

# ANTIBIOTHERAPIE SUPPRESSIVE

E. Senneville

Service Universitaire des Maladies Infectieuses et du Voyageur  
CH Gustave Dron, Tourcoing; CRIOAC Lille-Tourcoing  
Faculté de Médecine de Lille  
EA 2694

Cours du DES MIT 16 Octobre 2020

# Liens potentiels d'intérêts

## Novartis

- Investigateur EU-CORE
- Orateur
- Consultant

## Bayer

- Participation congrès
- Consultant

## Pfizer

- Participation congrès
- Consultant

## AdvanzPharma

- Participation congrès
- Consultant

## Menarini

- Participation congrès
- Consultant

## BMS

- Participation congrès

## MSD

- Consultant, orateur

## Sanofi-Aventis

- Orateur

## DebioPharm

- Orateur

## BioMérieux

- Orateur
- Consultant

# Généralités

## ➤ **Prise en charge des IPOAs : codifiée**

### - *Chirurgicale*

- Maintien de prothèse : Synovectomie-lavage (DAIR)
- Changement de prothèse 1 / 2 temps; résection arthroplastique

### - *Médicale*

- ATB curative 6 à 12 semaines
- Active biofilm / bonne diffusion

## ➤ **Objectif : rémission (éradication)**

# Indications du DAIR

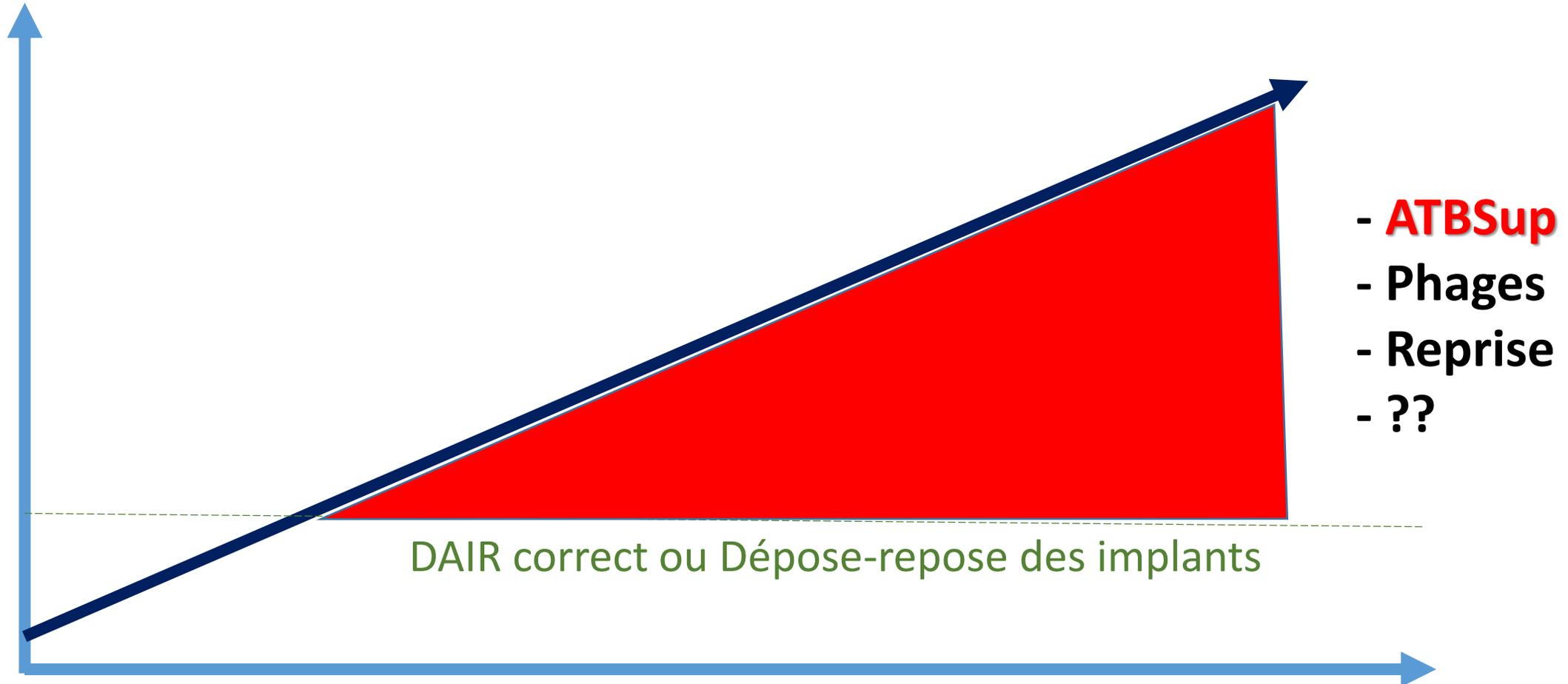
- Infection post-opératoire < 12 semaines (précoce)
- Durée des symptômes d'infection  $\leq$  3 semaines (aiguë)
- Infection hématogène (tardive) aiguë
- Implants stables
- État cutané satisfaisant
- Traitement par rifampicine (staphylocoques) ou fluoroquinolones (bacille à Gram négatif) envisageable

# Situation non idéale :

- ❑ Maintien des implants non conforme
  - comorbidités / AG impossible
  - type de prothèse / matériel (PTG, mégaprothèses, etc...)
  - refus patient, etc...
  
