

Prise en charge des infections ostéo-articulaires sévères en réanimation

Severe Bone and Joint Infection Management in Intensive Care Unit

S. Nguyen · A. Meybeck · E. Beltrand · H. Dezeque · H. Migaud · E. Senneville

Reçu le 11 décembre 2014 ; accepté le 19 février 2015
© SRLF et Lavoisier SAS 2015

Résumé Les infections ostéo-articulaires (IOA) regroupent des situations cliniques variées, se distinguant par leur site (articulation, rachis, os longs...), leur évolution (aiguë, chronique), la présence ou non de matériel étranger (prothèse articulaire, matériel d'ostéosynthèse), le(s) micro-organisme(s) impliqué(s), le terrain et la voie de contamination (hématogène, postopératoire, de contiguïté...). Ces infections sont rares en soins intensifs et concernent des patients en sepsis sévère/choc septique induits par l'IOA ou nécessitant une surveillance en période postopératoire immédiate. La gravité du tableau clinique peut être liée au terrain, aux facteurs de virulence du pathogène et à l'existence d'un abcès ou d'une bactériémie associés à l'infection ostéo-articulaire. Si le diagnostic clinique est en général aisé, le diagnostic microbiologique est souvent difficile du fait de l'urgence à instaurer un traitement antibiotique. La ponction articulaire ou d'une collection para-articulaire est alors l'examen clé pour permettre une documentation microbiologique et sera associée à la réalisation d'hémocultures. Dans ce contexte de soins intensifs, l'antibiothérapie probabiliste aura un large spectre et sera précédée si possible d'une documentation microbiologique permettant d'adapter secondairement le traitement antibiotique. La complexité des paramètres impliqués dans les choix thérapeutiques nécessite une prise en charge multidisciplinaire.

Mots clés Soins intensifs · Réanimation · Infections ostéo-articulaires · Matériel orthopédique · Prise en charge

Abstract Bone and joint infections (BJI) are characterized by various clinical presentations, according to the site of infection (joint, spine, long bones...), the evolution (acute, chronic), the presence of an implant (prosthetic joint, osteosynthesis), the causative pathogens, patient's medical condition, and infection route (hematogenous or surgical site infection, contiguous osteomyelitis...). BJI are a rare cause of hospitalization in the intensive care unit (ICU), and patients are usually admitted for septic shock or severe sepsis management, or in post-operative period. The severity of BJI may be explained by patient's medical condition, by virulence of the causative pathogen, or by the occurrence of abscess or bacteremia. Clinical diagnosis of severe BJI is generally easy but microbiological documentation may be compromised by the need of prompt antibiotic treatment, situation in which joint aspiration or para-articular abscess aspiration are cornerstones of microbiological analysis and must be coupled to blood cultures. In the ICU, a broad spectrum empirical antibiotic therapy must be initiated and preceded, if possible, by microbiological samples in order to target the antibiotic therapy. Parameters that guide therapeutic choices are complex, explaining why these patients must be managed by a multidisciplinary team.

Keywords Intensive care unit · Bone and joint infection · Orthopedic implant · Management

S. Nguyen (✉) · A. Meybeck · E. Senneville
Service universitaire de maladies infectieuses,
centre de référence des infections ostéo-articulaires complexes
nord-ouest, centre hospitalier de Tourcoing, Tourcoing
e-mail : nguyen.sophie@club-internet.fr

E. Beltrand
Service d'orthopédie-traumatologie,
centre de référence des infections ostéo-articulaires complexes
nord-ouest, centre hospitalier de Tourcoing, Tourcoing

H. Dezeque · H. Migaud
Hébergement septique d'orthopédie-traumatologie,
centre de référence des infections ostéo-articulaires complexes
nord-ouest, CHRU de Lille, Lille

Introduction

Les infections ostéo-articulaires (IOA) regroupent des situations cliniques variées, qui se distinguent par leur site (articulation, rachis, os longs...), leur évolution (aiguë, chronique), la présence ou non de matériel étranger (prothèse articulaire, matériel d'ostéosynthèse), le(s) micro-organisme(s) en cause, le terrain (adulte immunocompétent ou immunodéprimé, patient diabétique, artéritique, insuffisant rénal...) et la voie de contamination (hématogène, postopératoire, de

contiguïté...). La gravité du tableau clinique peut être liée au terrain (âge extrême, comorbidités, traitements immunosuppresseurs associés), aux facteurs de virulence du pathogène (*Staphylococcus aureus*) et à l'existence d'un abcès ou d'une bactériémie associés à l'infection ostéo-articulaire. Dans ce contexte de gravité, l'urgence thérapeutique rend la documentation microbiologique difficile et l'état clinique du patient peut limiter la prise en charge chirurgicale.

Cette mise au point a pour but de résumer les données épidémiologiques et de détailler les principes diagnostiques et de prise en charge du patient en contexte de soins intensifs/réanimation. Il n'existe pas de recommandations spécifiques de prise en charge des IOA en contexte de soins intensifs/réanimation. Les paramètres influençant les décisions thérapeutiques sont tellement nombreux qu'il est difficile de déterminer une stratégie unique de traitement, ce qui implique une prise en charge multidisciplinaire adaptée à chaque patient.

Nous limiterons les aspects microbiologiques aux bactéries les plus fréquemment rencontrées.

