

6^{ème} congrès SOMIPEV

6-8 Avril 2018
Marrakech

Antibiothérapie des infections ostéoarticulaires communautaires

Emmanuel Grimprel

Sorbonne Université, France

CHU Armand-Trousseau, Paris, France

Principes de prise en charge des IOA communautaires de l'enfant = urgence médico-chirurgicale:

Impotence fonctionnelle aiguë chez un enfant fébrile
= Suspicion d'infection ostéo-articulaire



EN URGENCE

IMAGERIE

Indication chirurgicale ?

Lavage/drainage chirurgical sous AG des
arthrites septiques, des abcès sous périostés
et

Antibiothérapie précoce probabiliste IV

Après prélèvements bactériologiques

1. Privilégier la recherche initiale de l'agent infectieux :

- 1.1. Prélèvements :

- Réaliser une ponction avant antibiothérapie si le foyer est accessible : abcès sous-périosté, arthrite, abcès contigu des parties molles...
- Faire plusieurs hémocultures : au moins deux prélèvements consécutifs, en respectant les règles de bonne pratique (quantité de sang, milieu de culture...)
- Prélever les portes d'entrée présumées : plaies cutanées...

- 1.2. En cas d'identification,

- Demander une CMI pour les antibiotiques déterminés sensibles et retenus en option

TABLE 2. Pathogens isolated in the 83 children with proven osteoarticular infection

Bacteria	Septic arthritis N		Osteomyelitis or osteoarthritis N		Total N (%)
	<4 years	≥4 years	<4 years	≥4 years	
<i>Kingella kingae</i>	35	–	9	–	44 (53)
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	4	5	12	24 (29)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	4	–	2	–	6 (7)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0	1	1	1	3 (4)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2	–	–	–	2 (2)
<i>Neisseria meningitidis</i>	1	–	–	–	1 (1)
<i>Moraxella nonliquefaciens</i>	1	–	–	–	1 (1)
<i>Neisseria sp</i>	–	1	–	–	1 (1)
Probable <i>Escherichia coli</i> *	–	1	–	–	1 (1)
Total	46	7	17	13	83

*16S PCR does not allow accurate species identification among *Enterobacteriaceae*

197 IOA
Pathogène isolé
chez 83 enfants (42 %)
 Age < 4 ans (75,9 %)
 Age > 4 ans (24 %)

***Kingella kingae* 76,9 %**
des bactéries < 4 ans

***S. aureus* 76 %**
des bactéries > 4 ans

Bactéries retrouvées dans les IOA de l'enfant : variation selon l'âge

0-3 mois	Streptocoque de groupe B <i>Escherichia coli</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
6 mois – 5 ans	<i>Kingella kingae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Streptocoque de groupe A Pneumocoque <i>Haemophilus influenzae</i> capsulé b (quasiment disparu)
> 5 ans	<i>Staphylococcus aureus</i> Streptocoque de groupe A <i>Méningocoque</i> (rarement)

Avec les techniques classiques de culture microbiologique le diagnostic étiologique manque dans 50 à 80 % des cas

2. Traitement initial probabiliste de l'infection ostéo-articulaire non compliquée de l'enfant en l'absence de germe identifié au moment du diagnostic : situation la plus fréquente

- 2.1. Le traitement initial est intraveineux pour une durée de 3 à 7 jours (selon évolution)
- 2.2. Les cibles = SAMS, Kk, SGA et SP
- 2.3. les germes pivot (sensibilité) = **SAMS et Kk**

Germes pivot pour le choix des antibiotiques dans les IOA de l'enfant

- *Kingella kingae*
 - Les CMI sont dans l'ensemble, basses
 - Attention cependant à certaines familles d'antibiotiques ! (Clindamycine, Vancomycine, Cotrimoxazole, Fosfomycine ? Linezolid ?, Acide Fucidique ?)
- *Staphylococcus aureus*
 - Sauf pour quelques antibiotiques (genta, fosfo, quinolones) les CMI pour *S. aureus* sont plus élevées que celles du SGA → PK/PD
 - Critère majeur de choix : sensibilité à la Méthicilline
 - Sensibilité Clindamycine ≠ Méthicilline !

3. Les principes du choix empirique initial

Sensibilité	Amoxicilline 150 mg/kg/J en 3-4	Amoxiclav 150 mg/kg/J en 3-4	C1G et C2G 150 mg/kg/J en 3-4	Cloxacilline 200 mg/kg/J en 3-4
SAMS (>90%)	-	++	++	+++
Kingella kingae	++	++	++	∅
Streptocoque A	++	++	+	∅
Pneumocoque	++	++	+	∅