- ❑ Autre : antibiothérapie curative sub-optimale
  
- L'objectif d'éradication ne peut pas être atteint

# Conséquences de la non-conformité de prise en charge d'une IOPA

% échec



- **ATBSup**
- **Phages**
- **Reprise**
- **??**

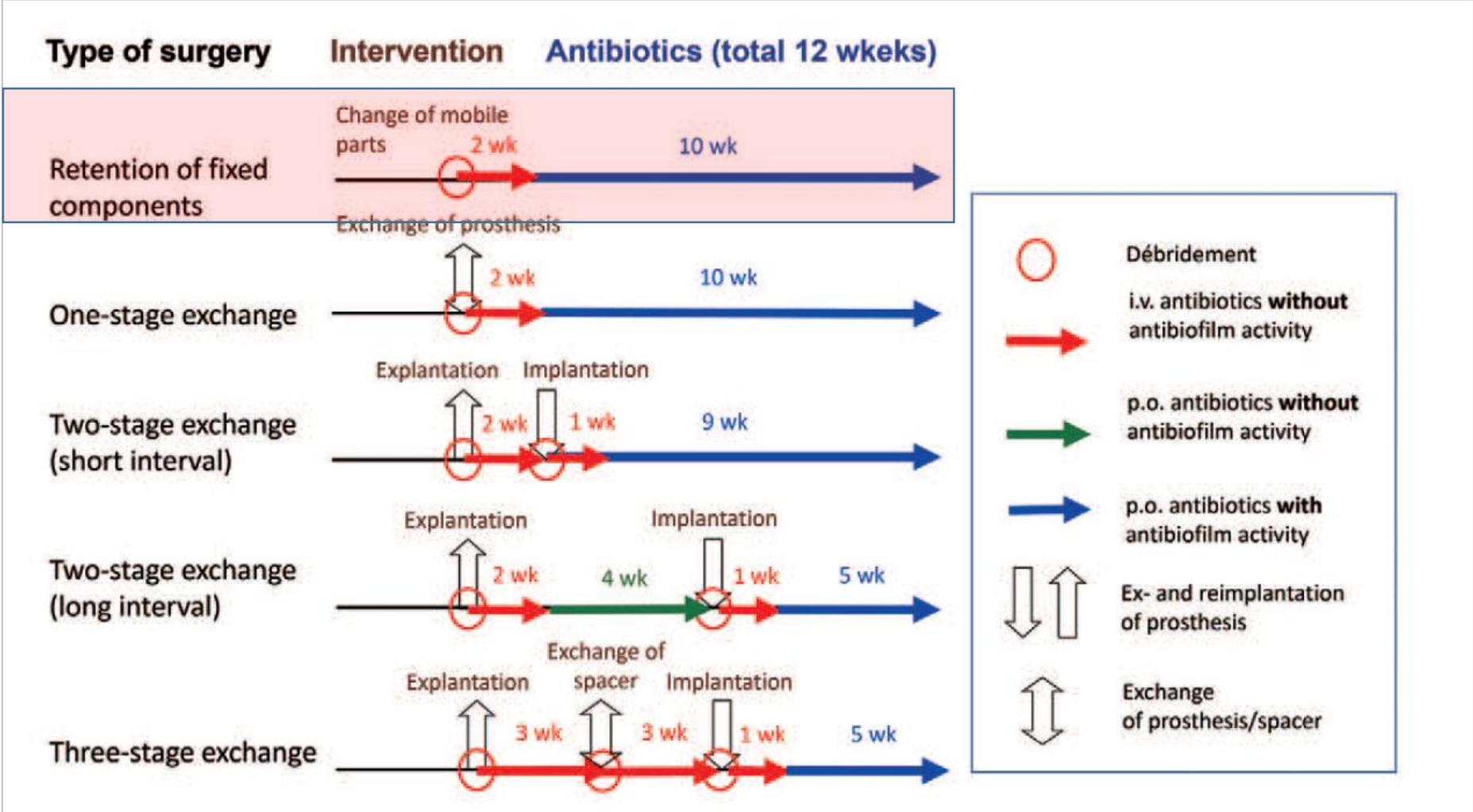
DAIR correct ou Dépose-repose des implants

Non-conformité: ex. : durée des symptômes d'infection; délai / implantation

# Antibiothérapie suppressive

- Objectifs :
  1. Maintenir un patient en état de rémission d'une infection alors que l'on estime le risque de récurrence infectieuse anormalement élevé en raison d'un traitement non optimal = pour le patient c'est une assurance complémentaire pour l'avenir
    - « anormalement » élevé : supérieur au risque attendu si le patient avait été traité de façon optimale?
  2. Éviter ou ralentir une dégradation de la situation infectieuse et/ou fonctionnelle chez un patient en échec = pour le patient, c'est essayer de limiter la casse

# Le plan d'action médico-chirurgicale des IOAs sur prothèse



Auteurs	Design de l'étude	Effectif suppressif	ATB curative	Durée moyenne ATB suppressive	Chirurgie	Suppressif : molécule utilisée / effets indésirables	succès	Définition succès
Johnson, JBJS 1986	Rétrospectif 471 PTG	N=25	Durée NC Absence Rifampicine	15.6 mois (1.2-58.8)	Hétérogène (DAIR / remplacement) 18/25	NR	8%	Clinique Peu de détails
Goulet JA 1988	Rétrospectif 1972-1982 PTH	N=19	Durée NC Absence Rifampicine	Si arrêt : 31 mois (0.5-104) Si maintien : 50 mois (3-120)	Hétérogène DAIR pour 11/19	NR	47%	Clinico-radiologique Suivi moyen : 49.2 mois
Tsukayama Orthopedics 1991	Rétrospectif 1986-1989	N=13	4-6 sem IV Absence Rifampicine	7-48 mois	DAIR	Hétérogène / 38% EI amenant à changer le ttt	23%	NC Suivi : 38 mois
Brandt CID 1997	Rétrospectif 1980-1991	N=18	28j IV Absence Rifampicine	NR	DAIR	NC / Aucun	39%	Clinique Suivi médian = 78 mois (1.8-435)
Segreti CID 1998	Rétrospectif 1986-1992	N=18	NR	NR	DAIR	Hétérogène (dont bétalactamines, rifampicine...)/22 % Diarrhée à CD (pas arrêt)	83%	Clinique (prothèse fonctionnelle, absence d'inflammation) Suivi moyen 5 ans
Rao CORR 2003	Prospectif observationnel 1995-2001	N=36	IV avec rifampicine	> 6 mois	DAIR	Hétérogène / 8% d'EI	86%	Clinico- radiologique Suivi = 5 ans

