

Prise en charge des infections ostéo-articulaires

Journée des Référents

SILF

Marseille – 4 Juin 2008

- Dr Florence FENOLLAR

- Pôle de Maladies
Infectieuses

- CHU

- MARSEILLE

- Pas de conflit intérêt

- Dr Catherine LECHICHE

- Service des Maladies
Infectieuses et Tropicales

- CHU Caremeau

- NIMES

- Pas de conflit d'intérêt

QCM

Parmi les antibiotiques suivants lesquels peuvent être conseillés dans une infection ostéo-articulaire à *Staphylococcus aureus* :

- A. Ceftriaxone
- B. Rifampicine
- C. Ofloxacine
- D. Oxacilline
- E. Cotrimoxazole

Parmi les antibiotiques suivant lesquels ont une forte diffusion osseuse :

- A. Rifampicine
- B. Ceftriaxone
- C. Fluoroquinolones
- D. Amoxicilline
- E. Acide fusidique

Quels sont les deux microorganismes les plus fréquemment retrouvés dans les infections ostéo-articulaires chez l'enfant de moins de deux ans :

- A. *Streptococcus pneumoniae*
- B. *Haemophilus influenzae*
- C. *Escherichia coli*
- D. *Staphylococcus aureus*
- E. *Kingella kingae*

Les antibiotiques suivants peuvent être utilisés dans les infections ostéo-articulaires à entérocoques :

- A. Amoxicilline
- B. Ceftriaxone
- C. Ceftazidime
- D. Rifampicine
- E. Ofloxacine

Les infections ostéo-articulaires à *Pseudomonas aeruginosa* :

- A. Peuvent être traitées en monothérapie
- B. Peuvent être traitées *per os*
- C. Peuvent être traitées par de la ceftriaxone
- D. Peuvent être traitées par de la colistine
- E. Peuvent être traitées par de la ciprofloxacine

Le diagnostic par biologie moléculaire des infections ostéo-articulaires :

- A. Repose sur l'amplification de la séquence de l'ADN 16S ribosomique
- B. Montre que *Kingella kingae* est une cause majeure d'infections ostéo-articulaires chez le jeune enfant
- C. Ne permet pas de faire le diagnostic d'infection polymicrobienne
- D. N'est d'aucun apport chez les patients ayant reçus préalablement des antibiotiques
- E. A permis de montrer que *Tropheryma whipplei*, l'agent de la maladie de Whipple, était responsable d'infection ostéo-articulaire en l'absence d'atteinte digestive

Les patients atteints d'une infection ostéo-articulaire chronique sur prothèse de hanche présentent le plus souvent :

- A. Une douleur à la mise en charge de l'articulation et de la fièvre
- B. Une douleur isolée à la mise en charge de l'articulation
- C. Une articulation d'aspect inflammatoire
- D. Une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles
- E. Une numération sanguine avec un nombre de leucocytes dans les normes

Concernant l'infection sur prothèse, quelles sont les réponses exactes ?

- A. La scintigraphie aux polynucléaires marqués est l'examen de référence
- B. Une CRP > à 10 mg associée à une articulation douloureuse suffit à poser le diagnostic
- C. La ponction aspiration de hanche est indispensable à la prise en charge
- D. La dépose de prothèse est un geste indispensable à la guérison
- E. La radiographie classique n'a aucun intérêt

Concernant le traitement des infections sur prothèses, quelles ont les réponses exactes ?

- A. Une bithérapie antibiotique est indispensable
- B. Un traitement intraveineux d'au moins 15 jours est indispensable
- C. Le meilleur marqueur de guérison est la normalisation de la CRP
- D. Le meilleur marqueur de guérison est la normalisation de la scintigraphie aux Polynucléaires marqués
- E. Le choix du traitement dépend de l'état général du patient et des comorbidités

Quels sont les arguments en faveur d'une intervention chirurgicale en 2 temps ?

- A. Présence d'un *Staphylococcus aureus*
- B. Infection précoce sur prothèse
- C. Infection récidivante sur prothèse
- D. Présence d'une bactérie multi résistante
- E. Infection à microorganisme non identifié

Prise en charge des infections ostéo-articulaires

- Cela correspond à:
 - Arthrite, spondylodiscite
 - Pied diabétique
 - Infections sur prothèse
 - Infections post-traumatiques

Prise en charge des infections ostéo-articulaires

Nos objectifs au cours de l'atelier:

1. Infections ostéo-articulaires sur prothèse:

Outils diagnostiques des infections ostéo-articulaires sur prothèse :

- Indication et interprétation

Prise en charge thérapeutique d'une infection ostéo-articulaire sur prothèse :

- Prescription d'une antibiothérapie en fonction des microorganismes en cause
- Place de l'indication chirurgicale

2. Infections ostéo-articulaires du jeune enfant:

Prise en charge diagnostique et thérapeutique

Prise en charge des infections ostéo-articulaires

- 1er problème :
 - Fréquence : complication de 1 à 2% des prothèses posées
 - Problème de morbi-mortalité
 - Augmentation des coûts

Prise en charge des infections ostéo-articulaires

- 2e problème : peu de référentiels
 - Conférence d'expert sur les spondylodiscites infectieuses SPILF 2007
 - RCP Prise en charge du pied diabétique infecté SPILF 2006
 - Conférence de consensus sur les infections bactériennes ostéo articulaires SPILF **1991**
 - → peu d'études randomisées; beaucoup de cas par cas

Infections ostéo-articulaires

- Physiopathologie (1):
 - Rôle de l'hôte
 - FDR reconnus : PR, diabète, néoplasie, immunosuppresseurs
 - FDR discutés : obésité/cachexie, foyer dentaire, urinaire
 - Geste : inoculation per-opératoire
 - FDR : reprises multiples, hématome post-op, cicatrice difficile, absence d'antibioprophylaxie et/ou de ciment
 - Autres modes de contamination : par voie hématogène ou à partir de foyers à distance

Infections ostéo-articulaires

- Physiopathologie (2) :
 - Persistance de la bactérie :
 - À la surface des matériaux
 - Pouvoir d'adhérence
 - Constitution de biofilm, *small colony variant*, réservoir intra cellulaire
 - « Inefficacité des antibiotiques »
 - Acquisition de résistance
 - Bactériostase
 - Constitution de séquestres

Infections ostéo-articulaires

- Définitions : classification de Coventry
 - Infections **précoces** : < 1 mois après la **chirurgie**
 - Infections **chroniques tardives** : > 1 mois après la **chirurgie**
 - Infections aiguës hématogènes : survenant après un intervalle libre

Prise en charge des infections ostéo-articulaires

- Qui est concerné ?

Prise en charge des infections ostéo-articulaires

- Qui est concerné ?
 - Référent en antibiothérapie
 - Bactériologiste
 - Chirurgien orthopédique
 - Anesthésiste
 - Radiologue
 - Médecin nucléaire
 - Rhumatologue
 - Rééducateur
 - Pharmacien
 - Hygiéniste
 - Pharmacologue,

CAS CLINIQUE 1

- M. V. Bernard, 73 ans
- Consulte en Orthopédie pour douleur de hanche droite
- Prothèse de hanche droite posée 8 ans auparavant pour une coxarthrose
- Notion d' « infection » post-opératoire pour laquelle le patient a reçu des antibiotiques (Lesquels? Combien de temps?,.....)

CAS CLINIQUE 1

- Quels pourraient être les arguments cliniques en faveur d'une infection de sa prothèse ??

