

Innovations thérapeutiques dans le traitement médical des infections ostéo-articulaires

Nathalie ASSERAY

Maladies Infectieuses et Tropicales

CHU de Nantes



DAIR

- Debridement
 - Antibiotics
- and
- Implant
 - Retention

Outcome Following Debridement, Antibiotics, and Implant Retention in Hip Periprosthetic Joint Infection—An 18-Year Experience

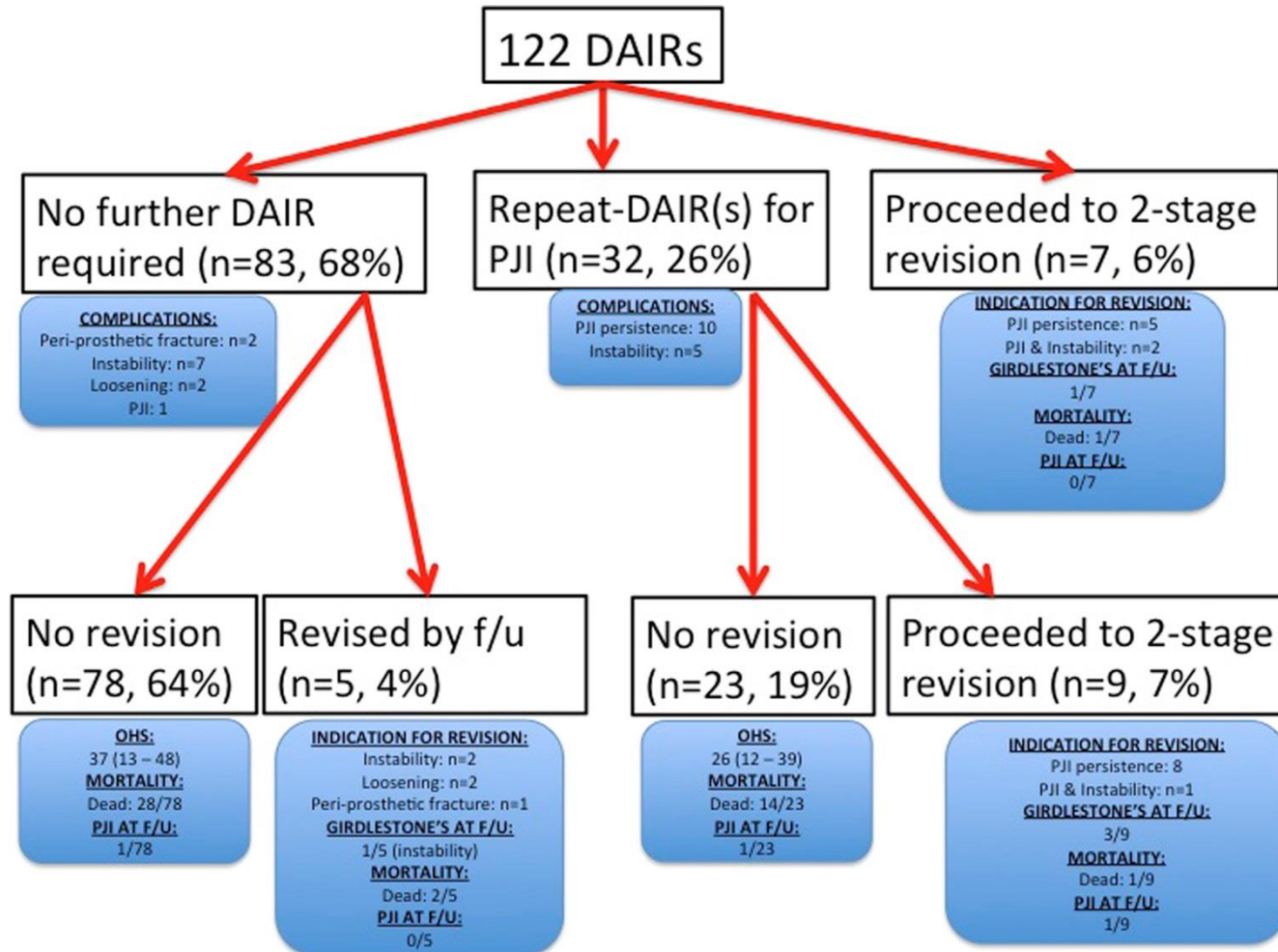
The Journal of Arthroplasty 32 (2017) 2248–2255

George Grammatopoulos, DPhil, FRCS (T&O) *, Benjamin Kendrick, DPhil, FRCS (T&O), Martin McNally, FRCS (T&O), Nicholas A. Athanasou, FRCPATH, Bridget Atkins, FRCP, FRCPATH, Peter McLardy-Smith, FRCS, Adrian Taylor, MSc, FRCS (T&O), Roger Gundle, DPhil, FRCS

Bone Infection Unit, Nuffield Orthopaedic Centre, Oxford, UK

- Etude de cohorte monocentrique rétrospective
 - Révision de PTH, pour motif septique, n=122
 - 60% de révision dans les 6 semaines après la pose
- Médiane de suivi: 7 ans
- Taux de mortalité (toutes causes):
 - A 5 ans 20%
 - A 10 ans 42%
- Outcome:
 - Eradication de l'infection: 102/122 (84%) après DAIR(s)
 - Reprise n=21 (17%) dont 16 pour persistance de l'infection