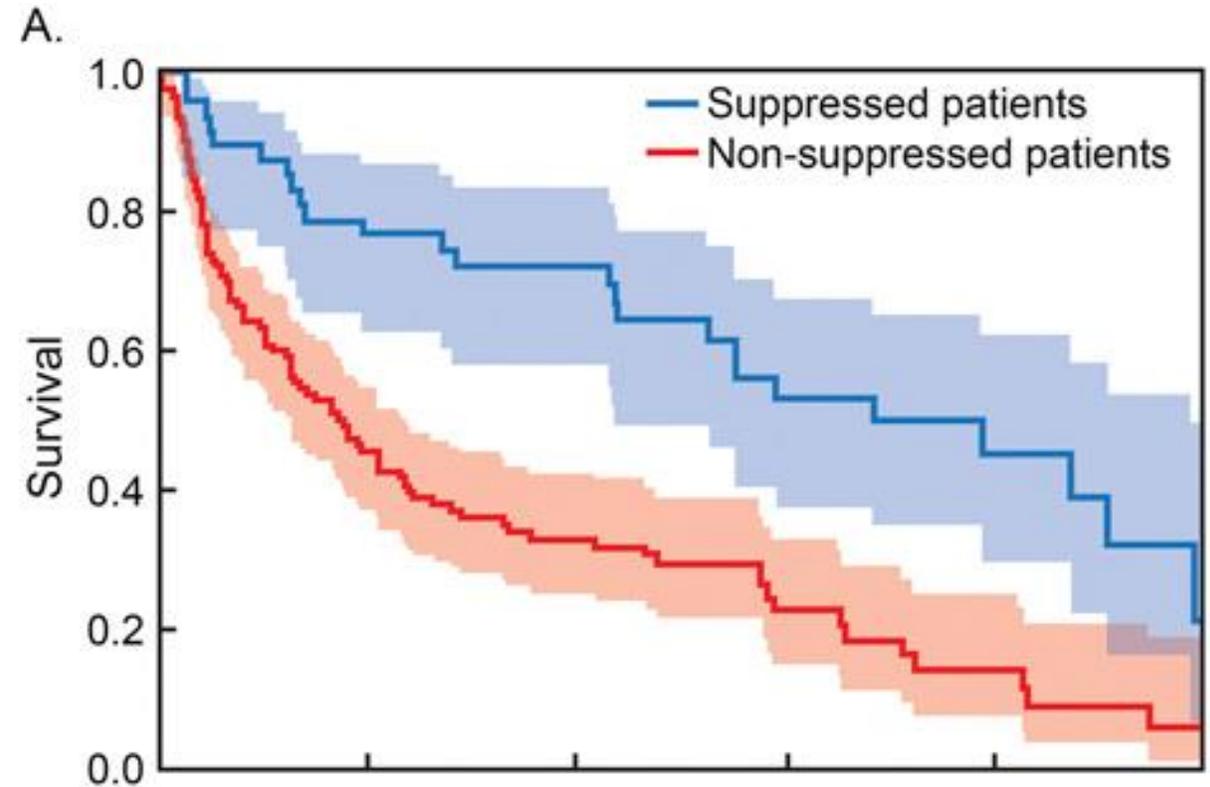
Auteurs	Design de l'étude	Effectif suppressif	ATB curative	Durée moyenne ATB suppressive	Chirurgie	Suppressif : molécule utilisée / effets indésirables	succès	Définition succès
Pavoni CMI 2004	Rétrospectif 1995-2003	N=34	IV 6 semaines Rifampicine	> 6 mois	Hétérogène (14/34 <b>DAIR</b> )	Hétérogène / pas d'arrêt pour EI	91%	Clinique Suivi 9-57 mois
Marculescu CID 2006	Rétrospectif 1995-1999	N=88	28j IV Absence Rifampicine	5-2673 jours (médiane à 541 jours)	<b>DAIR</b>	Hétérogène / NR	52%	Clinic-biologique Suivi = 700 jours (1-2779)
Koepe IDCP 2008	Rétrospectif	N=12	IV/PO moyenne 48 jours Rifampicine	NR	NR	NR	83%	Clinique Suivi = 28 mois (4-48)
Byren JAC 2009	Rétrospectif 1998-2003	N=112	IV 6 semaines	> 12 mois (moyenne = 18 mois)	<b>DAIR</b>	Hétérogène / NR	82%	Clinico-radiologique Suivi moyen : 2,3 ans
Prendki IJID 2014	Rétrospectif 2004 – 2008 Patients > 80 ans	N=38	59 jours (15-90) Rifampicine	> 6 mois	Hétérogène, chirurgie pour seulement 9/38 patients	Hétérogène / 10,5%	60%	Clinico-biologique Suivi médian : 24 mois
Pradier Infection 2018	Rétrospectif 2006-2014 IPA	N = 78	Rifam staph FQ BGN	675 jours	<b>DAIR</b> 85%	Cyclines (doxy/mino) 15%	74.4%	2,7 ans
Prendki EJCMID 2017	Rétrospectif 2009-2014 >75 ans Rétention prothèse	N = 21	hétérogène		<b>DAIR</b> 58% IV curatif = 70%	Hétérogène (Amox / bactrim / oflo etc..)	61%	inconnu

# DAIR + ATBSup

206 patients (54 ATBSup)

Taux de rémission clinique à 5 ans post-intervention:

