

Infections sur matériel étranger : prothèses articulaires

Frédéric-Antoine Dauchy, MD PhD

Maladies infectieuses et tropicales

Centre de référence infections ostéo-articulaires complexes

Hôpital Pellegrin - CHU Bordeaux

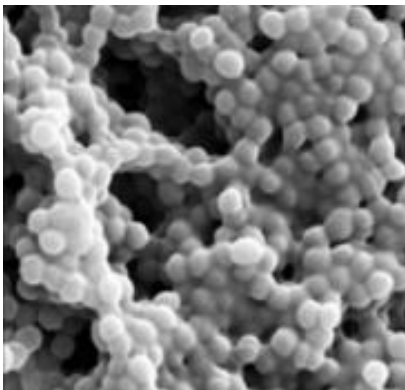
2021



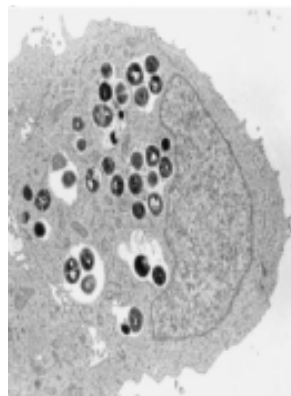
Introduction

Les infections ostéo-articulaires (IOA)

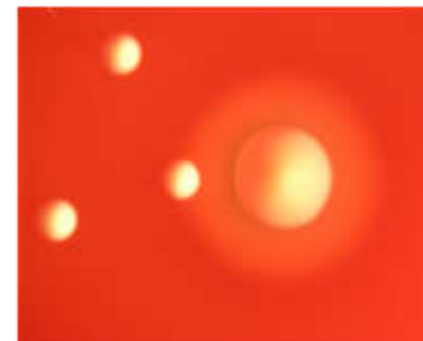
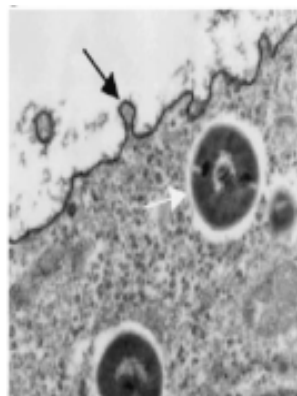
- **Prévalence 55 / 100 000 habt en France (2000-4000 IOA complexes / an)**
- Risque de chronicité et de persistance de l'infection
- Limites de l'efficacité des traitements
- Rechutes, conséquences fonctionnelles
- **Organisation en Centre de référence : Crioac**



Biofilm



Vie intracellulaire



Small colony variant

Infections sur matériel et microorganismes en cause

• Implants

- **Orthopedic** **Co-Neg Staph, S. aureus**, Streptococcal spp., Cutibacterium acnes, GNB
- Breast Staphylococci, E. coli, peptostreptococci, Clostridium perfringens
- Penile CoNS, S. aureus, enteric GNB, P. aeruginosa
- Cochlear S. aureus, P. aeruginosa, streptococci, Neisseria meningitidis
- Endotracheal tubes Enteric GNB, P. aeruginosa, streptococci, staphylococci

• Cardiac

- Prosthetic valve endocarditis Co-Neg Staph, S. aureus, Streptococcus spp., GNB
- Coronary stent S. aureus, CoNS, P. aeruginosa, Candida spp.
- Ventricular assist devices CoNS, S. aureus, Candida spp., P. aeruginosa

• Catheter-related infections

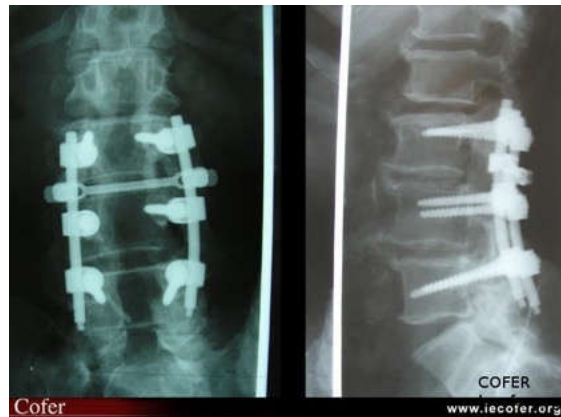
- Central venous CoNeg Staph, S. aureus, enterococci, Candida spp.
- Peritoneal dialysis S. aureus, P. aeruginosa, other GNB, Candida spp.
- Urinary tract P. aeruginosa, Enterococcus faecalis, E. coli, Proteus mirabilis
- Ventricular shunt Staphylococci, streptococci, Corynebacterium spp., GNB

Taux d'infections post-opératoires selon le matériel

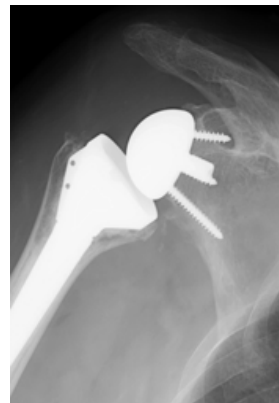
1-2%



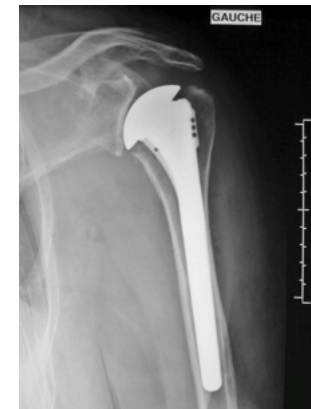
2-3%



2-10%



3-4%



1%

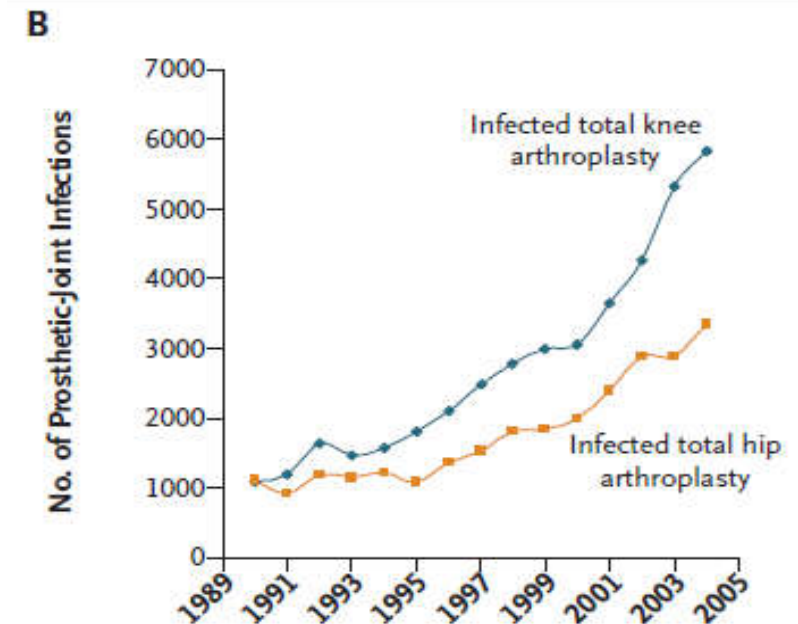
Epidémiologie

- 220 000 prothèses (PTH, PTG) posées /an en France
- Infection =
1^{ère} cause de reprise de PTG (25%)
2^{ème} cause pour les PTH (10-15%)
- 2000-4000 infections sur prothèse chaque année en France

Epidémiologie

- 220 000 prothèses (PTH, PTG) posées /an en France
- Infection =
1^{ère} cause de PTH (25%)
2^{ème} cause de PTG (10-15%)
- 10 000 infections sur prothèse chaque année en France

**Une problématique qui se
maïore « mécaniquement » ...**



Données épidémiologiques

- Le taux d'infection est faible en chirurgie orthopédique
- La mise en évidence de FDR inhérents aux patients est difficile
- Majoration du risque d'ISO

→ Certains facteurs de risque d'infection sur prothèse sont identifiés :

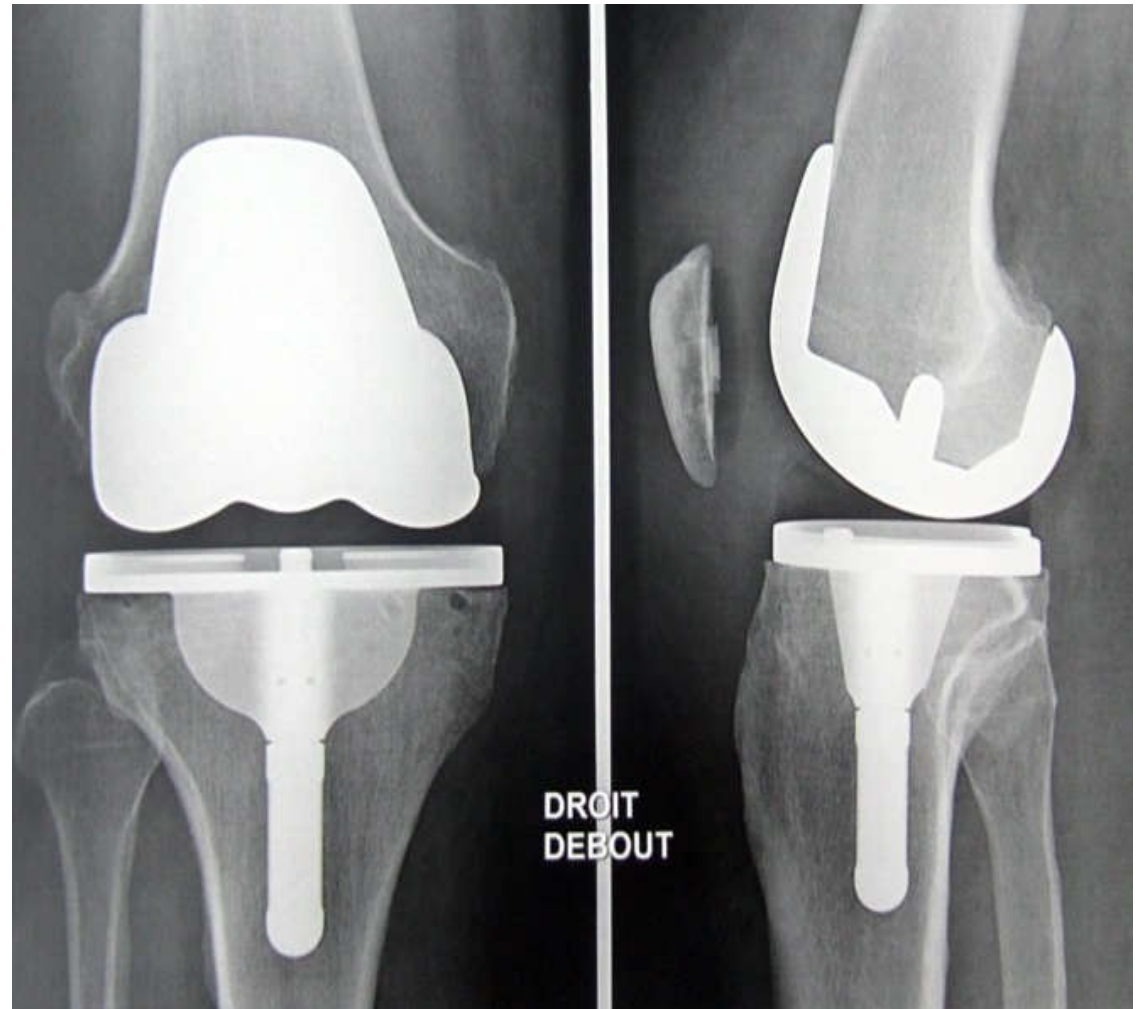
- score ASA ;
- diabète ;
- obésité (IMC > 40) ;
- polyarthrite rhumatoïde ;
- temps opératoire (> 2,5 h) ;
- tabagisme actif ;
- hématome postopératoire ;
- délai entre fracture et intervention chirurgicale ;
- cirrhose ;
- traitement anticoagulant préopératoire (INR > 1,5).