Épidémiologie des IOA en France et en unités de soins intensifs/réanimation

Les IOA sont des infections rares. En France, il n'existe pas de registre consignant les IOA, mais les données du PMSI permettent d'estimer la proportion des séjours hospitaliers ayant amené à la prise en charge d'une IOA. Grammatico-Guillon et al. ont ainsi analysé les données PMSI pour l'année 2008 chez l'adulte : parmi les 16 millions de séjours hospitaliers codés, les IOA correspondaient à 36 091 séjours (dont 32 % pour prise en charge d'une IOA sur matériel) et concernaient 28 453 patients [1]. Dans cette analyse, l'âge moyen était de 63,1 ans, le sexe ratio H/F était de 1,54, et 47 % des patients avaient une comorbidité. La prévalence globale des IOA était de 54,6/100 000, avec une variation significative selon l'âge, de 24,5/100 000 pour les patients de 50 ans et moins et de 157/100 000 pour les plus de 70 ans. Les arthrites septiques représentaient 52 %, les ostéomyélites 34 % et les spondylodiscites 10 % des hospitalisations [1]. La proportion des séjours en soins intensifs/réanimation était de 6,2 %. Le taux de létalité des IOA était de 4,6 %, soit 1322 décès, ce qui correspondait à 0,5 % de la mortalité globale hospitalière en 2008. Les facteurs de risque de mortalité hospitalière identifiés étaient l'infection à *Staphylococcus* spp. (OR 1,3), l'atteinte des tissus mous (OR 1,9) et l'âge supérieur à 64 ans (OR 5,1) [1]. Maaloum et al. ont quant à eux analysé les caractéristiques et les facteurs pronostiques de 41 patients présentant une IOA sur prothèse de hanche ou de genou, pris en charge entre janvier 2004 et juin 2011 dans un service de réanimation du nord de la France [2]. L'âge moyen était de 71,8 ans ; 73 % des patients avaient une comorbidité sévère. Les motifs d'admission en réanimation

étaient l'apparition d'un choc septique (83 %), d'une défaillance respiratoire (10 %), neurologique (5 %) ou rénale (2 %). L'admission en réanimation survenait dans la majorité des cas en postopératoire de la prise en charge chirurgicale de l'IOA (n=28, 68 %). Il s'agissait d'IOA aiguë pour 26 patients (63 % des cas) et les hémocultures étaient positives dans 39 % des cas. Les germes principaux étaient des *Staphylococcus* spp. dans 88 % des cas. La stratégie chirurgicale a consisté majoritairement en un remplacement en deux temps du matériel infecté (n = 25,61 %) et l'antibiothérapie initiale probabiliste comportait dans la majorité des cas (63 %) une bêta-lactamine à large spectre associée à un glycopeptide, du linézolide ou de la daptomycine. Le taux de mortalité était élevé (20 %) ; les patients décédés avaient une fréquence significativement plus élevée de score ASA>3, de diabète et d'infection aiguë que les patients survivants [2].

Microbiologie des IOA

La microbiologie des IOA est dominée par les staphylocoques. Dans l'analyse de Grammatico-Guillon et al., un micro-organisme était documenté dans seulement 14 128 séjours (39 % des IOA) : dans 88 % des cas, il s'agissait d'infection monomicrobienne. Le pathogène le plus fréquemment identifié était *Staphylococcus* spp. (66 %), dont 43 % de *S. aureus* [1]. *S. aureus* prédomine en cas de sepsis sévère, d'arthrite native et d'infection postopératoire précoce (survenant dans le mois après l'intervention) [2-6]. En France, la proportion de *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM) dans les IOA est proche de 20 %, alors que les taux de résistance à la méticilline sont plus élevés pour les staphylocoques à coagulase négative (40 % à 50 %), impliqués le plus souvent dans les IOA chroniques et postopératoires tardives [3,4,7]. Les autres cocci à Gram positif classiquement impliqués dans les IOA sont les streptocoques bêta-hémolytiques, *Streptococcus viridans*, les entérocoques et les corynébactéries. Les IOA à bacilles à Gram négatif sont fréquemment liées à des bactériémies d'origine digestive ou urinaire (*Escherichia coli*, *Proteus* spp., *Pseudomonas aeruginosa*...) ou à des foyers infectieux nosocomiaux, qui sont en général associés à des bactéries hautement résistantes. Les bactéries anaérobies sont plus rares et dominées par *Propionibacterium acnes* et les cocci à Gram positif, notamment *Peptostreptococcus* spp. et *Finegoldia magna* [1,8-10].

Diagnostic

Éléments du diagnostic clinique

Le diagnostic clinique d'une IOA à l'origine d'un état septique sévère est en général aisé, les structures anatomiques

concernées étant facilement analysables. Parmi les arthrites, les articulations les plus touchées par ordre décroissant sont la hanche, le genou et les sacro-iliaques. Les ostéites et ostéomyélites concernent majoritairement l'atteinte du pied diabétique, puis les localisations tibiales et fémorales.

Les manifestations cliniques qui doivent faire suspecter une IOA sont l'impotence fonctionnelle et les douleurs, en général intenses. L'apparition de troubles neurologiques doit faire suspecter une atteinte rachidienne. La fièvre est inconstante, observée dans 40 à 90 % des cas selon le germe et le terrain. Les frissons ne sont retrouvés que dans 20 à 70 % des cas.

Chez les patients opérés d'une prothèse articulaire, les signes évocateurs d'IOA précoce (dans le mois suivant la pose) sont une douleur d'intensité anormale ou réapparaissant après un intervalle libre, un incident cicatriciel après la pose (écoulement purulent ou non, cicatrice inflammatoire, désunion, nécrose cicatricielle), une dégradation de la récupération fonctionnelle, un épanchement douloureux (genou) [11]. La présence d'une fistule en regard d'une prothèse articulaire ou d'un implant est pathognomonique du diagnostic d'IOA [12].

Le clinicien doit rechercher une porte d'entrée potentielle, qu'il faudra prendre en charge dès que possible. Il peut s'agir d'une manœuvre invasive intra-articulaire ou intravasculaire (artériographie, cathéter), d'une toxicomanie intraveineuse, d'une plaie, d'une endocardite, d'un foyer infectieux profond (pneumonie, diverticulite, abcès du psoas responsable par diffusion d'une arthrite de hanche...).

Éléments du diagnostic biologique

Il n'existe aucun paramètre biologique spécifique permettant d'aider au diagnostic d'IOA dans ce contexte septique [11,12].