Fig. 1



Focus sur les IOA streptococciques

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



The Not-So-Good Prognosis of Streptococcal Periprosthetic Joint Infection Managed by Implant Retention: The Results of a Large Multicenter Study

Jaime LORA-TAMAYO et al.
Madrid, Collaborations internationales

Clinical Infectious Diseases[®] 2017;64(12):1742–52

- Etude de cohorte, rétrospective, multi-centrique, internationale
- Infections de prothèses streptococciques
- 830 inclusions analysables
- 462 patients traités en DAIR (pas d'ablation ni changement de la prothèse)
 - 52% infections hématogènes
 - 34% *S.agalactiae*
 - 37% Antibiothérapie comprenant la Rifampicine
- Délai médian chirurgie septique:
 - 5 jours (IQR 2-13j)
- 444 évaluables sur l'outcome
- Durée médiane de suivi:
 - 802 jours (IQR 507 – 1339j)

- 187 échecs = 42.1%
 - Médiane de survenue d'échec à 2 mois
- Délai de survenue de l'échec
 - 29% précoce
 - 38% tardif
 - 33% après la fin du traitement
- Durée médiane d'antibiothérapie : 91 jours
- Les facteurs prédictifs d'échec (tous échecs)
 - PR
 - Bactériémie
 - Infection post-opératoire tardive (>3mois)
 - Le changement des pièces amovibles est un facteur protecteur

- Analyse des facteurs pronostiques, incluant l'antibiothérapie, chez les patients qui n'ont pas d'échec au cours du premier mois
- N=389, 132 échecs
- Antibiothérapie analysée en durée d'exposition
- Facteurs associés à l'échec
 - Infection post-opératoire tardive
 - Traitement par Glycopeptide
 - Traitement par Cotrimoxazole
- Effet protecteur de:
 - Changement des pièces amovibles
 - Traitement par Rifampicine
- Rôle indifférent du traitement par B-lactamine

Focus sur les IOA streptococciques

Clinical Infectious Diseases

BRIEF REPORT

High Cure Rate for Acute Streptococcal Prosthetic Joint Infections Treated With Debridement, Antimicrobials, and Implant Retention in a Specialized Tertiary Care Center

Clinical Infectious Diseases[®] 2018;67(8):1288–90

- En réponse à la cohorte internationale
- Cohorte mono-centrique sur 10 ans
- 47 cas, 40% d'homme et 66 ans d'âge médian. DAIR.
- Délai médian chirurgie:
 - 5 jours après le début des symptômes
 - 3 jours après l'admission
- Durée médiane d'antibiothérapie: 90 jours

- Durée médiane de suivi: 2,9 ans
- 97,9% des prothèses sont maintenues
 - Une ablation de prothèse pour échec
- 80,9% sans antibiothérapie. 8 patients (17%) sous ATB suppressive.
- Pas de décès associés à l'infection

Especially in the early years of DAIR use in our center, long-term suppressive antimicrobials were used occasionally with vulnerable patients. After the first DAIR results were evaluated in our unit, the proportion of long-term suppressive antimicrobials was reduced in 2013, and no infection relapses have emerged to date.

Centralizing the DAIR gives excellent results. Thus, we recommend that acute PJI treatment only be performed in high-volume centers with specialized orthopedic surgeons, and infectious disease specialists who have an interest in PJI treatment.

Focus sur les IOA streptococciques

Clinical and microbiological features associated with group B *Streptococcus* bone and joint infections, France 2004–2014


S. Kernéis^{1,2} • C. Plainvert^{3,4,5} • J.-P. Barnier³ • A. Tazi^{1,3,4,5} • N. Dmytruk^{3,4} •
B. Gislain³ • J. Loubinoux^{1,3} • F. El Sayed^{6,7} • V. Cattoir⁸ • N. Desplaces⁹ •
V. Vernet^{10,11} • P. Morand^{1,3} • C. Poyart^{1,3,4,5}

Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2017) 36:1679–1684
DOI 10.1007/s10096-017-2983-y

- Etude de cohorte rétrospective, française, sur 10 ans. Descriptive.
- Basée sur les cas déclarés au CNR
- 163 dossiers inclus
- 59% d'hommes, 66 ans d'âge médian
- Fréquence des co-morbidités: 21% néo, 20% diabète
- 48% infection sur matériel
- Rares cas d'infection associée: 1 méningite et 3 endocardites
- Profils d'antibiogramme
 - 2 (2/163) haut niveau Genta
 - 1 (1/145) intermédiaire Levo
 - 34% Erythro-R (55/163, dont 35 MLSB const)
 - 81% (132/163) Tetracyclines-R

Utiliser les « vieux » antibiotiques

Suppressive antibiotic therapy with oral tetracyclines for prosthetic joint infections: a retrospective study of 78 patients

**M. Pradier^{1,5} · O. Robineau^{1,2,5} · A. Boucher^{1,2,5} · M. Titecat^{2,3,5} · N. Blondiaux^{1,5} ·
M. Valette^{1,5} · C. Loïez^{3,5} · E. Beltrand^{1,5} · S. Nguyen⁴ · H. Dézeque^{3,5} · H. Migaud^{2,3,5} ·
Eric Senneville^{1,2,3,5} **


Infection (2018) 46:39–47

- Traitement « suppressif: Doxycycline et Minocycline
- Étude prospective observationnelle monocentrique