Cas clinique

Mme Inès F. 78 ans

- Mme F. Inès, 78 ans, consulte pour plaie du genou
- Antécédents - diabète 2
 - implantation de PTG en 2020
- Apparition il y a 6 mois d'une voussure cicatricielle, puis écoulement
- N'a pas présenté de fièvre, marche avec deux cannes

Mme Inès F. 78 ans





Classification des infections sur prothèse

RPC SPILF 2009

- infection précoce: survenue avant le 1er mois post-opératoire,
- infection retardée: entre le 2ème et le 6ème mois,
- infection tardive: après le 6ème mois (pas de limite supérieure, si matériel >1 an à l'appréciation du médecin)

Mme Inès F. 78 ans

- Mme Inès F. 78 ans consulte pour plaie du genou
- Antécédents - diabète 2
 - implantation de PTG en 2020
- Apparition il y a 6 mois d'une voussure cicatricielle, puis écoulement
- N'a pas présenté de fièvre, marche avec deux cannes
- ➔ **Infection chronique tardive sur prothèse ostéo-articulaire**

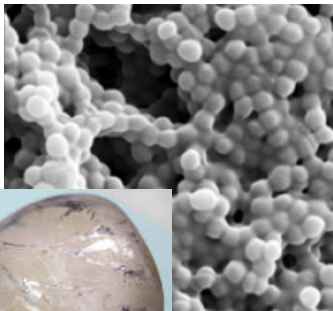
Mme Inès F. 78 ans

- 1- Quels sont les mécanismes physiopathologiques ?
- 2- Quelles sont les méthodes diagnostiques ?
- 3- Quelles sont les modalités de traitement ?

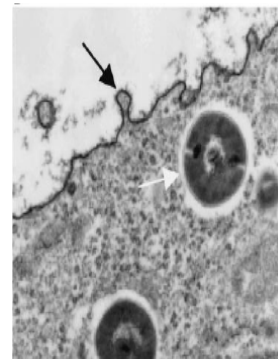
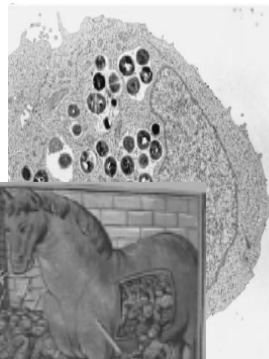
Pourquoi des infections osseuses et sur implants?

Chronicité et persistance
MECANISMES
BACTERIENS

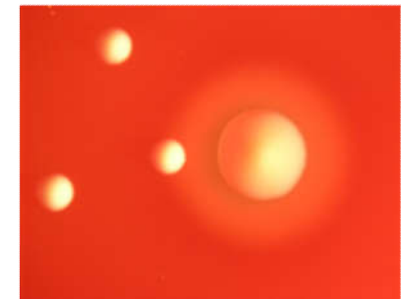
BIOFILM



VIE INTRACELLULAIRE



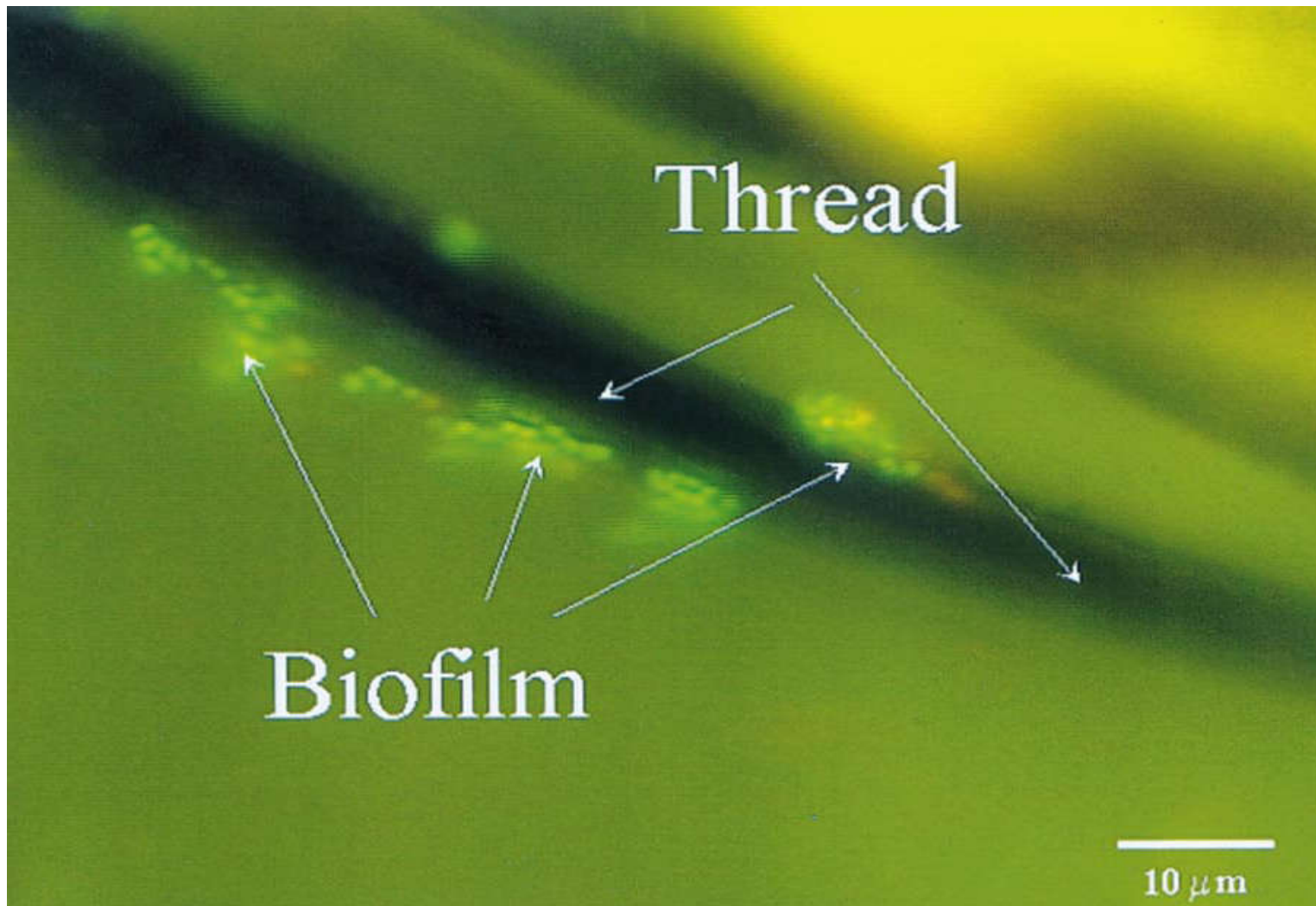
SMALL
COLONY VARIANT
(SCV)



Physiopathologie : rôle du biofilm

« Assemblage de cellules microbiennes irréversiblement associées à une surface (non décrochées par un rinçage doux) et incluses dans une matrice extracellulaire essentiellement poly-saccharidique »

