

# INFECTIONS OSTEO-ARTICULAIRES

**Patricia PAVESE**

Maladies Infectieuses, CHU de Grenoble

*DU de thérapies anti-infectieuses*

*Université Grenoble-Alpes*

*14 mars 2024*





- Homme 77 ans
- ATCD : HTA, FA
- Épilepsie découverte en aout 2021 devant luxation postérieure bilatérale au réveil...
- PT épaule droite posée en aout 2021
- PT épaule gauche : 10/12/2021
- **ISO à gauche le 01/01/2022**
- Quelle attitude adoptez vous?

Cultures anaérobies : *Cutibacterium  
acnes*

5+/5

Amoxicilline (D)	S
Amoxicilline/acide clavulanique	S
Pipér/tazobactam (D)	S
Ertapénème	S 0,047
mg/l	
Imipénème (D)	S
Tigécycline (D)	S
Chloramphénicol (D)	S
Clindamycine (D)	S
Vancomycine (D)	S
Rifampicine	S
Linézolide (D)	S
Moxifloxacine (D)	S
Métronidazole (D)	R

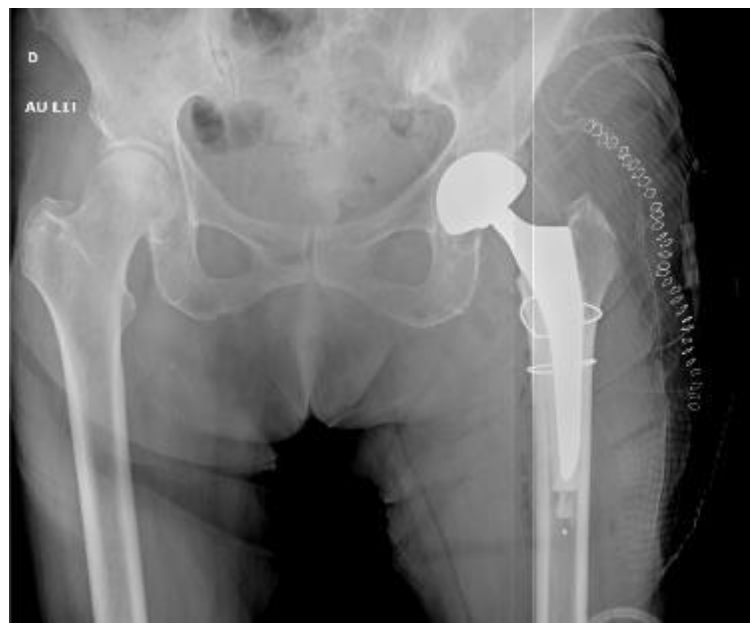
Commentaire(s) : Souche congelée à -80°C.  
Boîte n°137 IOA.



La cicatrice évolue  
lentement

Mais à 3 mois de tt il  
persiste un écoulement  
abondant, une CRP > 50  
mg/l

Quelle attitude adoptez  
vous?



Femme de 90 ans

ATCD : ACFA/eliquis, HTA,  
allergie pénicilline

Fracture col du fémur le  
20/2/2020

PTH G : 21/2/2020

ISO 27/3/2020

CAT?



Lavage avec changement  
des pièces mobiles

*S milleri* 5/5

CAT?

## IOA : parfois il faut réussir des prouesses chirurgicales

Homme de 50 ans

AVP en 2019

Fracture ouverte MID et plateau tibial externe

21/4/2019 : ostéosynthèse

14/5/2019 : lambeau, S epi 5/5

Levoflo+rifam pdt 3 mois



Malgré cette prise en charge

Pas de consolidation

**Pseudarthrose septique?**

D AU LIT



D



9/10/2019 : AMO  
pour ISO

**Cure de  
pseudarthrose en 2  
temps de Masquelet**

- 7/11/2019 :  
spacer +FE, *S epi*
- Janvier 2020 :  
greffe osseuse par  
lambeau péroné  
vascularisé

# DEFINITIONS EPIDEMIOLOGIE





2009

## Recommandations de pratique clinique *Infections ostéo-articulaires sur matériel (prothèse, implant, ostéosynthèse)*

INTERNATIONAL  
CONSENSUS MEETING (ICM)



2013/2018

IDSA GUIDELINES

2013

## Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America<sup>a</sup>

2014

The EBJIS definition  
of periprosthetic joint infection (PJI)

European bone and joint infection society



2021

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

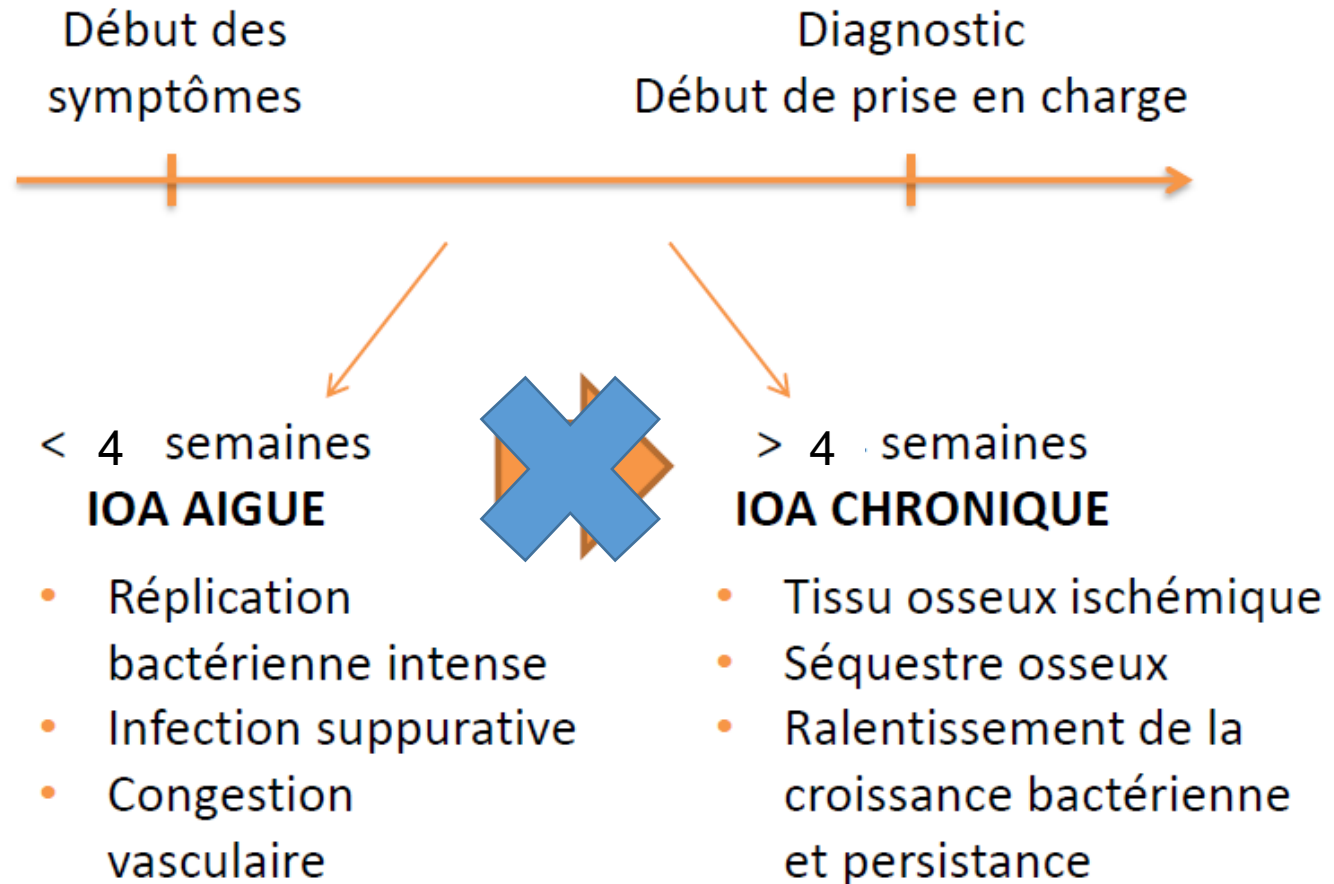
Prothèse de hanche ou de genou :  
diagnostic et prise en charge de  
l'infection dans le mois suivant  
l'implantation

Méthode Recommandations pour la pratique clinique

# Définitions

- IOA : multiplication d'un agent infectieux bactérien>>>fongique dans tissu osseux et/ou articulaire
- **Entités cliniques diverses, fonction de :**
  - Âge du patient
  - Présence ou pas de matériel
  - Délai d'évolution
    - Aigu < 4 semaines
    - Chronique > 4 semaines
  - Mode de contamination
  - Localisation

# Délai d'évolution

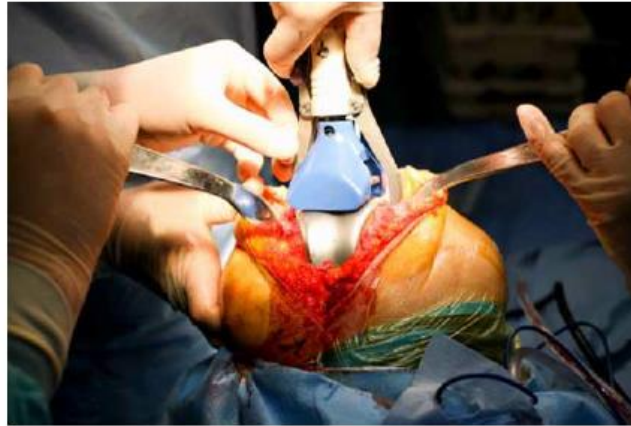


# Mode de contamination

## Hématogène



## Inoculation



## Contiguïté



Risque greffe sur prothèse :

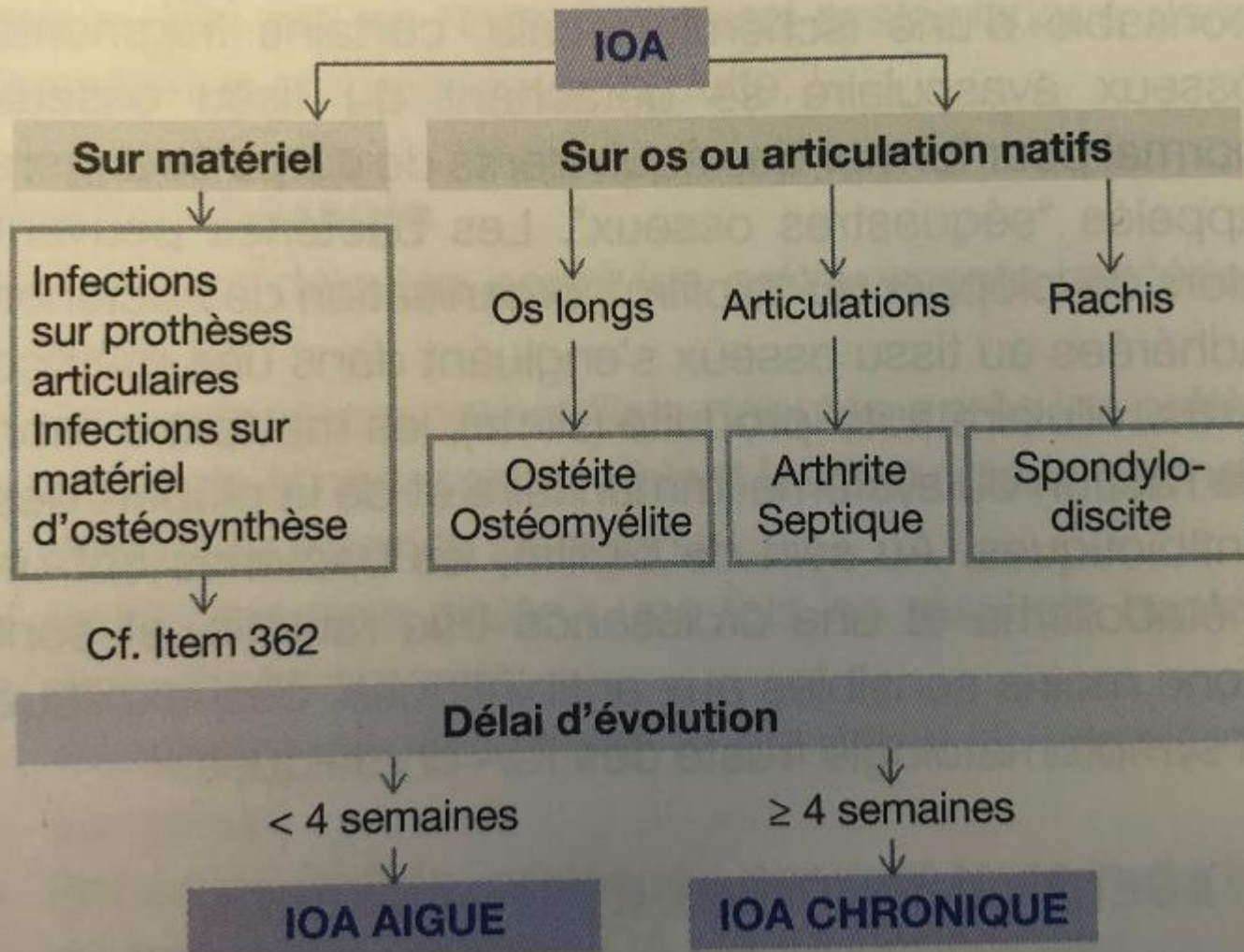
< 1%

sauf *S. aureus* : 30-40%



## F-156-1 : Formes cliniques d'IOA

A



# Définitions

- Ostéomyélite : infection osseuse hémotogène.
- Ostéite : terme générique regroupant les I.O post-traumatiques ou post-opératoires, d'expression précoce ou tardive.
- Ostéo-arthrite : arthrite septique avec atteinte osseuse s/jacente.
- Durée d'évolution : aiguë < 1 mois > chronique.
- Séquestre osseux : dénominateur évolutif commun obligé

*Conférence de Consensus de la SPILF. Tours janvier 1991*

# Arthrite : Diagnostic clinique aisé



# Liquide articulaire

	Normal	Mécanique	Inflammatoire	Septique	Hémorragique
Aspect	Transparent	Transparent	Opaque	<b>Opaque</b>	Sanguinolent
Couleur	claire	jaune	Jaune opaque	Jaune vert	rouge
Viscosité	haute	haute	basse	variable	variable
Leucocytes (/mm <sup>3</sup> )	<200	200-2000	<b>2000-100 000</b>	<b>15000-100 000</b>	200 -2000
Neutrophiles (%)	<25	<25	>50	<b>&gt;75</b>	50-75
Protéines (g/l)	10-20	10-30	30-50	<b>30-50</b>	40-60
Glucose	Normal	Normal	<sang	<b>&lt;sang</b>	Normal
Culture	Négative	Négative	Négative	<b>Svt positive (85% cas)</b>	Négative

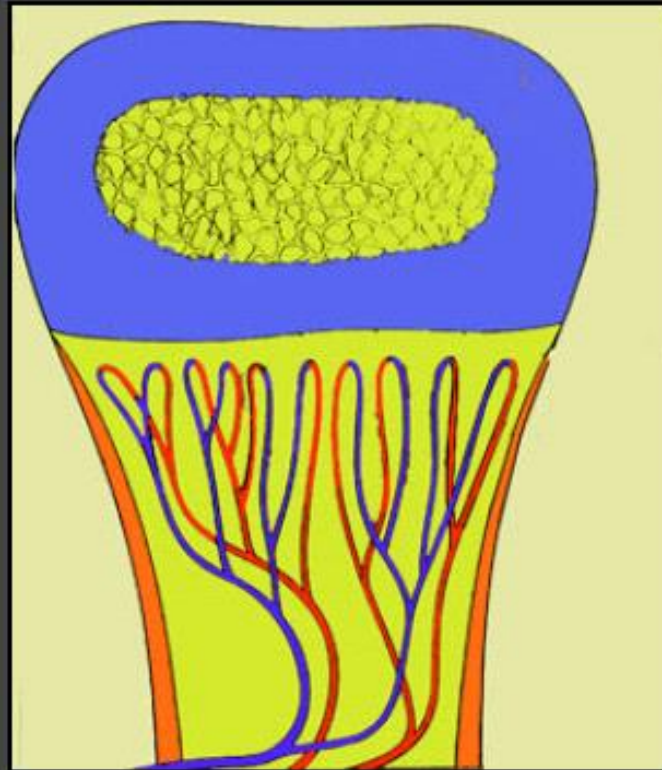


**CRISTAUX**

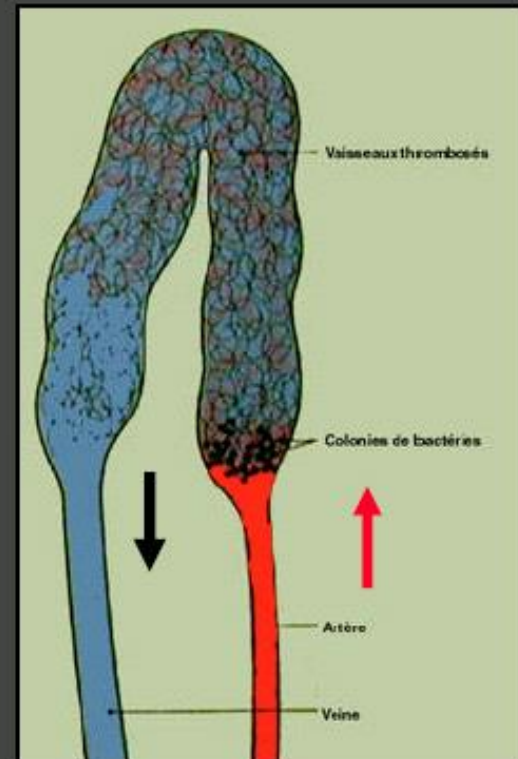
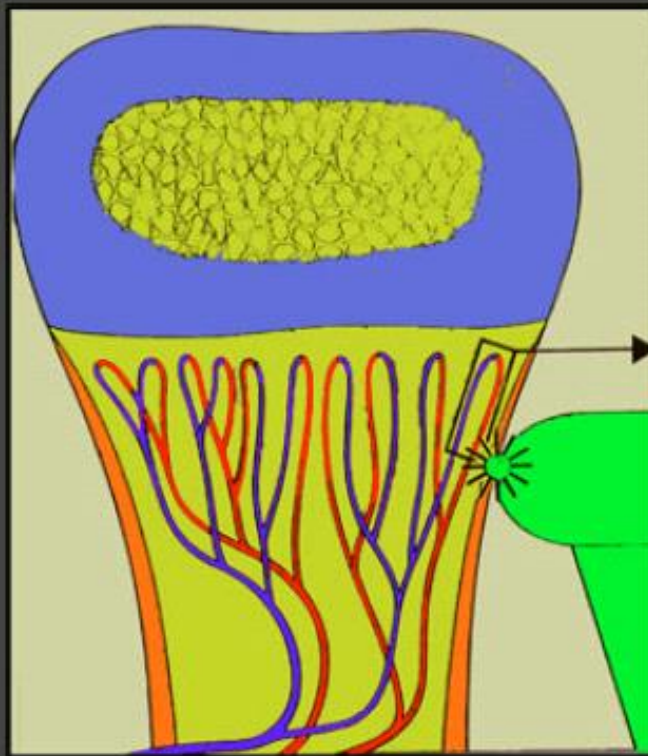


# Ostéomyélite

- Au début, il y aurait une thrombose favorisée par le calibre très large des veines métaphysaires chez l'enfant, ce qui entraîne un ralentissement du flux sanguin

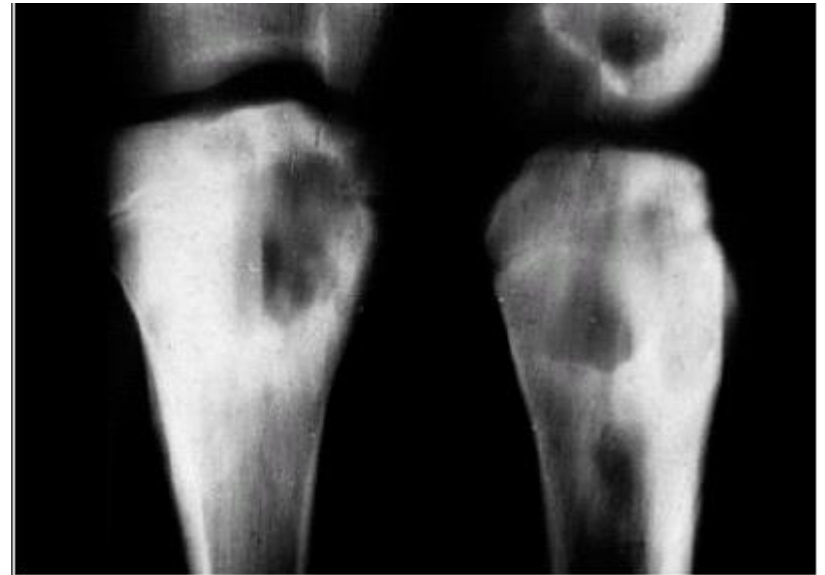
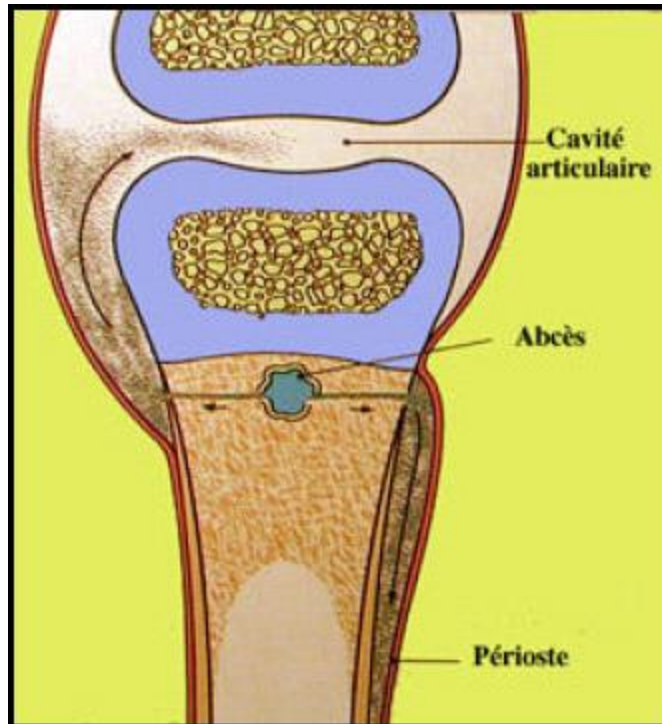