Présentation clinique de l' infection ostéo-articulaire (IOA) sur prothèse

- Pas de signe clinique franc en cas d'IOA « **chronique** »
 - **Douleur**, le plus souvent à la **mise en charge de l'articulation**
 - Limitation articulaire
 - Asthénie, syndrome dépressif réactionnel à la douleur
 - → pas différent d'un descellement simple
- Si IOA « précoce » ou « tardive hématogène »
 - Fièvre
 - Douleur
 - Ecoulement
 - Aspect inflammatoire

Présentation clinique de l' infection ostéo-articulaire sur prothèse

- Enquête EPICAL 1999

(RICAI 12/2000)

| Signes généraux | 147 sepsis sur PTH ou PTG |
|-----------------|---------------------------|
| Aucun | 77 |
| 1 | 43 |
| 2 ou plus | 27 |
| | |
| Fièvre | 58 |
| Asthénie | 31 |
| Perte de poids | 8 |
| Autres | 2 |

Présentation clinique de l' infection ostéo-articulaire sur prothèse

- Enquête EPICAL 1999

(RICAI 12/2000)

| Signes loco régionaux | 147 sepsis sur PTH ou PTG |
|------------------------------|----------------------------------|
| Aucun | 1 |
| 1 | 13 |
| 2 ou plus | 133 |

Présentation clinique de l' infection ostéo-articulaire sur prothèse

- Enquête EPICAL 1999
(RICAI 12/2000)

| Signes loco régionaux | 147 sepsis sur PTH ou PTG |
|------------------------------|---------------------------|
| Douleur | 131 |
| Gêne fonctionnelle | 104 |
| Diminution amplitude | 79 |
| Chaleur | 58 |
| Rougeur | 54 |
| Empâtement péri cicatriciel | 47 |
| Ecoulement cicatrice/fistule | 34 |
| Abcès | 12 |
| Nécrose cicatrice | 4 |
| Désunion | 3 |
| Autre | 6 |

Présentation clinique de l' infection ostéo-articulaire sur prothèse

- Enquête EPICAL 1999

(RICAI 12/2000)

| S. d'inf. à distance | 147 sepsis sur PTH ou PTG |
|----------------------|---------------------------|
| Aucun | 128 |
| 1 localisation | 19 |
| > 1 localisation | 0 |
| Cutané | 11 |
| Urinaire | 3 |
| Broncho pulm | 2 |
| Digestif | 1 |
| ORL | 1 |
| dentaire | 1 |

CAS CLINIQUE 1

- La radiographie standard montre un descellement prothétique.
- Comment avancer sur le diagnostic ???

BILAN SANGUIN

- Globules blancs, VS (1)

| | Ostéomyélite | Moyenne |
|-------------------------------|--------------|----------------|
| GB > 12-15000/mm ³ | 14-34% | 13100 +/- 6400 |
| VS > 20 m | 80-90% | 45-61 |

Manque de spécificité et sensibilité de ces 2 marqueurs

Dich, 1975

Morrey and Peterson, 1975

Unkila- Kallio 1994

Faden, 1991

BILAN SANGUIN

- Globules blancs et VS (2)
 - Shih 1987 : VS peut rester élevée plus de 1 an après PTH non compliquée
 - Kocher 2004 : différence arthrite septique de l'enfant et synovite réactionnelle

| | Arthrite septique | Synovite réactionnelle |
|----|------------------------------|-----------------------------------|
| GB | 15 000 +/- 5700 | 9900 +/-3100 |
| VS | 51,6 +/- 23 | 21,3 +/- 12,5 |

BILAN SANGUIN

- **C-Reactive Protein = CRP (1) :**
 - Décroissance plus rapide que la VS après PTH (doit se normaliser en 3 à 4 semaines).
 - Intérêt ++ de la cinétique
 - 44 ostéomyélites bactériennes + (Unkila-Kallio, 1994)
 - CRP > 19 mg/L dans 98 % des patients (moyennes 71 mg/L)
 - VS > 20 mm/h dans 92 % des cas (moyenne 45 mm/h)
 - 63 ostéomyélites (Roine, 1994)
 - CRP > 20 mg/L dans 97 % des patients (moyennes 163 +/- 108)
 - VS > 20 mm/h dans 92 % des cas

BILAN SANGUIN

- CRP (2)
 - 124 infections ostéo-articulaires (52 ostéomyélites, 52 arthrites et 20 ostéo-arthrites) (Timsit, 2004)
 - CRP moyenne 48 +/- 44 mg/L
 - CRP plus élevée dans les arthrites (64 +/-52) que dans les ostéomyélites (35 +/- 31)
 - CRP normale (< 10 mg/L) chez 19 patients (18 %):
 - * 5 arthrites (10 %)
 - * 14 ostéomyélites (24 %)
 - Greidanus 2007 : révision PTH
 - Si sepsis avéré :
 - VS = ss 93%, sp 83 %
 - CRP = ss 91 %, sp 86 %

BILAN SANGUIN

- Procalcitonine
 - Peu d'études (Butbul-Aliev 2005, Martinot 2005)
 - A priori plus d'intérêt pour différencier arthrites non infectieuses et infectieuses
 - Plus sensible dans les ostéomyélites que les arthrites aiguës
 - Manque de sensibilité peut être compensé par un couplage à la CRP ?

RADIOLOGIE

- La radiologie standard:
 - Recherche de signes d'infection :
 - Peu spécifiques :
 - Liseré péri prothétique = Résorption osseuse (autour du matériel ++)
 - Descellement
 - Ossification
 - Plus spécifiques :
 - Appositions périostées
 - Géodes
 - Ou association de signes
 - → assez souvent inexistants ou tardifs

PTH normale

Prothèse totale de hanche (PTH)

2 mois après la mise en place



PTH infectée

5 mois après la mise en place



Géodes osseuses

Prothèse totale de genou (PTG) infectée

Appositions périostées

Appositions périostées

Lyse osseuse avec
descellement de prothèse



SCANNER / IRM

- Souvent artéfactés par le matériel présent
- Ne font pas (ou mal) le diagnostic d'ostéite (moins bonne sensibilité que la scintigraphie en phase précoce)
- Aide au bilan anatomique pré-opératoire (Séquestres ? Abscès ?)

SCINTIGRAPHIE(S)

- Différentes techniques :
 - Scintigraphie osseuse en 3 temps au MDP-Tc 99
 - Scintigraphie au gallium= NON (R^{*+++} , Spé = non)
 - Scintigraphie aux polynucléaires autologues marqués
 - Scintigraphie aux anticorps antipolynucléaires
 - Scintigraphie aux colloïdes
 - TEP-TDM au 18-Fluorodeoxyglucose
 - TEP-TDM au PN-FDG, Gallium 68, autres...

Scintigraphie osseuse standard

- Examen de base, de débrouillage
 - Principe : diphosphonates marqués au technetium : fixation %
/ Flux sanguin et Activité ostéoblastique
 - Importance: temps vasculaire et tissulaire, qualité des acquisitions (prétemps)
 - Résultats : Sensibilité : 90 à 100 %, spécificité variable de 40 à 90 % (pb matériel)
 - **NORMALE : EXCLU LE DIAGNOSTIC**
- VPN = 95 %**

Polynucléaires marqués

- Principe : marquage *in vitro* des PN du patient
- Modalités : 60 à 100 cc de sang, sédimentation, centrifugations, marquage, viabilité, réinjection
- 3 heures de manipulation, hotte à flux, radiopharmacien, risque hématologique
- Marquage HMPAO-Tc, Images 30 min, H3, H24
- Positif : hyperfixation stable ou qui augmente
- Pb fixation de la moelle rouge : importance de la scintigraphie médullaire même si pas de matériel

Polynucléaires marqués

| Auteur | N | PN seuls | | PN + colloïdes | |
|-----------|------|----------|-------|----------------|-------|
| | | Sens | Spé | Sens | Spé |
| Palestro | 72 H | 87 % | 94 % | 100 % | 97 % |
| Devillers | 94 | 97 % | 89 % | | |
| Copping | 30 | 93 % | 100 % | | |
| Palestro | 28 G | 67 % | 78 % | 86 % | 100 % |

• NB : études rétrospectives, preuve infection variables

Anticorps anti-polynucléaires

- -Principe :
- Fragment AC monoclonal : Fab' anti NCA 90, d'origine murine, ne se fixe pas sur PN circulant (5%), se fixe *in situ* / Ag membranaire PN activé. Petite taille. Pas d'HAMA
- -Modalités : préparation en 5 min, marquage au Tc 99, injection de 15 à 25 mCi, Images planaires à H4, H24.
- -Problème de fixation / moelle rouge : importance de la scintigraphie médullaire

Anticorps anti-polynucléaires

| <i>Auteur</i> | <i>N</i> | <i>Sensibilité</i> | <i>Spécificité</i> |
|---------------|----------|--------------------|--------------------|
| Ivaneevic | 30 | 100 % | 58 % |
| Klett | 28 | 86 % | 79 % |
| Jimenez | 29 | 100 % | 96 % |
| Garcia | 117 | 80 % | 89 % |
| Iyengar | 38 | 90,9 % | 81,48 % |

Traceurs de l'infection en TEP

18 FDG : T1/2 F18 = 108 min = inflammation

- Fixation PN, monocytes, lymphocytes activés
- Par augmentation transporteurs GLUT1 et GLUT3
- Et par surproduction d'enzymes glycolytiques

- Fixation inversement // taux de glycémie
- Fixation favorisée / facteurs chimiotactiques