Gristina *Science* 1987

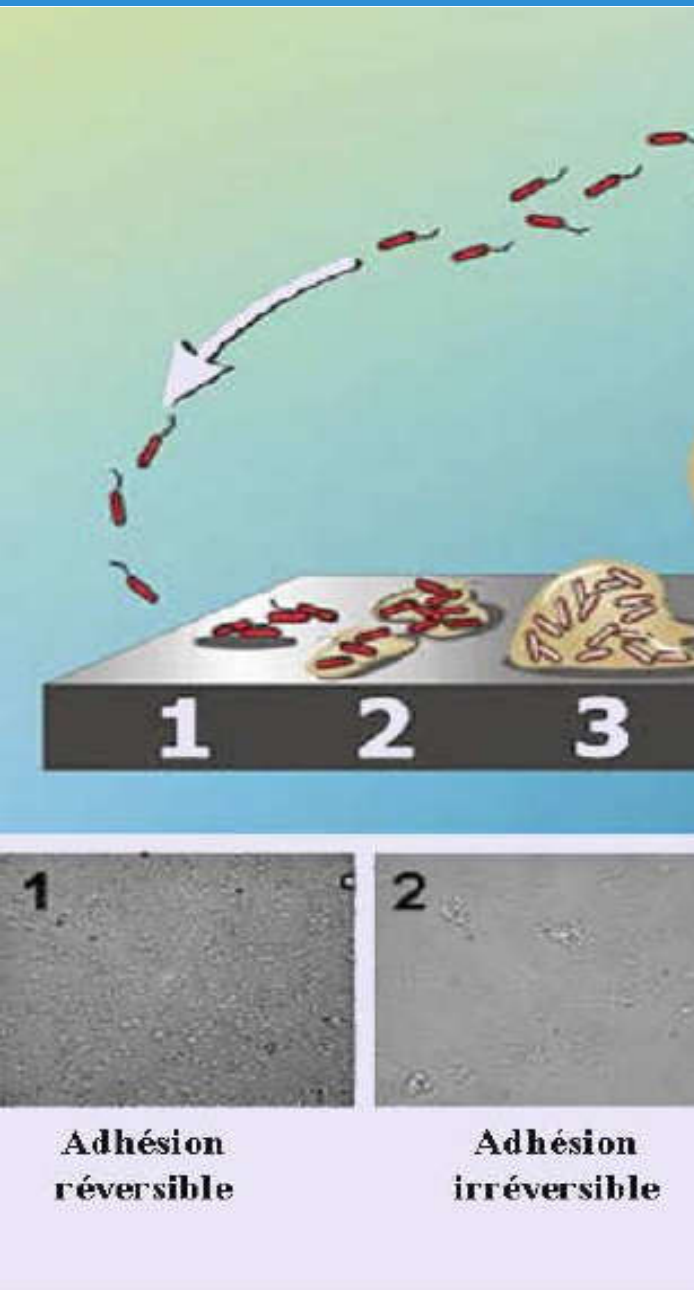


Biofilm sur matériel de valve cardiaque, Cook *Int J Antimicrob Agents* 2000

Physiopathologie : rôle du biofilm

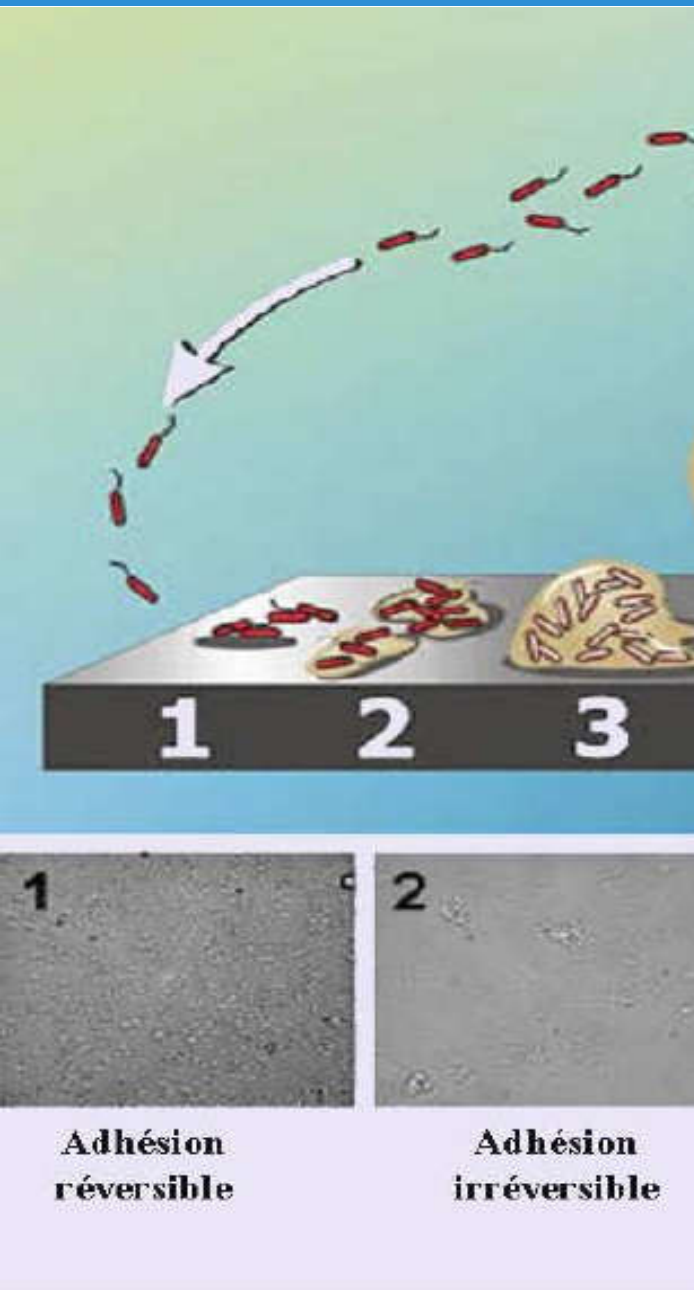
- La contamination du matériel peut se faire :
 - pendant la période opératoire ou postopératoire immédiate
 - à l'occasion d'une bactériémie, à partir d'un foyer infectieux à distance (infection dite hématogène ou secondaire)
 - plus rarement, par contiguïté avec un foyer infectieux
- Inoculum bactérien extrêmement faible et présence de bactéries peu « virulentes » (*Staph. epidermidis*, *Cutibacterium acnes*...)

Physiopathologie : rôle du biofilm



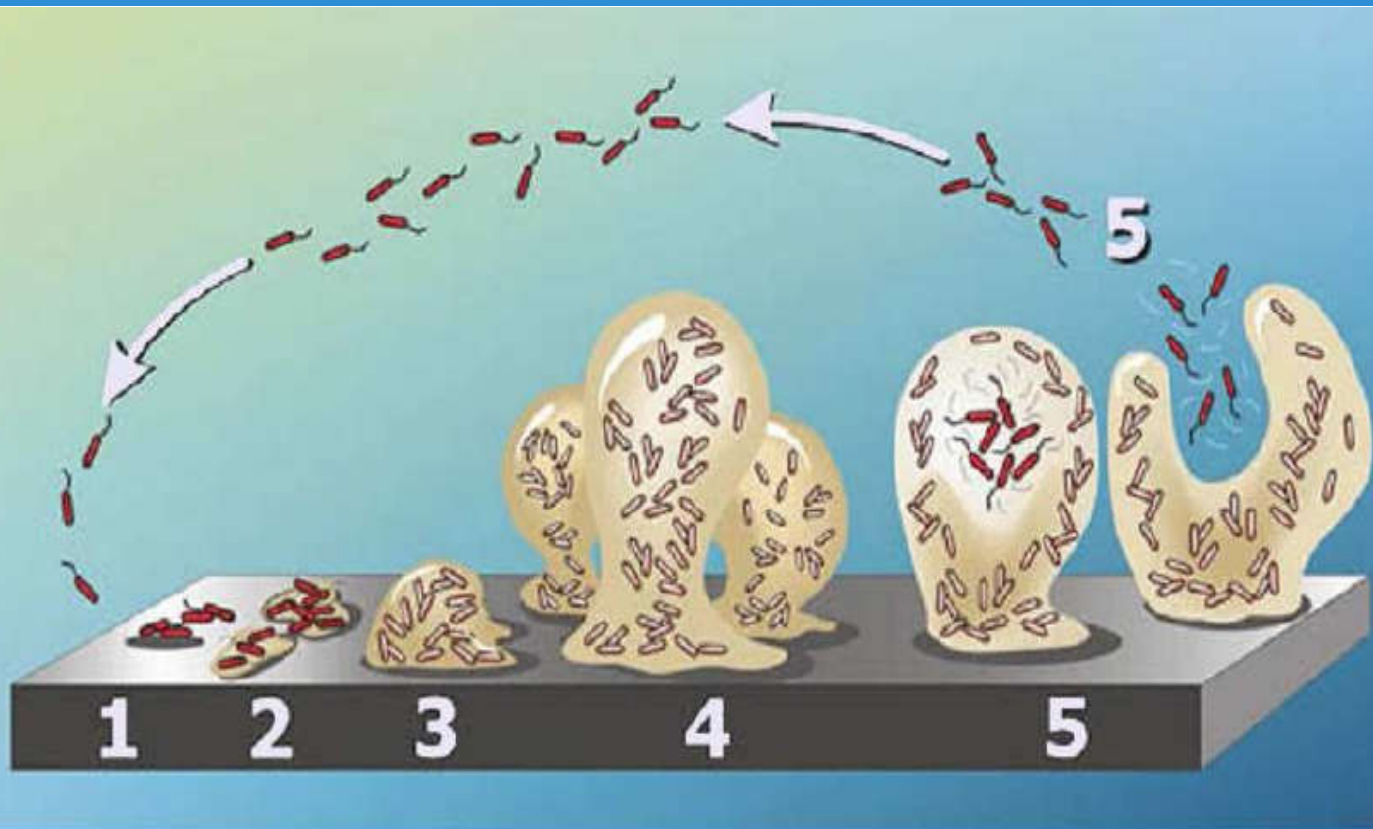
- Les oxydes composant la surface de la prothèse interagissent avec les glycoprotéines tissulaires sur lesquelles vont se lier les bactéries
- 1^{er} temps : phénomène d'attraction-adhésion au cours duquel les bactéries sont adsorbées sur le matériel de façon réversible

Physiopathologie : rôle du biofilm

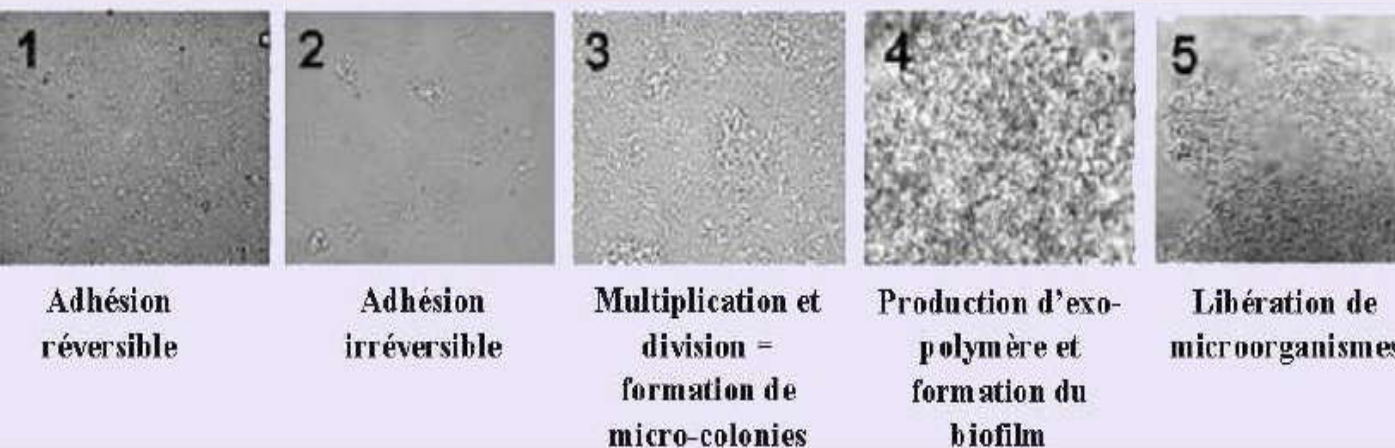


- Les oxydes composant la surface de la prothèse interagissent avec les glycoprotéines tissulaires sur lesquelles vont se lier les bactéries
- 1^{er} temps : phénomène d'attraction-adhésion au cours duquel les bactéries sont adsorbées sur le matériel de façon réversible
- 2^{ème} temps : colonisation bactérienne du matériel de façon irréversible

