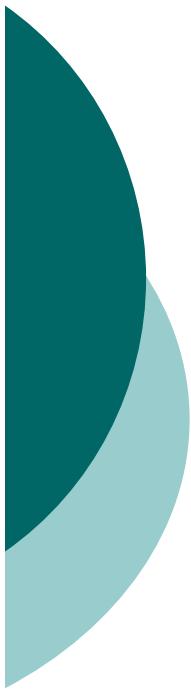


Les infections sur prothèses ostéo-articulaires.

2e JPCB

A.C. Crémieux



Conflits d'intérêt

- Novartis
- Janssen-Cilag
- Sanofi-Aventis
- Heraeus
- Astra-Zeneca

2e JPCB

Caractéristiques démographiques des IOA en France, 2008

Patient' characteristics	Patients without device N (%)	Patients with device N (%)	p
Age mean (median, range)	62.4 (65, 15-105)	64.6 (69, 15-105)	p<0.001
Sex male	12,188 (63.8)	5,043 (53.2)	p<0.001
Case Fatality	912 (4.8%)	410 (4.4%)	NS
Bone and Joint infection type			
Osteoarthritis	8,463 (44.3)	6,558 (70.1)	
osteomyelitis	8,157 (42.7)	1,525 (16.3)	
spondylodiscitis	2,480 (13.0)	212 (2.3)	
unknown	0	1,058 (11.3)	p<0.001
TOTAL	19,100 (67)	9,353 (33)	

RR*Relative risk and 95% CI

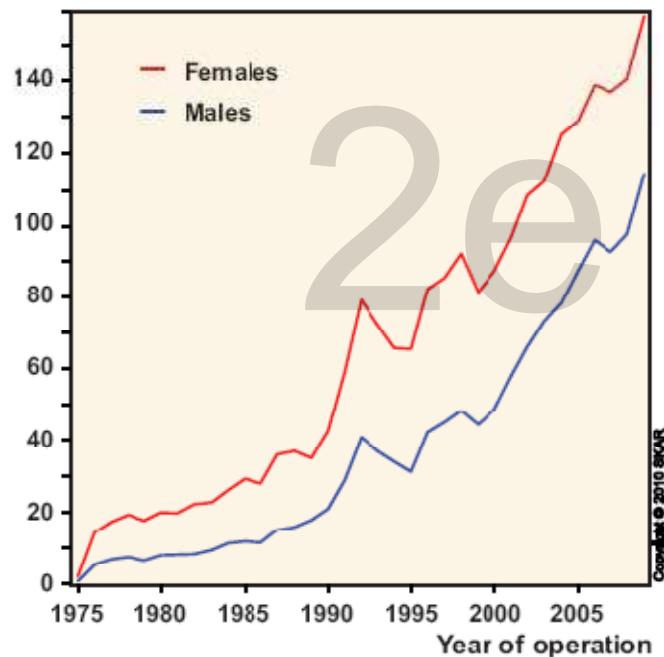


Annual Report 2010

The Swedish Knee Arthroplasty Register

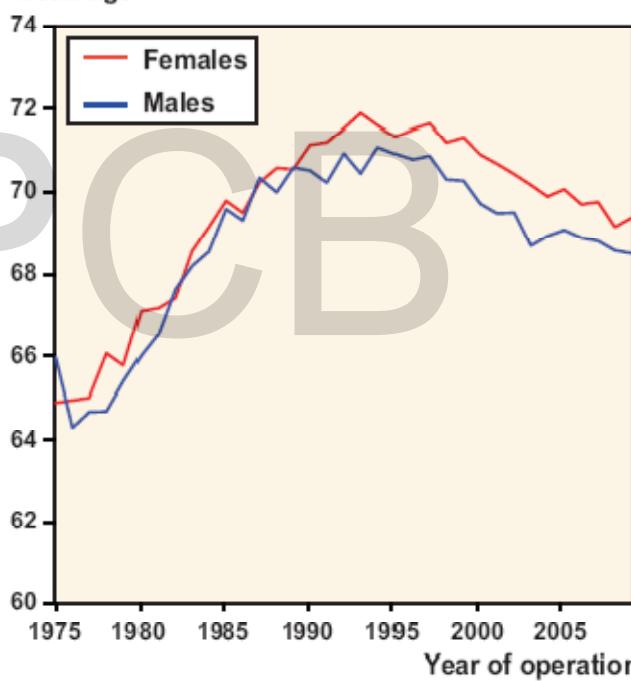
Dept. of Orthopedics, Lund University Hospital

Yearly incidence of knee arthroplasty / 100,000



Incidence of primary knee arthroplasty per 100,000 inhabitants (all types of implants).

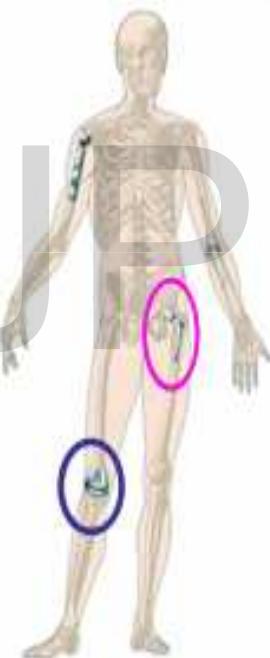
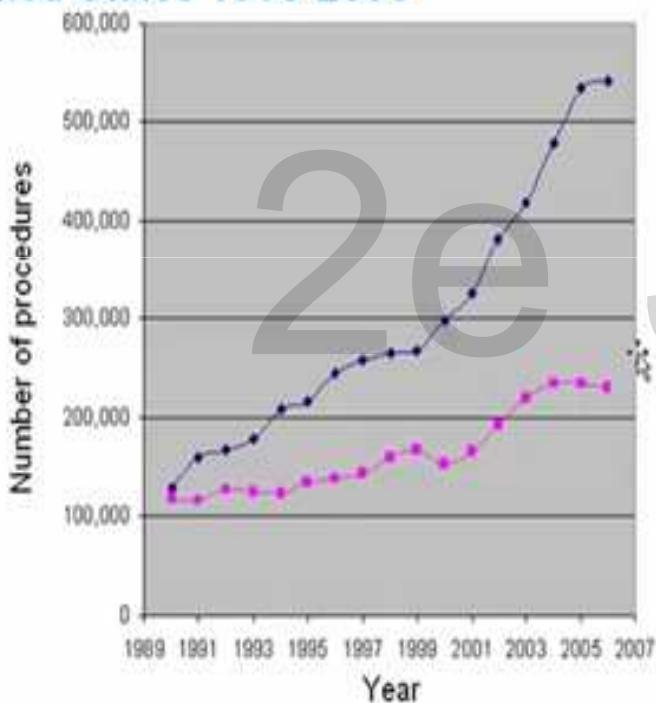
Mean age



