

PROTOCOLE D'ANTIBIOTHERAPIE

HEBERGEMENT SEPTIQUE CLINIQUE D'ORTHOPEDIE-TRAUMATOLOGIE CHRU LILLE

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- définition
- b- arthrite aiguë
- c- ostéomyélite aiguë
- d- infection post-opératoire
- e- panaris, phlegmon des gaines, morsure animale avec délabrement tissulaire
- f- implantation d'un matériel chez les patients ayant un historique infectieux

3) antibiothérapie documentée

- a- arthrite aiguë
- b- ostéomyélite aiguë
- c- infection sur matériel
 - ⌘ staphylocoque
 - ⌘ streptocoque
 - ⌘ entérocoque
 - ⌘ bacille à Gram négatif (hors *Pseudomonas* sp.)
 - ⌘ *Pseudomonas* sp.

4) durée du traitement antibiotique

5) place et modalités de l'intervention chirurgicale

date de dernière mise à jour : 18 01 2012

document rédigé par : Dr Eric SENNEVILLE (infectiologue)

relecture par : Dr Hervé DEZEQUE, Dr Bernadette ROSELE (anesthésistes, 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 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 écouvillons, culture de drains (excepté dans la surveillance en cas de chirurgie septique). 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 obturé est préférable à un simple écouvillon pour faciliter la survie des bactéries.

✕ Les prélèvements au bloc opératoire doivent :

- être multiples (entre 3 et 5 le plus souvent)

- concerner des sites différents (liquide articulaire, synoviale, os, muscle, pseudo-membranes ...) mais être « centrés » sur les zones les plus suspectes lors de la révision.
- 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 apte à isoler les anaérobies amis 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.
- réalisés chez tous les patients pour qui il existe soit 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
- 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.

-

⌘ L'utilisation des milieux de Rosenow doit être réservée aux :

- infections chroniques
- infections sur matériel

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 (par opposition aux cultures sur boîtes dont l'aspect des colonies est repérable).

⌘ L'utilisation des prélèvements sur écouvillon doit être proscrite sauf exception, sur avis médical

⌘ 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 que les prélèvements à visée bactériologique sont 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).

Chez le patient porteur d'une valvulopathie, il n'y a pas d'indication à réaliser une antibioprophylaxie 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.

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 sp.* 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.**

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 ne sont pas adaptées dans la plupart des cas).

2) Antibiothérapie probabiliste

a- indications

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 deux 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 sévère ($T^{\circ} >38^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$, FC $>90/\text{mn}$, FR $>20/\text{mn}$ ou $\text{PaCO}_2 <32$ torr, GB $>12.000/\text{mm}^3$ ou $< 4000/\text{mm}^3$ TA $<90/\text{mm Hg}$ ou baisse d'au moins 40mm Hg, oligo-anurie, encéphalopathie aiguë, hypoxie, thrombopénie/coagulopathie), voire choc septique
- 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.

b- antibiothérapies à large spectre

■ 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 matériel
 - couverture anti-Gram positif : vancomycine ou téicoplanine ou linézolide¹ ou daptomycine¹
 - **+** 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
- avec matériel
 - idem sans matériel **mais** compte-tenu de l'augmentation de la prévalence des staphylocoques à coagulase négative résistants au linézolide et à la téicoplanine, les deux antibiotiques pour la couverture des cocci à Gram positif à privilégier sont la daptomycine et la vancomycine.

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 ; le but est d'obtenir des [] sériques entre 25 et 35 mg/L en continu à contrôler à 48h)
- téicoplanine : dose de charge 10-12 mg/kg pendant 2-3 jours ; dosage en creux (5 mn avant la perfusion de la 6^{ème} dose). Le but est d'obtenir des [] sériques ≥ 30 mg/L (dosage FPIA), à contrôler à la vallée de la 4^{ème} 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)
- autres antibiotiques : voir tableau en annexe

¹: sans autorisation de mise sur le marché (AMM) dans ces indications

NB : ✕ 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.

✕ la prévalence des souches de staphylocoques à coagulase négative intermédiaires ou résistantes à la téicoplanine augmente. En probabiliste et en l'absence de contre-indication, il faut privilégier l'utilisation de la vancomycine en première intention. Cependant, il faut tenir compte de la veino-toxicité et de la néphro-toxicité de la vancomycine et du fait que les taux sériques obtenus avec la vancomycine semblent plus difficilement atteints qu'avec la téicoplanine à forte dose.

Dans certains cas, le recours à la vancomycine ou à la téicoplanine n'est pas souhaitable. La daptomycine a l'avantage d'être active sur les SASM et les SARM avec une activité bactéricide proche de celle des bêta-lactamines et de rester 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. 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.

c- autres indications

■ arthrite aiguë communautaire (bactériémie à SAMS)

- . oxacilline* (100-150 mg/kg/j en 3 PIV + gentamicine (3-5 mg/kg/j en 1 ou 2 PIV)
- . si allergie vraie aux β -lactamines : vancomycine (500 mg en 30' puis 30 mg/kg/j en sap) continue avec [] sérique > 25 mg/l) + 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).

