



Hospices Civils de Lyon

votre santé,  
notre engagement



Hospices Civils de Lyon



Université Claude Bernard Lyon 1



# Antifongiques et infection ostéo-articulaire

## DIU Infections Ostéo-Articulaires

Florence Ader, PU-PH

Anne Conrad, CCA

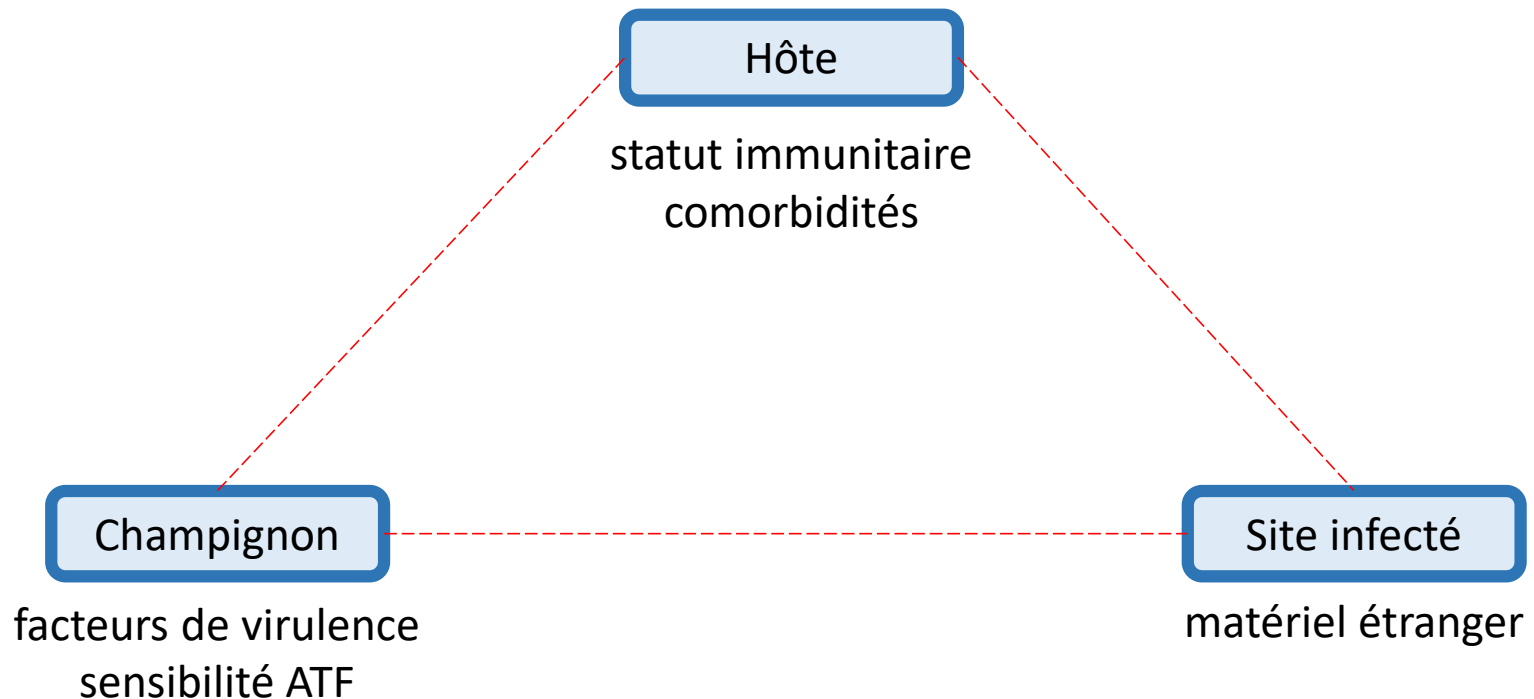
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales  
Hôpital de la Croix-Rousse  
Lyon

28 novembre 2018



# IOA fongiques

- rares mais en ↑ – y penser !
- présentation subaiguë / chronique
- immunodéprimé ↔ immunocompétent



# Physiopathologie

- levures ↔ filamenteux ↔ dimorphiques
- biofilm

Hématogène



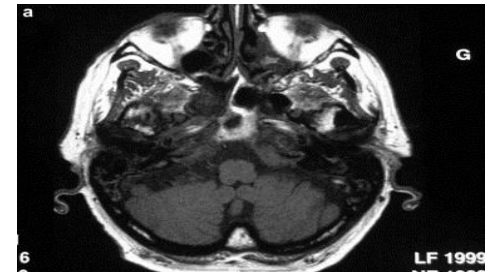
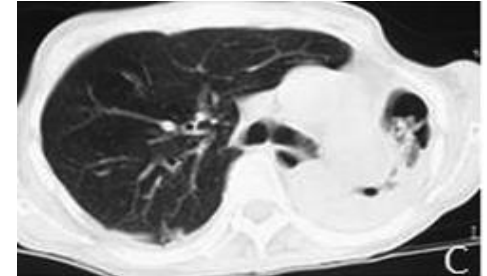
ORIGINAL ARTICLE

Fungal Infections Associated with Contaminated Methylprednisolone Injections

Inoculation



Contiguité

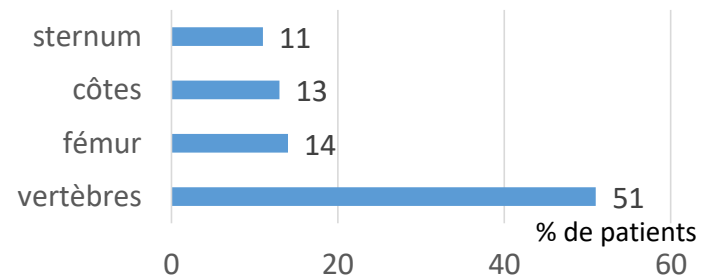


# IOA à *Candida*

## *Candida* Osteomyelitis: Analysis of 207 Pediatric and Adult Cases (1970–2011)

- *Candida albicans* (65%) > *Candida tropicalis* (16%) > autres
- mécanisme : **hématogène** (67%) > inoculation (24%) > contiguïté (9%)