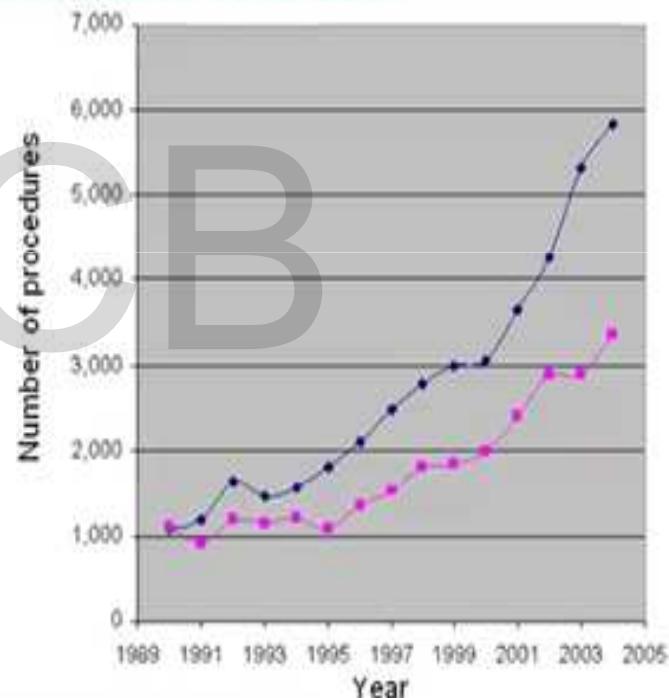
The mean age of patients at surgery (all types of implants) increased until the mid-nineties when it started to decrease.

Infection Associated with Prosthetic Joints (Patel R, NEJM 2009, 361:787–794)

Total Hip and Knee Replacement Procedures
United States 1990-2006



Prosthetic Hip and Knee Infections
United States 1990-2004



It is estimated that over 3 million primary total knee and over 500,000 primary total hip arthroplasties will be performed annually in the United States by the year 2030.

1- 1.5% d'infections sur prothèses

And Also Health-Insurance Providers...

Poids financier des IOA en France en 2008

- Dépenses Assurance Maladie = 259 millions €
- Tarif total moyen = 7 178 € pour 1 séjour IOA
- Prix d'un séjour IOA sur matériel > IOA sans matériel
 - + 1 500 € séjour IOA sur matériel (p < 0,002)

LE FAIT DU JOUR

les malades se rebiffent

« J'ai failli être amputée »

CHANTAL RATEL, 53 ans, victime de staphylocoques

« **C**ETTE HISTOIRE m'a démolie, je ne suis plus celle que j'étais. » Le destin de Chantal Ratel a basculé en mai 2001. Une banale chute à son domicile et la voilà projetée dans l'enfer des maladies nosocomiales. « Je souffrais de fractures sévères au tibia et au péroné, il a fallu m'opérer à l'hôpital d'Orsay pour me poser des plaques. » Une opération à priori sans histoire, sauf que... « trois jours après, j'ai commencé à avoir des douleurs terribles. On a dû ouvrir mon plâtre, pour découvrir que j'avais une nécrose sur ma cicatrice. »

Des signaux alarmants qui n'inquiètent toutefois pas outre mesure le personnel. Chantal retourne chez elle, reste plâtrée durant quatre mois. « J'avais toujours mal, j'étais fiévreuse et ma cicatrice suintait sans arrêt. Mais les médecins me disaient que ce n'était rien... »

Chantal fait d'autant plus confiance au corps médical qu'elle est elle-même agent dans ce même établissement hospitalier. Pourtant, le 14 avril 2003, près de deux ans après son opération, sa cicatrice s'ouvre à nouveau : « Je voyais mon os, je souffrais le martyre. » Le dia-

gnostic tombe, sans appel : elle a contracté un staphylocoque doré. Chantal est à nouveau opérée, mais elle supporte très mal la batterie d'antibiotiques qu'on lui a prescrit : « Je ne mangeais plus, je vomissais sans arrêt. »

Une colonie de staphylocoques dorés dans sa plaie

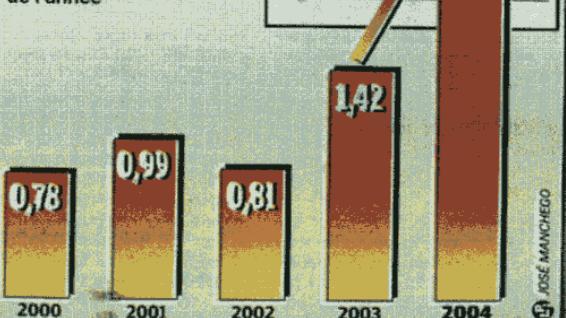
Chantal commence alors à avoir la puce à l'oreille : les maladies nosocomiales sont de plus en plus médiatisées. « Une amie m'a finalement parlé de l'association le Lien et ils m'ont obtenu un rendez-vous à l'hôpital la Croix-Saint-Simon ». Un établissement, qui a opéré Guillaume Depardieu, spécialisé sur le sujet. L'équipe médicale lui fait enfin passer des analyses et découvre une colonie de staphylocoques dorés dans sa plaie. « De surcroît, j'ai perdu les trois quarts de mon tibia. La deuxième opération m'a littéralement massacré la jambe, » Chantal est opérée d'urgence : « Sans cela, c'est sûr, j'aurais été amputée. »

Un soulagement, mais cette femme n'est pas au bout de ses peines. Son employeur, l'hôpital d'Orsay, à l'origine de son infection, l'a licenciée pour « absence prolongée » en décembre 2003. Depuis, Chantal, qui élève seule sa fille de 16 ans, vit avec 534 € par mois « et loyer est de 210 € ». Elle a engagé une procédure pour faire annuler son licenciement et reconnaître son préjudice. « Et je ne suis pas encore sûre d'être sortie d'affaire puisqu'il faut bien dix ans avant de s'en sortir définitivement. »

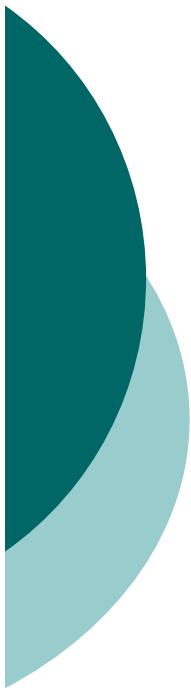
Forte hausse du nombre de litiges

Fréquence des réclamations constatées pour 1000 lits sur les 9 premiers mois de l'année

Source : le Sham - Journal de l'automne de l'Or 18/11/04



LES ULIS (ESSENNE), HIER. Chantal a contracté un staphylocoque



Optimiser le traitement des Infections sur Prothèses

Collaboration pluridisciplinaire +++ (équipes médicales-chirurgicales-infirmières)

- Infections nosocomiales à bactéries multirésistantes aux antibiotiques
 - antibiothérapie complexe et coûteuse
- Traitement long/forte dose et ambulatoire
 - surveillance des effets indésirables+++
- Prise en compte de l'ensemble des facteurs médicaux et chirurgicaux
 - définir la stratégie thérapeutique optimale (étendue et durée de l'infection, bactérie, antibiotique actifs..)

