

Antibiothérapie suppressive



DIU Infections Ostéo-Articulaires

Dr S. Nguyen

Service de maladies infectieuses, CH
Tourcoing, CRIOAC Nord Ouest

23 Janvier 2015



Généralités

- Cette présentation portera sur les prothèses articulaires infectées
- France:
 - **Infection sur prothèse articulaires (IPA):**
 - En 2012: ont été posées 135 365 PTH et 85 569 PTG
 - 2000 à 2500 cas d'IPA/an
 - Taux d' infections per-opératoires profondes: <1% après PTH et < 2% après PTG

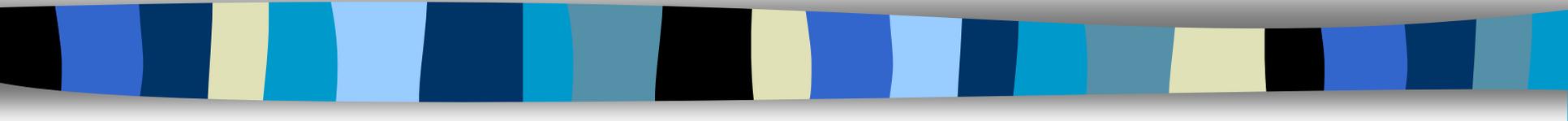


Généralités

■ IPA:

- ***Staphylococcus spp.***: germes majoritaires (60%)
- **Prise en charge médico-chirurgicale**
 - Place de la chirurgie: globalement codifiée sur maintien ou non du matériel
 - Traitement antibiotique curatif: avis d'experts.
 - Positionnement de rifampicine dans IPA à staph
 - Positionnement des fluoroquinolones dans IPA à BGN
- **Antibiothérapie suppressive: pas de consensus**