- Antibiothérapie suppressive:
 - Patients à haut risque d'échec: chirurgie et/ou antibiothérapie suboptimale
 - Objectif: préserver la présence du matériel
 - Cycline débutée au terme du traitement curatif
- 78 patients, 63,8 ans d'âge moyen
- Durée moyenne sans rechute: 1020+/- 597 jours
- 5 décès, non liés à l'infection
- 55 (71,8%): absence de rechute
- 22 (28,2%) : échecs dont
 - 17 rechutes
 - 5 re-infection (autre pathogène)

Utiliser les « vieux » antibiotiques

Efficacy and safety of clindamycin-based treatment for bone and joint infections: a cohort study

J. Courjon^{1,2}  • E. Demonchy¹ • E. Cua¹ • E. Bernard¹ • P.-M. Roger^{1,2}

Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2017) 36:2513–2518

DOI 10.1007/s10096-017-3094-5

- Traitement curatif, alternative
- Étude prospective observationnelle monocentrique

- 124 mois, 196 patients
- 67% d'homme et 64 ans d'âge moyen
- Type d'infection:
 - Arthrite septique: 17%
 - Osteomyélite: 61%, matériel 41%
 - Spondylo:22%
- Bactério:
 - *S.aureus* 66%
 - SCN 15%
 - *Streptococci* 16%
 - Autres 3%
 - À noter 22% de patients bactériémiques
- Prescription de 2eme (35%) ou 3eme ligne (17%), le plus souvent sur EI d'un autre ATB

- Antibiothérapie

- + Rifampicine 27%
- + Fluoroquinolone 31% (Levoflo)
- + Amox 7%
- + autre 19%
- Monothérapie 16%
- Durée moyenne 7 sm+/- 3

- Outcome

- Durée de suivi 28mois +/- 24. 10 décès.
- Succès: 83% (n=133)
- EI: 9 attribués à la Clinda (22 à la Rifam).
 - 7 intolérance digestive (nausées, diarrhées)
 - 2 rashes
- Recherches *C.difficile* toutes négatives

Utiliser les « vieux » antibiotiques

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



A Randomized Study Evaluating Oral Fusidic Acid (CEM-102) in Combination With Oral Rifampin Compared With Standard-of-Care Antibiotics for Treatment of Prosthetic Joint Infections: A Newly Identified Drug–Drug Interaction

Richard Pushkin,¹ Maria D. Iglesias-Ussel,^{1,2} Kara Keedy,¹ Chris MacLauchlin,¹ Diane R. Mould,³ Richard Berkowitz,⁴ Stephan Kreuzer,⁵ Rabih Darouiche,⁶ David Oldach,¹ and Prabha Fernandes¹

¹Cempra Inc, and ²University of North Carolina, Chapel Hill; ³Projections Research Inc, Phoenixville, Pennsylvania; ⁴Phoenix Clinical Research, Tamarac, Florida; ⁵Memorial Bone and Joint Clinic and University of Texas Health Science Center at Houston, and ⁶Departments of Medicine, Surgery, and Physical Medicine and Rehabilitation, Michael E. DeBakey Veterans Affairs Medical Center and Baylor College of Medicine, Houston, Texas

Clinical Infectious Diseases[®] 2016;63(12):1599–604

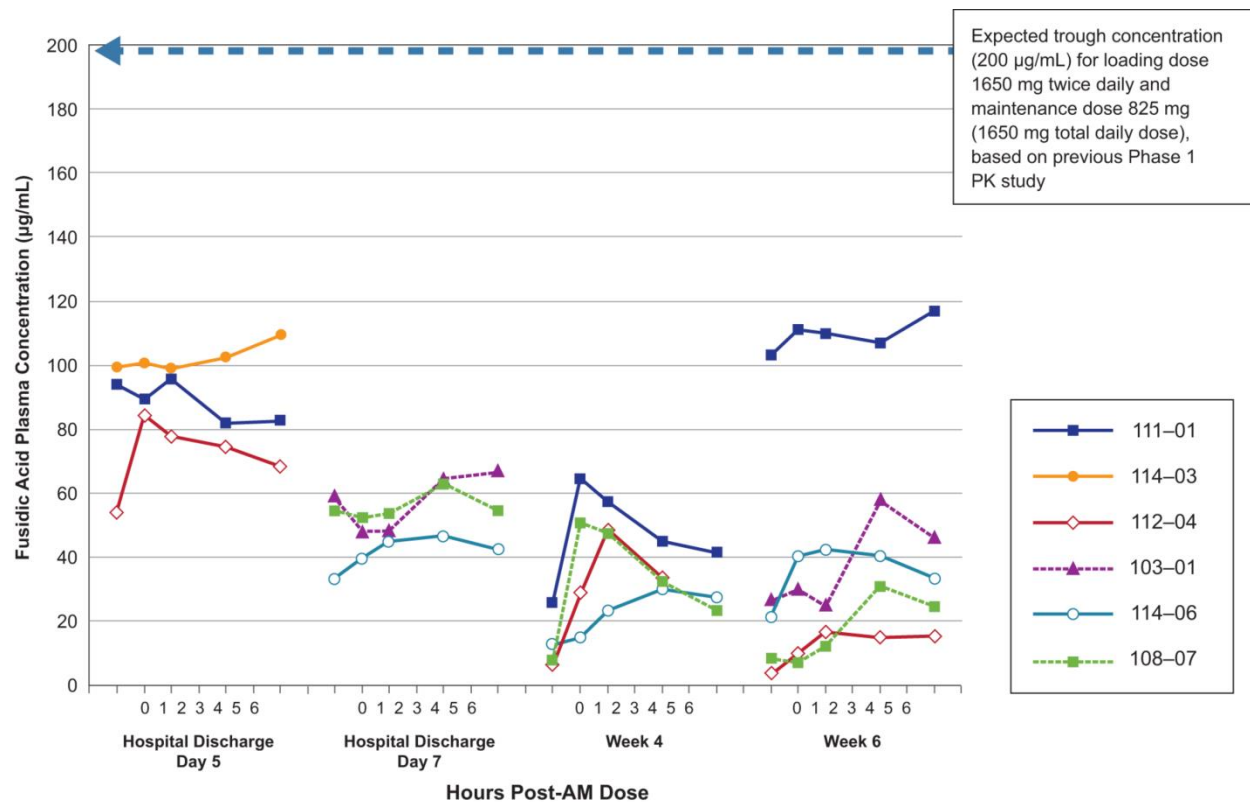
- Phase 2, randomisé, ouvert, multi-centrique
- Arrêt prématuré de l'étude, sous étude PK