Naissance des centres de références interrégionaux
(26 septembre 2008)

Classification

(Zimmerli, NEJM oct 2004) (RPC SPILF 2009)

- **Early post operative infections**
 - <3 month after surgery (**1 month**)
 - Haematoma
 - Mainly virulent microorganisms (*S aureus*, β -hemolytic streptococi)
- **Delayed post operative infections**
 - 3 months (**1 month**) to 2 yrs after surgery (**1 to 6 month**)
 - Less virulent microorganisms (CNS, *P. acnes*)
 - Low grade infection (early loosening)
- **Late infections**
 - 2 years after surgery (**>6 month**)
 - due to haematogenous seeding

Clinique : aigue vs chronique

Infections ostéo-articulaires

Tableau aigu

- Clinique bruyante
- Germe virulent (*S. aureus*)
- Pas de difficulté diagnostique
- Urgence thérapeutique

Pas de problème diagnostic

Urgence thérapeutique

Tableau chronique

- Clinique difficile
- Bactéries peu virulentes (multiples)
- Difficulté à diagnostiquer et documenter l'infection
- Ne rien faire en urgence

Difficultés diagnostiques

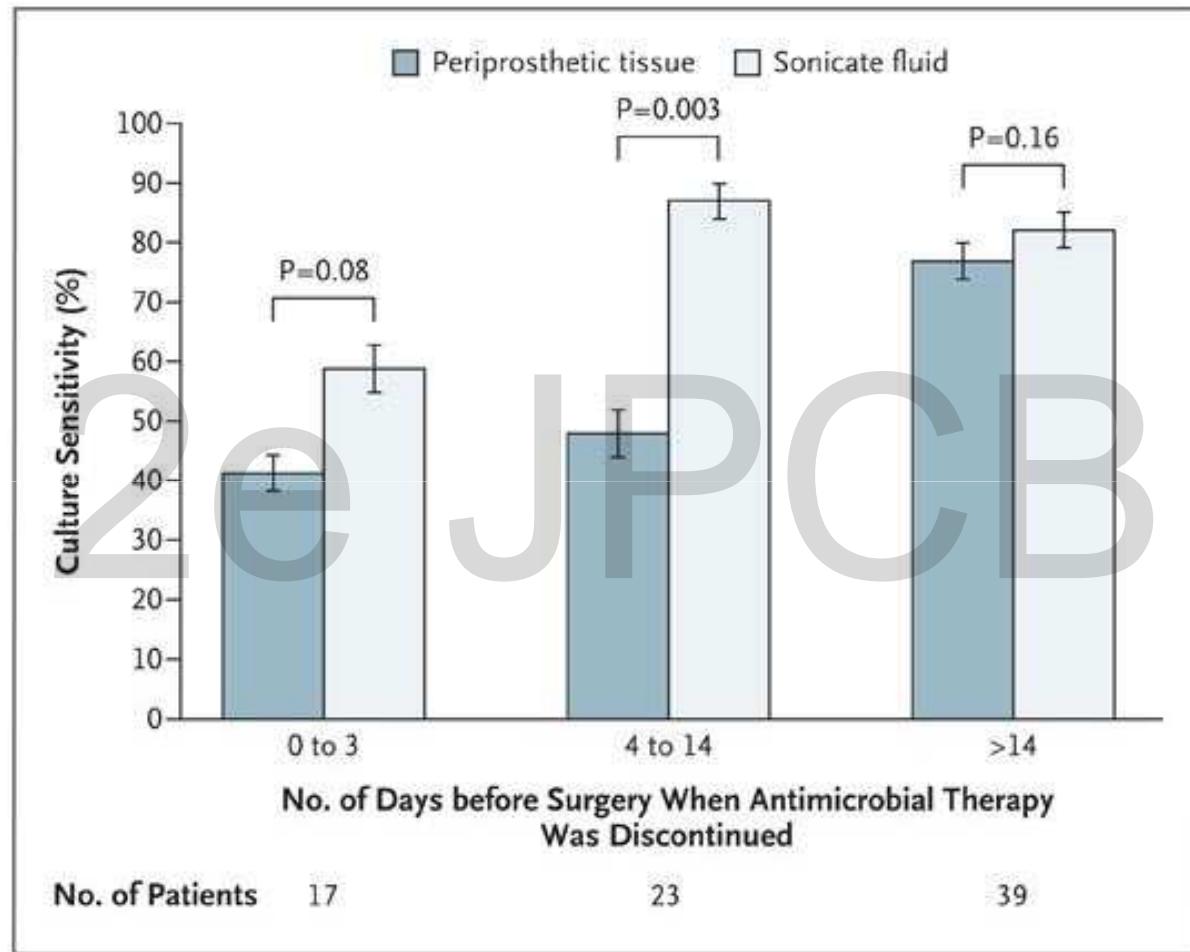
Aucun examen complémentaire
n'est spécifique+++



Diagnostic

- Le **diagnostic de certitude** repose sur les prélèvement profonds per opératoire multiples (3 à 5 échantillons), pratiqués avant tout antibiothérapie +++.
- (**Ponctions articulaires pre opératoires parfois négatives: faible taille de l'échantillon, faible inoculum, bactéries adhérentes sur l'implant ou à l'interface os-ciment dans les infections retardées**)

(Zimmerli Infection 2003)



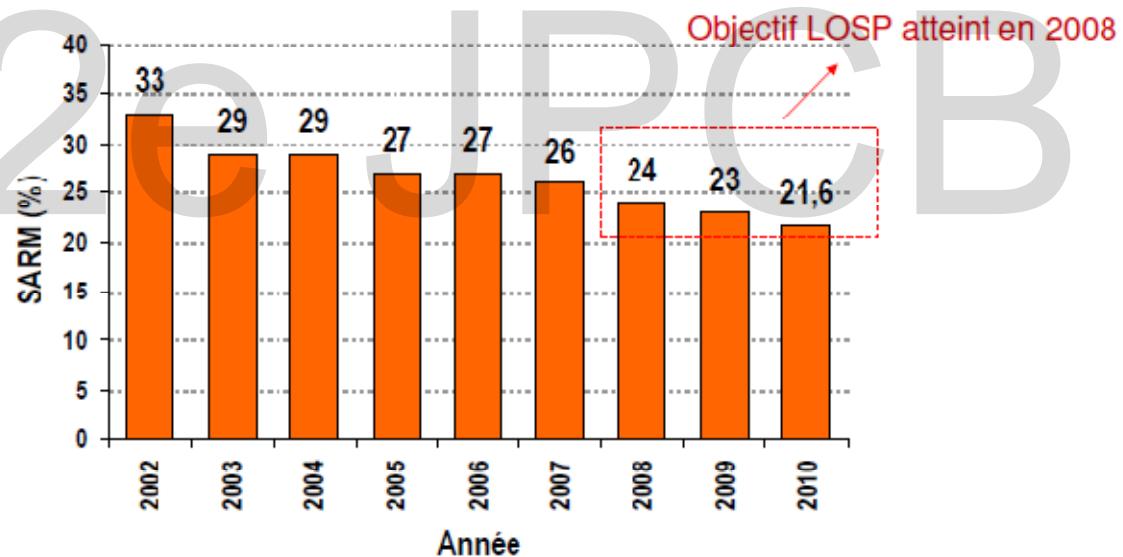
The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Microbial etiology of PJI in one reference center for the treatment of BJI (Hôpital Croix Saint Simon, France)

