



Antibiothérapie des IOA

Louis BERNARD

Service de Maladies Infectieuses, CHU Tours

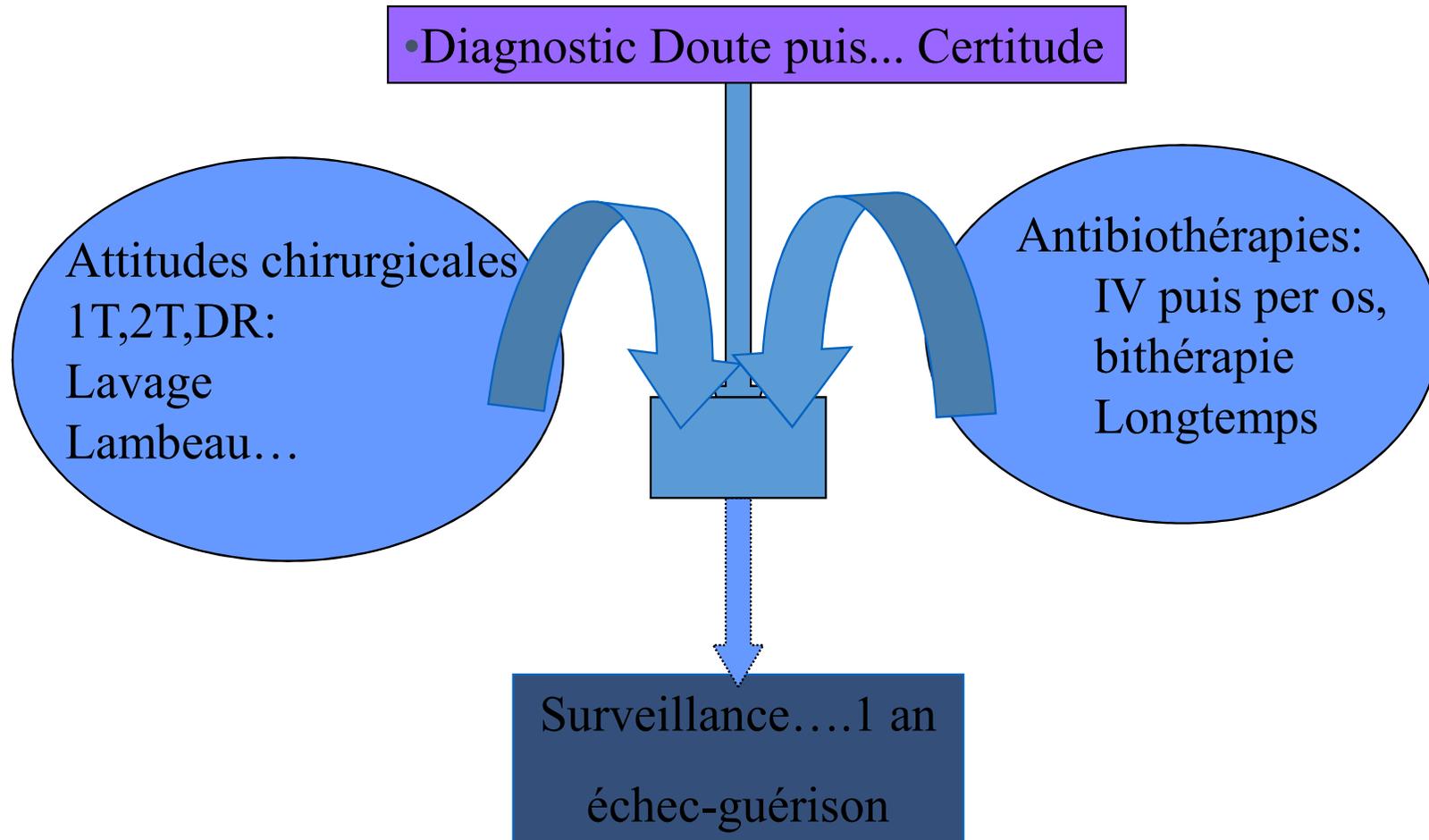
13 octobre 2016 DESC

Diagnostiquer l'infection ostéo-articulaire

- Le diagnostic de certitude repose sur l'association de:
 - signes cliniques d'infection
 - signes macroscopique d'infection au site opératoire
 - cultures microbiologiques positives au site
- **La crainte** : « enlever pour rien »
- Signes cliniques, biologiques ou morphologiques,
- Il n'existe pas de score ou test **prédictif d'infection**

Diagnostic microbiologique+++

HISTOIRE NATURELLE du TRAITEMENT



Paramètres pour le choix de l'antibiothérapie

- 1 Efficacité = microbiologique
- 2 PK PD Biodisponibilité
- 3 Tolérance : Le patient
- 4 Quelle voie d'administration, quelle durée ?