Après un traumatisme de l'os chez l'enfant, l'important réseau veineux peut se thromboser et une infection quelconque venant d'ailleurs peut se développer



# Abcès sous-périosté

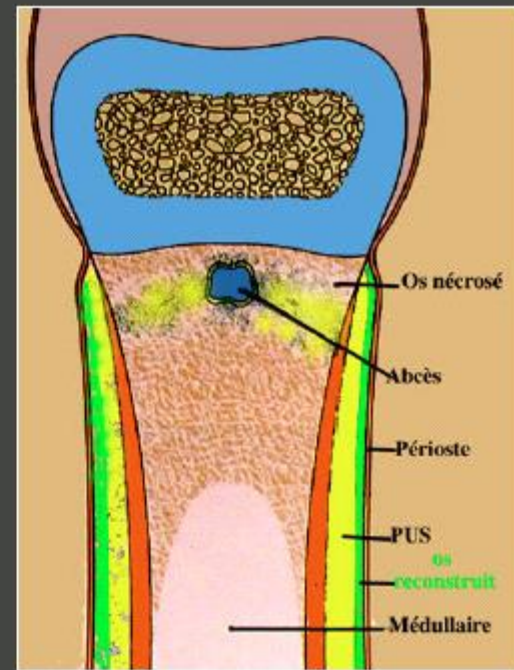
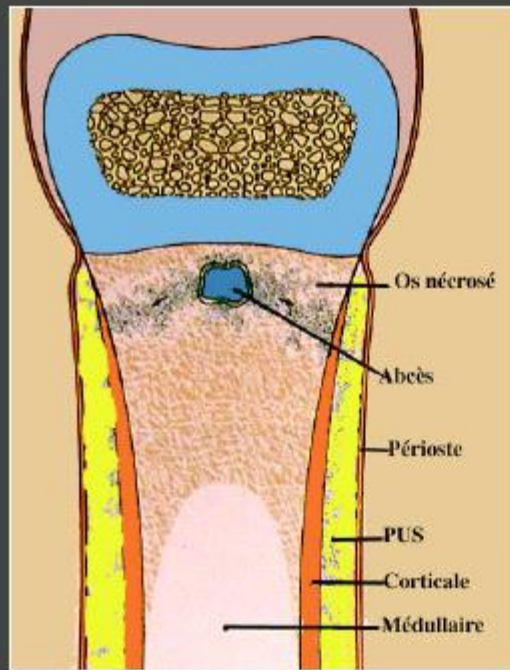
Signes locaux+++



Sans traitement :

## ÉVOLUTION VERS LA PHASE D'ÉTAT

avec séquestration (séparation de zones osseuses mortifiées)  
et reconstruction osseuse (sous le périoste décollé)





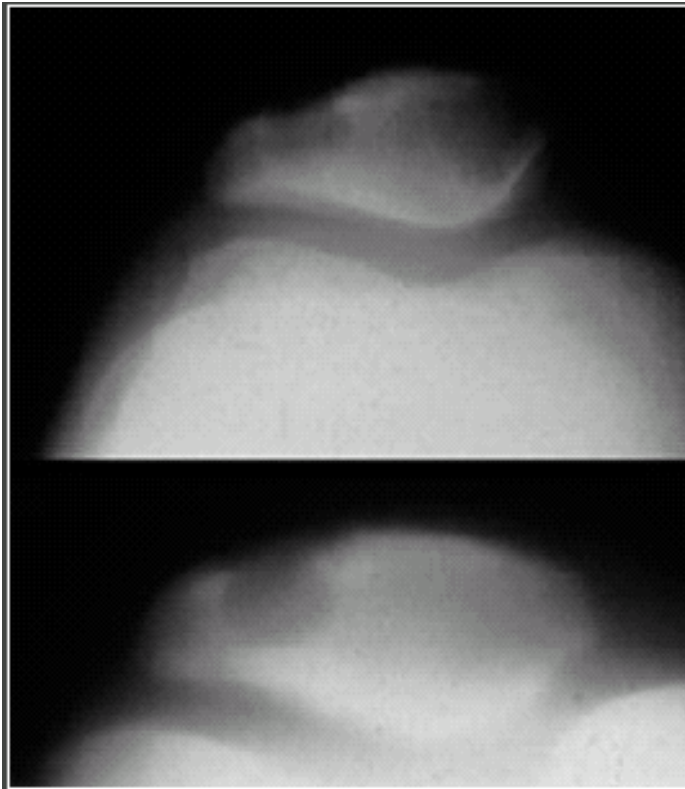


séquestrectomie

# Ostéomyélite chronique : os de Brodie



**Petite lacune au sein  
d'une densification**



**Lacune isolée**







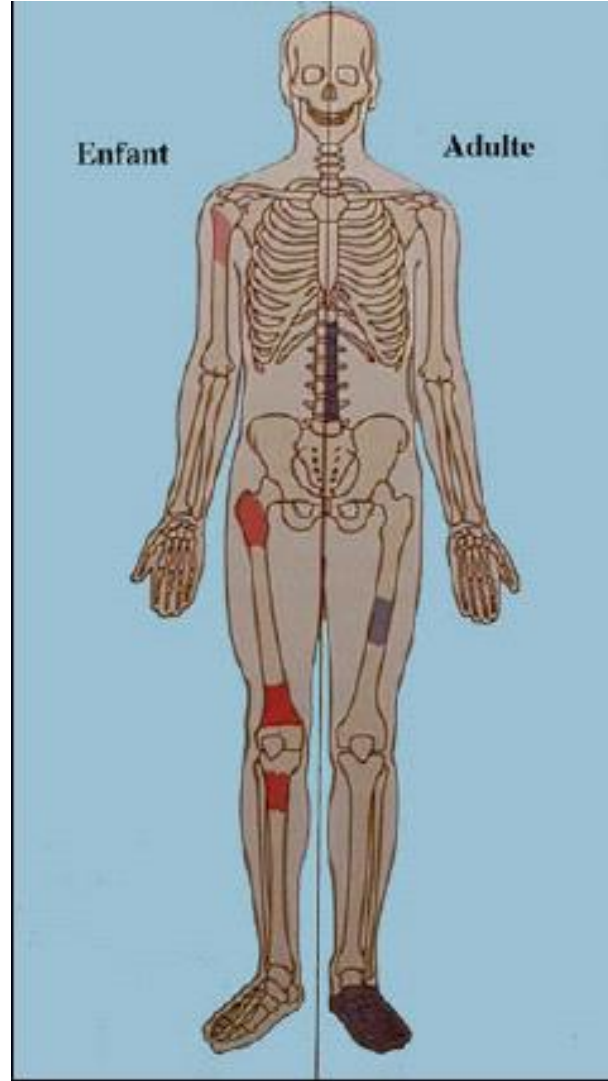


**En l'absence de traitement  
Fistulisation chronique  
= ostéite chronique**

# Ostéomyélite/ostéite

Près du genou  
Loin du coude

Genou  
Épaule



Fémur  
Pied

# Infections sur matériel

<'1%"



<'2%"



2'5%"

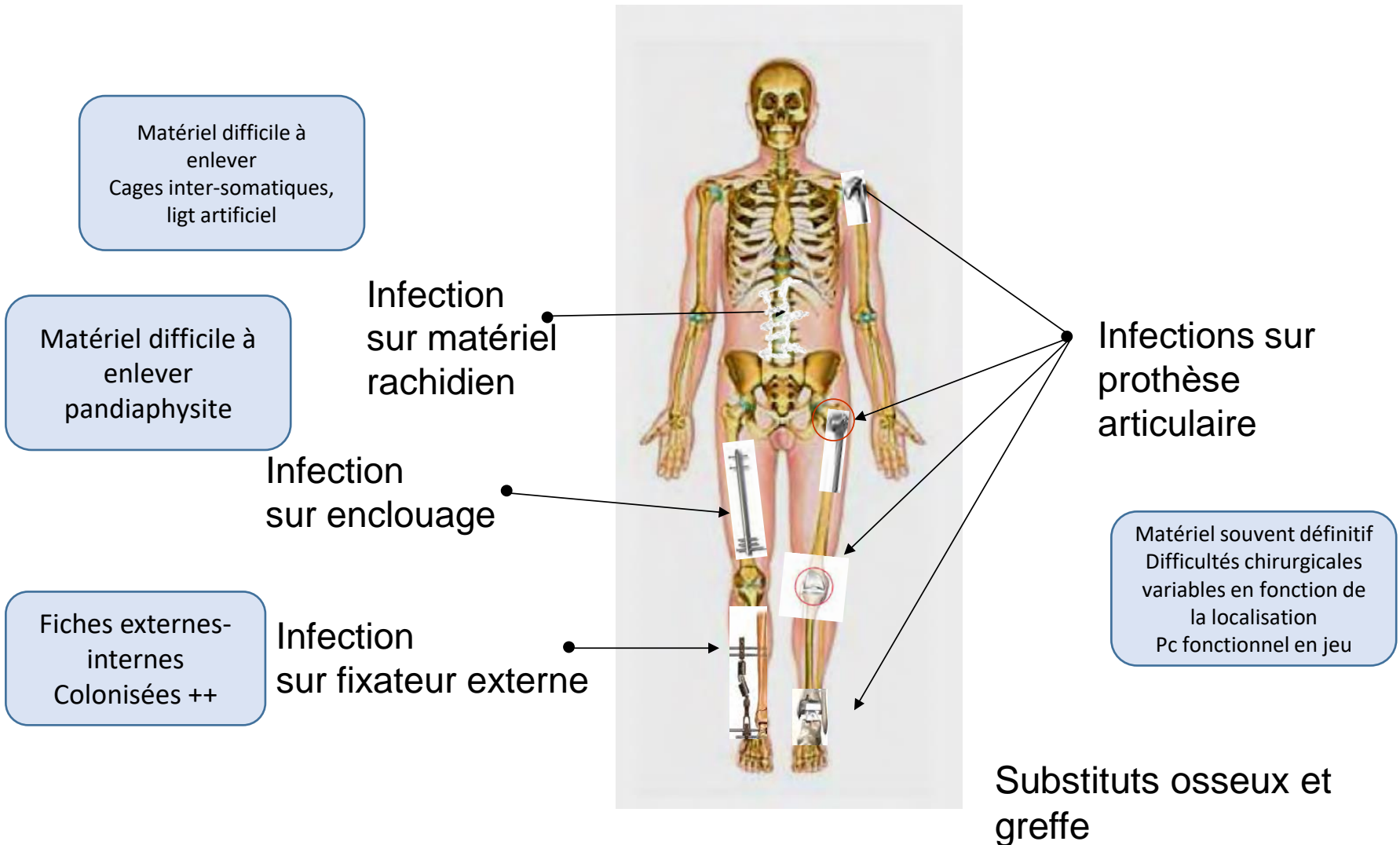


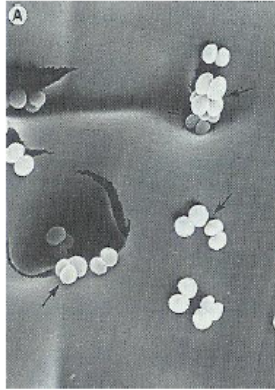
3'4%"



<1%"

# Localisation des infections ostéo-articulaires sur matériel





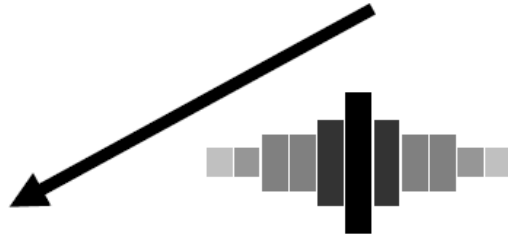
# Infection de prothèse

## Classification



*S aureus et autres pyogènes* ++

Cicatrice inflammatoire,  
écoulement  
Douleur ne cesse pas dans le  
post-opératoire



**< 1 mois**

**Infection aiguë**



**Traitement  
conservateur**

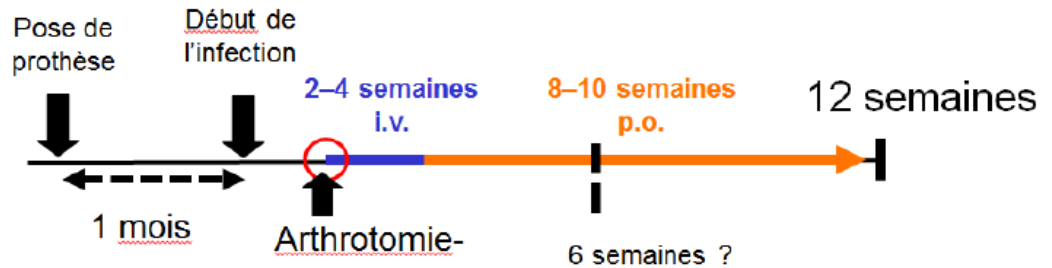
Reprise chirurgicale

Arthrotomie-synovectomie-lavage

Réduction de l'inoculum bactérien

Diagnostic microbiologique

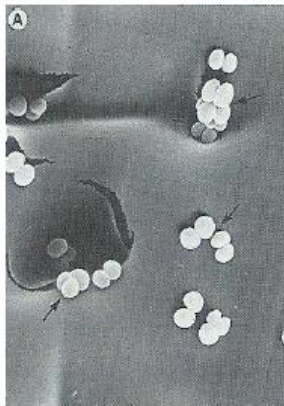
Antibiothérapie adaptée



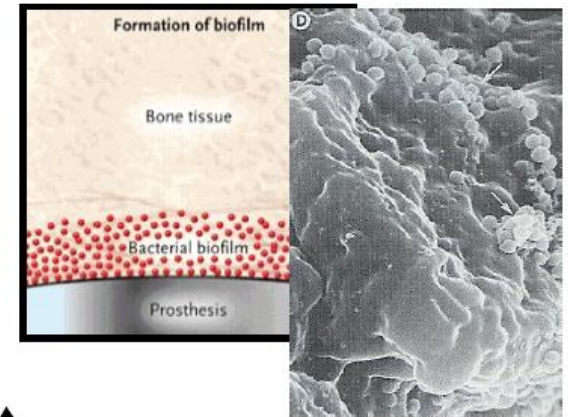
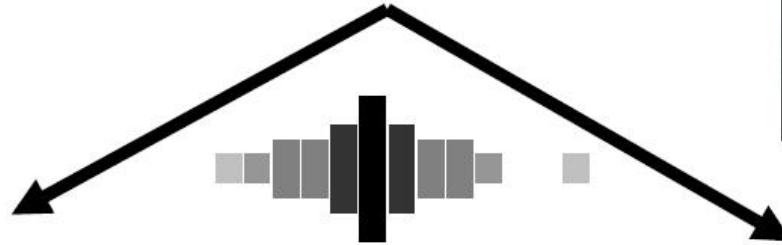
Arthrotomie-  
synovectomie-  
Lavage

**Taux de succès  
≈ 80%**

**URGENCE**



# Infection de prothèse Classification



> 1 mois

Infection chronique



Ablation de  
l'implant

SCN,  
*cutibacterium*  
*acnes*, strepto



Reprise chirurgicale  
Excision des tissus infectés  
**Changement en 1 ou 2 temps**  
Réduction de l'inoculum  
Diagnostic microbiologique  
Antibiothérapie adaptée

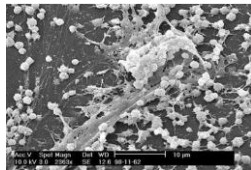
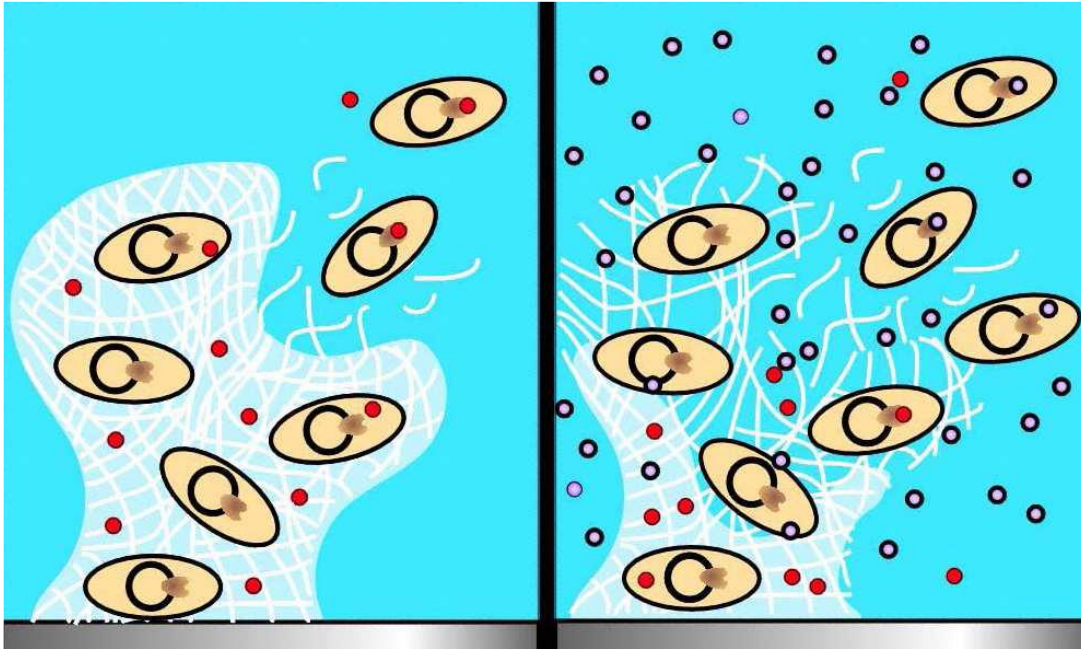
# Mécanismes de l'infection chronique sur matériel

- **BIOFILM**

- Adhésion bactérienne irréversible **à partir de 4-8h**
- Agrégation bactérienne : exopolysaccharides; glycocalix ou slime produit par bactéries

# Le biofilm bactérien

Costerton Science 1999

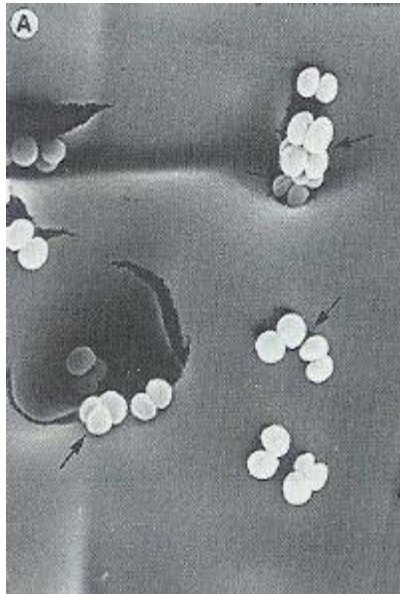


- **Il s'installe en 8 jours!!!**
- **Communauté cellulaire sessile**
  - Slime : Exopolysaccharides bactériens
  - Couches profondes, fixes, adhérentes
- **Mode de survie universel**
  - Mtb bactérien adapté, ralenti
  - Impénétrable aux Ac, phagocytes
- **Perturbe activité des ATB**
  - Diminution de diffusion
  - Augmente résistance bactérienne



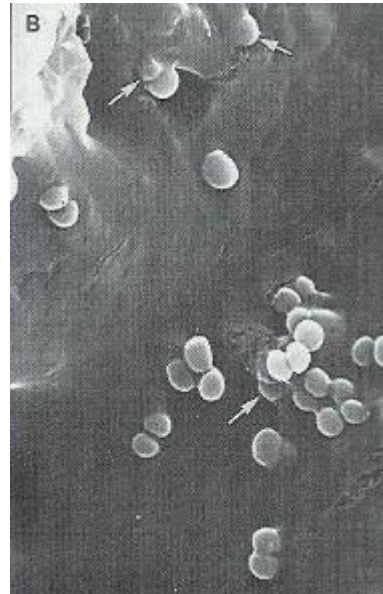
# Formation d'un biofilm

Etapes de la colonisation du matériel par *S. epidermidis*



**2 h**

Fixation des staph sur des irrégularités à la surface du matériel



**4 h**

Début de fabrication du "slime"



**8 h**

La surface du matériel est recouverte par une couche épaisse de "slime"



**24 h**

Des bactéries émergent du biofilm, libres et prêtes à se fixer ailleurs

# Les bactéries productrices de slime

- *Staphylococcus aureus*
- *Staphylococcus epidermidis*
- *Streptococcus sp* (non groupables)
- *Enterococcus sp*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *E coli, Enterobacter sp, Proteus sp*
- Anaérobies : *bacteroides sp,*  
corynebactéries

# Small colony variant

*Sendi CID 2006*



- **Small colony variant**

- Colonies de petite taille
- Perte pigmentation
- Hémolyse
- Croissance lente
- Auxotrophisme
- Résistance aux antibiotiques

