

# DAIR en dehors des infections post-opératoires aiguës

E. Senneville

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

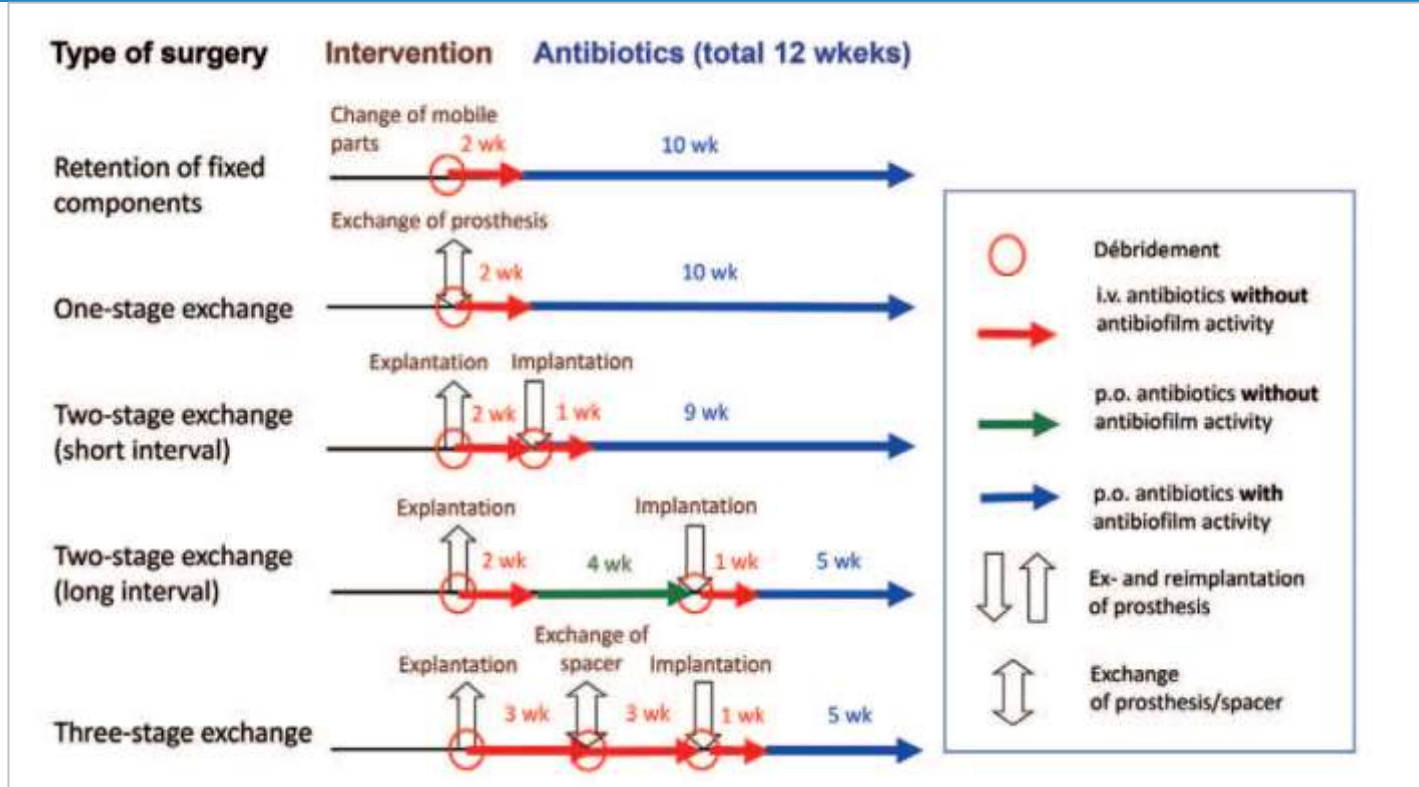


# Conflits d'intérêts potentiels

	OUI	NON
Consultant ou membre d'un conseil scientifique MSD, Sanofi-Aventis	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents Basiléa, MSD, Novartis, Pfizer, Bayer	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations MSD, Pfizer, Sanofi-Aventis, Bayer	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique MSD, Sanofi-Aventis	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intérêts financiers	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