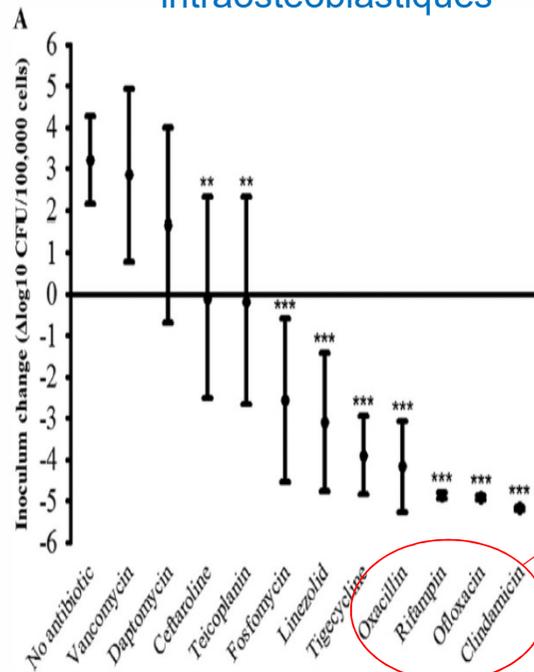
1-Efficacité = microbiologie

1-Efficacité = microbiologie

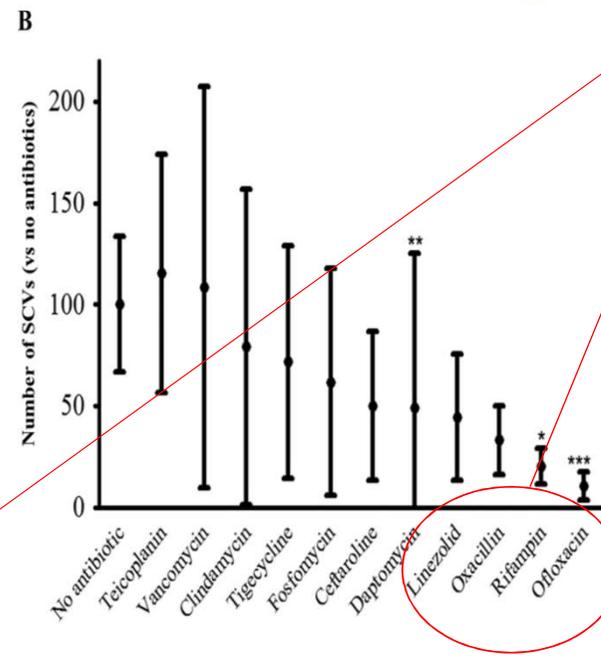
- Sur le germe (Cidie/stase) CMI
- Sur la phase de réplication du germe (SCV, biofilm)
- Sur la localisation du microorganisme
- Sur la stabilité vis à vis des mutations résistantes (pyo, staph)

Efficacité = microbiologie

Survie du *S. aureus*
intraostéoblastiques



Emergence de *S. aureus*
SCV intraostéoblastiques



FLUOROQUINOLONES
RIFAMPICINE
CLINDAMYCINE
PENICILLINE M
LINEZOLIDE

2 - PK PD- Biodisponibilité

Principe de l' ATB

- Après le geste chirurgical , but de l'antibiothérapie initiale : diminuer le plus rapidement l'inoculum bactérien résiduel.
- Antibiothérapie
 - forte dose,
 - IV pour des raisons de tolérance et de biodisponibilité
- Antibiothérapie initiale :
 - probabiliste ou guidée par les prélèvements,
 - adaptée après quelques jours.
- Avec l'antibiogramme : antibiothérapie prolongée (orale ou parentérale) selon les molécules utilisables et les antécédents du patient.

