





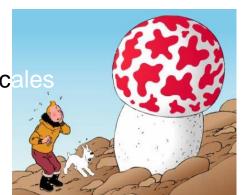




Antifongiques et infection ostéo-articulaire DIU Infections Ostéo-Articulaires

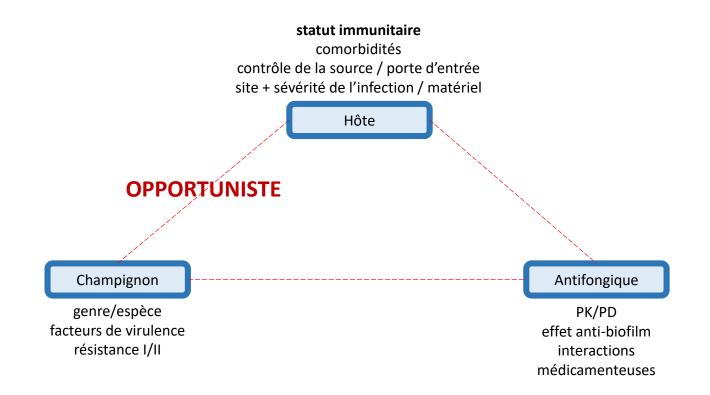
Dr Anne Conrad Pr Florence Ader

Service des Maladies Infectieuses et Tropic Hôpital de la Croix-Rousse Lyon 7 décembre 2022



IOA fongiques

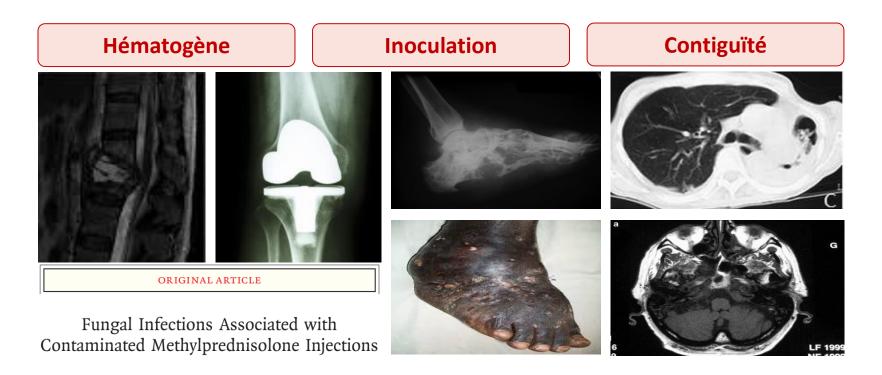
- rares mais en ↑
- subaiguë / chronique
- immunodéprimé / immunocompétent



Physiopathologie

levures ↔ filamenteux ↔ dimorphiques



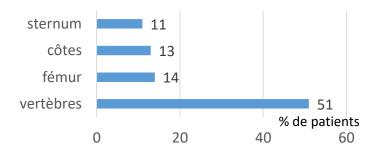


IOA à Candida

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)
Surgery	107 (51,7)
Facial/neck	6 (3)
Thoracic ^b	31 (15)
Abdominal ^c	47 (23)
Orthopedic ^d	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)
Neutropenia	21 (10)
Corticosteroids	28 (14)
Total parenteral nutrition	39 (19)
Intravenous drug use	29 (14)
	<u> </u>



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

Difficultés thérapeutiques

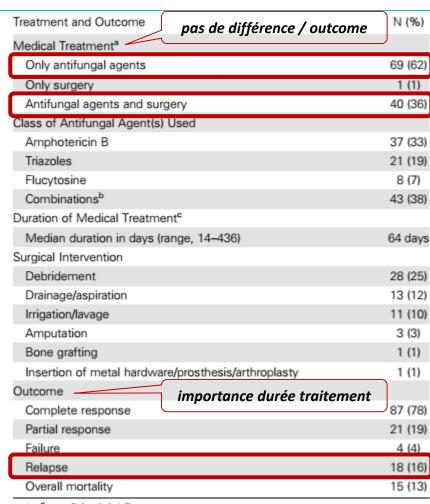
- > importance de la durée de ttt
- pas d'impact pronostique de la chirurgie