Underlying conditions	
Solid tumors	19 (9)
Hematologic malignancy	17 (8)
Solid organ transplantation	5 (2)
Bone marrow transplantation	5 (2)
<b>Surgery</b>	<b>107 (51,7)</b>
Facial/neck	6 (3)
Thoracic <sup>b</sup>	31 (15)
Abdominal <sup>c</sup>	47 (23)
Orthopedic <sup>d</sup>	23 (11)
Prior broad-spectrum antibiotics	115 (56)
Prior antifungal agents	59 (29)
Central catheter	78 (38)
Open fracture	3 (1)
Trauma/open wound	20 (10)
<b>Neutropenia</b>	<b>21 (10)</b>
Corticosteroids	28 (14)
<b>Total parenteral nutrition</b>	<b>39 (19)</b>
Intravenous drug use	29 (14)



- réponse complète 32% (n=66)
- réponse partielle 59% (n=123)

### Difficultés thérapeutiques

- échec 7% (n=15)
- rechutes sous ATF 27-32% ↔ durée de traitement courte (3 mois)

# IOA à *Candida*

## *Candida* Arthritis: Analysis of 112 Pediatric and Adult Cases

International Osteoarticular Mycoses Consortium

- n=112 (hors prothèse), 1967-2014
- terrain : chirurgie (35%), hémopathie/greffe CSH (19,6%), SOT (9%)...
- *Candida albicans* (63%) > *C. tropicalis* (14%) > autres
- candidémie/candidose disséminée 63%
- **hématogène** (81%) > inoculation (19%)
- **genou** (75%) > hanche (15%) > autres
- atteinte **polyarticulaire** 31%
- **ostéite** associée 30%
- atteinte **destructrice** 42%

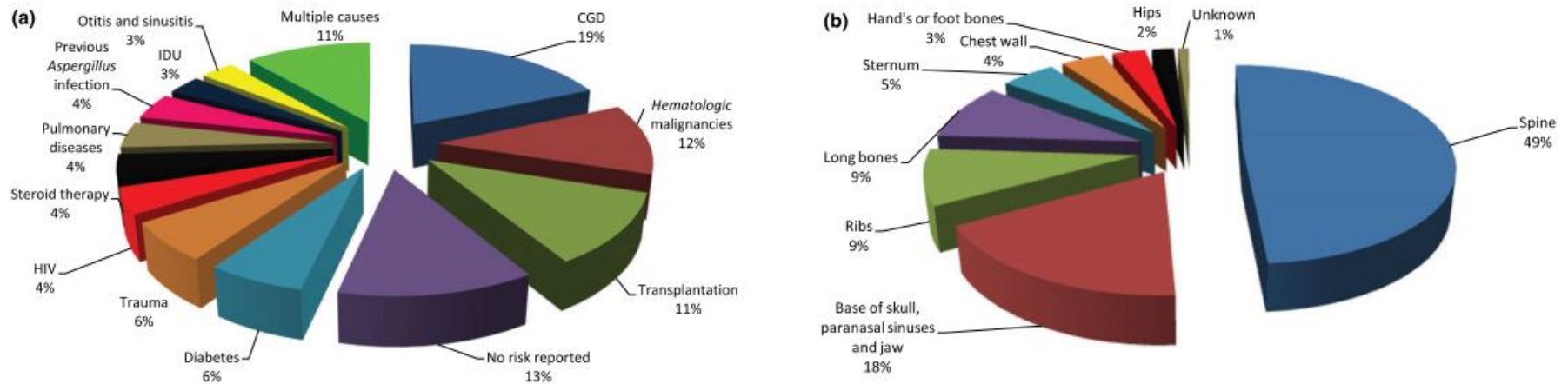
Treatment and Outcome	N (%)
Medical Treatment <sup>a</sup>	
Only antifungal agents	69 (62)
Only surgery	1 (1)
Antifungal agents and surgery	40 (36)
Class of Antifungal Agent(s) Used	
Amphotericin B	37 (33)
Triazoles	21 (19)
Flucytosine	8 (7)
Combinations <sup>b</sup>	43 (38)
Duration of Medical Treatment <sup>c</sup>	
Median duration in days (range, 14–436)	64 days
Surgical Intervention	
Debridement	28 (25)
Drainage/aspiration	13 (12)
Irrigation/lavage	11 (10)
Amputation	3 (3)
Bone grafting	1 (1)
Insertion of metal hardware/prosthesis/arthroplasty	1 (1)
Outcome	
Complete response	87 (78)
Partial response	21 (19)
Failure	4 (4)
Relapse	18 (16)
Overall mortality	15 (13)

*pas de différence / outcome*

*importance durée traitement*

# IOA à *Aspergillus*

## Osteomyelitis caused by *Aspergillus* species: a review of 310 reported cases



- **immunodépression** > 50%
- infection de **contiguïté** +++ (poumon, ORL) : vertèbres, base du crâne, côtes
- bonne réponse au traitement ⇔ chirurgie, rôle du terrain...
- arthrite septique = rare (31 cas rapportés)

