

41^e

RÉUNION INTERDISCIPLINAIRE DE
CHIMIOTHÉRAPIE ANTI-INFECTIEUSE

LUNDI 13 & MARDI 14
DÉCEMBRE 2021

Palais des Congrès
Paris

www.ricai.fr



R I C A I

Session interactive Infections du Pied Diabétique

Mise au point sur le diagnostic bactériologique et la prise en charge des ostéites du Pied diabétique

Principes du traitement antibiotique : choix et durée

E. Senneville

Service Universitaire des Maladies Infectieuses et du Voyageur
CH Gustave Dron, Tourcoing; CRIOAC Lille-Tourcoing
Faculté de Médecine Henri Warembourg Lille
EA 2694

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

Liens d'intérêts potentiels E. Senneville

- Support congrès
- Orateur congrès
- Investigateur

- AdvanzPharma
- Bayer
- Cepheid
- Diaxonhit
- Menarini
- MSD
- Novartis-Pharma
- Pfizer
- Sanofi-Aventis
- Shionogi

Ostéites du pied diabétique



© RICAI 2021 Tous droits réservés.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

Antibiothérapie des OPDs



Antibiothérapie



Chirurgie

Homme 68 ans, DT2, pas d'artérite des membres inférieurs

- ⌘ suspicion d'ostéite du pied diabétique :
 - plaie chronique (14 semaines malgré soins et décharge de la plaie), contact osseux positif
 - radiographie standard : ostéo-arthrite destructrice métatarso-phalangienne hallux droit
 - infection de la plaie PEDIS 3(0): (présence de pus, érythème > 2cm, chaleur locale, apyrétique)
- ⌘ décision d'une amputation trans-métatarsienne de M2

Question 1

- Concernant l'antibiothérapie post-opératoire, quelle(s) est(sont) proposition(s) exacte(s)?
 - A. Devra être parentérale en raison de l'atteinte osseuse
 - B. Est une urgence en raison de l'atteinte osseuse
 - C. N'est pas obligatoire
 - D. Le traitement de première intention doit comprendre des antibiotiques à bonne diffusion osseuse

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.



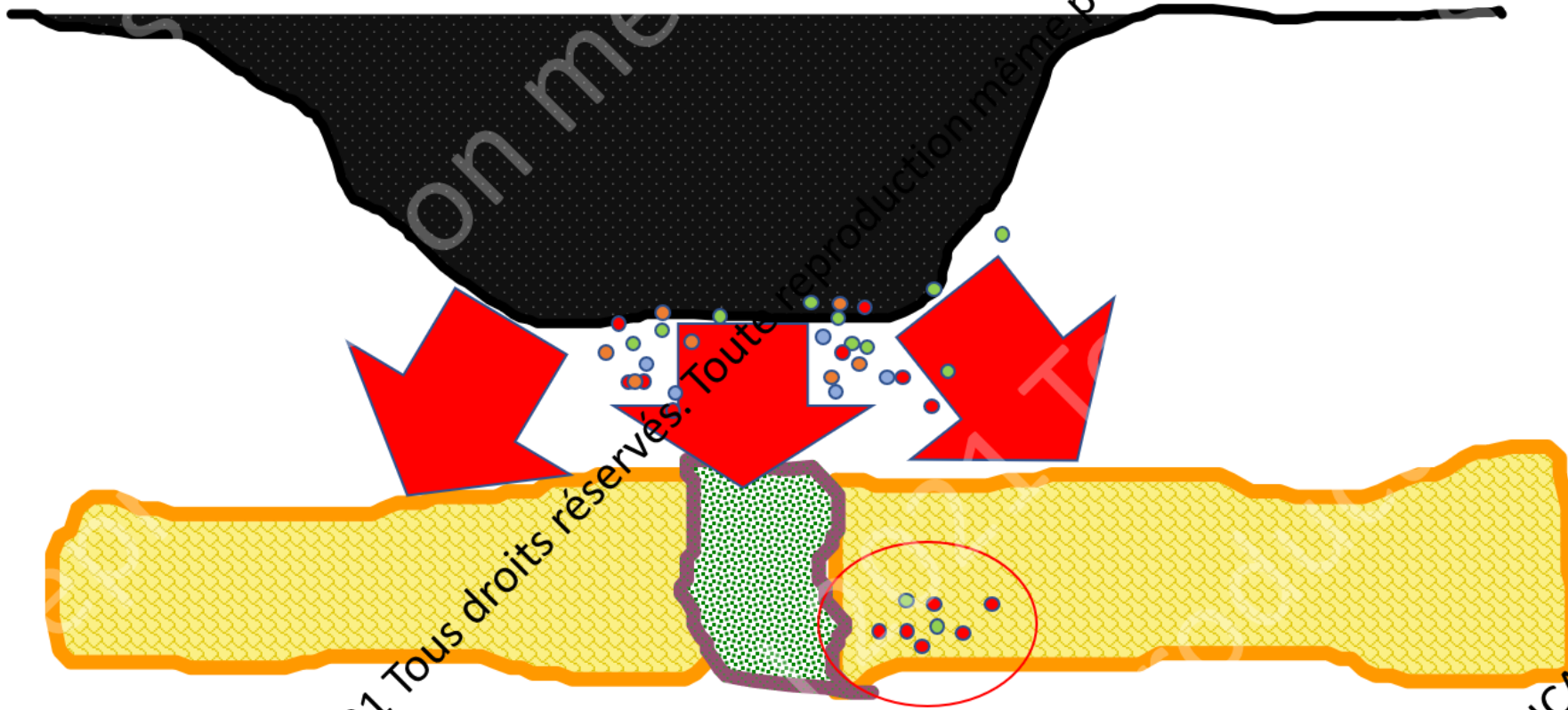
Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