IOA à Candida

Candida Arthritis: Analysis of 112 Pediatric and Adult Cases

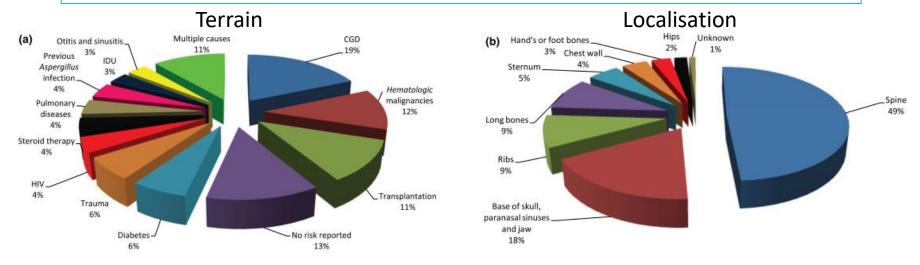
International Osteoarticular Mycoses Consortium

- > 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%



IOA à Aspergillus

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



- immunodépression > 50%
- infection hématogène / de contiguïté +++ (poumon, ORL)
- facteurs pronostiques : durée de ttt; chirurgie ?; bithérapie ?
- arthrite septique = rare (31 cas rapportés)

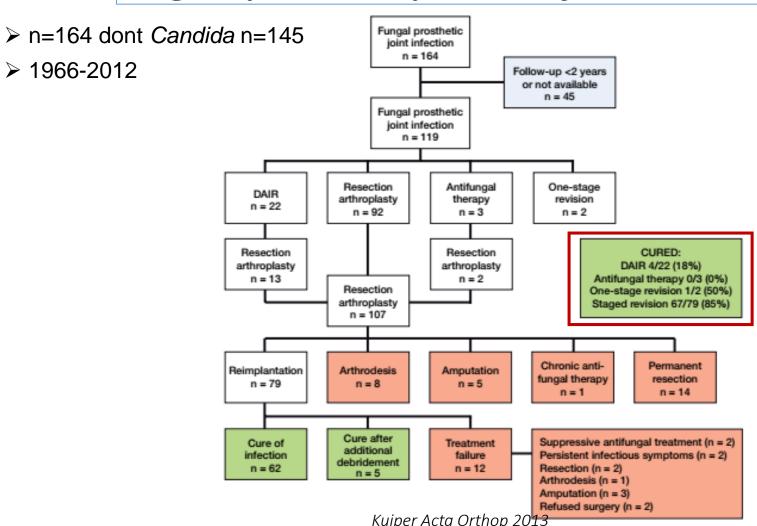
Infection sur prothèse à Candida

- rare, <1% PJI
- PTG > PTH, ♀>♂. Présentation chronique
- Candida albicans > Candida parapsilosis
- FDR:
 - infection bactérienne préalable/concomitante (environ 1/3)
 - > chirurgie de révision
 - > diabète, obésité, PR...
 - > FDR de candidose invasive

- 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



IOA à Candida – Traitement

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

Stratégie thérapeutique médicochirurgicale <u>arthrite septique</u>

- TAF ≥ 6 semaines
- chirurgie « in all cases »

Stratégie thérapeutique médicochirurgicale <u>ostéite/-myélite</u>

- 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%

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	%
Intervention		
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	15	65
days), mean 45 days		
Polyene monotherapy (range, 20-77	2	9
days), mean 49 days		
Combination therapy		
Polyene + fluconazole (range, 52-	3	13
96 days), mean 71 days		
Echinocandin + fluconazole (43-70),	2	9
mean 57 days		
Echinocandin + voriconazole; 42 days	1	4
Local administration of antifungal therapy		
Polyene irrigation during surgery	8	35
Use of polyene-loaded PMMA spacer Surgical intervention	2	9
Surgical irrigation and debridement	23	100
Removal of hardware/prosthesis	17	74
Insertion of a PMMA spacer	3	13
Amnutation	3	13
Total outcome		
Median duration of therapy (range,	45 days	,
21-294 days)		
Major functional impairment	6	26
Relapse of fungal osteoarticul/a infection	0	0
		10