- Augmente durant 60 min post injection puis stable

18 FDG et Ostéomyélite chronique

Méta-analyse de 23 études

| | TEP | MDP | PN | MDP+PN | IRM |
|-------------|------------------|------------|-----------|---------------|------------|
| Sens | <u>96</u> | 82 | 61 | 78 | 84 |
| Spé | <u>91</u> | 25 | 77 | 84 | 60 |

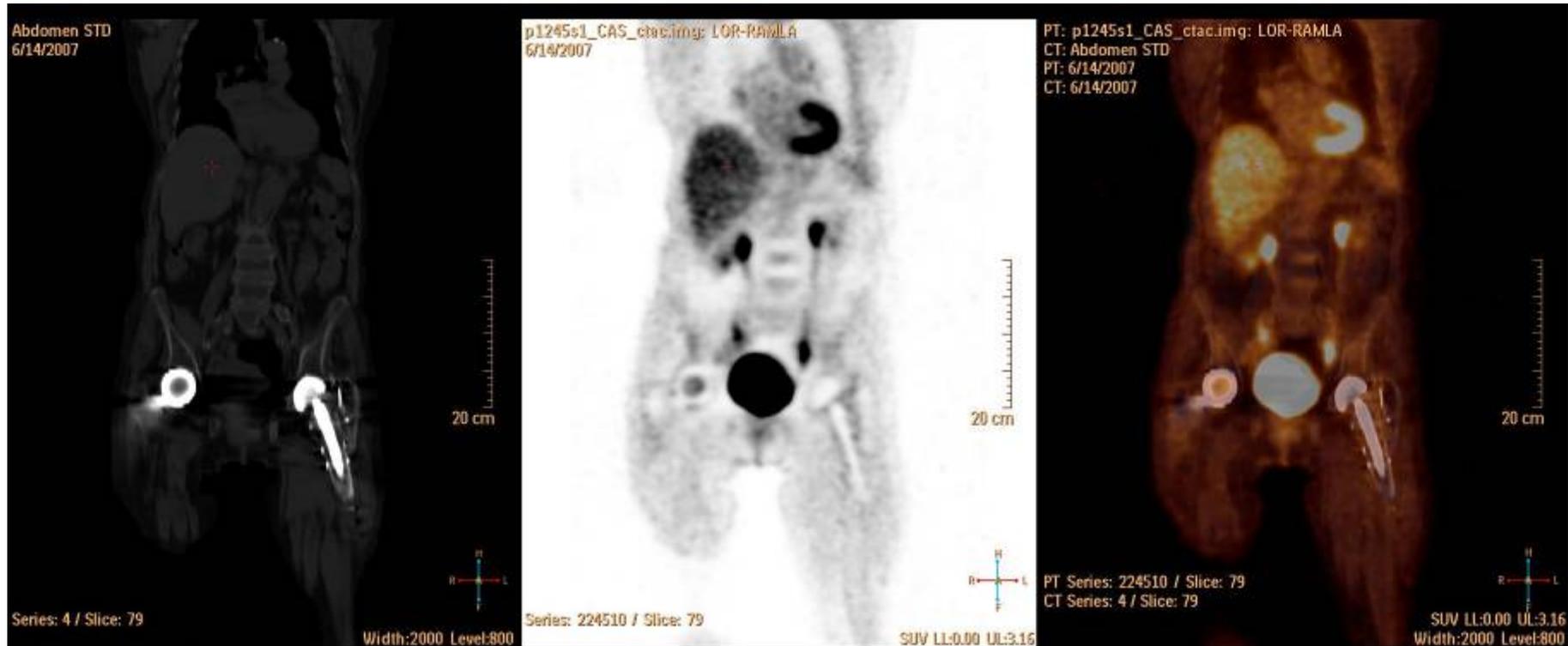
(Termaat MF, J Bone Joint Surg Am, 2005)

18 FDG et Ostéomyélite chronique

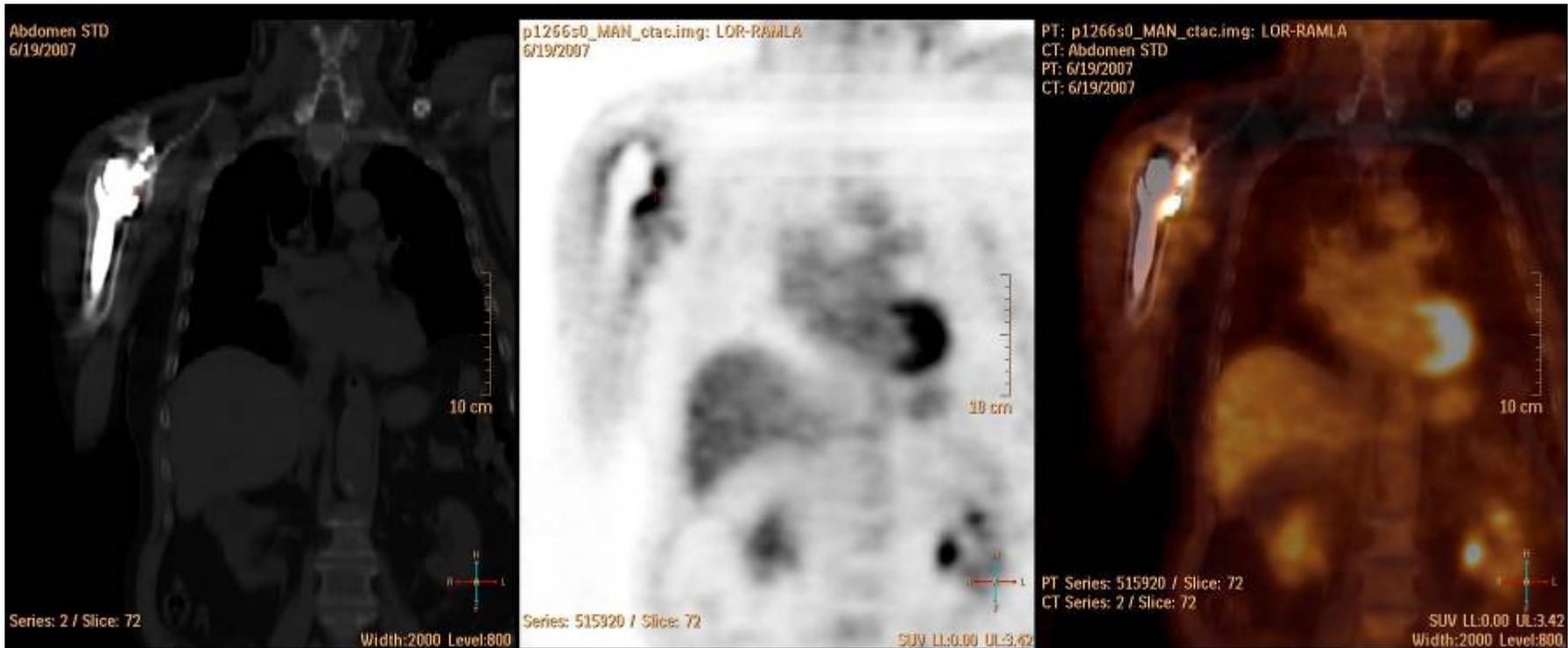
| Type N = | Total 273 | OM 103 | Axial 47 | Peri 63 | Prot 109 | PTH 45 | PTG 64 |
|-------------|--------------|-----------|-------------|------------|-------------|-----------|-----------|
| SENS | 97,5 % | 98,1 % | 100 % | 97 % | 94,1 % | 92,9 % | 95 % |
| SPE | 86,3 % | 94,1 % | 92,3 % | 93,3 % | 80 % | 90,3 % | 72,7 % |