Diagnostic radiologique

Les examens radiologiques ne doivent pas retarder la prise en charge du patient.

La radiographie standard

Il s'agit de l'examen de base, qui peut être obtenu très rapidement. Les signes radiologiques à rechercher sont : un descellement, une zone d'ostéolyse, un séquestre, une périostite, la présence de gaz en intratissulaire, une mobilisation ou fracture du matériel d'ostéosynthèse. La sensibilité de la radiographie est de 14 % et sa spécificité de 70 % pour le diagnostic d'IOA [13-16].

L'échographie

Cet examen peut être utile pour rechercher une collection ou un épanchement intra-articulaire. En cas de suspicion d'infection articulaire, l'absence d'épanchement intra-articulaire a une forte valeur prédictive négative [17,18].

Le scanner

Le scanner avec injection intraveineuse de produit de contraste iodé est le meilleur examen, en présence d'un matériel d'ostéosynthèse, pour apprécier la structure osseuse sur os périphérique et analyser les parties molles adjacentes. Cet examen peut être réalisé en urgence, mais ses limites sont liées aux artefacts induits par le matériel d'ostéosynthèse. Les signes scannographiques d'infection de prothèse à rechercher sont : des appositions périostées, une ostéolyse autour du matériel, des anomalies des tissus mous adjacents (infiltrations, abcès). En cas de suspicion d'infection articulaire, le scanner a une forte valeur prédictive négative en l'absence d'épanchement articulaire (96 %). Son autre intérêt par rapport à l'échographie est de fournir des images anatomiques permettant la discussion entre cliniciens et chirurgiens [19-21].

Autres examens radiologiques

L'IRM avec injection de gadolinium et la scintigraphie, notamment aux leucocytes marqués, ont peu de place chez des patients instables en contexte d'urgence.

Diagnostic microbiologique

La particularité diagnostique des IOA en réanimation est liée à leur gravité, qui motive dans la majorité des cas la prescription d'une antibiothérapie parentérale en urgence. Il peut donc être parfois difficile d'obtenir des prélèvements microbiologiques chirurgicaux avant l'instauration du traitement antibiotique, compte tenu des délais liés aux contraintes d'organisation d'un bloc opératoire.

Ponction articulaire ou d'une collection para-articulaire

Dans cette situation, l'examen clé est la ponction articulaire ou la ponction de toute collection fermée para-articulaire, qui peut être obtenue en urgence [11,12].

Les conditions de prélèvement et d'analyse doivent suivre un schéma préétabli, dans un conditionnement adapté. Afin d'éviter les prélèvements faussement positifs, il est recommandé de respecter une asepsie chirurgicale lors de leur réalisation.

Le prélèvement doit être porté rapidement au laboratoire pour analyse cytologique et bactériologique et, éventuellement, recherche de cristaux. L'augmentation du délai avant analyse entraîne une diminution de la cellularité, une dissolution des cristaux, une diminution de la viabilité des germes. Le rendement des ponctions articulaires est satisfaisant [22,23], mais la culture du liquide synovial offre une rentabilité variable selon les germes : elle permet l'isolement de 75 % à 95 % des germes pyogènes banals et de 10 à 50 % des germes plus fragiles (gonocoque, staphylocoques à coagulase négative, corynébactéries). Un ensemencement immédiat dans un flacon d'hémoculture peut améliorer ce rendement. Si l'antibiothérapie n'a pu être différée avant le prélèvement, il convient de le préciser au laboratoire de microbiologie, de façon à recourir aux techniques de biologie moléculaire, qui ont montré leur intérêt dans ce type de situation [24].

Le possible rôle d'une antibiothérapie préalable sur le risque de faux-négatif d'une ponction articulaire n'est pas clairement connu. Il semble préférable de ne pas prescrire d'antibiotique avant tout geste diagnostique microbiologique, mais cette règle est difficilement applicable en cas de sepsis sévère, d'autant que le délai entre l'administration des antibiotiques et la négativation possible des cultures est inconnu. A contrario, il ne faut pas s'abstenir de faire cette ponction, même si les antibiotiques ont été prescrits, car les prélèvements articulaires peuvent être positifs sous antibiothérapie en cas d'inoculum très élevé.

Place des hémocultures

En cas de fièvre et de signes généraux, il est recommandé de réaliser des hémocultures avec un volume de sang suffisant sur flacons aérobies et anaérobies [11,12]. En cas de suspicion de spondylodiscite, les hémocultures sont l'examen de première intention pour la documentation microbiologique [25].

Place des prélèvements chirurgicaux

En cas de prise en charge chirurgicale de l'IOA, des prélèvements multiples à visée microbiologique doivent être réalisés, même si l'antibiothérapie a été débutée avant le bloc opératoire [11,12]. Dans les recommandations françaises de pratique clinique sur la prise en charge des IOA sur matériel, il est recommandé de réaliser cinq prélèvements au niveau de zones macroscopiquement pathologiques [12].

Traitement

La prise en charge associe chirurgie et antibiothérapie dans la majorité des cas.

Chirurgie

Le positionnement de la chirurgie et le choix du geste dépendent de nombreuses variables :

- site infecté ;
- ancienneté de l'infection ;
- antécédents chirurgicaux concernant l'IOA ;
- terrain (immunodépression, comorbidités, état vasculaire sous-jacent, capacités fonctionnelles avant l'IOA) ;
- qualité de l'os infecté (capital osseux, consolidation en cas de fracture, présence de séquestres) ;
- qualité des tissus mous en regard de l'IOA ;
- qualité de l'appareil ligamentaire ;
- présence d'un foyer infectieux profond associé, exposant au risque de bactériémie prolongée (endocardite, spondylodiscite, abcès du psoas ou pelvien non traité...) ;
- présence ou non de matériel ;
- identification microbiologique préopératoire si elle est disponible (bactérie multirésistante) ;
- état hémodynamique du patient autorisant ou non des gestes chirurgicaux lourds, en particulier en présence de matériel.