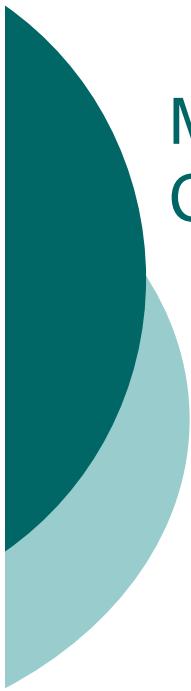
GERME RESPONSABLE	TOTAL (N=341)	%
STAPHYLOCOQUES	187	55
MS/MR	86/101	25/30
<i>S. aureus</i>	56	16
<i>S. epidermidis</i>	78	23
Autres SCN	33	10
Infection plurimicrobienne (staphylocoques)	20	6
STREPTOCOQUES	44	13
<i>Enteroccus faecalis</i>	9	3
BACILLES À GRAM NÉGATIF	27	8
Entérobactéries	16	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11	
ANAÉROBIES	23	7
<i>Propionibacterium sp (P. acnes)</i>	21	
Autres anaérobies	2	
AUTRES	14	4
INFECTION PLURI-MICROBIENNE	36	10

Données EARS-Net ONERBA (B. Coignard InVS)

*Staphylococcus aureus : proportion de souches invasives
résistantes à la méticilline (SARM), France, 2002 – 2010*



Source : ECDC / EARS-Net 2010 Report (preliminary)



MRS and Implant-Related Infections per Orthopedic Surgery Center

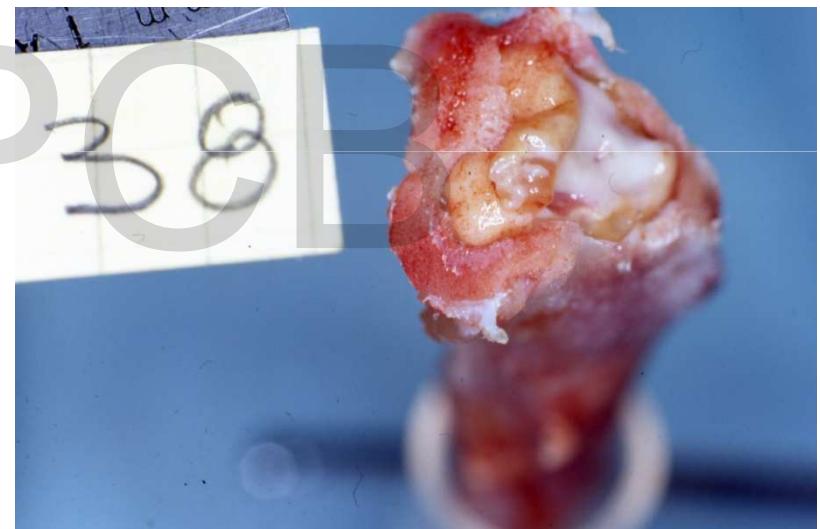
Implant-related infections/yr, n	% staphylococci	% MRS
100–300	25-60%	25–50%

(Survey performed in the 9 French referral centers
for the treatment of bone-and-joint infections)

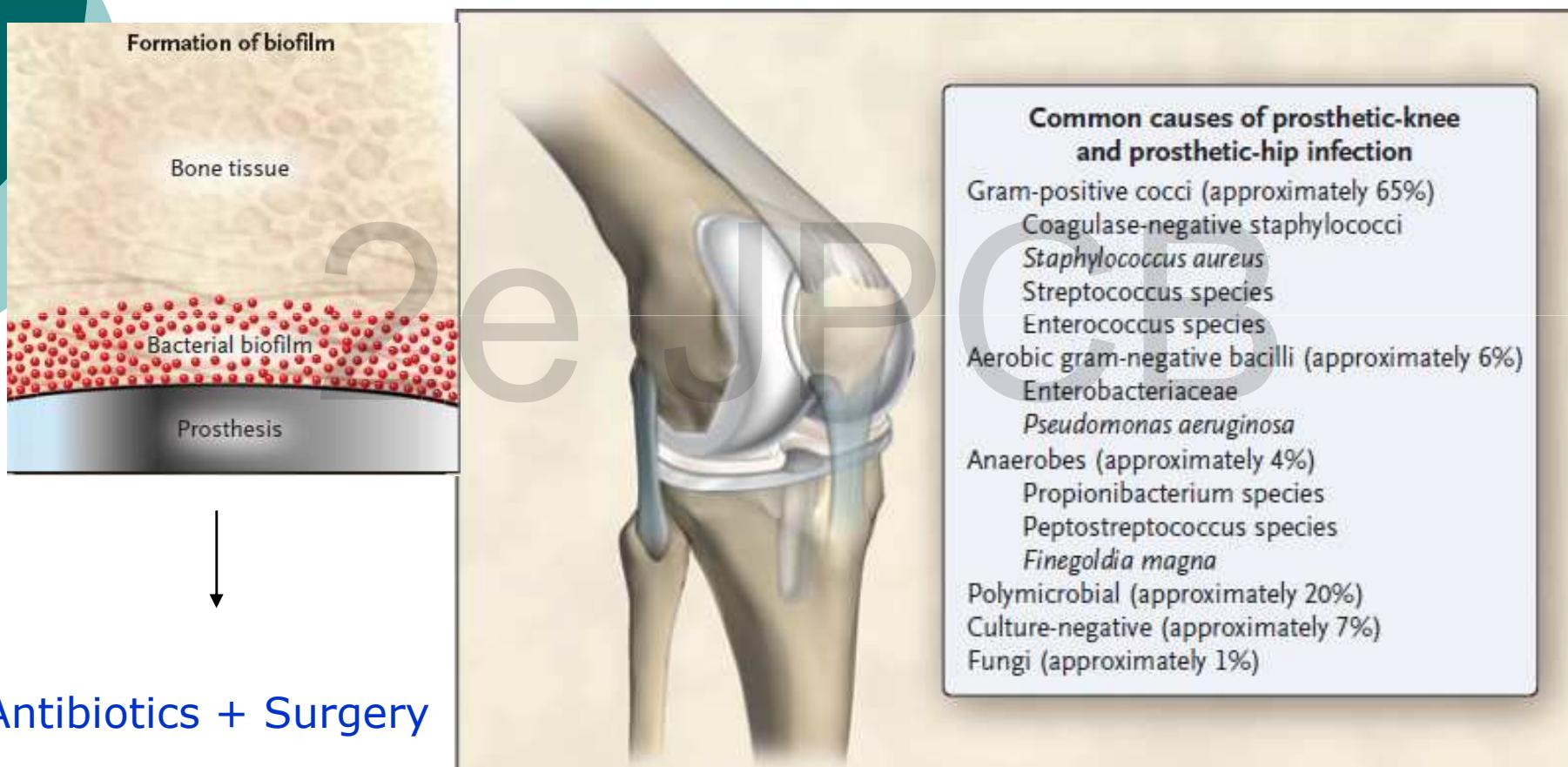
Staphylococcal osteomyelitis and penicillin *(Lieut-Col Bigger Lancet Oct 14 1944)*