- Infections de prothèses, hanche et genou:
 - 41 enrôlés, 14 randomisés
- Chirurgie: Lavage, Changement en 2 temps
- Randomisation 1:1, 7/bras
- Sous-étude PK: 6 patients

Table 1. Baseline Characteristics for Safety-Intent-to-Treat Population and Outcome

Subject ID	Age, y	Sex	Site of PJI Infection	Surgical Procedure	Baseline Inclusionary Pathogen	Baseline FA/RIF MIC, µg/mL	Randomized Therapy	Outcome	Reason for Failure
103-01	62	M	Hip	2-stage exchange	MSSA	0.12/0.03	FA/RIF	Success	
103-02	64	M	Hip	DAR	MRSA	0.12/0.015	FA/RIF	Failure	AE; switched to new antibiotic
108-07	75	M	Knee	2-stage exchange	Culture negative	NA	FA/RIF	Failure	Persistent inflammation
111-01	66	F	Knee	2-stage exchange	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	0.25/0.015	FA/RIF	Success	
112-04	64	F	Knee	2-stage exchange	No inclusionary pathogens	NA	FA/RIF	Success	
114-03	86	F	Knee	2-stage exchange	MSSA	0.12/0.015	FA/RIF	Success	
114-06	72	M	Knee	2-stage exchange	MRSA	0.12/0.25	FA/RIF	Failure	Infection recurrence (MRSA resistant to RIF)
103-03	45	M	Hip & spacer	DAR & spacer replacement	MRSA	...	SOC	Indeterminate	Insufficient data; study discontinued
104-08	62	M	Knee	2-stage exchange	<i>S. epidermidis</i>	...	SOC	Success	
108-04	65	M	Knee	2-stage exchange	<i>S. epidermidis</i>	...	SOC	Failure	AE; switched to new antibiotic
108-06	83	M	Knee	2-stage exchange	Group B streptococci	...	SOC	Success	
108-08	64	F	Hip	2-stage exchange	Culture negative	...	SOC	Indeterminate	Insufficient data; study discontinued
114-05	61	M	Knee	2-stage exchange	<i>S. epidermidis</i>	...	SOC	Success	
114-07	77	F	Hip & spacer	2-stage exchange	MSSA	...	SOC	Success	

Abbreviations: AE, adverse event; DAR, debridement and retention; FA, fusidic acid; MIC, minimum inhibitory concentration; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA, methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*; NA, not applicable; PJI, prosthetic joint infection; RIF, rifampin; SOC, standard of care.



From: A Randomized Study Evaluating Oral Fusidic Acid (CEM-102) in Combination With Oral Rifampin Compared With Standard-of-Care Antibiotics for Treatment of Prosthetic Joint Infections: A Newly Identified Drug–Drug Interaction

Clin Infect Dis. 2016;63(12):1599-1604. doi:10.1093/cid/ciw665

Clin Infect Dis | © The Author 2016. Published by Oxford University Press for the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved. For permissions, e-mail journals.permissions@oup.com.

Focus Dalbavancine

Dalbavancin for the management of gram-positive osteomyelitis:
Effectiveness and potential utility☆

Thamer A. Almangour ^{a,b,*}, Gregory K. Perry ^c, Colleen M. Terriff ^{d,1}, Abdullah A. Alhifany ^{e,f,2}, Keith S. Kaye ^{g,3}

<https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2018.10.007>

Diagnostic Microbiology and Infectious Disease

- Observationnel, rétrospectif
- Retour d'expérience, IOA adultes

- 31 patients inclus
- 26 patients était déjà sous antibiothérapie avant
- 26 traitements débutés en cours d'hospitalisation (1ere dose)
- Nombre de doses administrées: de 1 à 14 (médiane 3 IQR 3)
- Doses administrées: 500 à 1500mg
- Le plus souvent en monothérapie
- Pas d'effets indésirables rapportés, pas d'arrêt de traitement
- 3 patients sous traitement suppressif au long cours
- « Succès »: 28 en fin de traitement

Focus Dalbavancine

Extended-Duration Dosing and Distribution of Dalbavancin into Bone and Articular Tissue

Michael W. Dunne,^a Sailaja Puttagunta,^a Craig R. Sprenger,^{c*} Chris Rubino,^b Scott Van Wart,^b James Baldassarre^a