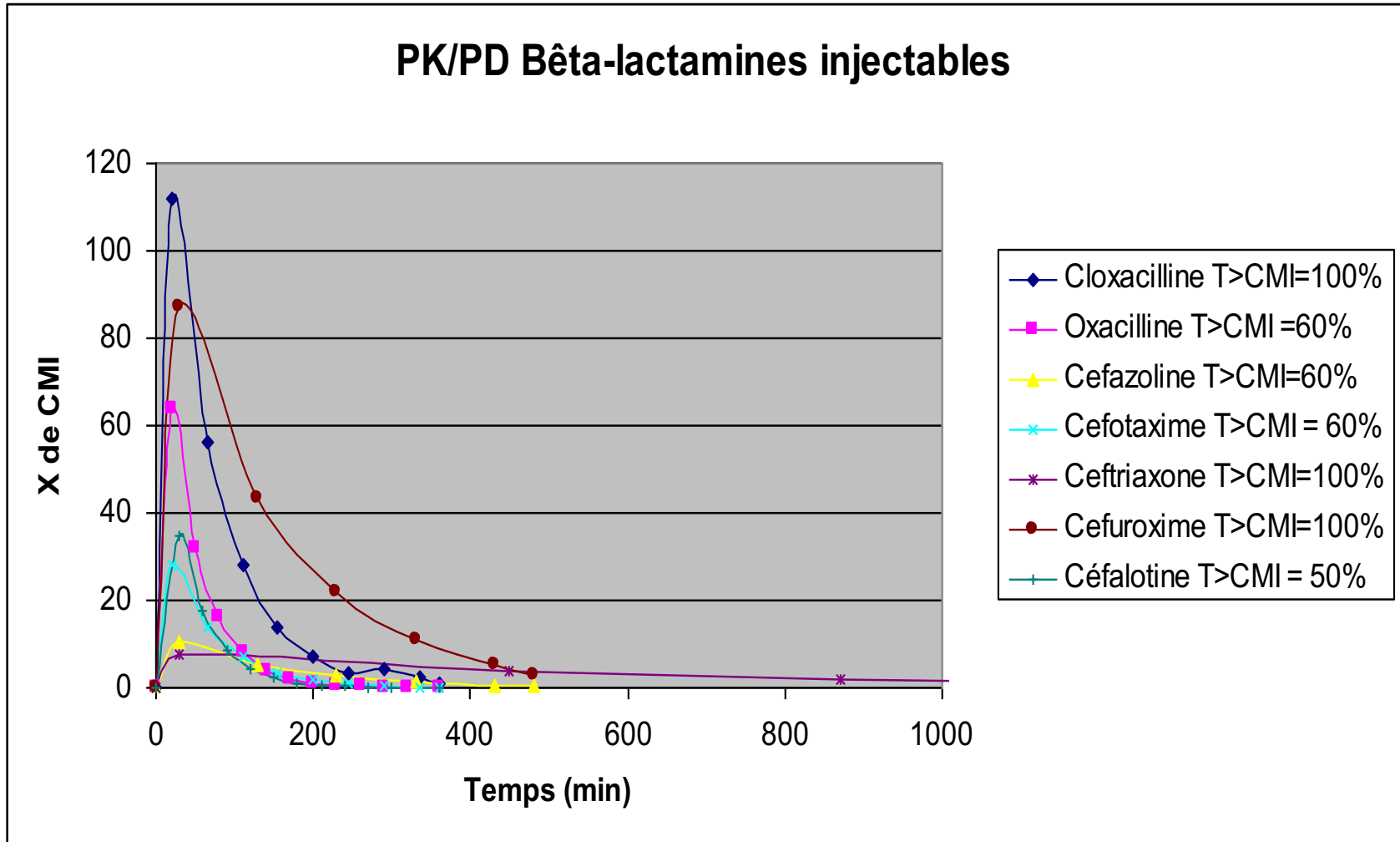
- C1G = Cefazoline ; C2G = Cefamandole, Cefuroxime : demander CMI
- Strepto A : Acide fusidique inactif
- Kingella kingae :
 - résistance naturelle à Clindamycine et Vancomycine
 - sensibilité suboptimale à la Cloxacilline

3. Les principes du choix empirique initial

Sensibilité	Amoxicilline 150 mg/kg/J en 3-4	Amoxiclav 150 mg/kg/J en 3-4	C1G et C2G 150 mg/kg/J en 3-4	Cloxacilline 200 mg/kg/J en 3-4
SAMS (>90%)	-	++	++	+++
Kingella kingae	++	++	++	∅
Streptocoque A	++	++	+	∅
Pneumocoque	++	++	+	∅

- C1G = Cefazoline ; C2G = Cefamandole, Cefuroxime : demander CMI
- Strepto A : Acide fusidique inactif
- Kingella kingae :
 - résistance naturelle à Clindamycine et Vancomycine
 - sensibilité suboptimale à la Cloxacilline