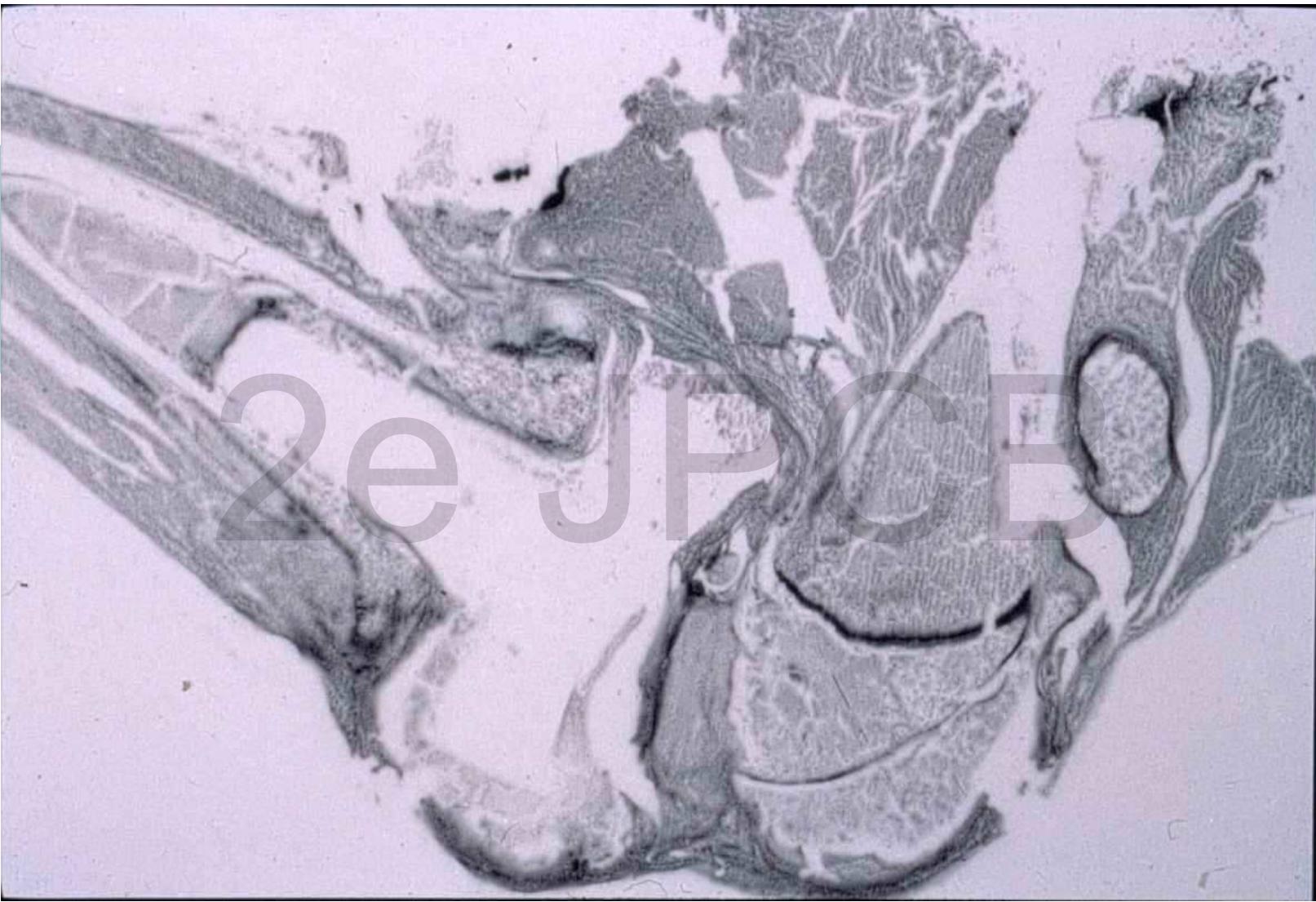
Treatment usually continued for 7 days but relapses in most cases after cessation of Tx

- « Extreme chronicity of staphylococcal bone infections »
- **Survival of « persisters » (dormant bacteria) in the focus of infection**
- « Finally, we must not, because we are using penicillin, neglect the assistance of surgery »



Infection Associated with Prosthetic Joints (Patel R, NEJM 2009, 361:787–794)





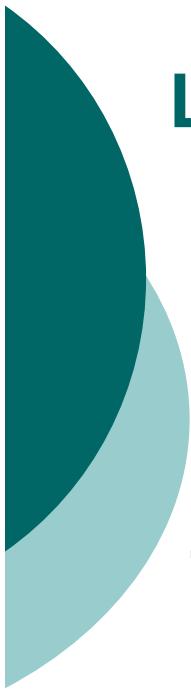


Traitement chirurgical

- Toujours indispensable +++

2e IPCB

- Doit précéder l'antibiothérapie.

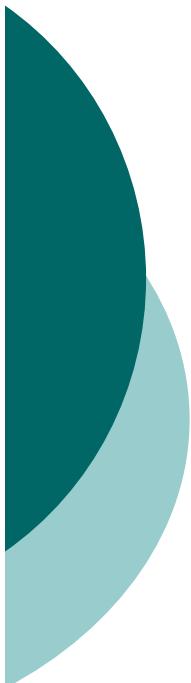


Les différentes options chirurgicales

- 1 - Excision avec conservation prothétique
- 2 - Réimplantation en un temps
- 3 - Réimplantation en deux temps

Solution de repli en cas d 'impossibilité ou échec des techniques précédentes

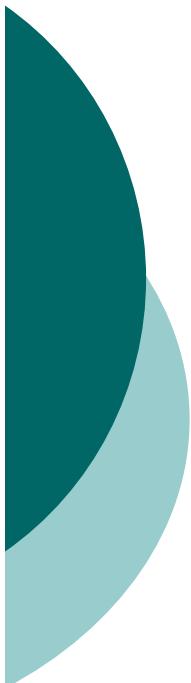
- 4 - Pas de réimplantation (arthrodèse)
- 5 - Antibiothérapie suppressive



Prosthetic Joint Infection: when can prosthesis salvage considered

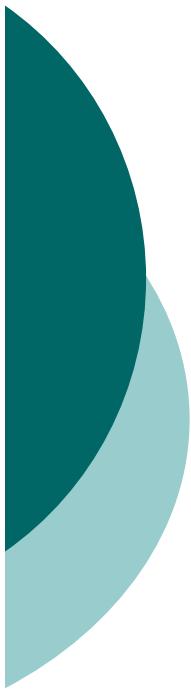
(Tattevin, Crémieux et al, CID 1999, Hôpital Bichat-Claude Bernard)

- Etude rétrospective de 34 infections sur PTH ou PTG entre 1980 et 1996 e
- 13 succès (38,2%) ! : associé a une durée des symptômes plus court avant le nettoyage chirurgical (4,85 versus 54,24 J P< 0.0001)
- Stratégie réservée aux pts avec un implant stable et une durée des symptômes très court.