Durata Therapeutics, Inc., Branford, Connecticut, USA^a; Institute for Clinical Pharmacodynamics, Latham, New York, USA^b; PRACS Institute, Ltd., Fargo, North Dakota, USA^c

Antimicrobial Agents and Chemotherapy

April 2015 Volume 59 Number 4

- Phase 1, pharmacologie
- Pénétration osseuse
- Extension de la durée

- Etude de pénétration osseuse
 - 30 volontaires sains
 - Une injection de 1000mg avant une chirurgie programmée
 - 6 groupes de 5 patients / délai pré-opératoire
- Extension de la durée d'administration
 - 18 volontaires sains, 3 groupes de 6 patients
 - 4, 6, 8, doses hebdomadaires
 - Dosages plasmatiques

Dalbavancin Concentration (Mean ± SD) at Post-dose Sample Collection Timepoint

	12 h (0.5 days)	24 h (1 day)	72 h (3 days)	168 h (7 days)	240 h (10 days)	336 h (14 days)
Plasma, µg/mL*	85.3 ± 18.9 n=31	ND	ND	ND	ND	15.3 ± 4.1 n=31
Synovium, µg/g†	25.0 ± 0 n=3	17.9 ± 7.8 n=3	19.5 ± 4.9 n=3	19.2 ± 8.9 n=4	25.0 ± 0 n=2	15.9 ± 7.9 n=3
Synovial fluid, µg/mL†	22.9 n=1	27.4 ± 10.8 n=4	19.2 ± 4.9 n=3	11.6 ± 3.3 n=2	13.9 ± 1.0 n=3	6.2 ± 1.7 n=2
Bone, µg/g	6.3 ± 3.1 n=5	5.0 ± 3.5 n=5	4.6 ± 3.8 n=5	3.8 ± 2.7 n=5	3.7 ± 2.2 n=5	4.1 ± 1.6 n=5
Skin, µg/g†	19.4 ± 7.9 n=2	12.5 ± 6.5 n=3	13.8 ± 1.4 n=3	15.7 ± 1.0 n=2	21.6 n=1	13.8 ± 2.1 n=2

*Mean ± SD plasma concentrations in 31 patients at 772 and 1080 h were 6.2 ± 2.4 and 3.4 ± 1.7, respectively.

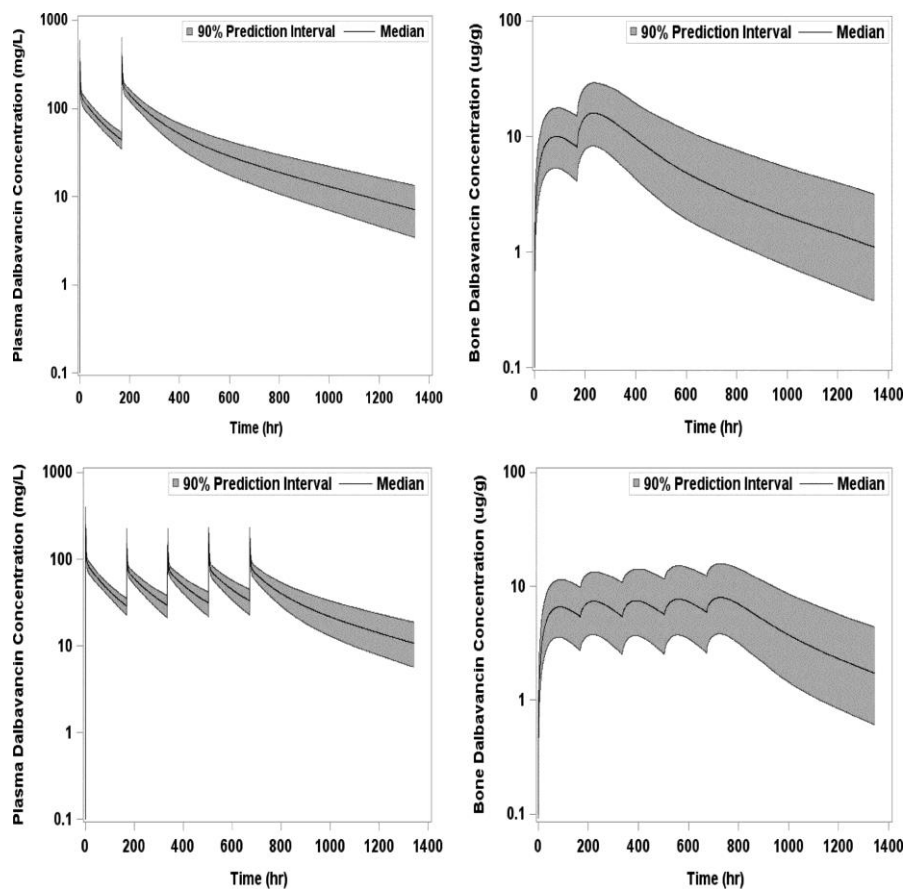
†Concentrations above the upper limit of quantification are reported as 25 µg/unit.

AUC=area under the curve; MIC₉₀=90% minimum inhibitory concentration; ND=not detected

From: Dunne MW, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2015 Apr;59(4):1849-1855. Copyright © 2015, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

doi:10.1128/AAC.04550-14

Simulated mean concentration-time profiles with 1,500 mg i.v. on days 1 and 8 in plasma and bone (upper panels) and with 1,000 mg i.v. on day 1 and 500 mg i.v. weekly in plasma and bone (lower panels).