Question 2

- Concernant cette amputation, quelle(s) est(sont) la(es) proposition(s) exacte(s)?
 - A. Il faut faire une biopsie de la marge osseuse pour étude histologique
 - B. La culture positive de la marge osseuse est un facteur de mauvais pronostic
 - C. La durée de l'antibiothérapie dans ce cas est d'au moins 6 semaines
 - D. La rifampicine est un choix logique en cas d'infection à staphylocoque sensible

Ostéite (ostéo-arthrite) du pied diabétique

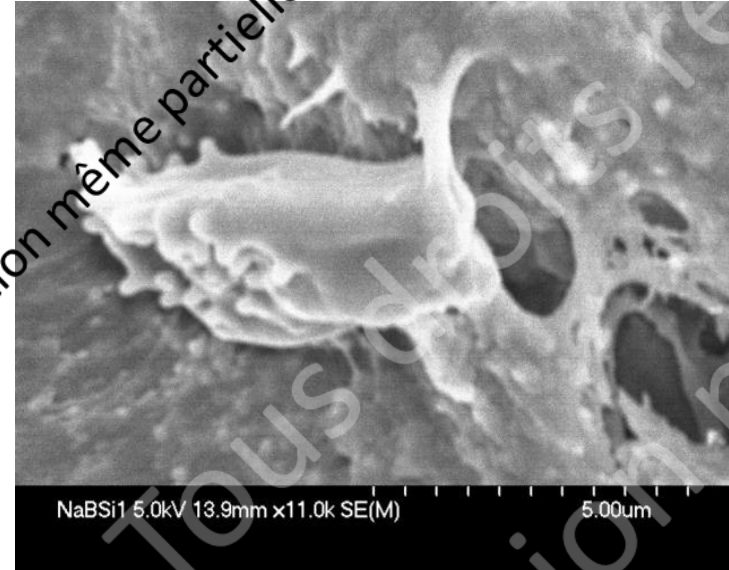


© RICAI 2021 Tous droits réservés.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

Ostéites du pied diabétique

- Bactéries présentes dans le tissu osseux et en position intracellulaire (ostéoblastes-ostéocytes)
- Métabolisme bactérien réduit
 - en intra-cellulaire
 - ***dans le biofilm***
 - Matrice glycoprotéique
 - Immunodépression locale
 - Particularités locales (pH, PpO_2 , concentration protéique, ...)



Baudoux F *et al.* Diabetes & Metabolism 2012 : **75%** des BO

Johani K *et al.* Clin Microbiol Infect 2019 : **80%** des BO

Spécificités du traitement : part chirurgicale et choix des antibiotiques

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

| Caractéristiques | OPD + résection osseuse |
|------------------------------|-------------------------|
| Charge bactérienne | + |
| Croissance bactérienne | +++ |
| Biofilm | +/- |
| Efficacité des antibiotiques | +++ |

Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

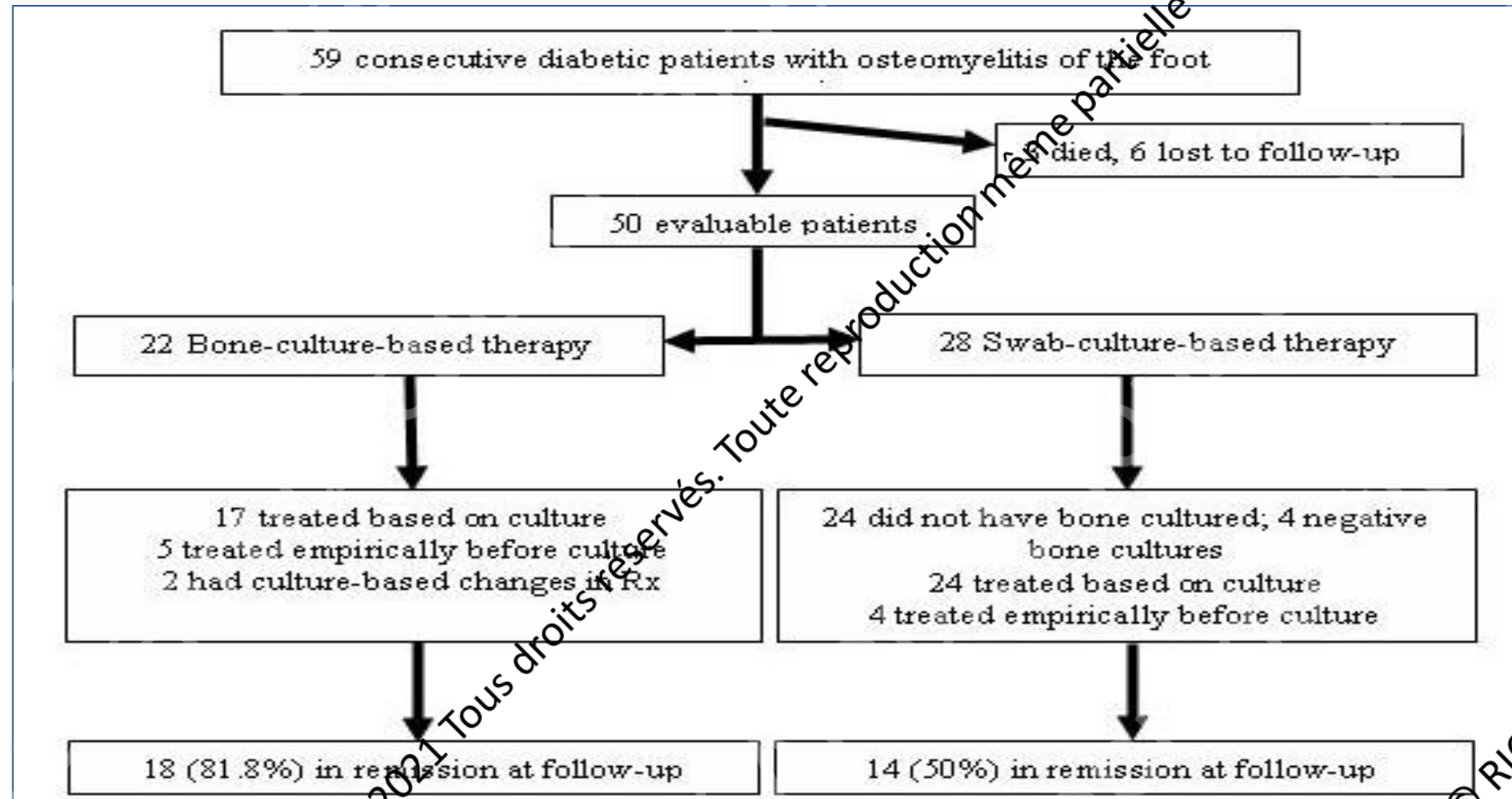
© RICAI 2021 Tous droits réservés.