Ciments antifongiques

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 %	\neg
Sealy [13]	2.0 % (deoxycholate)	0.02 %	- 1
Goss [9]	0.3 % (deoxycholate)	<0.01 %	- 1
Cunningham [12]	2.0 % (deoxycholate)	0.04 %	- 1
Current Study	7.5 % (deoxycholate)	0.20 %	4

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

[C] $pic = 0.33 \mu g/mL à H8$

IOA fongiques

Osteoarticular Mycoses

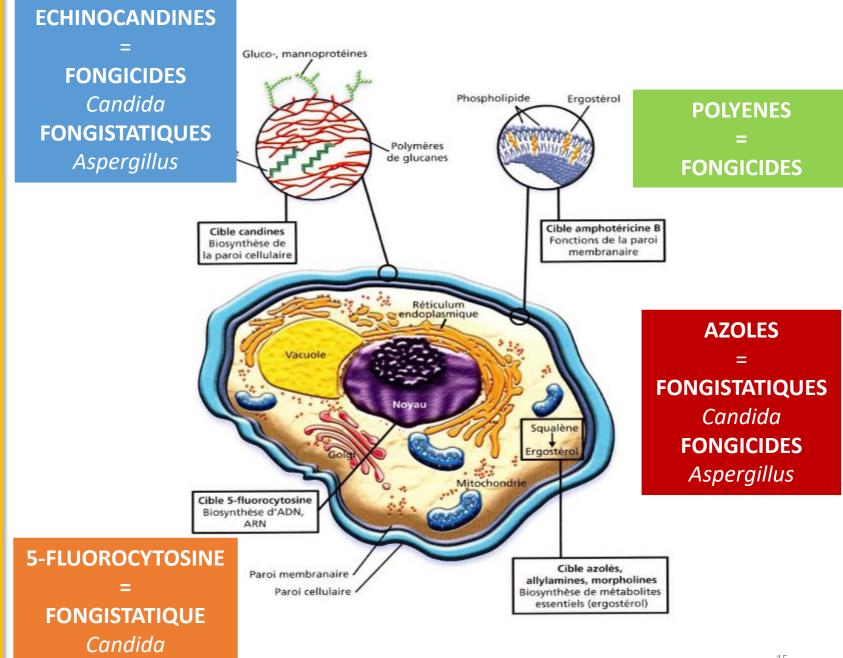


Maria N. Gamaletsou, Blandine Rammaert, Barry Brause, Marimelle A. Bueno, Sanjeet S. Dadwal, Michael W. Henry, Sary Brause, Marimelle A. Bueno, Sanjeet S. Dadwal, Michael W. Henry, Aspasia Katragkou, Sanjeet S. Dadwal, Michael W. Henry, Dadwal, Michael W. Henry, Aspasia Katragkou, Sanjeet S. Dadwal, Michael W. Henry, Aspasia Katragkou, Michael W. Henry, Aspasia Katragkou, Aspasia Katragkou, Michael W. Henry, Mi

Antifongiques et IOA

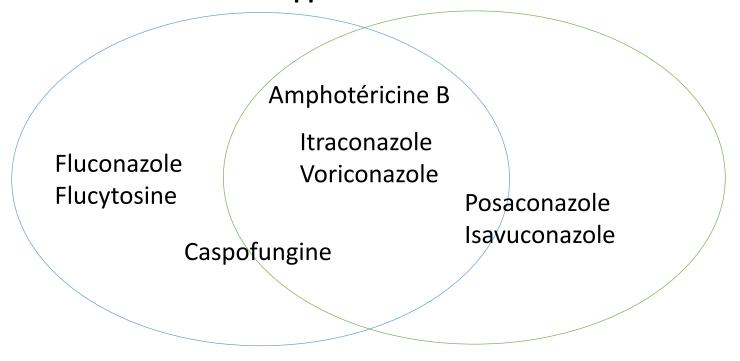
Quel traitement antifongique?