IPA – place de la chirurgie



Condition

Surgical procedure

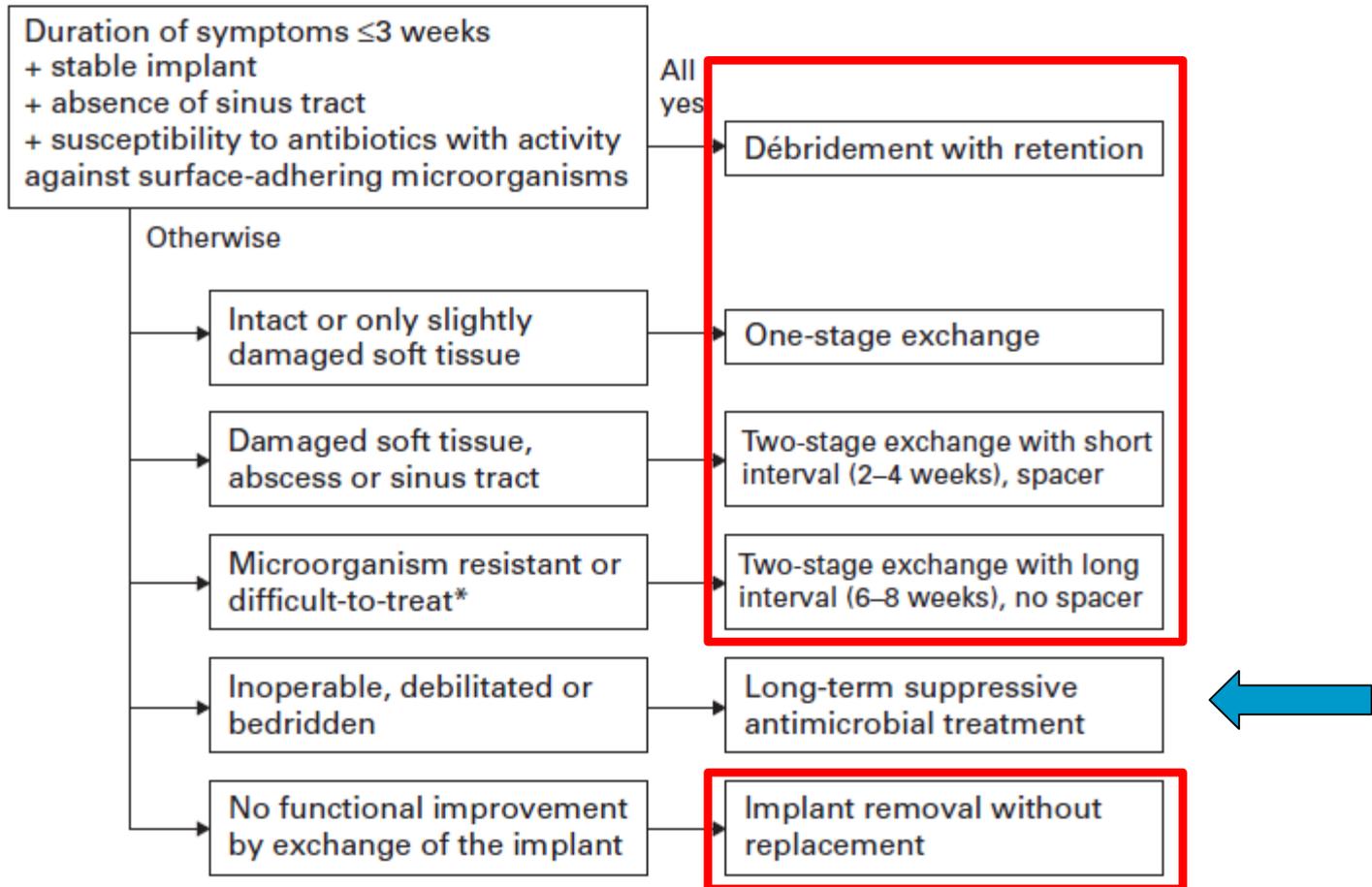
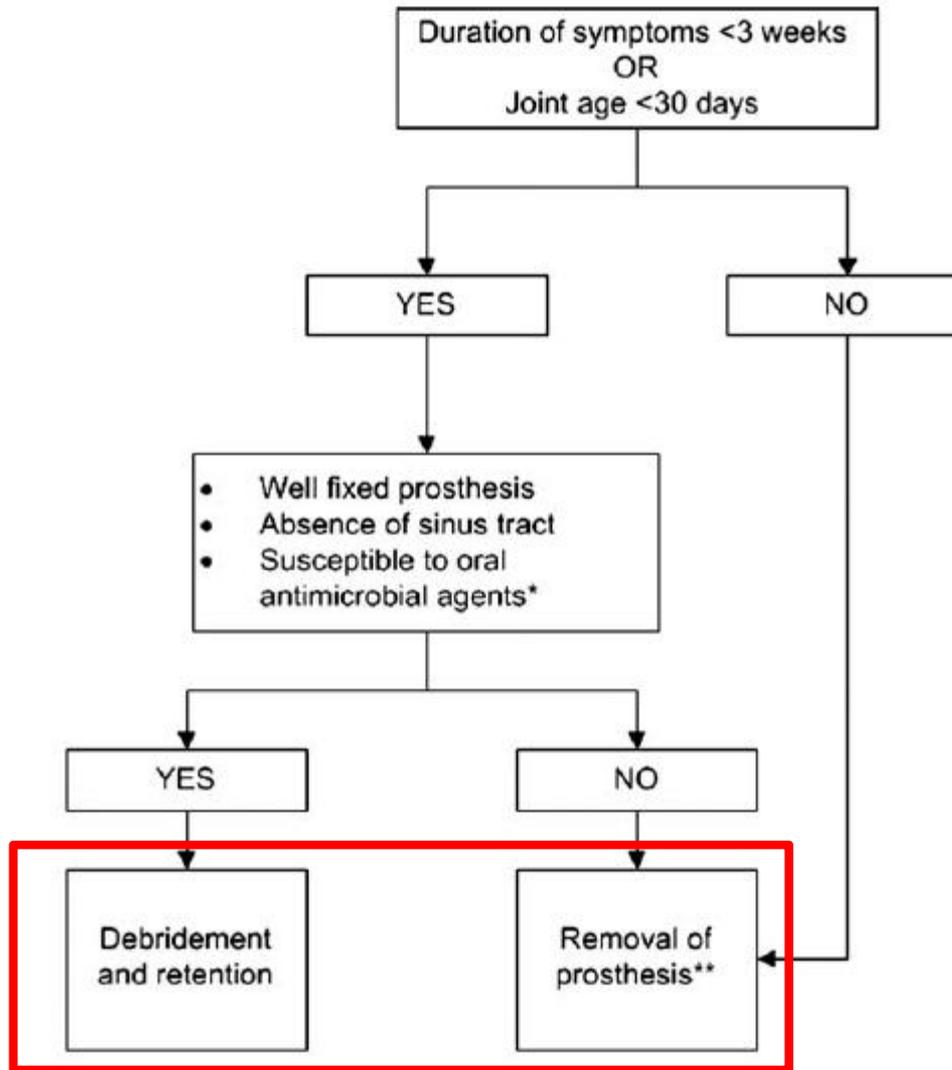