Méta-analyse de 7 études
Crymes WB, JNM technol, 2004, 32, 12-15

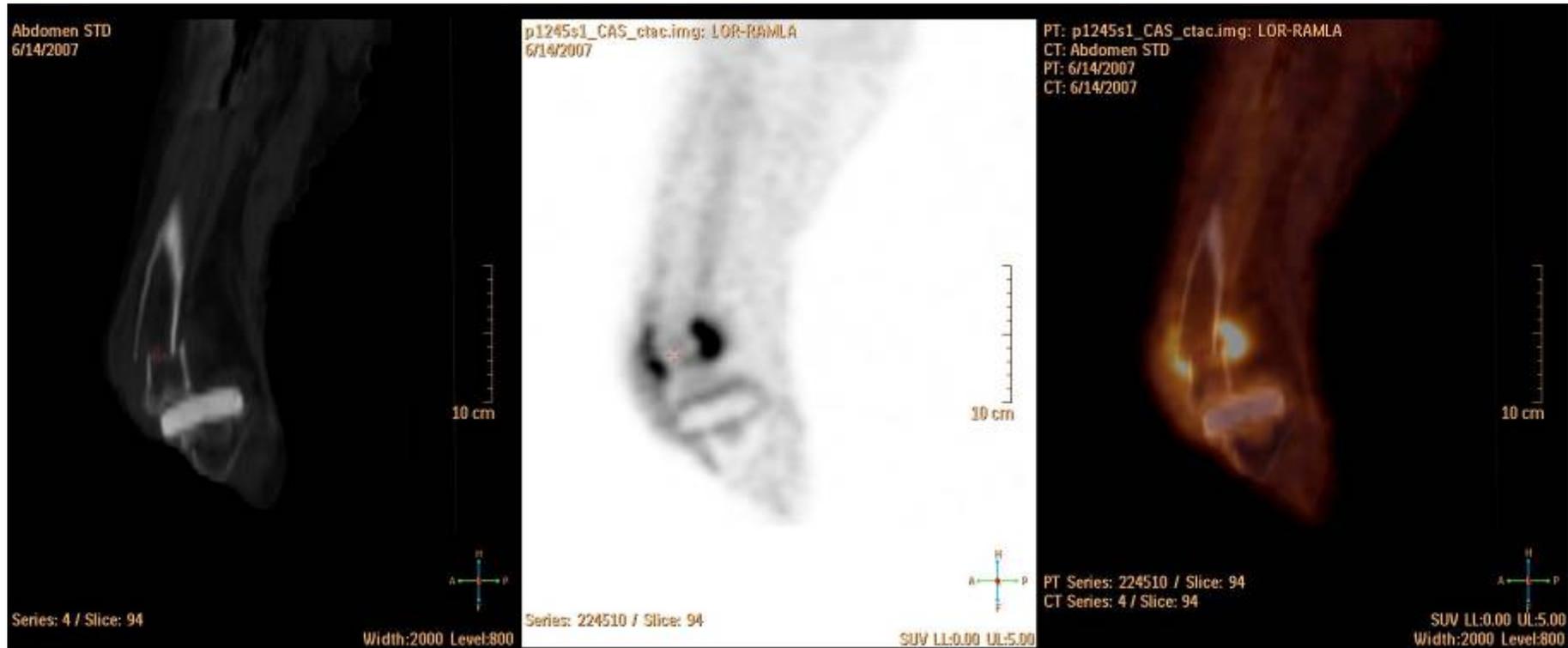
Aspect normal prothèse



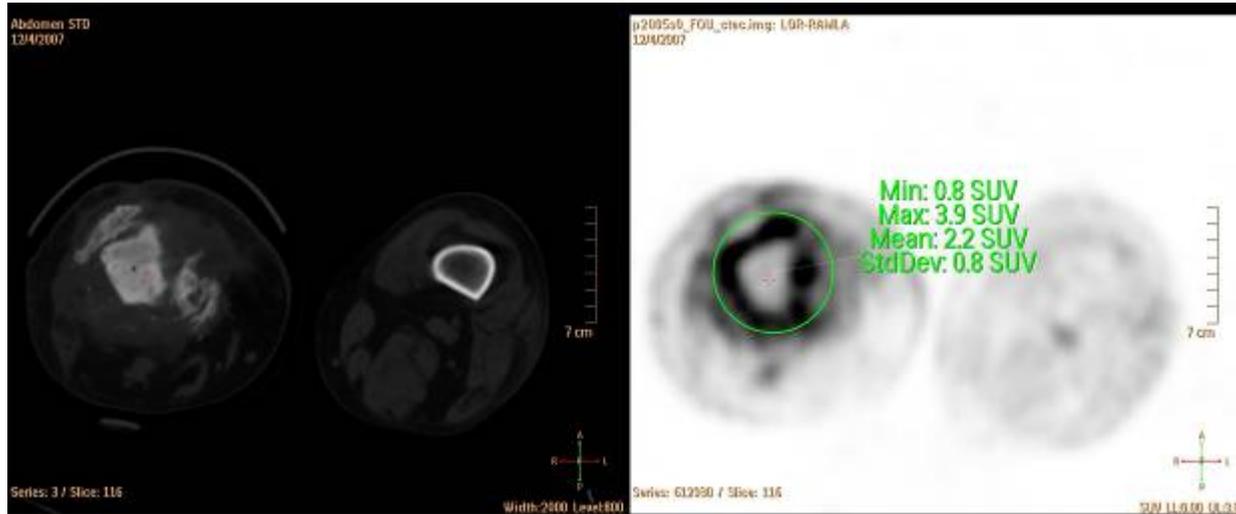
Exemple Infection prothèse



Prothèse : sepsis ?



TEP-FDG Infection sur PTG



Des stratégies ?

- OM aiguë : MDP-Tc
 - si positif => diagnostic +,
 - si - = exclu le diagnostic de sepsis.
- OM chronique: MDP-Tc
 - si - =>exclu le diagnostic,
- si + => Que choisir ?
 - Si axial = TEP-TDM au FDG
 - Si périphérique= PN ou AC anti PN ± colloïdes, voire TEP-TDM selon contexte

PONCTION

- Ne se discute pas pour la prise en charge des IO sans matériel : arthrite, spondylodiscite, ... à la recherche du microorganisme
- Pour les IO sur prothèse peut permettre :
 - D'affirmer le diagnostic
 - De guider l'antibiothérapie en post-opératoire immédiat

PONCTION

- Mais
 - De toute façon il y aura un geste chirurgical
 - Que faire si ponction - ?
 - Adéquation microorganisme de la ponction et microorganismes per opératoire ?

PONCTION

- Intérêt du compte des GB dans la ponction : bon marqueur prédictif d'infection quand élevé avec un fort % de PNN
- Pb : seuil de significativité ?
 - Trampuz 2004 : 1700
 - Mason 2003 : 2500
 - Craig 2007 : 3000
 - Ferroni 2007: 5104
 - Li 2007 : 50 000

A Marseille et à Nîmes:

Plus de compte de PNN fait, rendu à partir de la coloration de gram:

Absence PNN, Présence PNN (rares, quelques, nombreux, très nombreux)

PONCTION

- Exemple : Craig – J of Arthroplasty 2007

| | sensibilité | spécificité | VPP | VPN |
|-----------|-------------|-------------|-------|-------|
| VS | 90,2% | 66% | 67,3% | 89,7% |
| CRP | 95,1% | 75,5% | 75% | 84% |
| GB Is | 100% | 98,1% | 98,1% | 98,9% |
| %PNN | 97,6% | 84,9% | 83,3% | 90,4% |
| Culture + | 80% | 93,3% | 94,1% | 88,2% |

VS > 30, CRP > 10, GB Is > 3000
%PNN > 65

CAS CLINIQUE 1

- Vous arrivez au diagnostic de sepsis sur prothèse de hanche !
- Quelle prise en charge par la suite ?

CHIRURGIE

- 2 principes de la prise en charge de la prothèse septique chronique:
 - Chirurgie en 2 temps
 - Chirurgie en 1 temps
- 2 écoles:
 - Dépose / repose en 1 temps :
 - Meilleur résultat fonctionnel
 - Moindre coût
 - Résultats 57 à 90% selon les études
 - Dépose/repose en 2 temps + espaceur (imprégné aux antibiotiques)
 - Réimplantation parfois difficile
 - Augmente les coûts
 - Résultats fonctionnels – bons
 - Résultats cliniques 93-100%

CHIRURGIE EN 2 TEMPS

- 2 temps = 2 méthodes
 - 2 temps long:
 - Dépose
 - ATBttt 6 à 12 semaines
 - Arrêt des ATB au moins 15j
 - Ponction
 - Reprise avec prélèvements et remise en place du 1er ttt ATB
 - Arrêt ATB si cultures négatives
 - Si ponction intermédiaire + : relavage + changement de spacer ou décision d'arthrodèse
 - 2 temps court:
 - Dépose
 - Reprise à 4 semaines sous ATB

CHIRURGIE

- **Grand débat** mais a priori 2 temps indispensables quand
 - Microorganisme inconnu
 - Microorganisme multi résistant
 - Flore polymicrobienne
 - Déjà reprise chirurgicale
 - Perte de substrat nécessitant une allogreffe

CHIRURGIE

- Pour les infections précoces ou « semi-précoces »
 - Infection précoce < 21 j
 - Synovectomie + ATB
 - Infection semi précoce 21 à 45 j (genou +++)
 - Synovectomie +/- chgt insert + ATB