Antibiothérapie des ostéites chroniques

Table 1 Antibiotic treatment of chronic implant-free osteomyelitis (concomitant to surgery if no surgical removal *in toto*; personal suggestions)

| Parenteral treatment | | | | Oral treatment | | |
|--|--|-----------------------------|-----------|---|--|-----------------------|
| | Antibiotic | Alternatives | Duration | Antibiotic | Alternatives | Duration ^p |
| Methicillin-resistant staphylococci | Vancomycin ^a | Teicoplanin ^c | 0–2 weeks | Fusidic acid ^g + rifampin ^b | Ciprofloxacin + rifampin ^b | 6–12 weeks |
| | | Daptomycin ⁿ | 0–2 weeks | | Levofloxacin + rifampin ^b | 6–12 weeks |
| | | Tigecycline ^d | 0–2 weeks | | Doxycyclin ^k + rifampin ^b | 6–12 weeks |
| | | Linezolid ^e | 0–2 weeks | | Minocyclin ^l + rifampin ^b | 6–12 weeks |
| | | Ceftobripointe ^f | 0–2 weeks | | Cotrimoxazole ^m + rifampin ^b | 6–12 weeks |
| Methicillin-sensitive staphylococci and other Gram-positives | Cephalosporins of 1st or 2nd generation, | Vancomycin ^a | 0–2 weeks | Clindamycine ^p | Ciprofloxacin + rifampin ^b | 6–12 weeks |
| | | Daptomycin ⁿ | 0–2 weeks | | Levofloxacin (+ rifampin ^b) | 6–12 weeks |
| | | Penicillins | 0–2 weeks | | Cotrimoxazole ^m + rifampin ^b | 6–12 weeks |
| Gram-negatives | Ceftriaxon | Ceftriaxone | 0–2 weeks | Metronidazole ^q | Ciprofloxacin ^h | 6–12 weeks |
| | | Ceftazidime | 0–2 weeks | | Levofloxacin ⁱ | 6–12 weeks |
| | | Cefepime | 0–2 weeks | | | |
| | | Carbapenems | 0–2 weeks | | | |
| Anaerobes | Amoxicillin-clavulanate | | | | Clindamycine ^p | 6–12 weeks |

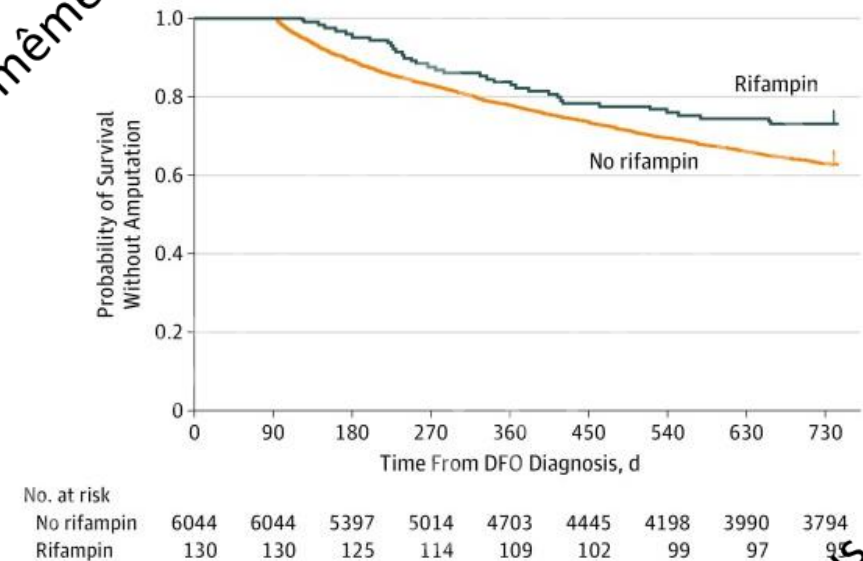
Atb « de l'os » et biopsie osseuse : impact sur l'évolution de l'OPD



P=0.02

Effet bénéfique de la Rifampicine en cas d'OPD?

- Étude rétrospective multicentrique US
- Objectifs primaires : mortalité et amputation dans les 2 ans suivant le diagnostic d'OPD
- 130 patients avec RIF versus 6044 sans RIF
- Résultats : événements 26,9% RIF vs. 37,2% non RIF ($P = 0,03$)
- Patients RIF :
 - Plus jeune (âge moyen 62,2 vs. 64,9 ans)
 - Moins de comorbidités (Charlson moyen 3,5 vs. 4)
 - Plus de consultations d'infectiologue (48,5% vs. 32,4%)
 - Plus de *S. aureus* (42,3% vs. 29,0%)
- OR 0,65; 95% CI, 0,43-0,96 ($P = 0,04$)