	DCI		Nom commercial
Polyènes	Ampho (1958)	téricine B deoxycholate	FUNGIZONE®
	Amphotéricine B lipidique (1997)		ABELCET®
	Ampho	téricine B liposomale (1998)	AMBISOME®
		DCI	Nom commercial
		Fluconazole (1990)	TRIFLUCAN®
		Itraconazole (1992)	SPORANOX®
Triazolés		Voriconazole (2002)	VFEND®
		Posaconazole (2006)	NOXAFIL®
		Isavuconazole (2016)	CRESEMBA®
		DCI	Nom commercial
Echinocano		Caspofungine (2001)	CANCIDAS®
	aines	Micafungine	MYCAMINE®
		DCI	Nom commercial
Analogue pyrimidine		5-flucytosine (1971)	ANCOTIL®



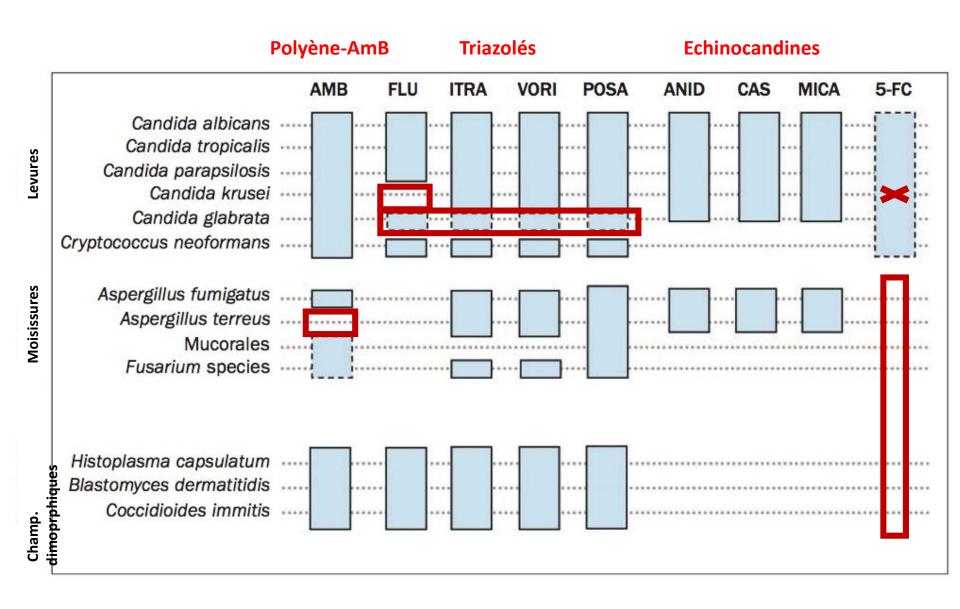
d'après JIDIF 2003

Levures Filaments Chef de file: *Candida* spp. Chef de file: *Aspergillus* spp.