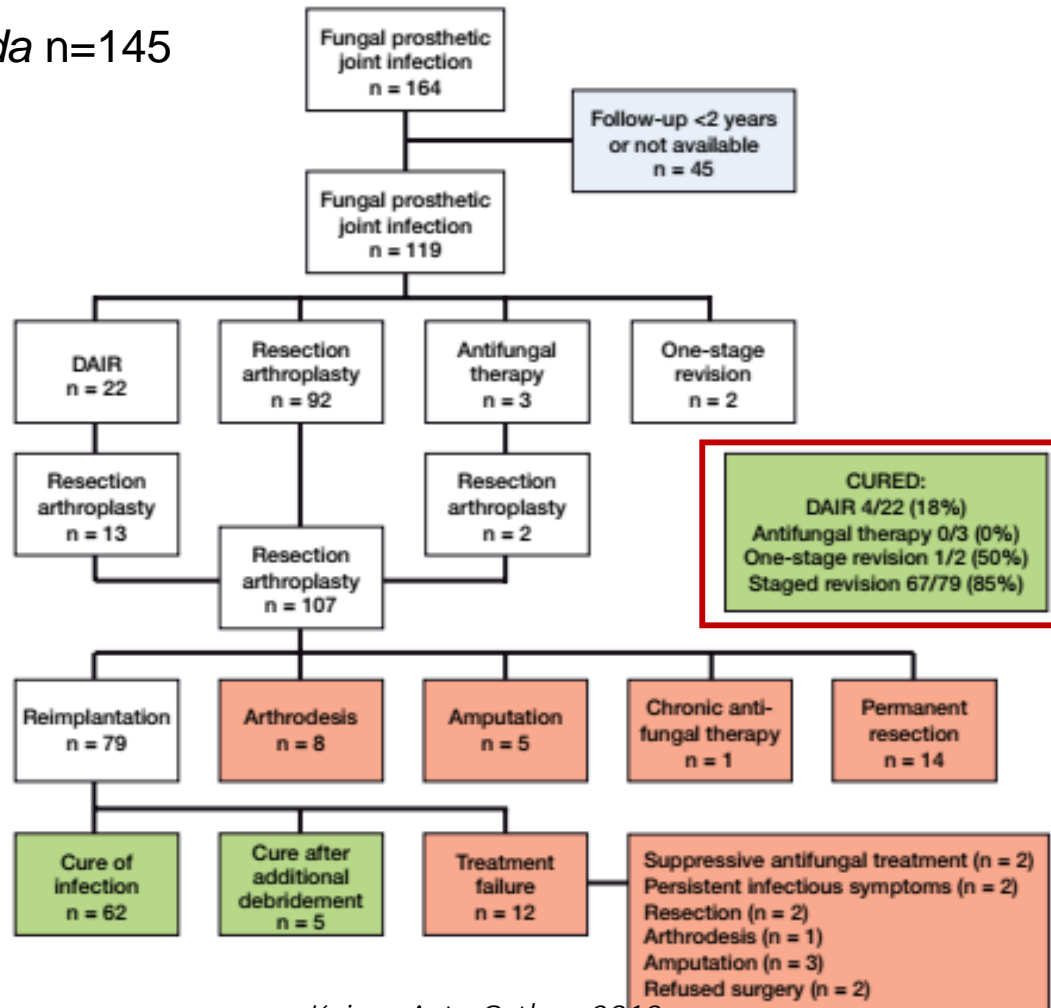
# Infection sur prothèse à *Candida*

- rare, <1% PJI
- **PTG > PTH**, ♀ > ♂. Présentation **chronique**
- *Candida albicans* > *Candida parapsilosis*
- FDR :
  - infection bactérienne préalable/concomitante (environ 1/3)
  - chirurgie de révision
- **Traitement :**
  - **changement en 2 temps = gold standard**
    - délai 3-6 mois
    - place des spacers aux antifongiques ?
  - **traitement antifongique prolongé**, > 6 semaines après ré-implantation
  - lavage articulaire + traitement suppressif (alternative)

# Infection sur prothèse à *Candida*

2-stage revision recommended for treatment of fungal hip and knee prosthetic joint infections

- n=164 dont *Candida* n=145
- 1966-2012





# IOA à *Candida* – Traitement

## Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America

Stratégie thérapeutique médico-chirurgicale **arthrite septique**

- **TAF > 4 semaines**
- chirurgie « ***in all cases*** »

Stratégie thérapeutique médico-chirurgicale **ostéite/-myélite**

- **TAF > 6-12 mois**
- chirurgie « ***in selected cases*** »
  - déficit neuro/instabilité
  - abcès volumineux
  - **persistance/aggravation**
  - matériel

# IOA à *Candida* – Traitement

## Successful treatment of *Candida* osteoarticular infections with limited duration of antifungal therapy and orthopedic surgical intervention

- étude rétrospective monocentrique, n=23, 1988-2012
- terrain :
  - matériel (OS, prothèse) 74%
  - pas de comorbidité 61%, immunodépression 39%
- infections de contiguïté

Lavage avec 1L d'une solution d'Ampho B déoxycholate 50 mg/L

**Un traitement chirurgical adéquat pourrait permettre de raccourcir la durée du traitement antifongique**

Treatment/outcome	n	%
<b>Intervention</b>		
Antifungal agents and surgery	23	100
Only antifungal agents	0	0
Only surgery	0	0
Class of systemic antifungal agent(s) used; median duration of treatment (range)		
Fluconazole monotherapy (range, 21–384 days), mean 45 days	15	65
Polyene monotherapy (range, 20–77 days), mean 49 days	2	9
Combination therapy		
Polyene + fluconazole (range, 52–96 days), mean 71 days	3	13
Echinocandin + fluconazole (43–70), mean 57 days	2	9
Echinocandin + voriconazole; 42 days	1	4
Local administration of antifungal therapy		
Polyene irrigation during surgery	8	35
Use of polyene-loaded PMMA spacer	2	9
Surgical intervention		
Surgical irrigation and debridement	23	100
Removal of hardware/prosthesis	17	74
Insertion of a PMMA spacer	3	13
Amputation	3	13
Total outcome		
Median duration of therapy (range, 21–294 days)	45 days	
Major functional impairment	6	26
Relapse of fungal osteoarticular infection	0	0

# Ciment antifongique

## Delivery of Antifungal Agents Using Bioactive and Nonbioactive Bone Cements

*Sealy Ann Pharmacother 2009*

- ampho B déoxycholate *Houdek J Arthroplasty 2012*
- ampho B liposomale (meilleure élution ?) *Cunningham Clin Orthop Relat Res 2012*
- azolés (fluco, vorico) *Grimsrud Orthopedics 2011, Miller Clin Orthop Relat Res 2013, Martinez-Moreno J Arthroplasty 2017*
- **performances mécaniques ?**
- données *in vitro* et quelques cases reports – pas de consensus