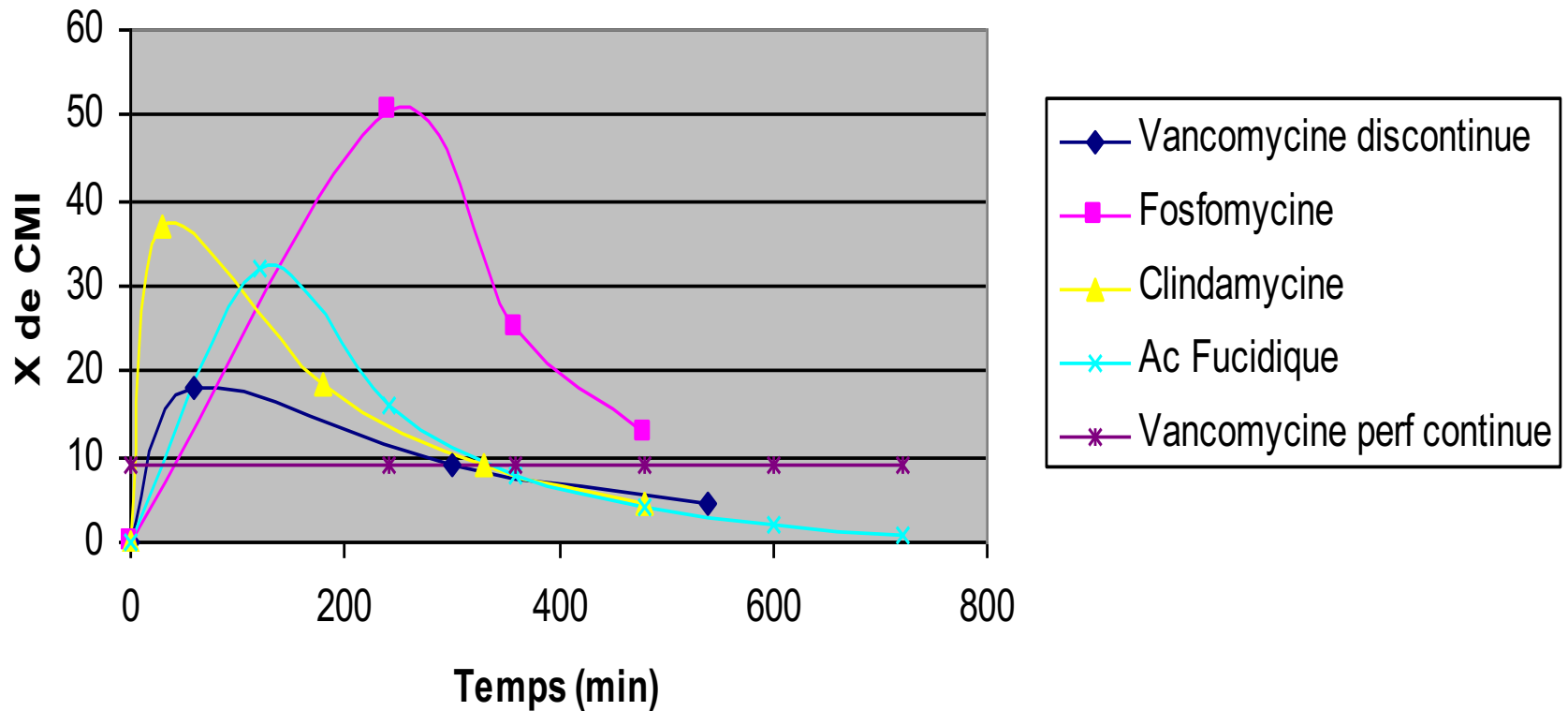
PK/PD dans les IOA de l'enfant



T > CMI = 100% pour toutes les molécules

PK/PD dans les IOA de l'enfant

PK/PD Antibiotiques injectables (non Bêta-lactamines)



3. Traitement initial des infections ostéo-articulaires de l'enfant sans germe identifié au moment du diagnostic :

- **Forme unifocale non compliquée** : cible : SA méti-S et Kingella kingae, Strepto A et Pneumocoque
 - Amoxiclav 150 mg/kg/J en 3-4 IV
 - Alternative : Cefamandole 150 mg/kg/j en 3-4 IVL, ou Cefuroxime 150 mg/kg/j en 3-4 IVL
- **Forme sévère septique et multifocale**
 - Association Cefamandole 150 mg/kg/j en 3-4 IVL + Vancomycine 60 mg/kg/J en 4 IVL (60 min) + Rifampicine 20 mg/kg/J en 2 IVL (60 min)
 - LVP probable => ajouter AB antitoxinique = Clindamycine 40 mg/kg/j en 3 IVL

4. Traitement initial des infections ostéo-articulaires non compliquées de l'enfant avec germe identifié au moment du diagnostic :

- 4.1. SA méti-S :

- Cloxacilline 200 mg/kg/J en 3-4 IV
- Alternative (allergie) : Clindamycine IV (possible si Erythro S et pas de résistance inductible à la Clinda) 40 mg/kg/j en 3 IVL

- 4.2. SA méti-R :