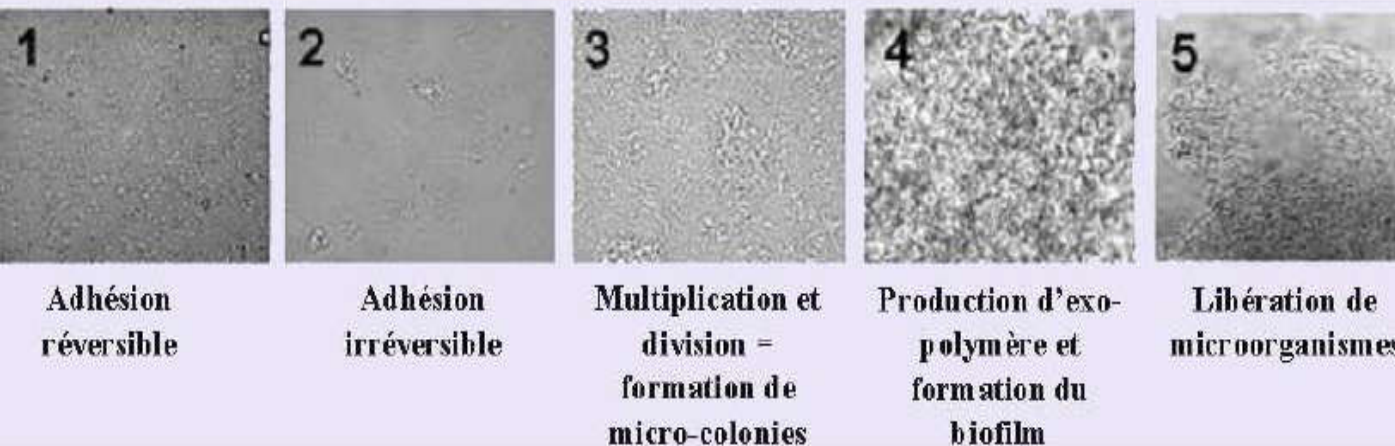
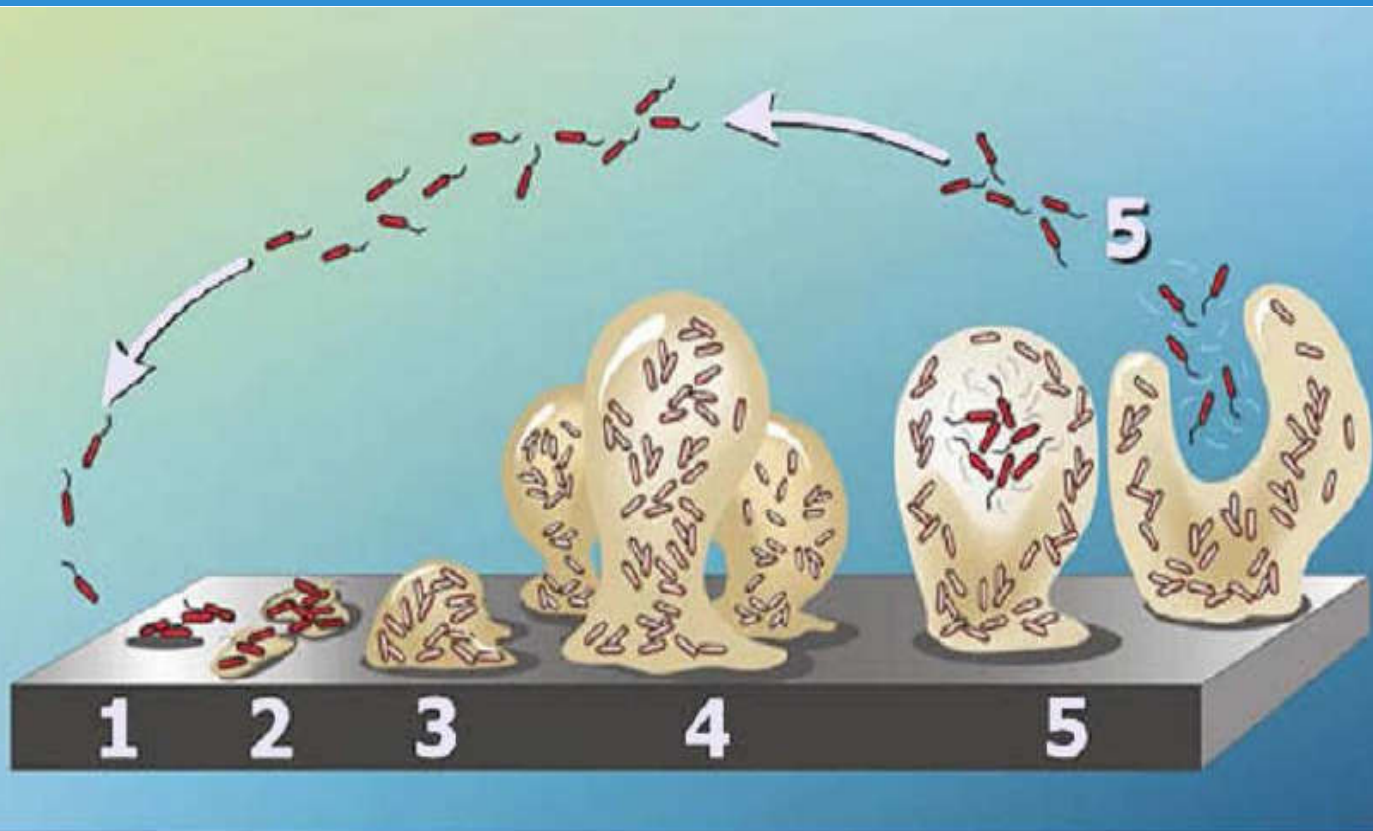
Physiopathologie : rôle du biofilm



- 3^{ème} temps : formation d'une entité dynamique au sein duquel les antibiotiques pénètrent mal.
- Les bactéries s'organisent en micro-colonies
 - phase stationnaire de croissance
 - perte de sensibilité à certains antibiotiques



Physiopathologie : rôle du biofilm



- 3^{ème} temps : formation d'une entité dynamique au sein duquel les antibiotiques pénètrent mal.
- Les bactéries s'organisent en micro-colonies
 - phase stationnaire de croissance
 - perte de sensibilité à certains antibiotiques
- Le biofilm s'étend secondairement à toute la surface de la prothèse
 - un lavage chirurgical au-delà de 15 j est inefficace
 - nécessité d'ablation du matériel si infection ancienne

Le biofilm est associé aux situations cliniques suivantes :

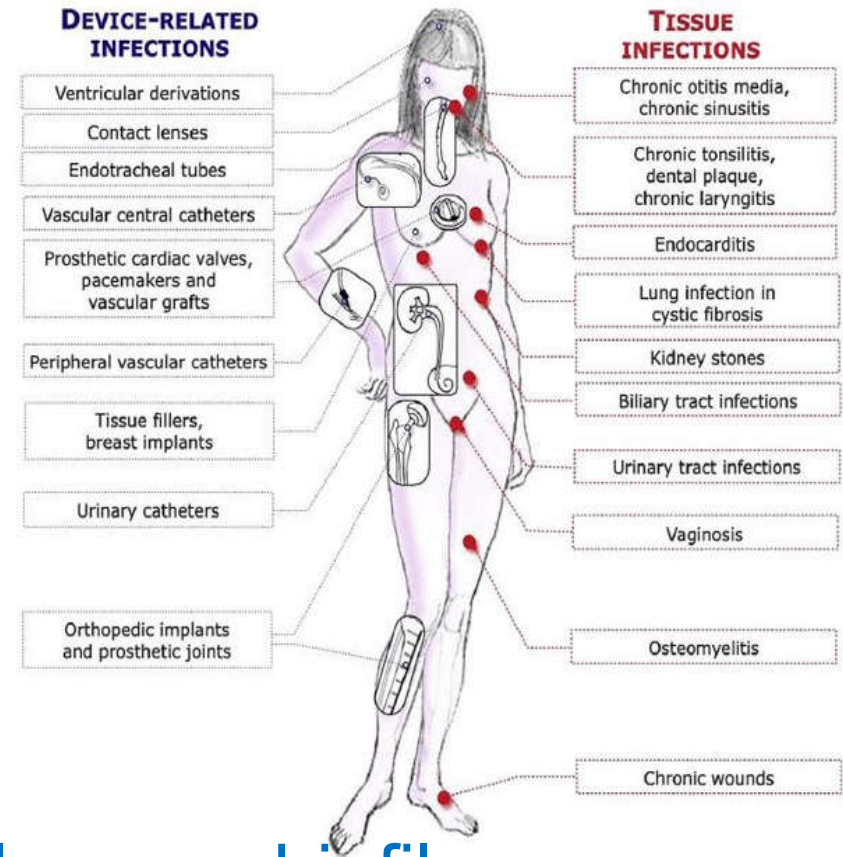
A. Infections chroniques

B. Ostéite chronique sans matériel

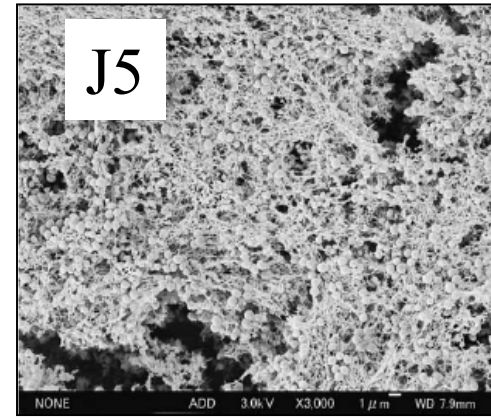
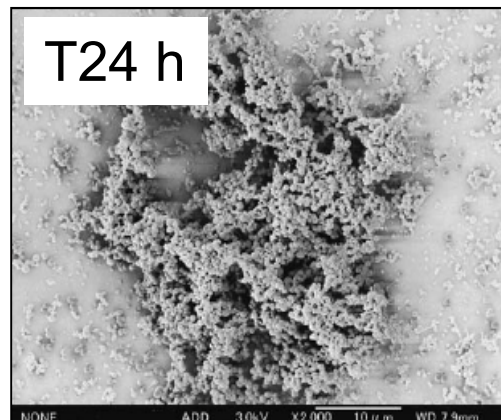
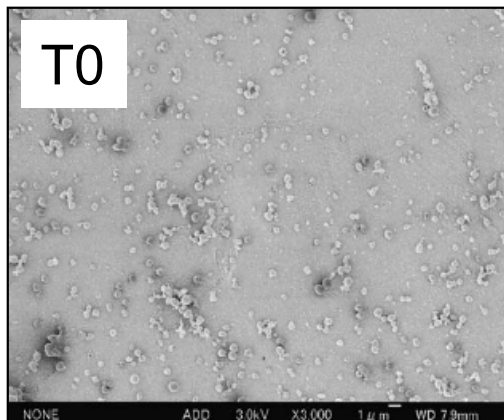
C. Infection aiguë sur prothèse articulaire