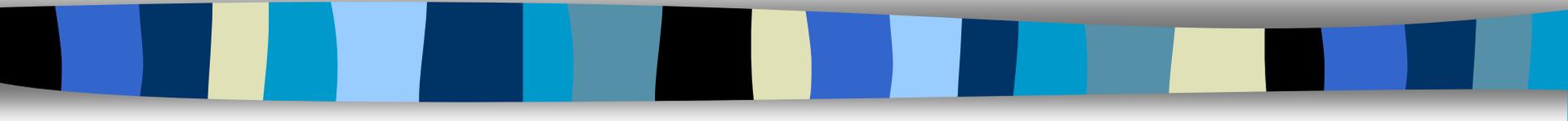
Figure 2. Management of prosthetic joint infection.



*Antimicrobial agents that are recommended for prolonged use for chronic suppression or treatment of biofilm bacteria (see text for details)

**See Figure 3 and recommendation 18 and accompanying Evidence Summary for possible exceptions

IPA – place de l'antibiothérapie curative



IPA: Antibiothérapie curative

■ Staphylocoques et DAIR: place de la rifampicine

Zimmerli, JAMA 1998: "Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group."

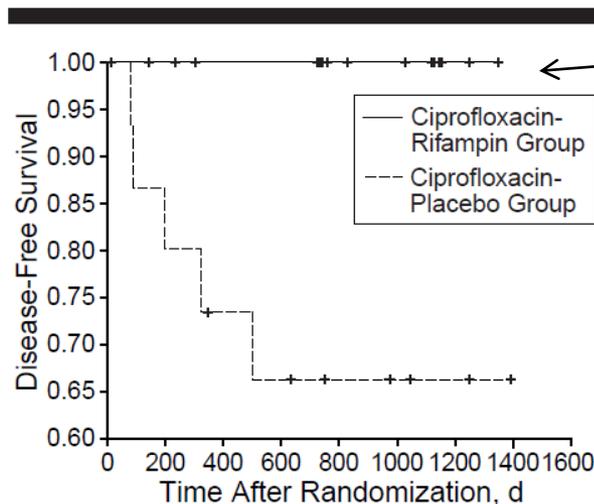


Figure 1.—Kaplan-Meier estimates of the cumulative risk of failure according to the treatment group. The risk of failure was lower in the ciprofloxacin-rifampin group than in the ciprofloxacin-placebo group ($P < .02$).

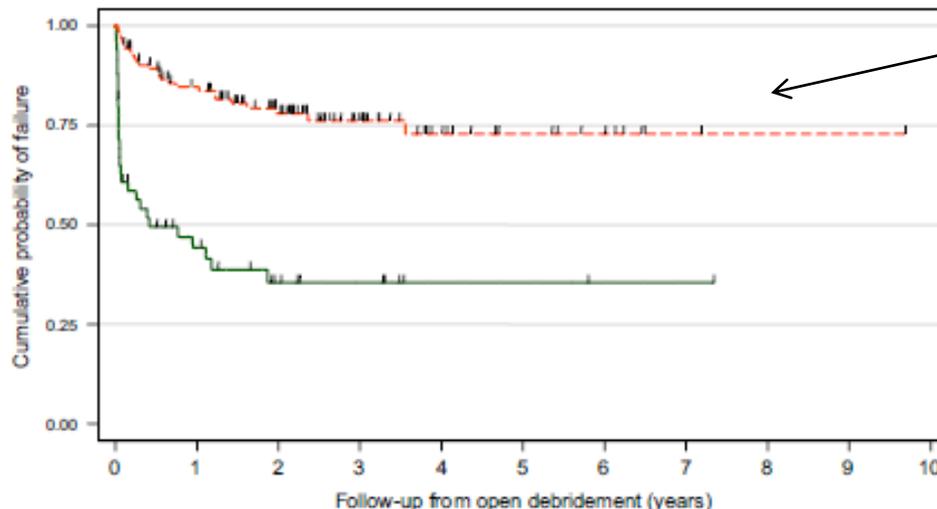
ttt par **ciflox-rifampicine**: taux succès 100% (12/12) vs 58% (7/12) dans le groupe ciflox-placebo ($p=0,02$)