## Elution of High Dose Amphotericin B Deoxycholate From Polymethylmethacrylate

*Houdek J Arthroplasty 2015*

Study	w/w Amphotericin Tested	% Release
Kweon [10]	0.5 % (deoxycholate)	0.05 %
Sealy [13]	2.0 % (deoxycholate)	0.02 %
Goss [9]	0.3 % (deoxycholate)	<0.01 %
Cunningham [12]	2.0 % (deoxycholate)	0.04 %
Current Study	7.5 % (deoxycholate)	0.20 %

we add 3 g of amphotericin B to each batch of PMMA (40 g)

**[C] pic = 0,33 µg/mL à H8**

# Antifongiques et IOA

---

# Quel traitement antifongique ?

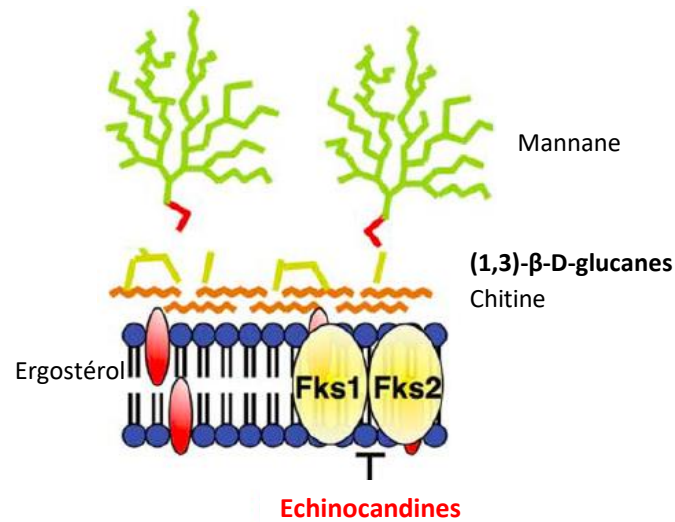
	DCI	Nom commercial
<b>Polyènes</b>	Amphotéricine B deoxycholate (1958)	FUNGIZONE®
	Amphotéricine B lipidique (1997)	ABELCET®
	Amphotéricine B liposomale (1998)	AMBISOME®

	DCI	Nom commercial
<b>Triazolés</b>	Fluconazole (1990)	TRIFLUCAN®
	Itraconazole (1992)	SPORANOX®
	Voriconazole (2002)	VFEND®
	Posaconazole (2006)	NOXAFIL®
	Isavuconazole (2016)	CRESEMBA®

	DCI	Nom commercial
<b>Echinocandines</b>	Caspofungine (2001)	CANCIDAS®
	Mycafungine	MYCAMINE®

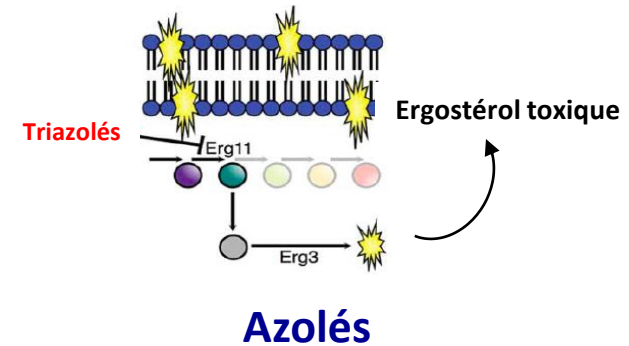
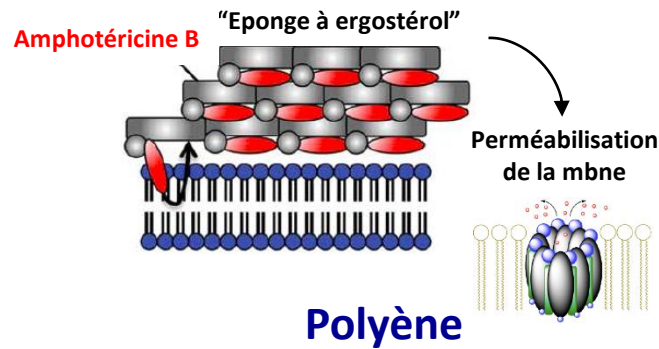
	DCI	Nom commercial
<b>Analogue de la pyrimidine</b>	5-flucytosine (1971)	ANCOTIL®