- Vancomycine 60 mg/kg/J en 4 IVL (60 min) + Rifampicine 20 mg/kg/J en 2 IVL (60 min)
- SARM Erythro S : Clindamycine 40 mg/kg/j en 3 IVL
- SARM Erythro R : selon antibiogramme (Cotrimoxazole, Levofloxacin, Acide Fusidique, en association avec Rifampicine)

4. Traitement initial des infections ostéo-articulaires non compliquées de l'enfant avec germe identifié au moment du diagnostic :

- 4.3. *Kingella kingae*

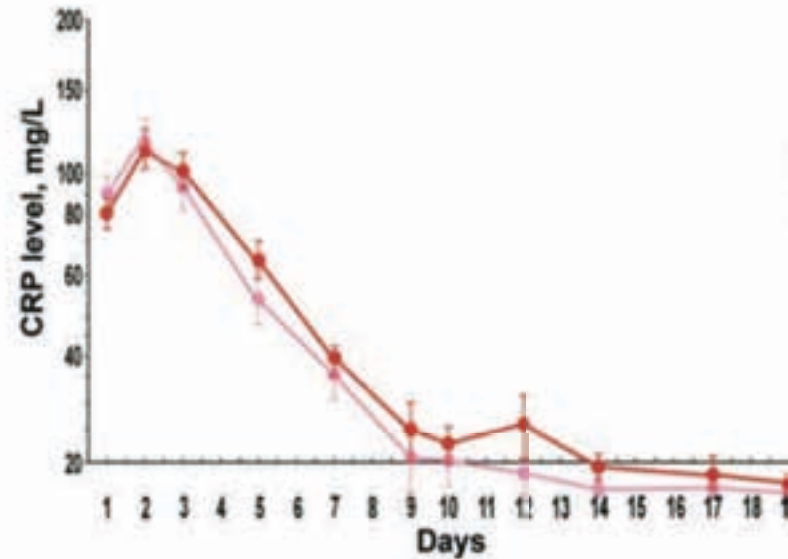
- Amoxicilline 150 mg/kg/J en 3 IV
- les C1 et C2G actives pour les infections à SA méti-S sont actives sur Kk : 150 mg/kg/J en 3-4 IV

- 4.4. Pneumocoque et Streptocoque A

- Amoxicilline IV à la dose de 150 mg/kg/j suivi d'un relais oral à la même dose

5. Monitoring clinique et biologique

- Fièvre
- Douleur
- Mobilité
- Inflammation



Marqueurs inflammatoires et infection ostéo-articulaire

- Aide au diagnostic et guide le suivi thérapeutique
 - Augmentation des globules blancs ni sensible ni spécifique
 - VS > 20 mm/h sensible mais non spécifique
 - CRP > 20 mg/L: meilleur marqueur, le plus utilisé dans le diagnostic et le suivi thérapeutique
 - PCT > 0.5 ng/mL: spécifique mais moins sensible,
- MAIS, attention aux faux négatifs
- Les marqueurs sériques de l'inflammation ne remplacent pas l'examen soigneux du liquide articulaire en microscopie et la mise en culture

Intérêt de la CRP et de la VS dans le suivi thérapeutique

	Pic	Demi-vie	Normalisation
VS	3-5 jours	96-144 heures (fibrinogène)	3 semaines
CRP > 20 mg/L	2 jours	24-48 heures	1 semaine Unkila- Kallio 1994

Diminution rapide de la CRP sous traitement

- Persistance de valeurs élevées de la CRP à J3 ou J4: complication (Roine I, 1994)
- Intérêt prédictif: valeurs de CRP plus élevées dans les ostéomyélites compliquées d'arthrites que dans les ostéomyélites non compliquées (84 vs 65) (Unkila- Kallio 1994, Timsit 2004)