STUDY PROTOCOL

Open Access



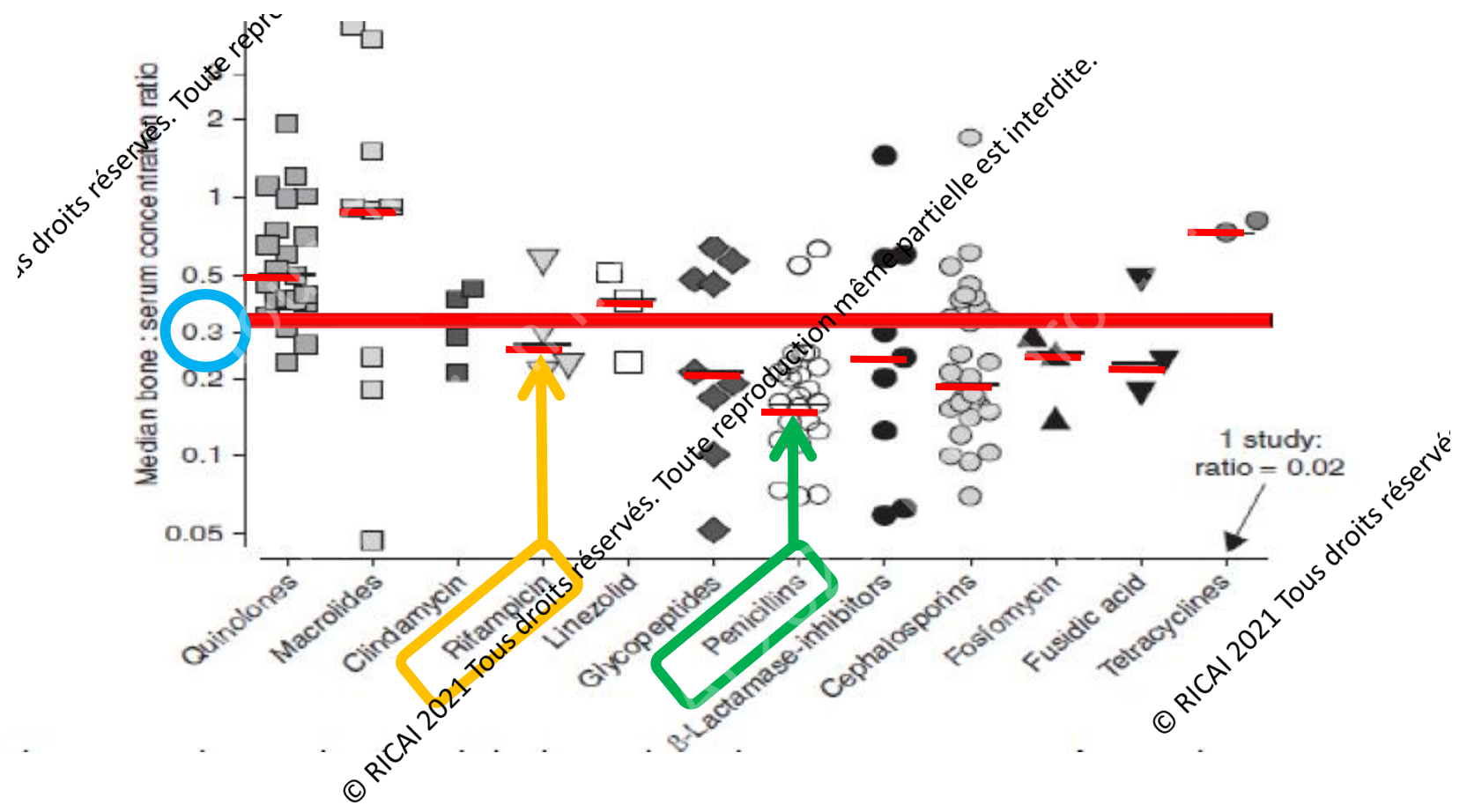
A multicenter randomized placebo controlled trial of rifampin to reduce pedal amputations for osteomyelitis in veterans with diabetes (VA INTREPID)

Randomisation de 880 patients sur 3 ans
30 sites investigateurs, USA
Rifampicine versus Riboflavine PO

Antibiotiques pour le traitement des OPDs : essais thérapeutiques randomisés

- Pénicillines; céphalosporines; carbapénèmes; métronidazole (in combinaisons avec d'autres antibiotiques; clindamycine; linézolide; daptomycine; fluoroquinolones; vancomycine
- Tigecycline : pas en première ligne

Ratio de concentration os/sérum des principaux antibiotiques



Traitement médical des OPDs

| References | N° of patients | Antibiotic therapy | Duration of treatment (weeks) | Remission (%) | Follow-up (months) |
|-------------------|----------------|--------------------|-------------------------------|---------------|--------------------|
| Bamberger (1987) | 51 | Miscellaneous | ≥ 10 | 22 (52) | 19±2 |
| Nix (1987) | 24 | Ciprofloxacin | 18±18 | 7 (29) | ≤12 |
| Peterson (1989) | 29 | Ciprofloxacin | 2 | 19 (66) | 12 |
| Venkatesan (1997) | 22 | Miscellaneous | 12 | 17 (77) | 27 |

11 études

424 patients

Rémission : 29-77% (9 / 11 > 60%)

| | | | | | |
|------------------------|----------------------------------|---|-------------|-----------|--------------------|
| Lazaro-Martinez (2014) | 24 | 23/50 pts) Miscellaneous | 12 | 18 (75) | 3 (after healing) |
| Tone (2015) | 40 | (Rifampin combinations in 26/40 pts) | 6 versus 12 | 26 (66) | ≥ 12 after the EOT |
| Zeun (2016) | 85 (including 29 amputations) | Miscellaneous (mostly BL, cipro and metronidazole) | 10 | 54 (63.5) | ≥ 12 after the EOT |