2 - PK PD- Biodisponibilité

- Diffusion osseuse
- Diffusion d'un produit actif
- Demi-vie osseuse
- Biodisponibilité orale

Raisonnement en QI tissulaire

- CMI
- [ATB] sérique RESIDUEL++++
- coefficient de diffusion tissulaire CDT

par exemple

	CMI	[ATB]Rsang	CDT	QIt	
- MSSA	peni M: 0.2	20		0.3	33
	vanco: 1	10		0.3	3,3

 **BUT QI tissulaire >8-10 CMI**

Quel choix ?

Choix en fonction de

- sensibilité du germe CMI

- biodisponibilité orale/IV

- QI tissulaire \longrightarrow $\frac{[\text{ATB}]_t}{\text{CMI}}$

Diffusion osseuse des atb

Excellente (>30%)	Moyenne (15-30%)	Faible (<15%)
Fluoroquinolones Lincosamides Rifampicine Acide fusidique Fosfomycine Métronidazole Linézolide (Cyclines)	Bétalactamines Glycopeptides Cotrimoxazole Phénicolés	Aminoglycosides Inhibiteur de bétalactamase

Daptomycine ?

PK-PD

	Biodisponibilité orale	Diffusion tissulaire	Choix
B-lactamines	10 -50%	30%	IV
Quinolones	50 -100%	50-70%	PO
Glycopeptides	0%	30%	IV
Rifampicine	80%	90%	PO
Trimetoprim	80%	80%	PO
Aminosides	0%	0-10%	IV
Clindamycine	70 -80%	80%	PO
Linézolide	80%	50%	IV/PO
Daptomycine	0 %	? %	IV

Rifampicine

- antibiotique, antituberculeux
- bactéricide temps-dépendant
- biodisponibilité importante
- diffusion; partout (même intracellulaire)
- métabolisme hépatique
- inducteur enzymatique
- anti G+, anaérobies, parfois G-
- posologie variable

Rifampicine

- 10 à 20 mg/Kg/j
 - < 70 kg : 600-900 mg /j
 - > 70 Kg : 600 mg X 2/j
- troubles digestifs +++
- hépatotoxicité; hématotoxicité
- interaction médicamenteuse
- urines orangées

Les fluoroquinolones

- Antibiotique bactéricide
- Temps dépendant- Gram-
- Concentration-dépendant Gram+
- Biodisponibilité : excellente os : 60-70%

Les fluoroquinolones

- Ofloxacin 200 mg x 2 à 3/j
- Ciprofloxacine 500 à 750 mg x 2/J
- Lévofloxacine 500 à 750 mg x 1/

- Toxicité
 - Tendinopathie
 - Cardiaque: conduction (QT)
 - Neurotrope
 - Allergie

Clindamycine

- Bactériostatique
- Anti G+
- Bonne biodisponibilité
- Diffusion +++
- Peu sélectionnant
- « américain »

Clindamycine

-600 mg X 3 /j per os

-Effets indésirables:

-Diarrhée, *Clostridium difficile*

-Hépatique (rare)

-Allergie (rare)

Glycopeptides

Vancomycine 1 g en IV sur 1 heure
puis 2 à 3 gr en perfusion continue /24h
Pas d'absorption digestive

Néphrotoxique parfois ototoxique
Red man syndrome si perfusion trop rapide
DRESS

Dosage sanguin+++ : but = 20 à 30 mg/l

Co-trimoxazole

- 800 mg (1 à 2) X 2 /j per os
- peu d'étude (habitude)
- Large spectre
- Effets indésirables:
 - Hématologique
 - Rénale (diabétique, sujet âgé)
 - Allergie

Biodisponibilité

- Voie IV = 100%
- Parfois voie sous-cutanée (Teïcoplanine, Ertapénème, Ceftriaxone)
- Voie Orale = variable
 - Les « meilleures » : fluoroquinolones, rifampicine, clindamycine
 - Les « correctes » (50-80%): amoxicilline, trimétoprim (bactrim), linézolide, cycline, fucidine
 - Les « pas bons » : (< 50%) : pénicilline M , vancomycine
 - Les « nulles » : pénicilline G, gentamicine (aminosides),
 - Les incertains: daptomycine , ceftobiprole, ceftaroline, macrolides

3 - Le Patient

Paramètres influençant la pharmacocinétique

- **Age:** fonction rénale / hépatique
 - Souvent altérées (diabétique, immunodéprimé)
- **Poids**
 - -souvent surpoids (BMI > 30)
 - Augmentation de posologie: ABprophylaxie/thérapie
- **Les médicaments associés**
 - Post op : tolérance médiocre de la voie orale
 - Interaction avec AVK/ pansements gastriques

Tolérance

- Traitement adapté au patient
 - Interrogatoire sur allergie
 - Contre indication d'association
 - Interaction
 - Pansement gastrique, traitement de fer
- Surveillance clinique et biologique X 1/s puis X 1/15j
- Intérêt des dosages sériques d'antibiotiques
 - Index thérapeutique faible
 - Variabilité interindividuelle
 - Interactions médicamenteuses

4 - Quelle voie d'administration
quelle durée des ATB?