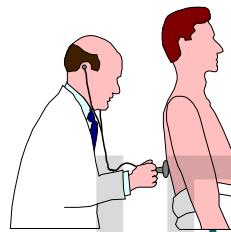
Réimplantation en un ou deux temps

- Un temps
 - patient en bon état général
 - pas de fistule
 - bactérie sensible aux antibiotiques administrables par voie orale et efficaces dans les infections ostéo-articulaires(cf rifampicine)
 - ne pas utiliser si MRSA, enteroque, Pseudomonas multi-R
- Deux temps
 - Logique sur un plan microbiologique (éradication de l'infection avant réimplantation)
 - Intervalle de temps variable entre l'ablation et la réimplantation (4 semaines à plusieurs mois). Intérêt de refaire des prélèvements en per op si possible après une fenêtre thérapeutique

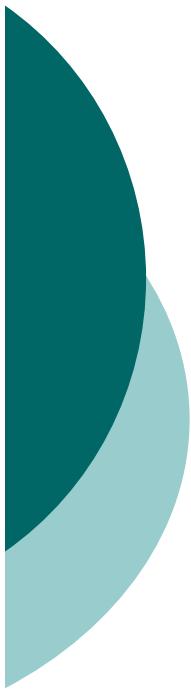


Antibiotic treatment of osteomyelitis : what we have learned from 30 years of clinical trials

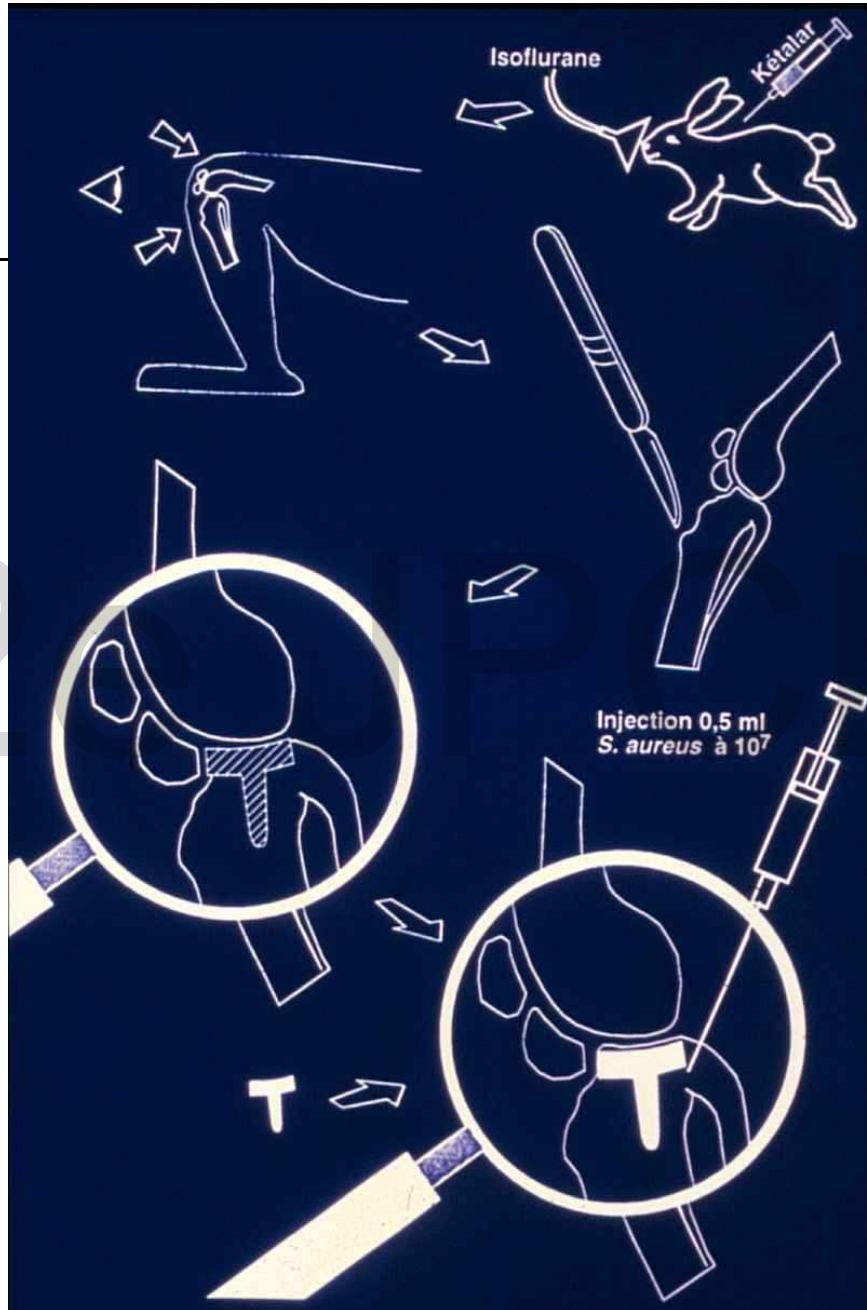
(Mader, Int J. Infect Dis. 2005)



**« Despite three decades of research,
the available literature on the
treatment of osteomyelitis is
inadequate to determine the best
agent(s), route or duration of
antibiotic therapy »**



2

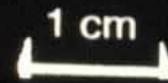


B



w1

w3



1 cm

Experimental methicillin-susceptible *S.aureus* (MSSA) Joint prosthesis infection

Treatment D14-D21	Peak /Trough	Sterile bone/Total	\log_{10} CFU/g bone
None		0 %	6.4 ± 0.6
Oflo	10 / 0.26	1%	4.89 ± 1.20^a
Cipro	2.6 / 0.16	0 %	4.97 ± 0.79^a
Oxa	56 / 3	0 %	4.21 ± 1.37^a
AMX/CA	80-37 / 108- <0.5	0 %	3.30 ± 0.40^a

^aSignificantly different from untreated controls ($P < 0.05$)

Experimental methicillin-susceptible *S.aureus* Joint prosthesis infection

Treatment D14-D21	Sterile bone /Total	\log_{10} CFU/g bone
None	0 %	6.4 ± 0.6
Oflo + Rif	100 %	1.5 ± 0.05^b
Cipro + Rif	100 %	1.6 ± 0.07^b
Oxa + Rif	100 %	1.6 ± 0.05^b
AMX/CA + Rif	83%	1.9 ± 0.7^b

^bSignificantly different from monotherapy ($P < 0.05$)

Efficacy of rifampin in staphylococcal implant infections

(Zimmerli 2004 NEJM and 2006 CID)

- Excellent activity on susceptible slow-growing and adherent staphylococci++ (SCV, biofilm..)
- Intracellular diffusion and activity (intracellular persistence of *S. aureus*, SCVs in non professional phagocytes)

But

- Always combined with another drug to prevent emergence of resistant strains
- FQ are excellent companion drugs but other combinations are effective

Efficacy and safety of rifampin containing regimen for staphylococcal prosthetic joint infections treated with debridement and retention

O. C. El Helou · E. F. Berbari · B. D. Lahr · J. E. Eckel-Passow ·
R. R. Razonable · I. G. Sia · A. Virk · R. C. Walker · J. M. Steckelberg ·
W. R. Wilson · A. D. Hanssen · D. R. Osmon

Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2010) 29:961–967

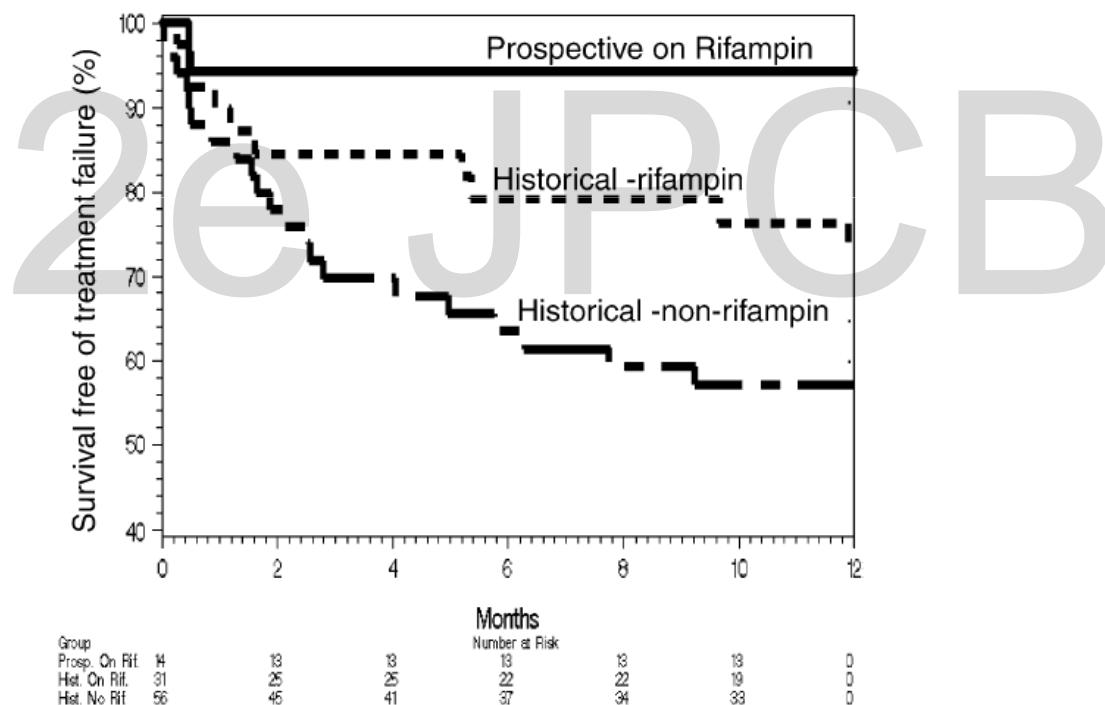


Fig. 2 Survival rate free of treatment failure for each of the three treatment groups

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

Eric Senneville, Donatiennne 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

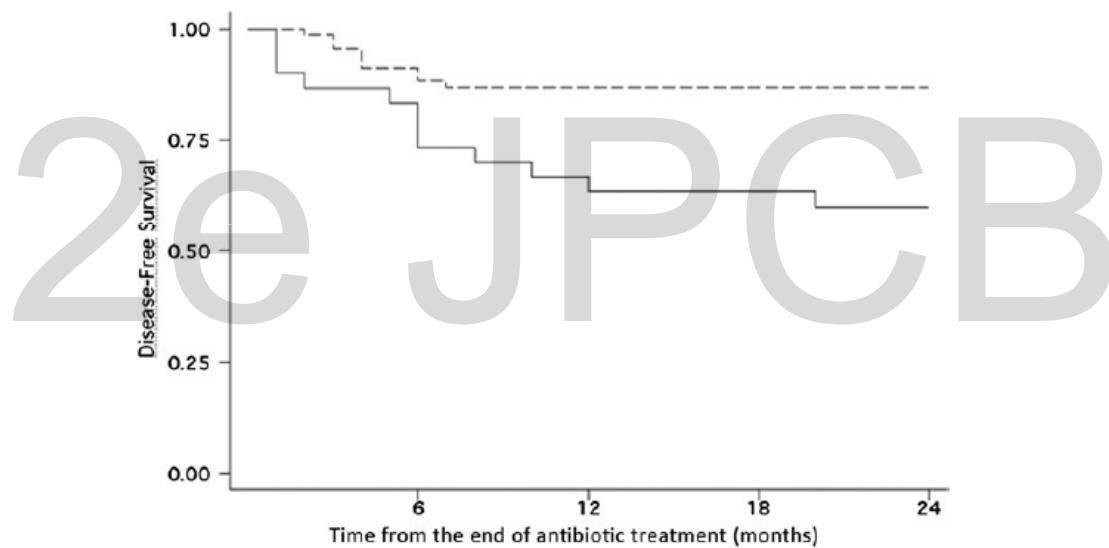
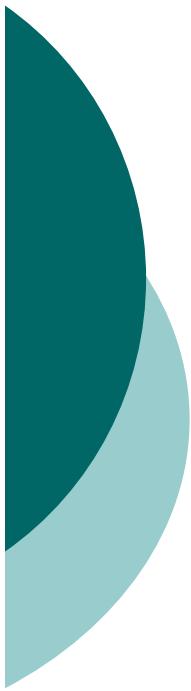


Figure 1. Kaplan-Meier estimates of the cumulative risk of failure according to the treatment group assessed at 24 months follow-up. Patients in the rifampin-fluoroquinolone treatment group had a lower risk of experiencing treatment failure than did patients treated with other antibiotic regimens ($P = .003$). *Dotted line*, rifampin-fluoroquinolone treatment group ($n = 39$); *solid line*, other regimens group ($n = 59$).



Durée de l'antibiothérapie

- Conservation de la prothèse : 3 à 6 mois
- Reimplantation en 2 temps
 - 4 à 6 semaines (Mayo clinic 2010)
 - 6 à 8 semaines (Suisse)
 - 6 à 12 semaines en France (RPC 2009)
 - TT plus court efficace? (Arch Orthop Trauma Surg 2008)



Surveillance médicale et paramédicale

- Tolérance du traitement antibiotique
++++
- Surveillance de l'efficacité
 - Clinique
 - Biologique
- Seul critère de guérison est
l'absence de rechute à distance de
l'arrêt du traitement

Risk factors for nephrotoxicity associated with continuous vancomycin infusion in outpatient parenteral antibiotic therapy

Paul R. Ingram^{1,2}, David C. Lye³, Paul A. Tambyah^{1,2}, Wei P. Goh³, Vincent H. Tam^{4*}
and Dale A. Fisher^{1,2}

- Etude rétrospective de 102 patients traités par perfusion continue (OPAT)
- 2/3 infections ostéo-articulaires, âge moyen : $48,2 \pm 17,6$ ans
- Néphrotoxicité (cumulative incidence) : 15,7%
- Multivariate analysis odds ratio (95% CI)
 - HTA OR= 5.3 (1.1-24) p=0.031
 - AG associé OR = 6.6 (1.0-42.4) p=0.047
 - Diurétique de l'anse OR= 8.1 (1.4-45) p=0.017
 - **Vancomycin concentration $\geq 28\text{mg/l}$ OR= 21.2 (2.7-167) p=0.004**

Treatment of Joint Prosthesis Infection in Accordance with Current Recommendations Improves Outcome

Belinda Y. Betsch,¹ Stefan Egli,² Klaus A. Siebenrock,² Martin G. Täuber,^{1,3} and Kathrin Mühlemann^{1,3}

Departments of ¹Infectious Diseases and ²Orthopedic Surgery, University Hospital Bern, and ³Institute for Infectious Diseases, University of Bern, Bern, Switzerland