**Plusieurs phénotypes, sensibilité variée aux ATB**

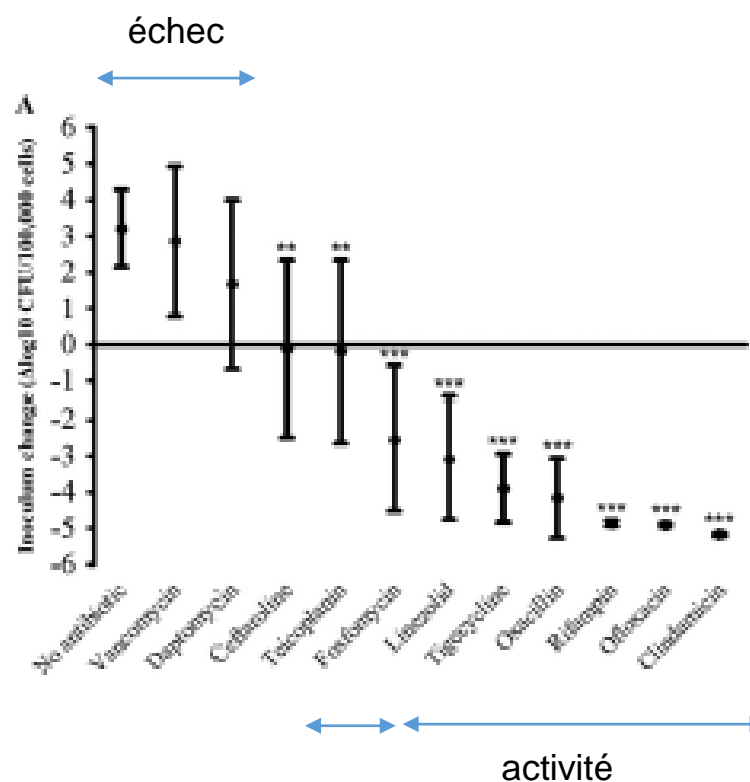
# Staphylocoque intracellulaire



## Antimicrobial Activity against Intraosteoblastic *Staphylococcus aureus*

Florent Valour,<sup>a,b</sup> Sophie Trouillet-Assant,<sup>b</sup> Natacha Riffard,<sup>b</sup> Jason Tasse,<sup>b</sup> Sacha Flammier,<sup>b</sup> Jean-Philippe Rasigade,<sup>b,c</sup> Christian Chidiac,<sup>a,b</sup> François Vandenesch,<sup>b,c,d</sup> Tristan Ferry,<sup>a,b</sup> Frédéric Laurent,<sup>b,c,d</sup> on behalf of the Lyon Bone and Joint Infection Study Group

Infectious Diseases Department, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France<sup>a</sup>; INSERM U1111, International Centre for Research in Infectiology, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France<sup>b</sup>; Laboratory of Bacteriology, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France<sup>c</sup>; French National Reference Center for Staphylococci, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France<sup>d</sup>



## Impact of bacterial biofilm on the treatment of prosthetic joint infections

Cédric Jacqueline\* and Jocelyne Caillon

Antibiotics	Inhibition of biofilm formation (adhesion)	Biofilm penetration	Bactericidal activity in biofilm
Vancomycin	+	++ <sup>16,17</sup>	+ <sup>16,17</sup>
Linezolid	+	++ <sup>24,29</sup>	+ <sup>24</sup>
Daptomycin	+	+++ <sup>15</sup>	++ <sup>21,24</sup>
Rifampicin	+	+++ <sup>8,16,18</sup>	++ <sup>16,30</sup>
Moxifloxacin	+	++ <sup>31</sup>	++ <sup>21,31</sup>
Rifampicin + daptomycin	+	+++ <sup>2,30</sup>	+++ <sup>28,30</sup>
Rifampicin + vancomycin	+	++ <sup>16,18</sup>	++ <sup>16,27,32</sup>
Rifampicin + linezolid	+	+++ <sup>16,29</sup>	+++ <sup>27,32</sup>

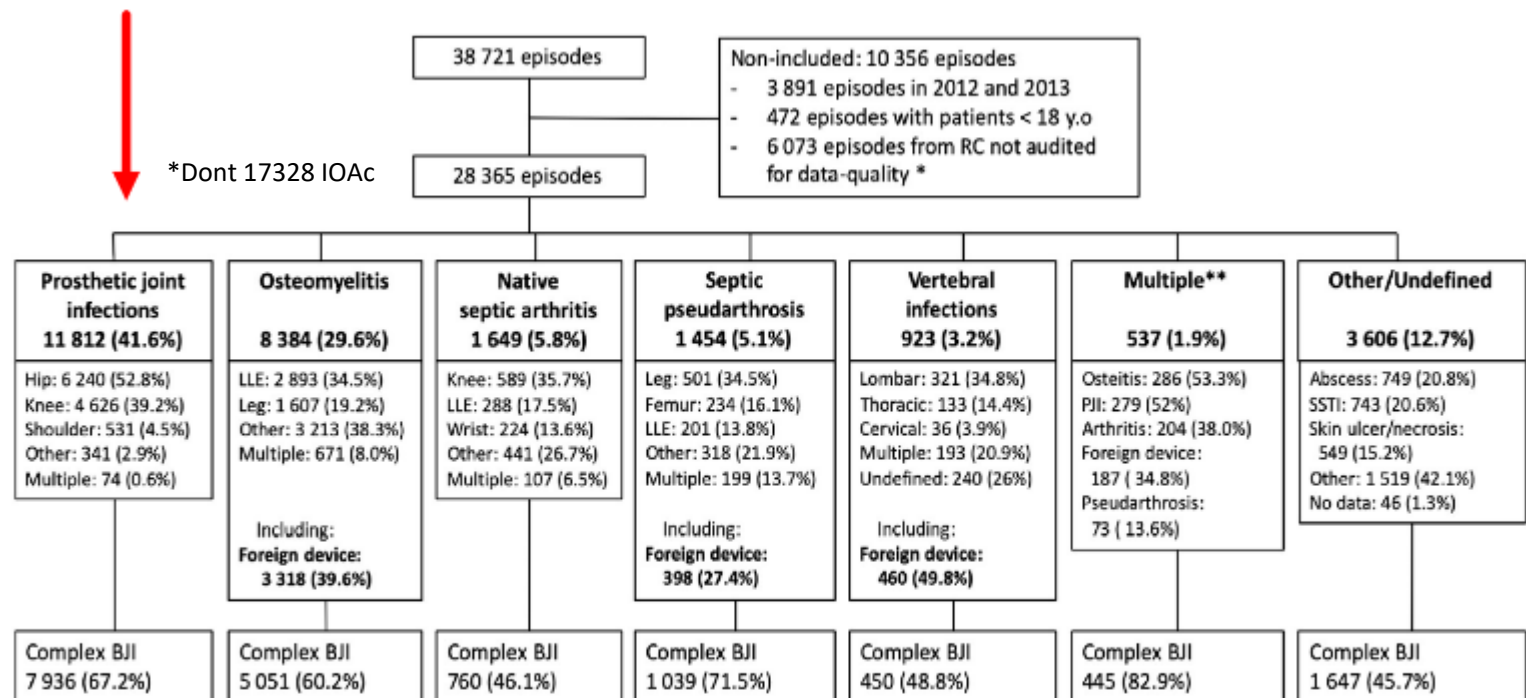
# Incidence variable

## Définitions IOA sur matériel différentes en fonction des études

Études	Types d'études	Nombre d'interventions	Types d'interventions	Définition de l'infection	Microbiologie	Durée de suivi post-opératoire	Incidence
Dumaine et al. 2007 [30]	Prospective, monocentrique	2 646	Prothèses articulaires (hanche et genou)	2 prélèvements profonds positifs + arguments cliniques et biochimiques (CRP)	<i>S. aureus</i> : 58 % SARM : 10 % monomicrobiennes dans 70 % des cas	12 mois	0,9 %
Debarge et al. 2007 [31]	Rétrospective, monocentrique	923	PTG en première intention	Isolement de bactéries sur au moins un prélèvement profond réalisé lors d'une ré-intervention pour suspicion d'infection	<i>S. aureus</i> » 90 % monomicrobiennes dans 100 % des cas	12 à 123 mois	2,1 %
Lecuire et al. 2003 [32]	Prospective, monocentrique	3 821	PTH : 2 745 PTG : 1 076	Critères cliniques et biologiques des CDC. Absence de critère microbiologique complémentaire	<i>S. aureus</i> » 50 % monomicrobiennes dans 75 % des cas	inconnue	PTH : 0,55 % PTG : 1,67 %
Eveillard et al. 2001 [20]	Prospective, monocentrique	790	PTH	Infections profondes. Bactéries isolées d'un prélèvement profond au cours d'une reprise justifiée par une suspicion d'infection.	SARM majoritaires	De 1 mois à 4 ans. 80 % des patients revus à 12 mois	1,11 %
Eveillard et al. 2003 [33]	Prospective, monocentrique	210	PTG				4,29 %
Merrer et al. 2007 [34]	Prospective, multicentrique	396	Hémiarthroplasties pour fracture du col	Infections profondes et superficielles	SARM majoritaires	12 mois	6,9 %

## Epidemiology of complex bone and joint infections in France using a national registry: The CRIOA network

Adrien Lemaignen <sup>a,b</sup>, Louis Bernard <sup>c</sup>, Simon Marmor <sup>d</sup>, Tristan Ferry <sup>e</sup>,  
Leslie Grammatico-Guillon <sup>a,f</sup>, Pascal Astagneau <sup>a,g</sup>, Scientific Committee for Complex Bone and  
Joint Infections Reference Centers (CRIOA), on behalf of the CRIOA network



Patients présentés dans 23/30 CRIOA entre 2014-2019

# Classification de Zimmerli :

la plus utilisée dans la littérature

N. Engl. J. Med. 2004, 351, 1645-54

- Stade 1
  - Précoce ( 3 mois )
- Stade 2
  - Retardée ( 3 à 24 mois )
- Stade 3
  - Tardive ( > 1 an )
- Inconvénient
  - Ne relève pas le caractère aigu ou non de l' IPOA



# Définitions des infections sur matériel

*Center for Disease control (CDC) d'Atlanta*

*Horan. Infect Control Hosp Epidemiol. 1992; 13: 606-8*

**On parle d'ISO lorsqu'au moins 1 des critères suivant est rempli**

- Présence de pus
- Germes isolés au niveau du site opératoire
- Signes évidents d'infection au niveau du site
- Diagnostic clinique posé par le chirurgien

## **SUBJECTIF+++**

**Germes saprophytes : 3 prélèvements bactériologiques +/-5 au niveau du site concerné**

**Pyogènes : 1 prélèvement + sur site concerné**

- *Atkins. J Clin Microbiol 1998; 36: 2932-9.*

# DÉFINITION IDSA

## **2013 Infectious Diseases Society of America (IDSA) definition**

---

### **PJI: at least one criterion needs to be fulfilled**

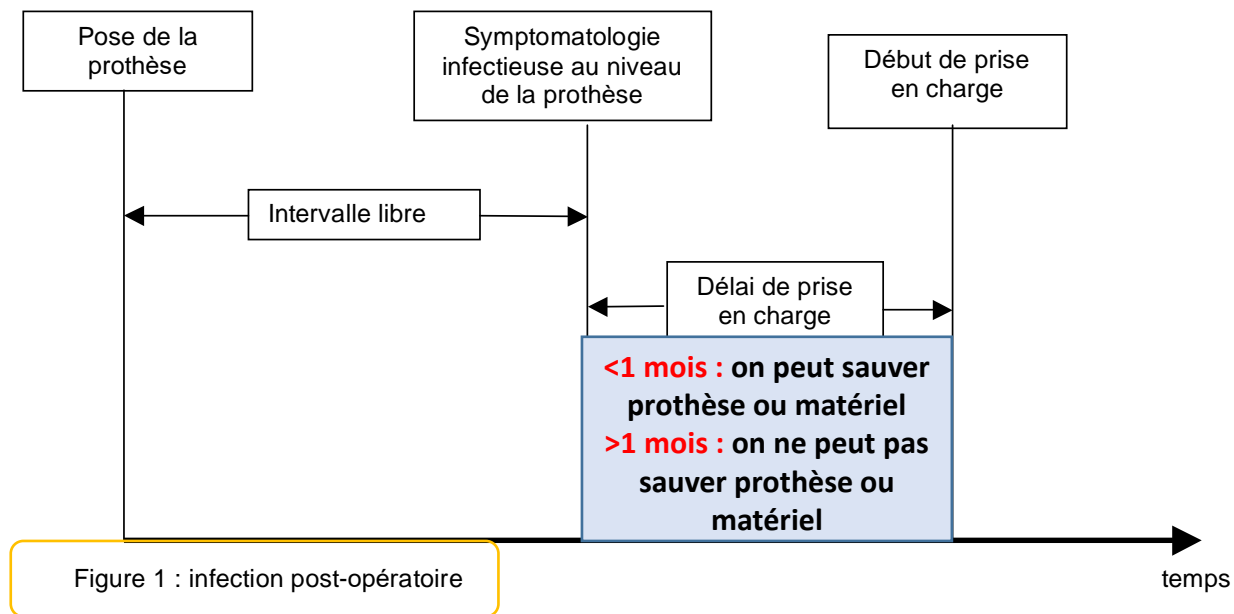
---

1. Communicating sinus tract
  2. Visible purulence surrounding the prosthesis
  3. Positive histological analysis of periprosthetic tissue
  4.  $\geq 2$  positive tissue cultures or a combination of positive synovial fluid culture and tissue culture with phenotypically identical microorganisms
  5.  $\geq 1$  virulent microorganism (e.g. *Staphylococcus aureus*) of tissue culture or synovial fluid culture
-

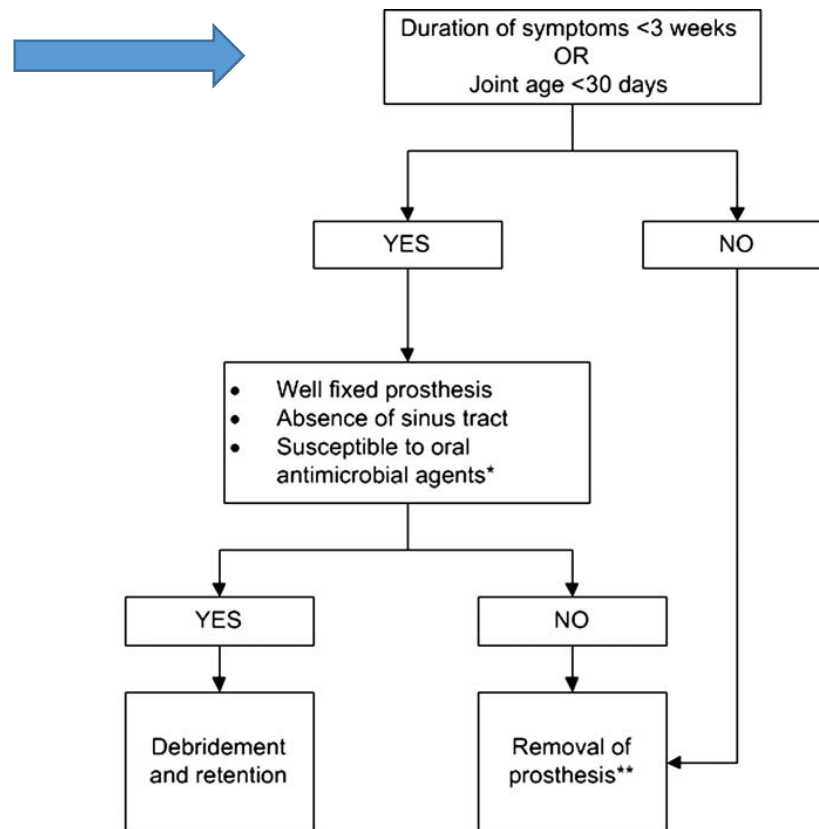
# Enfin le seul élément commun à ces classifications c'est le DELAI de PRISE en CHARGE

- Plus l'infection est évoluée, plus la guérison sera difficile à obtenir
- Infections Aigüe / chronique, plusieurs intérêts différents
  - **Clinicien** : signes inflammatoires locaux ou généraux, récents / signes radiologiques ou cliniques anciens
  - **Bactériologiste** : pas de biofilm / biofilm + polymorphisme des colonies isolées
  - **Chirurgien** : matériel sauvable ou pas
- C'est différent du délai diagnostic

# Intervalle libre (1)



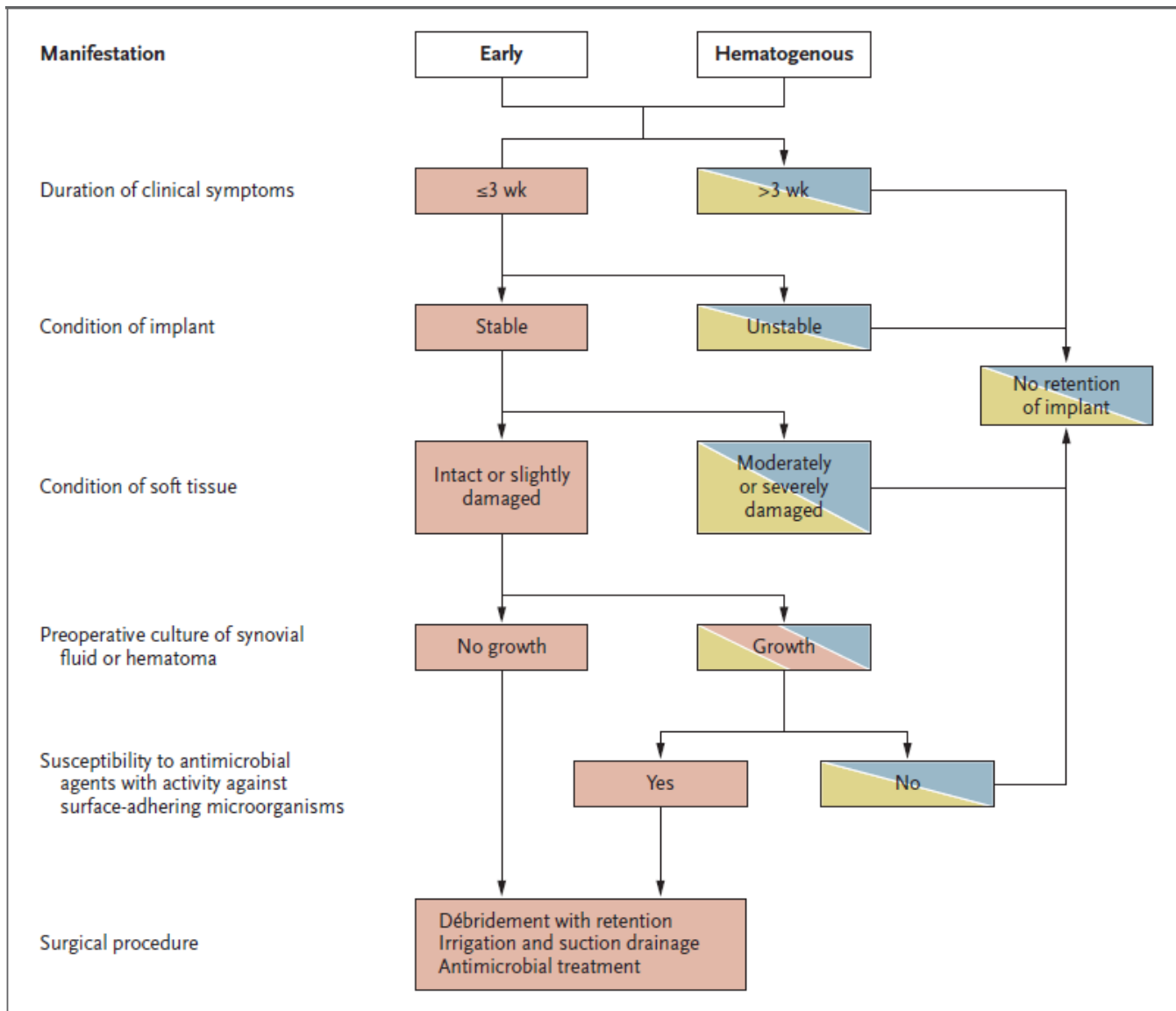
## Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America<sup>a</sup>



\*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

**Figure 2.** Management of prosthetic joint infection.

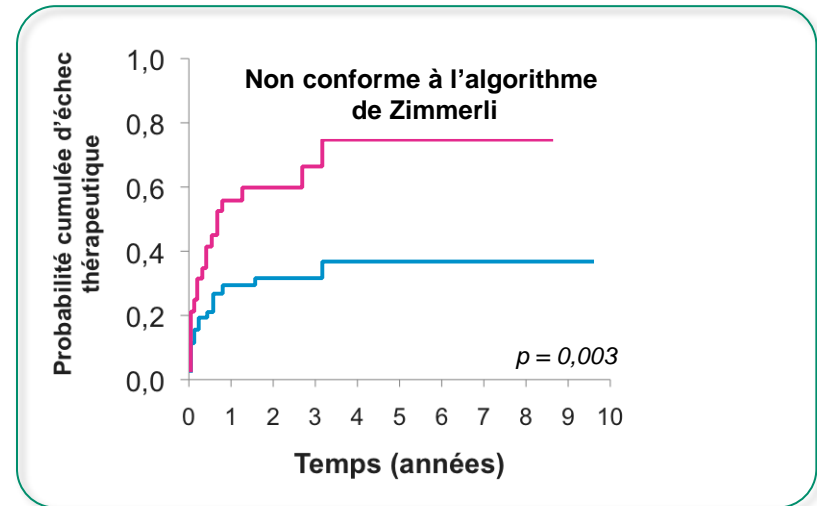


**Figure 2. Algorithm for the Treatment of Early or Hematogenous Infection Associated with a Prosthetic Joint.**

This algorithm can be used for the treatment of patients with various types of arthroplasties; however, it has been used most frequently with patients who have hip and knee arthroplasties.

## Collaboration Lyon-Genève – Prise en charge des infections sur matériel osseux (1)

- **Suivi de d'une cohorte d'infections de Prothèse de hanche et de genou à SAMS (CHU Lyon et Genève entre 2000 et 2010)**
  - 89 patients, 54 prothèse totale de hanche, suivi 2 ans
  - 37 échecs (42 %) dont 27 rechutes d'infections SAMS
  - Seul facteur de risque d'échec : stratégie chirurgicale inadaptée  
RR = 2,157 ; IC<sub>95</sub> : 1-4,659 ; p = 0,05



Zimmerli. *NEJM* 2004.

