

# PROTOCOLE D'ANTIBIOTHERAPIE

## HEBERGEMENT SEPTIQUE CLINIQUE D'ORTHOPEDIE-TRAUMATOLOGIE CHU LILLE

Tous les changements 2016 sont notifiés en orange

### Plan

#### 1) Règles générales de l'antibiothérapie dans le domaine des infections ostéo-articulaires

- a- Prélèvements à visée bactériologique
- b- Antibiotiques à utiliser préférentiellement
- c- Pré-requis du traitement des infections ostéo-articulaires

#### 2) Antibiothérapie probabiliste

- a- Indications
- b- Antibiothérapie à large spectre
- d- Antibiothérapie ciblée
  - Arthrite aiguë communautaire
  - **Ostéomyélite ou spondylodiscite aiguë communautaire**
  - Panaris, phlegmon des gaines, morsure animale avec délabrement tissulaire

#### 3) Antibiothérapie documentée

- a- Arthrite aiguë
- b- Ostéomyélite aiguë
- c- Infection sur matériel
  - α staphylocoque
  - α streptocoque
  - α entérocoque
  - α bacille à Gram négatif (hors *Pseudomonas* sp.)
  - α *Pseudomonas* sp.

#### 4) Durée du traitement antibiotique

#### 5) Place et modalités de l'intervention chirurgicale

#### 6) Suivi d'un patient traité par antibiotiques pour une infection ostéo-articulaire

Date de dernière mise à jour : 18 10 2016

Document rédigé par : Pr Eric SENNEVILLE, Dr Sophie NGUYEN (infectiologues)

Relecture par : Dr Hervé DEZEQUE (anesthésiste, référent en infectiologie), Dr Caroline LOIEZ (service de microbiologie) et Pr Henri MIGAUD (chirurgien orthopédiste, chef de service)

## 1) Règles générales de l'antibiothérapie dans le domaine des infections ostéo-articulaires

### a- Prélèvements à visée bactériologique

En raison des difficultés du traitement des infections ostéo-articulaires, il est indispensable de déterminer avec précision l'origine de l'infection. Il est donc indispensable de tenter de documenter l'infection dans tous les cas avant de prescrire un quelconque antibiotique. En d'autres termes, le traitement antibiotique probabiliste n'a aucune place dans le domaine des infections ostéo-articulaires hormis quelques situations d'urgence.

Les difficultés du traitement (longueur, posologies fortes, toxicité potentielle) sont telles que le choix antibiotique doit être justifié par la documentation bactériologique. De plus, les antibiotiques à forte efficacité osseuse sont également les antibiotiques qui ont le plus effet de sélection de résistance bactérienne (rifampicine, fosfomycine, fluoroquinolones, clindamycine, acide fusidique) et ne doivent donc être employés qu'en cas de documentation fiable de l'infection et jamais de façon probabiliste.

La documentation fiable de l'infection osseuse ne correspond qu'à un nombre limité de procédures : ponction intra-articulaire, prélèvements per-opératoires, hémocultures. Il n'y a donc pas de place pour les prélèvements superficiels tels que culture de drains (excepté dans la surveillance en cas de chirurgie septique) et écouvillons. L'utilisation des prélèvements sur écouvillon doit être proscrite sauf exception, sur avis médical. Exceptionnellement, des prélèvements itératifs de fistule identifiant un staphylocoque doré sans autre bactérie peuvent être considérés comme « fiables » (mais la corrélation ne dépasse pas 80%, ce qui est insuffisant dans le contexte de cette chirurgie). Dans tous les cas, un prélèvement de pus à la seringue rapidement obturée est préférable à un simple écouvillon pour faciliter la survie des bactéries rapidement compromise sur l'écouvillon (dessiccation).

✂ **Les prélèvements au bloc opératoire** doivent :

- être multiples (entre 3 et 5 le plus souvent)
- sans qu'il y ait d'intérêt à multiplier le nombre de prélèvements car cela augmente le risque de faux positif sans améliorer significativement la performance du prélèvement.
- concerner des sites différents (liquide articulaire, synoviale, os, muscle, pseudo-membranes ...)
- en privilégiant les prélèvements aux sites les plus suspects d'infection.
- réalisés chez tous les patients présentant une infection évolutive ou en cas de geste orthopédique alors que le patient a des antécédents d'infection orthopédique quelque soit le délai.
- être bien détaillés (étiquette) pour ce qui est de leur localisation

- être réalisés avant toute antibiothérapie notamment avant l'injection de toute antibioprofylaxie


Chez le patient porteur d'une valvulopathie, il n'y a pas d'indication à réaliser une antibioprofylaxie juste avant une intervention de type septique ; l'antibiothérapie décidée avant le geste sera débutée en per-opératoire.


En cas d'antibiothérapie prescrite chez un patient avant un geste programmé comprenant une documentation microbiologique, il faut reculer la date du geste d'au moins 4 semaines pour la rifampicine et de 2 à 3 semaines pour les autres classes antibiotiques afin de réduire le risque de négativation des prélèvements. L'urgence clinique prévaut sur ces précautions.

- il est inutile, voire dangereux, de réaliser des prélèvements chirurgicaux dits « systématiques » qui ont fâcheusement tendance à revenir positifs. L'idéal est donc de bien poser l'indication des prélèvements et une fois cette décision prise, de réaliser des prélèvements multiples en appliquant les règles avant.

✘ **En cas d'infections chroniques et/ou sur matériel**, les prélèvements doivent être placés pour chacun des sites prélevés dans un pot stérile et dans un tube contenant un milieu de Rosenow.