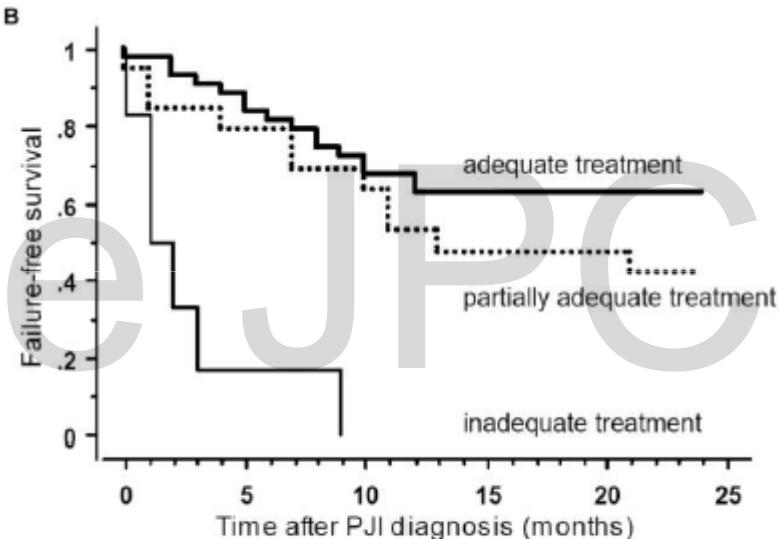


Figure 1. A, Kaplan-Meier curve of the proportion of patients whose prostheses remained treatment failure-free during follow-up. B, Kaplan-Meier curve by treatment group ($P < .001$, by log rank test). Dark black line, surgical strategy in agreement with recommendation and adequate or partially adequate antimicrobial treatment; dotted line, surgical strategy not aligned with recommendations or inadequate antimicrobial treatment; light black line, surgical strategy in disagreement with recommendations and inadequate antimicrobial treatment. PJI, prosthetic joint infection.



2e JPCB



Rapid Identification of MRSA/SA

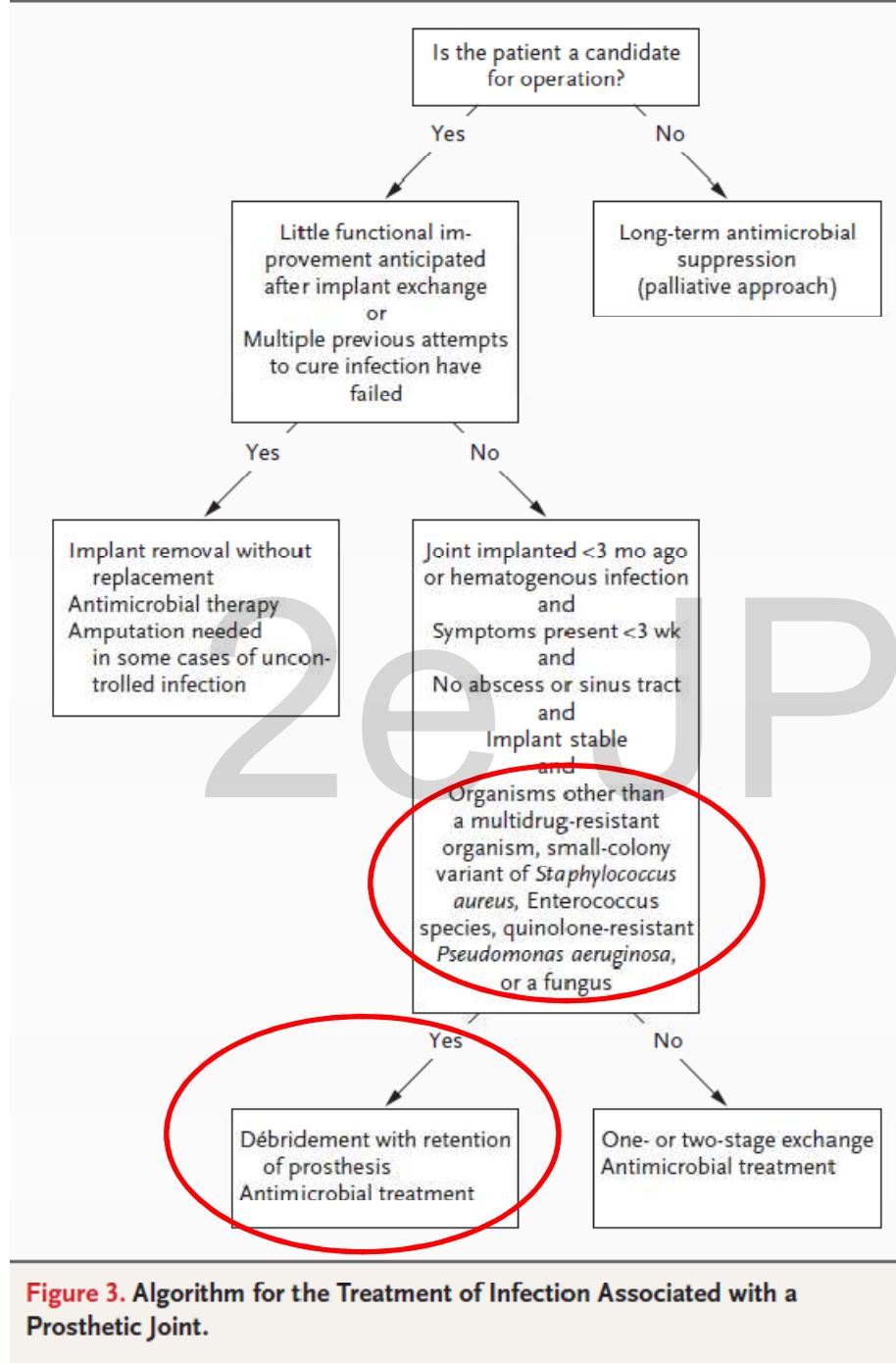
Direct Detection of *Staphylococcus* Osteoarticular Infections by Use of Xpert MRSA/SA SSTI Real-Time PCR[†]

Anne Dubouix-Bourandy,^{1,*} Aymard de Ladouceur,² Valerie Pietri,¹ Nazim Mehdi,² David Benzaquen,² Régis Guinand,² and Jean-Marc Gandois¹

Department of Clinical Laboratory¹ and Orthopaedics and Traumatology Department,² Clinique de L'Union, Boulevard de Ratalens, 31240 St. Jean, France

Received 16 February 2011/Returned for modification 29 April 2011/Accepted 23 September 2011

We evaluated the Xpert MRSA/SA SSTI real-time PCR assay (Cepheid, Sunnyvale, CA) directly on perioperative bone and joint samples. The sensitivity and specificity for detection of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA), methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), and methicillin-resistant coagulase-negative *Staphylococcus* were, respectively, 100% and 98.3%, 100% and 100%, and 100% and 95.3%. The median total test turnaround time was 72 min for PCR versus 79 h for culture. Using these rapid results, appropriate antibiotic treatment could be rapidly initiated.



- If the microorganism is susceptible to antibiotics (rifampin ++), prosthesis retention or one-stage exchange can be considered
- For 1/2 cases, the pathogen is not identified before the intervention, leading to “overuse” of two-stage exchange procedures