**1** PAROI  
Biosynthèse glucanes

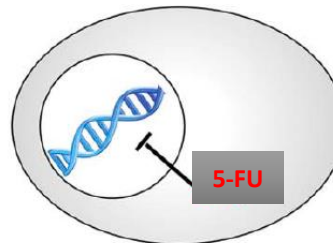


**Echinocandines**

**2** MEMBRANE  
Interrupteurs  
d'ergostérol  
(≠ cholestérol  
mammifères)



**3** NOYAU  
Inhibiteur mitose



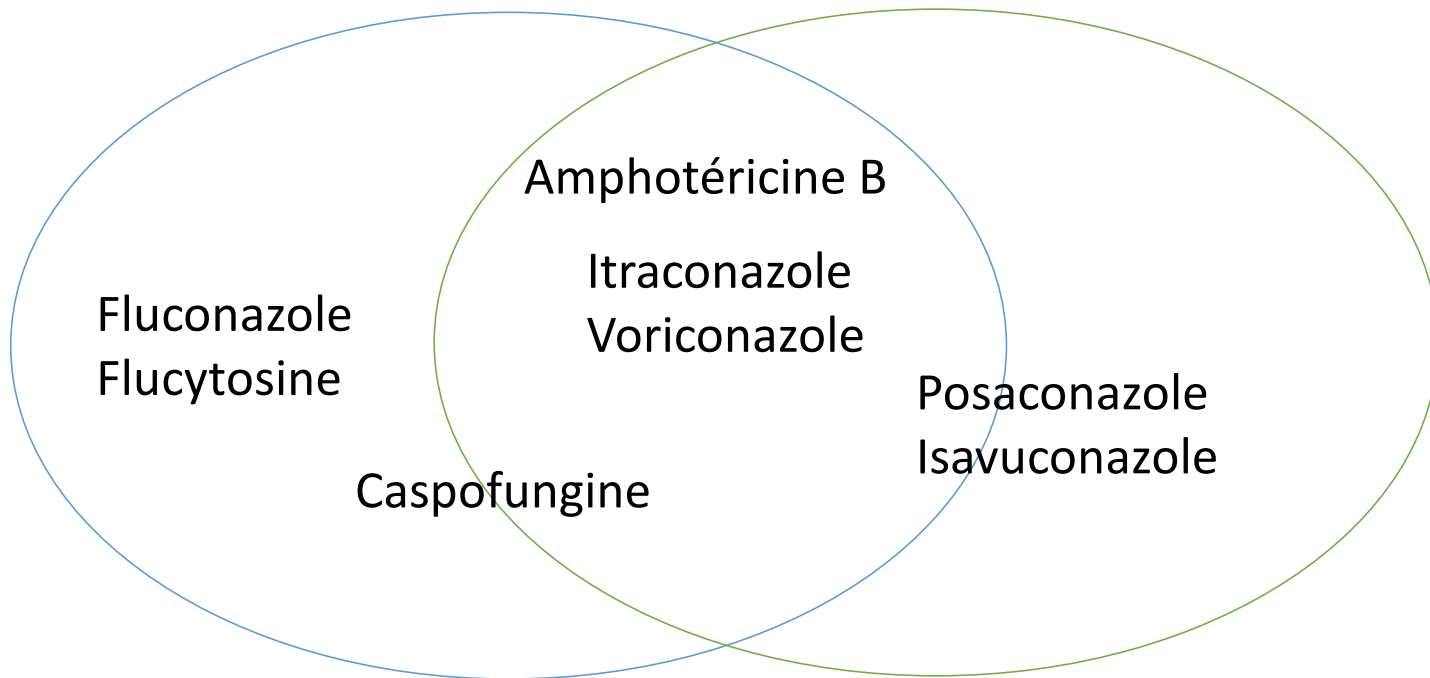
**Flucytosine (5-FU)**

**Levures**

**Chef de file: *Candida* spp.**

**Filaments**

**Chef de file: *Aspergillus* spp.**



Prélèvements mycologiques = ED + culture

Si culture+ = antifongigramme

Ana-path tissulaire





**Candida spp**

1<sup>ère</sup> ligne:  
**Fluconazole**  
 ou **Voriconazole**

Itraconazole ?  
 Posaconazole ?  
 AmphoB liposomale IV ?  
 Caspofungine ?

**+**

5 Flucytosine

*C. albicans* < 2% R FCZ  
*C. glabrata* = sur **ATFG** car sb diminuée  
 Non *C. krusei*

*C. glabrata* = sur **ATFG** car sb diminuée

**Effet ANTIBIOFILM**

**Synergie avec tous les autres ATF**  
 Non *C. krusei*



**IDSA guidelines**

*Practice Guidelines for the  
 Diagnosis and Management of  
 candidiasis, Clin Infect Dis  
 2016:63*

**Aspergillus spp.**

1<sup>ère</sup> ligne:  
**Voriconazole**

AmphoB liposomale IV (arthrite  
 septique)  
 Itraconazole ?  
 Posaconazole ?

**IDSA guidelines**

*Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis, Clin Infect Dis 2016:63*

**Mucormyose**

AmphoB liposomale IV  
**+**  
 Posaconazole

Isavuconazole ?