La nécessité de disposer de ces deux types de prélèvements pour chacun des sites prélevés vient des performances différentes de ces deux types de recueil. Les cultures issues du pot stérile sont plus performantes pour isoler les bactéries aérobies alors que les cultures du milieu de Rosenow semblent plus aptes à isoler les anaérobies mais aussi les streptocoques et les staphylocoques à coagulase négative. Il est fondamental d'utiliser le milieu de Rosenow avec des précautions absolues d'asepsie. Il s'agit en effet d'un milieu liquide qui, en cas de contamination, ne permettra pas de différencier les pathogènes des contaminants. Il est inutile voire gênant d'introduire dans le Rosenow des fragments de grande taille ; l'idéal est une taille de l'ordre du petit pois.

 L'utilisation des milieux de Rosenow doit être réservée aux infections chroniques et/ou infections sur matériel

 Les milieux de Rosenow ne doivent être réalisés qu'au bloc opératoire en raison du risque de contamination du bouillon dont la culture ne sera plus interprétable dans ce cas.

✘ Il est rappelé que la non réalisation de prélèvements lors d'une reprise chirurgicale pour infection est une perte d'opportunité pour le diagnostic et le traitement de l'infection du malade ce qui représente une entorse répréhensible aux bonnes pratiques de la prise en charge des malades.

✘ Une fois les prélèvements à visée bactériologique réalisés, ils doivent être transportés le plus rapidement possible au laboratoire. Le microbiologiste doit être prévenu du type de prélèvement de façon à ce que la totalité des bactéries isolées soit l'objet d'un antibiogramme (fréquence des bactéries considérées comme « non pathogènes » comme les staphylocoques à coagulase négative).

## ⌘ Protocole mecOS-1

Indication : ne concerne que les patients

- 1) opérés : le protocole *mecOS* ne doit être demandé qu'au bloc opératoire+++
- 2) avec matériel : prothèse articulaire, clou centromédullaire/ostéosynthèse par plaque-vis
- 3) chez qui un traitement probabiliste par Daptomycine (CUBICIN®) est décidé
- 4) stables sur le plan hémodynamique : sans signe de sévérité de l'infection
- 5) n'ayant pas d'antécédent d'infection documentée à SARM ou SCN-RM

L'objectif de ce protocole est de réduire la durée de l'administration de la Daptomycine chez ces patients à 24h versus 3-5 jours avec les techniques de culture standard.

## ⌘ Protocole mecOS-2

Indication : ne concerne que les patients

- 1) opérés : le protocole *mecOS* ne doit être demandé qu'au bloc opératoire+++
- 2) avec matériel : prothèse articulaire, clou centromédullaire/ostéosynthèse par plaque-vis
- 3) chez qui un traitement probabiliste par Ceftobiprole (Mabelio®) est décidé
- 4) stables sur le plan hémodynamique : sans signe de sévérité de l'infection
- 5) n'ayant pas d'antécédent d'infection documentée à SARM ou SCN-RM
- 6) sans allergie vraie connue aux céphalosporines (sinon application du *mecOS-1* associant Aztreonam et Daptomycine)

L'objectif de ce protocole est de réduire la durée de l'administration du Ceftobriprole chez ces patients à 24h versus 3-5 jours avec les techniques de culture standard. A l'arrêt du Ceftobiprole (résultat du *mecOS-2* négatif), le Ceftobiprole sera remplacé par le Céfépime en attendant les résultats de la culture.

## Protocole SYNOVASURE

Indication : ne concerne que les liquides articulaires de patients suspects d'une infection sur prothèse articulaire.

- 1) suspicion d'une infection chronique dont les prélèvements bien conduits et répétés n'ont pas permis d'aboutir au diagnostic d'infection.
- 2) en situation d'urgence, devant la découverte fortuite de pus en per-opératoire sans argument préalable d'infection sous réserve que cela conditionne une dépose ou un changement en un temps d'une arthroplastie (lavage articulaire exclu). Cette situation n'exclut pas la réalisation des prélèvements à visée microbiologique traditionnels.

## **b- Antibiotiques à utiliser préférentiellement**

Les antibiotiques de choix dans le domaine des infections ostéo-articulaires doivent être actifs sur les bactéries impliquées habituellement : staphylocoques, streptocoques, entérobactéries, *Pseudomonas* spp. et anaérobies. Ils doivent aussi pénétrer efficacement dans la synoviale, l'os cortical et spongieux infectés.

Les antibiotiques diffusent généralement bien dans la synoviale enflammée. En cas d'arthrite aiguë, le choix antibiotique repose donc sur l'examen de l'antibiogramme et le respect des règles habituelles vis-à-vis des posologies, du risque d'allergie et du risque d'interaction médicamenteuse.

En cas d'infection osseuse, le choix est plus limité puisque les antibiotiques à forte pénétration intra-osseuse sont : la rifampicine, la clindamycine, la fosfomycine, les fluoroquinolones et l'acide fusidique. Tous ces antibiotiques ont la caractéristique de sélectionner très rapidement les mutants résistants naturellement présents dans l'inoculum initial. **Il ne faut donc jamais utiliser ces antibiotiques en monothérapie au cours des infections staphylococciques.** De plus, pour éviter les situations au cours desquelles une bithérapie ne serait qu'une monothérapie effective (bactérie S/R vis-à-vis de l'association), il est indispensable de toujours disposer avant de débiter une antibiothérapie comprenant un de ces antibiotiques, d'une documentation fiable de l'infection. **Ces antibiotiques ne devraient jamais faire partie de schémas thérapeutiques probabilistes. Ils n'ont pas de place dans le traitement des infections aiguës.**

En raison de la bioéquivalence IV/oral de la rifampicine, de la lévofloxacine, du linézolide, du cotrimoxazole, des cyclines et de la clindamycine (AUC), nous proposons à partir de janvier 2015 de débiter ces antibiotiques d'emblée par voie orale.