D. Endocardite infectieuse

E. Infection urinaire

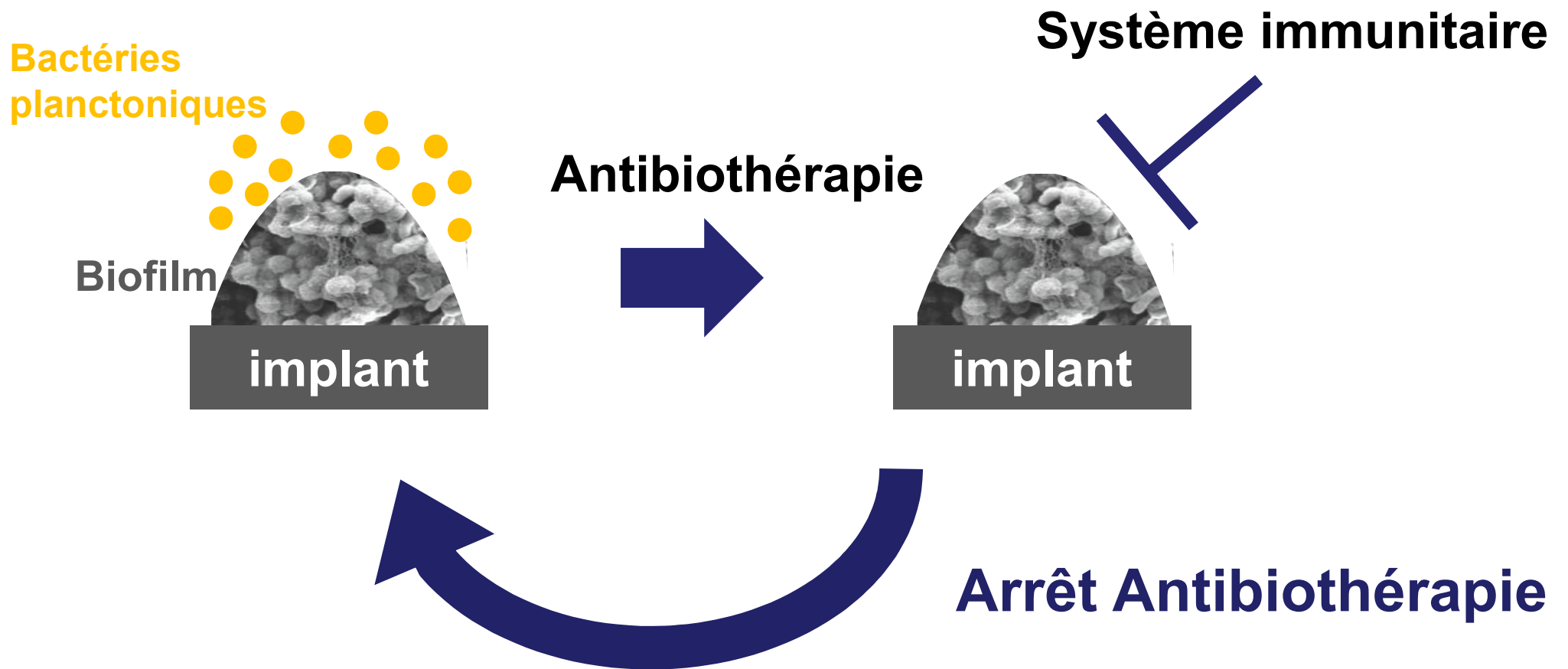


Cinétique de colonisation du matériel par un biofilm



Physiopathologie : rôle du biofilm

Le biofilm : un facteur d'échec du traitement de l'infection sur matériel

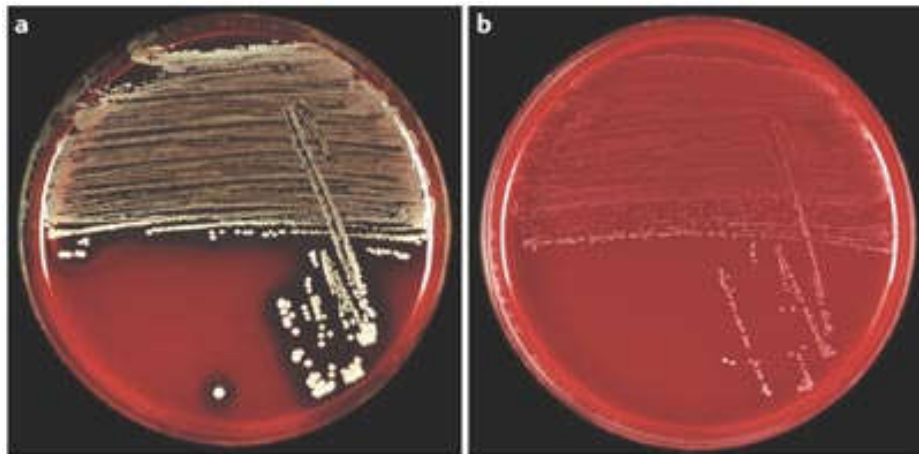


Small colony variants (SCVs)

Modifications phénotypiques réversibles

Adaptation à un environnement hostile : os, biofilm, intracellulaire

- Croissance lente (temps de doublement x 10)
- Petites colonies atypiques
- Résistance accrue aux antibiotiques
- Adhérence +++
- Survie intracellulaire +++
- Révertant



Research Article

December 16, 2010

EMBO
Molecular Medicine

Staphylococcus aureus phenotype switching: an effective bacterial strategy to escape host immune response and establish a chronic infection

Lorena Tuchscher¹, Eva Medina², Muzaffar Hussain¹, Wolfgang Völker³, Vanessa Heitmann¹,
Silke Niemann¹, Dirk Holzinger^{4,5}, Johannes Roth^{4,5}, Richard A. Proctor⁶, Karsten Becker¹,
Georg Peters^{1,4}, Bettina Löffler^{1,4*}

Physiopathologie : rôle du biofilm

CMI et CMB ($\mu\text{g/ml}$) de chaque antibiotique pour la souche de *Staphylocoque* en phase de croissance logarithmique ou stationnaire

Antibiotic	MIC for log-phase bacteria	MBC for log-phase bacteria	MBC for stationary-phase bacteria
Daptomycin	1	4	24
Vancomycin	2	4	>32
Linezolid	2	>32	>32
Rifampin	0.03	0.5	>8

FOCUS : Biofilm et thérapeutique

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, July 2009, p. 2719–2724
0066-4804/09/\$08.00+0 doi:10.1128/AAC.00047-09
Copyright © 2009, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 53, No. 7

Efficacy of Daptomycin in Implant-Associated Infection Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Importance of Combination with Rifampin[▽]

Anne-Kathrin John,¹ Daniela Baldoni,¹ Manuel Haschke,² Katharina Rentsch,³
Patrick Schaerli,⁴ Werner Zimmerli,⁵ and Andrej Trampuz^{1,6*}

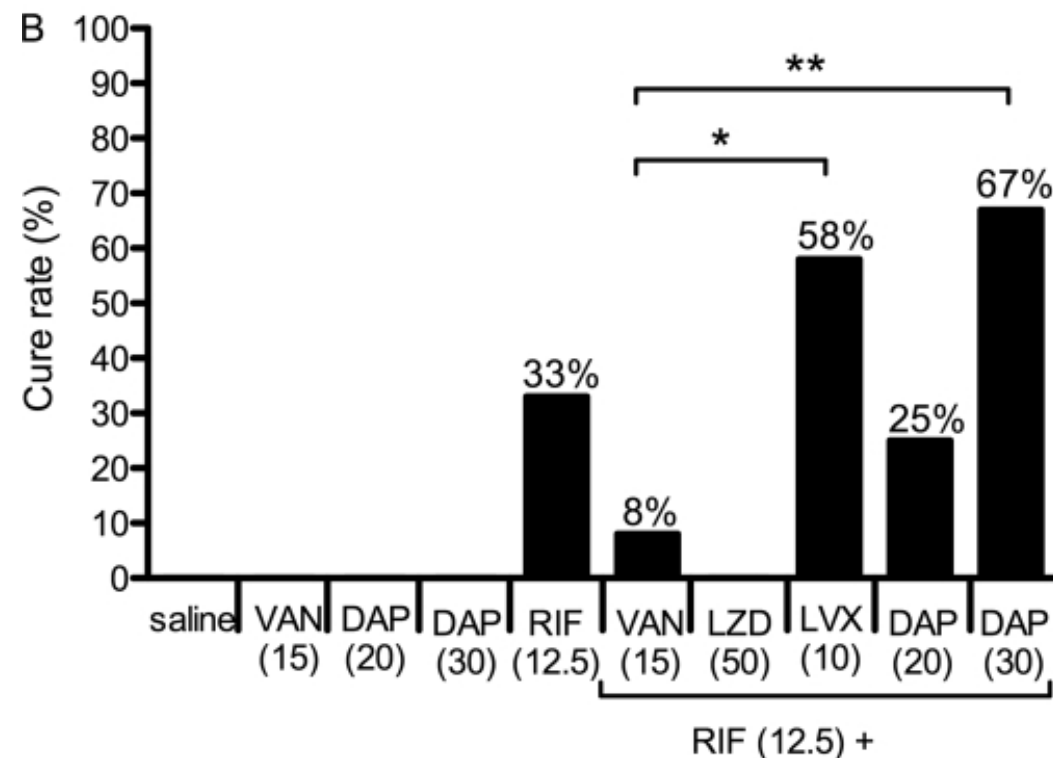


TABLE 3. Rates of emergence of rifampin resistance in cage fluid during and after treatment (planktonic bacteria) and in culture from explanted cages (adherent bacteria)