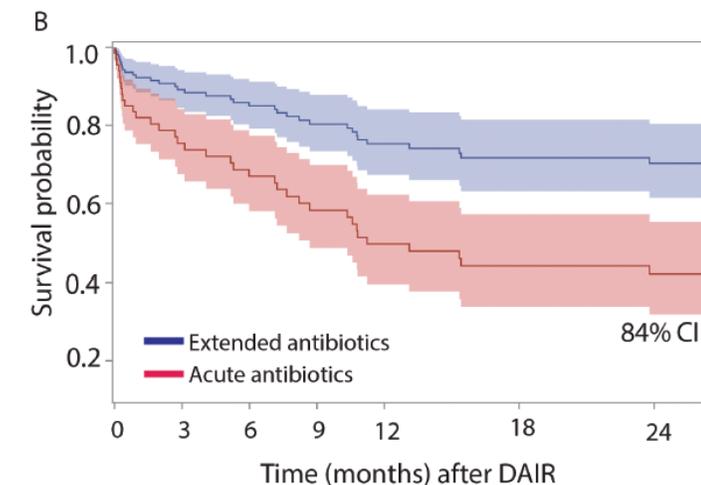
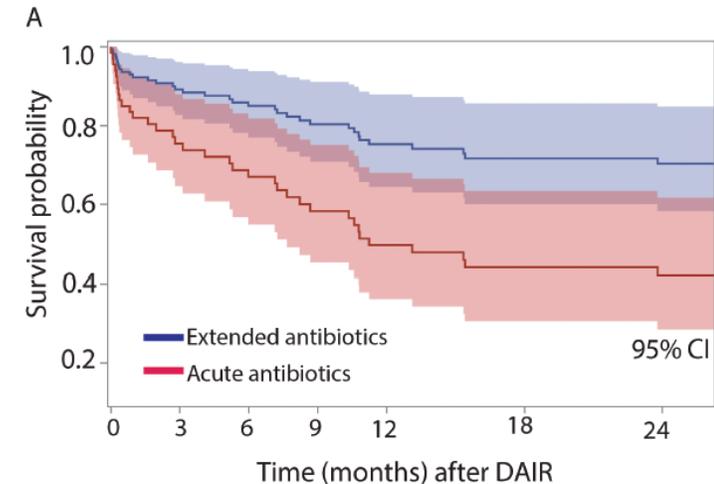
- ATBSup = 64,7% (IC95% 49,7-77,3)
- Pas ATBSup = 30,4% (IC95% 22,4-39,6;  $p < 0,0001$ )



# Benefits and Adverse Events Associated With Extended Antibiotic Use in Total Knee Arthroplasty Periprosthetic Joint Infection

- Étude multicentrique observationnelle
- 128 patients PTG et DAIR dont 51 (47%) avec ATBSup
- Taux d'échec plus faible si ATBSup (HR 2,47;  $P = 0,009$ )
- En analyse multivariée : ATBSup facteur indépendant associé au succès

Shah NB *et al.* Clin Infect Dis 2010



## The Role of Long-Term Antibiotic Suppression in the Management of Peri-Prosthetic Joint Infections Treated With Debridement, Antibiotics, and Implant Retention: A Systematic Review

DAIR + traitement suppressif :

- Pas de différence selon que l'IPOA est aiguë ou chronique ( $\leq$  ou  $> 4$  semaines)

« ... there are not enough data to establish which patients would benefit most from DAIR with post-operative SAT.”

# DAIR et infection aiguë secondaire

- Étude multicentrique rétrospective
- Secondaire versus post-opératoire aiguë (132 paires de cas)
  - Rémission : 46% [60/132] versus 76% [100/132], OR 3,9 [95% CI 2,3 – 6,6];  $p < 0,001$ ; *Staphylococcus* spp. (*S. aureus*: 34% versus 75%;  $p < 0,001$ ; SCN : 46% versus 88%;  $p = 0,013$ )
  - En analyse multivariée : infection secondaire seul facteur d'échec **lorsque lié à *S. aureus*** (OR 4,52 [95% CI 1,79 – 11,41];  $p < 0,001$ )
- ? Indication du DAIR si infection secondaire et origine staphylococcique (*S. aureus*): documentation pré-opératoire !



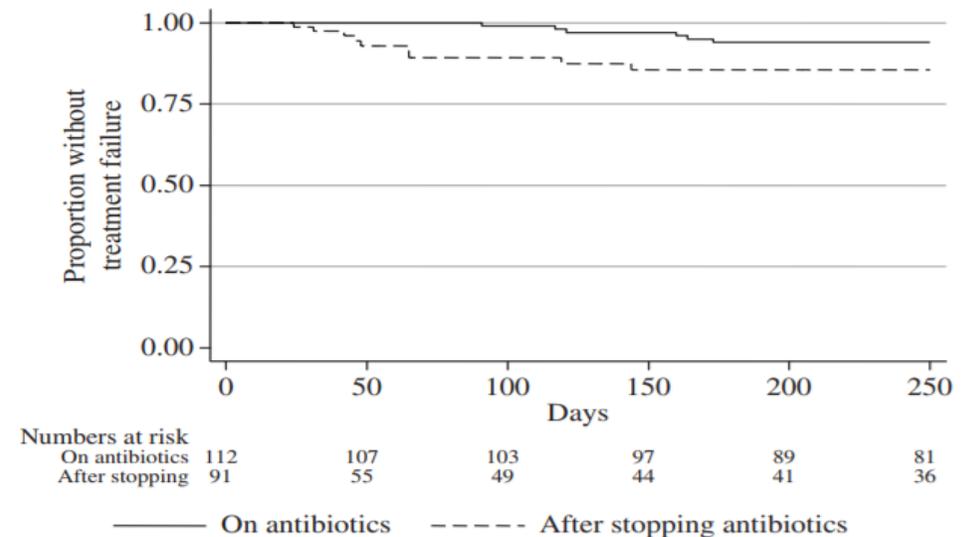
■ KNEE

**Irrigation and debridement with chronic antibiotic suppression for the management of infected total knee arthroplasty**

- Étude monocentrique rétrospective
- 134 patients PTG avec infection post-opératoire aiguë (23) ou secondaire (111) et DAIR
- 6 semaines IV puis ATBSup
- Pas de différence selon que l'infection est post-opératoire aiguë ou secondaire

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

- 112 patients
- Agés, nombreuses comorbidités
- IPA + lavage
  - Prothèses posées < 3 mois chez 69% des patients
- Durée AB = 1,5 ans
- 18% d'échecs seulement
- Facteurs associés à l'échec : *S. aureus*, révision, arthroscopie