Voie d'administration

- Posologie élevée pour atteindre des cibles de concentration
- IV initialement
 - Peut nécessiter la pose d'une voie centrale
 - Durée : qq jours au moins et fonction
 - Biodisponibilité
 - Problème d'absorption
 - Puis relais per os
 - Si atb à bonne diffusion osseuse
 - Tolérance digestive bonne
 - Contrôle de l'observance

Modalités du traitement antibiotique-Posologies

Antibiotiques	Posologie (/24h)	Rythme d'administration
Bétalactamines (IV) -Amoxicilline -Oxacilline ou cloxacilline -Céfotaxime -Ceftazidime -Imipénème -Ceftaroline	150-200 mg/kg 100-150 mg/kg 3-6g 2-3g 1800mg	En 4 à 6 administrations En 3 administrations En 2-3 administrations ou IVSE En 2 ou 4 administrations En 3 administration
Glycopeptide (IV) -vancomycine -Téicoplanine	A adapter en fct des tx sériques 30 mg/kg 6-12mg/kg/12h-3j puis 6-12mg/kg	En perfusion continue IVD, sc ou IM
Fosfomycine (IV)	150-200 mg/kg	En 3 administrations
Fluoroquinolones (PO) -ofloxacine -Levofloxacine -ciprofloxacine	600 mg 1000 mg 1500 mg	En 2 ou 3 prises
Clindamycine (PO)	1,8-2,4 g (30mg/kg)	En 3 ou 4 prises
Rifampicine (PO)	20mg/kg	En 2 prises
Acide fusidique	1500 mg	En 3 prises
Triméthoprime-Sulfaméthoxazole	3200/640	En 2 prises
Daptomycine	10-12 mg/kg	En 1 administration

Systematic review and meta-analysis of antibiotic therapy for bone and joint infections

Lancet Infectious Diseases 2001; 1: 175–188

Dirk Stengel, Kai Bauwens, Jalid Sehoul, Axel Ekkernkamp, and Franz Porzsolt

« No significant differences in therapeutic efficacy were found among trials comparing oral fluoroquinolones with intravenous beta-lactam drugs for both end-of treatment. »

« A trend towards improved, long-lasting infection control was observed in favour of a rifampicin-ciprofloxacin combination versus ciprofloxacin monotherapy for the treatment of staphylococcal infections related to orthopaedic devices ».

IntraVeineux

ou

Per os

Association d'antibiotique

Oui surtout

si - Staphylocoque ou Pseudomonas

- inoculum fort

- utilisation de - rifampicine

- quinolones

- fosfomycine ou ac. fucidique

Quelle durée ?

4 quelle durée des ATB?

Personne ne sait !

- Modèles animaux (mais sur ostéite) : 4 s = 80% d'efficacité
- Rétrospectif humain : 6 semaines semblent suffirent
- Des études sont en cours (DATIPO)
- Conséquence d'une durée plus longue: écologie, tolérance, coût

Recommandations

- **USA** : SARM > 8 s
- **Suisse** (Zimmerli) : PTH 3 mois, PTG 6 mois
- **France** : au moins 6 semaines ; justifier pour traitement >12 semaines si ostéo arthrite pas plus de 6 semaines



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

Jan 29, 1970

MEDICAL PROGRESS

**OSTEOMYELITIS: A REVIEW OF CLINICAL FEATURES, THERAPEUTIC
CONSIDERATIONS AND UNUSUAL ASPECTS (Second of Three Parts)***

FRANCIS A. WALDVOGEL, M.D., GERALD MEDOFF, M.D., AND MORTON N. SWARTZ, M.D.