Antibiothérapie orale des IOAs

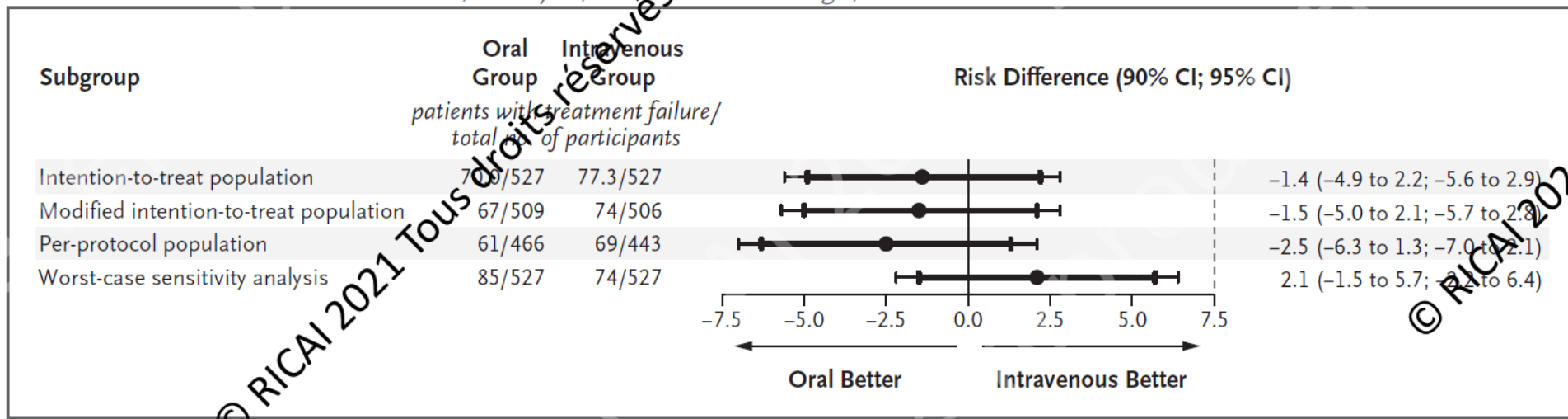
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

2019

Oral versus Intravenous Antibiotics for Bone and Joint Infection

H.-K. Li, I. Rombach, R. Zambellas, A.S. Walker, M.A. McNally, B.L. Atkins, B.A. Lipsky, H.C. Hughes, D. Bose, M. Kümin, Scarborough, P.C. Matthews, A.J. Brent, J. Lomas, R. Gundle, M. Rogers, A. Taylor, B. Angus, I. Byren, A.R. Berendt, S. Warren, F.E. Fitzgerald, D.J.F. Mack, S. Hopkins, J. Folb, H.E. Reynolds, E. Moore, J. Marshall, N. Jenkins, C.E. Moran, A.F. Woodhouse, S. Stafford, R.A. Seaton, C. Vallance, C. Hemsley, K. Bisnauthsing, J.A.T. Sandoe, I. Aggarwal, S.C. Ellis, D.J. Bunn, R.J. Sutherland, G. Barlow, C. Cooper, C. Geue, N. McMeekin, A.H. Briggs, P. Jendi, E. Khatamzas, T. Wangrangsimakul, T.H.N. Wong, L.K. Barrett, A. Alvand, C.F. Old, J. Bostock, J. Paul, G. Cooke, G.E. Thwaites, P. Bejon, and M. Scarborough, for the OVIVA Trial Collaborators*




Antibiothérapie orale des IPOAs

Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

J Antimicrob Chemother
doi:10.1093/jac/dkab271

Fully oral targeted antibiotic therapy for Gram-positive cocci-related periprosthetic joint infections: a real life before and after study

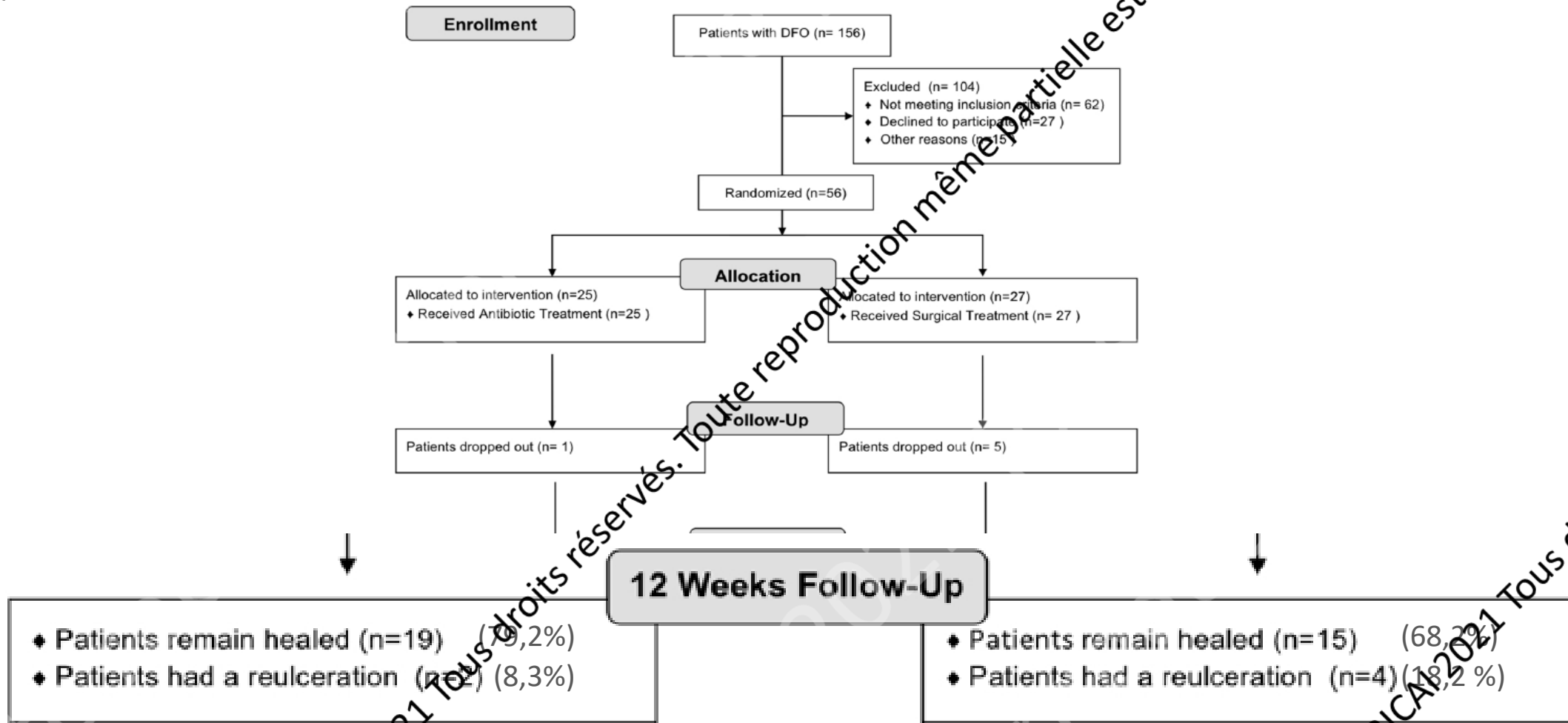
Alexandre Coehlo¹, Olivier Robineau ^{1,2,3,4}, Marie Titeca⁴, Nicolas Blondiaux⁴, Hervé Dezeque⁴, Pierre Patoz¹, Caroline Loiez⁴, Sophie Putman⁴, Eric Beltrami⁴, Henri Migaud^{2,3,4} and Eric Senneville^{1,2,3,4*}