Normalisation CRP au cours des arthrites

Chir + 13.9 jours

Chir- 4.8 jours

Khachatourians, 2003

Intérêt de la CRP pour le diagnostic des complications des ostéomyélites aiguës

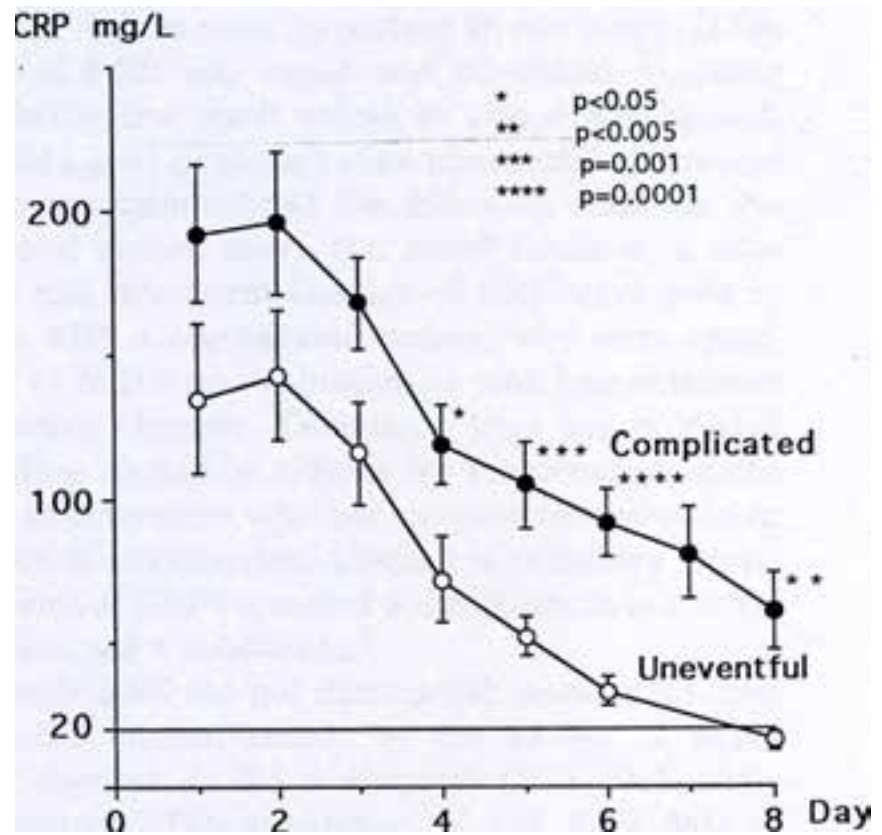
63 ostéomyélites aiguës

Normalisation de la CRP plus lente dans les ostéomyélites compliquées

Gravité :

Strepto A

SA LPV+



Roine I, 1994

IOA à *S. aureus* producteur de LPV (Leucocidine de Panton et Valentine)

Une entité particulière :

- Gravité initiale
 - Choc septique initial fréquent
 - Atteinte multifocale fréquente
 - Association à des abcès parties molles / abcès musculaires
 - Fièvre élevée, syndrome inflammatoire très marqué
- Gravité au cours de la prise en charge
 - Evolution lente
 - Persistance du caractère évolutif des lésions sous ATB
 - Reprises chirurgicales fréquentes

5. En cas d'échec clinique et/ou biologique au terme ou à distance du traitement initial intraveineux :

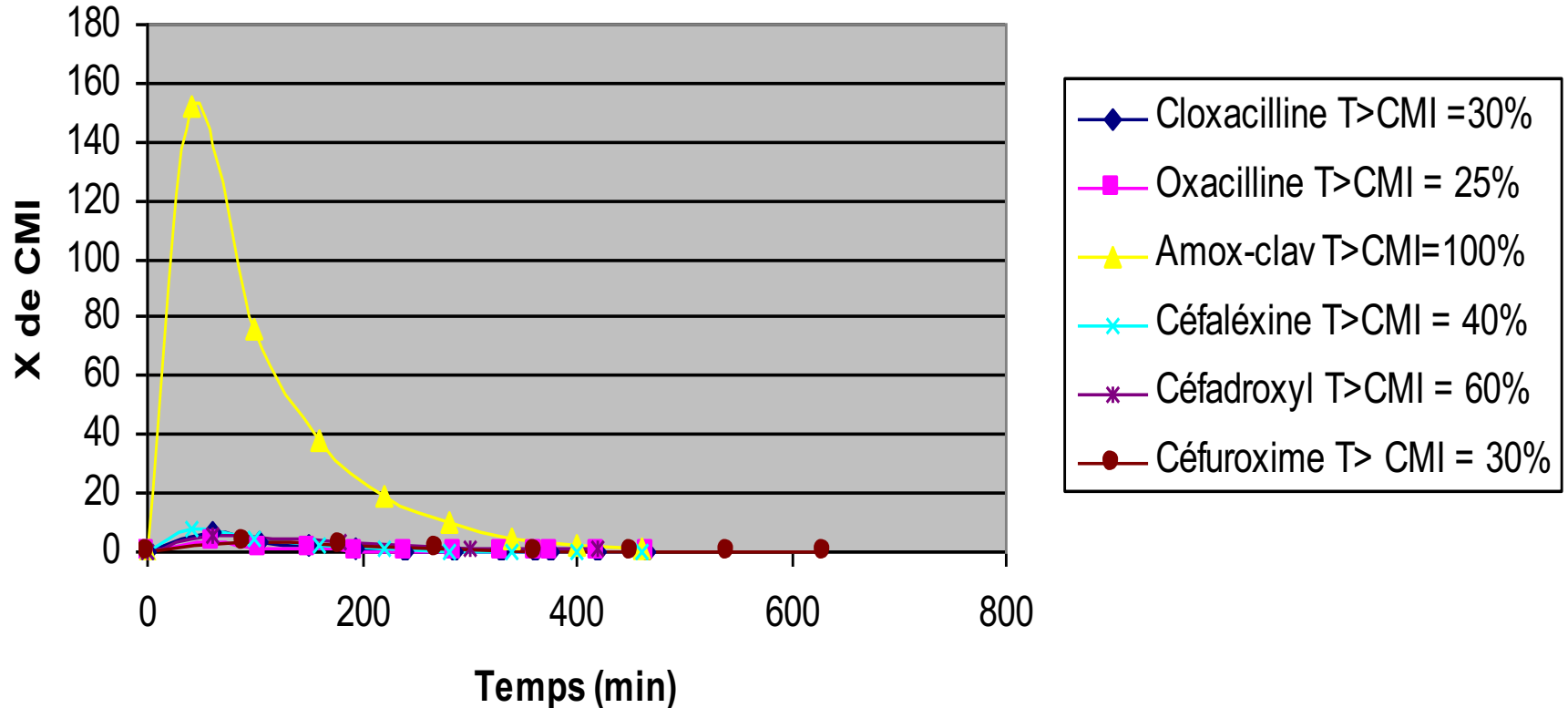
- 5.1. Vérifier si le traitement initial administré est optimal, sinon il ne s'agit pas d'un échec mais d'un traitement inadapté qui doit être recommencé
- 5.2. Rechercher par l'imagerie (TDM, IRM, Echographie) une collection sous périostée, intramédullaire, parties molles) et la drainer chirurgicalement
- 5.3. En cas d'échec d'un traitement initial bien conduit, reprendre ou poursuivre l'antibiothérapie intraveineuse en couvrant de principe le SA méti-R (cf. 2.2.2) et l'adapter secondairement selon l'identification bactérienne éventuelle
- 5.4. Poursuivre comme initialement le monitoring clinique et biologique