Compte tenu du nombre de paramètres impliqués dans la décision, le positionnement de la chirurgie ainsi que le choix du geste et sa combinaison à l'antibiothérapie doivent se faire en concertation multidisciplinaire.

Si une chirurgie est programmée, il faudra réaliser des prélèvements microbiologiques multiples peropératoires, y compris si l'antibiothérapie a été débutée en préopératoire.

Si le patient est trop instable pour une chirurgie orthopédique complexe, on peut discuter dans un premier temps un débridement/lavage de la zone infectée (permettant de diminuer l'inoculum) avec prélèvements profonds suivis d'une antibiothérapie à large spectre ; dans une deuxième temps, après stabilisation de l'état clinique du patient, la prise en charge orthopédique spécifique pourra être réalisée (ex : dépose du matériel).

Infection sur prothèse articulaire

Les buts de la chirurgie sont d'éradiquer l'infection, de préserver le capital osseux et de préserver la fonction articulaire.

Si l'infection est précoce (dans le mois suivant la pose, ou hémotogène précoce sans descèlement), un lavage chirurgical avec synovectomie est proposé pour sauver l'implant. Les bactéries infectant le matériel sécrètent une substance polysaccharidique appelée « slime » permettant leur adhérence définitive sur le matériel, formant un biofilm. Ce biofilm s'étend en quelques jours sur toute la surface du matériel. Ce processus devient irréversible au-delà de la 2^e semaine, expliquant la moindre efficacité des stratégies de synovectomie-lavage au-delà de ce délai : le taux

de guérison est ainsi de l'ordre de 90 % si l'infection évolue depuis moins de dix jours, alors qu'il n'est que d'environ 50 % en cas d'infection évoluant depuis plus de trois semaines [12]. Cette prise en charge doit se faire par arthrotomie, en reprenant au minimum la voie d'abord chirurgicale initiale, et doit être associée au changement des composants mobiles et à un nettoyage soigné de la jonction os-implant [11,12].

Si l'infection est chronique, une dépose de l'implant est recommandée. La dépose du matériel peut être retardée si le patient est trop instable. Un lavage articulaire associé à l'évacuation des collections péri-prothétiques est alors proposé pour diminuer l'inoculum et stabiliser le patient avant la poursuite du traitement orthopédique. La mise en place d'un nouvel implant peut se faire en un ou deux temps avec mise en place d'un espaceur imprégné d'antibiotique dans l'inter-temps. Dans ce contexte de soins intensifs/réanimation, les stratégies de remplacement de l'implant en deux temps sont privilégiées. Les gestes de résection permanente ou d'amputation sont réservés à des situations exceptionnelles : patients peu mobiles, capital osseux précaire, problèmes de recouvrement cutané, germes multirésistants non accessibles au traitement antibiotique, patients présentant un risque anesthésique majeur compromettant des reprises chirurgicales ultérieures, échec de prises en charge médicochirurgicales antérieures, sepsis incontrôlable [12,26].

Infection sur matériel d'ostéosynthèse (hors rachis)

Un débridement doit être effectué, avec évacuation des éventuelles collections associées. Si l'os est consolidé, on peut envisager l'ablation du matériel d'ostéosynthèse, sans nécessité de repose. Si l'os n'est pas consolidé, la situation est complexe et peut nécessiter des greffes osseuses complémentaires, ainsi qu'un changement du matériel d'ostéosynthèse [12].

Spondylodiscite et infections sur matériel rachidien

La place de la chirurgie en l'absence de matériel a été précisée dans les recommandations de bonnes pratiques cliniques de 2007 [25]. Une chirurgie de décompression et/ou de drainage est indiquée en cas de syndrome radiculaire déficitaire au niveau cervical ou dorsal, de syndrome déficitaire sensitivo-moteur, quelle que soit sa localisation ou de paralysie installée depuis moins de 72h (au-delà de ce délai, les chances de récupération sont en effet moindres).

Les chirurgies de stabilisation rachidienne sont exceptionnelles dans ce contexte septique.

Les abcès paravertébraux et les abcès du psoas sont considérés comme des abcès profonds, mais aucune étude ne permet de codifier l'indication de leur drainage, ni les modalités

de celui-ci : il peut être chirurgical ou habituellement percutané par voie radiologique sous repérage TDM [25].

Il n'y a pas de recommandations codifiées de prise en charge chirurgicale dans les situations de spondylodiscites sur matériel rachidien. Il faut rechercher une atteinte discale, une brèche méningée et des signes de méningite, une compression médullaire. La règle est d'évacuer toute collection, de réaliser un débridement des tissus infectés et de discuter l'ablation du matériel d'ostéosynthèse si le rachis est consolidé (ce qui peut se discuter à partir du 3^e mois après la pose) [12].

Ostéite du pied diabétique

En cas d'ostéite du pied diabétique, le patient doit bénéficier d'un bilan vasculaire en urgence pour éliminer une artérite des membres inférieurs associée. En cas d'artérite sévère compromettant les chances de succès thérapeutique de l'ostéite, un geste de revascularisation doit être discuté.

Si la place de la chirurgie ne se discute pas en cas de destruction osseuse importante, de collection, de nécrose des tissus mous ou d'ischémie associée, il n'y a pas de consensus sur la place de la chirurgie de résection osseuse dans les atteintes modérées [27-31]. En cas de dermo-hypodermite nécrosante associée, la décompression et le drainage en urgence peuvent être réalisés indépendamment du statut vasculaire. Un geste d'amputation se discute si le sepsis n'est pas contrôlé.

En l'absence de consensus, certaines équipes ont positionné la chirurgie conservatrice avec résection osseuse limitée de la zone infectée dans la prise en charge de l'ostéite du pied diabétique [32,33]. D'autres équipes ont montré que le traitement médical guidé par la biopsie osseuse pouvait être une option thérapeutique raisonnable [34-36]. Ces études ne portaient cependant pas sur des patients en sepsis sévère ou dans le contexte de réanimation.