## c- Pré-requis du traitement des infections ostéo-articulaires

Les posologies et les précautions d'usage des principaux antibiotiques utilisés dans le domaine des infections ostéo-articulaires figurent dans le tableau 1. Il est important d'utiliser des très fortes posologies en raison des difficultés d'accès du tissu osseux infecté notamment en cas d'infection sur matériel ou d'ostéite chronique. En pratique les posologies utilisées sont celles recommandées en cas de bactériémies (cela signifie donc que les posologies du dictionnaire Vidal<sup>®</sup> ne sont pas adaptées dans la plupart des cas).

## 2) Antibiothérapie probabiliste

### a- Indications de l'antibiothérapie probabiliste

Dans certaines situations, le traitement antibiotique doit être débuté avant de disposer des résultats des prélèvements microbiologiques (i.e. l'antibiothérapie dite probabiliste). Ces prélèvements sont à faire systématiquement avant d'administrer **ne serait ce qu'une seule dose** d'antibiotique.

Les situations qui nécessitent une antibiothérapie probabiliste sont rares. Il s'agit des :

- arthrites aiguës infectieuses bactériennes, spondylodiscites aiguës (ces infections sont très fréquemment associées à une bactériémie à staphylocoque), panaris, phlegmon des gaines, morsure animale avec délabrement tissulaire et/ou avec risque d'atteinte articulaire, toute manifestation clinique évoquant un sepsis\*, voire choc septique

\* T° >38°C ou < 36°C, FC >90/mn, FR >20/mn ou PaCO<sub>2</sub> <32 torr, GB >12.000/mm<sup>3</sup> ou < 4000/mm<sup>3</sup> TA <90/mm Hg ou baisse d'au moins 40mm Hg, oligo-anurie, encéphalopathie aiguë, hypoxie, thrombopénie/coagulopathie

- infection sur matériel : patients opérés pour irrigation-lavage avec maintien du matériel infecté ou repose en un ou deux temps du matériel

**Dès que les prélèvements bactériologiques sont disponibles, une désescalade vers une antibiothérapie à spectre plus étroit doit être réalisée le plus rapidement possible.**

### ■ Indications

Compte-tenu de l'évolution inquiétante de la résistance bactérienne notamment des bacilles à Gram négatif, il est primordial de restreindre l'utilisation des antibiotiques à large spectre :

1. aux situations de gravité de l'infection (sepsis sévère ou choc septique)
2. aux patients connus ou fortement suspects, colonisés ou infectés, à bactéries multirésistantes (BMR\*)
3. aux patients opérés pour irrigation-lavage avec maintien du matériel infecté ou repose en un ou deux temps du matériel

L'antibiothérapie dite à large spectre est réservée aux patients sans matériel dans les situations 1 ou 2 et aux patients avec matériel dans les situations 1, 2 ou 3.

\*: SARM, EBLSE ou entérobactéries résistantes aux carbapénèmes, *Pseudomonas aeruginosa* multirésistants, *Acinetobacter baumannii* résistants à l'imipénème ou résistants à tous les antibiotiques sauf à l'imipénème, ERG.

### ■ Modalités


En attendant les résultats de la bactériologie per-opératoire :

#### SANS MATERIEL

- couverture anti-Gram positif : vancomycine ou teicoplanine ou linézolide<sup>1</sup> ou daptomycine<sup>1</sup>
- + couverture anti-Gram négatif : céfépime, céfotaxime, ceftriaxone, pipéracilline-tazobactam, imipénème, aztréonam (en cas d'allergie aux bêta-lactamines).
- ± anti-anaérobie (métronidazole si la bêta-lactamine ne couvre pas ces bactéries)
- ± aminosides (gentamicine ou amikacine) à discuter en cas de sepsis sévère ou de choc septique et en l'absence d'insuffisance rénale chronique et/ou de cirrhose

## AVEC MATERIEL

- couverture combinée anti-Gram positif + anti-Gram négatif par Ceftobiprole en attendant les résultats du protocole mecOS-2
  - si mecOS positif: poursuite du Ceftobiprole
  - si mecOS négatif en attendant les résultats des cultures : remplacer le Ceftobiprole par céfépime\*, ou céfotaxime\*, ou ceftriaxone\*, ou pipéracilline-tazobactam, ou imipénème ou [aztréonam\* + clindamycine] en cas d'allergie aux bêta-lactamines
- alternative (mecOS-1)
  - couverture anti-Gram positif: vancomycine ou daptomycine (compte-tenu de l'augmentation de la prévalence des staphylocoques à coagulase négative le linézolide et la teicoplanine ne sont plus à utiliser en probabiliste); ces molécules peuvent être interrompues dans les 24 heures en cas de négativité du protocole *mecOS-1*.
  - + couverture anti-Gram négatif: céfépime\*, ou céfotaxime\*, ou ceftriaxone\*, ou pipéracilline-tazobactam, ou imipénème ou [aztréonam\* + clindamycine] en cas d'allergie aux bêta-lactamines
- ± anti-anaérobie (métronidazole si la bêta-lactamine ne couvre pas ces bactéries)
- ± aminoside (gentamicine ou amikacine) à discuter en cas de sepsis ou de choc septique et en l'absence d'insuffisance rénale chronique et/ou de cirrhose

\*:  ces molécules ne couvrent pas l'entérocoque et seulement le céfépime, l'imipénème et la pipéracilline-tazobactam sont réputés couvrir *P. aeruginosa*.