Recommandations de prise en charge des infections de prothèses



ICAAC 2012. D'après Ferri T et al., abstract K-249, actualisé

# Classification de Tsukiyama : la plus logique cliniquement

*DT J Bone Joint Surg 1996; 78-A: 512-23*

- **Type I : infection post-opératoire précoce**

- Moins de 1 mois après la chirurgie
- Tableau clinique marqué : fièvre, frissons, cicatrice inflammatoire, douleur, cicatrice qui ne se referme pas...
- Staphylocoque doré, BGN++

- **Type II : infection tardive (>1 mois) ou chronique**

- SCN, proprionibacterium acnes
- **Tableau moins franc : douleur persistante, fistule**

- **Type III : infection aiguë hémotogène ou secondaire**

- Staphylocoque doré, BGN++
- L'infection de matériel n'est pas au 1<sup>er</sup> plan

- **Type IV : prélèvement opératoire positif mais patient asymptomatique**

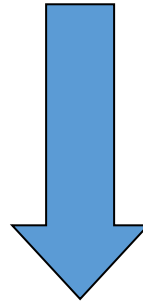
- L'infection passe souvent inaperçue
- 3%

COVENTRY + prélèvements systématique

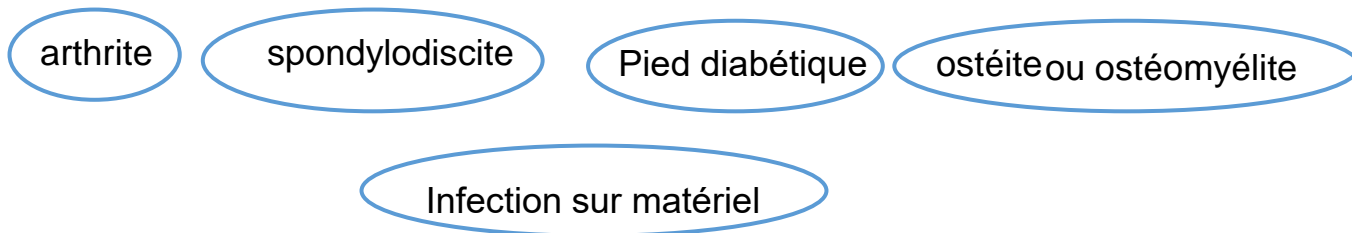


Comment confirmer le  
diagnostic?

# Le Gold Standard



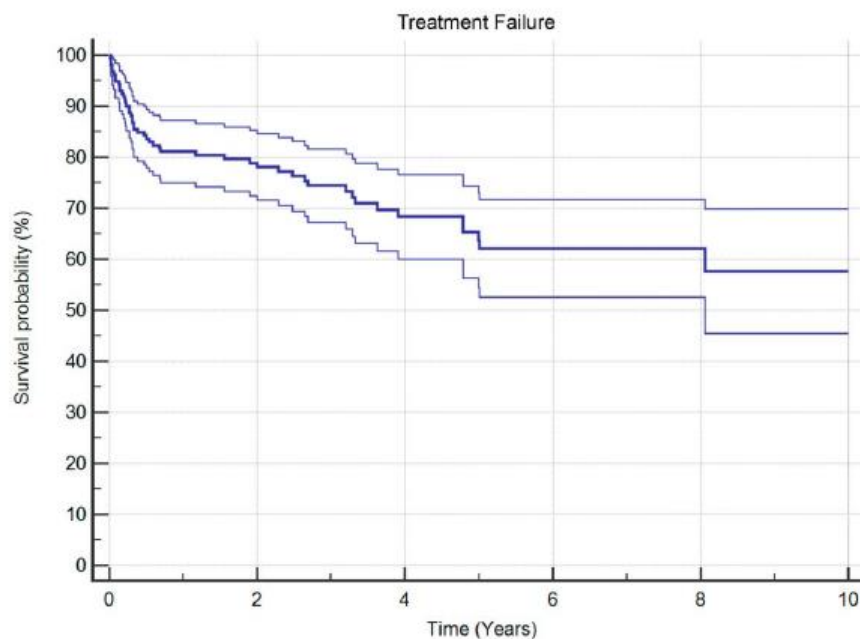
**Prélèvement articulaire ou osseux  
pour analyse bactériologique**



# Culture-Negative Periprosthetic Joint Infection

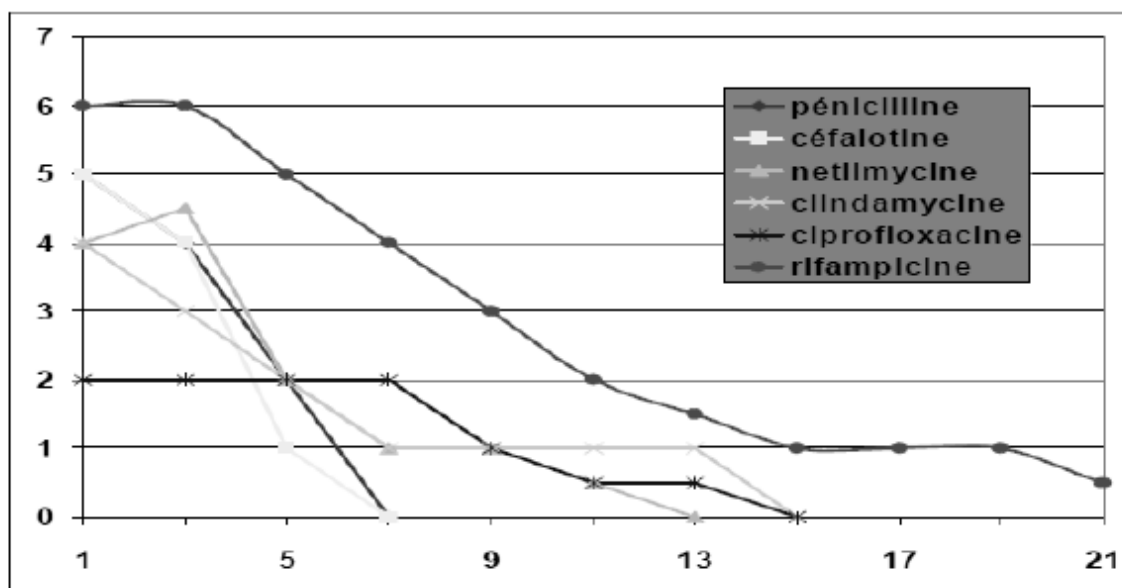
## An Update on What to Expect

Timothy L. Tan, MD, Michael M. Kheir, MD, Noam Shohat, MD, Dean D. Tan, BS, Matthew Kheir, BS, Chilung Chen, MD, and Javad Parvizi, MD, FRCS



- 219 patients avec IOA :  
138 PTH, 81 PTG
- Taux d'échec 30,8% à 1 an  
si cultures négatives :  
ENORME
- 53,1% des échecs réopérés  
(26/49) ont identification  
microbiologique  
secondairement

**Si le patient a reçu des antibiotiques et qu'il a une infection chronique, quel est le délai d'attente avant de nouveaux prélèvements afin que l'antibiothérapie initiale ne les négative pas ?**



Witso et al. *Acta Orthop Scand*, 1999

# Adsorption and release of antibiotics from morselized cancellous bone

In vitro studies of 8 antibiotics

Eivind Witsø<sup>1</sup>, Leif Persen<sup>1</sup>, Kirsti Løseth<sup>2</sup> and Kåre Bergh<sup>2</sup>

Au moins 14 jours  
de fenêtre  
antibiotique

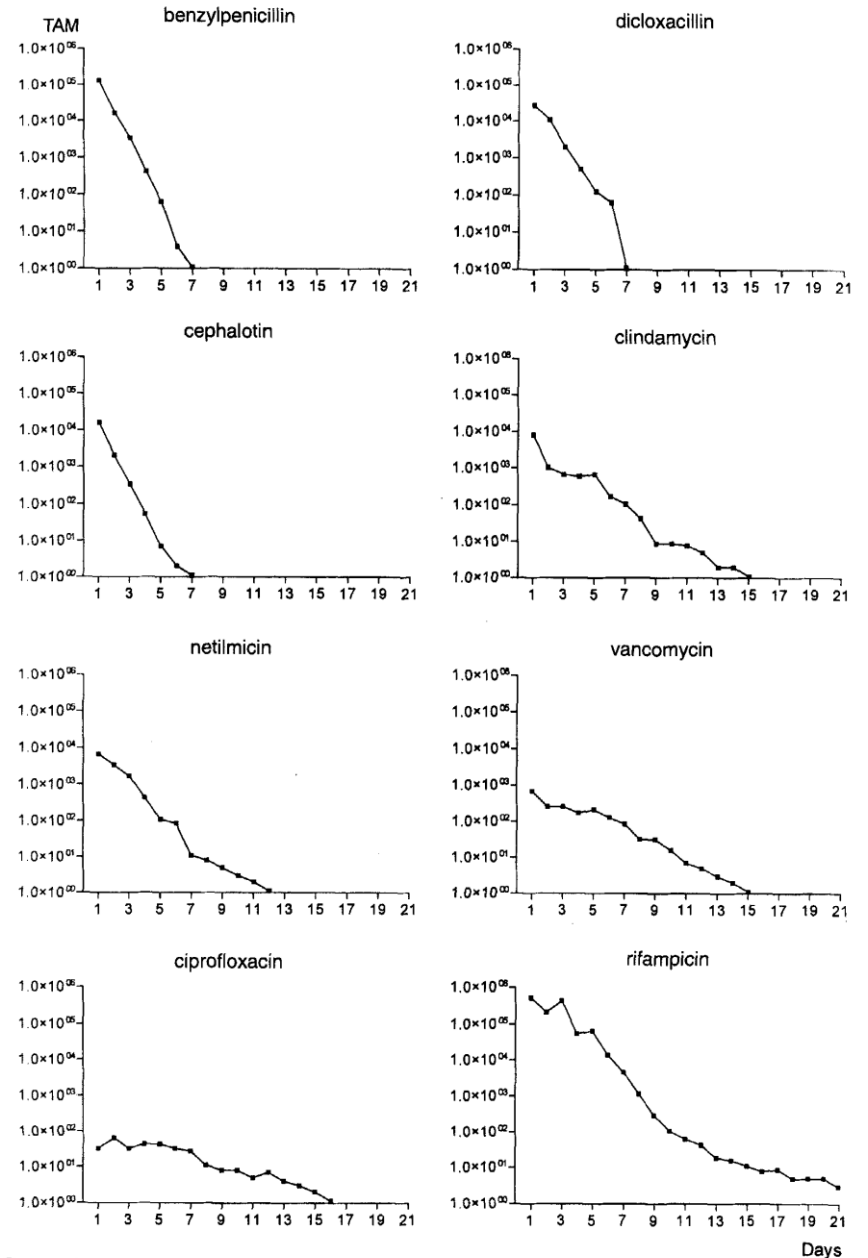


Figure 5. Antibiotic release, assessed by broth elution. The amount of antibiotics eluted in 5 mL broth is expressed as the dilution factor. Times above MIC (TAM), on a semilogarithmic scale.

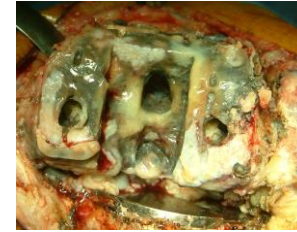
# Diagnostic

- Microbiologique

- Fondamental

- Dépend de la qualité du prélèvement

- A distance de tout traitement antibiotique (> 15 jours)
    - « Il est fortement recommandé de ne pas prélever avec un écouvillon sur la cicatrice »
    - Prélèvements multiples
      - Pré-opératoires (ponction)
      - Per opératoires: au moins 3, idéalement 5, voire plus...
    - Ne pas oublier les hémocultures



# Prélèvements per-opérateurs : combien ?

- **Ni trop !**
  - Augmentation du risque de contamination
  - Problème de gestion au niveau du laboratoire
    - 10 min/ prélèvement/technicien
    - Disponibilité du matériel de broyage
    - Identification / localisation
  - Coût
- **Ni trop peu !**
  - Nombre de positifs = critères d'interprétation

Nombre de +	Spécificité
1+ / 5 à 7 prélèvements	26%
2+ / 5 à 7 prélèvements	53%
→ Minimum : 3, <b>Optimum : 5 à 7</b> prélèvements	

Altweg, JSJB, 2003

# Prélèvements, quels contenants ?

## Liquide articulaire

- **Ensemencement direct des flacons d'hémocultures** au bloc opératoire
- **Tube hépariné**
  - Recherche de microcristaux (diagnostic d'arthropathie microcristalline)
  - Numération des leucocytes
  - Examen direct
- ! Le tx de leucocytes diminue de 45% après 24h à température ambiante, la numération doit être faite **dans les 2h** qui suivent le prélèvement
- **Tube stérile** pour la mise en culture





# Intérêt des flacons d'hémoculture

« Blood culture flasks for culturing synovial fluid in prosthetic joint infections »  
Font-Vizcarra L *et al.* Clin Orthop Relat Res. 2010

- 87 patients
  - 1 à 3 ml de liquide articulaire dans flacons aérobie et anaérobie (Bactec, BD)
  - 1 tissu périprothétique
  - 1 écouvillon

**Table 4.** Sensitivity, specificity, PPV and NPV of each sample according to the type of infection (acute or chronic)

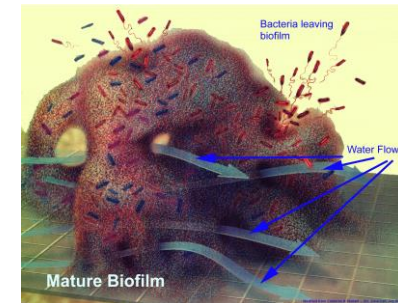
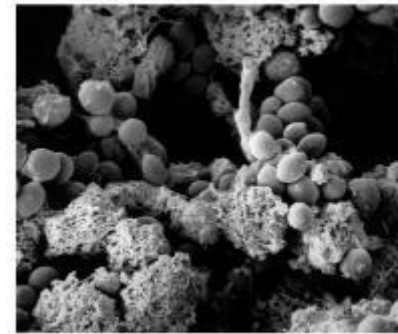
Type of infection	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Positive predictive value (%)	Negative predictive value (%)	Accuracy
Acute					
Synovial fluid	91.39	100	100	93.6	96.19
Periprosthetic tissue	78.94	80.95	78.95	80.95	80
Swab	80.65	99.3	98.68	88.68	91.91
Chronic					
Synovial fluid	78.94	100	100	87.96	91.7
Periprosthetic tissue	56.98	80.95	67.12	73.38	71.23
Swab	39.53	99.29	97.14	73.06	76.75

# Traitement des prélèvements

- Prélèvements liquides →  
homogénéisation
- Prélèvements solides (os ou tissus)
  - **Impérativement broyés ou soniqués**

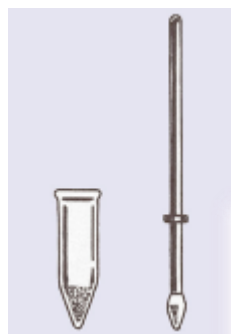
# Objectif : décrocher les bactéries du biofilm

- **Biofilm = Communauté de bactérie**
  - Production de polysaccharide = slime
  - PIA, *polysaccharide intercellular adhesin*
  - Favorise
    - l'agrégation bactérienne
    - l'adhérence à une surface
  - Ralentissement du métabolisme = dormance
- **Guérison impossible par antibiotiques seuls...**
  - Ablation du matériel d'ostéosynthèse pour obtenir la guérison et diminuer les récives

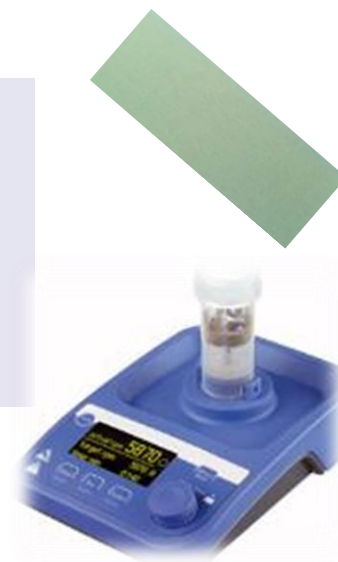


# Broyage des prélèvements

- Mortier stérile
- Mini-potter jetable



- **Système Ultra-Turax™**
  - Adapté au plus gros morceaux
  - Limite les manipulations donc les risques de contamination
  - Libération des bactéries de la matrice osseuse/biofilm
  - Diluant « eau qualité biologie moléculaire » pour pouvoir éventuellement réaliser une PCR universelle



# Culture sans et avec broyage mécanique

Staphylocoque à  
coagulase négative  
(SCV)

*Escherichia coli*

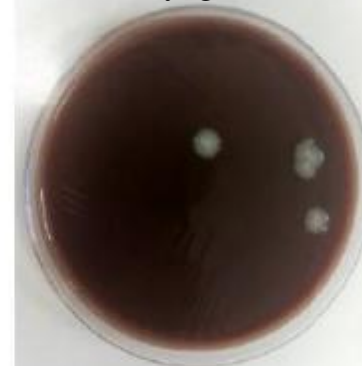
Sans  
broyage

Avec broyage



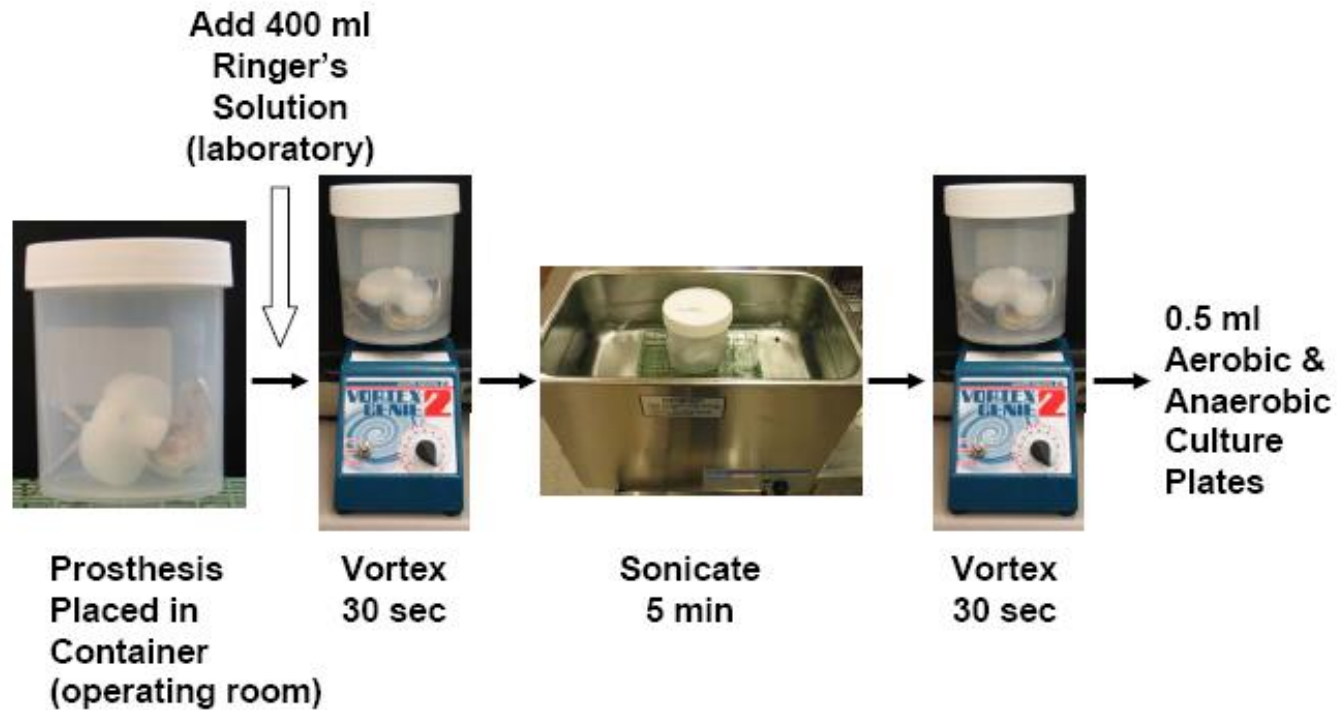
Sans  
broyage

Avec broyage



Augmentation du nombre de colonies après broyage mécanique  
des prélèvements solides

# Sonication



38 publications (le 20/05/2014)

Sensibilité de la méthode de sonication : 36 à 94%

# Sonication

- Mise en œuvre délicate...



