

Antibiothérapie Infections ostéo-articulaires

Mathie Lorrot ¹, Catherine Doit ²

1: Service de Pédiatrie Générale; 2: Service de Microbiologie,
Hôpital Robert Debré (Paris)

Cours DESC Chir Infantile Septembre 2011

Thomas 8 ans

Douleur brutale du genou droit avec impotence fonctionnelle

Fièvre à 39°C avec frissons

Douleur exquise extrémité sup du tibia

Tuméfaction et rougeur de la face antéro-interne de l'extrémité supérieure du tibia droit

2 jours auparavant: coup sur le genou en jouant au football

Bilan aux urgences:

NFS: GB 14 900 /mm³ dont 5700 neutrophiles

CRP 209 mg/L

Procalcitonine 2.9

Radiographies standard du genou normales

Vous suspectez une ostéomyélite aiguë

Quel(s) est (sont) le(s) germe(s) suspecté(s) en priorité, chez cet l'enfant ?

Vous suspectez une ostéomyélite aiguë

Quel(s) est (sont) le(s) germe(s) suspecté(s)
en priorité, chez cet l'enfant ?

- 1) *Haemophilus influenzae* sérotype b
non: trop grand, et vacciné
- 2) Pneumocoque: non car rare, enfant trop grand
- 3) *Staphylococcus aureus*: le plus probable
- 4) Streptocoque A: ensuite

Quelle(s) attitude(s) adoptez-vous ?

Quelle(s) attitude(s) adoptez-vous ?

- 1) Antibiothérapie anti-staphylococcique d'emblée, sans nouvel examen
- 2) 2 hémocultures à quelques heures d'écart avant de débuter l'antibiothérapie
- 3) IRM ou scintigraphie osseuse
- 4) Une ponction osseuse sous AG au bloc opératoire pour identifier le germe

Quelle(s) attitude(s) adoptez-vous ?

- 1) Antibiothérapie anti-staphylococcique d'emblée, sans nouvel examen
- 2) 2 hémocultures à quelques heures d'écart avant de débuter l'antibiothérapie
- 3) IRM ou scintigraphie osseuse
- 4) Une ponction osseuse sous AG au bloc opératoire pour identifier le germe

Quelle antibiothérapie prescrivez
vous ?

Quelle antibiothérapie prescrivez vous ?

- 1) Oxacilline IV + Aminosides
- 2) Cloxacilline IV
- 3) Céfotaxime IV + Fosfo ou Vancomycine IV
- 4) Clindamycine IV
- 5) Clindamycine IV + Rifampicine IV
- 6) Céfuroxime ou Céfamandole ou Amoxi-Clav IV \pm
Aminosides

Quelle antibiothérapie prescrivez vous ?

- 1) Oxacilline IV + Aminosides
- 2) Cloxacilline IV
- 3) Céfotaxime IV + Fosfo ou Vancomycine IV
- 4) Clindamycine IV
- 5) Clindamycine IV + Rifampicine IV
- 6) Céfuroxime ou Céfamandole ou Amoxi-Clav IV \pm
Aminosides

Ella, 18 mois

Depuis 6 jours elle refuse de prendre appui sur la jambe droite et ne veut plus marcher

Fièvre à 38°C bien tolérée

Bon état général

Examen: gonflement du genou avec choc rotulien

- ATCD: 0
- 10 jours avant, elle a eu un rhume et quelques selles liquides
- Biologie:
 - NFS: Hb12 g/dl; GB 14 500 /mm³ (40 % neutro, 50 % Lymphocytes)
 - Plaq 470 000/mm³
 - CRP 15 mg/L



Radio genou:
Epanchement intra-articulaire

Le diagnostic d'arthrite septique du genou
est suspecté

Quel(s) sont le(s) germe(s) que vous
suspectez ?

- *Kingella kingae*
- Staphylocoque doré
- Pneumocoque
- Streptocoque A
- Salmonella sp

Quelle est votre attitude thérapeutique?

Drainage chirurgical et lavage du genou
sous AG
(liquide articulaire envoyé en bactériologie)

ATB probabiliste :

Quelle antibiothérapie prescrivez
vous ?

Quelle antibiothérapie prescrivez vous ?

- 1) Oxacilline IV + Aminositides
- 2) Cloxacilline IV
- 3) Céfotaxime IV + Fosfo ou Vancomycine IV
- 4) Clindamycine IV
- 5) Clindamycine IV + Rifampicine IV
- 6) Céfuroxime ou Céfamandole ou Amoxi-Clav IV ± Aminositides

Quelle antibiothérapie prescrivez vous ?

- 1) Oxacilline IV + Aminositides
- 2) Cloxacilline IV
- 3) Céfotaxime IV + Fosfo ou Vancomycine IV
- 4) Clindamycine IV
- 5) Clindamycine IV + Rifampicine IV
- 6) Céfuroxime ou Céfamandole ou Amoxi-Clav IV
± Aminositides

Les cultures sont négatives en 48h
Quel(s) germe(s) suspectez-vous ?
Autres méthodes diagnostiques ?