### **Posologies, administration**

- vancomycine : (dose de charge : 15 mg/kg sur 1 h sans dépasser 1g/h puis 30-40mg/kg en SAP continue sur 24h ; afin d'obtenir des [ ] sériques entre 25-35 mg/L en continu à contrôler à 48h)
- teicoplanine : dose de charge 10-12 mg/kg/12h pendant 2-3 jours ; dosage en creux (5 mn avant la perfusion de la 6<sup>ème</sup> dose). Le but est d'obtenir des [ ] sériques  $\geq 30$  mg/L (dosage FPIA), à contrôler à la vallée de la 4<sup>ème</sup> dose. La dose de charge ne doit pas être modifiée en cas d'insuffisance rénale ; la dose d'entretien sera souvent plus faible en cas d'insuffisance rénale. Ce produit a des performances très proches de celles de la vancomycine mais n'est pas néphrotoxique ; de plus, il est possible de l'utiliser en cas d'allergie cutanée à la vancomycine (allergies croisées rares).
- gentamicine (5-7 mg/kg/j piv monodose), amikacine 15-25 mg/kg/j PIV monodose
- linézolide : 600mg/12h



- daptomycine : 10-12 mg/kg/j en une PIV ou IVD (3mn) (sérum salé isotonique)
- ceftobiprole : 500mg/8H (pouvant être adaptée à 1g /8H selon cas particuliers)
- autres antibiotiques : voir tableau en annexe

**Remarques :**

⌘ si le patient est connu colonisé ou infecté à un ou des bactérie(s) non couvertes par ce schéma antibiotique, il faut adapter le traitement pour que la (les) bactérie(s) soi(en)t incluses dans le spectre.

⌘ Il faut tenir compte de la veinotoxicité et de la néphrotoxicité de la vancomycine et du fait que les taux sériques obtenus avec la vancomycine semblent plus difficilement atteints qu'avec la teicoplanine à forte dose.

⌘ La daptomycine a l'avantage d'être active sur les staphylocoques (SASM/SARM et SCN-SM et SCN-RM\*) et d'être bactéricide sur les bactéries en phase de croissance lente et dans les conditions du biofilm. Cet antibiotique semble moins néphrotoxique que la vancomycine mais peut entraîner des rhabdomyolyses et des pneumopathies interstitielles. L'administration de la dose unitaire un jour sur deux est recommandée lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30ml/mn. Il est nécessaire de surveiller les CPK sous traitement (2 fois par semaine la première semaine puis de façon hebdomadaire); l'arrêt des statines durant le traitement par la daptomycine n'est pas recommandé. L'administration est exclusivement parentérale par voie IV dans du sérum salé. L'utilisation de la daptomycine doit être discutée et validée au cas par cas compte tenu du coût et de la surveillance spécifique de cette molécule.

\**Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline/résistant à la méticilline et staphylocoques à coagulase négative sensibles à la méticilline/résistants à la méticilline)

Le ceftobiprole est une céphalosporine de 5<sup>ème</sup> génération qui présente l'avantage d'avoir un spectre antibactérien couvrant les cocci à Gram positif (y compris les staphylocoques résistants à la méticilline et certaines souches d'*Enterococcus faecalis*) et les bacilles à Gram négatif (y compris certaines souches de *Pseudomonas aeruginosa*).

■ **Arthrite aiguë communautaire (bactériémie à SAMS)**

- Amoxicilline-acide clavulanique (100-150 mg d'amoxicilline/kg/j en 3 PIV + gentamicine (5-7 mg/kg/j en 1 ou 2 PIV)
- si allergie vraie aux  $\beta$ -lactamines : vancomycine (500 mg en 30' puis 30 mg/kg/j) continue avec [ ] sérique > 25 mg/L ; dosage à faire à 48h) + gentamicine idem ci-dessus

En cas de sepsis sévère, il est probablement préférable lorsque la porte d'entrée peut être une infection cutanée d'évolution rapidement nécrotique *et* purulente d'y associer la clindamycine 600 à 900 mg/8h par voie IV (monitorage cardiaque lors de la perfusion ; ne pas dépasser la vitesse d'administration de 300mg sur 30mn).

Environ 7 j de traitement iv (dont 4 à 5 jours d'aminoside) puis relais oral :

- céfalexine (C1G) ou équivalent (100-150 mg/kg/j en 3 prises) +/- lévofloxacine 750 mg en une dose quotidienne (risque de tendinopathie voire de rupture tendineuse dont la moitié des cas survient dans la première semaine de traitement) si confirmation de l'origine staphylococcique .

Durée totale de traitement : 3-4 semaines

■ **Ostéomyélite ou spondylodiscite aiguë communautaire : (bactériémie à SAMS)**

- idem arthrite aiguë  
ou [ceftriaxone (2g/j) ou céfotaxime (2g/8h) PIV] + fosfomycine\* (4g/8h PIV de 4 h)
- puis relais oral par rifampicine à jeun (**600-900 mg/j**) + lévofloxacine (500 mg/j). La lévofloxacine devrait être débutée environ 24 heures avant la rifampicine pour limiter le risque de monothérapie à la rifampicine en dehors du contexte aigu (inoculum élevé avec risque de sélection de mutants à la fluoroquinolone).

Durée totale de traitement : 6-12 semaines

## ■ Panaris, phlegmon des gaines, morsure animale avec délabrement tissulaire

Pour les panaris et les phlegmons des gaines, l'antibiothérapie repose sur les bêta-lactamines anti-staphylococciques (amoxicilline-acide clavulanique, C1G par voie iv aux mêmes doses que plus haut, avec relais oral dès que la situation s'améliore, pour une durée totale de 2 à 3 semaines ; cefotaxime ou ceftriaxone + métronidazole en cas d'allergie grave connue aux pénicillines). L'indication chirurgicale est une urgence dans le cas des phlegmons des gaines.