Données confirmées sur une plus grande série d'IPA à *S. aureus*: n=345, Loratamayo, CID 2013; 56:182-194

IPA: Antibiothérapie curative

■ BGN et DAIR: place des quinolones

- D. Rodríguez-Pardo: "Gram-negative prosthetic joint infection: outcome of a debridement, antibiotics and implant retention approach. A large multicentre study." CMI 2014;20(11):O911-9.



ttt par **ciflox**:
taux succès
79% (98/124) vs
40% (6/15) en
l'absence de
ciflox (p=0,001)

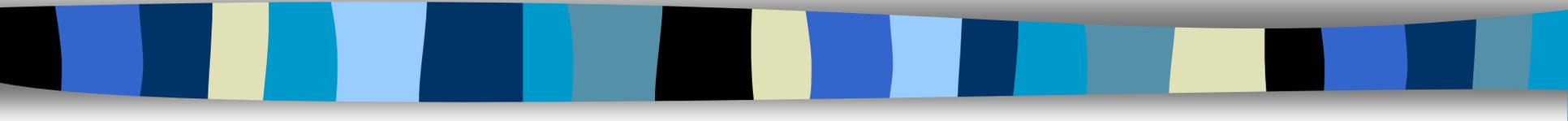
N at risk (fails)		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Not ciprofloxacin treatment	49 (26)	17 (3)	9 (0)	6 (0)	2 (0)	2 (0)	1 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0
Ciprofloxacin treatment	124 (18)	87 (6)	59 (1)	32 (1)	16 (0)	10 (0)	6 (0)	2 (0)	1 (0)	1 (0)	0	0

— Patients not treated with ciprofloxacin
- - - Patients treated with ciprofloxacin

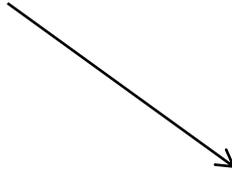
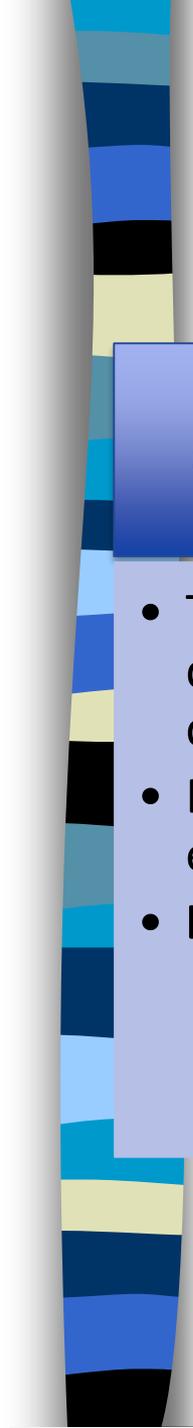
Log-rank $p \leq 0.0001$

FIG. 1. Kaplan-Meier estimates of the cumulative risk of failure-free survival in patients treated or not with ciprofloxacin. Log-rank $p \leq 0.0001$.