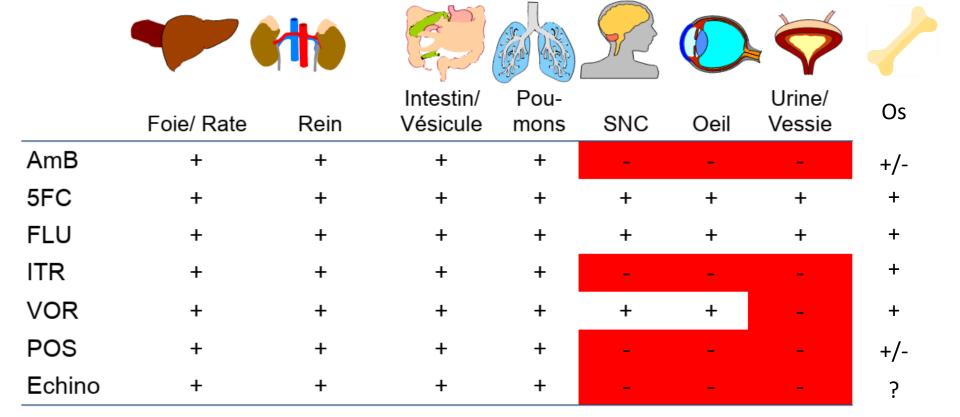


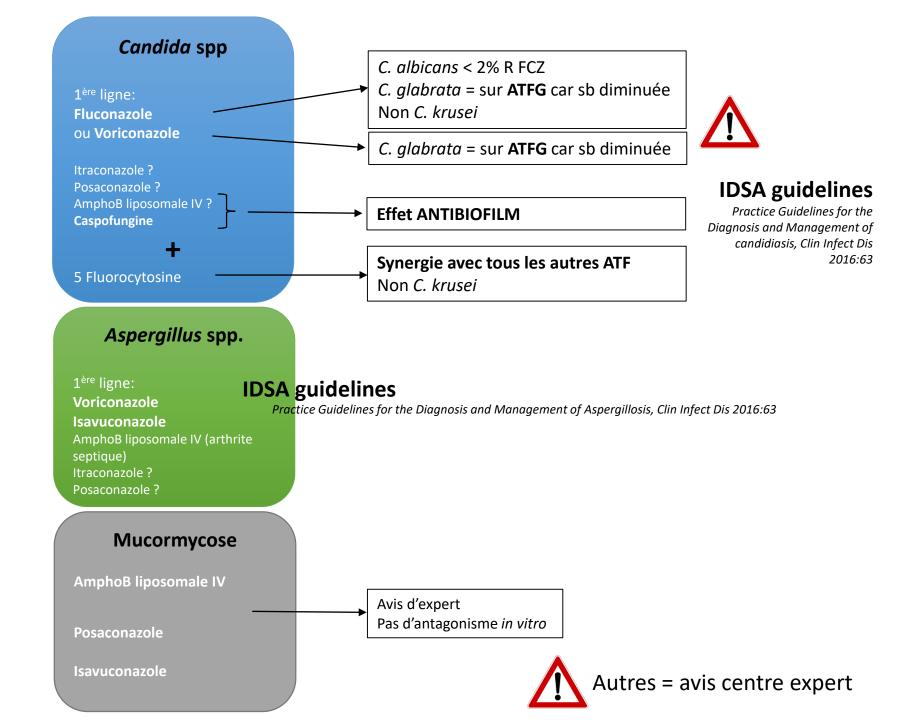
Prélèvements mycologiques = ED + culture Si culture+ = antifongigramme Ana-path tissulaire

Spectres génériques



Diffusion des antifongiques





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

Abcès cérébral: x0.7-2.4

CSF: x0.5-0.9

Myocarde: x1.8

Foie: x3.4

Os: x0.33

Synoviale: x0.88

Muscles: x1.8

(3 réfs)

Poumons: x1.1-1.6

Rate: x6.1

Rein: x4

Urines: x10-13

Prostate: x0.3

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

CSF: 0-12

Poumons: x0.9-7

Myocarde: x1.8

Foie: x3.5

Os: x4.7

Muscles: x1.5-2.4

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: x1 – 2,3

CSF : x0,22 - 1

Myocarde: x0,4-4,6

Foie: x1,1-7,4

Poumons: x0,3 - 3,2

ELF: x0,2-1,1

Plèvre: x0,7-1

Os: x5

Synoviale: x0,25-

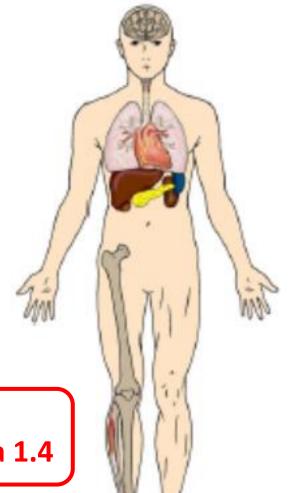
0.33

Rate: x0,4 - 3,5

Rein: x0,6 - 2,7

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

plasma)