En cas de morsure animale avec délabrement tissulaire et/ou infection constituée, l'antibiothérapie doit couvrir les streptocoques, staphylocoques, anaérobies et *Pasteurella multocida* (agent de la pasteurellose). Le traitement médical, outre le geste chirurgical de parage éventuel, repose sur l'amoxicilline-acide clavulanique comportant une dose d'amoxicilline de 50-80 mg/kg. En cas de forme infectieuse sévère, il est nécessaire d'associer la gentamicine (5-7 mg/kg) pendant 3 à 5 jours.

Le traitement antibiotique est de 2 à 3 semaines.

### 3) Antibiothérapie documentée

#### a- Arthrite aiguë

cf ci-dessus page 7

#### b- Ostéomyélite aiguë

cf ci-dessus page 8

#### c- Infection sur matériel

#### 1) Staphylocoque (doré ou à coagulase négative)

##### ■ Utilisation de la rifampicine en association :

Dans la mesure du possible (respect des contre-indications habituelles), il est recommandé d'utiliser la rifampicine qui est l'antibiotique le plus performant dans les modèles animaux ce qui a été validé plus récemment par les études cliniques. Comme il n'est pas possible d'utiliser cet antibiotique en monothérapie, il faut lui associer un compagnon qui est le plus souvent lorsque l'antibiogramme l'autorise, une fluoroquinolone en particulier la lévofloxacine pour limiter le risque de sélection d'un mutant résistant naturellement présent dans la population bactérienne initiale. Des travaux récents menés dans le service ont établi que l'utilisation de la rifampicine en association sur documentation au cours de l'entre-deux

temps d'une repose en deux temps n'est pas un facteur de risque de sélection de souches résistantes à la rifampicine (M. van Cauter ICAAC 2014, [CRIOAC Lille 2015](#)).

❖ Association rifampicine - lévofloxacine :

On utilise le plus souvent une association rifampicine-lévofloxacine du fait de l'absence de métabolisation hépatique de cette fluoroquinolone ce qui diminue le risque de diminution des taux sériques par l'effet inducteur hépatique de la rifampicine. En cas d'infection post-opératoire (notamment reprise d'une infection déjà traitée en pré-opératoire), il est important d'interrompre la rifampicine environ 48 heures avant le geste prévu et de ne pas la réintroduire avant le 5<sup>ème</sup> jour post-opératoire (risques accrus de cholestase et de cytolyse). Veiller à respecter les contre-indications de la lévofloxacine (corticothérapie au long cours y compris inhalée, ce qui semble augmenter le risque de tendinopathie). Attention au risque de diminution de l'absorption des fluoroquinolones en cas de prise de pansements gastriques. Contre-indication absolue en cas de toute pathologie tendineuse (chirurgie traumatique ou autre du tendon notamment).

❖ Association rifampicine - clindamycine :

En cas de résistance aux fluoroquinolones, le choix d'un autre « compagnon » est problématique. L'association avec la clindamycine (Dalacine®) ne semble pas intéressante en raison probablement de l'effet inducteur de la rifampicine avec pour conséquence une diminution des taux sériques de la clindamycine. En cas d'administration intra-veineuse, il faut utiliser un scope cardiaque au moment des perfusions iv en raison du risque d'arrêt cardiaque. Les perfusions iv de clindamycine ne doivent être réalisées avec un rythme de perfusion  $\leq 1\text{g} / 60\text{ mn}$ .

❖ Autres association rifampicine – ATB :

- L'association rifampicine-acide fusidique est pénalisée par une très mauvaise tolérance hépatique (cytolyse et cholestase). Cette association ne semble pas prévenir efficacement les échecs liés à la sélection de mutants résistants à la rifampicine chez des patients traités pour infection ostéo-articulaire chronique.

- On ne dispose d'aucun recul validé avec l'association rifampicine-pristinamycine (Pyostacine®) dans ce domaine et doit être proscrit (recommandation du groupe de travail sur les infections ostéo-articulaires sur matériel) ; l'AMM de ce produit vient d'être modifiée dans ce sens.

- L'association rifampicine-teicoplanine semble intéressante mais difficile à mettre en œuvre (administration parentérale compliquée chez ces patients pratiquement toujours traités par anticoagulants dont la pose d'une chambre implantable n'est souvent que la seule solution avec nécessité de vérifier régulièrement les taux sériques, coût très important).

## ■ Utilisation du linézolide :

L'utilisation du linézolide au long cours (>4 semaines) expose certains patients à des effets secondaires sérieux (hématotoxicité, neurotoxicité voire névrite optique rétro-bulbaire pouvant conduire à la cécité). Indication actuellement hors AMM. Impossibilité de poursuivre le traitement au delà de 28 jours consécutifs. Coût exorbitant (plus de 60 euros le comprimé de 600 mg). Son emploi doit être validé au sein de la réunion de concertation pluridisciplinaire du service.

La prescription du linézolide doit s'accompagner de la surveillance NF-plaquettes une fois par semaine. De plus, il faut prévenir le patient de la possible survenue de dysesthésies des mains ou des pieds ou de troubles visuels qui **IMPOSENT L'ARRET IMMEDIAT DU TRAITEMENT.**

L'association rifampicine-triméthoprim/sulfaméthoxazole (cotrimoxazole) a été validée dans plusieurs études cliniques dont une, issue du service, comparant cette association à l'association rifampicine-linézolide et qui a établi une efficacité comparable pour un coût considérablement plus élevé pour l'association rifampicine-linézolide.