# Debridement Antibiotics Implant Retention

DAIR



# Pronostic en cas de dépose après échec de DAIR

- **Moins bon?**
  - Rajgopal A *et al.* J Arthroplasty 2018 (16 vs 24%)
- **Pas de différence**
  - Nodzo SR *et al.* J Arthroplasty 2017 (17 vs 18%)

# Indications du DAIR

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

# Facteurs associés à l'échec du DAIR

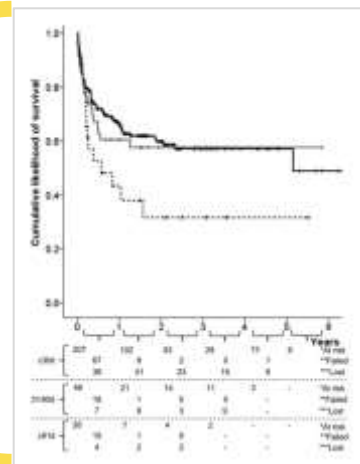
- Pathogène (*S. aureus*, entérocoques)
- Durée des symptômes d'infection, âge des implants
- Type et durée de l'antibiothérapie
- ↑ Age, ↑ comorbidités
- Inflammation
- Pas de changement des parties mobiles

## Is prosthesis retention effective for chronic infections in hip arthroplasties? A systematic literature review

- 6 parmi 1213 études incluses pour l'analyse
- 29 patients traités par DAIR et durée des symptômes > 4 semaines
- 14 échecs (48,3%) à un an de suivi

# Résultats du DAIR selon la durée des symptômes d'infection et l'âge de la prothèse)

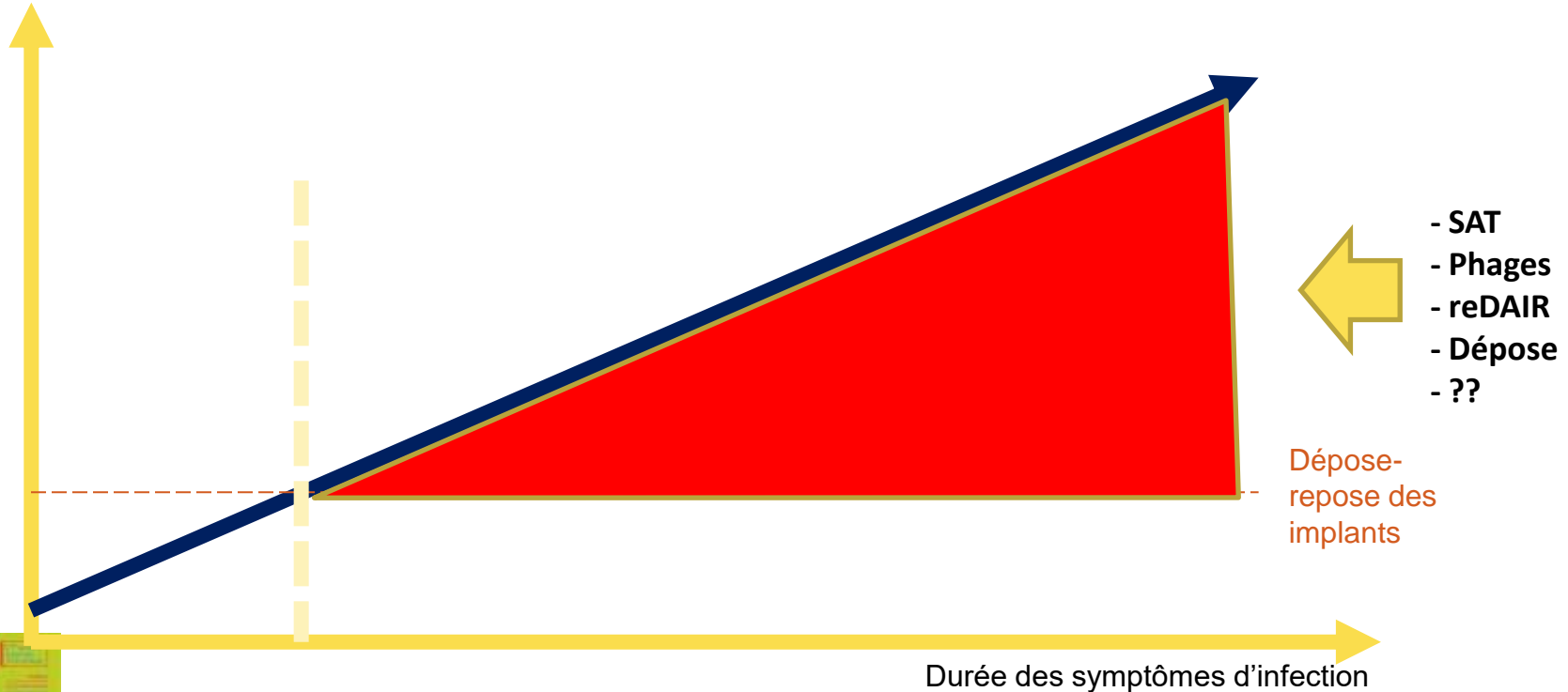
Auteurs	N patients	% rémission	Facteurs associés à l'échec: durée en jours des signes d'infection (âge prothèse)
Brandt, 1997	33, <i>S. aureus</i>	31	> 2
Barberan, 2006	60, <i>Staphylococcus</i> spp.	65	(> 180)
Marculescu, 2006	99	46	> 8
Byren, 2009	122	84	(> 90)
Buller, 2012	309	52	> 21
Lora Tamayo, 2013	345 ( <i>S. aureus</i> )	55	(> 90 : Log rank test p=0.054)
Kuiper, 2013	91	66	> 7
Triantafyllopoulos, 2015	60	70	> 5
Grammatopoulos, 2017	122	85	> 7 (42)
Urish, 2017	206	42	> 7
Tsang (meta-analyse), 2017	1296	28 vs 48	> 7 (28 = NS)