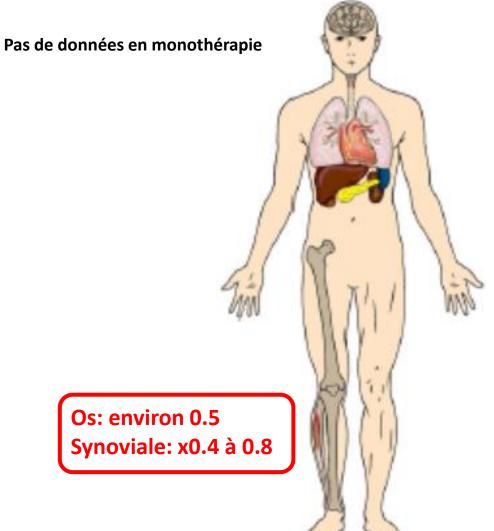


OS: x0.5 à 5

Synoviale: x0.4 à 1.4

Fractions de diffusion de la 5 Fluorocytosine (en comparaison [C]

plasma)



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

Bellmann R & Smuszkiewicz P, Infection 2017

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

Fractions de diffusion de la caspofungine



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

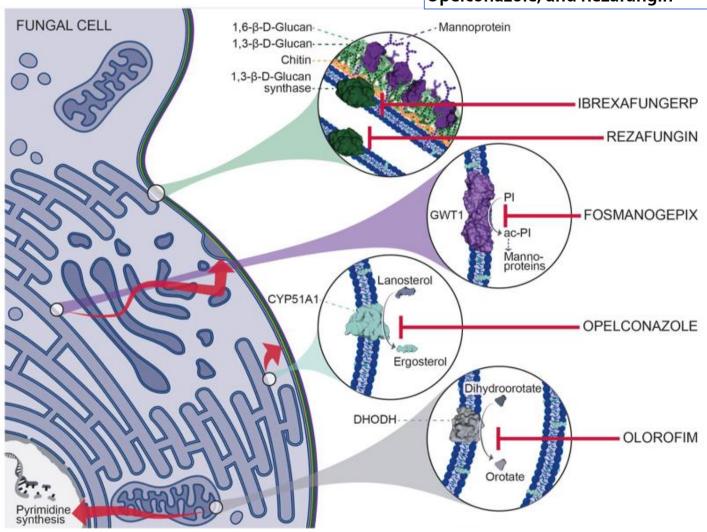
Bone marrow suppression



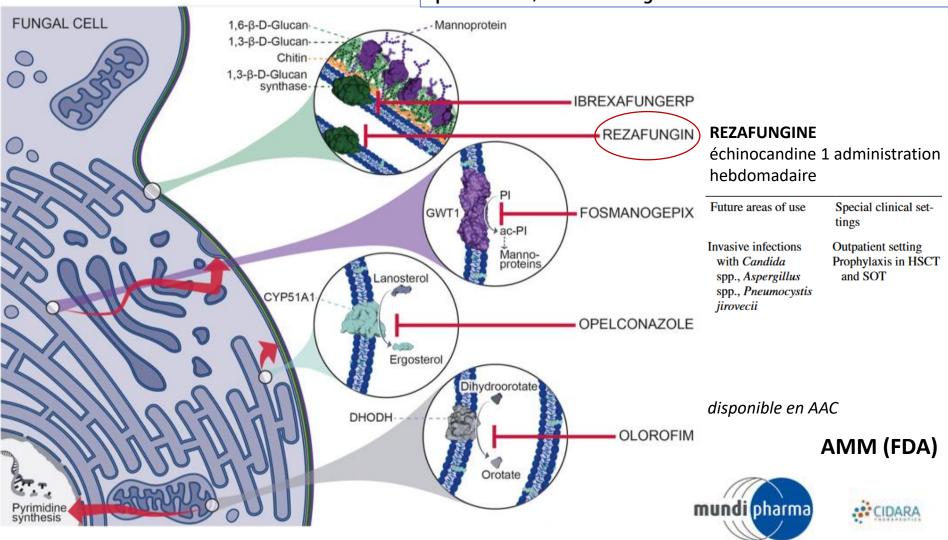
5-FC

Amphotericin B (anemia associated with decreased epoetin production)