## 2) Streptocoque et entérocoque

- amoxicilline 100 à 150 mg/kg/j en 3 PIV + rifampicine 600-900mg/j en une prise
- [vancomycine ou teicoplanine] + rifampicine
- si sepsis sévère, amoxicilline ou glycopeptide + gentamicine 5-7 mg/kg/j
- l'association rifampicine-lévofloxacine est envisageable si la souche est sensible aux 2 molécules de l'association (doit être testé systématiquement par le laboratoire).

## 3) Bacilles à Gram négatif

- C3G (ceftriaxone 2g/24h ou céfotaxime 1-2g/8h) + ciprofloxacine 200mg /8-12h iv)
- en cas d'infection à *Pseudomonas* spp., ceftazidime (2g/8h), céfépime (2g/8-12h) ou imipénème (500mg/6h, ou 1.5 g sur une SAP de 3 heures / 12 h) + ciprofloxacine (400 mg/8-12h) ou amikacine 15mg/kg si sepsis sévère
- le relais peut se faire en monothérapie par la ciprofloxacine en monothérapie après une bithérapie initiale de 3 semaines au moins. L'une des associations les plus intéressantes semble céfépime-ciprofloxacine (série de patients validée dans une étude du service) pour des BGN autres que *E. coli* ou *Proteus* spp. : céfépime 2g / 12h iv ou im pendant 21-28 jours + ciprofloxacine 0,75g-1g /12 h po après 5-7 jours par voie iv (400 mg / 12 h).

## Relais oral : posologies

- amoxicilline : 100 à 150 mg/kg/j en 3 prises
- céfalexine\* : 100 à 150 mg/kg/j en 3 prises
- rifampicine : 600-900mg/j en une prise à jeun
- acide fusidique : 2 cp à 250mg / 8h au milieu du repas (plus tartine de pain beurré)
- lévofloxacine : 1 cp + ½ (750mg) en une prise /j
- ciprofloxacine : 500 mg / 8h ou 750 mg à 1g / 12h
- clindamycine : 600-900 mg / 8h

En raison du risque important de survenue d'une candidose oro-pharyngée sous traitement antibiotique au long cours, il est recommandé de prescrire chez tous ces patients une prophylaxie par la Fungizone® suspension buvable durant la phase d'hospitalisation (une c à c / jour) relayé (uniquement en ville compte tenu du risque de sélection de souches fluconazole-résistantes) éventuellement si le patient ne tolère pas la Fungizone® par le fluconazole 50 mg, 2 fois par semaine. L'association rifampicine + fluconazole expose au risque d'interaction avec pour conséquence attendue une diminution des taux sériques de la rifampicine et du fluconazole.

## 4) Durée du traitement antibiotique

La tendance est actuellement de réduire les durées de traitement à 6 - 12 semaines. Il est possible que la durée du traitement antibiotique entre les 2 temps puisse être réduite à moins de 6 semaines.

En cas d'ablation complète et définitive du matériel, la durée du traitement antibiotique peut probablement être réduite à moins de 3 mois ou en cas d'arthrodèse, jusque 15 jours après la greffe osseuse si l'aspect macroscopique est satisfaisant et que les prélèvements per-opératoires sont stériles après une fenêtre sans antibiotique d'au moins 4 semaines.

En cas de remplacement en 2 temps avec des prélèvements per-opératoires négatifs alors que le patient n'a reçu durant les 2 à 4 semaines précédant le geste aucune antibiothérapie systémique, l'antibiothérapie peut être interrompue au terme des 14 jours de mise en cultures des échantillons (une durée totale comprenant la période pré et post-opératoire minimale de 6 semaines d'antibiothérapie adaptée doit cependant être respectée).

En cas d'amputation secondaire à une évolution défavorable d'origine septique, les données d'une étude menée dans le Centre de Référence Nord-Ouest (Lille-Tourcoing) montre une fréquence élevée de culture positive des biopsies osseuses réalisées sur la tranche de section proximale avec une certaine corrélation entre la microbiologie de l'os amputé et celle du foyer infectieux ayant conduit à l'amputation. Ces résultats semblent plaider en faveur d'une réduction de l'intervalle de temps entre la décision d'amputation et la

réalisation du geste. Dans la mesure où cette étude a aussi montré que le délai de cicatrisation est significativement plus long en cas de biopsie osseuse positive, il semble utile de débiter une antibiothérapie à large spectre tenant compte des données microbiologiques connues au moment de l'amputation et d'envisager une désescalade après réception des résultats définitifs.

## 5) Place et modalités de l'intervention chirurgicale

### MAINTIEN DU MATERIEL

Il faut privilégier le maintien du matériel lorsque l'implantation date de moins de 4 semaines et/ou que le délai d'apparition des signes infectieux date de moins de 1 semaine en cas d'infection secondaire par voie hématogène. Les chances de succès sont clairement influencées par la possibilité de prescrire la rifampicine ou les fluoroquinolones en association avec une autre molécule active en cas d'infection respectivement à staphylocoques (et probablement streptocoques/entérocoques) et de bacilles à Gram négatif. Les résultats de la littérature font envisager le maintien du matériel infecté en place sous certaines conditions :

- matériel stable
- délai post-opératoire court ( $\leq 25$  jours)
- possibilité de traiter au long cours par une association rifampicine-fluoroquinolone pour les infections à cocci à Gram positif ou par une association C3G-fluoroquinolones en cas d'infections à bacille à Gram négatif

Pour les infections tardives (qui ne relèvent donc pas a priori d'un traitement matériel en place), certaines conditions peuvent faire considérer le maintien du matériel :

- état général du patient qui contre-indique un nouveau geste
- refus du patient

### CHANGEMENT DE MATERIEL

En cas de changement de matériel, se pose la question de la chronologie de la dépose et de la repose qui peuvent être réalisées en 1 ou 2 temps.