Avis d'expert  
 Pas d'antagonisme *in vitro*



Autres = avis centre expert

# Fractions de diffusion du FCZ (en comparaison [C] plasma)

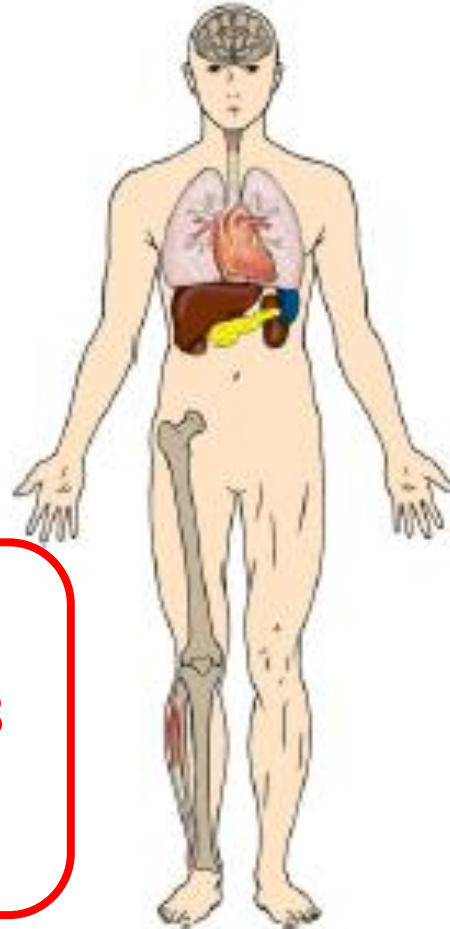
Abcès cérébral: x0.7-2.4

CSF: x0.5-0.9

Poumons: x1.1-1.6

Myocarde: x1.8

Foie: x3.4



**Os: x0.33**

**Synoviale: x0.88**

**Muscles: x1.8**

**(3 réfs)**

Rate: x6.1

Rein: x4

Urines: x10-13

Prostate: x0.3

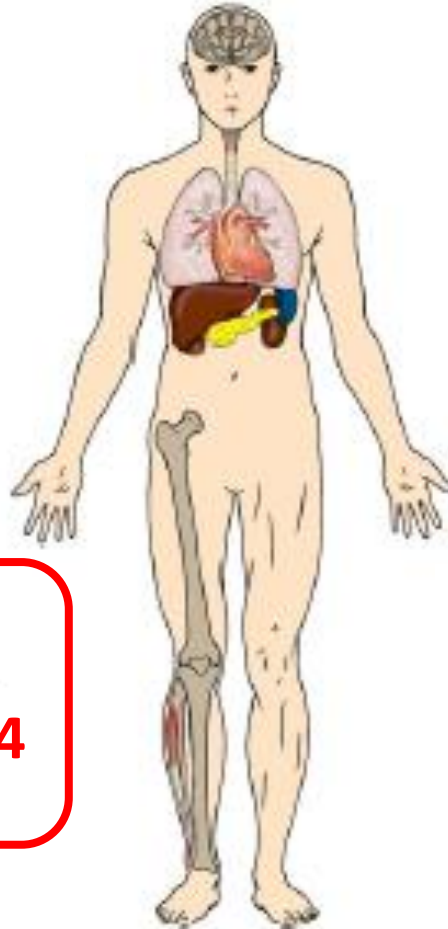
# Fractions de diffusion de l'ItraCZ (en comparaison [C] plasma)

Myocarde : x1.8

Foie : x3.5

**Os: x4.7**

**Muscles: x1.5-2.4**



CSF: 0-12

Poumons: x0.9-7

Rate: x1-3.1

Rein: x1.5

*Willems L, van der Geest R, de Beule K. Itraconazole oral solution and intravenous formulations: a review of pharmacokinetics and pharmacodynamics. J Clin Pharm Ther. 2001;26:159-69*