# Résultats du DAIR selon la durée des symptômes d'infection et l'âge de la prothèse)

% échec



## Is prosthesis retention effective for chronic infections in hip arthroplasties? A systematic literature review

- 6 parmi 1213 études incluses pour l'analyse
- 29 patients traités par DAIR et durée des symptômes > 4 semaines
- 14 échecs (48,3%) à un an de suivi

Debridement and prosthesis retention in association with prolonged antimicrobial treatment may be an advantageous alternative to arthroplasty exchange for frail patients.

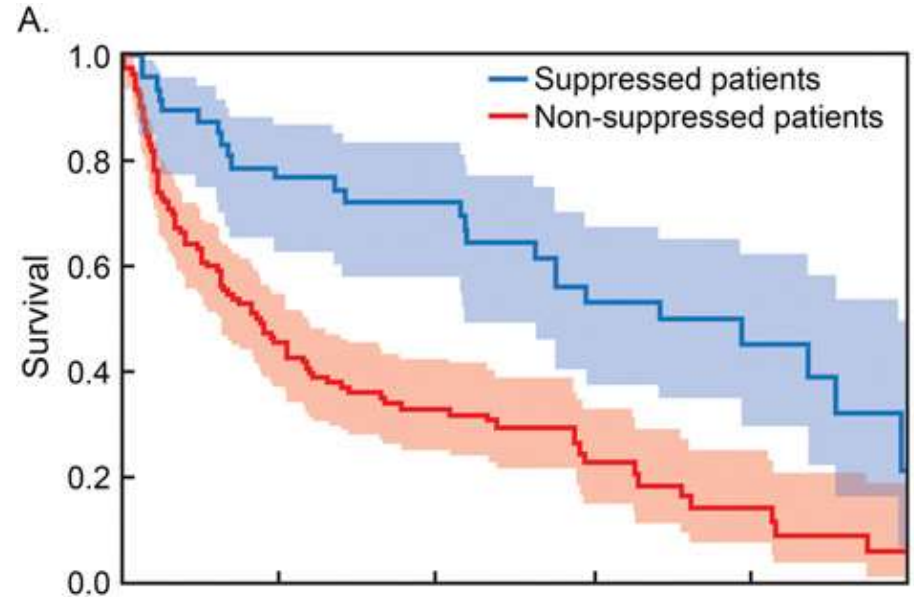


# DAIR + SAT

206 patients (54 SAT)

Taux de rémission clinique à 5 ans post-intervention:

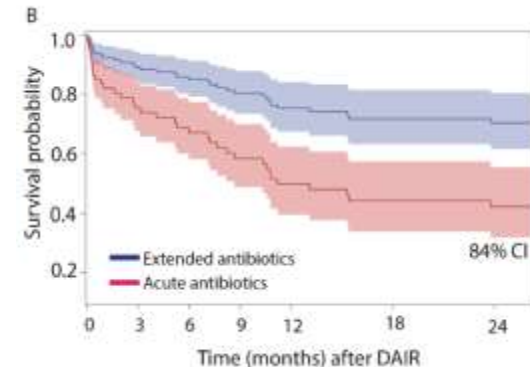
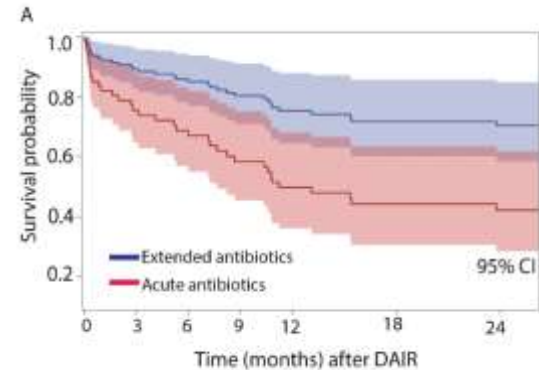
- SAT= 64,7% (IC95% 49,7-77,3)
- Pas SAT = 30,4% (IC95% 22,4-39,6;  $p < 0,0001$ )



Siqueria MB *et al.* J Bone Joint Surg 2015

# 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 SAT
- Taux d'échec plus faible si SAT (HR 2,47;  $P = 0,009$ )
- En analyse multivariée : SAT 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 précoce (132 paires de cas)
  - Rémission 46% [60/132]) versus 76% [100/132], OR 3,9 [95% CI 2,3 – 6,6];  $p < 0,001$ ) **si** *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 !



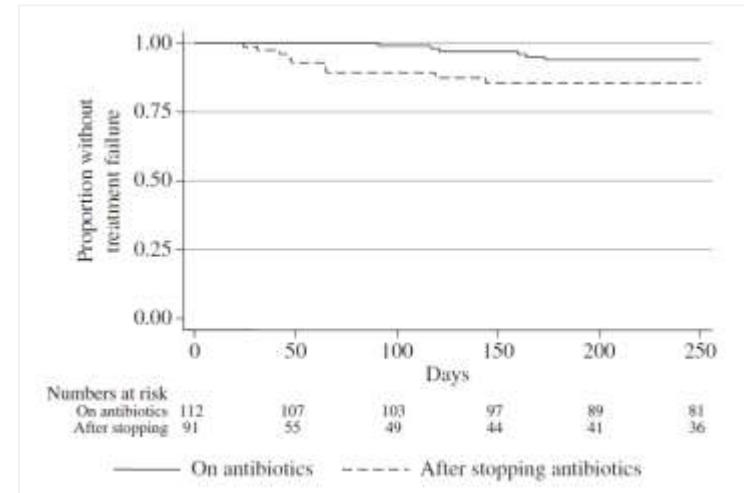
■ KNEE

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

- Étude monocentrique retrospective
- 134 patients PTG avec infection post-opératoire aiguë (23) ou secondaire (111) et DAIR
- 6 semaines IV puis SAT
- 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 avec DAIR
- Suivi moyen de 2,3 ans
- 12 échecs après la fin du traitement ATB et 8 en cours traitement
- Au cours des 3 premiers mois de suivi : 8 versus 2 (HR = 7,0 IC 95% 1,5-33; p=0,015)