Le dogme = ablation du matériel (seule solution efficace pour être actif sur le slime « organisé »). Il n'est pas clairement établi que les résultats des stratégies thérapeutiques avec ablation du matériel infecté soient meilleurs que ceux des stratégies avec maintien du matériel infecté en place.

### STRATEGIE EN UN TEMPS

Dans la stratégie en 1 temps, la durée de l'antibiothérapie avant la dépose-repose ne doit pas dépasser 6 semaines, en complétant après le geste pour obtenir les durées selon les indications plus haut en fonction

de la localisation. L'utilisation d'un ciment aux antibiotiques et d'une antibiothérapie post-opératoire adaptée aux bactéries impliquées est recommandée.

Contre-indications du remplacement prothétique en un temps :

- ✕ présence de profonds remaniements infectieux du site opératoire
- ✕ bactérie résistant aux antibiotiques (BGN/FQ, staphylocoques /RIF)
- ✕ état cutané gênant la cicatrisation de la plaie opératoire
- ✕ destruction osseuse limitant les chances d'obtenir un implant stable

**STRATEGIE EN DEUX TEMPS** La tendance actuelle va vers la diminution des indications de la repose en 2 temps

- Le premier geste doit être réalisé avant toute antibiothérapie de façon à pouvoir réaliser des prélèvements per-opératoires à visée bactériologique, puis l'antibiothérapie adaptée est poursuivie pour 2 - 4 sem. environ avant la repose et poursuivie pour obtenir une durée totale de traitement antibiotique de 6 sem. Il n'est pas toujours nécessaire d'interrompre le traitement antibiotique avant le deuxième geste (dossier microbiologique indiscutable, évolution entre les 2 temps satisfaisante sur les plans clinique, radiologique et microbiologique). En revanche, il est recommandé de réaliser des prélèvements per-opératoire de façon à ne pas manquer la sélection au sein du foyer infectieux de bactéries résistantes.
- Lorsque la repose a été faite sous antibiotique ou avec une fenêtre inférieure à 4 semaines :
  - si les cultures sont stériles, on peut reprendre l'antibiothérapie utilisée avant le 2<sup>ème</sup> temps, de même si les prélèvements isolent les mêmes pathogènes que ceux isolés durant ou avant le 1<sup>er</sup> temps opératoire, de façon à compléter au moins 6 semaines de traitement en tout.
  - si les cultures isolent une « nouvelle » bactérie, le traitement d'entretien sera adapté aux données de l'antibiogramme
- Dans certains cas (bactérie multirésistante, indication limite de réimplantation, évolution de la période entre les 2 temps non satisfaisante), il peut être intéressant de ménager une fenêtre thérapeutique de 4 sem. avant la reprise de façon à pouvoir réaliser une ponction pré-opératoire afin de confirmer l'indication de reprise chirurgicale et préciser la durée optimale du traitement antibiotique après le rescellement.

Dans ces situations, la durée du traitement antibiotique après la repose ne dépassera pas 2 sem.

- sauf si la durée avant la repose était inférieure à 4 sem. (durée totale de 6 sem. au moins)
- sauf si les prélèvements de la repose sont à nouveau positifs.

D'une façon générale, il faut éviter de prescrire des antibiothérapies comprenant de la rifampicine en période post-opératoire précoce (durant les 5 jours suivant le geste) de façon à limiter le risque



d'interaction avec les produits d'anesthésie notamment les halogénés. Ces patients risquent en effet d'être considérés à tort intolérants à cet antibiotique.

Lors de la mise en place d'un spacer, nous recommandons actuellement l'addition systématique de vancomycine au ciment contenant de la gentamicine et de ne pas prescrire de couverture anti-staphylocoque résistant à la méticilline (SMR) par voie systémique. Une antibiothérapie ne sera administrée qu'en cas de signes infectieux locaux (abcès notamment) généraux et/ou de facteurs de fragilité du patient. Cette antibiothérapie est détaillée aux chapitres 2.a et 2.b.

## 6) Suivi d'un patient traité par antibiotiques pour une infection ostéo-articulaire

- le patient doit être mis au courant des objectifs du traitement antibiotique et de ses contraintes.
- Les effets secondaires principaux doivent être présentés avec la conduite à tenir immédiate dans certains cas (arrêt de la clindamycine en cas de diarrhées avec signes systémiques infectieux, douleurs tendineuses avec les fluoroquinolones, ...).
- Le patient doit être informé de la nécessité de prendre ses traitements de façon quotidienne et de la justification des doses importantes et du nombre inhabituel d'antibiotiques.
- Des fiches de renseignements sur la posologie et les principaux effets secondaires doivent être remises aux patients à la sortie du service (disponibles pour la rifampicine, l'acide fusidique, la lévofloxacine, la teicoplanine et la clindamycine).

### PROGRAMME DE SUIVI DES PATIENTS :

- Visites de contrôle à M1, M3 et M6 (M9 pour les PTG) : vérifier l'observance et la tolérance aux traitements anti-infectieux, contrôler les données cliniques, biologiques et radiologiques évaluant l'évolution de l'infection ostéo-articulaire.

- Surveillance biologique : NF-plaquettes, TGO-TGP, urée-créatinine, CRP, VS sur une fréquence mensuelle.

NFS-plaquettes hebdomadaire en cas d'utilisation du linézolide.

Dosage bi-hebdomadaire des CPK en cas d'utilisation de la daptomycine.