*Viviani MA et al. Mycosen 1987,*

*Heykants J et al. 1987,*

*Adapté de Felton T, Troke PF, Hope WW. Clin Microbiol Rev 2014*

# Fractions de diffusion du VCZ (en comparaison [C] plasma)

Abcès cérébral :  $\times 1 - 2,3$

CSF :  $\times 0,22 - 1$

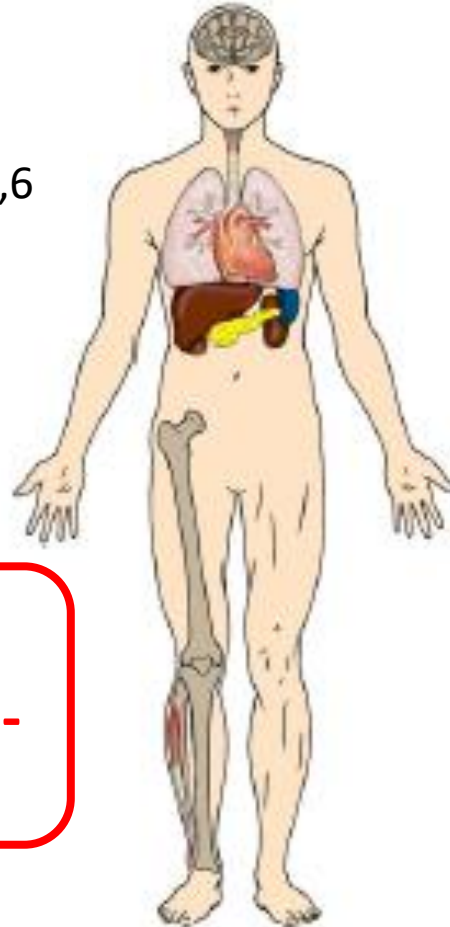
Myocarde :  $\times 0,4 - 4,6$

Poumons :  $\times 0,3 - 3,2$

Foie :  $\times 1,1 - 7,4$

ELF :  $\times 0,2 - 1,1$

Plèvre :  $\times 0,7 - 1$



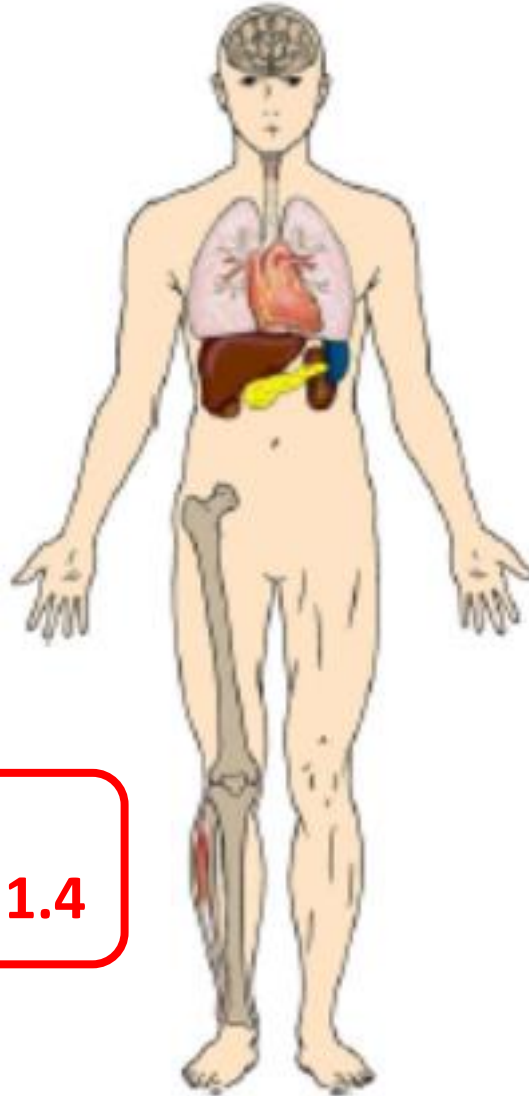
**Os:  $\times 5$**

**Synoviale :  $\times 0,25-0.33$**

Rate :  $\times 0,4 - 3,5$

Rein :  $\times 0,6 - 2,7$

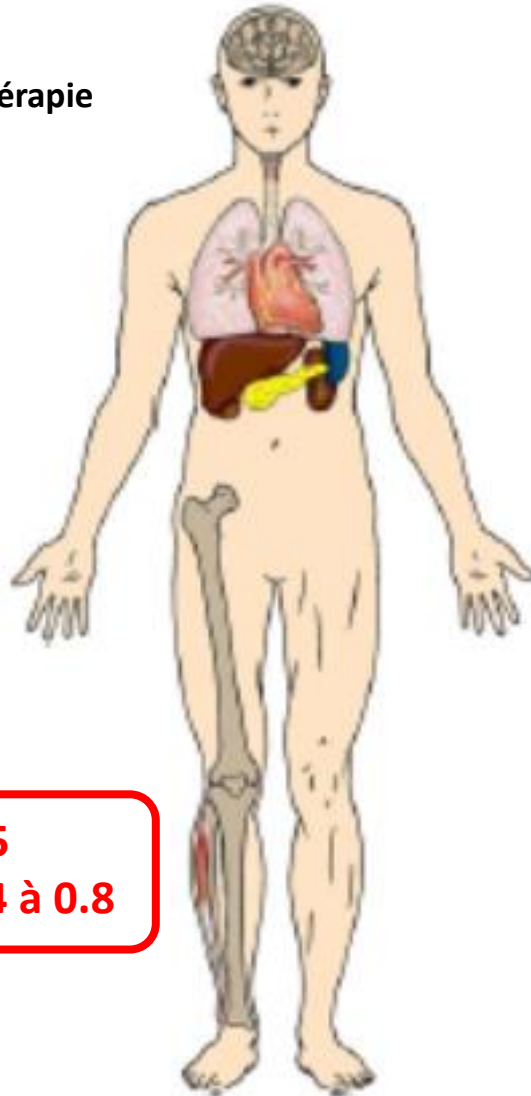
# Fractions de diffusion de l'amphotéricine B (en comparaison [C] plasma)



**OS: x0.5 à 5**  
**Synoviale: x0.4 à 1.4**

# Fractions de diffusion de la 5 Flucytosine (en comparaison [C] plasma)

Pas de données en monothérapie



**Os: environ 0.5**

**Synoviale: x0.4 à 0.8**

*Weisse ME, Person DA, Berkenbaugh JT, Jr. 1993. Treatment of Candida arthritis with flucytosine and amphotericin B. J. Perinatol. 13:402-404.*

*Bellmann R & Smuszkiwicz P, Infection 2017*

*Adapté de Felton T, Troke PF, Hope WW. Clin Microbiol Rev 2014*

# Fractions de diffusion de la caspofungine



PubMed  [Create RSS](#) [Create alert](#) [Advanced](#)

Format: Summary  Sort by: Most Recent

[Send to](#)

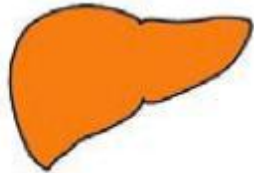
## Search results

Items: 3

- [Spondylodiscitis Due to \*Aspergillus terreus\* in an Immunocompetent Host: Case Report and Literature Review.](#)
  1. Comacle P, Le Govic Y, Hoche-Delchet C, Sandrini J, Aguilar C, Bouyer B, Bianchi S, Penn P. *Mycopathologia*. 2016 Aug;181(7-8):575-81. doi: 10.1007/s11046-016-0007-6. Epub 2016 Apr 2. PMID: 27038797 [Similar articles](#)
- [Bone and joint infections by Mucorales, \*Scedosporium\*, \*Fusarium\* and even rarer fungi.](#)
  2. Koehler P, Tacke D, Cornely OA. *Crit Rev Microbiol*. 2016;42(1):158-71. doi: 10.3109/1040841X.2014.910749. Epub 2014 May 9. Review. PMID: 24809926 [Similar articles](#)
- [Scedosporium prolificans osteomyelitis in an immunocompetent child treated with a novel agent, hexadecylphosphocholine \(miltefosine\), in combination with terbinafine and voriconazole: a case report.](#)
  3. Kesson AM, Bellemore MC, O'Mara TJ, Ellis DH, Sorrell TC. *Clin Infect Dis*. 2009 May 1;48(9):1257-61. doi: 10.1086/597772. PMID: 19320594 [Similar articles](#)

# Effets indésirables

## Hepatic



All azoles  
Amphotericin B  
5-FC  
Echinocandins

## Renal toxicity



Amphotericin B  
Cyclodextrins possibly  
toxic (IV voriconazole)

## CNS



Voriconazole

## Photopsia



Voriconazole

## Cutaneous



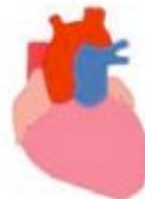
Rash (all antifungal agents)  
Photosensitivity/malignancy?  
(voriconazole)

## GI



Itraconazole  
Posaconazole  
5-FC

## Cardiac



Cardiomyopathy  
(itraconazole)  
  
QTc prolongation  
(all azoles, especially  
with drug interactions)

## Infusion reactions



Amphotericin B  
Echinocandins

## Bone marrow suppression



5-FC

Amphotericin B (anemia  
associated with decreased  
epoetin production)

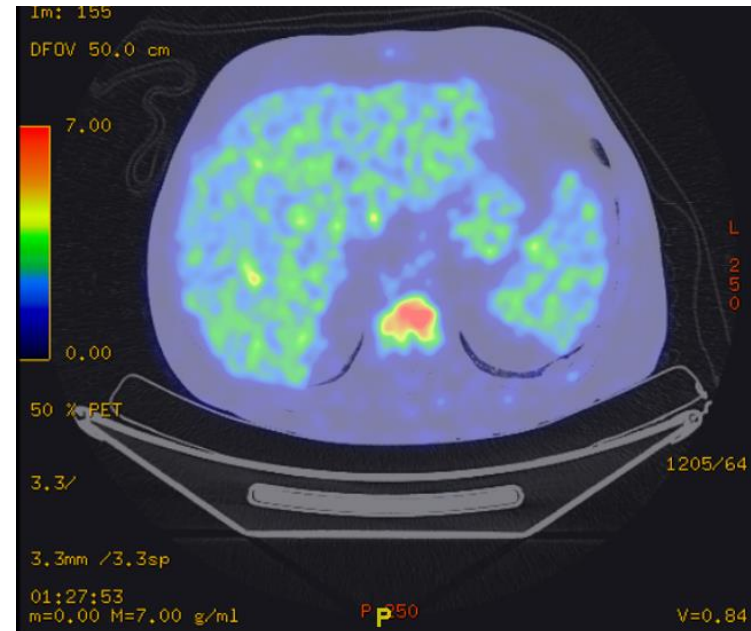


# Cas clinique

- Monsieur X, 61 ans
- Leucémie aiguë myéloblastique
- Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (mars 2017)
  