6. Traitement de relais oral

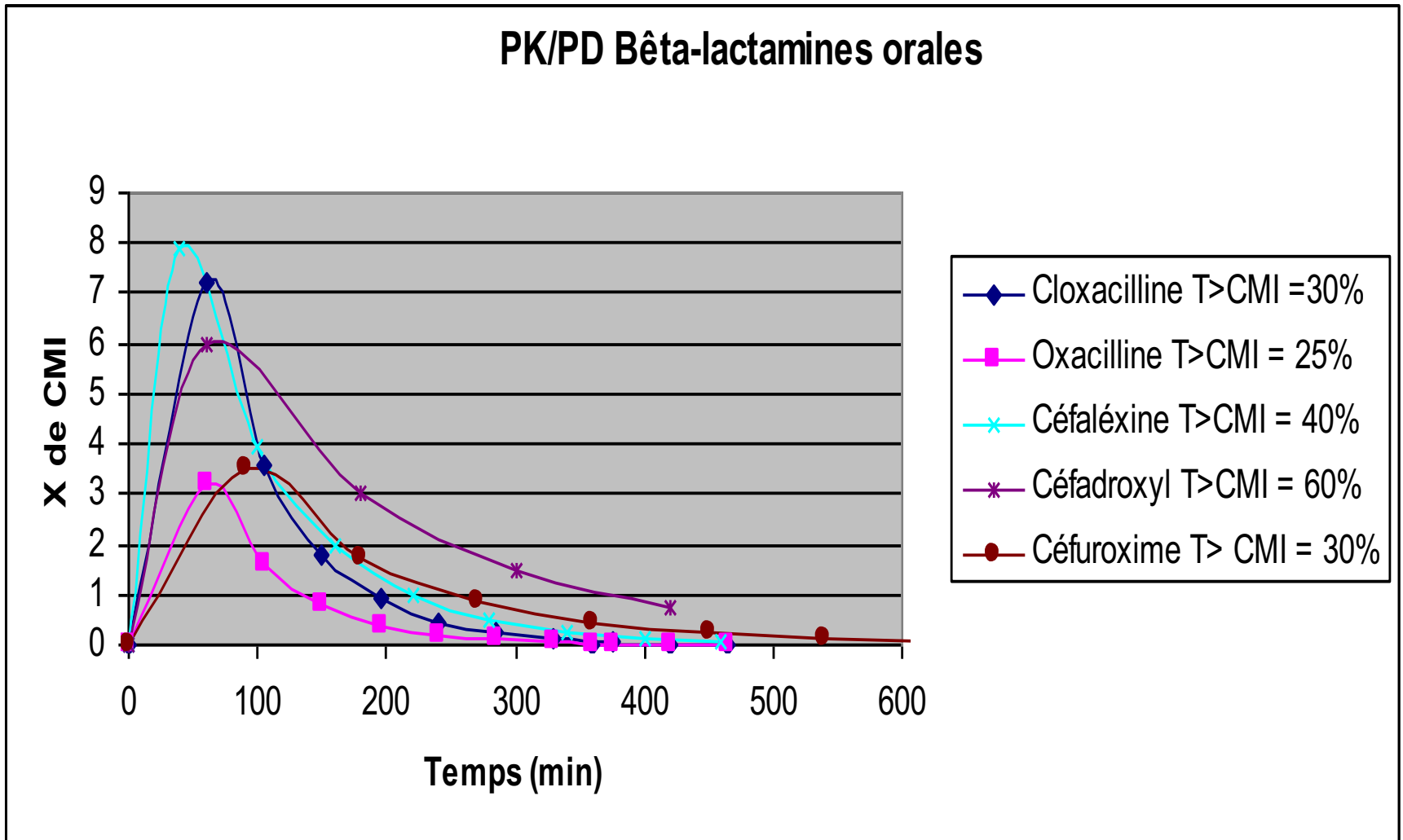
- 6.1. Envisageable au bout de 3 à 5 jours de traitement intraveineux sous réserve d'une forme initialement non compliquée avec évolution favorable
 - sur le plan clinique (disparition de la fièvre et des douleurs)
 - et biologique (diminution des paramètres inflammatoires : CRP)
- 6.2. Adapté au germe identifié ou à l'hypothèse initiale (succès thérapeutique)
 - Pas de germe et choix ciblant SAMS et Kk : Amoxiclav
 - SAMS : Amoxiclav
 - Kingella kingae, Strepto A, Pneumocoque : Amoxicilline
 - SARM => antibiogramme : Clindamycine (EryS), Cotrimoxazole, Acide Fusidique, Levofloxacin > Ciprofloxacine.
 - Rifampicine : jamais en monothérapie