Résultats du traitement de 82 cas d' « ostéomyélite » (2 cas d' IPOA)

en fonction du traitement INTENSIF :

> 2 semaines de pénicilline haute dose (6 mU/j)

Et il faut toujours traiter le *S.aureus*

Six weeks antibiotic therapy for all bone infections: results of a cohort study

R. Farhad • P.-M. Roger • C. Albert • C. Pelligri •
C. Touati • P. Dellamonica • C. Trojani • P. Boileau Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2010) 29:217–222

Prospective, Randomized Trial of 10 Days versus 30 Days of Antimicrobial Treatment, Including a Short Term Course of Parenteral Therapy, for Childhood Septic Arthritis H Peltola, M Pa`a`kko`nen, P Kallio, MJ. T. Kallio, CID 2009; 48:1201–10

Prolonged Intravenous Therapy Versus Early Transition to Oral Antimicrobial Therapy for Acute Osteomyelitis in Children

PEDIATRICS
OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

B Keren, T Zaoutis, A. R Localio,
K Leckerman, S Saddlemire,
D Bertoch ,R Keren
2009;123;636-642



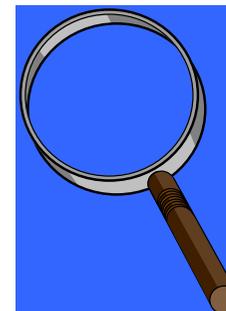
Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial



*Louis Bernard, Aurélien Dinh, Idir Ghout, David Simo, Valerie Zeller, Bertrand Issartel, Vincent Le Moing, Nadia Belmatoug, Philippe Lesprit, Jean-Pierre Bru, Audrey Therby, Damien Bouhour, Eric Dénes, Alexa Debard, Catherine Chirouze, Karine Fèvre, Michel Dupon, Philippe Aegerter, Denis Mulleman, on behalf of the Duration of Treatment for Spondylodiscitis (DTS) study group**

Lancet. 2015;385(9971):875-82.

Antibiothérapie locale



- **Ciment** de polyméthylmétacrylate (PMMA)
contenant un ou des antibiotiques (gentamycine).
 - libération de chaleur : nécrose osseuse
 - dévascularisation : favoriserait ainsi l'infection ??
 - mais gain de solidité
- **“Spacers”** même principe.
- **Infuseur implantable** d' ATB intra-articulaire

usage reste très controversé
durée de vie= 3 semaine puis corps étranger
pas d' étude contrôlée

Antibiothérapie suppressive

- antibiothérapie prescrite au long cours (> 3 mois)
- But: éviter les complications systémiques,
- Pas objectif de guérison locale.
- Pour le sujet « ASA 4-5 » ou à risque de le devenir:
 - inopérable
 - Multi-échec
 - A risque de bactériémie (valvulopathie, Prothèse sus jacente...)

Antibiothérapie suppressive

- **Principe du choix de l'antibiothérapie :**

- Facile à prendre
- Efficacité satisfaisante
- Bonne tolérance au long cours
- Faible risque de sélection de bactéries résistantes
- 2 stratégies :
 - coup par coup
 - Au long cours

- **Exemples :**

- Amoxicilline, rocéphine
- Bactrim
- Doxycycline
- Clindamycine

- **Ne pas faire :**

- Claforan
- Orbénine
- Zyvoxid
- Tavanic, rifampicine

Nouvelles molécules

- « lave toujours plus blanc » dans les modèles animaux
- Difficile d'extrapoler *in vitro* au *in vivo* sans études
- Les principales nouvelles molécules
 - Daptomycine: très bactéricide (diffusion ? résistance) IV
 - Linézolide : plus de données mais toxique (< 28 j) avantage : per os
 - Cyclines (tigécycline): peu d'études et restriction d'usage; IV
 - Ceftaroline/ceftobiprole : Blactamine large spectre active sur Staph métiR, IV

Antibiothérapie (en bref)

- Il faut une certitude microbiologique
- Il faut discuter la chirurgie
- Antibio Prophylaxie/probabiliste/adaptée
- Molécules de choix: FQ, RFP, Clindamycine
- Bithérapie non systématique
- IV un peu qq jours
- Per os possible
- Durée : 6s max 3 mois
- > 3 mois : antibiothérapie suppressive
- Prudence avec les nouveaux ATB hors AMM

CHU de Tours: **2 020** lits,
1 900 patients/jours.

L' hôpital Bretonneau



Merci