# Culture selon les recommandations du Référentiel de Microbiologie REMIC 2010

- Gélose au Sang, aérobie : J1, J2, J5
- Gélose PVX, incubée sous CO<sub>2</sub> : J1, J2, J5
- Gélose au Sang ou Gélose Schaedler, anaérobie : J2, J3, J5, J10



- Bouillon Schaedler :

- Lecture régulière jusqu'à J14
  - Gram systématique à J14 avant de déclarer neg (voire repiquage systématique)
- + utilisation des flacons d'hémoculture avec une incubation prolongée jusqu'à J14 dans un automate pour les liquides articulaires



→ ensemencement directement au bloc ou au lit du malade

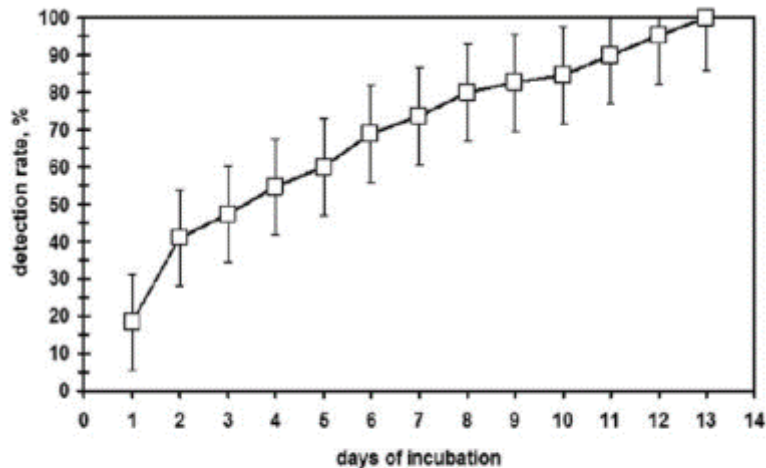


# Les résultats : plusieurs temps

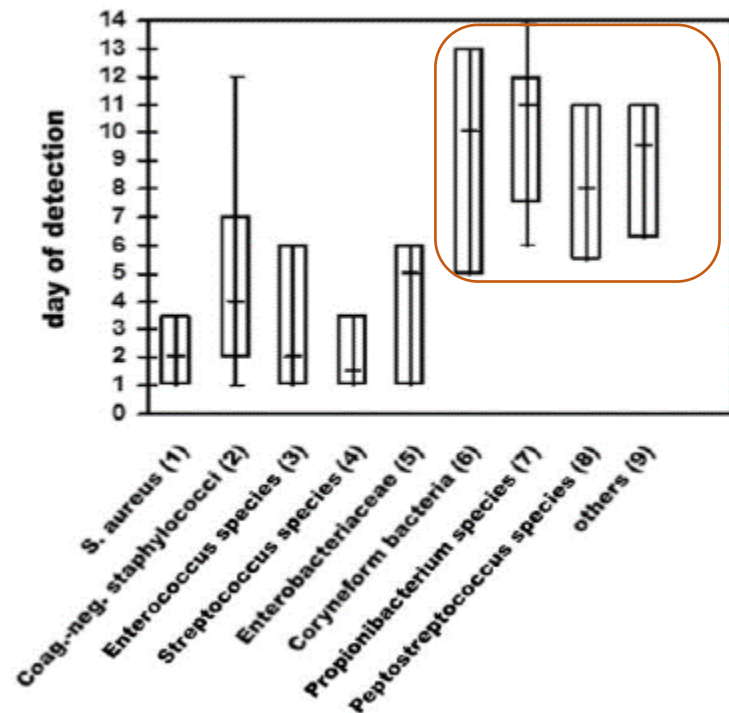
- Examen direct J0
- Primo-culture J2
- Bouillon enrichi J4
- Cultures longues J15
  
- +/- PCR
- Ne pas déclarer l'absence d'infection trop tôt

# Incubation prolongée

« Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy » Schäfer Pet *al.* Clin Infect Dis. 2008

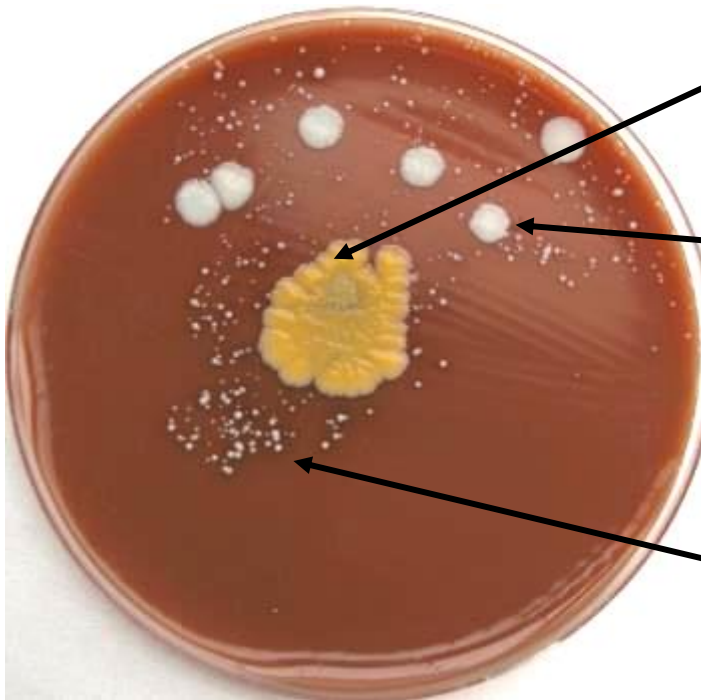


**Figure 1.** Time to diagnosis of infection by culture. Whisker lines span the 95% Hall-Wellner CI.



# Interprétation des cultures

Infection polymicrobienne (>15% des cas)



- Rare (1 colonie) *Staphylococcus aureus* culture positive en 24h
- Quelques colonies de Staphylocoque à coagulase négative à J4
- Nombreuses petites colonies de *C. acnes* à J10

# Que faire des prélèvements restés stériles ?

- 10 à 25% des IOA selon les séries et les contextes épidémio-cliniques
- Raisons ?
  - patient sous antibiotique (arrêt minimum 15 j)
  - prélèvement mal fait
  - transport trop long
  - culture inadéquate
  - bactérie trop fragile
  - espèce particulière et/ou méconnue ou non cultivable
  - mycobactérie

Plan B : la biologie moléculaire !!

# Prise en charge thérapeutique

# Principes fondamentaux du traitement

## Importance des prélèvements bactériologiques

- Quelle que soit le type d'infection
- Prélèvements précieux

## Choisir la bonne stratégie médico-chirurgicale

## Pour sauver le matériel il faut agir vite

- avant l'installation du biofilm...
- lavage chirurgical++

## Antibiothérapie raisonnée

# Comment va se faire le choix de l'antibiotique ?

- Le germe présumé ou identifié (cf. documenté ou empirique).
- La résistance présumée du germe
- La localisation de l'infection
  - Adapter l'antibiothérapie au foyer présumé
  - Connaissance de la pharmacocinétique
  - le délai de prise en charge
- Le patient
  - Intolérances, allergies, contre-indications
  - Interactions médicamenteuses

# Grands principes de l'Antibiothérapie

- En dehors de l'urgence vitale, **PRIVILEGIEZ les PRELEVEMENTS**, savoir discuter les résultats
- **2 temps thérapeutiques**
  - **Sepsis initial** : Bactéricide, posologies élevées, visant le spectre staph strepto
  - **Entretien** : posologies élevées, active sur bactéries isolées et sur les bactéries en phase de croissance lente, diffusant dans tissu osseux, pénétrant le biofilm
- Antibiothérapie adaptée au patient
- IV 7 jours au début puis envisager relai oral : biodisponibilité ATB po souvent moyenne, voie orale possible pour certains ATB
- Surveillance biologique de la tolérance et de l'efficacité importante



# Bactériologie

Classification	Début de l'infection après implantation		Pathogenèse	Micro-organismes typiques
	Prothèses orthopédiques infectées	Matériel d'ostéosynthèse infecté		
Infection précoce	< 3 mois	< 2 semaines	Pendant l'implantation ou dans les deux à quatre jours postopératoires	Micro-organismes hautement virulents comme <i>S. aureus</i> ou bacilles Gram négatifs
Infection subaiguë	3-24 mois	2-10 semaines	Pendant l'implantation avec manifestation tardive	Organismes peu virulents comme staphylocoques coagulase négatifs ou <i>Propionibacterium acnes</i>
Infection tardive	> 24 mois	> 10 semaines	Essentiellement due à des infections hématogènes par foyer infectieux distant	Typiquement due à des micro-organismes virulents comme <i>S. aureus</i> , streptococci ou bacilles Gram négatifs

Borens et al., Rev Médicale Suisse, 2009

# Qu'est qu'un bon ATB pour une IOA?

- Bonne biodisponibilité orale
- Bonne diffusion osseuse
- Bactéricide *in situ*
- Activité sur bactéries adhérentes
- Activité sur bactéries « dormantes »
- Diffusion intraphagocytaire
- Faible pouvoir de sélection de mutants résistants
- Bonne tolérance en utilisation prolongée

# L'activité des antibiotiques est limitée dans l'os

- Présence de Calcium
- Conditions anaérobies
- Séquestres dévascularisés
- Bactéries intracellulaires et SCV
- Slime
- Matériel étranger

*QiT « théorique » ≠ activité in vivo*

# Traitements possibles

- Antibiotiques à « très bonne » pénétration osseuse
  - Quinolones
  - Acide fusidique
  - Fosfomycine **Ratio os/sang > 30%**
  - Rifampicine
  - Clindamycine
- Antibiotiques à « bonne » pénétration osseuse
  - $\beta$ -lactamines **Ratio 15-30%**
  - Linézolide
- Antibiotiques à pénétration osseuse « moyenne »
  - Vancomycine **Ratio < 20%**
  - Teicoplanine

# Antibiothérapie

- Posologie :

**Forte +++**

	<b>Biodisponibilité orale (%)</b>	<b>Diffusion tissulaire (%)</b>	<b>Voie</b>
Bactamines	10-50	30	IV
Quinolones	50-100	80	PO
Glycopeptide	0	30	IV
Rifampicine	80	90	PO
Cotrimoxazole	80	80	PO
Aminosides	0	0-10	IV
Clindamycine	70-80 ?	80	PO

# Faut-il une antibiothérapie empirique?

## RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE

Prothèse de hanche ou de genou :  
diagnostic et prise en charge de  
l'infection dans le mois suivant  
l'implantation

**HAS**  
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Mars 2014



Une antibiothérapie probabiliste doit être débutée au bloc opératoire, dès que les prélèvements profonds sont réalisés. Cette antibiothérapie doit couvrir au minimum *S. aureus* sensible à la méticilline et les entérobactéries communautaires. L'antibiothérapie probabiliste doit aussi être choisie en fonction de l'épidémiologie locale, notamment s'il existe des ISO à *S. aureus* résistant à la méticilline ou à entérobactérie multirésistante. L'antibiothérapie probabiliste doit toujours être intraveineuse initialement. Les recommandations de pratique clinique de la SPILF (6, 96)

Il s'agit de l'association :

- (i) uréidopénicilline/inhibiteur de bêta-lactamase et vancomycine ;
- (ii) céphalosporine de 3<sup>e</sup> génération et vancomycine ; ou
- (iii) carbapénem (sauf ertapénem) et vancomycine ; ou
- (iv) céphalosporine de 3<sup>e</sup> génération et fosfomycine.

L'épidémiologie locale est importante à prendre en compte pour la mise en place d'une antibiothérapie probabiliste (8).

# Outcome and Predictors of Treatment Failure in Total Hip/Knee Prosthetic Joint Infections Due to *Staphylococcus aureus*

Eric Senneville, Donatienne Joulie, Laurence Legout, Michel Valette, Hervé Dezèque, Eric Beltrand, Bernadette Roselé, Thibaud d'Escrivan, Caroline Loïez, Michèle Caillaux, Yazdan Yazdanpanah, Carlos Maynou, and Henri Migaud

Centre National de Référence des Infections Ostéo-Articulaires Nord-Ouest, Roger Salengro Faculty Hospital of Lille, Lille, France

- Rétrospectif
- 98 IPOA
- PTH/PTG à *S. aureus*
- Suivi moyen de 43,6 mois
- 78,6% de rémission
- 17% SARM, 27% de polymicrobien

**Table 2. Characteristics of Surgical Procedures and Antibiotic Therapy in 98 Patients With Total Hip or Knee Prosthesis Infection Due to *Staphylococcus aureus* According to Outcome**

Characteristic	Remission (n = 77)	Treatment failure (n = 21)	P
Delay from onset of infection to revision, mean days ± SD	119.4 ± 238.2	79 ± 111.7	.80
Removal of all infected implants	45 (58.4)	12 (57.1)	.99
Gentamicin-loaded cement spacer <sup>a</sup>	27 (35.1)	7 (33.3)	.84
Adequate empirical postsurgical antibiotic therapy <sup>b</sup>	73 (94.8)	17 (80.9)	.04
Rifampin-fluoroquinolone combination therapy	37 (48.1)	2 (9.5)	.001
Rifampin combination therapy	58 (75.3)	10 (47.6)	.002
Total duration of antibiotic therapy, mean days ± SD	165.7 ± 108.8	145.1 ± 101.6	.44

**NOTE.** Data are no. (%) of patients unless otherwise indicated. SD, standard deviation.

<sup>a</sup> Including 26 patients with 2-stage replacement and 8 with arthrodesis.

<sup>b</sup> At least 1 antibiotic agent active against intraoperative pathogen(s).



**Importance d'un traitement empirique adapté  
Il augmente le succès de la prise en charge**

# Choix préférentiel pour infection sur matériel

Staphylocoques 50-75% (SA 50%/ SCN 50%)

Streptocoques 20%

BGN : 20% dont *P aeruginosa* 0-10%

Empirique : recommandations HAS

Pipé-Tazo + vancomycine



# Choix préférentiel pour infection sur matériel

Staphylocoques 50-75% (SA 50%/ SCN 50%)

Streptocoques 20%

BGN : 20% dont *P aeruginosa* 0-10%

Empirique : recommandations IDSA/ HAS

Pipé-Tazo + vancomycine

## **Plutôt :**

Céfépime-vancomycine

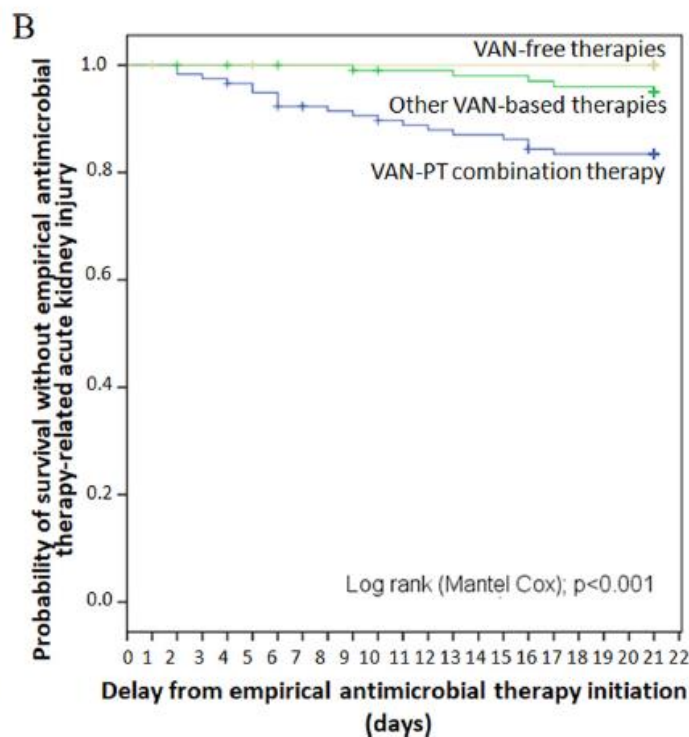
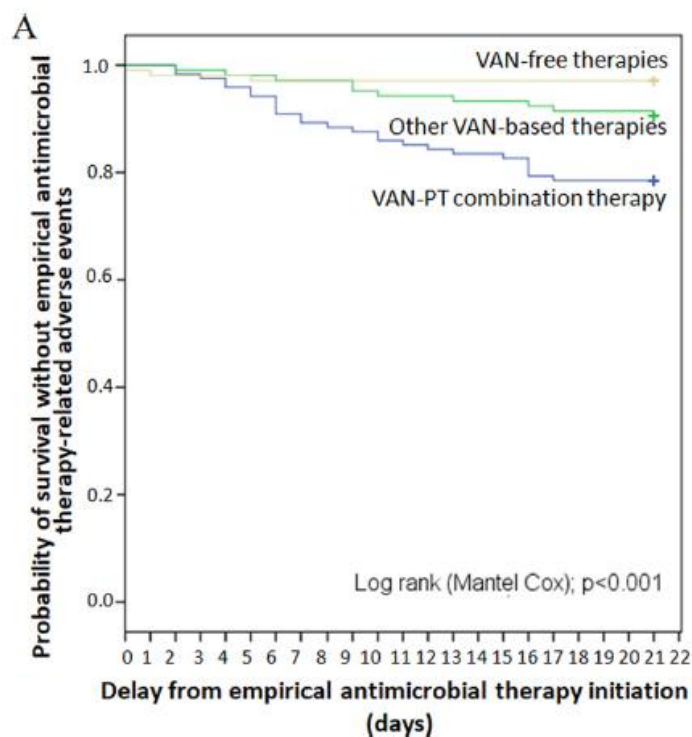
Ou Daptomycine/linézolide à la place de la vancomycine

**A Grenoble, au vu de l'analyse épidémiologique on fait la différence entre :**

- infection aiguë avec lavage simple pip-taz /clindamycine
- et infection chronique ou avec reconstruction pip-Taz/daptomycine

# Prospective Cohort Study of the Tolerability of Prosthetic Joint Infection Empirical Antimicrobial Therapy

Claire Triffault-Fillit,<sup>a,b</sup> Florent Valour,<sup>a,b,c</sup> Ronan Guillo,<sup>a,b</sup> Michel Tod,<sup>a,d,e</sup> Sylvain Goutelle,<sup>a,d,e</sup> Sébastien Lustig,<sup>a,e,f</sup> Michel-Henry Fessy,<sup>a,g</sup> Christian Chidiac,<sup>a,b,c</sup> Tristan Ferry,<sup>a,b,c</sup> on behalf of the Lyon BJI Study Group



333 patients  
inclus

70 ans (IQR  
59-79)

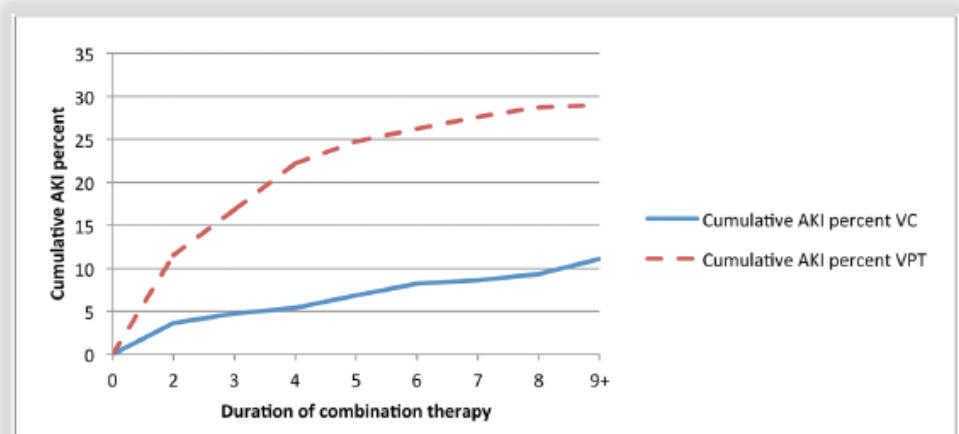
AE/EAT : 42  
(12,6%)

L'association pip-taz/vanco induit plus d'insuffisance rénale  
Évoqué tôt par l'équipe de Lyon

# Risk of Acute Kidney Injury in Patients on Concomitant Vancomycin and Piperacillin–Tazobactam Compared to Those on Vancomycin and Cefepime

Bhagyashri Navalkale,<sup>1,2</sup> Jason M. Pogue,<sup>2,7</sup> Shigehiko Karino,<sup>1,2</sup> Bakht Nishan,<sup>2</sup> Madiha Salim,<sup>2</sup> Shantanu Solanki,<sup>2</sup> Amina Pervaiz,<sup>2</sup> Nader Tashtoush,<sup>2</sup> Hamadullah Shaikh,<sup>2</sup> Sunitha Koppula,<sup>2</sup> Jonathan Koons,<sup>2</sup> Tanveer Hussain,<sup>2</sup> William Perry,<sup>2</sup> Richard Evans,<sup>3</sup> Emily T. Martin,<sup>3</sup> Ryan P. Mynatt,<sup>4</sup> Kyle P. Murray,<sup>5</sup> Michael J. Rybak,<sup>2,4,6</sup> and Keith S. Kaye<sup>1,2</sup>

- Etude de cohorte américaine
- 558 patients:
  - 279 PIP-TAZ/VAN vs 279 CEP/VAN > 48h
- Définition IRA : RIFLE
- Modèle multivarié ajusté sur sévérité, USI, durée bithérapie, dose vanco, autres néphrotoxiques
- Plus d'IRA (hazard ratio = 4.27; 95% confidence interval, 2.73–6.68) et plus tôt (3 vs 5 days P < .0001)
- Pas de différence de mortalité



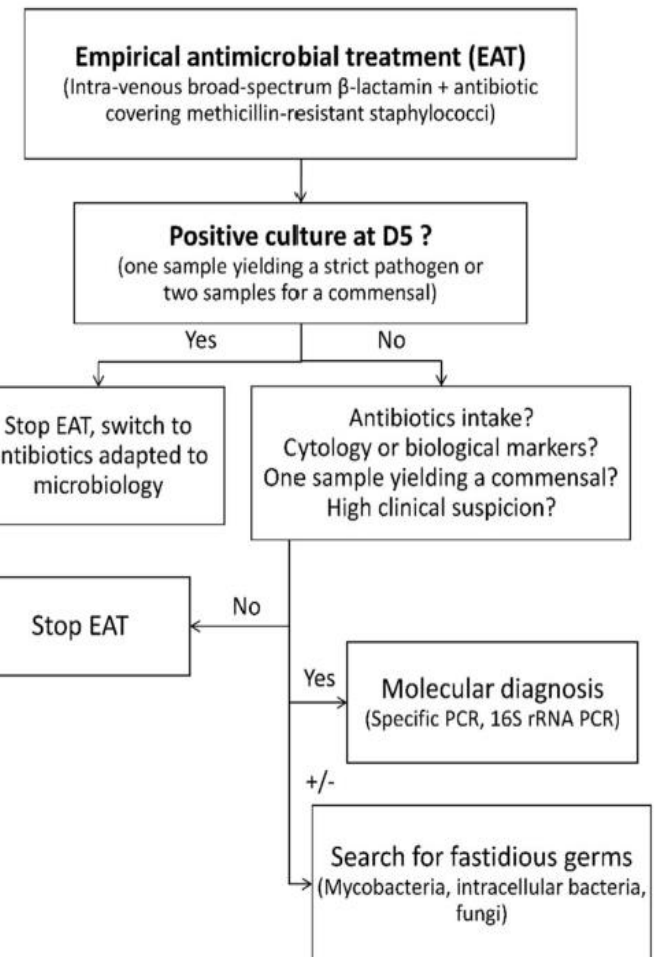
**L'association pip-taz/vanco induit plus d'insuffisance rénale**  
**Confirmé par de nombreuses études**

Article

# The Right Time to Safely Re-Evaluate Empirical Antimicrobial Treatment of Hip or Knee Prosthetic Joint Infections

Luc Deroche <sup>1,\*</sup>, Pascale Bémer <sup>2</sup>, Anne-Sophie Valentin <sup>3</sup>, Anne Jolivet-Gougeon <sup>4</sup>, Didier Tandé <sup>5</sup>, Geneviève Héry-Arnaud <sup>5</sup>, Carole Lemarié <sup>6</sup>, Marie Kempf <sup>6</sup>, Laurent Bret <sup>7</sup>, Christophe Burucoa <sup>1</sup>, Stéphane Corvec <sup>2</sup> and Chloé Plouzeau <sup>1</sup>