Ostéomyélite sur os long

Toute collection sera drainée.

Arthrite aiguë communautaire

Il n'y a pas de consensus sur le positionnement de la chirurgie dans cette indication, les études ne semblant pas montrer de taux de succès supérieurs à ceux d'une prise en charge médicale par ponctions articulaires itératives associées à l'antibiothérapie. Cependant, dans ce contexte d'instabilité clinique, un lavage chirurgical (par voie arthroscopique ou par arthrotomie) associé à une synovectomie doit être discuté en première intention en présence de pus à la ponction articulaire, afin de diminuer rapidement l'inoculum bactérien [37,38].

Antibiothérapie

L'antibiothérapie des IOA sévères n'a pas fait l'objet de propositions spécifiques dans le document des recommandations du groupe multidisciplinaire d'experts sur la « Prise en charge initiale des états septiques graves de l'adulte et de l'enfant » en 2006 [39].

Objectifs de l'antibiothérapie et pré-requis

L'antibiothérapie peut être selon les cas probabiliste ou documentée.

Un des buts de l'antibiothérapie à la phase initiale de la prise en charge est de diminuer l'inoculum bactérien responsable du sepsis du patient, en complément de la prise en charge chirurgicale, et de réduire la durée et l'intensité de la bactériémie éventuelle, afin de prévenir la survenue de localisations septiques secondaires et/ou de participer à leur stérilisation. Le choix de cette antibiothérapie probabiliste initiale tiendra compte de la microbiologie suspectée et des caractéristiques du patient que de l'origine ostéo-articulaire du sepsis.

L'autre objectif de l'antibiothérapie est de participer à la stérilisation du foyer ostéo-articulaire à l'origine du sepsis, pour limiter les risques de récurrence/rechute. La connaissance des performances de diffusion des antibiotiques au sein des différentes structures ostéo-articulaires (membrane synoviale, liquide articulaire, os médullaire et cortical, tissus musculo-aponévrotiques et péri-osseux) prend ici toute son importance. La diffusion dans le liquide articulaire et la membrane synoviale est généralement bonne en cas d'infection aiguë, en raison de l'inflammation tissulaire induite. La diffusion au sein de l'os est généralement plus difficile, à l'origine de ratios sang/os de l'ordre de 0,2 à 0,4 avec des variations intra-famille d'antibiotiques. La diffusion au sein de l'os médullaire est généralement meilleure que pour l'os cortical, ce qui peut expliquer, au moins en partie, les taux de succès élevés obtenus généralement au cours du traitement des spondylodiscites hors matériel. Il n'existe pas de réelle barrière entre le sang et le tissu osseux et le transfert des antibiotiques est globalement directement proportionnel aux concentrations obtenues dans le sang. L'une des règles principales au cours du traitement de ce type d'infection est donc d'obtenir rapidement les concentrations sanguines les plus élevées. Dans les situations favorisant le développement du biofilm (infections chroniques, os nécrotique, infections sur matériel) où l'action des antibiotiques est réduite, ou en cas d'abcès intra-osseux exposant les antibiotiques à un effet inoculum, la chirurgie (résection de l'os nécrotique, ablation des implants, évacuation des abcès) joue un rôle prépondérant dans le succès thérapeutique [40,41].

Le traitement antibiotique doit tenir compte de nombreux paramètres

On citera :

- l'épidémiologie des micro-organismes habituellement impliqués dans les IOA et leur niveau de résistance pour le choix de l'antibiothérapie probabiliste, l'identification précise du ou des micro-organismes responsables de l'IOA du patient et la détermination de leur sensibilité aux antibiotiques pour l'antibiothérapie documentée. Ainsi les recommandations récentes de la SFAR sur la prise en charge des bactériémies documentées à SARM en réanimation suggèrent de privilégier la daptomycine à forte dose, à la place de la vancomycine, si la CMI de la souche à la vancomycine est > 1 mg/L [42] ;
- la qualité du geste chirurgical lorsque celui-ci est indiqué ; une excision minutieuse de tous les tissus infectés et nécrosés, l'ablation des séquestres et des corps étrangers ;
- la diffusion des antibiotiques dans le site articulaire et/ou osseux ; c'est un point essentiel dans le choix des molécules, de la voie (intraveineuse ou orale) et du mode d'administration (utilisation de la voie intraveineuse continue), enfin de la posologie et de la durée du traitement ;
- l'état local et immunitaire du patient, ainsi que sa tolérance aux antibiotiques.

Le choix des molécules, leur association, leurs modalités d'administration et la durée du traitement reposent sur la connaissance des caractéristiques pharmacodynamiques des antibiotiques *in vitro*, sur des données expérimentales chez l'animal, sur des données physiopathologiques et sur l'expérience clinique. Les essais thérapeutiques concernant le traitement antibiotique des infections ostéoarticulaires chez l'homme sont souvent méthodologiquement imparfaits et ne permettent toujours pas de dégager des recommandations thérapeutiques fondées sur des preuves. Néanmoins, certains principes concernant le choix des molécules, la posologie, la voie et le mode d'administration s'appliquent à l'ensemble de ces infections.

Il faudra tenir compte pour la prescription des antibiotiques de la pharmacocinétique particulière en contexte de soins intensifs/réanimation. Par ailleurs, l'administration des antibiotiques par voie orale a peu sa place dans cette situation d'instabilité clinique [43]. Elle peut néanmoins se discuter, sous réserve du manque de données en situation de soins intensifs/réanimation, une fois la documentation microbiologique obtenue, après stabilisation clinique du patient et en l'absence de troubles digestifs associés, pour des molécules à bonne biodisponibilité orale (par ex. clindamycine, fluoroquinolones, rifampicine, cotrimoxazole).

Le Tableau 1 résume à titre indicatif les posologies des antibiotiques utilisés en probabiliste dans les infections ostéo-articulaires pour une fonction rénale normale.