- . 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).
- . durée totale de traitement : 3-4 semaines
- * : la formulation orale de l'oxacilline n'est plus disponible

■ 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 (10 mg/kg/12h) + lévofloxacine (750 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

L'antibiothérapie repose pour les panaris et les phlegmons des gaines sur les bêta-lactamines anti-staphylococciques (oxacilline, 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). 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

idem 2) b-

b- ostéomyélite aiguë

idem 2) c)

c- infection sur matériel

1) staphylocoque (doré ou à coagulase négative)

Dans la mesure du possible (respect des contre-indications habituelles), il semble préférable d'utiliser la rifampicine qui est l'antibiotique le plus performant dans les modèles animaux (pratiquement seule source de renseignements actuellement fiable et disponible dans ce domaine). 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) pour limiter le risque de sélection d'un mutant résistant naturellement présent dans la population bactérienne initiale. 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^{ème} 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).

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 $\leq 1\text{g} / 60\text{ mn}$.

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'association rifampicine-téicoplanine 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).

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-triméthoprime/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 10mg/kg/12h
- [vancomycine ou téicoplanine] + rifampicine
- si sepsis sévère, amoxicilline ou glycopeptide + gentamicine 3-5 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 sp.*, 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 sp* : 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 : 10 mg/kg/12h 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 fluconazole.

Durée du traitement antibiotique

La tendance est actuellement de réduire les durées de traitement à 6 à 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 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.

Place et modalités de l'intervention chirurgicale

- 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.
- Dans la stratégie en 1 temps, la durée de l'antibiothérapie avant la dépose-repose peut être de 6 à 12 semaines, en complétant après le geste pour obtenir les durées selon les indications plus haut en fonction de la localisation.
- Contre-indications du remplacement prothétique en un temps :
 - ⌘ immunodépression
 - ⌘ 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
- L'utilisation d'un ciment aux antibiotiques et d'une antibiothérapie post-opératoire adaptée aux germes impliqués est recommandée.

STRATEGIE EN DEUX 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 6 semaines environ avant la repose et poursuivie pour compléter la durée programmée de traitement antibiotique. 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^{ème} temps, de même si les prélèvements isolent les mêmes pathogènes que ceux isolés durant ou avant le 1^{er} 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 semaines 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.

La durée du traitement antibiotique après la repose ne dépassera pas 2 semaines

- sauf si la durée avant la repose était inférieure à 4 semaines (durée totale de l'ordre de 6 semaines 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.

- La tendance actuelle va vers la diminution des indications de la repose en 2 temps

Indications du remplacement du matériel infecté

Le dogme = ablation du matériel (seule solution efficace pour être actif sur le slime « organisé »).

Les résultats de la littérature font envisager le maintien du matériel infecté en place sous certaines conditions :

- matériel stable
- délai post-opératoire court (≤ 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 G3G-fluoroquinolones en cas d'infections à bacille à Gram négatif

Les résultats des stratégies thérapeutiques avec ablation du matériel infecté sont cependant, de façon globale, meilleurs que ceux des stratégies qui conservent le matériel infecté en place.

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

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 téicoplanine 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. Dosage de la téicoplanine (en creux),
tous

les quinze jours. Dosage du céfépime en pic et en creux (X 2), durant les
3 à 4 premières semaines de traitement.

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

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

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®, ...)	po iv	100 mg/kg/j en 3 prises 100 mg/kg/j en 3 prises	allergie, phlébite au point d'injection, hépatite cytolytique
céfalexine (Céporixine®,...)	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, h�patites, réaction solaire
l�vofloxacin (Tavanic®)	iv, po	750 mg /j en 1 prise	tendinopathies, confusion, h�patites, réaction solaire, cortico�des
ciprofloxacin (Ciflox®)	iv po	200-400 mg /8-12h 500 mg /8h, 0.75g-1g/12h	tendinopathies, confusion, h�patites, réaction solaire, cortico�des
rifampicine (Rifadine®)	iv, po	10 mg/kg/12h (� jeun, po)	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
t�coplanine*	iv, im,	10-12 mg/kg/12h pendant 4 �	allergie (réaction croisée avec la

(Targocid®)	sc	5 j puis 1/j selon dosages [] > 25 mg/ L en creux	vancomycine exceptionnelle)
vancomycine* (Vancocine®)	iv	500 mg en SAP sur 30 mn 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 IR, IH, poids	Toxicité hématologique, céphalées, candidoses, interactions médicamenteuses
Daptomycine (Cubicin®)	iv ou ivl	10-12mg/kg en 1 prise sérum salé	Rhabdomyolyse, élévation de la créatinine, pneumopathie � PNE