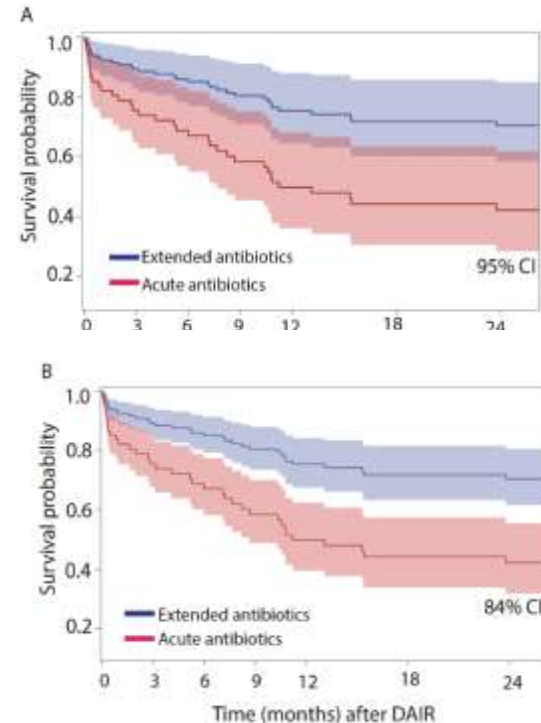


Byren I *et al.* J Antimicrob Agents 2009



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

- Pas de différence selon que la durée de SAT 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 + SAT : durée

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

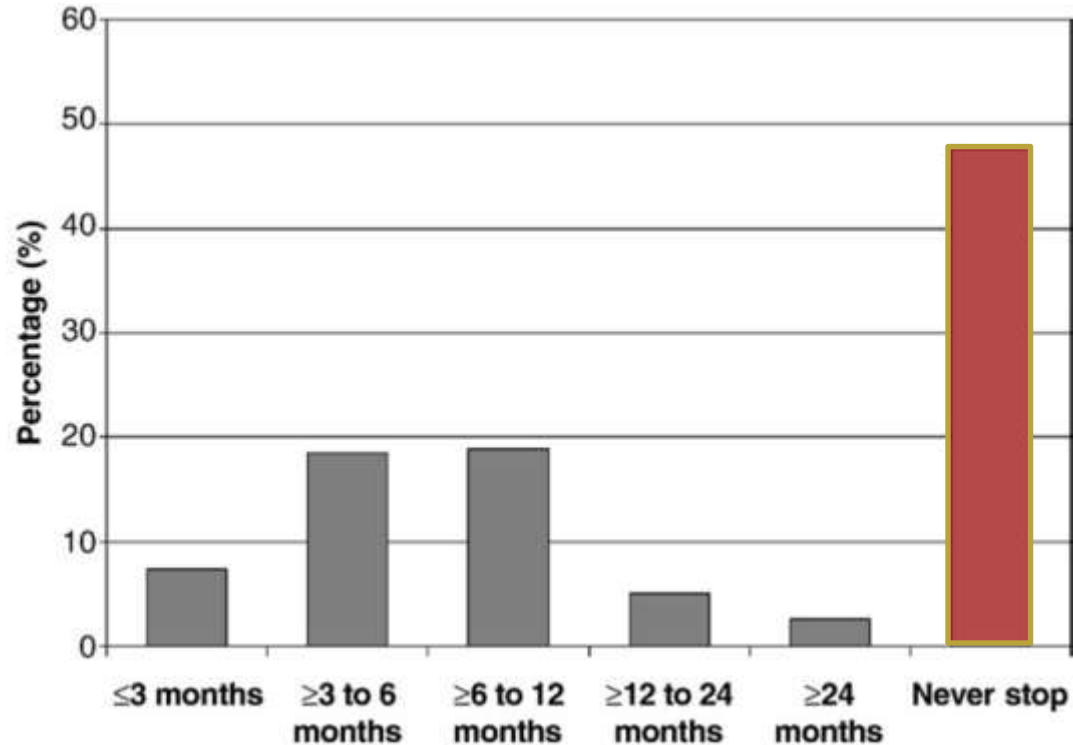
# Suppressive antibiotic therapy with oral tetracyclines for prosthetic joint infections: a retrospective study of 78 patients

## 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
Death	2 (7.7%)	2 (3.85%)	0.47
Failure	11 (42.3%)	11 (21.2%)	0.05

# Traitements « prolongés » ?



Johannsson B *et al.* Diagn Microb Infect Dis 2010

# SAT : quelle molécule?

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

# Hip and Knee Section, Treatment, Debridement and Retention of Implant: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections