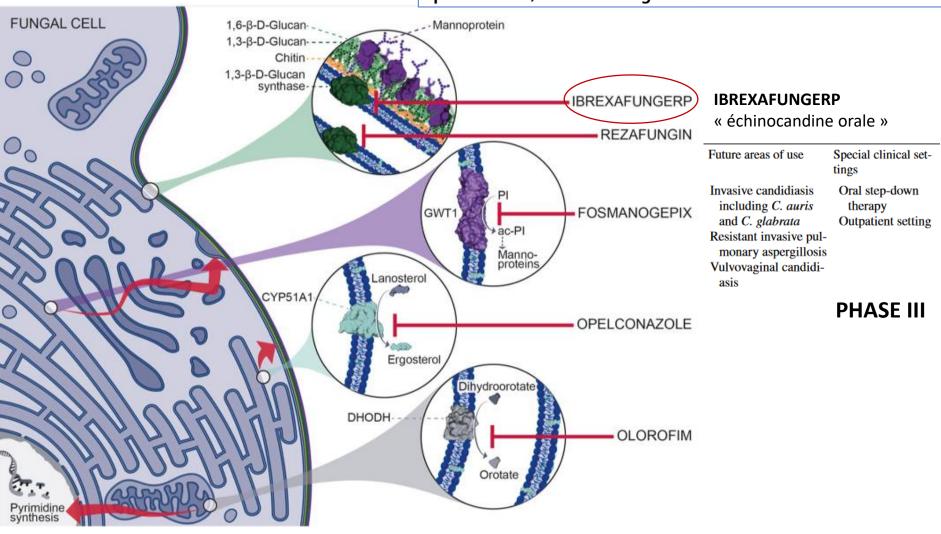
The Antifungal Pipeline: Fosmanogepix, Ibrexafungerp, Olorofim, Opelconazole, and Rezafungin



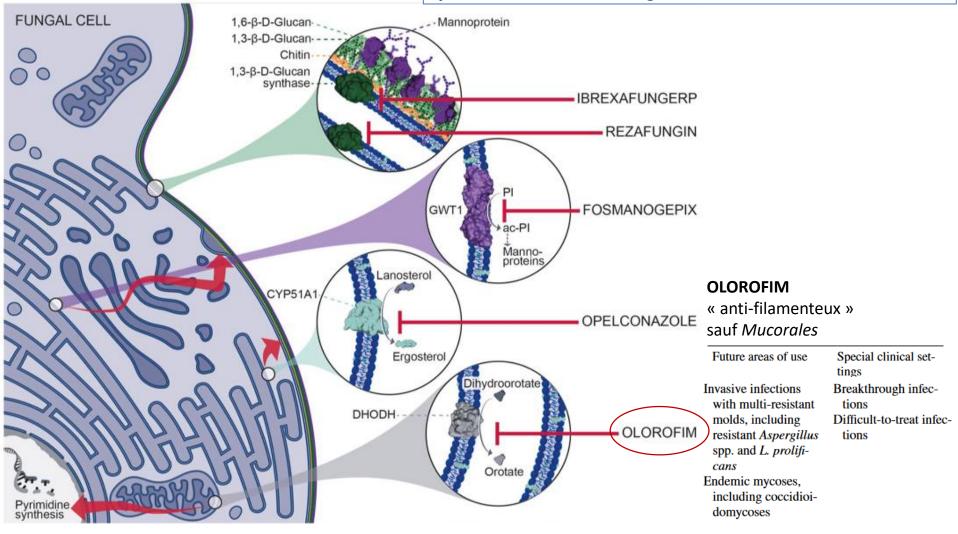
The Antifungal Pipeline: Fosmanogepix, Ibrexafungerp, Olorofim, Opelconazole, and Rezafungin