Methods: A 2 year before and after monocentric study that aimed to compare two antibiotic strategies. Empirical intravenous postoperative antibiotic treatment was followed by 7 to 10 days of intravenous targeted therapy ('before' group) or by full orally targeted antibiotic treatment ('after' group). The primary outcome was a treatment failure during follow-up.

Results: A total of 93 patients were analysed, 43 and 50 in the before and the after groups, respectively. Both groups were comparable in terms of surgical procedures, comorbidities, microbiological documentation and infection site. Antibiotics prescribed to our patients had high oral bioavailability and bone diffusion with rifampicin/fluoroquinolone combinations being the most frequent antibiotic regimens. Both hospital stay and intravenous antibiotic treatment mean durations were shorter in the before group than in the after group [15.0 versus 11.0 days; ($P < 0.01$) and 13.0 versus 7.0 days; ($P < 0.001$, respectively)]. The remission rate assessed after at least a year of follow-up was comparable in the before and the after groups (hazard ratio 0.70; 95% CI 0.30–1.58).

Conclusions: Full oral targeted antibiotic therapy using a drug regimen with high oral bioavailability and good bone diffusion is an option for the treatment of patients with GPC-related PJIs.

Approches médicale (sans biopsie) versus chirurgicale de l'OPD



Tolérance à l'antibiothérapie (OPD)

- Étude rétrospective US (1); 143 patients porteurs d'une OPD (/biopsie osseuse)
 - Insuffisance rénale aiguë chez 33% des patients (Pip-Tazo + Vanco chez 3/4 des patients)
- Étude randomisée France (2); 40 patients 6 vs. 12 semaines OPD/ biopsie osseuse
 - Effets secondaires digestifs (rifampicine chez 2/3 des patients): 33%

| Antibiotic-related adverse events | 6 weeks <i>n</i> = 20 | 12 weeks <i>n</i> = 20 |
|-----------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| Nausea | 1 (5) | 2 (10) |
| Vomiting | 1 (5) | 2 (10) |
| Diarrhea | 0 | 2 (10) |
| Hepatic cytolysis/cholestasis | 1 (5) | 3 (15) |
| Total | 3 (15) | 9 (45) ^a |

Data are number of patients (%). ^a*P* = 0.04.

1) Van Asten S *et al.* Diabetes Res Clin Pract 2018; 2) Tone A *et al.* Diabetes Care 2015

IWGDF recommandations 2019

Infections osseuses

23. a) Traiter une ostéomyélite du pied diabétique par antibiothérapie sur une **durée maximale de 6 semaines**. Si l'infection ne s'améliore pas cliniquement au cours des 2 à 4 premières semaines, réévaluer la nécessité de prélever un échantillon d'os pour mise en culture, d'entreprendre une résection chirurgicale ou de sélectionner une autre antibiothérapie. (Forte ; Modérée)
- b) Traiter une ostéomyélite du pied diabétique par antibiothérapie **pendant quelques jours** seulement en l'absence d'infection des tissus mous et si la totalité de l'os infecté a été reséquée. (Faible ; Faible)
24. Pour les cas d'ostéomyélite du pied diabétique qui exigent initialement un traitement par voie parentérale, envisager de passer à une **antibiothérapie orale ayant une biodisponibilité élevée après 5 à 7 jours environ**, si les pathogènes potentiels ou avérés sont sensibles à un agent oral disponible et si le patient ne présente pas d'affection clinique empêchant un traitement oral. (Faible ; Modérée)
25. b) Si un ou plusieurs pathogènes sont isolés dans un échantillon recueilli en conditions aseptiques au cours de l'acte chirurgical, ou si l'examen histologique met en évidence une ostéomyélite, administrer une antibiothérapie adaptée de **6 semaines au plus**. (Forte ; Modérée)

Après résection chirurgicale de l'os infecté

- Culture (ou histologie) d'une biopsie faite sur la tranche de section osseuse associée à un échec plus élevé
 - 44 % par rapport à 15 %
Kowalski TJ *et al.* J Foot Ankle Surg 2011
- Étude retrospective de 27 cas avec culture de marge osseuse :
 - 11/27 (41%) cultures positives
 - Échec si marge osseuse positive = 9/11 (81,8%)
 - Échec si marge osseuse négative = 4/16 (25%) ($p = 0,0063$)
Atway S *et al.* Foot Ankle Surg 2012