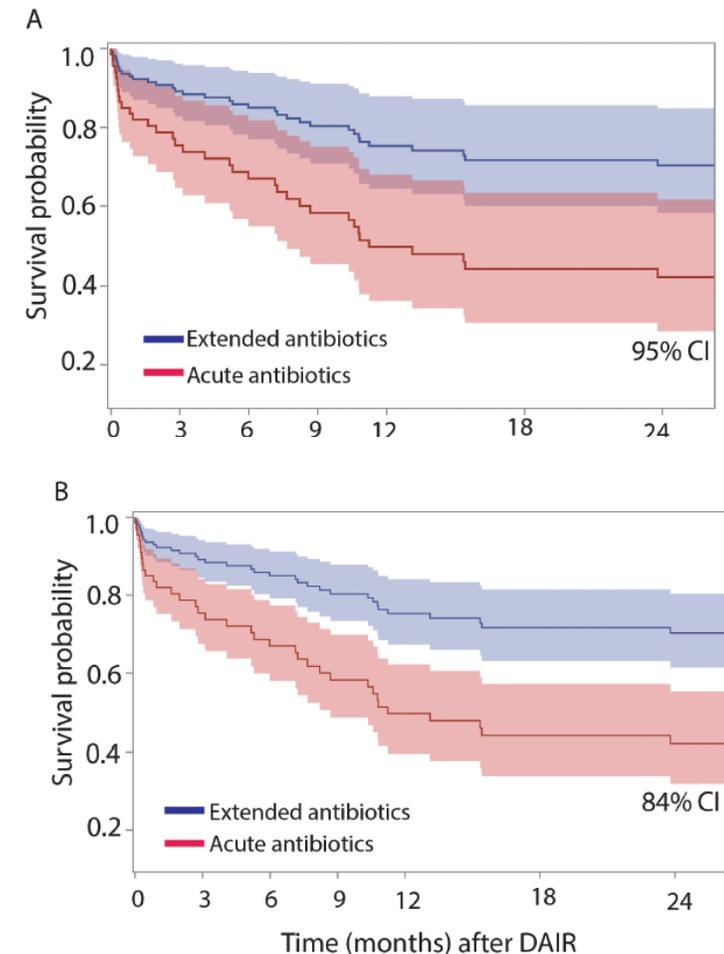


**Figure 3.** Kaplan–Meier plot of time to treatment failure for patients on oral antibiotics (HR=1) and patients stopping oral antibiotics (where day of stopping is day 0, HR=4.3, 95% CI 1.4–12.8,  $P=0.01$ ).

# Benefits and Adverse Events Associated With Extended Antibiotic Use in Total Knee Arthroplasty Periprosthetic Joint Infection

- Taux d'échec plus faible si ATBSup (HR 2,47;  $P = 0,009$ )
- En analyse multivariée : ATBSup facteur indépendant associé au succès
- **Pas de différence selon que la durée de l'ATBSup est ou non supérieure à 12 mois ( $P = 0,23$ )**
- Pas de majoration des effets secondaires liés à l'antibiothérapie ( $p=0,59$ )

Shah NB *et al.* Clin Infect Dis 2010



# DAIR + ATBSup

- Siqueria MB *et al.* J Bone Joint Surg 2015
  - 206 patients (54 SAT)
  - Taux de rémission clinique à 5 ans post-intervention:
    - ATBSup = 64,7% (IC95% 49,7-77,3)
    - Pas ATBSup = 30,4% (IC95% 22,4-39,6;  $p < 0,0001$ )
    - ... si durée de ATBSup > 6 mois
- Durée optimale de ATBSup? Pas d'arrêt !
  - Bryan AJ *et al.* J Bone Joint Surg Am 2017

# Suppressive antibiotic therapy with oral tetracyclines for prosthetic joint infections: a retrospective study of 78 patients

Etude rétrospective

- 78 patients avec infection de prothèse articulaire traité par cyclines en suppressif
- *Staphylococcus spp.* (72.1%)
- Chirurgie chez tous les patients (DAIR = 76%)

**Table 5** Compared outcome of patients treated with 2-year versus continued suppressive antibiotic therapy (SAT) for prosthetic joint infections

Outcome	2-year SAT ( <i>n</i> = 26)	Continued SAT ( <i>n</i> = 52)	<i>p</i> value
Death	2 (7.7%)	2 (3.85%)	0.47
Failure	11 (42.3%)	11 (21.2%)	0.05