IPA – Antibiothérapie suppressive



Les 3 situations d'IPA



Sauver l'implant et guérir l'infection en gardant l'implant

- Ttt avec éradication dans conditions défavorables
- Débridement essentiel
- **Durée d'ATB définie**

Changer l'implant et guérir l'infection

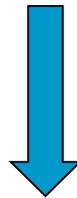
- Ttt avec éradication dans conditions favorables
- Débridement essentiel
- **Durée d'ATB définie**

Sauver l'implant mais ne pas guérir l'infection

- Ttt ne permettant pas l'éradication
- Débridement probablement pas indispensable
- **Durée indéfinie**

Définition de l'atb suppressive:

- Un traitement anti-microbien prescrit à vie (ou au moins pour une période de temps indéfinie, mais très longue)
- Du fait d'une infection prouvée ou très hautement suspectée
- Qui nécessiterait une chirurgie pour la guérison, mais ce geste n'a pas été réalisé



OBJECTIFS:

- Eviter la chirurgie,
- Eviter une hospitalisation
- Réduire et contrôler les symptômes



Données littérature

- Antibiothérapie suppressive dans IPA:
 - **1ères publications dans les années 80**
 - **Johnson, JBJS 1986:**
« *the outcome of infected arthroplasty of the knee* »
taux succès suppressif sur clinique: 2/25 (8%) (18/25 ont eu chir)
 - **Goulet J Arthroplasty 1988: (analyse 1972-1982)**
« *prolonged suppression of infection in total hip arthroplasty* »:
taux succès suppressif 9/19 (47%) (11/19 ont eu chir)



Données de la littérature

■ Hétérogénéité des séries publiées sur ATB suppressive:

- Type d'études: rétrospectif
- Populations (âgés)
- Diagnostic d'IPA
- Type d'infection: aiguë/chronique
- Chirurgie (DAIR ++) ou non
- ATB curative: rôle de la rifampicine
- ATB suppressive
 - Molécules
 - Durée
- Critères de succès : cliniques, RX, scinti...

Séries anciennes avant Rifampicine

Auteurs	Type d'étude	Effectif suppressif	ATB curatif	Durée suppressif	Chirurgie ou non	Succès	Définition succès	EI du suppressif
EI Helou EJCID 2010 Mayo Clinic	IPA à SA et SCN 3 cohortes: 1 prospective en 2006 (P, n=14), Et 2 rétrospectives de 2000-2005 (R1: supp avec Rifamp, n=31 et R2 : supp sans Rifamp, n=56)	Données sur groupes sans échec à 1 mois, soit N=71 P=13/13 (100%) R1=24/30 (80%), R2=34/43 (79%) Aigu et chronique	P=3/6 mois dont 4 sem IV, avec Rifamp en curatif R1 et R2= 4 sem IV	P= moy 192j (140-306) R1= moy 183j, (3-323) (groupe avec Rifamp en suppressif) R2= moy 322j (6-365)	DAIR	Pas de données pour sous-groupe suppressif Sur groupes totaux P=13/14 (93%) R1= 21/31 (68%) R2=35/56 (63%)	Suivi à 1 an Clinique, RX, Bact	Pas de données pour sous-groupe suppressif Sur groupes totaux P=14% R1=29% R2=16%
Marculescu CID 2006 Mayo Clinic	Rétrospectif 1995-1999 Série DAIR (N=99), dont 89% mis en suppressif	N=88 Aigu et chronique	28j IV Pas de rifampicine	5-2673j (médiane: 541j)	DAIR	52% Analyse multivariée: échec lié à fistule, signes>8j	Clinique, Bact Suivi médian 700j (1-2779)	?? pour le suppressif (18/99 pour tout l'effectif)
Brandt CID 1997 Mayo Clinic	Rétrospectif 1980-1991 33 IPA à SA ttt par DAIR	N=18 Aigu et chronique	28j IV Pas de rifampicine	Pas d'info sur durée	DAIR	39% (7/18)	Clinique, Bact Suivi médian 2345j (55-5221)	Aucun
Tsukayama Orthopedics 1991	Rétrospectif 1986-1989	N=13 Chronique (>3 mois)	4-6 sem IV Pas de rifampicine	7-48 mois	DAIR	23%	Critères succès? Suivi moy 38 mois	38% amenant à changer le ttt
Goulet JA 1988	Rétrospectif 1972-1982 PTH	N=19 Aigu (<1 mois) (sauf 1 patient: 4 mois)	Durée? Pas de rifampicine	Si arrêt :Moy 31 mois (0,5-104) Si maintien: moy 50 mois (3-120)	Hétérogène chir 11/19 (DAIR)	47%	Clinique, RX, Bact Suivi moy 4,1 an (>2ans)	?
Johnson, JBJS 1986	Rétrospectif Période? Cohorte de 471 PTG (pb microbio: fistule)	N=25 Aigu et chronique	Durée? Pas de rifampicine	Moy 1,3 ans (0,1-4,9)	Hétérogène Chir 18/25 (DAIR, remplacement)	8%	Clinique? Suivi > 1an (pas de données sur suivi PTG infectées)	?