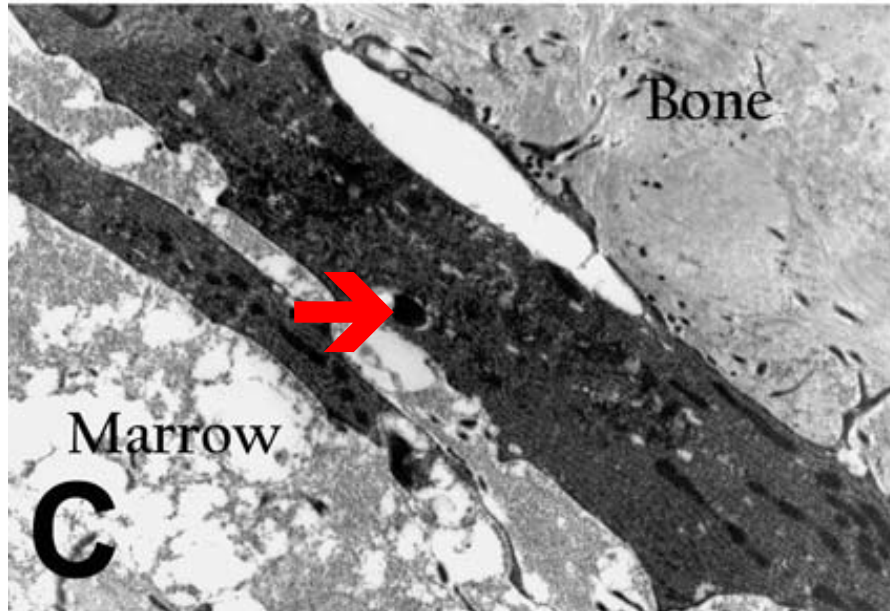
Treatment (dose) ^a	Planktonic bacteria ^b		Adherent bacteria ^c
	During treatment (day 6)	After treatment (day 12)	after treatment (day 12)
RIF (12.5)	2/12 (17)	2/12 (17)	3/12 (25)
VAN (15) + RIF (12.5)	4/12 (33)	5/12 (42)	7/12 (58)
LZD (50) + RIF (12.5)	0/12 (0)	0/12 (0)	1/12 (8)
LVX (10) + RIF (12.5)	0/12 (0)	0/12 (0)	0/12 (0)
DAP (20) + RIF (12.5)	0/12 (0)	0/12 (0)	2/12 (17)
DAP (30) + RIF (12.5)	0/12 (0)	0/12 (0)	0/12 (0)

Cure rate of adherent MRSA in explanted cages

Vie intracellulaire

Décrit avec de nombreux types cellulaires

- Cellules endothéliales
- Cellules épithéliales
- Kératinocytes
- Fibroblastes
- Leucocytes
- et les cellules osseuses !



THE SURVIVAL OF STAPHYLOCOCCI WITHIN HUMAN LEUKOCYTES*

BY DAVID E. ROGERS,† M.D., AND RALPH TOMPSETT, M.D.

(From the Department of Medicine, New York Hospital-Cornell Medical Center, New York)

PLATES 8 TO 10

(Received for publication, October 10, 1951)

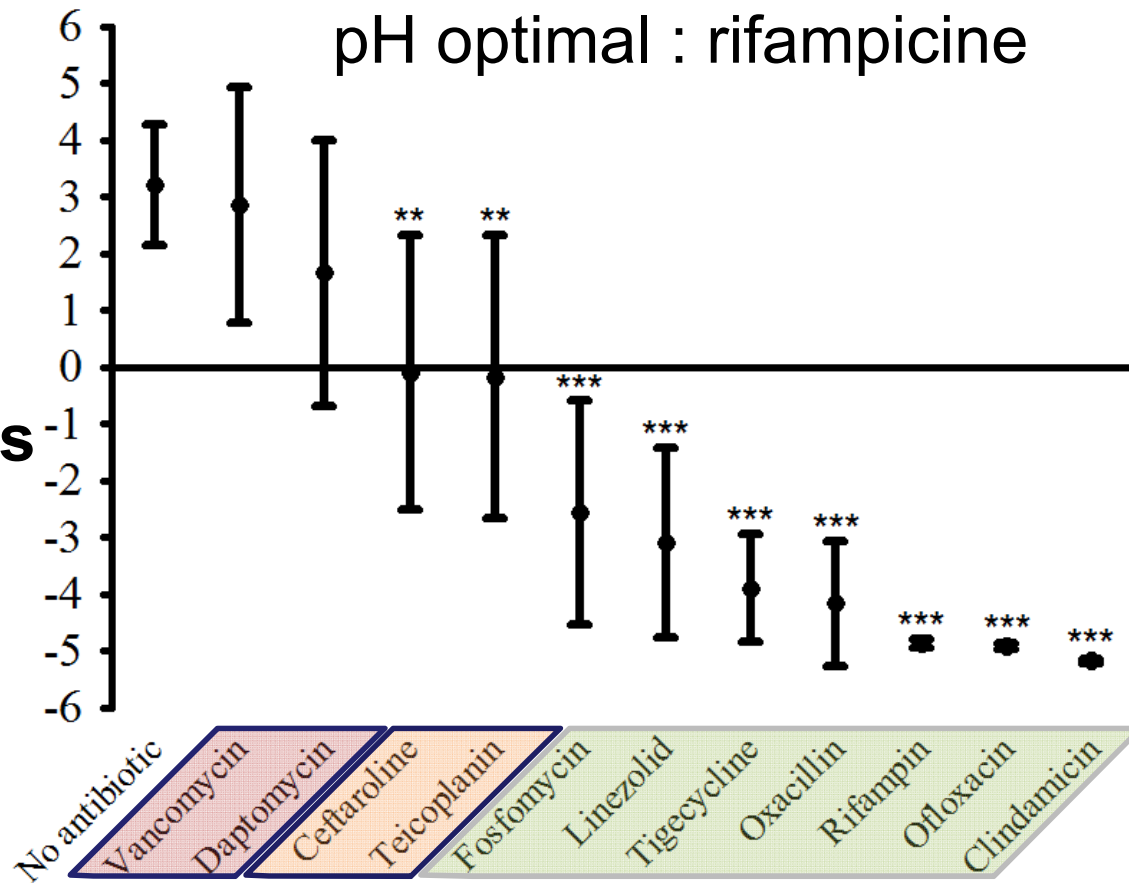


FOCUS : réservoir intracellulaire et thérapeutique

Importance des conditions physico-chimiques

pH optimal : rifampicine

$\Delta\log_{10}$ pour
100,000 cellules



Mme Inès F. 78 ans

- 1- Quels sont les mécanismes physiopathologiques ?
- 2- Quelles sont les méthodes diagnostiques ?
- 3- Quelles sont les modalités de traitement ?

Critères diagnostiques

Critères SPILF	Critères IDSA	Critères MSIS
≥ 3 cultures positives (x1 si virulent, x2 si prélèvements espacés) Fistule Purulence au contact de l'implant Histologie positive	≥ 2 cultures positives (x1 si virulent) Fistule Purulence en per-opératoire Histologie positive	<u>Majeurs</u> ≥ 2 cultures positives Fistule <u>Mineurs</u> ↑ CRP>10 ou ↑ VS>30 ↑ leucocytes liquide articulaire >3000 ou leucocyte estérase++ ↑ PNN >80% liquide articulaire Histologie positive Culture positive x1

Recommandations SPILF 2009
 Parvizi et al J Arthro 2014;29:1331
 Osmon et al CID 2013;56:1

Infection si ≥ 1 critère

Infection si 1 critère majeur ou 3 mineurs

Signes cliniques

- Fistule = critère majeur d'infection
- Dans le mois suivant l'implantation
 - Douleur d'intensité anormale
 - Écoulement purulent
 - Désunion ou nécrose cicatricielle
- A distance de l'implantation
 - Douleur
 - Descellement radiologique

Signes biologiques

- Aucun paramètre biologique n'est, à lui seul, spécifique de l'infection sur matériel d'ostéo-synthèse
- Valeur normale de la vitesse de sédimentation (VS) et de la CRP n'élimine pas une infection

	Sensibilité	Spécificité
Leucocyte sanguins	45%	87%
Vitesse de sédimentation	75%	70%
CRP	88%	74%

Liquide articulaire : culture



Preoperative Aspiration Culture for Preoperative Diagnosis of Infection in Total Hip or Knee Arthroplasty

Xinhua Qu,^a Zanjing Zhai,^a Chuanlong Wu,^a Fangchun Jin,^b Haowei Li,^a Lei Wang,^a Guangwang Liu,^{a,d} Xuqiang Liu,^a Wengang Wang,^a Huiwu Li,^a Xiaoyu Zhang,^c Zhenan Zhu,^a Kerong Dai^a

- Sensibilité 72% ; Spécificité 95%

Liquide articulaire : numération cytologique

Cipriano <i>et al.</i> 2012	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
Leucocytes >3450 /mm ³	91.0	93.0	77.0	98.0
% PNN >78%	95.5	87.3	64.0	99.0

- Les données concernent essentiellement les prothèses de membres inférieurs
- La plupart des études ont exclus les patients avec un rhumatisme inflammatoire*
- Elévation de la cellularité en cas de couple métal-métal

*Cipriano et al JBJS 2012;94:594

Liquide articulaire : α -défensine

- Peptide antimicrobien synthétisé par les polynucléaires activés en réponse aux pathogènes
- Test sur liquide articulaire