PK/PD dans les IOA de l'enfant

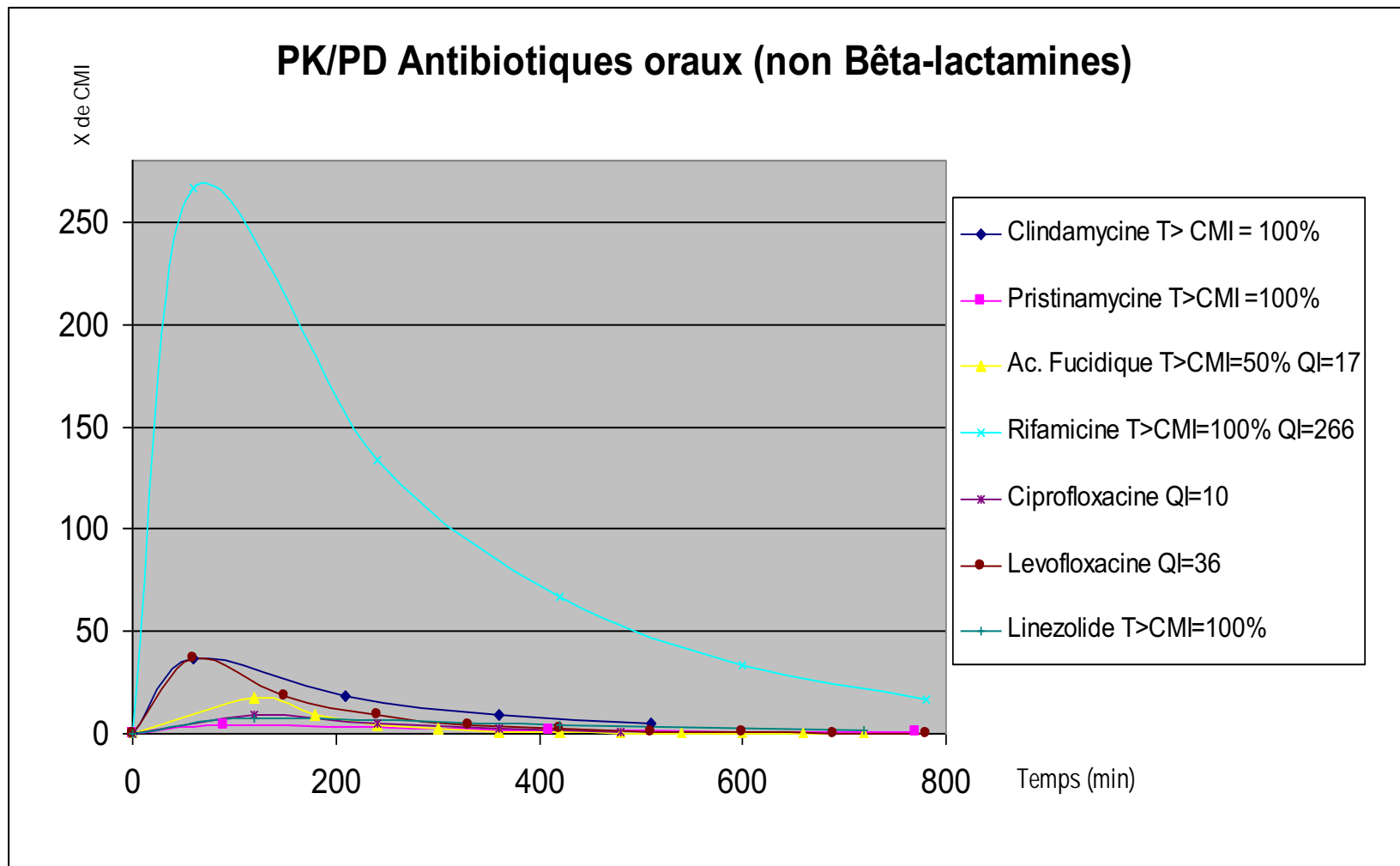
PK/PD Bêta-lactamines orales



PK/PD dans les IOA de l'enfant

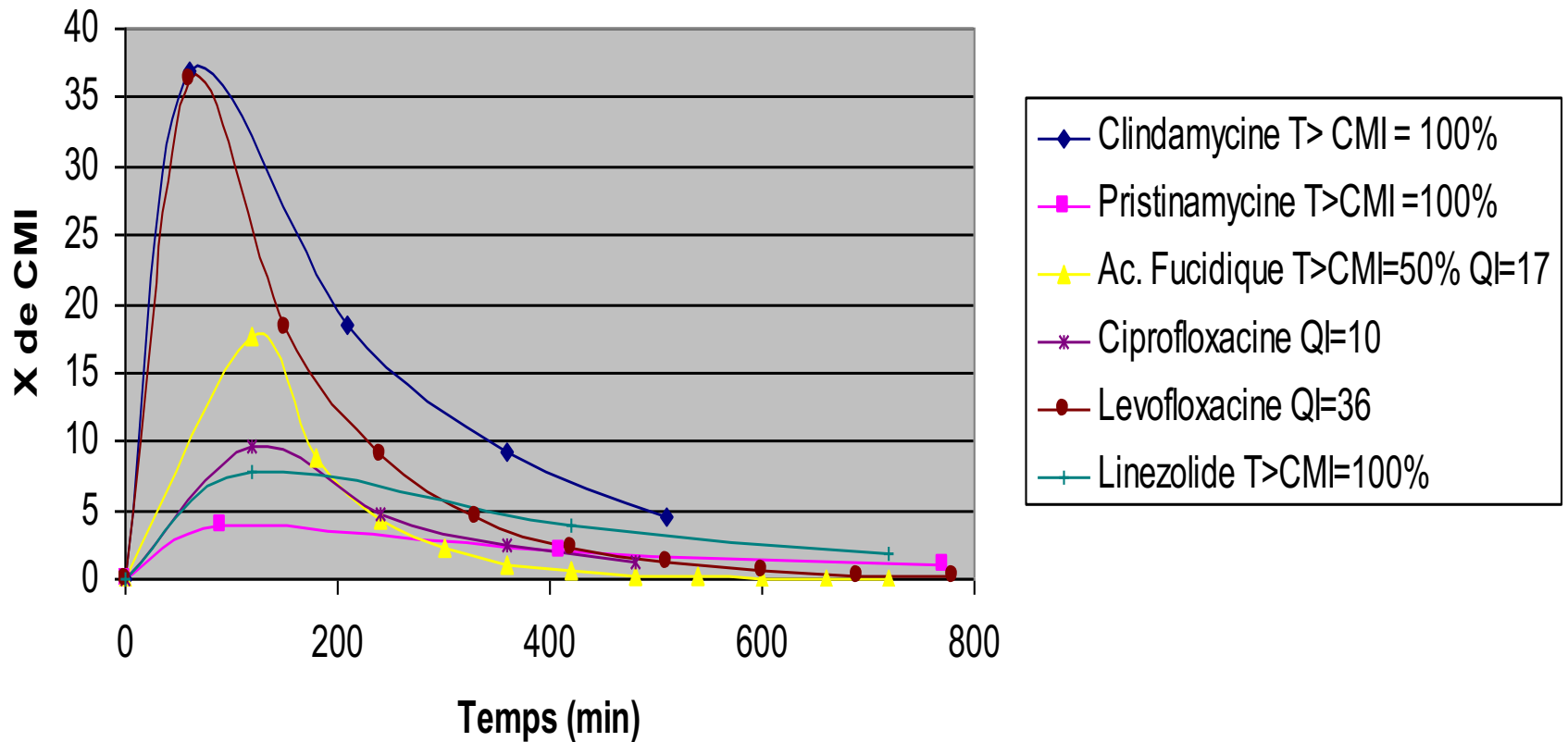


PK/PD dans les IOA de l'enfant



PK/PD dans les IOA de l'enfant

PK/PD Antibiotiques oraux (non Bêta-lactamines)



8. Durée totale de traitement

- Un traitement réduit semble aujourd'hui raisonnable
 - 10-15 jours pour les arthrites
 - 20 jours pour les ostéomyélites
- Mais : formes simples (PVL « éliminée »)
 - Atteinte unifocale lors du diagnostic
 - Absence de sepsis clinique
 - Bactériémiques ?

9. Place du traitement oral d'emblée ?

- Amoxiclav
 - Roul-Levy A, Looten V, Bachy M, et al. Oral ambulatory treatment of acute osteomyelitis in children: a case-control study. *Pediatr Emerg Care* 2016;32(3):154–6.