Michael W. Dunne et al. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2015; doi:10.1128/AAC.04550-14

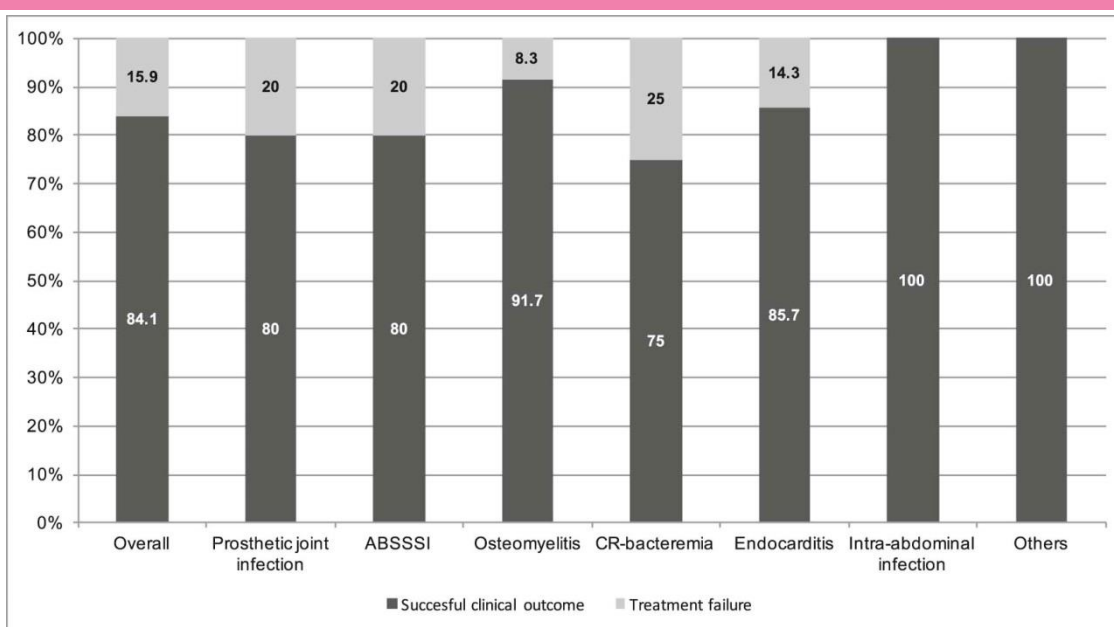
Focus Dalbavancine

Dalbavancin in the treatment of different gram-positive infections:
a real-life experience

Emilio Bouza ^{a,b,c,d}, Maricela Valerio ^{a,*}, Alex Soriano ^e, Laura Morata ^e,
Enrique García Carus ^e, Carmen Rodríguez-González ^{b,f}, Ma Carmen Hidalgo-Tenorio ^g,
Antonio Plata ^h, Patricia Muñoz ^{a,b,c,d,*}, Antonio Vena ^{a,b,d} on behalf of the DALBUSE Study
Group (Dalbavancina: Estudio de su uso clinico en España)

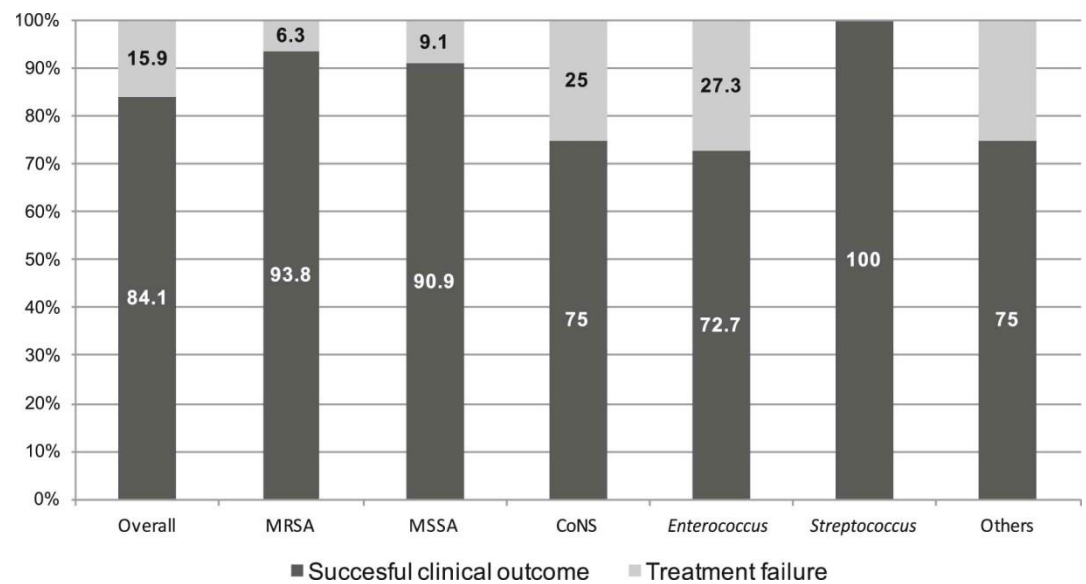
International Journal of Antimicrobial Agents 51 (2018) 571–577

- Retour d'expérience hors AMM
- Cohorte rétrospective, multicentrique



- Site de l'infection:
 - IPOA 29%
 - Ostéite 17,4%
 - ABSSI 21,7%
 - Bactériémie sur cathéter 11,6%