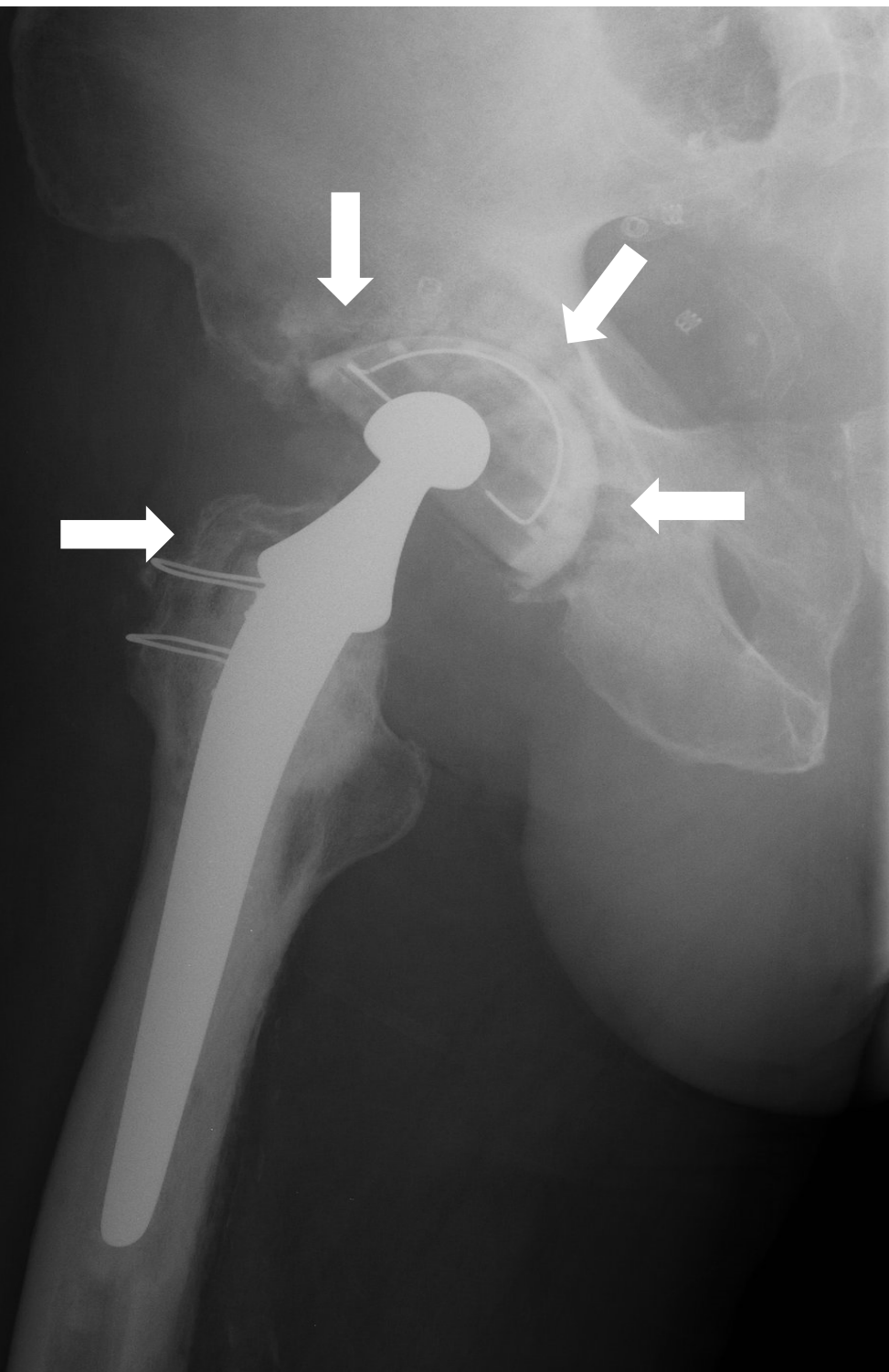


		Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
Deirmengian <i>et al.</i> 2014	n=149 dont 37 infections	97	96	-	-
Frangiamore <i>et al.</i> 2015	n=102 dont 24 infections	100	98	96	100
Bonanzinga <i>et al.</i> 2016	n=156 dont 29 infections	97	97	88	99

- **Métallose** : induit des résultats **faux-positifs**

Imagerie

- Radiographie standard :
 - Indispensable malgré Sensibilité : 14% et Spécificité : 70%
 - Examen simple, peu coûteux, reproductible
 - Evaluation du matériel en vue de sa dépose
 - Signes à chercher :
 - liseré périprothétique (> 2mm sur 1 année)
 - appositions périostées
 - zones d'ostéolyse
 - séquestre

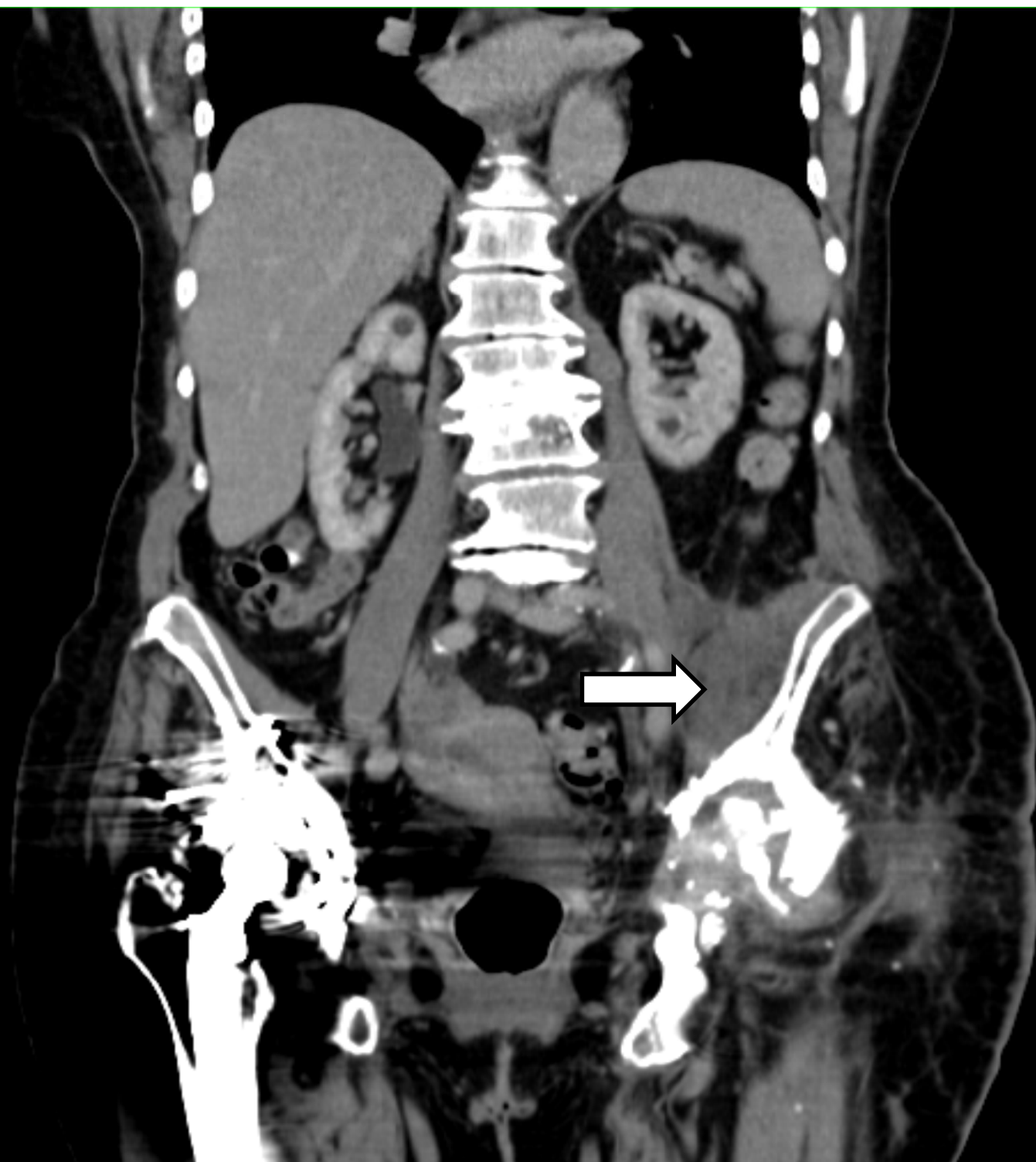


D



Imagerie

- Echographie
 - Identifie un épanchement intra-articulaire dont l'absence a une bonne valeur prédictive négative (VPN)
 - Permet la réalisation d'une ponction articulaire ou périprothétique
- IRM :
 - Rarement utilisée car trop artéfacts liés au matériel prothétique périphérique
- Scanner avec injection
 - Analyse osseuse **et** parties molles