CHIRURGIE DE DERNIER RECOURS

- Arthrodèse si
 - Destruction de l'appareil extenseur
 - Raideur fixée
 - Echet infectieux
 - Alternative à l'amputation
- Alternative à l'arthrodèse prothèse raide

CHIRURGIE

- **Peu d'étude randomisée**

- Fisman CID 2001

- Qualité de vie : 1 temps > 2 temps
 - Risque de rechute : plus important quand 1 temps
 - Proposition : 1 temps si
 - Personne âgée
 - Infection à Streptocoque ou Staphylocoque
 - Prothèse non descellée

- Autres études sur FDR d'échec du 1 temps : infection chronique (Tattevin CIS 1999, Marculecu CID 2006)

- → Le chirurgien seul a la décision

DOCUMENTATION MICROBIOLOGIQUE

- Clé de la prise en charge thérapeutique
- Type de prélèvements:
 - Compresses = Pas conseillé
 - Écouvillons prélevés au niveau d'une fistule = Pas conseillé mais possible
 - Liquides de ponction
 - Comprenant notamment une inoculation du liquide directement dans des flacons d'hémocultures aérobies et anaérobies au chevet du patient!
 - Biopsies
 - Prothèse = Possible mais pas pratique
 - Volumineux, risque de contamination lors de la manipulation
 - Prélèvements idéalement per-opératoires
 - Ponction sous scanner = parfois prélèvement insuffisant

DOCUMENTATION MICROBIOLOGIQUE

- Prélèvements à distance d'une antibiothérapie et sans antibioprophylaxie
- Nombre de prélèvements ?
 - Au **minimum 3 prélèvements, idéal 5**
 - Pour les fistules, au minimum 3 prélèvements à 2 jours d'intervalle
- Transport rapide au laboratoire

Problème des anaérobies :

Intérêt de l'inoculation directe des flacons anaérobies au chevet du patient +++

Sinon possibilité d'utiliser des milieux de transport:

Portagerm (bioMérieux), TGV anaérobie (Sanofi-Pasteur), Port A Cul (Becton Dickinson)....

DOCUMENTATION MICROBIOLOGIQUE

- Techniques classiques =
- Coloration de Gram: Recherche de bactéries et de PNN
- Incubation des flacons d'hémocultures à 37°C pendant 5 jours minimum
- Culture sur milieux gélosés (après broyage stérile de la biopsie)
 - Gélose chocolat incubée à 37°C sous 5% de CO₂
 - Gélose au sang incubée à 37°C sous 5% de CO₂
 - Gélose au sang pré-incubée en anaérobiose puis incubée en anaérobiose à 37°C, travail sous hôte anaérobiose
 - Durée de l'incubation: Minimum 5 jours, idéal 10 jours
- Recherche de l'activité antibiotique du prélèvement

- Pré-traitement possible des prélèvements par des techniques de lyse:

Intérêt pour certaines bactéries en position intra-cellulaire

Par choc thermique: Alternance azote liquide / 37°C

Par ultra-sons : Sonication

- Mycobactéries, en général si culture classique stérile et/ou suspicion

- Culture cellulaire??

Technique de microculture cellulaire

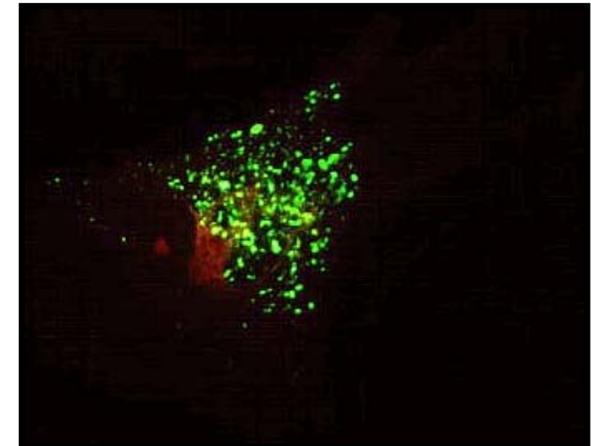
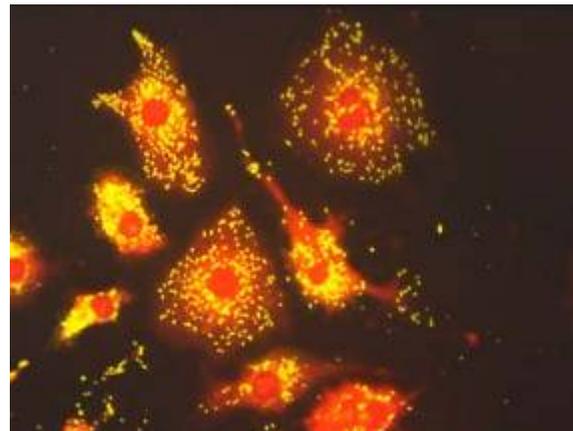
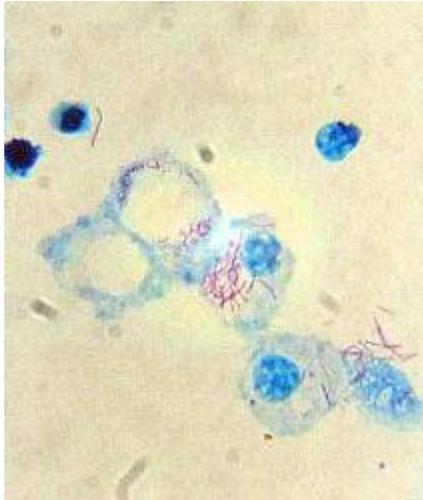
Support de culture: Fibroblastes humains par exemple

Détection de croissance et identification des bactéries

Coloration de Gimenez

Immunofluorescence (IFI)

PCR ciblant l'ARN 16S r



Pas réalisé en routine

Gouriet F, Fenollar F, Patrice JY, Drancourt M, Raoult D. Use of shell-vial cell culture assay for isolation of bacteria from clinical specimens: 13 years of experience. J Clin Microbiol. 2005;43:4993-5002.

Interprétation des résultats

- **Bactéries contaminants possibles, les plus fréquentes =
Microorganismes cutanées et de l'environnement**

Staphylococoques coagulase négative (*Staphylococcus epidermidis*)

Propionibacterium acnes

Corynébactéries

Bacillus...

- **Aide à l'interprétation=**

Coloration de Gram= Présence de bactéries?

Nombres de colonies sur les géloses?

Vérification que les colonies se situent bien sur les stries d'inoculation

Délai de la culture

Avoir plusieurs prélèvements positifs avec la même bactérie

1 positif sur 3: Contamination

2 ou 3 positifs sur 3: Infection certaine

Épidémiologie des infections sur prothèse

| Microorganismes | % |
|-------------------------------------|-------|
| Staphylococoques coagulase négative | 20-25 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 20-25 |
| Polymicrobien | 14-19 |
| Bacilles Gram négatifs | 8-11 |
| Streptocoques | 8-10 |
| Anaérobies | 6-10 |
| Entérocoques | 3 |
| Autres | 10 |

Widmer A. New developments in diagnosis and treatment of infection in orthopedic implants. Clin Infect Dis. 2001 Sep 1;33 Suppl 2:S94-106. Review.

Épidémiologie des infections sur prothèse

Catégories d'infection

Microorganismes

Précoce

Staphylococcus aureus,
Staphylococoques coagulase négative

Chronique tardive

Staphylococoques coagulase négative,
Propionibacterium species, anaérobies
S. aureus

Hématogène

Streptocoques, *S. aureus*,
Bacilles Gram négatifs

Widmer A. New developments in diagnosis and treatment of infection in orthopedic implants.
Clin Infect Dis. 2001 Sep 1;33 Suppl 2:S94-106. Review.