- 69 patients inclus
- 58% d'homme
- 63,5 ans d'âge médian
- Bactério:
 - *S.aureus* n=27
 - SCN n= 24
 - *Enterococci* n= 11



Des pistes pour répondre à des situations cliniques fréquentes

Osteomyelitis Complicating Sacral Pressure Ulcers: Whether or Not to Treat With Antibiotic Therapy

Darren Wong,¹ Paul Holtom,^{1,2} and Brad Spellberg^{1,2}

¹Division of Infectious Diseases, Keck School of Medicine, University of Southern California (USC), and ²Los Angeles County + USC Medical Center, California

Clinical Infectious Diseases[®] 2018;XX(XX):1–5

DOI: 10.1093/cid/ciy559

- Question sur les escarres sacrées de stade 4, avec exposition osseuse chronique
- Revue de la littérature

- 20 articles analysés
 - Case reports et séries rétrospective
 - Absence d'essai randomisé
- L'exposition osseuse est-elle systématiquement associée à une ostéite?
 - NON sur les séries de cas rapportant des résultats de biopsies, voire d'autopsies (critère histologique).
- L'IRM permet-elle de faire le diagnostic d'ostéite?
 - Ne discrimine pas entre ostéite et remodelage osseux
- Fréquence des cultures multi-microbienne sur les prélèvements biosiques d'escarre

Conclusion sur l'intérêt de l'antibiothérapie / escarre de stade IV

- Si une cicatrisation complète – couverture de la perte de substance est envisagée:
 - Biopsie diagnostique
 - Antibiothérapie adaptée
 - Pas plus de 6 semaines. Certains proposent deux semaines.
- En l'absence de fermeture de la plaie:
 - Pas d'intérêt à une prescription d'antibiotiques

Des pistes pour répondre à des situations cliniques fréquentes

Culture of Bone Biopsy Specimens Overestimates Rate of Residual Osteomyelitis After Toe or Forefoot Amputation

B. Mijuskovic, MD*, R. Kuehl, MD*, A.F. Widmer, MD, G. Jundt, MD, R. Frei, MD, L. Gürke, MD, and T. Wolff, MD

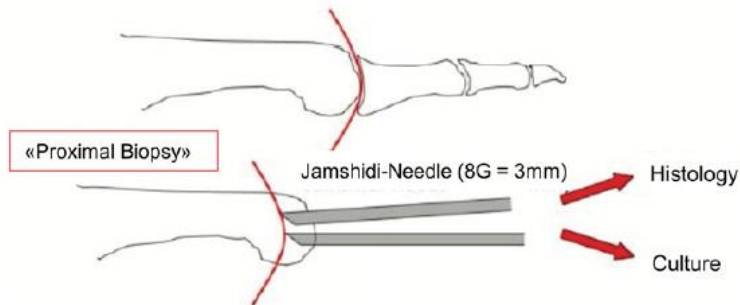
Investigation performed at the University Hospital Basel, Basel, Switzerland

J Bone Joint Surg Am. 2018;100:1448-54

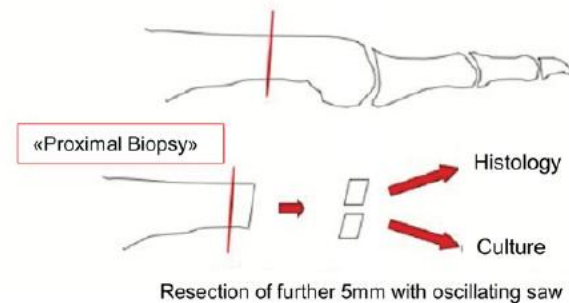
- Question sur les amputations septiques
- Étude prospective observationnelle monocentrique

- 51 patients inclus sur deux ans
 - 71% diabète
 - 90% artériopathie
- Biopsie d'os résiduel:
 - 65% de cultures positives
 - 27% de signes d'osteomyélite en histopathologie
 - 41% de cultures positives/histologie négative