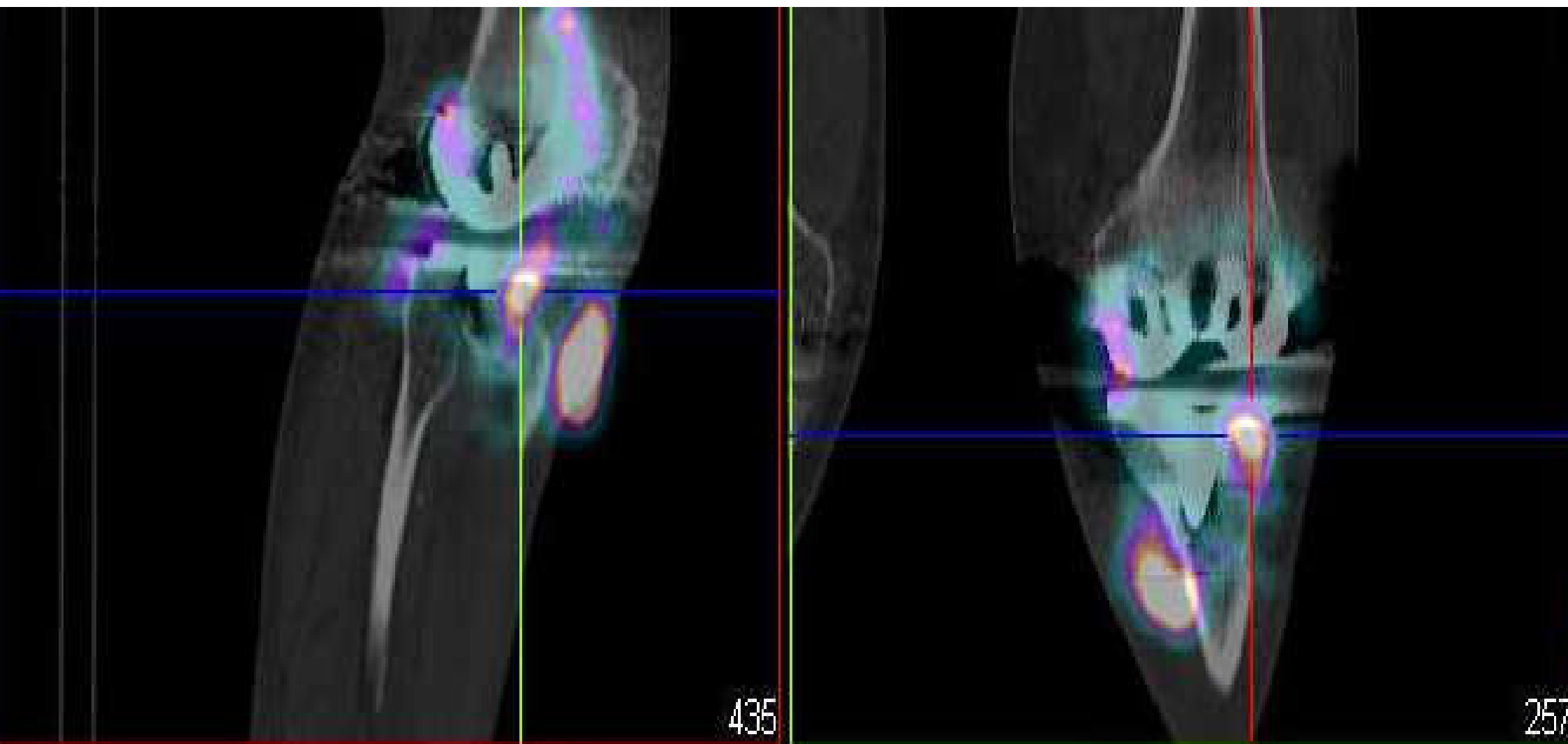


Imagerie

- Scintigraphie osseuse Tc-99m :
 - Fixation anormale aux 3 temps (vasculaire, tissulaire, osseux)
 - Persistance d'une fixation physiologique entre 6 et 12 mois après l'implantation d'une prothèse
- Scintigraphie aux polynucléaires marqués à l'HMPAO-Tc-99m
 - Se : 85% ; Sp : 90%
 - Amélioration de la Sp grâce aux clichés réalisés à 24h
 - Amélioration grâce à l'imagerie hybride couplée à TDM



Scintigraphie polynucléaires
HMPAO-Tc99m



Suspicion de sepsis sur PTG gauche : SO + aux 3 temps périprothétique + capsule + bourse séreuse ; la SPM planaire montre plusieurs foyers mais atteinte osseuse non évidente ; images couplés à TDM = foyers multiples (bourse séreuse + os sous prothétique) malgré artefacts

Les prélèvements per opératoires

- À faire en début d'intervention, hors ATB
- Ne pas prélever avec un écouvillon
- 5 prélèvements au niveau de zones macroscopiquement pathologiques
- Changer d'instrument entre chaque prélèvement
- Acheminer les prélèvements au laboratoire en moins de 2 heures
- Cultures prolongées (15 jours +++)



Mme Inès F. 78 ans

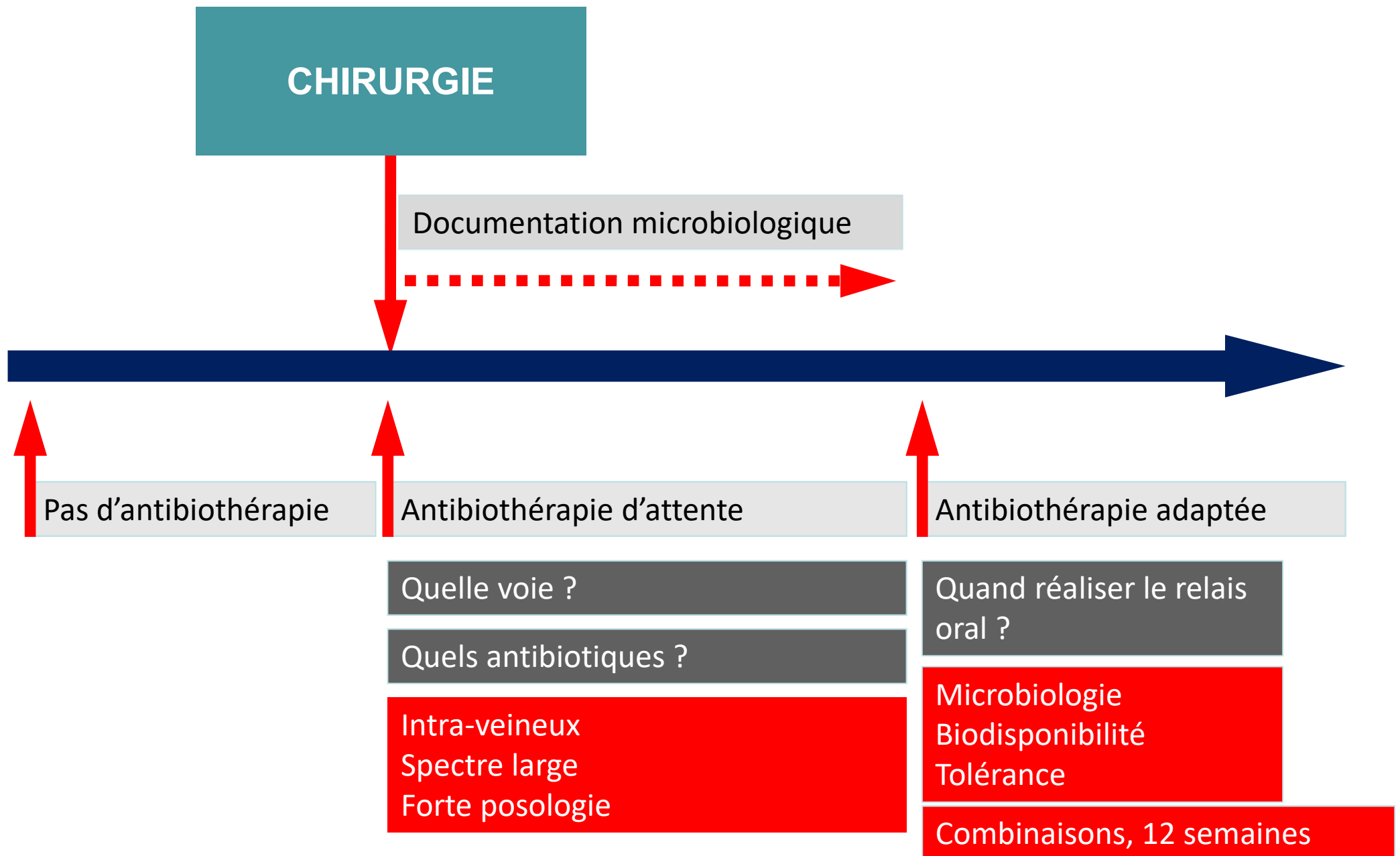
- 1- Quels sont les mécanismes physiopathologiques ?
- 2- Quelles sont les méthodes diagnostiques ?
- 3- Quelles sont les modalités de traitement ?

Traitement médico-chirurgical

Règle d'or : enlever le matériel

- * quand c'est possible**
- * surtout si infection chronique de diagnostic tardif**

Traitement médico-chirurgical



Pénétration osseuse des antibiotiques

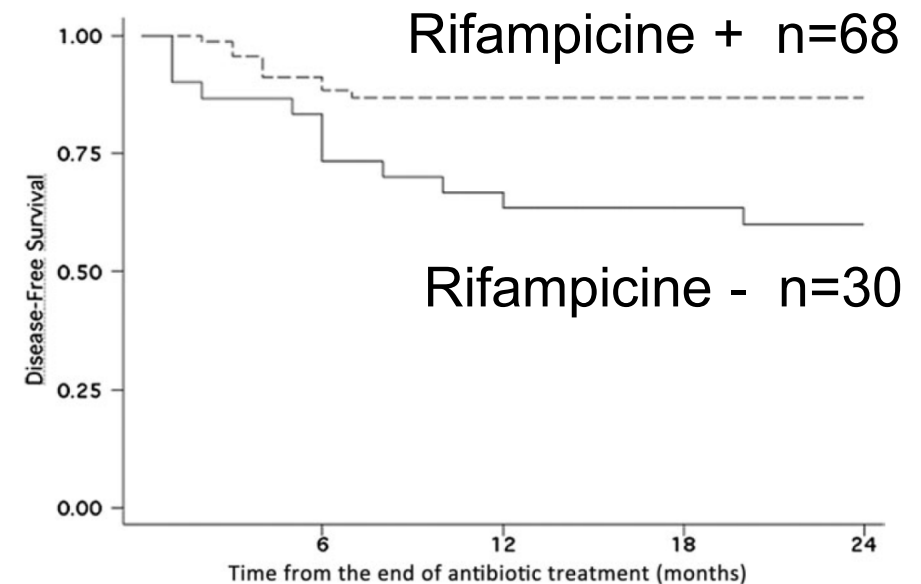
- **Antibiotiques à « Bonne/très bonne » pénétration osseuse**
 - Quinolones
 - Acide fusidique
 - Fosfomycine
 - Rifampicine
 - Clindamycine
- **Antibiotiques à « Moyenne/bonne » pénétration osseuse**
 - β -lactamines
 - Linézolide
 - Daptomycine
- **Antibiotiques à « Mauvaise/moyenne » pénétration osseuse**
 - Vancomycine
 - Teicoplanine

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

Eric Senneville, Donatienne Joulie, Laurence Legout, Michel Valette, Hervé Dezèque, Eric Beltrand, Bernadette Rosel , Thibaud d'Escrivan, Caroline Lo ez, Michèle Caillaux, Yazdan Yazdanpanah, Carlos Maynou, and Henri Migaud

- Etude rétrospective 2000-2006
- 98 cas : 81 SAMS et 17 SAMR

	OR (IC 95%)	<i>p</i>
Score ASA > 2	6.87 (1.45-32.45)	0.04
RIF 20 mg/kg/j + FQ	0.4 (0.17-0.97)	0.01



- Confirmation de l'intérêt de traitements   base de rifampicine démontré dans d'autres études cliniques et expérimentales

Stratégie chirurgicale

- **Aucune donnée de la littérature ne permet de définir objectivement les indications du « 1 temps/2 temps »**
- Critères de choix :
 - Connaissance certaine de la bactérie : « 1 temps »
 - Profil bactérien : multi-résistance ou « difficile » à traiter : « 2 temps »
 - Fistule : « 2 temps »
 - Terrain : nombreux antécédents d'infection de prothèse : « 2 temps »
 - Destruction osseuse majeure : « 2 temps »
 - Possibilités anesthésiques

Tendance actuelle = 1 temps