# ATBSup : éléments pratiques

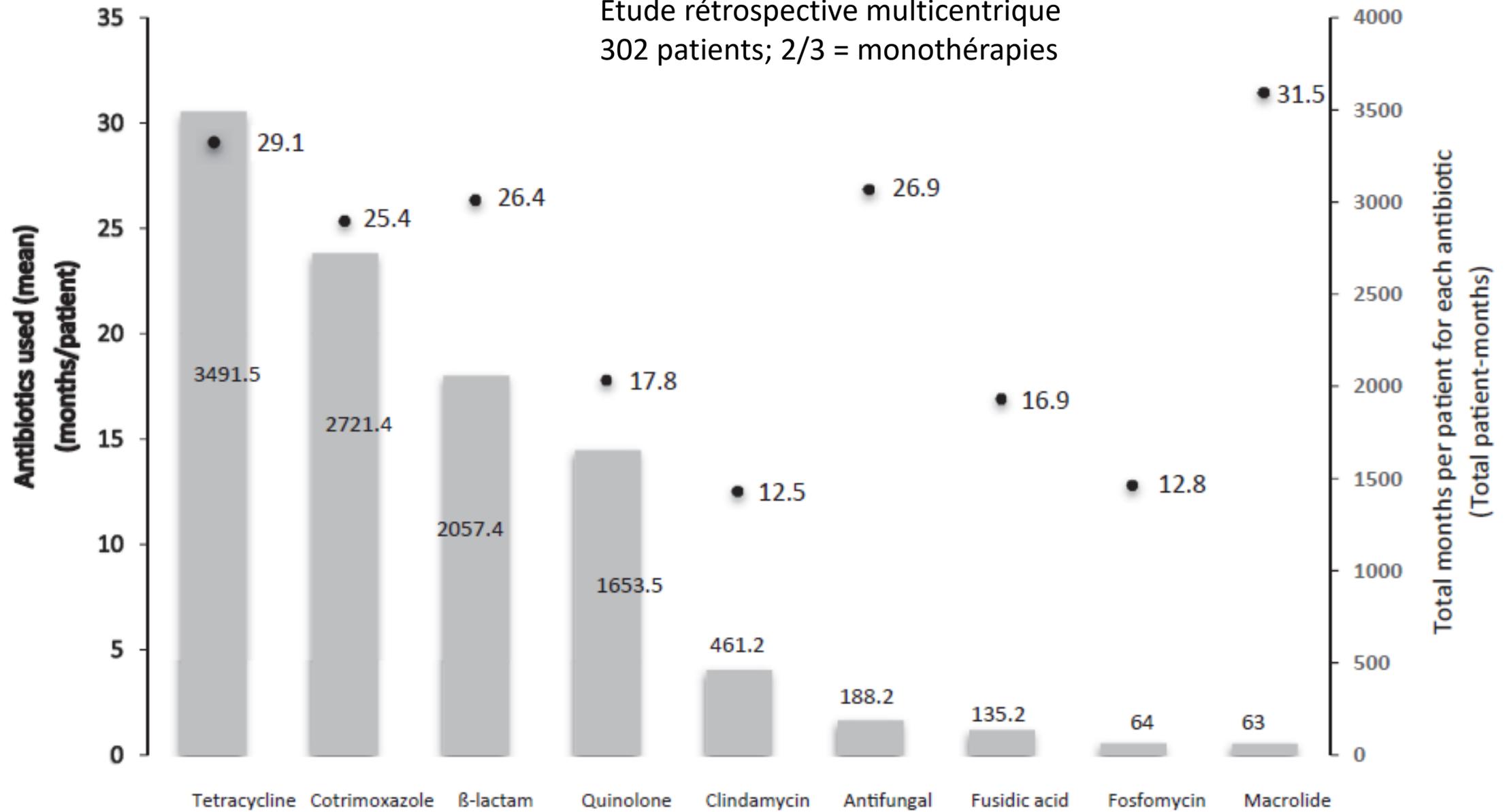
- Molécule à faible toxicité-risque d'interaction (faible toxicité cumulée, peu d'effet sur le microbiote et pas trop chère)
- Doit être discutée lors de la RCP initiale
- Objectifs à fixer : suppressif ou palliatif
- Probablement pas indiquée en cas de fistule
- Débutée immédiatement après le traitement chirurgical
- « à vie »
- Explications données au patient (/ observé)



# ATBSup : quelles molécules?

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	
$\beta$ -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>	Ciprofloxacin 250–500 mg PO bid	
Enterobacteriaceae	Cotrimoxazole 1 DS tab PO bid	$\beta$ -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

Étude rétrospective multicentrique  
302 patients; 2/3 = monothérapies



## Efficacy of indefinite chronic oral antimicrobial suppression for prosthetic joint infection in the elderly: a comparative study

- Traitement “à vie” (“strictly palliative intent”)
- Série rétrospective muticentrique France
- Critère composite d'évaluation (progression de l'infection locale-systémique, décès, tolérance)
- Résultats:
  - 21 patients âge médian 85 ans (IQR 81– 88)
  - Monothérapie chez 17 patients:
    - clindamycine (5), bêta-lactamines (4), co-trimoxazole (4), pristinamycine (4) fluoroquinolones (4)
  - Bithérapie chez 4 patients :
    - fluoroquinolone + rifampicine, fluoroquinolone + clindamycine, co-trimoxazole + ac. fusidique, amoxicilline + clindamycine
- ES chez 8; signes généraux/locaux de progression de l'infection chez 3/1, décès chez 2 patients
- Pas de variable associée à l'évolution

# Suppressive antibiotic therapy with oral tetracyclines for prosthetic joint infections: a retrospective study of 78 patients

Etude rétrospective

- 78 patients avec **infection de prothèse articulaire** traité par cyclines en suppressif
- *Staphylococcus spp.* (72.1%)
- Chirurgie chez tous les patients (DAIR = 76%)

Outcome	2-year SAT ( <i>n</i> = 26)	Continued SAT ( <i>n</i> = 52)	<i>p</i> value
Discontinuation for SAT-related adverse effect	2 (7.7%)	4 (7.7%)	1
Death	2 (7.7%)	2 (3.85%)	0.47
Failure	11 (42.3%)	11 (21.2%)	0.05

Reference	Number of Patients	Type of Infection	Aetiology (%)	Follow-Up (Months)	Criteria for Success	Success Rate	Toxicity
Siqueira, 2015 [16]	92	61% chronic 39% acute	<i>S. aureus</i> (48%), CoNS (35%)	69.1	Absence of the following: Subsequent surgical intervention for infection after the index procedure, persistent sinus tract, drainage, or joint pain at the last follow-up visit, or death related to the PJI	69%	No data
Prendki, 2017 [10]	136	No data	<i>S. aureus</i> (62%), CoNS (21%)	24	Absence of the following: Local or systemic progression of the infection, death, or discontinuation because an adverse drug reaction	61%	18.4% discontinued antibiotics, but in half of cases, the antibiotic could be replaced by another.
Pradier, 2017 [8]	39	61% delayed or late  39% acute	<i>S. aureus</i> (79%), CoNS (10%)	24	Absence of the following:  Signs of infection assessed $\geq 24$ months after the end of the curative treatment and then at the last contact with the patient, or death related to the PJI	74%	15% (phototoxicity and gastrointestinal intolerance)
Wouthuyzen-Bakker, 2017 [17]	21	62% late or delayed 38% early	<i>S. aureus</i> (33%), CoNS (38%)	21	Absence of the following: Pain during follow-up, surgical intervention is needed to control the infection, or death related to PJI	67%	43% reported side effects and needed change or adjustment of the dosage.
Pradier, 2018 [18]	78	60% delayed or late 40% early	<i>S. aureus</i> (40%), CoNS (32%)	34	Absence of the following: Signs of infection assessed $\geq 24$ months after the end of the curative treatment and then at the last contact with the patient, or death related to the PJI	72%	18% phototoxicity and gastrointestinal disturbance
Escudero-Sánchez, 2019 [19]	302	73% chronic 11% haematogenous 16% early postoperative	<i>S. aureus</i> (31%), CoNS (33%)	36.5	Absence of the following: Appearance or persistence of a sinus tract, need for debridement or replacement of the prosthesis due to persistence of the infection, or the presence of uncontrolled symptoms, death related to PJI	59%	17% gastrointestinal 5% cutaneous