Séries plus récentes avec Rifampicine

Auteurs	Type d'étude	Effectif suppressif	ATB curatif	Durée suppressif	Chirurgie ou non	Succès	Définition succès	EI du suppressif
Prendki, IJID 2014	Rétrospectif 2004-2011 pts > 80 ans	N=38 Aigu et chronique	59j médian (15-90) Rifampicine	> 6 mois (pénicillines)	Hétérogène Chir 9/38 (synovectomie, drainage abcès, fistulectomie, changement partiel)	60%	Clinique, RX, Bact Suivi médian 24 mois	10,5%
Ei Helou EJCID 2010 Mayo Clinic	IPA à SA et SCN 3 cohortes: 1 prospective en 2006 (P, n=14), Et 2 rétrospectives de 2000-2005 (R1: supp avec Rifamp, n=31 et R2 : supp sans Rifamp, n=56)	Données sur groupes sans échec à 1 mois, soit N=71 P=13/13 (100%) R1=24/30 (80%), R2=34/43 (79%) Aigu et chronique	P=3/6 mois dont 4 sem IV, avec Rifamp en curatif R1 et R2= 4 sem IV	P= moy 192j (140-306) R1= moy 183j, (3-323) (groupe avec Rifamp en suppressif) R2= moy 322j (6-365)	DAIR	Pas de données pour sous-groupe suppressif Sur groupes totaux P=13/14 (93%) R1= 21/31 (68%) R2=35/56 (63%)	Suivi à 1 an Clinique, RX, Bact	Pas de données pour sous-groupe suppressif Sur groupes totaux P=14% R1=29% R2=16%
Byren JAC 2009	Rétrospectif 1998-2003	N=112 Aigu et chronique	IV 6 semaines par Bêta-lactamines ou glycopeptides	> 12 mois (moy 18 mois) Utilisation Rifampicine en relais de l'IV dans 84% cas	DAIR (dont 13% par arthroscopie)	82% Analyse multivariée: échec lié à SA, chir antérieure, DAIR par arthroscopie Taux d'échec x 4 après arrêt ATB, stt dans 3ers mois après arrêt	Clinique, RX, Bact Suivi moy 2,3 ans	??

Séries plus récentes avec Rifampicine

Auteurs	Type d'étude	Effectif suppressif	ATB curatif	Durée suppressif	Chirurgie ou non	Succès	Définition succès	EI du suppressif
Koeppe IDIP 2008	Rétrospectif Cohorte IPA sans et avec suppressif (n=18) 2003-2007	N=12 dont 3 arrêtés avant fin suivi Aigu et chronique	IV/PO Moy 48j Rifampicine	??	??	83%	Clinique Suivi moy 28 mois (4-48)	??
Pavoni, CMI 2004	Rétrospectif 1995-2003 IPA définie par scinti, pb microbio (fistule)	N=34 Aigu et chronique	IV 6 sem Rifampicine	> 6 mois	Hétérogène chir 14/34 (DAIR)	91%	Clinique, RX, Bact, Sd inflamm +/- scinti Suivi 9-57 mois	Pas d'arrêt pour EI
Rao, Clin Orth Relat Res 2003	Prospectif observationnel 1995-2001	N=36 Aigu et chronique	IV initiale Rifampicine	>6 mois	DAIR	86%	Clinique RX Suivi moy 5 ans	8%
Segreti CID 1998	Rétrospectif 1986-1992	N=18 Aigu et chronique	?? (rifampicine prescrite en suppressif)	4-103 mois	DAIR	83%	Clinique, Bact Durée du suivi ?	22%, pas d'arrêt

Dans ces séries:

- **IPA précoces** : nécessitaient-elles une atb suppressive? (Rao, Segreti)
- Pls descriptions de pts avec **interruption du suppressif, sans récurrence infectieuse au décours** : nécessitaient-ils une atb suppressive? (Rao, Segreti)
- Succès 50-80%, probablement + bas dans infections à SA



Quelles sont les pratiques du suppressif?