- **Fongémie à *Candida tropicalis*** la veille de la greffe
- Localisations secondaires ophtalmo
- Traitement par Caspofungine-Flucytosine puis Voriconazole per os
  
- Maladie du greffon contre l'hôte (→corticoïdes)

# Cas clinique

- **Récidive de fongémie à *Candida tropicalis* à M+3 :**  
sous-dosage/inobservance Voriconazole
- **Localisations secondaires :**
  - ophtalmo
  - thrombose AFS gauche
  - hépato-spléniques
  - pulmonaires
  - **arthrite genou droit natif**
- **Pas de chirurgie**
- **Traitement médical :** re-switch Caspofungine + Flucytosine puis Caspofungine seule 70 mg/j



# Cas clinique

- **Persistance à M+8 d'un gros genou douloureux, toujours sous Caspofungine**
- **1<sup>ère</sup> chirurgie (décembre 2017) : lavage + synovectomie / arthroscopie**
  - examen direct, culture myco, PCR panfongique : négatifs
  - anapath : infiltrat inflammatoire, pas d'éléments fongiques
- **Switch Voriconazole per os. Bien dosé, bonne observance**
- Amélioration clinique
- **Arrêt Voriconazole à M+12 (mars 2018)**

# Cas clinique

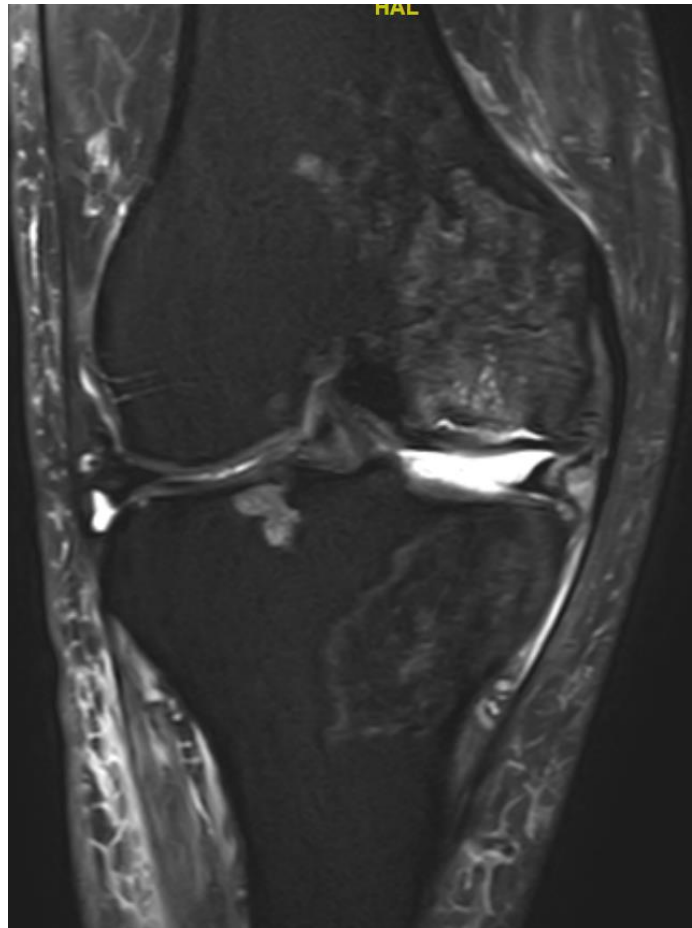
- **Récidive arthrite** genou droit 10 jours plus tard
- Ponction articulaire : ***C. tropicalis***

Aspect					
Aspect	Purulent		Hémorragique		19/12/2017 16:30
Viscosité	Faible		Faible		19/12/2017 16:30
Lieu de ponction	Genou droit				
Recherche de Cristaux					
Il n'a pas été observé de cristaux.					
Numération automatisée sur XN Sysmex					
Éléments nucléés	20775		/µL	13489	19/12/2017 16:30
Globules rouges	13000		/µL	90000	19/12/2017 16:30
	%	/mm <sup>3</sup>			
<b>Polynucléaires neutrophiles</b>	79	16412			
<b>Lymphocytes</b>	4				
<b>Monohistiocytes</b>	17				
Conclusion					
Forte majorité de polynucléaires neutrophiles. Il n'a pas été vu de cristaux.					
Chimie					
Lactates	10.4	mmol/L		8.1	19/12/2017 16:30
Protéines	↑43.0	g/L	5-30	41.0	19/12/2017 16:30

- **Reprise Voriconazole** (bien dosé)
- **Pas de chirurgie**

# Cas clinique

- **Mauvaise évolution clinique** : majoration douleurs du genou droit, épanchement intra-articulaire, syndrome inflammatoire
- IRM du genou à M+15
- **Ostéo-arthrite**



# Cas clinique

- 2<sup>ème</sup> chirurgie M+16 : **lavage articulaire/arthrotomie, synovectomie étendue, curetage osseux**
- **Ciment à l'amphoB liposomale**
- **Culture = *C. tropicalis***
- **Reprise Caspofungine+Flucytosine**
- Arrêt Flucytosine (R)
- Bonne évolution



# Cas clinique

- 3<sup>ème</sup> chirurgie : **pose PTG à M+20 (novembre 2018)**
- Liquide clair
- **Prélèvements = stériles**
- **Poursuite Caspofungine (3 mois)**
- Va bien



# Conclusion

- rare – y penser !
- difficultés diagnostiques & thérapeutiques
- infections destructrices
- **place de la chirurgie +++**
- **TAF prolongé +++**
- antifongiques : diffusion osseuse ↔ tolérance long terme