Biologie moléculaire

En cas de culture négative ou en cas de doute lorsqu'une bactérie supposée contaminant a été isolée en culture (notamment dans les flacons d'hémocultures)

1. PCR universelle ou à large spectre

PCR ciblant la séquence codant pour **l'ARN 16S ribosomique** couplé **au séquençage**

Utilisation d'amorces universelles choisies sur des régions conservées du gène mais encadrant des régions polymorphes, permettant une différenciation des espèces

Si 1 bactérie est présente dans le prélèvement, son ADN est amplifié puis séquencé

Séquences obtenues sont envoyé à GenBank, comparées aux séquences de souches de références = Identification de l'espèce bactérienne présente dans le prélèvement (Résultat en 2 jours)

2. PCR spécifique

PCR en temps réel ciblant des gènes spécifiques de microorganismes avec identification par sonde (Résultat en 2 heures)

Biologie moléculaire

Intérêts

PCR ARN 16S r =

Pouvoir de détecter potentiellement toutes les bactéries

Identification de nouvelles bactéries

Patient ayant déjà reçu des antibiotiques

Bactéries fastidieuses (*Finnegoldia magna*, *Tropheryma whipplei*, *Granulicatella*)

Mise en évidence de prélèvements polymicrobiens

PCR temps réel spécifique = Plus sensible p/p à la PCR ARN 16S r et plus rapide

Limites

Risques de contamination et de faux-positifs

Pas de données sur la sensibilité aux antibiotiques

Coût encore relativement élevé

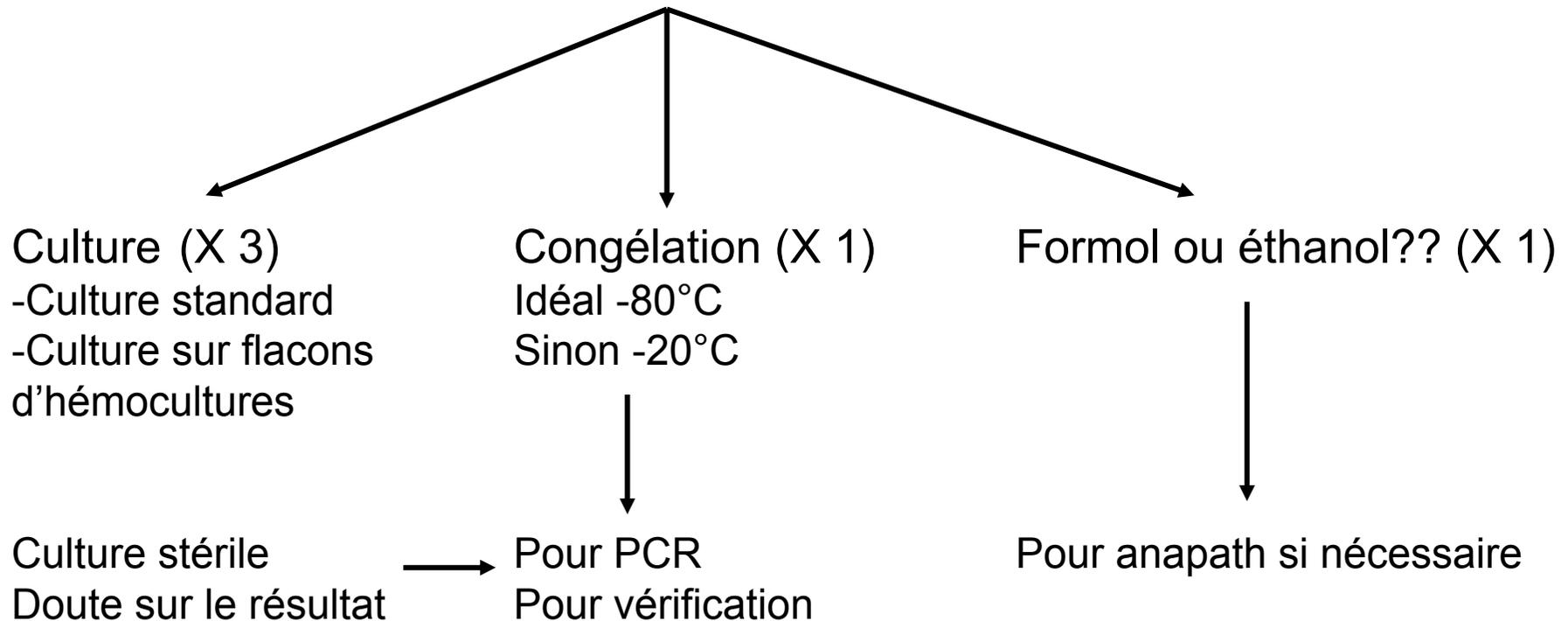
Pas réalisé en routine dans la plupart des laboratoires

Place de l'examen histopathologique

- Idéalement prélèvement dans du formol ou de l'éthanol
- Intérêt si forte suspicion d'infection
 - Pas de microorganisme identifié en culture
 - Microorganismes atypiques : BK

Combinaison Microbiologie et Histopathologie: Aide pour le diagnostic ++

Gestion « idéale » des prélèvements ostéo-articulaires



ANTIBIOTHERAPIE

Infection de prothèse : problématique car

- Microorganismes particuliers (MRSA)
- Contexte particulier: âge ++
- Site particulier:
 - Os =
 - **Diffusion** ? Pas de donnée *in vivo*
 - Mutants ?
 - Association d'antibiotiques ?
 - Dosages ?
- Chirurgie particulière: présence de **matériel**...
- **Traitement long** : nécessité d'une bonne tolérance

ANTIBIOTHERAPIE

- Diffusion Forte
 - FQ systémiques
 - Lincosamides
 - Cyclines
 - Association pour
 - Rifampicine
 - Fosfomycine
 - Ac. fusidique
- Diffusion moyenne
 - Péni G, Aminopénicillines, cloxacilline, uréidopénicilline
 - C1G : céfalotine, céfazoline
 - C2G : céfamandole céfuroxime
 - C3G : ceftazidime, ceftriaxone
 - Imipénème
 - Vancomycine (inf. continue.),
 - Tétracycline,
 - Cotrimoxazole, phénicolés

Diffusion Faible : Aminosides, Inh. β -Lactamine.

ANTIBIOTHERAPIE

- Association ?
- Oui surtout si
 - Staphylocoque ou *Pseudomonas/ Enterobacter*
 - Inoculum fort
 - Utilisation de
 - Rifampicine
 - Fluoroquinolones
 - Fosfomycine
 - Acide fusidique

ANTIBIOTHERAPIE

- Posologie :

Forte +++

| | Biodisponibilité orale (%) | Diffusion tissulaire (%) | Voie |
|---------------|-----------------------------------|---------------------------------|-------------|
| Blactamines | 10-50 | 30 | IV |
| Quinolones | 50-100 | 80 | PO |
| Glycopeptide | 0 | 30 | IV |
| Rifampicine | 80 | 90 | PO |
| Cotrimoxazole | 80 | 80 | PO |
| Aminosides | 0 | 0-10 | IV |
| Clindamycine | 70-80 ? | 80 | PO |

Traitement antibiotique des infections à staphylocoques

- Association obligatoire
 - Staphylocoques méthi^S
 1. Rifampicine (600 mg x 2/j) + Ofloxacine (200 mg x 3/j)
 2. En fonction de l'antibiogramme
- Si ofloxacine résistant:
- Rifampicine + Acide fusidique (500 mg x 3/j)
- Si rifampicine résistant:
- Cotrimoxazole (Forte posologie ! tolérance)

Traitement antibiotique des infections à staphylocoques

- Staph méthi^R
 - Glycopeptide + AB / abgramme (rifampicine + + +)
 - Vancomycine
 - perfusion IV continue à la seringue automatique + + +
 - » 15 mg/kg en 1 heure puis 30 mg/kg/jour à la seringue automatique
 - perfusion IV discontinue
 - » 15 mg/kg en 1 heure toutes les 12 heures
 - Teicoplanine
 - » 6 mg/kg en 30 min toutes les 12h # 4 jours puis 6 mg/kg/j
 - Monitoring + + +
 - Place des nouveaux anti-CGP ?

Traitement antibiotique des infections à entérocoques et streptocoques

- Amoxicilline + rifampicine
100 à 150 mg/kg en 3 perf IV/24h + 10 mg/kg en 2 prises/24h
- Clindamycine (1,8 à 2,4 g / j *per os*)
- Glycopeptide + rifampicine
- Lévofoxacine + rifampicine ?
- Sepsis sévère = amoxicilline ou glycopeptide + gentamicine

Traitement antibiotique des infections à entérobactéries

- Association obligatoire au début du traitement
- Antibiogramme + + +
- C3G + fluoroquinolone
 - Choix en fonction du microorganisme
 - Posologie pouvant être ↗ en fonction du microorganisme
- Pour une entérobactérie classique (*E. coli*, *Proteus* sp, *Klebsiella* sp), par exemple:
- Ceftriaxone (2 g/j IM/IV) + Ciprofloxacine (500 mg x 3 per os) pendant 3 semaines puis ciprofloxacine seule
- Sepsis sévère = C3G + aminoside

Traitement antibiotique des infections à *Pseudomonas aeruginosa*

- Association obligatoire au début du traitement
- Intraveineux systématique au début
- Adaptation à l'antibiogramme ++
- Si possible
- Ceftazidime IV (1,5 g X 2/j) + ciprofloxacin +/- aminosides IV pendant 3 semaines
- Puis ceftazidime + ciprofloxacin pendant 6 semaines
- Puis ciprofloxacin seule

Traitement antibiotique des infections à anaérobies

- Bêta-lactamines anti-anaérobies
- Imidazolés (Métronidazole, 1,5 g/j *per os*)
- Rifampicine
- ...

