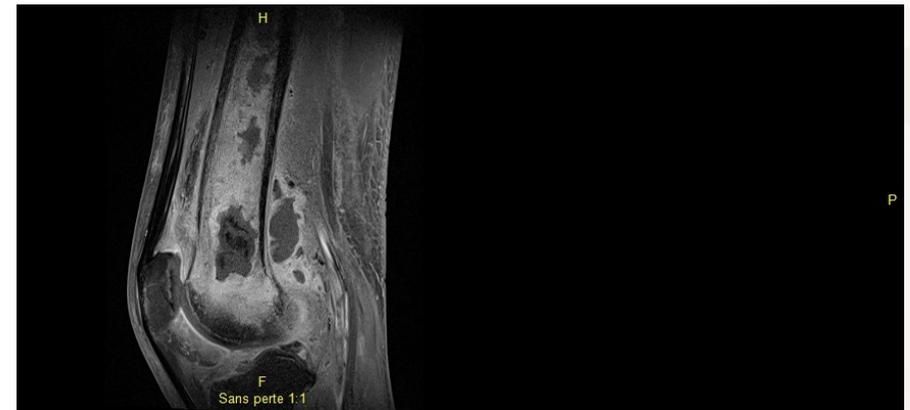
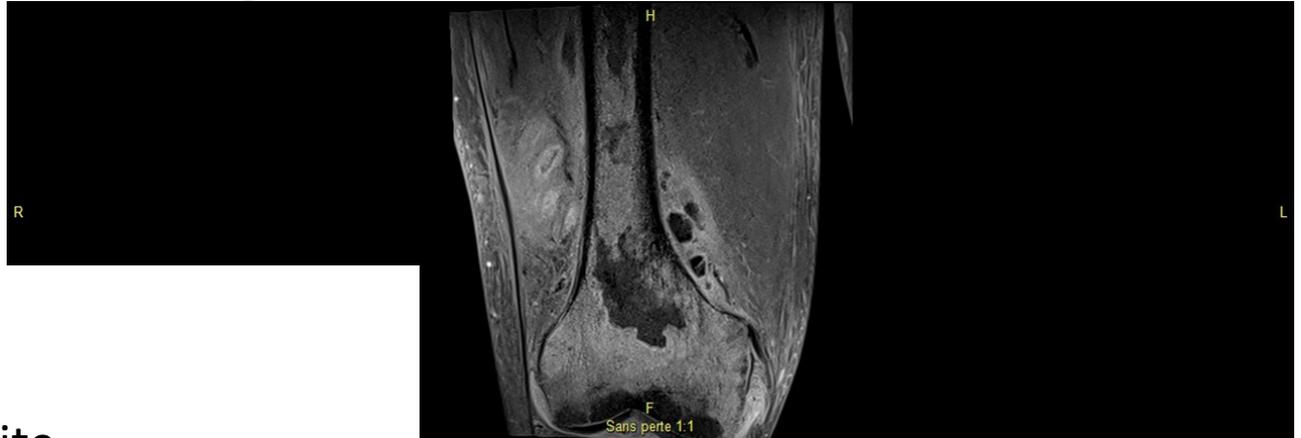
# Améliorer le pronostic fonctionnel

- ¼ des patients: raideur, séquelles (douleur, arthrodeuse, amputation)
- Corticoïdes?
  - ✓ Enfants ↗ pronostic fonctionnel (Harel L. Dexamethasone therapy for septic arthritis in children: results of a randomized double-blind placebo-controlled study. J Pediatr Orthop. 2011)
  - ✓ Pas d'étude chez l'adulte
- Pas d'argument scientifique pour limiter la mobilisation ou la charge du membre dans les limites de la douleur
  - ✓ Mobilisation précoce, arthromoteur?



## Cas clinique suite

- Transfert MIT
  - ✓ Relais rapide par FQ/RIF
  - ✓ IRM: arthrite/ostéomyélite
  - ✓ Intervention chirurgicale
  - ✓ Cs addictologie: pas de modification de traitement
- Syndrome de sevrage aux opiacés: majoration de la méthadone
- Sortie contre avis médical; organisation d'une DOT
- Décompensation psychiatrique à domicile; non respect de la décharge avec fracture du fémur;
- Clindamycine/AF



# Conclusion

- Céfazoline ou C3G IV ou si FdR vanco ± C3G puis relais oral à J7-14 (en l'absence d'endocardite) par association si staphylocoque confirmé
- 6 semaines au total
  - ✓ Attention aux interactions médicamenteuses
  - ✓ Adapter les doses
  - ✓ Fonction rénale, poids, association
- Lavage ou ponctions itératives précoces
- Lutter contre l'enraidissement