- Dosages antibiotiques à la vallée de la teicoplanine et de la vancomycine et des aminosides en pic et à la vallée ; il n'y a pas d'indication à doser de façon systématique les autres antibiotiques excepté en cas d'insuffisance rénale sévère et en cas de suspicion de surdosage. Il n'existe pas d'étude démontrant la relation entre les concentrations sériques et l'évolution des patients en matière d'infection ostéo-articulaire sur matériel.

## 7) Antibiothérapie suppressive

Dans certaines situations, il est difficile d'envisager l'arrêt définitif des antibiotiques en raison d'un risque très élevé de récurrence infectieuse. Il s'agit notamment de patients traités médico-chirurgicalement mais de façon non optimale. Nous proposons que ces patients qui, au terme de la prise en charge, sont en situation de rémission (bilan clinique, biologique et radiologique satisfaisants) bénéficient d'un traitement antibiotique complémentaire prolongé de façon à réduire le risque de récurrence infectieuse.

Les principales situations infectieuses menant à envisager l'antibiothérapie suppressive sont (après **décision à prendre en RCP**) :

- Délai de prise en charge sortant des recommandations usuelles dans le cas des reprises pour irrigation-lavage (4 semaines post-implantation et 3 semaines d'évolution des signes d'infection)
- Changement ou retrait incomplet d'un matériel infecté
- Immunodépression sévère
- Mégaprothèse ou matériel précieux (l'échec conduisant inéluctablement à une catastrophe fonctionnelle)
- Impossibilité de conduire un traitement par rifampicine ou fluoroquinolone en cas d'infection respectivement à cocci à Gram positif et bacille à Gram négatif
- L'antibiothérapie curative n'a pas pu être menée à son terme

Les molécules à utiliser doivent être tolérées correctement au long cours, pouvoir être administrées par voie orale et limiter le risque de sélection de résistance bactérienne. Le choix de la molécule et la posologie doivent être décidés au cas par cas en RCP.

- TABLEAU DES PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES

Antibiotique	forme	posologie	principale surveillance
amoxicilline (Clamoxyl®,...)	po iv	100 mg/kg/j en 3 prises 100 mg/kg/j en 3 prises	allergie, convulsions si insuffisance rénale
oxacilline (Bristopen®, ...)	iv	100 mg/kg/j en 3 prises	allergie, phlébite au point d'injection, hépatite cytolytique
céfalexine (Céporexine®,...)	po	100 mg/kg/j en 3 prises	allergie
ceftriaxone (Rocéphine®)	iv, im	2g en une injection /j	allergie, hépatite
céfotaxime (Claforan®)	iv, im	100 mg/kg/j en 3 prises	allergie, hépatite
ceftazidime (Fortum®)	iv, im	2g/6-8h, 4-6g en iv continu	allergie
céfépime (Axepim®)	iv, im	2g/8-12h	allergie, convulsions si insuffisance rénale
imipénème (Tiénam®)	iv, im	500 mg/6-8h	allergie, convulsions
pipéra-tazobactam (Tazocilline®)	iv	4g /6-8h	allergie, convulsions si insuffisance rénale
amikacine* (Amiklin®)	iv, im	15-25 mg/kg/j en 1 à 2 inject.	Insuffisance rénale, surdité
gentamicine* (Gentalline®)	iv, im	5-7 mg/kg/j en 1 à 2 inject. * dosages sériques en pic/creux	Insuffisance rénale, surdité
cotrimoxazole (Bactrim®)	iv po	800mg/160mg/8h	allergie, nausées, hyperthermie, cytopénies
Clindamycine (Dalacine®)	iv po	600-900 mg/8h, SAP > 60mn 600-900 mg /8h	diarrhées, colite pseudo-membraneuse. Monitoring cardiaque si IV.
Ofloxacin (Oflocet®)	iv, po	400mg/12h	tendinopathies, confusion, hépatites, réaction solaire
lévofloxacin (Tavanic®)	iv, po	750 mg /j en 1 prise	tendinopathies, confusion, hépatites, réaction solaire, cortico�ides
ciprofloxacine (Ciflox®)	iv po	200-400 mg /8-12h 500 mg /8h, 0.75g-1g/12h	tendinopathies, confusion, hépatites, réaction solaire, cortico�ides
rifampicine (Rifadine®)	iv, po	600-900 mg/j en une prise à jeun	nausées, hépatite, leucopénie, thrombopénie, interactions médicamenteuses (Tégrétol®), ...
acide fusidique (Fucidine®)	po	500 mg/8h (au milieu du repas, po)	allergie, diarrhées, nausées
fosfomycine (Fosfocine®)	iv	4g en SAP de 4h, /6-8h	surcharge sodée, hypokaliémie
teicoplanine* (Targocid®)	iv, im, sc	10-12 mg/kg/12h pendant 4 à 5 j puis 1/j selon dosages [ ] > 25 mg/ L en creux	allergie (réaction croisée avec la vancomycine exceptionnelle)
vancomycine* (Vancocine®)	iv	15mg/kg en une heure sans dépasser 1g/h puis 30-40 mg/kg/j en SAP continu [ ] > 25 mg/ L	allergie, surdité, insuffisance rénale (association avec médicaments néphrotoxiques)
Lin�zolid (Zyvoxid®)	iv, po	600mg/12h pas d'adaptation de posologie si l. Rénale, l. Hépatique, poids	Toxicité hématologique, céphalées, candidoses, interactions médicamenteuses
Colistine (Colimycine®)	iv	3 millions d'unités /8h	Insuffisance rénale, contre-indiquée en cas de myasthénie
Daptomycine (Cubicin®)	iv ou ivl	10-12mg/kg en 1 prise sérum salé	Rhabdomyolyse, élévation de la créatinine, pneumopathie à PNE
Ceftobiprole (Mabelio®)	iv	500mg-1g/8h	Allergie, test de Coombs positif