ANTIBIOTHERAPIE

- Srengel – Lancet Infectious Diseases 2001
- Méta-analyse
- Taux de succès clinique global à 1 an : 78,6%
- Etudes avec la rifampicine (staphylocoque)
 - Echec en monothérapie
 - Taux de succès entre 70 et 100% en bithérapie
- Etudes avec la ticarcilline (Pyocyanique)
 - Non contributives (biais d'inclusion ++)
- Etudes avec les fluoroquinolones
 - Pas d'intérêt des formes IV / PO
 - Ofloxacin = ciprofloxacine
 - Ciprofloxacine 750 mg x 2/j
- Autres ATB : trop de disparité

ANTIBIOTHERAPIE

- Modalités de perfusion des ATB IV : intérêt ++ de la perfusion continue, notamment pour vancomycine et β lactamines
- Plusieurs études : efficacité+++
- Os = tissu peu perméable
 - taux sérique constant élevé = diffusion
 - taux constant > 8xCMI
- Économique
- Meilleure qualité de vie (traitement ambulatoire)

CAS CLINIQUE 1

- Quelle est la suite de la prise en charge ?
 - Durée de l'antibiothérapie ?
 - Date de la repose de prothèse ?
 - Critères de « guérison » ?
 - Surveillance ?

SUIVI DE LA PRISE EN CHARGE

- Antibiothérapie totale
 - 6 semaines à 1 an, pas de consensus
 - **Pas d'obligation d'un traitement IV long initial**
 - **Forte posologie ++**
- Si 2 temps : repose de la prothèse entre 6 semaines et 3 mois (après : risques de rétraction ligamentaire ++)
 - Fenêtre antibiotique ou non selon les protocoles d'établissement

SUIVI DE LA PRISE EN CHARGE

- Critères de « guérison »
 - Clinique si signes généraux ou locorégionaux initiaux
 - Normalisation de la CRP
 - Intérêt du contrôle scintigraphique ???
 - Au cours du traitement, suivi tolérance au TRT ATB: Bilan hépatique, bilan rénal, kaliémie selon les ATB prescrits ainsi que dosage si vancomycine, teicoplanine, aminosides.....
- Suivi : clinique et biologique au moins 2 ans après l'arrêt des antibiotiques

Ostéo-arthrite chez le jeune enfant

CAS CLINIQUE 2

- Anna, nourrisson de 10 mois sans antécédent particulier
- Début avril 2008 traitée par Célestène® pour une laryngite
- 7 jours plus tard tableau de gastroentérite fébrile (38°6) et depuis 2 jours anomalie au niveau du bras droit : cliniquement coude droit gonflé et chaud
- Radiographie standard: Pas d'anomalie significative
- Leucocytose normale et CRP : 103 mg/L
- Ponction du liquide articulaire :
 - Coloration de Gram:
 - Très nombreux polynucléaires neutrophiles, absence de microorganismes
 - Culture sur gélose: Stérile

Question 1

Quelles sont les causes
d'ostéo-arthrite chez le jeune enfant?

Quelles sont les causes d'ostéo-arthrite chez le jeune enfant?

- *Kingella kingae* +++
- *Staphylococcus aureus*++
- Streptocoques groupe A
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Haemophilus influenzae*

Question 2

Quelle est la meilleure approche diagnostique des infections ostéo-articulaires chez le jeune enfant ?

Quelle est la meilleure approche diagnostique des infections ostéo-articulaires chez le jeune enfant ?

- Ponction de liquide articulaire et/ou biopsie : Ensemencement en gélose classique possible mais culture de *K. kingae* très difficile
- Inoculation de liquide de ponction dans des **flacons d'hémocultures** au lit du patient avec 1 délai moyen de culture pour *K. kingae* de 3 jours++
- Si la **culture** est **négative**:
 - Amplification génique par biologie moléculaire:
 - PCR ciblant la séquence de l'ARN 16S ribosomique couplée au séquençage
 - PCR en temps-réel ciblant une séquence spécifique de *K. kingae* et de *S. aureus* avec révélation par hybridation grâce aux sondes spécifiques respectives

Osteomyelitis/Septic Arthritis Caused by *Kingella kingae* Among Day Care Attendees --- Minnesota, 2003
MMWR March 26, 2004 / 53;241-243.

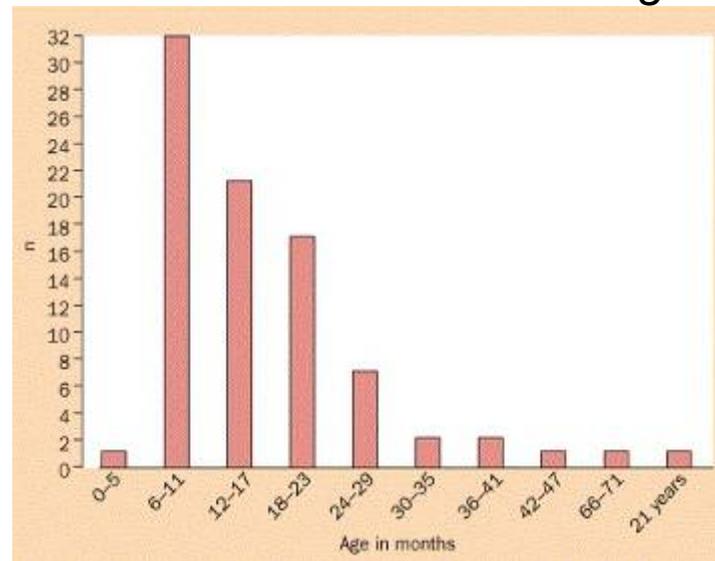
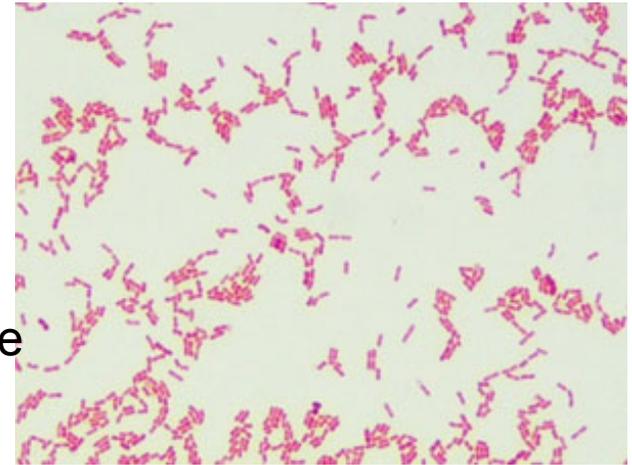
Rosey AL, Abachin E, Quesnes G, Cadilhac C, Pejcin Z, Glorion C, Berche P, Ferroni A. **Development of a broad-range 16S rDNA real-time PCR for the diagnosis of septic arthritis in children.** Journal of Microbiological Methods 2006.

Question 3

Quelle est la pathogénicité de
Kingella kingae ?