IPD traitée par amputation

Étude rétrospective de 482 épisodes (239 QPD); suivi médian de 2,1 ans

- Revascularisation associée à l'amputation dans 37% des cas
- Durée médiane de l'antibiothérapie = 7 jours (IQR 1-16)
- Dans 25% des cas : arrêt de l'antibiothérapie immédiatement après l'amputation
- Echec dans 17% des cas
- Paramètres associés à l'échec ; Analyse multivariée:
 - durée de l'antibiothérapie (HR=1.0, IC à 95% 0,99-1,01)
 - arrêt immédiat après amputation (HR = 0,9, IC 95% 0,5-1,5)

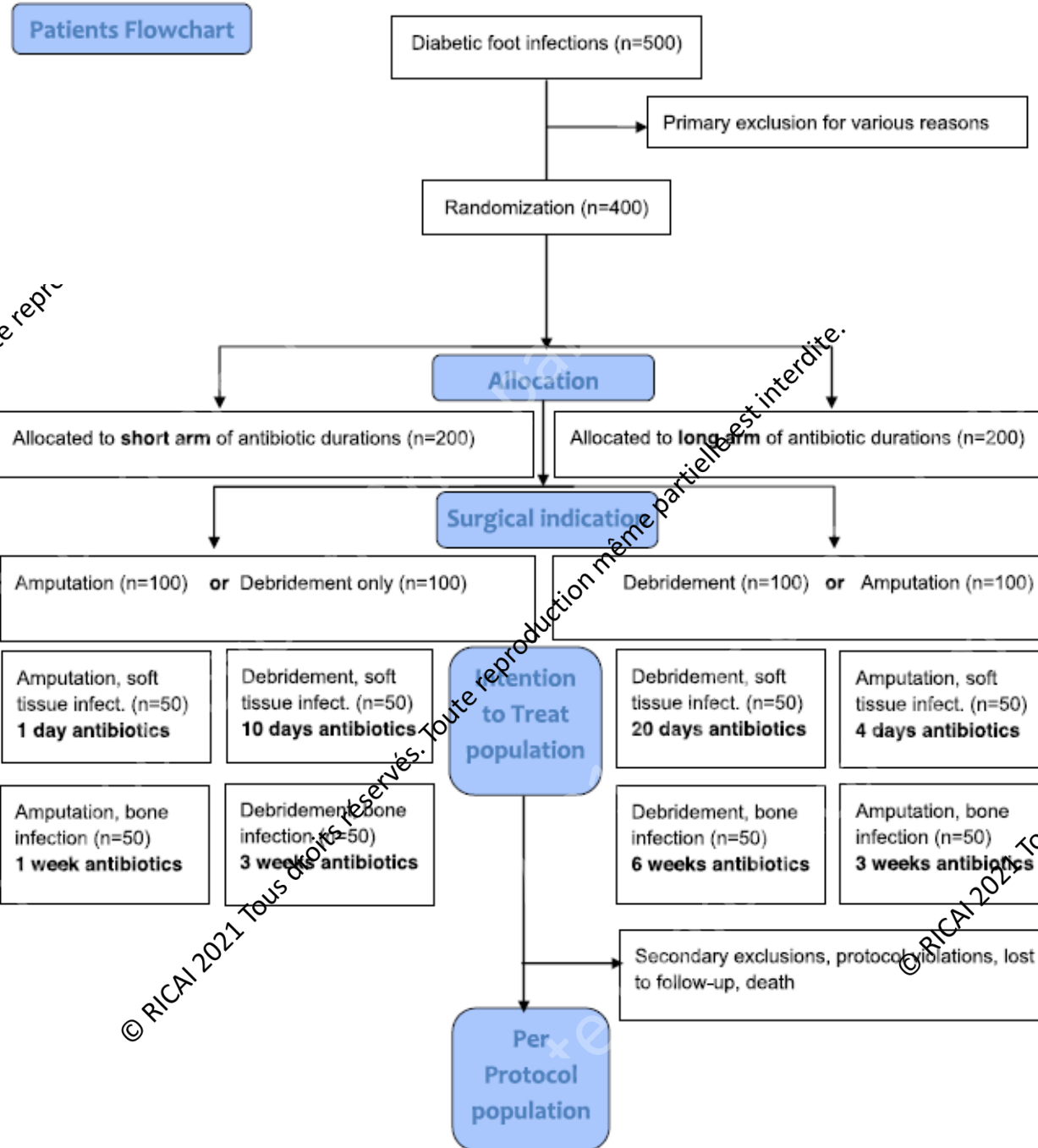
IPD traitée par amputation

Etude rétrospective de 120 cas

- Amputation suivie d'une antibiothérapie IV (n=72)
- Amputation suivie d'une antibiothérapie PO (n=20)
- Amputation sans antibiothérapie post-opératoire (n=28)
 - Durée totale \approx identique dans les 3 groupes (IV = $9,97 \pm 5,85$ jours, PO = $8,83 \pm 7,37$ jours et sans antibiothérapie = $9,33 \pm 5,91$; $p = 0,73$)
 - Durée d'hospitalisation : PO = $3,43 \pm 2,56$ versus IV = $7,34 \pm 5,95$
 - Taux de réadmission comparable dans les 3 groupes

STUDY PR

Optimizing
of diabetic
random



Open Access



Tous droits réservés. Toute repr

© RICAI 2021 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

Étude Chronos 1



linski,³
iel,⁴
⁶
anneville¹

| Groupe | Echec | Succès | Total |
|--------|----------|----------|-----------|
| 6 | 8 (40%) | 12 (60%) | 20 (100%) |
| 12 | 6 (30%) | 14 (70%) | 20 (100%) |
| Total | 14 (35%) | 26 (65%) | 40 (100%) |

Chi2 = 0,4396
P = 0,507

© RICAI 2021 Tous droits réservés.