Antibiotic	Therapeutic Range	Toxic Plasma Concentration	<i>Staphylococcus aureus</i>		MRSA	
			MIC	MBEC	MIC	MBEC
Azithromycin	0.04-1	-			512	5120
Ceftazidime	<150	-				
Ciprofloxacin	2.5-4	11.5			0.06 to >32	256-1280
Clindamycin	<0.5	-			0.015 to 0.06	64 to >1024
Colistin	1-4	-				
Daptomycin	6-10	-	0.25	600	0.125	1014
Doxycycline	<10	30			0.064-0.125	64 to 128
Erythromycin	0.5-6	12-15	1	6400	0.12 to >256	64 to >1024
Gentamicin	5-10	12	1	6400	0.06-64	1 to >256
Linezolid	0.5-4	-	1	6400	1-2	4 to >1024
Piperacillin	5-20	-				
Rifampicin	0.1-10	204	0.16	40		
Tobramycin	5-10	12-15	1	160-4000	1	≥8000
Vancomycin	<5-10	30	2	2000-8000	0.25-2	2000-8000

Argenson JN et al. J Arthroplasty 2018

# Cyclines et biofilm

- Souches cliniques de *S. aureus* issues d'IPOAs
- Études de la CMI/CMB en condition planktonique et biofilm mature (BCMI/BCMB) de 10 antibiotiques
- BCMI mesurables que pour la rifampicine, la doxycycline et la daptomycine
- BCMB: rifampicine = 90%, doxycycline = 50%, daptomycine = 15%

# 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%)

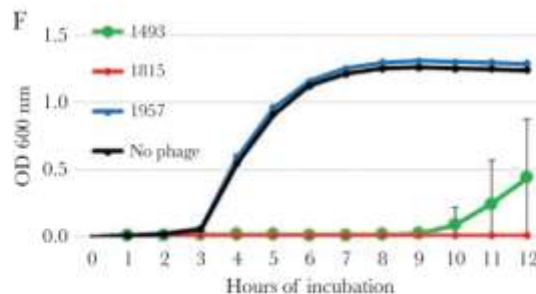
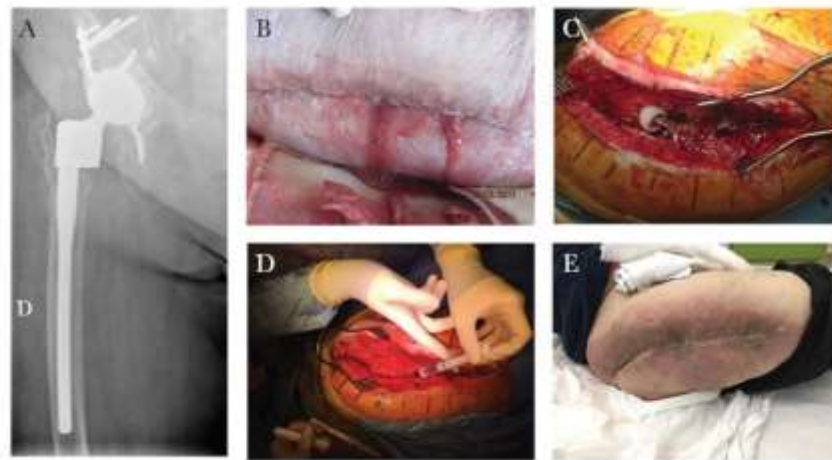
Outcome	2-year SAT ( <i>n</i> = 26)	Continued SAT ( <i>n</i> = 52)	<i>p</i> value
Discontinuation for SAT-related adverse effect	2 (7.7%)	4 (7.7%)	1
Death	2 (7.7%)	2 (3.85%)	0.47
Failure	11 (42.3%)	11 (21.2%)	0.05



# DAIR + Phages

Pas de SAT possible (*P. aeruginosa* multi-resistant)

Spectre antibactérien de la phagothérapie actuellement limité à *S. aureus* et *P. aeruginosa*



Ferry T *et al.* OFID 2018

# reDAIR?

- **Grammatopoulos G *et al.* J Arthroplasty 2017 (rémission de 68% à 85%)**



# Synthèse : DAIR en dehors des infections post-opératoires aiguës

- Pas de délai / implantation et début des symptômes d'infection optimal connu
  - **The sooner, The better ++++**
- La question se pose le plus souvent pour des patients fragiles et en cas de PTG
- Le complément thérapeutique = SAT
  - Ça marche
  - 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, la dépose (!) ou les phages
- ...