The Antifungal Pipeline: Fosmanogepix, Ibrexafungerp, Olorofim, Opelconazole, and Rezafungin



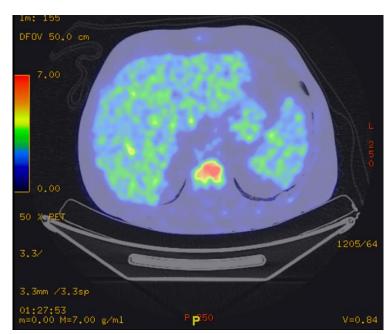
The Antifungal Pipeline: Fosmanogepix, Ibrexafungerp, Olorofim, Opelconazole, and Rezafungin



PHASE IIb

- 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
- Contexte de maladie du greffon contre l'hôte (→corticoïdes)

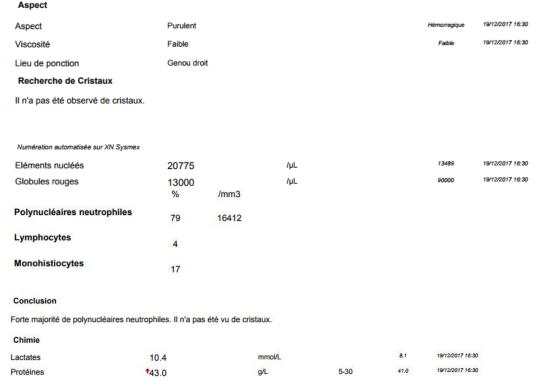
- Récidive de fongémie à Candida tropicalis à M+3 : sous-dosage/inobservance Voriconazole
- Localisations secondaires :
 - ophtalmo
 - > thrombose AFS gauche
 - ➤ hépato-spléniques
 - > pulmonaires
 - > arthrite genou droit natif



- Pas de chirurgie
- Traitement médical : re-switch Caspofungine + Flucytosine puis Caspofungine seule 70 mg/j

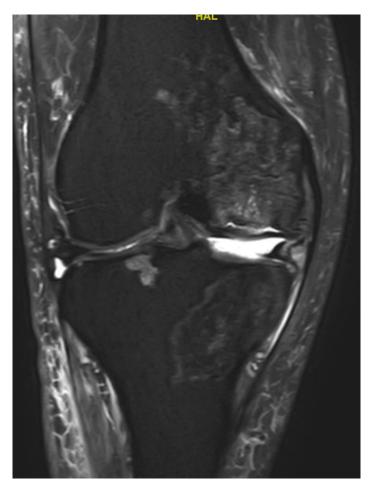
- Persistance à M+8 d'un gros genou douloureux, toujours sous Caspofungine
- 1ère chirurgie (décembre 2017) : lavage + synovectomie / arthroscopie
 - > examen direct, culture myco, PCR panfongique : négatifs
 - > anapath : infiltrat inflammatoire, pas d'éléments fongiques
- Switch Voriconazole per os.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

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



- Reprise Voriconazole (bien dosé)
- Pas de chirurgie

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



- 2^{ème} 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



• 3ème chirurgie : pose PTG à M+20 (novembre 2018)

- Liquide clair
- Prélèvements = stériles
- Poursuite Caspofungine (3 mois)
- puis relais Fluconazole (1 an)
- Va bien...flessum invalidant + douleur...



• 4^{ème} chirurgie : changement de PTG en 1 temps (juin 2020)

- Prélèvements = stériles
- Guérison de l'IOA
- Persistance flessum
- 5^{ème} chirurgie : arthrolyse (septembre 2021)
- Novembre 2022 : va bien, autonome, poursuite rééducation



Conclusion

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