# Facteurs associés à l'échec ?

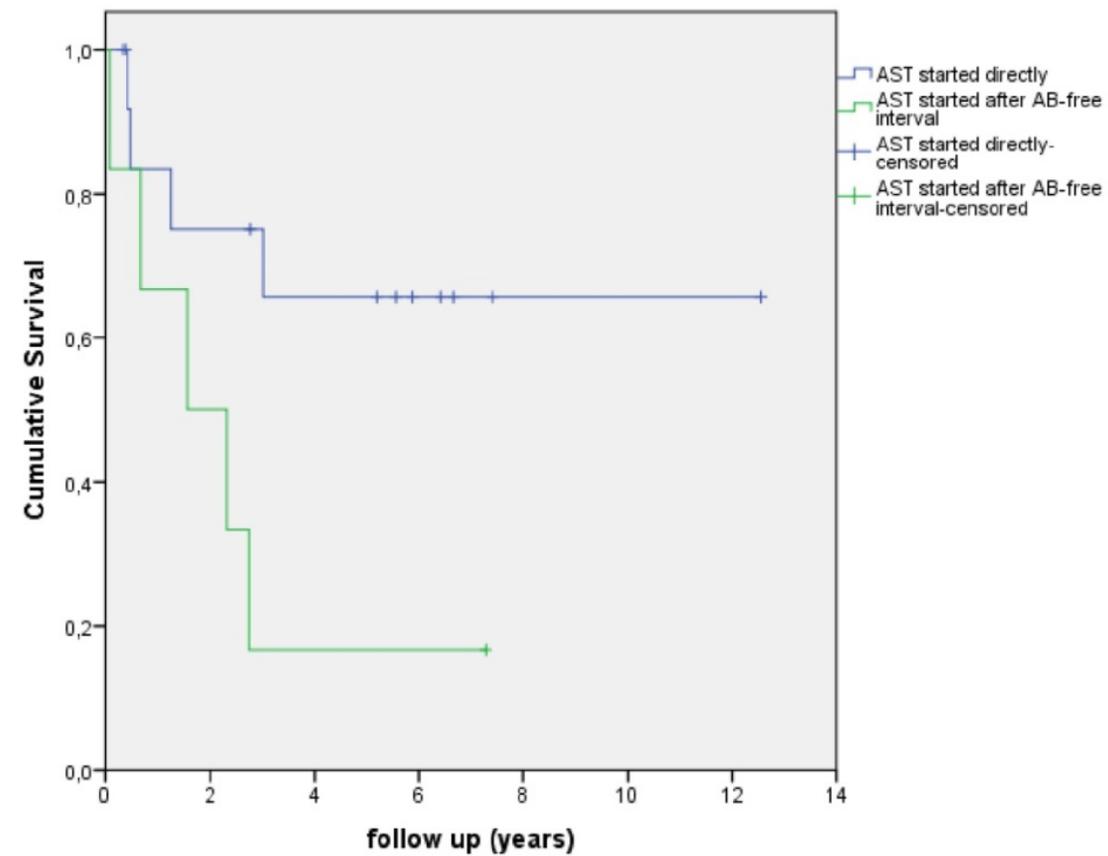
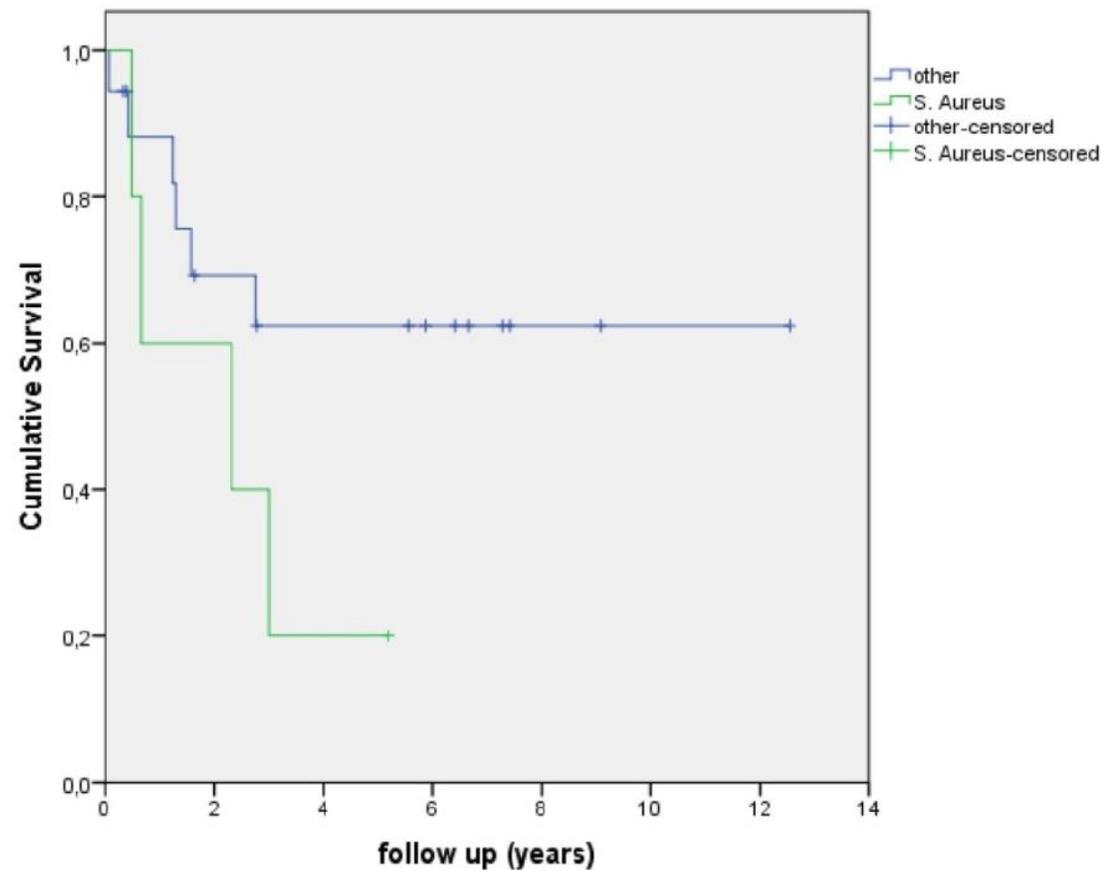
- 1) Bactérie autre que CGP
- 2) Prothèse membre supérieur
- 3) Age < 70 ans