Kingella kingae

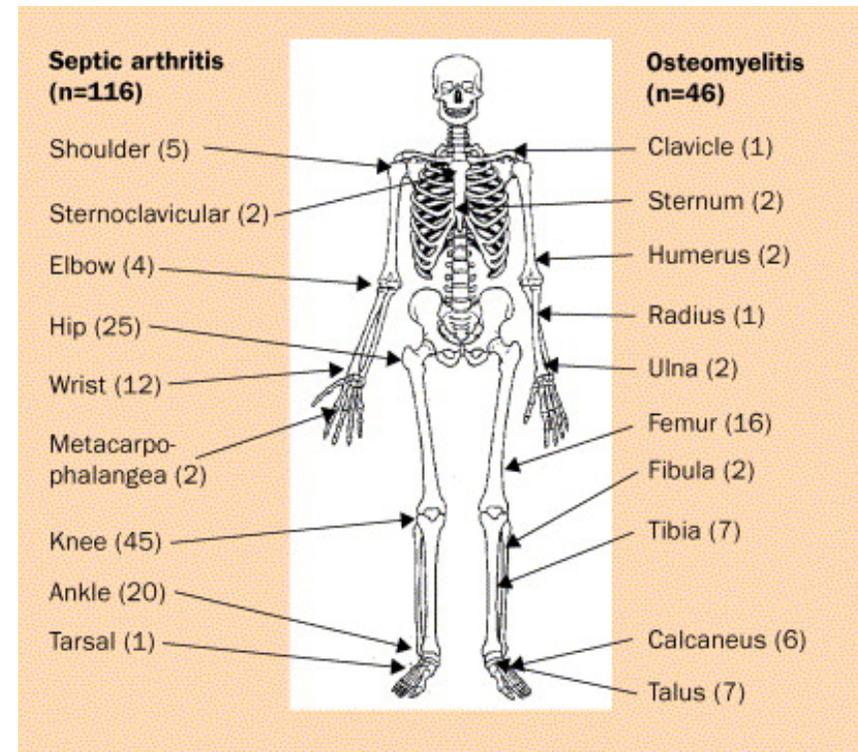
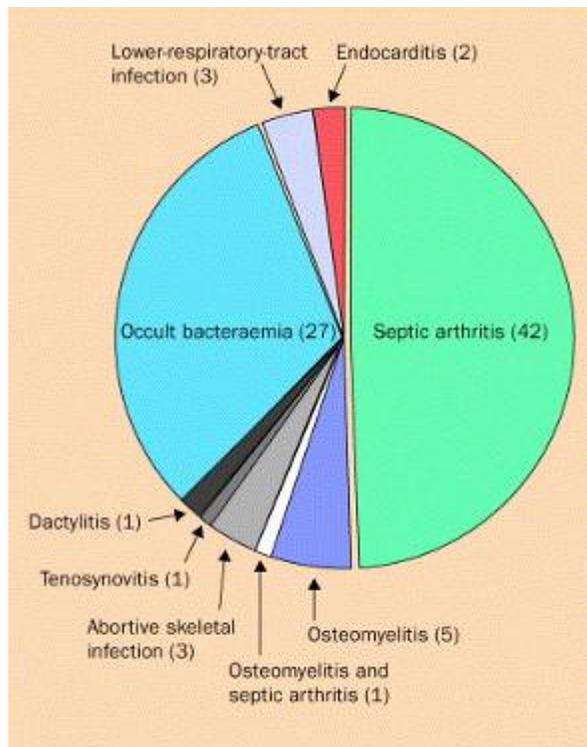
- Bacille gram négatif en paire ou en chaînette courte aux extrémités fuselées.
- **K d'HACEK**
- Bactérie aéro-anaérobie facultative, immobile, non sporulée
- Colonies bêta-hémolytiques
- Oxydase +, catalase –
- Uréase et indole –
- Bactérie commensale de l'oropharynx des enfants âgés de 6 mois à 4 ans
- 90 % des enfants présentant une infection à *K. kingae* ont entre 6 mois à 4 ans:



Kingella kingae: from medical rarity to an emerging paediatric pathogen.
Lancet Infect Dis. 2004 Jun;4(6):358-67.

Kingella kingae

- Infection à *K. kingae* = fréquemment précédée ou associée à des infections respiratoires hautes (lésions de la barrière muqueuse)
 - Description de qq cas de mini-épidémies en crèches
 - Transmission se fait le plus souvent par la salive ou les sécrétions respiratoires
 - Responsable majoritairement de bactériémies et d'infections ostéo-articulaires
- Atteinte des grosses articulations, fièvre pas systématique, pas hyperleucocytose, CRP peu élevée



Outbreak of Osteomyelitis/Septic Arthritis Caused by *Kingella kingae* Among Child Care Center

Attendees. Pediatrics Vol.116 No. 2 August 2005

Brief report : *Kingella kingae* Infections in Children---United States, June 2001—November 2002. MMWR Weekly March 26,2004/ 53(11);244

Question 4

Quelle est la prise en charge thérapeutique des infections ostéo-articulaires chez le jeune enfant ?

Quelle est la prise en charge thérapeutique des infections ostéo-articulaires chez le jeune enfant?

- Pas de recommandations
- Molécules ciblant *S. aureus* et *K. kingae*
- Durée de traitement de 4 à 6 semaines, en général une semaine IV, le reste *per os*
- *K. kingae* bactérie sensible à de nombreux antibiotiques :
 - Amoxicilline, céphalosporines 3^{ème} génération, cotrimoxazole
 - fluoroquinolones
 - Production de β lactamase exceptionnelle
 - Résistance naturelle à la Clindamycine
- Infection à *K. kingae* avec antibiotiques = pronostic très favorable

- Merci au Dr Laurent COLOMBIER
- Service de Médecine Nucléaire
- CHU Caremeau – NIMES
- Pour le topo sur la scintigraphie et les images

QCM

Parmi les antibiotiques suivants lesquels peuvent être conseillés dans une infection ostéo-articulaire à *Staphylococcus aureus* :

- A. Ceftriaxone
- B. Rifampicine
- C. Ofloxacine
- D. Oxacilline
- E. Cotrimoxazole

Parmi les antibiotiques suivant lesquels ont une forte diffusion osseuse :

- A. Rifampicine
- B. Ceftriaxone
- C. Fluoroquinolones
- D. Amoxicilline
- E. Acide fusidique

Quels sont les deux microorganismes les plus fréquemment retrouvés dans les infections ostéo-articulaires chez l'enfant de moins de deux ans :

- A. *Streptococcus pneumoniae*
- B. *Haemophilus influenzae*
- C. *Escherichia coli*
- D. *Staphylococcus aureus*
- E. *Kingella kingae*

Les antibiotiques suivants peuvent être utilisés dans les infections ostéo-articulaires à entérocoques :

- A. Amoxicilline
- B. Ceftriaxone
- C. Ceftazidime
- D. Rifampicine
- E. Ofloxacine

Les infections ostéo-articulaires à *Pseudomonas aeruginosa* :

- A. Peuvent être traitées en monothérapie
- B. Peuvent être traitées *per os*
- C. Peuvent être traitées par de la ceftriaxone
- D. Peuvent être traitées par de la colistine
- E. Peuvent être traitées par de la ciprofloxacine

Le diagnostic par biologie moléculaire des infections ostéo-articulaires :

- A. Repose sur l'amplification de la séquence de l'ADN 16S ribosomique
- B. Montre que *Kingella kingae* est une causes majeures d'infections ostéo-articulaires chez le jeune enfant
- C. Ne permet pas de faire le diagnostic d'infection polymicrobienne
- D. N'est d'aucun apport chez les patients ayant reçus préalablement des antibiotiques
- E. A permis de montrer que *Tropheryma whipplei*, l'agent de la maladie de Whipple, était responsable d'infection ostéo-articulaire en l'absence d'atteinte digestive

Les patients atteints d'une infection ostéo-articulaire chronique sur prothèse de hanche présentent le plus souvent :

- A. Une douleur à la mise en charge de l'articulation et de la fièvre
- B. Une douleur isolée à la mise en charge de l'articulation
- C. Une articulation d'aspect inflammatoire
- D. Une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles
- E. Une numération sanguine avec un nombre de leucocytes dans les normes

Concernant l'infection sur prothèse, quelles sont les réponses exactes ?

- A. La scintigraphie aux polynucléaires marqués est l'examen de référence
- B. Une CRP > à 10 mg associée à une articulation douloureuse suffit à poser le diagnostic
- C. La ponction aspiration de hanche est indispensable à la prise en charge
- D. La dépose de prothèse est un geste indispensable à la guérison
- E. La radiographie classique n'a aucun intérêt

Concernant le traitement des infections sur prothèses, quelles ont les réponses exactes ?

- A. Une bithérapie antibiotique est indispensable
- B. Un traitement intraveineux d'au moins 15 jours est indispensable
- C. Le meilleur marqueur de guérison est la normalisation de la CRP
- D. Le meilleur marqueur de guérison est la normalisation de la scintigraphie aux Polynucléaires marqués
- E. Le choix du traitement dépend de l'état général du patient et des comorbidités

Quels sont les arguments en faveur d'une intervention chirurgicale en 2 temps ?

- A. Présence d'un *Staphylococcus aureus*
- B. Infection précoce sur prothèse
- C. Infection récidivante sur prothèse
- D. Présence d'une bactérie multi résistante
- E. Infection à microorganisme non identifié