On peut réadapter le traitement aux premiers résultats de J5



183 IOA sur prothèse documentées multicentrique prospectif

Diagnostic définitif obtenu entre J1 et J5 dans 96,5% des cas

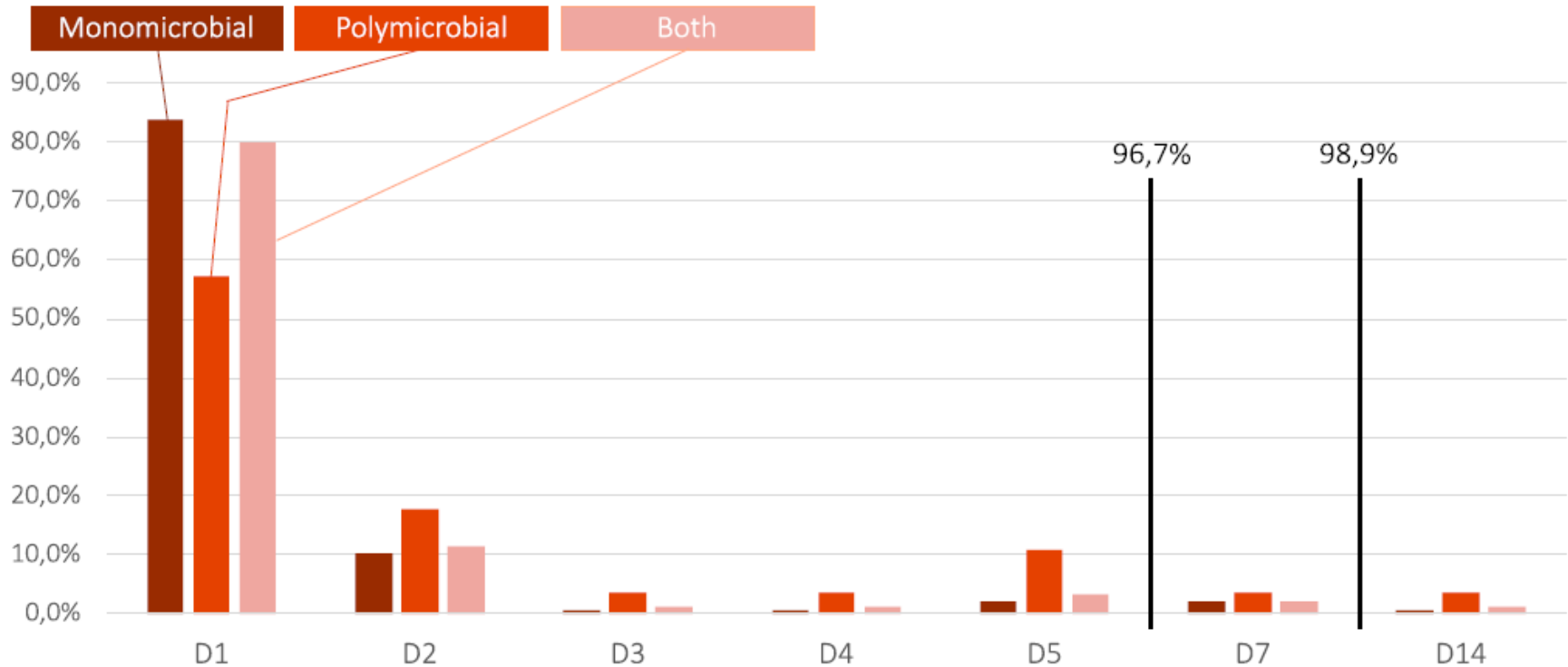
Infections plurimicrobiennes : 92,9% de diagnostics définitifs à J5 (NS)

	Monomicrobial (n = 155)		Polymicrobial (n = 28)		Both (n = 183)	
	n	%	n	%	n	%
Day 1	130	83.9	16	57.1	146	79.8
Day 2	146	94.2	21	75.0	167	91.3
Day 3	147	94.8	22	78.6	169	92.3
Day 4	148	95.5	23	82.1	171	93.4
Day 5	151	97.4	26	92.9	177	96.7
Day 7	154	99.4	27	96.4	181	98.9
Day 14	155	100.0	28	100.0	183	100.0

# Quand adapter le traitement?

## Cultivation time to positivity

Diagnosis day, per patient



# Rifampicine : une pierre angulaire

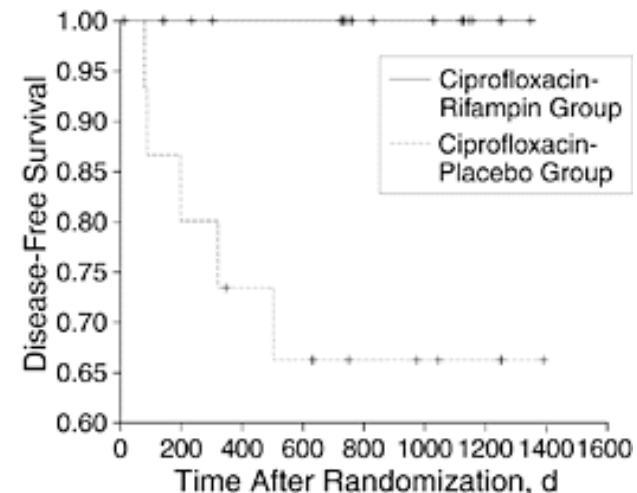
- Excellente activité anti-staphylocoque
- Diffusion osseuse
- Activité anti-biofilm
- Activité sur bactéries intracellulaires
- Activité anti-ostéoclastiques

Essai clinique historique randomisé  
33 patients, infection aiguë sur  
matériel à SA

Débridement puis 2 semaines Pénicilline  
M ou vanco + Rif ou placebo

Relai Cipro rif (n18) guérison 100%  
ou cipro placebo (n15) guérison  
58%

**Role of Rifampin for Treatment  
of Orthopedic Implant-Related  
Staphylococcal Infections : A  
Randomized Controlled Trial**  
[Werner Zimmerli, MD](#); [Andreas F.  
Widmer, MD, MSc](#); [Marianne  
Blatter, MD](#); et al  
JAMA 1998

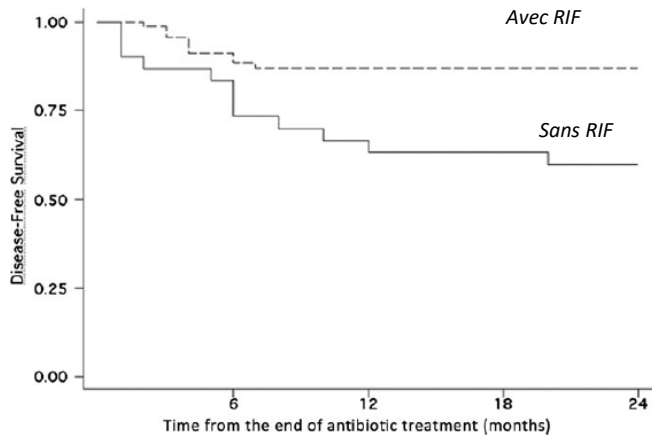


# Outcome and Predictors of Treatment Failure in Total Hip/Knee Prosthetic Joint Infections Due to *Staphylococcus aureus*

Eric Senneville, Donatienne Joulie, Laurence Legout, Michel Valette, Hervé Dezèque, Eric Beltrand, Bernadette Roselé, Thibaud d'Escrivan, Caroline Loiez, Michèle Caillaux, Yazdan Yazdanpanah, Carlos Maynou, and Henri Migaud

Centre National de Référence des Infections Ostéo-Articulaires Nord-Ouest, Roger Salengro Faculty Hospital of Lille, Lille, France

Étude rétrospective  
98 patients, infection PTH, PTG à SAMS  
Rif + FQ (OR 0,40)



# Risk factors for failure in early prosthetic joint infection treated with debridement. Influence of etiology and antibiotic treatment

Eduard Tornero<sup>1</sup>, Juan C. Martínez-Pastor<sup>1</sup>, Guillem Bori<sup>1</sup>, Sebastián García-Ramiro<sup>1</sup>, Laura Morata<sup>2</sup>, Jordi Bosch<sup>3</sup>, Josep Mensa<sup>2</sup>, Alex Soriano<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Orthopedic and Trauma Surgery, Hospital Clínic of Barcelona, Barcelona - Spain

<sup>2</sup> Department of Infectious Diseases, Hospital Clínic of Barcelona, IDIBAPS, Barcelona - Spain

<sup>3</sup> Laboratory of Microbiology, Hospital Clínic of Barcelona, Barcelona - Spain

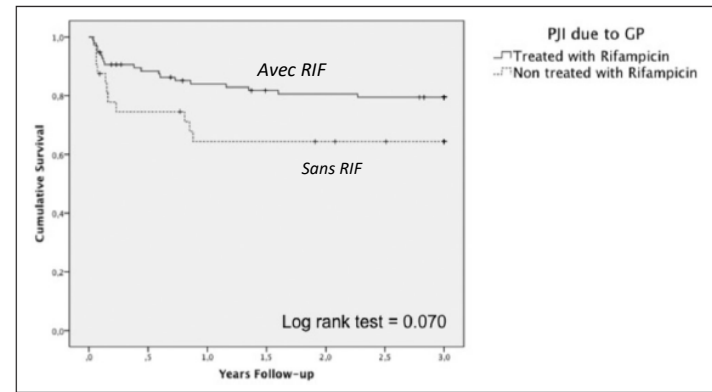


Fig. 2 - The cumulative probability of survival after 3 years of follow-up of prosthetic joint infections due to Gram-positive microorganisms treated with or without rifampin.

Étude rétrospective  
160 IOA/matériel précoces  
avec lavage et maintien du  
matériel en place

La rifampicine diminue le risque d'échec du traitement de l'IOA sur matériel de 50%

# Rifampicine : quand?

## Précocément

- Action rapide sur le biofilm
- Bonne activité
- Diffusion osseuse précoce

## Retardé (entre J5 et J10)

- Evite risque de monothérapie et donc de résistance
- Pour éviter inoculum trop élevé
- Et donc sélection de germes résistants

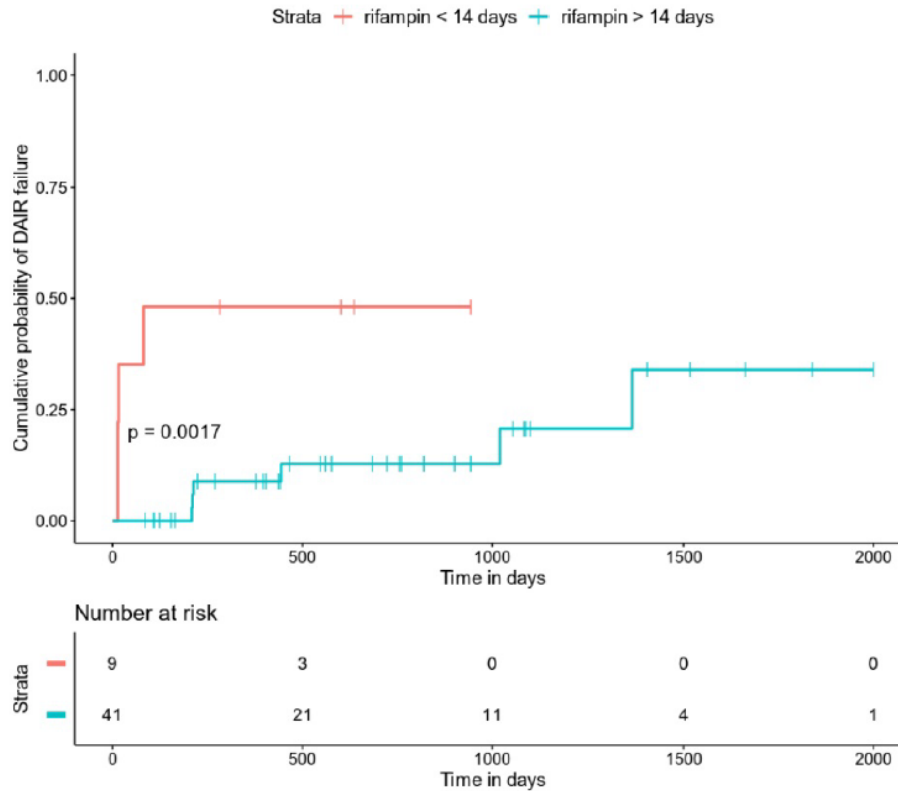


Research Paper

Duration of rifampin therapy is a key determinant of improved outcomes in early-onset acute prosthetic joint infection due to *Staphylococcus* treated with a debridement, antibiotics and implant retention (DAIR): a retrospective multicenter study in France

A. Becker<sup>1,2,3</sup>, L. Kreitmann<sup>3,4</sup>, C. Triffaut-Fillit<sup>1,2</sup>, F. Valour<sup>1,2,4,5</sup>, E. Mabrut<sup>5</sup>, E. Forestier<sup>6</sup>, O. Lesens<sup>7</sup>, C. Cazorla<sup>8</sup>, S. Descamps<sup>9</sup>, B. Boyer<sup>10</sup>, C. Chidiac<sup>1,2,4</sup>, S. Lustig<sup>2,4,11</sup>, E. Montbarbon<sup>12</sup>, C. Batailler<sup>2,4,11</sup>, T. Ferry<sup>1,2,4,5</sup> on behalf of the IPASTAPH study group

# Rifampicine : combien de temps?



Cohorte rétrospective

79 IOA sur prothèse DAIR

21,6% échec au total

**Surtout si RIFAM < 14 jours**

# Rifampicine : partenaire?

- FQ **levofloxacin**e partenaire idéal (CMI plus basses)
- **Daptomycine**
- **Doxycycline**
- **Linézolide** diminution taux plasmatique avec Rifampicine
- **Clindamycine** diminution taux plasmatique avec Rifampicine, à éviter
- Acide fucidique peu robuste

# Nouveaux antibiotiques

- Linezolide, tedizolide
- Daptomycine
- Tigécycline
- Dalbavancine
- C5G : ceftaroline, ceftobiprole

# Daptomycine : Très bonne tolérance

## 10 mg/kg/j

### Daptomycin versus Vancomycin as Post-Operative Empirical Antibiotic Treatment for Prosthetic Joint Infections: A Case-Control Study

C Joseph<sup>1</sup>, O Robineau<sup>2,3</sup>, M Titecat<sup>3,4</sup>, S Putman<sup>5</sup>, N Blondiaux<sup>6</sup>, C Loiez<sup>4</sup>, M Valette<sup>2</sup>, JL Schmit<sup>1</sup>, E Beltrand<sup>7</sup>, H Dézeque<sup>5</sup>, S Nguyen<sup>8</sup>, H Migaud<sup>3,5</sup>, E Senneville<sup>2,3,5</sup>

Published: 2019.03.02



JBJI mars 2019

- 40 patients (20 DPC, 20 VAN)
- En association avec Cefotaxime, aztreonam ou Cefepime
- Dose DPC : 10-12 mg/kg
- 50% de traitement conservateur
- Durée moyenne d'ATB probabiliste avant relai : 6.07 ± 0.85 Jours.
- 90% de succès dans les 2 groupes

**Table 3.** Compared tolerance to antibiotic treatment of 40 patients treated empirically for either Vancomycin or Daptomycin

AE episodes	Daptomycin (n=20)	Vancomycin (n=20)	P
Allergy	0	1 (5%)	.31
Thrombophlebitis at the injection site	0	2 (10%)	.15
Nausea	4 (20%)	4 (20%)	1
Diarrhoea	2 (10%)	1 (5%)	.54
Acute renal failure	0	2 (10%)	.15
Myalgia*	1 (5%)	0	.31
Total N° of episodes of adverse events	7 (35%)	10 (50%)	.92
Total N° of patients who experienced adverse events	4 (20%)	6 (30%)	.47
Total N° of patients with discontinuations for adverse events	0	5** (25%)	.02

\* : mild, without elevated CPK, \*\*: acute renal insufficiency (n=2) and thrombophlebitis (n=3)

# Distribution levels of Dalbavancin into Bone and Articular Tissue are potentially therapeutically relevant - Phase 1 study results

*Unapproved Indication*

Tissue	Dalbavancin concentration (mean [SD]; no. of samples) postdose that samples were collected					
	12 hrs (0.5 day)	24 hrs (1 day)	72 hrs (3 days)	168 hrs (7 days)	240 hrs (10 days)	336 hrs (14 days)
Plasma (µg/ml) <sup>a</sup>	85.3 (18.9); 31	ND <sup>b</sup>	ND	ND	ND	15.3 (4.1); 31
Synovium (µg/g) <sup>c</sup>	25.0 (0); 3	17.9 (7.8); 3	19.5 (4.9); 3	19.2 (8.9); 4	25.0 (0); 2	15.9 (7.9); 3
Synovial fluid (µg/ml) <sup>c</sup>	22.9; 1	27.4 (10.8); 4	19.2 (4.9); 3	11.6 (3.3); 2	13.9 (1.0); 3	6.2 (1.7); 2
Bone (µg/g)	6.3 (3.1); 5	5.0 (3.5); 5	4.6 (3.8); 5	3.8 (2.7); 5	3.7 (2.2); 5	4.1 (1.6); 5
Skin (µg/g) <sup>c</sup>	19.4 (7.9); 2	12.5 (6.5); 3	13.8 (1.4); 2	15.7 (1.0); 2	21.6; 1	13.8 (2.1); 2

<sup>a</sup> Mean (SD) plasma concentrations in 31 subjects at 772 and 1,080 h were 6.2 (2.4) and 3.4 (1.7), respectively.

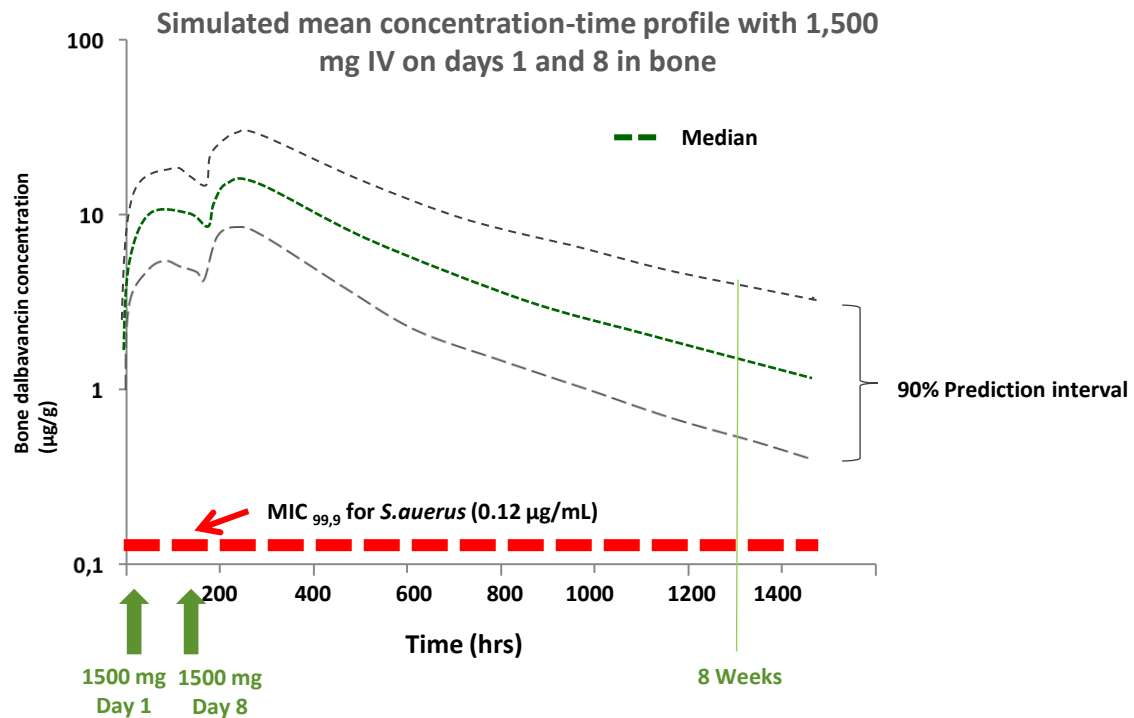
<sup>b</sup> ND, not done.

<sup>c</sup> Concentrations above the upper limit of quantification are reported as 25 g/unit.

The bone penetration study was an open-label, single-dose, safety, tolerability, and PK study of bone, synovium, synovial fluid, skin, and plasma concentrations of dalbavancin. Thirty subjects with five enrolled into each of six cohorts received 1,000 mg of dalbavancin, infused for 30 min at 0.5, 1, 3, 7, 10, or 14 days before elective orthopaedic surgery.