➤ Insuffisant pour exclure ATBSup à ce titre

# Cause d'arrêt; développement de résistance durant le SAT?

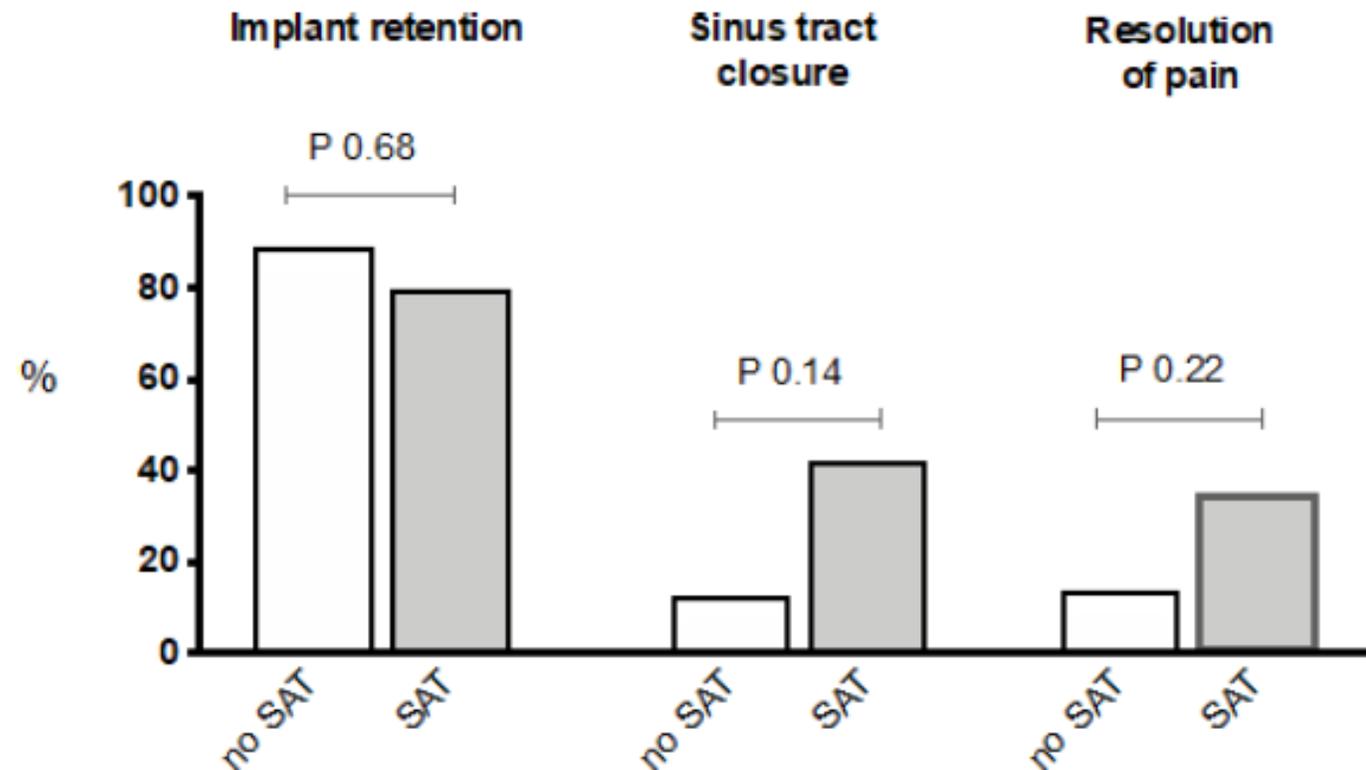
- Arrêt dans 52% des cas
- Abandon 24%
- Apparition de résistance (même bactérie ou bactérie hors du champ du SAT) environ 10 % des cas

# Clinical Outcome of Antibiotic Suppressive Therapy in Patients with a Prosthetic Joint Infection after Hip Replacement



# The efficacy of suppressive antibiotic treatment in patients managed non-operatively for periprosthetic joint infection and a draining sinus

- Effets secondaires: 27% vs. 0
- Bactériémies: 2/63 (SAT) vs. 0/9



# Synthèse : l'ATBSup

- Le plus souvent pour des patients fragiles et en cas de PTG
  - C'est efficace
  - C'est bien toléré
  - Ça ne sélectionne pas beaucoup de résistance
  - Ça n'aggrave pas le pronostic ultérieur si échec
  - Ça ne marche que si on le prend
  - Ça se surveille (une file active de plus)
- Sinon, re-DAIR, les phages ou la dépose (!)
- ...