- Sondage sur 994 consultants en maladies infectieuses
- Indications du DAIR suivi d'atb suppressive:
 - **Risque opératoire** (417; 76%)
 - **Refus de chir** (7; 1,3%)
 - Âge avancé, espérance de vie courte (11; 2,1%)
 - Délai court par rapport à chir (275; 50%)
 - Germe sensible, faible virulence (210; 37,9%)

“Treatment approaches to prosthetic joint infections: results of an Emerging Infections Network survey”
Johannsson, DMID
2010

Quelles sont les pratiques du suppressif?

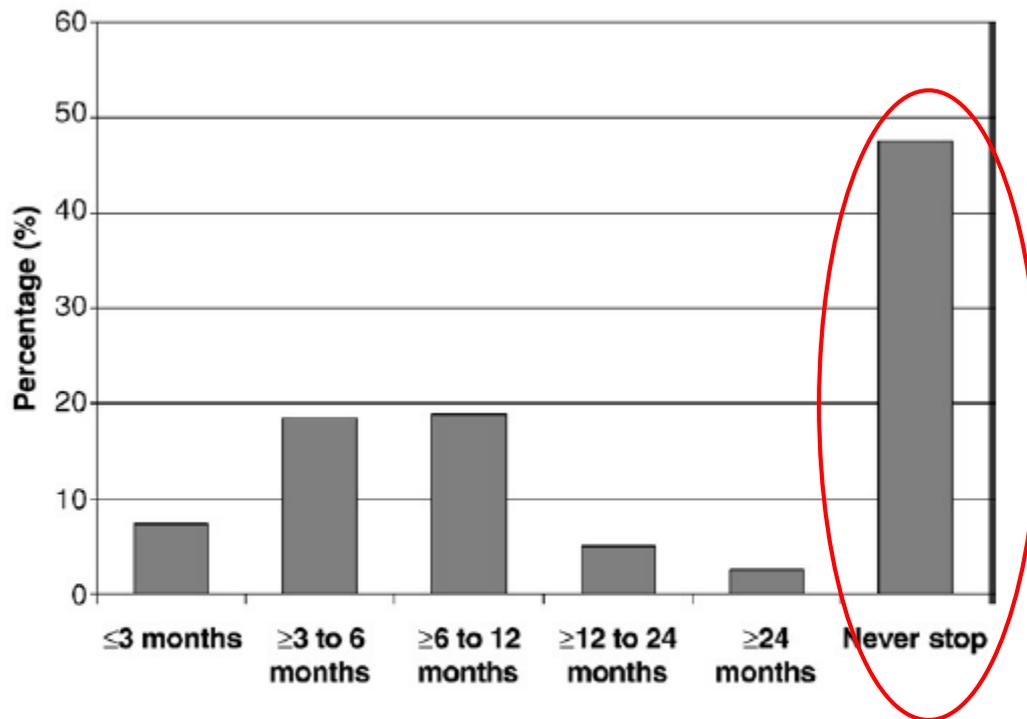


Fig. 1. Distribution of the perceived optimal duration of oral suppressive antibiotic therapy based on responses of 340 of 444 EIN members who considered time (including the 162 respondents who would never stop therapy) as an important criterion for determining the duration of suppressive therapy when prosthetic material is retained.

“Treatment approaches to prosthetic joint infections: results of an Emerging Infections Network survey”

Johannsson, DMID
2010



Quelles sont les pratiques du suppressif?