Unapproved Indication

# Pharmacokinetic Modeling For Dose Determination in Osteomyelitis



Adapted from Dunne MW, et al. Extended-duration dosing and distribution of dalbavancin into bone and articular tissue. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59:1849–1855

**A Phase 2, Single-center, Open-label,  
Randomized, Comparator-controlled Trial of  
the Safety and Efficacy of Dalbavancin Versus  
Active Comparator in Adult Subjects With  
Osteomyelitis Known or Suspected to be Due  
to Gram- Positive Organisms (DAL-MD-04)**

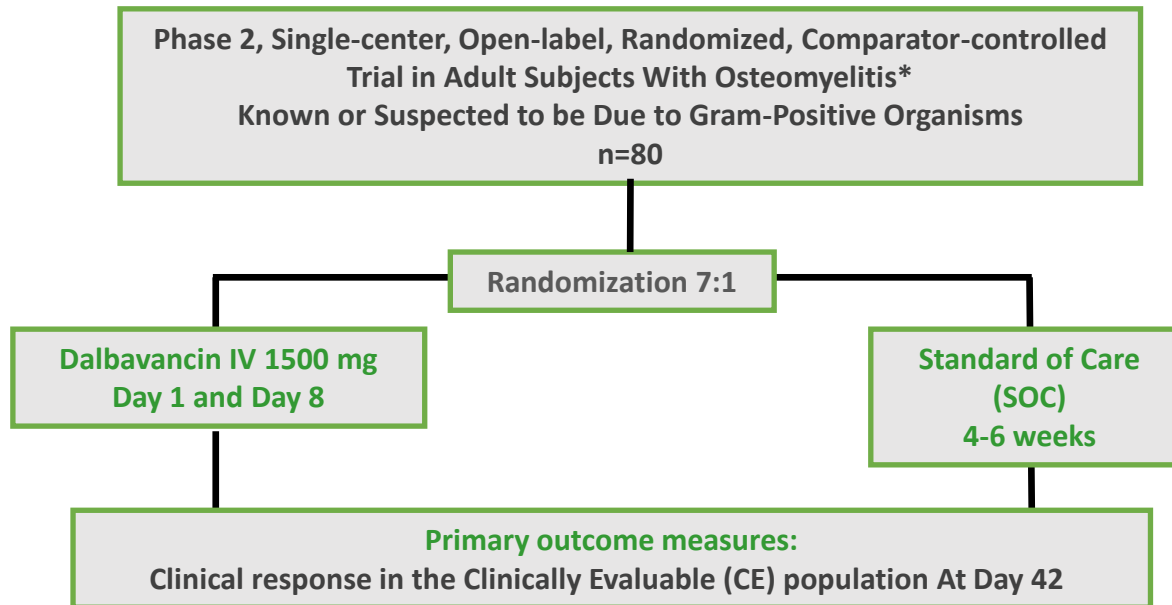
**Dalbavancin is not indicated for the treatment of Osteomyelitis.**

**The recommended dose of dalbavancin in adult patients with ABSSSI is 1500 mg administered as either a single infusion of 1500 mg or as 1000 mg followed one week later by 500 mg.**

**Correvio can only recommend the use of Xydalba in accordance with your local prescribing information**

*Unapproved Indication*

## Dalbavancin in Osteomyelitis, Phase II Study (DAL-MD-04); Study Design:



\*first episode of osteomyelitis  
Adjunctive aztreonam was permitted for presumed coinfection with a gram-negative pathogen, and a switch to an oral antibiotic for gram-negative coverage was allowed after clinical improvement  
Patients with gram-negative pathogens only in bone cultures at baseline were discontinued from study drug per protocol and received gram-negative coverage, while remaining in the safety population

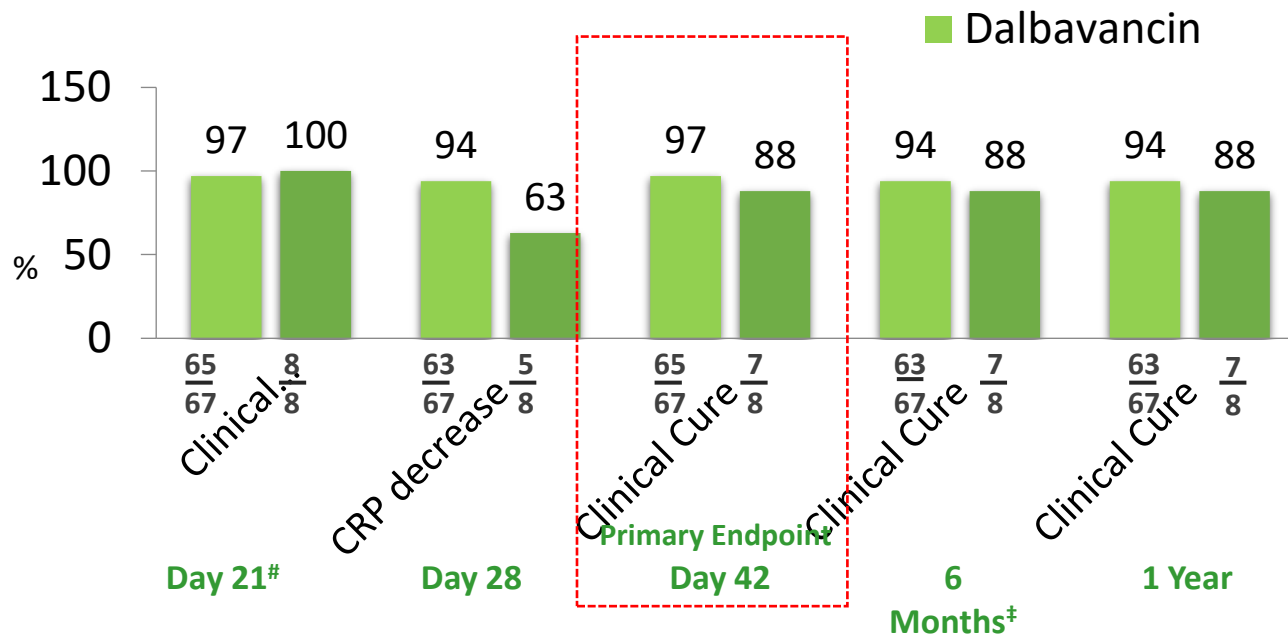
Sponsor: Durata Therapeutics Inc., an affiliate of Allergan  
plc

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02685033



# Dalbavancin in Osteomyelitis, Phase II Study

## Efficacy: (mITT POPULATION\*)



CRP=C-reactive protein  
 mITT=modified intent-to-treat  
 SOC=standard of care

\*3 patients on dalbavancin and 2 patients on SOC had only gram-negative pathogens isolated from bone culture and were therefore excluded from mITT and efficacy analysis per study protocol

<sup>#</sup>2 patients on dalbavancin were lost to follow-up before Day 21 visit; both had clinical improvement (decreased pain and point tenderness) at Day 8 visit

<sup>‡</sup>1 patient on SOC was lost to follow-up before Month 6 visit; he was clinical cure at Day 42 visit

## Dalbavancin in Osteomyelitis, Phase II Study

Length of Hospital Stay and Antibiotic Treatment (mITT Population):

Outcome	Dalbavancin N=67	SOC N=8
Length of hospital stay, days		
Mean ± SD	15.8 ± 7.1	33.3 ± 14.2
Median (Range)	15.0 (8-38)	30.5 (11-56)
Days of antibiotic treatment		
Mean ± SD	2.0 ± 0	31.6 ± 7.0
Median (Range)	2 (2-2)	29 (29-49)
Total IV Infusion duration, hours		
Mean ± SD	1.0 ± 0.02*	101.3 ± 20.8
Median (Range)	1.0 (1.0-1.1)*	112.6 (66.9-113.3)

\*All patients in the mITT population received both doses of dalbavancin at Day 1 and Day 8 (over approximately 30 minutes [range 29-32 minutes])

*Unapproved Indication*

Donc protocole 1500 J0-J7 à privilégier



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Global Antimicrobial Resistance

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jgar](http://www.elsevier.com/locate/jgar)



## Dalbavancin treatment for prosthetic joint infections in real-life: a national cohort study and literature review



Morgan Matt<sup>a</sup>, Clara Duran<sup>a</sup>, Johan Courjon<sup>b</sup>, Romain Lotte<sup>c</sup>, Vincent Le Moing<sup>d</sup>, Boris Monnin<sup>d</sup>, Patricia Pavese<sup>e</sup>, Pascal Chavanet<sup>f</sup>, Lydie Khatchatourian<sup>g</sup>, Pierre Tattevin<sup>h</sup>, Vincent Cattoir<sup>i</sup>, Catherine Lechiche<sup>j</sup>, Gabriella Illes<sup>k</sup>, Flore Lacassin-Beller<sup>k</sup>, Eric Senneville<sup>l</sup>, Aurélien Dinh<sup>a,\*</sup>, on behalf of the Dalbavancin French Study Group

17 patients

73,1% de succès thérapeutique

10 infections à SA

# Durée de l'antibiothérapie

- 6 semaines à **3 mois** pour une infection aiguë
- **3** à 6 mois pour une infection chronique
- Si matériel : on ne change pas le type d'antibiotiques, on augmente la durée du traitement
- Pour toute ATBie prescrite, on prescrit la surveillance biologique

# DATIPO

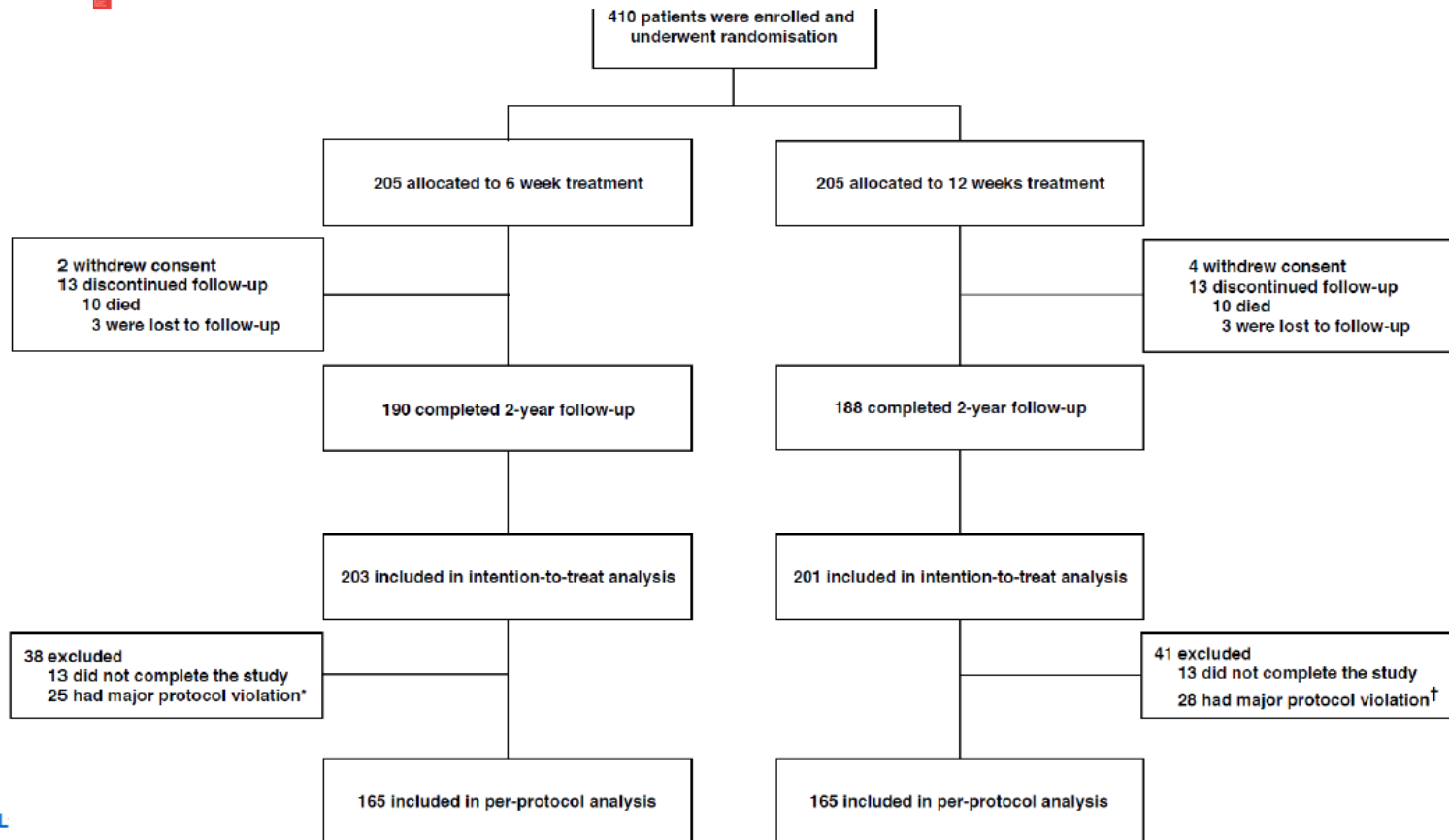
## Durée d'Antibiothérapie (6 versus 12 s) pour le Traitement des Infections sur Prothèse Ostéoarticulaires

Louis BERNARD  
pour le groupe DATIPO

Jeudi 06 Juin 2019

### Antibiotic Therapy for 6 or 12 Weeks for Prosthetic Joint Infection

L. Bernard, C. Arvieux, B. Brunschweiler, S. Touchais, S. Ansart, J.-P. Bru, E. Ozziol, C. Boeri, G. Gras, J. Druon, P. Rosset, E. Senneville, H. Bentayeb, D. Bouhour, G. Le Moal, J. Michon, H. Aumaitre, E. Forestier, J.-M. Laffosse, T. Begué, C. Chirouze, F.-A. Dauchy, E. Devaud, B. Martha, D. Burgot, D. Boutoille, E. Stindel, A. Dinh, P. Bemer, B. Giraudeau, B. Issartel, and A. Caille



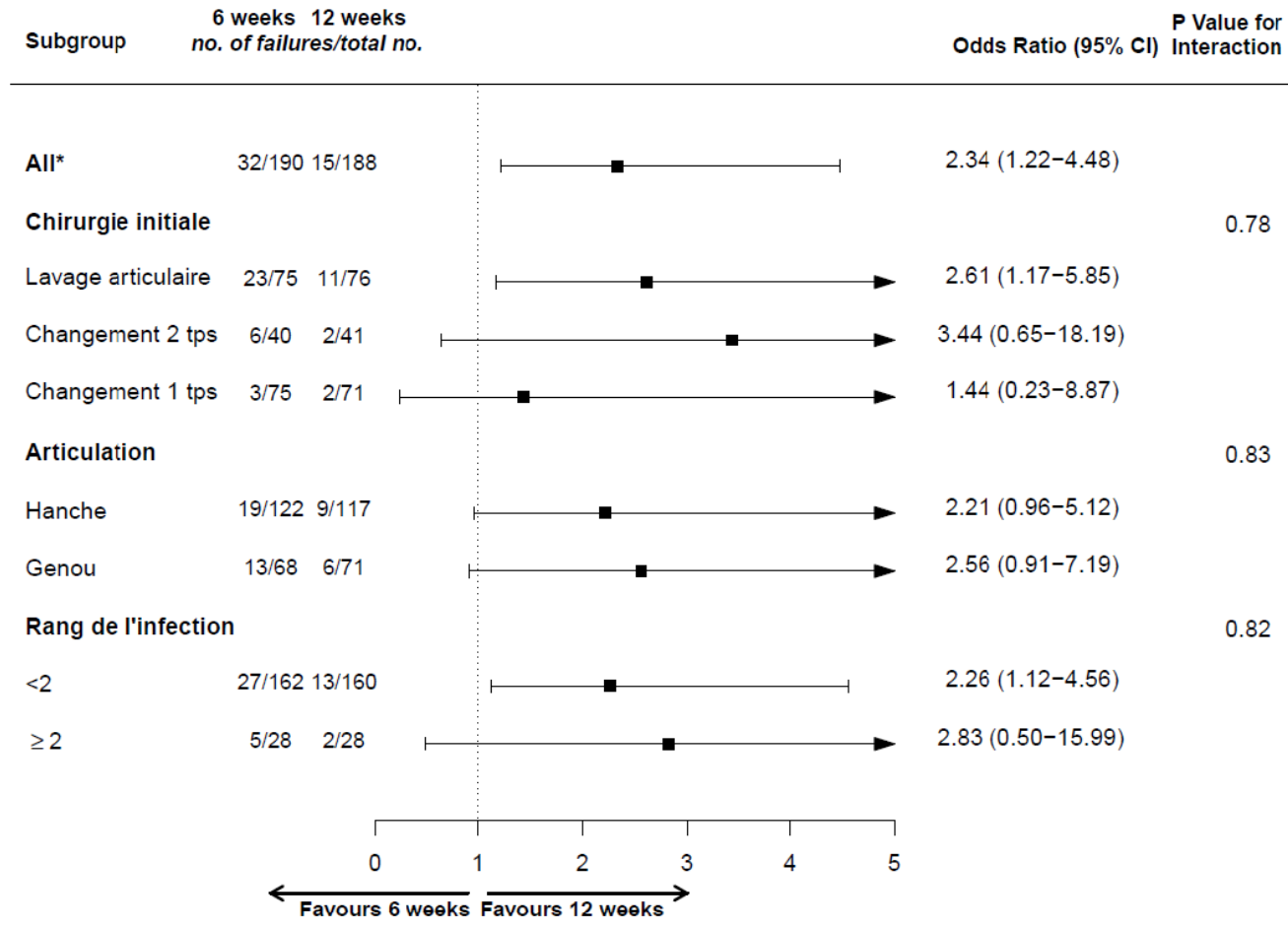
**Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline and Antibiotic Treatments during the Trial.\***

Characteristic	6-Wk Therapy (N = 203)	12-Wk Therapy (N = 201)
Age — yr†	68.4±11.7	69.5±10.7
Male sex — no./total no. (%)	143/203 (70.4)	130/201 (64.7)
History of prosthetic joint infection — no./total no. (%)‡	30/203 (14.8)	29/201 (14.4)
Baseline surgical procedure — no./total no. (%)		
Débridement with implant retention	82/203 (40.4)	85/201 (42.3)
One-stage prosthetic joint implant exchange	77/203 (37.9)	73/201 (36.3)
Two-stage prosthetic joint implant exchange	44/203 (21.7)	43/201 (21.4)
Affected joint — no./total no. (%)		
Hip	129/203 (63.5)	126/201 (62.7)
Knee	74/203 (36.5)	75/201 (37.3)
BMI§	29.9±5.8	29.9±6.2
Coexisting medical condition — no./total no. (%)		
Obesity§	91/192 (47.4)	78/186 (41.9)
ASA score ≥3¶	51/178 (28.7)	60/179 (33.5)
Clinical presentation — no./total no. (%)		
Infection after surgery	68/203 (33.5)	66/201 (32.8)
Acute blood-borne infection	46/203 (22.7)	37/201 (18.4)
Fever	83/196 (42.3)	62/196 (31.6)
Fistula	81/201 (40.3)	76/192 (39.6)
Median time between symptom onset and surgical procedure (IQR) — days	17 (5–85)	18 (5–110)
CRP level at diagnosis of infection — mg/liter**	108.4±99.0	113.2±100.8
Positive blood culture — no./total no. (%)	29/203 (14.3)	23/201 (11.4)
Mono-microorganism — no./total no. (%)	166/203 (81.8)	170/201 (84.6)
Multidrug resistance — no./total no. (%)††	17/196 (8.7)	19/192 (9.9)
Pathogens identified — no./total no. (%)‡‡		
<i>Staphylococcus aureus</i>	90/237 (38.0)	70/233 (30.0)
Coagulase-negative staphylococcus	70/237 (29.5)	82/233 (35.2)
Streptococcus species	32/237 (13.5)	26/233 (11.2)
Gram-negative organisms	21/237 (8.9)	26/233 (11.2)
Other pathogens§§	24/237 (10.1)	29/233 (12.4)
Antibiotic treatment		
Median duration of intravenous administration (IQR) — days¶¶	9 (5–15)	9 (5–15)
≥1 Oral antibiotic agent — no./total no. (%)	191/203 (94.1)	189/201 (94.0)
Rifampin	144/191 (75.4)	123/189 (65.1)
Quinolone	137/191 (71.7)	123/189 (65.1)
Clindamycin	35/191 (18.3)	52/189 (27.5)
Trimethoprim–sulfamethoxazole	22/191 (11.5)	34/189 (18.0)
Amoxicillin with or without clavulanic acid	19/191 (9.9)	21/189 (11.1)

Le problème de cette étude est

- d'avoir inclus des IOA aiguës et des chroniques
- D'avoir inclus plusieurs types de prise en charge

Difficile de conclure!



Non infériorité non démontrée, plus d'échecs dans le bras 6 semaines



# Principes fondamentaux du traitement

## Importance des prélèvements bactériologiques

- Quelle que soit le type d' infection
- Prélèvements précieux

## Choisir la bonne stratégie médico-chirurgicale

### Pour sauver le matériel il faut agir vite

- avant l' installation du biofilm...
- lavage chirurgical++

## Antibiothérapie raisonnée

# Du côté des chirurgiens?

La question de la chirurgie doit se  
poser pour toutes les infections  
ostéo-articulaires

arthrite

spondylodiscite

Pied diabétique

ou ostéomyélite

Infection sur matériel

## IOA sur matériel

### Le choix chirurgical : les données du problème

Le choix de la procédure chirurgicale **PRIMORDIALE**

Elle est fonction :

- Des caractéristiques de l'infection : durée, microbiologie
- De l'articulation concernée, du type de prothèse
- Du stock osseux
- De la peau et des parties molles
- du patient

# Plusieurs questions différentes

- Infection sur prothèse
  - Aiguë
  - Chronique
  - Descellement : septique ou non?
- Infection post-fracture
  - Consolidée
  - Non consolidée; pseudarthrose septique
- Des questions encore en suspend
  - Qd faire des prélèvements si descellements?
  - Comment gérer l'antibioprophylaxie pour les reprises?
  - Nouveauté en implants?

# Prise en charge chirurgicale des IOA sur matériel prothétique: chirurgien sensibilisé, motivé, expérimenté

## Infection précoce (<1 mois) = urgence chirurgicale

- Matériel peut être conservé
- Excision-lavage / synovectomie
- Si <2 semaines d'évolution : 70% de guérison
  - *Tsukuyama 2003*
  - Par contre si >1 mois ou lésions osseuses, mauvaise indication

## Infection chronique (>1 mois)

- Changement de matériel est la règle conduit à succès dans 85 à 95% des cas
- Sauf certains cas particuliers : personnes âgées...
- Voie d'abord large
- Excision des tissus infectés, nécrosés, des séquestres
- Excision de tout le ciment++
- 1 temps ou 2 temps

# Reprise des ISO précoces sur prothèse : Excision-lavage avec conservation des implants DAIR

- Voie d'abord reprend la voie initiale
- Excision de tous les tissus infectés
- Il faut luxer la prothèse
- Lavage abondant au sérum physiologique
- Drainage par redons
- Changement des pièces mobiles
- SOFCOT 2001 : *résultats de l'excision-lavage en fonction du type d'infection et du délai de prise en charge en % de succès*

<b>Délai prise en charge</b>	<b>Infection post-opératoire</b>	<b>Infection secondaire</b>
<b>&lt;3 semaines</b>	80%	50%
<b>3 à 6 semaines</b>	56%	30%
<b>&gt;6 semaines</b>	40%	15%

## Infection chronique de prothèse : le changement en 2 temps semble associé à un meilleur pronostic infectieux

Pas d'étude randomisée

Toutes les séries vont dans ce sens

- Des résultats excellents : 85 à 100% de succès
- Tout dépend de la qualité de l'excision  
fémorale

Délai de repose idéal?

Qu'en est-il du pronostic fonctionnel?