Tableau 1 Principaux antibiotiques utilisés en probabiliste dans les infections ostéo-articulaires pour une fonction rénale normale		
Antibiotique	Forme	Posologie
Ceftriaxone	iv, im	2 g en une injection/j
Céfotaxime	iv, im	100 mg/kg/j en 3 prises
Ceftazidime	iv, im	2g/6-8h, 4-6 g en iv continu
Céfépime	iv, im	2 g/8-12h
Imipénème	iv, im	500 mg/6-8h
Pipéra-tazobactam	iv	4 g/6-8h
Amikacine	iv	15-25 mg/kg/j en 1 à 2 injections (dosages sériques en pic/creux)
Gentamicine	iv	5-7 mg/kg/j en 1 à 2 injections (dosages sériques en pic/creux)
Fosfomycine	iv	4 g en SAP de 4h/6-8h
Teicoplanine	iv, im, sc	10-12 mg/kg/12h pendant 2 à 3 jours en dose de charge, puis une injection/j selon dosages (objectif de concentration > 30 mg/L en creux [dosage FPIA])
Vancomycine	iv	1 g en SAP sur 60 mn en dose de charge, puis 30-40 mg/kg/j en SAP continue (objectif de concentration > 25 mg/L)
Linézolide	iv, po	600 mg/12h
Colistine	iv	9 millions d'unités en dose de charge, puis 4,5 millions d'unités/12h
Daptomycine	iv ou ivl	10-12 mg/kg (sérum salé) en une injection/j

iv : intraveineux ; ivl : intraveineux lent ; im : intramusculaire ; po : per os ; SAP : seringue autopulsée ; sc : sous-cutané

Antibiothérapie probabiliste

Le choix de l'antibiothérapie probabiliste repose sur les critères usuels, notamment les pathogènes à viser, les caractéristiques du patient et le risque de sélection de résistance bactérienne.

Arthrite aiguë

Les cibles bactériennes principales des antibiotiques dans ce contexte sont *S. aureus* (mécicilline- sensibles ou résistants), streptocoques, entérocoques et entérobactéries (*E. coli*, *Proteus* spp.). Le choix antibiotique probabiliste après prélève-

ments dans cette situation d'instabilité clinique repose sur l'association d'une céphalosporine de 3^e génération avec une action sur les cocci à Gram positif (céfotaxime, ceftriaxone, céfépime), et de la gentamicine. En cas de suspicion d'infection à SARM, il est proposé d'ajouter de la vancomycine en administration intraveineuse continue (pour un taux sérique > 25 mg/L) ou de la fosfomycine. Les inconvénients de la fosfomycine sont le risque d'hypokaliémie majeure et d'un apport sodé élevé, les taux de résistance non négligeables des staphylocoques à coagulase négative à cet antibiotique, notamment *S. capitis* [7], et les difficultés récurrentes d'approvisionnement de cet antibiotique.

En cas d'allergie vraie aux bêta-lactamines, les alternatives sont la vancomycine associée à l'aztréonam, ou à une fluoroquinolone, notamment la lévofloxacine en raison de ses caractéristiques pharmacocinétiques favorables (pas d'AMM pour le traitement des IOA) en cas de contre-indication formelle des bêta-lactamines, voire la colimycine, en fonction du niveau de résistance suspecté. Le linézolide doit être utilisé avec prudence en contexte de réanimation, du fait de son caractère bactériostatique, mais également du risque d'interaction avec les agents vasopresseurs (par ex. épinéphrine, norépinéphrine) et adrénergiques (dobutamine, dopamine), exposant au risque de poussées hypertensives.

Spondylodiscite aiguë (sans matériel)

Le traitement antibiotique probabiliste doit être débuté dès la réalisation des hémocultures, sans attendre les résultats de la documentation microbiologique chez le patient instable. Les schémas proposés sont similaires à ceux du traitement de l'arthrite aiguë, le relais oral ne pouvant être envisagé qu'après avoir éliminé une endocardite du cœur gauche associée.

Ostéomyélite aiguë

Le traitement est similaire à celui des arthrites aiguës.

IOA sur matériel

Les cibles bactériennes sont similaires à celles des arthrites, avec possibilité de bactéries multirésistantes.

Le contexte d'IOA sévère incite à couvrir les cocci à Gram positif, en particulier les staphylocoques résistants à la méticilline (*S. aureus*, et staphylocoques à coagulase négative notamment *S. epidermidis*), avec des antibiotiques bactéricides. Compte tenu des taux de résistance élevés pour la teicoplanine et la fosfomycine des staphylocoques à coagulase négative [7] et du caractère bactériostatique du linézolide et de la tigécycline, les options thérapeutiques dans ce contexte de soins intensifs/réanimation sont la vancomycine et la daptomycine (qui n'a pas l'AMM dans la prise en charge des IOA). Les comorbidités associées au risque de

néphrotoxicité de la vancomycine sont l'âge, la dose totale et la durée du traitement, les valeurs en pic et à la vallée de la vancomycémie en cas d'administration discontinue, la vancomycémie à l'état d'équilibre et la durée de traitement en cas de perfusion continue, ainsi que l'administration concomitante de produits néphrotoxiques [44,45]. La daptomycine dans les IOA possède une vitesse de bactéricidie plus rapide que la vancomycine, concentration dépendante, avec une diffusion rapide dans le biofilm (propriété intéressante en cas de lavage ou au moment de la réimplantation du matériel) et une activité bactéricide maintenue sur les bactéries en phase stationnaire. Le risque d'augmentation des CMI sous daptomycine fait actuellement recommander par certains experts d'augmenter les doses unitaires (10-12 mg/kg en une prise), ce qui est cohérent avec l'action concentration-dépendante de cet antibiotique, et de recourir à des associations notamment avec la gentamicine. Les posologies journalières recommandées dans ce type d'infection sont d'au moins 10 mg/kg en une prise [46-52].