Bone biopsy retrieval in toe exarticulation




Bone biopsy retrieval in transmetatarsal resection



Des pistes pour répondre à des situations cliniques fréquentes

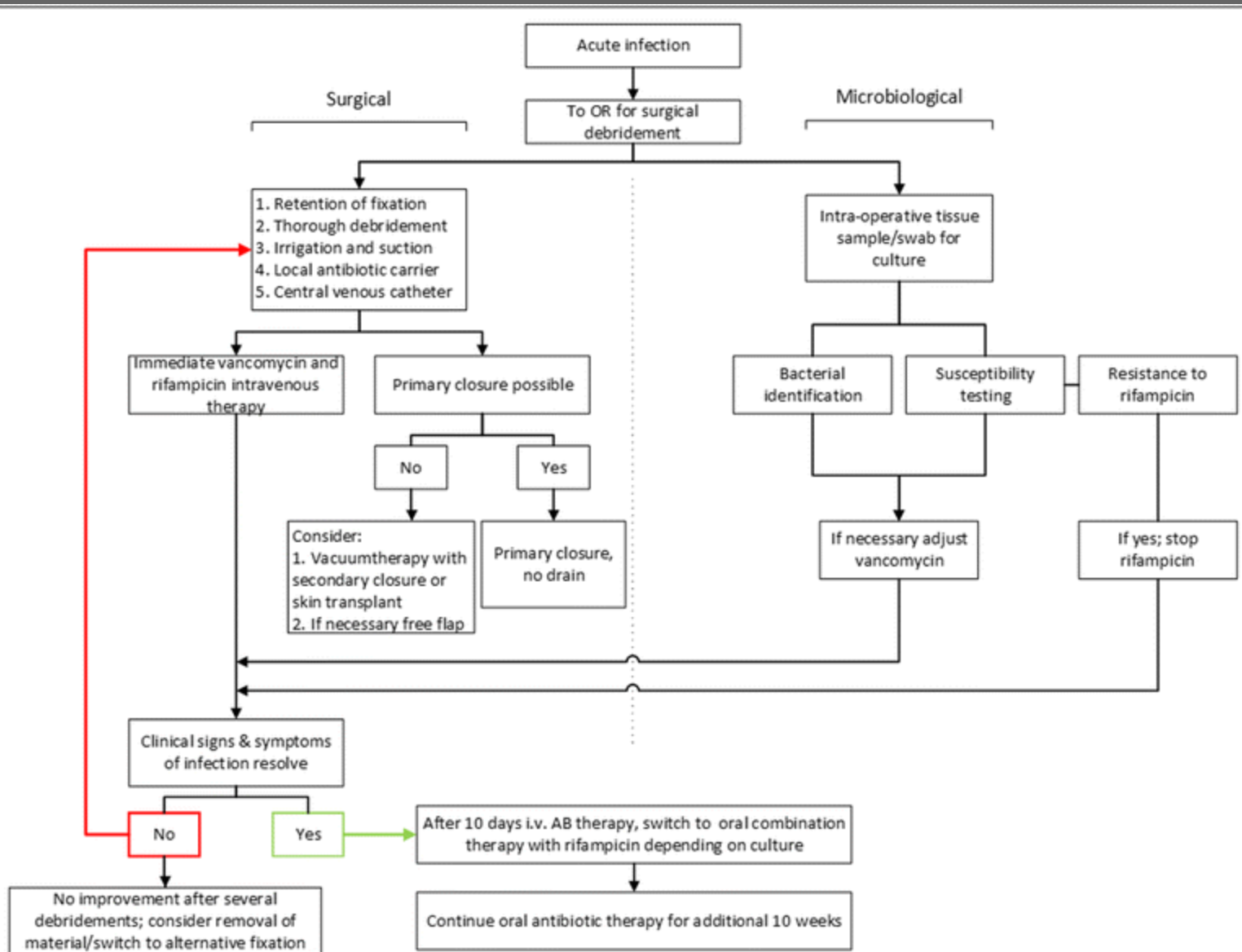
Effect of a standardized treatment regime for infection after osteosynthesis

Pien Hellebrekers* , Luke P. H. Leenen, Meriam Hoekstra and Falco Hietbrink

Department of Surgery, University Medical Center Utrecht, P.O. Box 85500,
3508 GA Utrecht, The Netherlands

Journal of Orthopaedic Surgery and Research (2017) 12:41

- Question sur les infections de matériel d'ostéosynthèse, post-traumatique
- Étude prospective observationnelle monocentrique



Empirical antibiotic therapy consists of a combination of rifampicin and vancomycin. Vancomycin is the preferred agent of choice because of its activity against a broad spectrum of microorganisms, especially against the pathogens most often associated with foreign-body infections; *S. aureus* and *S. epidermidis*. This combination has a proven synergistic effect in infections caused by several biofilm producing bacteria.

- 49 patients inclus – analysables
- Infections traitées par DAIR, dans un délai de 3 semaines
 - 63% succès primaires
 - 88% succès au total (nombre de reprise: 0 à 14)
- Les facteurs associés au pronostic (univariée):
 - Classification de Gustilo
 - Impossibilité de fermeture et nécessité de PPN
 - Nombre de debridement
 - Observance thérapeutique: facteur protecteur

Table 4 Microbiological characteristics of included cases

Microorganism	Cases (n = 49)	Primary success rate (%)	Overall success rate (%)	Antimicrobial susceptibility ^a (%)	
				Rifampicin	Vancomycin
No growth	5 (10%)	80	80	–	–
<i>Staphylococcus aureus</i>	16 (33%)	63	88	100	100
MSSA	15 (94%)				
MRSA	1 (6%)				
Coagulase-negative staphylococci	2 (4%)	50	100	100	100
Polymicrobial infections ^b	21 (43%)	52	86	86	91
Other single microbial infections ^c	4 (8%)	100	100	25	50
Rifampicin resistance at first culture	3 (6%)	Overall susceptibility		88	91

MSSA methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*, MRSA methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

^aEmpirical therapy is considered adequate when first culture obtains one or more susceptible pathogenic microorganisms

^b10 cultures contained *S. aureus* among others

^cSingle microorganisms were cultured, concerning *Streptococcus dysgalactiae*, *Enterobacter cloacae* complex, *Enterobacter gergoviae*, and *Enterococcus faecalis*

Enquête sur le traitement médical des infections ostéo-articulaires sur matériel à *Cutibacterium acnes*

- Proposée par l'équipe pluri-disciplinaire de Nantes
- Durée du questionnaire: à peine 5mn
- Le LIEN sur le site CRIOGO (en 1ère page!)

https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSdwnQKV95fLzSn9m-Wd8IM9_Vzg9-WR2k2uVibgLc3Lk60Kqg/viewform