# Infection chronique sur prothèse

<b>CHANGEMENT</b>	
<b>Deux temps</b>	<b>Un temps</b>
Technique référence	Meilleurs résultats fonctionnels
Reconstruction osseuse	Bon état osseux
Incertitude diagnostique	Germe identifié
Germe multi-résistants	



# Espaceurs : plusieurs types

## Espaceurs classiques

### Ciments

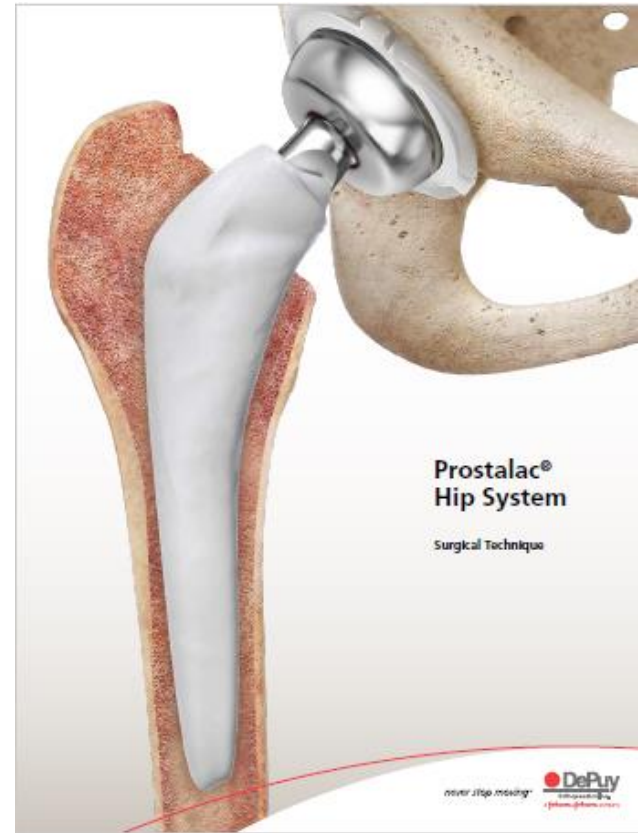
- Antibiotiques : 1 ou 2 (gentalline/vancomycine)
- Moulés au bloc ou pas



- Prothèse temporaire



## Pour les 2-temps longs et risque de luxation

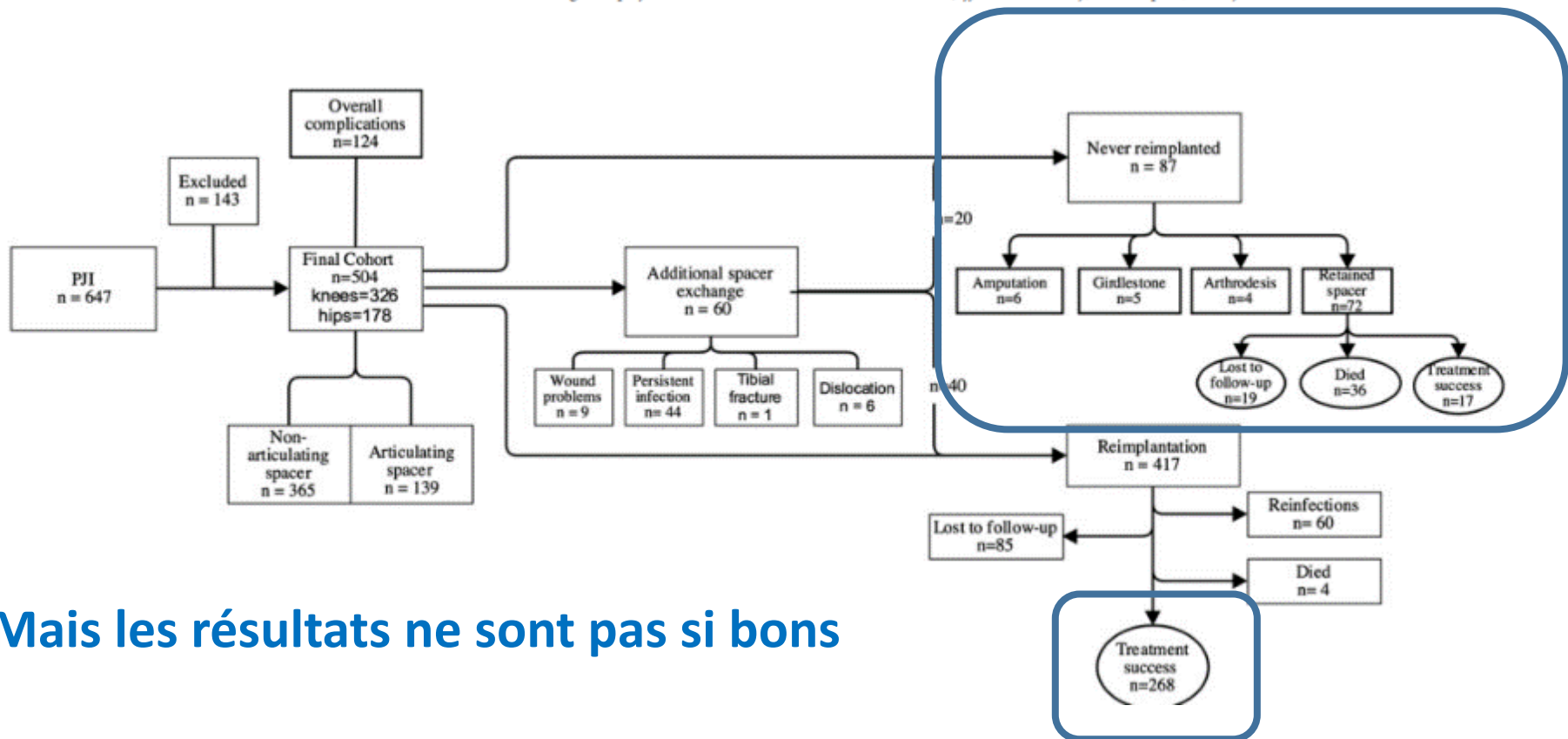


# 2-temps : GOLD STANDARD historique

## The Fate of Spacers in the Treatment of Periprosthetic Joint Infection

Miguel M. Gomez, MD, Timothy L. Tan, MD, Jorge Manrique, MD, Gregory K. Deirmengian, MD, and Javad Parvizi, MD, FRCS

Investigation performed at the Rothman Institute at Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania



Mais les résultats ne sont pas si bons

# Score décisionnel 1 vs 2 tps ?

2014 Japon



## Pre-operative scoring system to determine the surgical strategy for periprosthetic hip infection

Kenichi Oe · Hirokazu Iida · Narumi Ueda ·  
Tomohisa Nakamura · Naofumi Okamoto · Yusuke Ueda

21 patients 1 tps vs 47 2 tps

1 tps à partir de 9 points

suiivi moyen de 2 ans  
éradication infectieuse:  
94 % 1 tps vs 87 % 2 tps

score < ou = à 4: 83% de risque de  
récidive

sensibilité 83%  
spécificité 100%

Criterion	(Total = 12)
<b>1. General condition</b>	
Poor (American Society of Anesthesiologists' class $\geq$ 3, etc.)	0
Moderate (diabetes mellitus, steroid, autoimmune disease, etc.)	1
Good	2
<b>2. Duration of infection, number of past operations</b>	
Past operations $\geq$ 2 (including osteotomy, debridement, etc.)	0
Late infection	1
Early or delayed infection	2
<b>3. Present wound complication</b>	
Sinus tract, abscess	0
Slightly damaged (reddish, local heat, etc.)	1
Intact	2
<b>4. Presence of microorganisms</b>	
Methicillin-resistant organisms, Gram-negative organisms	0
Unknown	1
Antibiotic sensitive organisms	2
<b>5. C-reactive protein (mg/L)</b>	
> 50	0
5-50	1
< 5	2
<b>6. Necessity for bone grafting</b>	
Necessary	0
Unnecessary	2

Fig. 2 Pre-operative scoring system

# One- and two-stage surgical revision of peri-prosthetic joint infection of the hip : a pooled individual data analysis of 44 cohort studies

SK Kunutsor

European Journal of Epidemiology (2018) 33 : 933-946

Méta-analyse

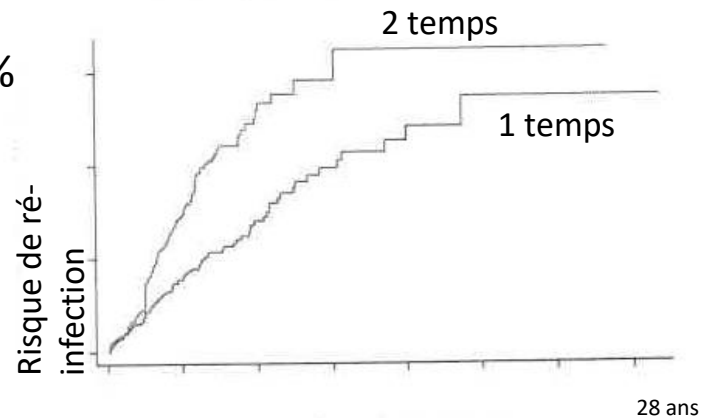
44 études

1856 patients avec une infection de PTH

884 changements en un temps : 16,8% d'échecs

972 changements en deux temps : 32,3% d'échecs

Résultats non attendus par infectiologues !!



Clinical and cost effectiveness of single stage compared with two stage revision for hip prosthetic joint infection (INFORM): pragmatic, parallel group, open label, randomised controlled trial

Ashley W Blom,<sup>1,2</sup> Erik Lenguerrand,<sup>1</sup> Simon Strange,<sup>1</sup> Sian M Noble,<sup>3</sup> Andrew D Beswick,<sup>1</sup> Amanda Burston,<sup>1</sup> Kirsty Garfield,<sup>3,4</sup> Rachael Gooberman-Hill,<sup>1,2</sup> Shaun R S Harris,<sup>3,4</sup> Setor K Kunutsor,<sup>1,2</sup> J Athene Lane,<sup>3,4</sup> Alasdair MacGowan,<sup>5</sup> Sanchit Mehendale,<sup>6</sup> Andrew J Moore,<sup>1</sup> Ola Rolfson,<sup>7</sup> Jason C J Webb,<sup>1</sup> Matthew Wilson,<sup>8</sup> Michael R Whitehouse,<sup>1,2</sup> on behalf of the INFORM trial group

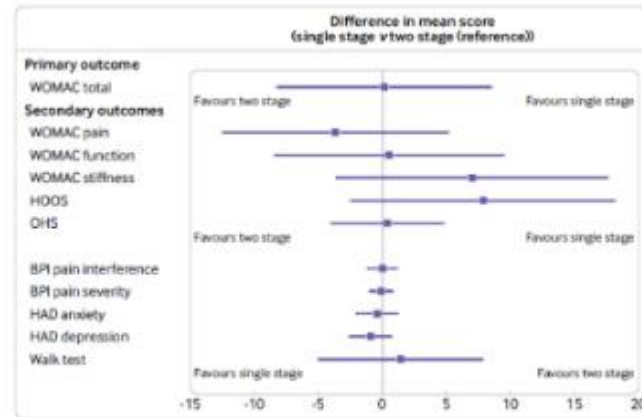


Fig 3 | Mean differences (95% confidence intervals) in primary and secondary outcomes between single stage and two stage revision for prosthetic joint infection of the hip at 18 months after randomisation. BPI=Brief Pain Inventory; HADS=Hospital Anxiety and Depression Scale; HOOS=Hip Disability and Osteoarthritis Outcome Score; OHS=Oxford Hip Score; WOMAC=Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index

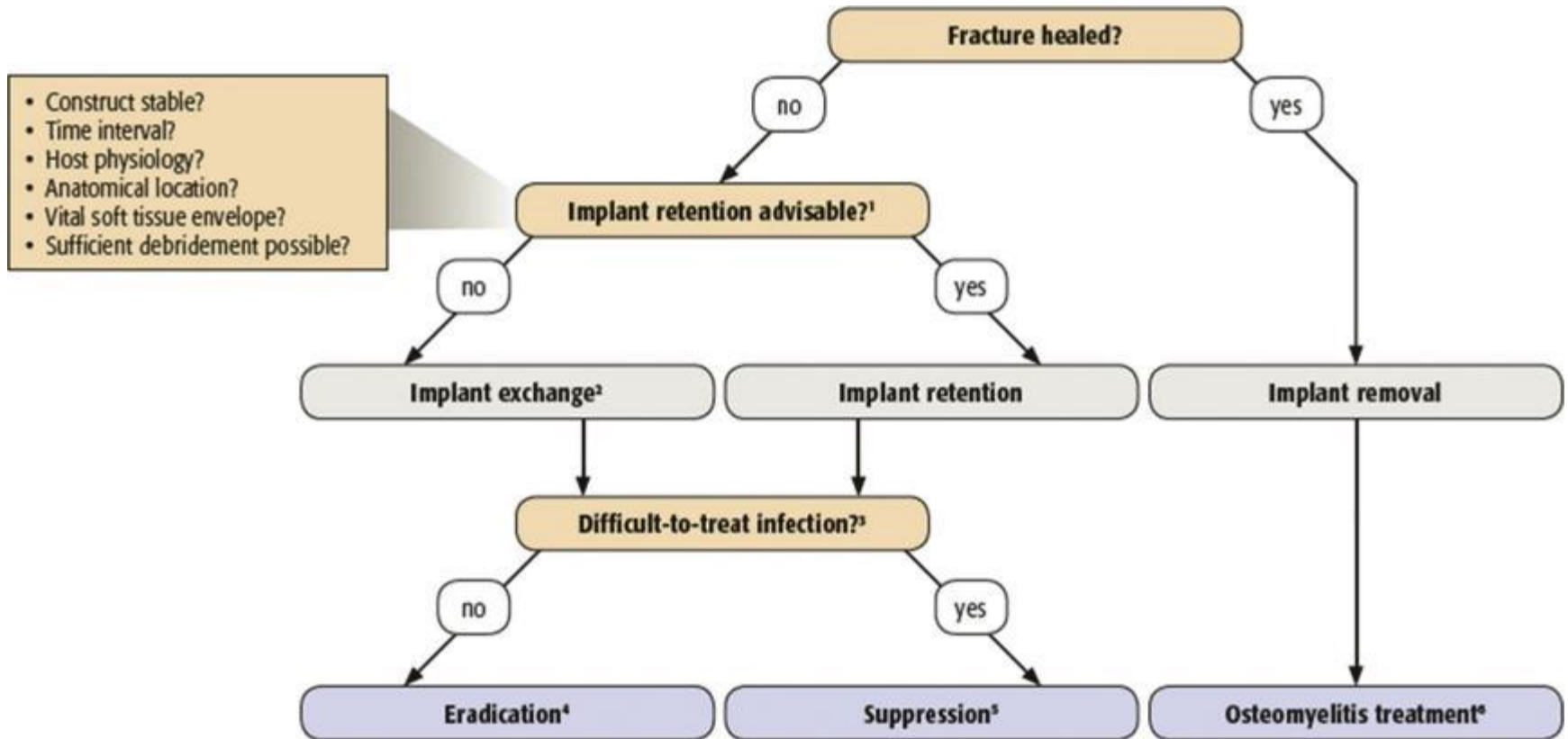
Mars 2015 à décembre 2018

12 hôpitaux britanniques et 3 hôpitaux suédois

140 patients randomisés pour 1 temps (- patients) vs 2 temps (75). Évaluation score WOMAC de fonctionnalité

**1 temps : meilleure qualité de vie, coût moindre, moins de complications per-op**  
**Pas de différence de mortalité, d'EI importants, de réadmission**

# Particularités de l'infection post fracture sur ostéosynthèse une difficulté supplémentaire, la consolidation



0950-4230/13/\$30.00 © 2013 Elsevier Ltd. All rights reserved.



Contents lists available at ScienceDirect  
Clinical Microbiology and Infection

Journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jcm](http://www.elsevier.com/locate/jcm)



Narrative review

Pathogenesis and management of fracture-related infection

M. Desypere<sup>1,11,\*</sup>, M. Morgenstern<sup>2</sup>, R. Kuehl<sup>3</sup>, E. Senneville<sup>4</sup>, T.F. Moriarty<sup>5</sup>,  
W.T. Obrensky<sup>6</sup>, W. Zimmer<sup>7</sup>, A. Trampuz<sup>8</sup>, K. Lagrou<sup>9,10</sup>, W.J. Metzemaekers<sup>6,11</sup>

# Comment combler pseudarthrose

- Auto-greffe
- Allo-greffe
- Substitut
- Récupération de produit d'alésage
- Péroné retourné

# Enfin ne pas oublier....

## Prise en charge complexe et multidisciplinaire

- Infectiologue/microbiologiste
- Chirurgien
- Rééducateur
- mais aussi
  - Assistante sociale
  - Psychologue
  - Diététicienne
  - Médecin traitant

## Nécessité RCP

Information loyale du patient

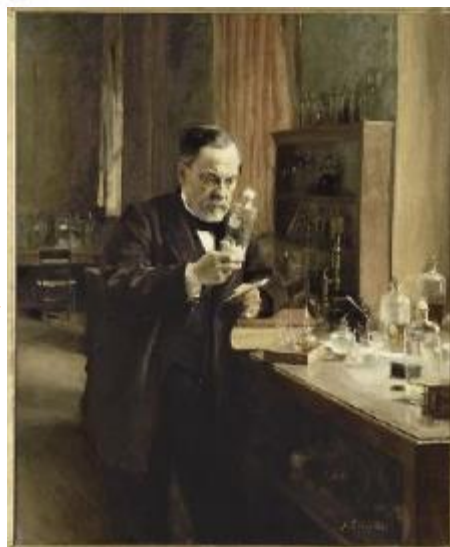


1



chirurgien

2



bactériologiste

3



Infectiologue

Hotline, protocoles ATB  
RDV à S3 pour cultures longues et  
surveillance tolérance  
RCP

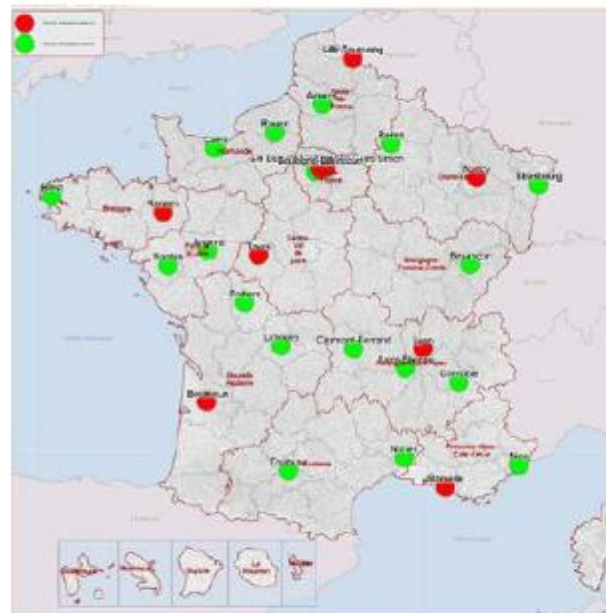
# CRIOAc : centres de référence de l'infection ostéo-articulaire complexe

## INTRODUCTION

### Rappel du cahier des charges (2022)

- Un **site chirurgical unique** (sauf organisation justifiée) et un **parcours patient** défini
- Trois **référénts médicaux** : chirurgien, infectiologue, microbiologiste, et/dont un **praticien coordonnateur**
- + ressources **multidisciplinaires** : anesthésie-réanimation, imagerie, EOH, rhumatologie, soins de support, pharmacologie, pharmacie clinique
- Des sessions de **RCP** au moins bi-mensuelles soit 22 sessions minimum par an ;
- La **mesure spécifique de la satisfaction** des patients pris en charge pour IOA ;
- Pour les CRIOA **coordonnateurs**, réalisation effective de leurs missions de coordination, orientation, animation, information, et enseignement-recherche.
- La validation des RCP dans le **système d'information** national des CRIOA
- La signature d'un **avenant au CPOM** liant l'ES à l'ARS
- **Indicateurs d'activité** : séjour pour IOA, % interventions majeures, % cas complexes

Direction générale de l'offre de soins



Carte 2022



## CRIOA labellisés du 01/01/2023 au 31/12/2027

Inter-région	Etablissement	Statut	Inter-région	Etablissement	Statut	
CRIOA Grand Ouest (CRIOGO)	CHU Rennes	Coordonnateur	CRIOA Grand Sud-Ouest	CHU Bordeaux	Coordonnateur	
	CHU Brest	Correspondant (Rennes)		CHU Toulouse	Correspondant (Bordeaux)	
	CHU Angers	Correspondant (Rennes)		CHU Limoges	Correspondant (Bordeaux)	
	CRIOA Nord-Ouest (région de Hauts de France)	CHU Tours	Coordonnateur	CRIOA Ile-de-France	GH Diaconesses Croix-St-Simon (DCSS)	Coordonnateur
		CHU Nantes	Correspondant (Tours)		AP-HP La Pitié / Trousseau (1)	Correspondant (DCSS)
		CHU Poitiers	Correspondant (Tours)		AP-HP Lariboisière	Correspondant (DCSS)
CHU Lille / CH Tourcoing		Coordonnateur	CHU Caen		Ambroise Paré	Coordonnateur
	Correspondant (Lille/Tourcoing)	AP-HP Cochin			Correspondant (A.Paré)	
	Correspondant (Lille/Tourcoing)	CH Versailles			Correspondant (A.Paré)	
CRIOA région Auvergne – Rhône Alpes	CHU Amiens	Correspondant (Lille/Tourcoing)	CRIOA Sud-Méditerranée	CHU Nice	Coordonnateur	
	CHU Rouen	Correspondant (Lille/Tourcoing)		CHU Nîmes / CHU Montpellier (1)	Correspondant (Nice)	
	HCL	Coordonnateur				
	CHU Grenoble	Correspondant (HCL)				
CRIOA Grand-Est	CHU St Etienne	Correspondant (HCL)				
	CHU Clermont-Ferrand	Correspondant (HCL)				
	CHU Nancy	Coordonnateur				
	CHU Strasbourg	Correspondant (Nancy)				
	CHU Reims	Correspondant (Nancy)				
	CHU Besançon	Correspondant (Nancy)				
	CHU Dijon	Correspondant (Nancy)				

(1) Co-labellisations

Sur proposition du jury, pour des raisons de couverture territoriale les candidatures de l'AP-HM et du CHU de La Réunion pourront être ré-examinées dans un délai de deux ans