- Critères d'arrêt de l'atb suppressive parmi les 282 participants (64%) qui ne la prolongeraient pas à vie:
 - Après une durée déterminée à l'avance,
 - Selon ce seul critère (n=72; 26%)
 - Ou si associé à la normalisation des paramètres inflamm (n=69; 24%).
 - Normalisation des paramètres inflamm comme seul critère (n=32; 11%)

“Treatment approaches to prosthetic joint infections: results of an Emerging Infections Network survey”
Johannsson, DMID
2010

Recommandations Françaises sur l'atb suppressive

- Recommandations ciblées sur patient **inopérable**:
 - « Elle consiste à maintenir une **antibiothérapie orale** dans la grande majorité des cas pour une **durée indéterminée** dans le but d'**inhiber** la multiplication bactérienne autour de la prothèse.
 - Elle ne s'applique qu'aux situations pour lesquelles la **documentation bactérienne est connue** et pour lesquelles **l'infection persiste** chez un malade **inopérable** ayant une **prothèse non descellée**.
 - Elle ne se conçoit qu'avec des molécules bien supportées, d'administration aisée (**voie orale**) et pour lesquelles une **monothérapie** est possible (grade C) »

Recommandations IDSA

- Recommandations ciblées après chirurgie (DAIR ou changement 1T) :
 - Décision pour l'instaurer: plusieurs paramètres
 - Rifampicine/Staph, ou FQ/BGN dans atb initiale
 - Risque de descellement/stock osseux
 - Risque d'une atb prolongée;
 - En général réservée aux patients ne pouvant pas bénéficier ou refusant une chirurgie ultérieure de remplacement, dépose de l'implant ou amputation.

Recommendations IDSA

Table 3. Common Antimicrobials Used for Chronic Oral Antimicrobial Suppression (B-III Unless Otherwise Stated in Text)^{a,b}

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	
β -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	β -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

Abbreviations: bid, twice daily; DS, double strength; PO, per oral; qid, 4 times daily; tid, 3 times daily.

^a Antimicrobial dosage needs to be adjusted based on patients' renal and hepatic function. Antimicrobials should be chosen based on in vitro susceptibility as well as patient drug allergies, intolerances, and potential drug interactions or contraindications to a specific antimicrobial.

^b Clinical and laboratory monitoring for efficacy and safety should occur based on the clinical judgment of the clinician caring for the patient. The possibility of prolonged QTc interval and tendinopathy should be discussed and monitored when using fluoroquinolones. The possibility of *Clostridium difficile* colitis should also be discussed when using any antimicrobial.



Recommandations groupe international

- Indications du suppressif positionné **sans ou après** chirurgie:
 - Pts qui refusent la chirurgie
 - Pts non opérables
 - Pts traités par chirurgie inadéquate
 - Pts traités par ATB initiale inadéquate (Rifamp/Staph, FQ/BGN, MRSA, fongique)
 - Arguments cliniques, labo, imagerie contre l'éradication bactérienne



Questions non réglées

- Le **débridement** est-il tjrs nécessaire avant de débiter l'atb suppressive (AS)?
- Quel est le rôle de la **rifampicine** dans l'AS?
- Quels sont les **bénéfices** de l'AS en plus du contrôle des symptômes?
- Peut-on diminuer les **posologies** des ATB pour améliorer la prise journalière (ex: 1 fois/j)?
- Peut-on utiliser les **glycopeptides à longue demi-vie** (ex: teicoplanine, dalbavancine, oritavancine) en 1 fois/semaine?
- Quel est l'impact de l'AS sur le **microbiome humain**?
- Quelle est l'**efficacité** de l'AS et sa **tolérance** sur de plus longues périodes?
- Risque d'apparition **de résistances**?



Conclusions

- L'AS semble être une **option raisonnable** chez les patients avec **IPA chronique avec rétention du matériel**, du fait de **l'état général** du patient, du pronostic **fonctionnel** en cas d'ablation de l'implant, ou d'un **refus de la chirurgie**
- L'idéal: implant **stable**, ATB **oral** possible avec un bon profil de **tolérance**
- L'efficacité est probablement **50-80%**, semble **+ basse** dans les infections à ***S. aureus***
- **Nécessité d'autres études** pour mieux préciser les modalités de l'AS
- CRIOAC Nord Ouest: positionnement des cyclines