La couverture des bacilles à Gram négatif repose sur l'utilisation d'une céphalosporine de 3^e ou 4^e génération (céfotaxime/ceftriaxone/ceftriaxone/ceftriaxone/céfépime), utilisée en association avec l'antibiotique ciblant les cocci à Gram positif. Chez un patient colonisé à entérobactéries multirésistantes (ex : bêta-lactamases à spectre élargi, carbapénèmes...), ou dans un contexte d'épidémiologie locale à entérobactéries multirésistantes, le choix antibiotique est plus difficile à préciser et se fera au cas par cas.

Dans ce contexte d'instabilité clinique, l'adjonction initiale d'un aminoside pour augmenter la vitesse de bactéricidie est proposée.

Antibiothérapie documentée

Il n'y a pas de spécificité de prise en charge en soins intensifs/réanimation pour l'infection documentée. Les textes de référence apportent des propositions de prise en charge selon les germes identifiés [11,12,25,26,30,31].

Conclusion

Le choix et la prescription de l'antibiothérapie de première intention des IOA sont ceux proposés pour les situations de sepsis sévère, avec un recours fréquent au traitement par aminosides. La documentation microbiologique est souvent difficile et repose sur les hémocultures et la ponction articulaire, du fait de l'urgence à débiter le traitement antibiotique ne permettant pas dans la majorité des cas d'obtenir des prélèvements chirurgicaux avant l'instauration des antibiotiques.

Le recours à la chirurgie en urgence pour irrigation-lavage d'une articulation native ou prothétique, d'un matériel d'ostéosynthèse, voire ablation du matériel, est à considérer dans la plupart des cas. Dans le contexte d'instabilité clinique, les gestes chirurgicaux d'ablation de matériel, voire d'amputation de sauvetage en cas de sepsis incontrôlable, sont privilégiés. La prise en charge doit être multidisciplinaire.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. Grammatico-Guillon L, Baron S, Gettner S, et al (2012) Bone and joint infections in hospitalized patients in France, 2008: clinical and economic outcomes. *J Hosp Infect* 82:40-8
2. Maaloum Y, Meybeck A, Olive D, et al (2013) Clinical spectrum and outcome of critically ill patients suffering from prosthetic joint infections. *Infection* 41:493-501
3. Senneville E, Savage C, Nallet I, et al (2006) Improved anaerobe recovery from infected prosthetic joint samples taken from 72 patients and collected intraoperatively in 4. *Rosenow's broth. Acta Orthop* 77:120-4
4. Moran E, Masters S, Berendt A, et al (2007) Guiding empirical antibiotic therapy in orthopaedics: the microbiology of prosthetic joint infections managed by debridement, irrigation and prosthesis retention. *J Infect* 55:1-7
5. Lamagni T (2014) Epidemiology and burden of prosthetic joint infections. *J Antimicrob Chemother* 69(Suppl 1):i5-10
6. Dubost JJ, Couderc M, Tatar Z, et al (2014) Three-decade trends in the distribution of organisms causing septic arthritis in native joints: Single-center study of 374 cases. *Joint Bone Spine* 81:438-40
7. Titécat M, Senneville E, Wallet F, et al (2013) Bacterial epidemiology of osteoarticular infections in a referent center: 10-year study. *Orthop Traumatol Surg Res* 99:653-8
8. Felten A, Desplaces N, Nizard R, et al (1998) Infections ostéoarticulaires à *Peptostreptococcus magnus* après chirurgie orthopédique: quatorze cas et facteurs de pathogénicité. *Pathol Biol* 46:442-8
9. Walter G, Vernier M, Pinelli PO, et al (2014) Bone and joint infections due to anaerobic bacteria: an analysis of 61 cases and review of the literature. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 33:1355-64
10. Illiaquer M, Corvec S, Touchais S, et al (2012) Anaerobes isolated from bone and joint infections and their susceptibility to antibiotics. *J Infect* 65:473-5
11. Haute Autorité de Santé (2014) Recommandations de bonnes pratiques, Prothèse de hanche ou de genou : diagnostic et prise en charge de l'infection dans le mois suivant l'implantation (http://www.hassante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_1732559)
12. Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF), Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (CMIT), Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique (GPIP), et al (2010) Recommendations for bone and joint prosthetic device infections in clinical practice (prosthesis, implants, osteosynthesis). *Med Mal Infect* 40:185-211
13. Weissman BN, Sledge CB (1986) *Orthopedic radiology*. Philadelphia: WB Saunders
14. Tume SS, Aliabadi P, Weissman BN (1987) Disease activity in osteomyelitis : role of radiography *Radiology* 165:781-4