© RICAI 2021 Tous droits réservés.



CHRONOS₂

Etude prospective randomisée multicentrique contrôlée comparant deux durées de traitement antibiotique (3 semaines versus 6 semaines) de l'ostéite du pied diabétique traitée médicalement

Promoteur : Centre hospitalier de Tourcoing

Méthodologie : Dr Olivier ROBINEAU, CH Tourcoing, SUMIV, EA2694 université de Lille

Investigateur coordinateur : Pr Eric SENNEVILLE, CH Tourcoing, SUMIV, EA2694 université de Lille

esenneville@ch-tourcoing.fr
servmalinf@ch-tourcoing.fr

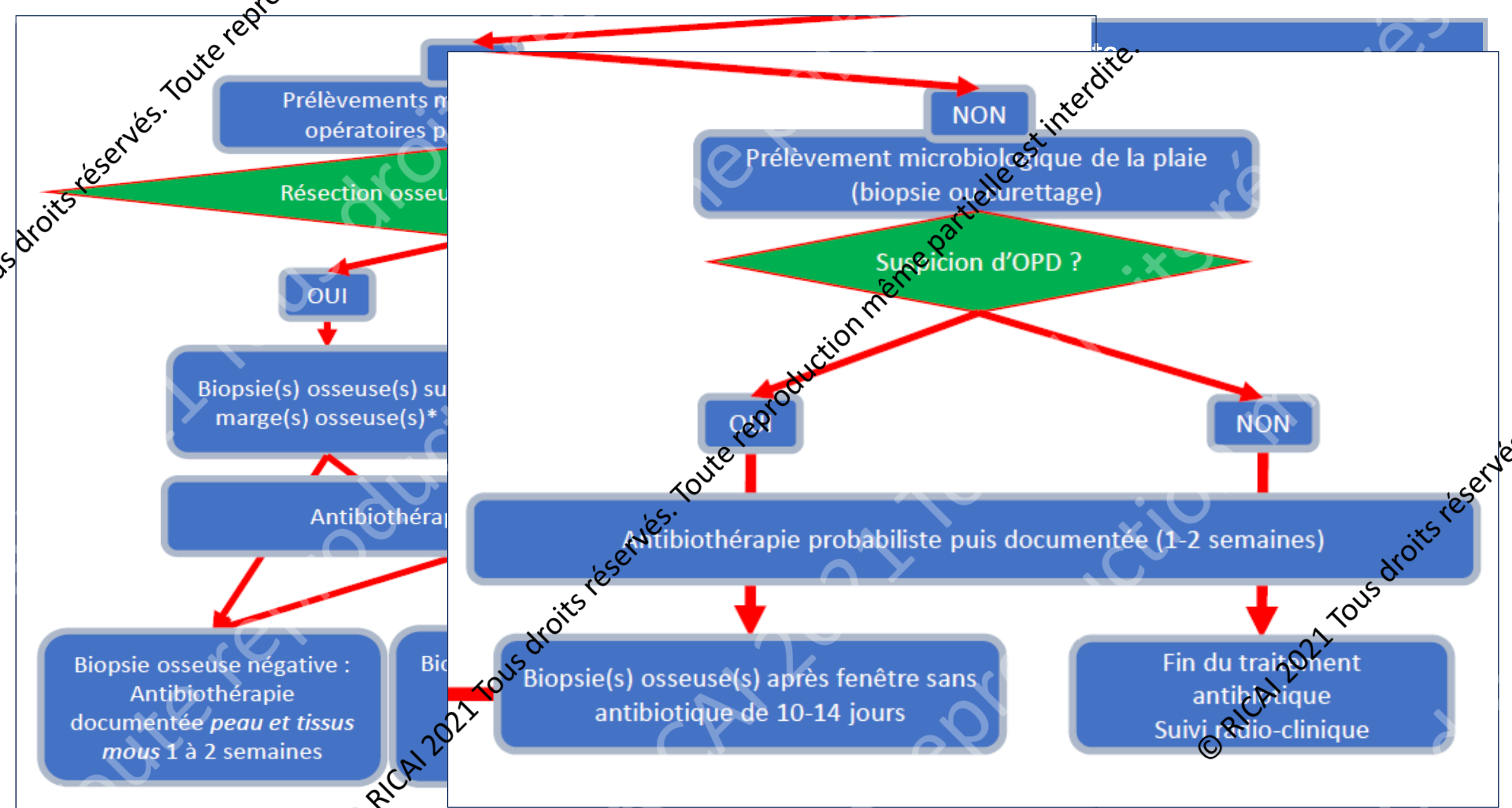
Administration et durée de l'antibiothérapie des OPDs

| Type d'infection | Administration | Durée |
|--|----------------------|--------------|
| Post-amputation | Oral/ Parentéral | 2-5 jours |
| Résection osseuse avec infection tissus cutanés résiduelle | Oral/ Parentéral | 1-2 semaines |
| Résection osseuse avec tissu osseux infecté résiduel (y compris biopsie de marge osseuse positive) | Parentéral puis oral | 3 semaines |
| Traitement médical exclusif ou persistance de tissu osseux infecté nécrotique | Parentéral puis oral | 6 semaines |

* Tone A *et al.* Diabetes Care 2015

** Gariani K *et al.* Clin Infect Dis 2021

B Lipsky *et al.* IDSA guidelines Clin Infect Dis 2012; IWGDF 2015, 2019 recommandations



* En fin de procédure; changement d'ustensile pour le prélèvement

Conclusions

- Tendence très nette à la baisse de la durée de l'antibiothérapie
 - totale
 - part IV du traitement
- Voire disparition de certaines indications (reste à vérifier)
- Sortir de « l'opinion d'expert »
- Etudes randomisées encore et toujours