15. Rabin DN, Smith C, Kubicka RA, et al (1987) Problem prostheses: the radiologic evaluation of total joint replacement. *Radiographics* 7:1107-27
16. Tigges S, Stiles RG, Roberson JR (1994) Appearance of septic hip prostheses on plain radiographs. *AJR Am J Roentgenol* 163:377-80
17. Carbó S, Rosón N, Vizcaya S, et al (2006) Can ultrasound help to define orthopedic surgical complications? *Curr Probl Diagn Radiol* 35:75-89
18. Gibbon WW, Long G, Barron DA, O'Connor PJ (2002) Complications of orthopedic implants: sonographic evaluation. *J Clin Ultrasound* 30:288-99
19. Wing VW, Jeffrey RB, Fedemile MP, et al (1985) Chronic osteomyelitis examined by CT. *Radiology* 154:171-4
20. Seltzer SE. Value of computed tomography in planning medical and surgical treatment of chronic osteomyelitis (1984) *J Comput Assist Tomogr* 8:482-7
21. Cyteval C, Hamm V, Sarrabere MP, et al (2002) Painful infection at the site of hip prosthesis: CT imaging. *Radiology* 224:477-83
22. Duff GP, Lachiewicz PF, Kelley SS (1996) Aspiration of the knee joint before revision arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 331:132-9
23. Spangehl MJ, Masri BA, O'Connell JX, Duncan CP (1999) Prospective analysis of preoperative and intraoperative investigations for the diagnosis of infection at the sites of two hundred and two revision total hip arthroplasties. *J Bone Joint Surg Am* 81:672-83
24. Levy PY, Fournier PE, Fenollar F, Raoult D (2013) Systematic PCR detection in culture-negative osteoarticular infections. *Am J Med* 126:1143.e25-33
25. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (2007) Recommandations pour la Pratique Clinique, Spondylodiscites infectieuses primitives, et secondaires à un geste intra-discal sans mise en place de matériel. *Med Mal Inf* 37:573-83
26. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, et al (2013) Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 56:e1-e25
27. Senneville E, Nguyen S (2014) Difficult Situations Managing Diabetic Foot. Evidences and Personal Views: Is to Operate on Patients With Diabetic Foot Osteomyelitis Old-Fashioned? *Int J Low Extrem Wounds* 13:241-6
28. Lipsky BA (2014) Treating diabetic foot osteomyelitis primarily with surgery or antibiotics: have we answered the question? *Diabetes Care* 37:593-5
29. Lázaro-Martínez JL, Aragón-Sánchez J, García-Morales E (2014) Antibiotics versus conservative surgery for treating diabetic foot osteomyelitis: a randomized comparative trial. *Diabetes Care* 37:789-95
30. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (2007) Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge du pied diabétique infecté. *Med Mal Inf* 37:26-50
31. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al (2012) Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 54:e132-73
32. Aragón-Sánchez J, Lázaro-Martínez JL, Alvaro-Afonso FJ, Molinés-Barroso R (2014) Conservative Surgery of Diabetic Forefoot Osteomyelitis: How Can I Operate on This Patient Without Amputation? *Int J Low Extrem Wounds* [in press]
33. Ha Van G, Siney H, Danan JP, et al (1996) Treatment of osteomyelitis in the diabetic foot. Contribution of conservative surgery. *Diabetes Care* 19:1257-60
34. Tone A, Nguyen S, Devemy F, et al (2014) Six-week Versus Twelve-Week Antibiotic Therapy for Nonsurgically Treated Diabetic Foot Osteomyelitis: A Multicenter Open-Label Controlled Randomized Study. *Diabetes Care* 38:302-7
35. Senneville E, Lombart A, Beltrand E, et al (2008) Outcome of diabetic foot osteomyelitis treated nonsurgically: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 31:637-42
36. Pittet D, Wyssa B, Herter-Clavel C, et al (1999) Outcome of diabetic foot infections treated conservatively: a retrospective cohort study with long-term follow-up. *Arch Intern Med* 159:851-6
37. Ravindran V, Logan I, Bourke BE (2009) Medical vs surgical treatment for the native joint in septic arthritis: a 6-year, single UK academic centre experience. *Rheumatology (Oxford)* 48:1320-2
38. Mathews CJ, Weston VC, Jones A, et al (2010) Bacterial septic arthritis in adults. *Lancet* 375:846-55
39. Société Française d'Anesthésie et Réanimation, Groupe Transversal Sepsis (2007) Prise en charge initiale des états septiques graves de l'adulte et de l'enfant. *Réanimation* 16(suppl 1):1-21
40. Trampuz A, Zimmerli W (2008) Diagnosis and treatment of implant-associated septic arthritis and osteomyelitis. *Curr Infect Dis Rep* 10:394-403
41. Barberan J (2006) Management of infections of osteoarticular prosthesis. *Clin Microbiol Infect* 12:93-101
42. Bédos JP, Allaouchiche B, Armand-Lefèvre L (2014) Stratégies de réduction de l'utilisation des antibiotiques à visée curative en réanimation (adulte et pédiatrique). *Réanimation* 23:558-82
43. Udy AA, Roberts JA, Lipman J (2013) Clinical implications of antibiotic pharmacokinetic principles in the critically ill. *Intensive Care Med* 39:2070-82
44. van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP (2013) Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrob Agents Chemother* 57:734-44
45. Cianferoni S, Devigili A, Ocampos-Martinez E, et al (2013) Development of acute kidney injury during continuous infusion of vancomycin in septic patients. *Infection* 41:811-20
46. Hanberger H, Nilsson LE, Maller R, Isaksson B (1991) Pharmacodynamics of daptomycin and vancomycin on *Enterococcus faecalis* and *Staphylococcus aureus* demonstrated by studies of initial killing and postantibiotic effect and influence of Ca²⁺ and albumin on these drugs. *Antimicrob Agents Chemother* 35:1710-6
47. Rose WE, Rybak MJ, Kaatz GW (2007) Evaluation of daptomycin treatment of *Staphylococcus aureus* bacterial endocarditis: an in vitro and in vivo simulation using historical and current dosing strategies. *J Antimicrob Chemother* 60:334-40
48. Murillo O, Garrigós C, Pachón ME, et al (2009) Efficacy of high doses of daptomycin versus alternative therapies against experimental foreign-body infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 53:4252-7
49. Moise PA, Hershberger E, Amodio-Groton MI, Lamp KC (2009) Safety and clinical outcomes when utilizing high-dose (>8mg/kg) daptomycin therapy. *Ann Pharmacother* 43:1211-9
50. Bassetti M, Nicco E, Ginocchio F, et al (2010) High-dose daptomycin in documented *Staphylococcus aureus* infections. *Int J Antimicrob Agents* 36:459-461
51. Lora-Tamayo J, Parra-Ruiz J, Rodríguez-Pardo D, et al (2014) High doses of daptomycin (10 mg/kg/d) plus rifampin for the treatment of staphylococcal prosthetic joint infection managed with implant retention: a comparative study. *Diagn Microbiol Infect Dis* 80:66-71
52. Smith JR, Claeys KC, Barber KE, Rybak MJ (2014) High-dose daptomycin therapy for staphylococcal endocarditis and when to apply it. *Curr Infect Dis Rep* 16:429