PCR *K. kingae* + dans le liquide
articulaire

➔ Diagnostic : arthrite à *K. kingae*

Traitement antibiotique par amoxicilline 150 mg/kg/j en 4 injections par jour pendant 5 jours puis relais per os pour 1 mois

Evolution simple avec guérison sans séquelle

Diagnostic Microbiologique des IOA

Privilégier la recherche initiale de l'agent infectieux :

Prélèvements avant antibiothérapie :

- **Ponction** si le foyer est accessible :
 - Abscesses sous périoste, liquide articulaire, abscesses contigus des parties molles
 - Prélèvement standard + ensemencement direct au bloc opératoire du prélèvement sur flacon d'hémoculture aérobie
- Deux **hémocultures périphériques** (ostéomyélite) en respectant les règles de bonnes pratiques (volume de sang en fonction de l'âge de l'enfant)
 - 0.5 ml / néoné < 2kg
 - 1 ml néoné > 2kg
 - 5 ml enfant (2-10 ans)
 - 10 ml enfant > 10 ans
- Prélever les **portes d'entrée** présumées : plaies cutanées...

Bactéries habituellement retrouvées dans les IOA de l'enfant en fonction de l'âge

0-3 mois	Streptocoque B Entérobactéries (<i>E. coli</i>)
3 mois - 5 ans	<i>Staphylococcus aureus</i> Streptocoque A Pneumocoque <i>Kingella kingae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> capsulé b (quasiment disparu)
> 5 ans	<i>Staphylococcus aureus</i> Streptocoque A

Le diagnostic étiologique manque dans 50 à 80 % des cas

Autres causes microbiologiques

D'après Gutierrez, *Pediatr Clin N Am*, 2005

Facteurs de risque

organisme

Ostéomyélites

Drépanocytose

Salmonella, *S. aureus*

Granulomatose chronique

Aspergillus, *S. aureus*, *Serratia*

Milieu rural

Coxiella burnetii

Animaux domestiques

Bartonella, Pasteurelle

Arthrites

Milieu rural

Brucelles

Exposition aux tiques

Borrelia burgdorferi

Infection virale

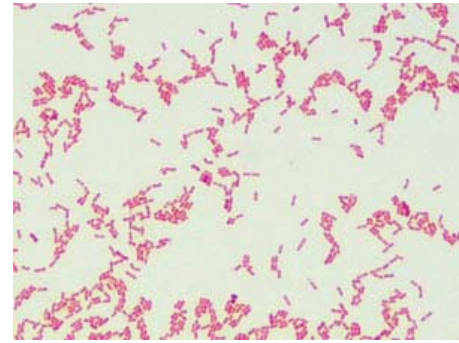
Rubéole, Parvovirus B19, varicelle, hépatite B

Et aussi : *Mycoplasme*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium necrophorum*,
Propionibacterium acnes, *Haemophilus influenzae* non b....

Evolution actuelle de l'épidémiologie des IOA en pédiatrie

- Augmentation de l'incidence des IOA à *Kingella kingae* chez le nourrisson : description d'épidémies dans des crèches
 - *Kiang Pediatrics 2005 (USA)*
 - *Yagupsky, Pediatric Inf Dis J, 2006 (Israel)*
- Développement des techniques moléculaires de diagnostic
 - PCR universelle (ARN 16S) et PCR spécifiques
- Emergence des SARM communautaires (clone producteur de LPV)
 - *Martinez-Aguilar, Pediatr Infect Dis J 2004 (USA)*
 - *Goergens J Pediatr Child Health 2005 (Australie)*
 - *Arnold J Pediatr Orthop 2006 (USA)*
- Diminution attendues des IOA à pneumocoque en relation avec la généralisation de la vaccination Prevenar®
 - Mais difficile à mettre en évidence car incidence faible

Kingella kingae



- Bacille Gram négatif
 - Proche du genre *Neisseria*
 - Bactérie exigeante, croissance lente (délai moyen 3 jours)
 - Hémostoculture rarement positive / infection
- Principale niche écologique
 - Commensales de l'oropharynx des enfants <5 ans
 - 70% des enfants de 6 mois à 5 ans sont porteurs asymptomatiques

Kingella kingae : Pathogénicité

- 1^{er} germe des infections ostéo-articulaires de l' enfant
 - 75% chez les moins de 2 ans
 - Saisonnalité (automne, hiver) : rôle des infections virales ?
 - **Syndrome infectieux peu sévère**
 - Peu fébriles
 - Numération quasi-normale
 - Liquide articulaire peu inflammatoire (< 50 000 leucocytes/mm³)
 - CRP peu élevée et revenant rapidement à la normale
 - **Fréquentes lésions buccales à type de gingivo-stomatites, infections rhino-pharyngées...**
- Infections graves plus rares
 - Endocardites
 - Infections ostéo-articulaires sévères

Ilharreborde B. New real-time PCR-based method for *Kingella kingae* DNA detection: application to samples collected from 89 children with acute arthritis. J. Clin. Microbiol 2009

Dubnov-Raz G. Invasive pediatric *Kingella kingae* Infections: a nationwide collaborative study. Pediatr. Infect. Dis. J 2010

PCR Universelle - PCR ARN 16S

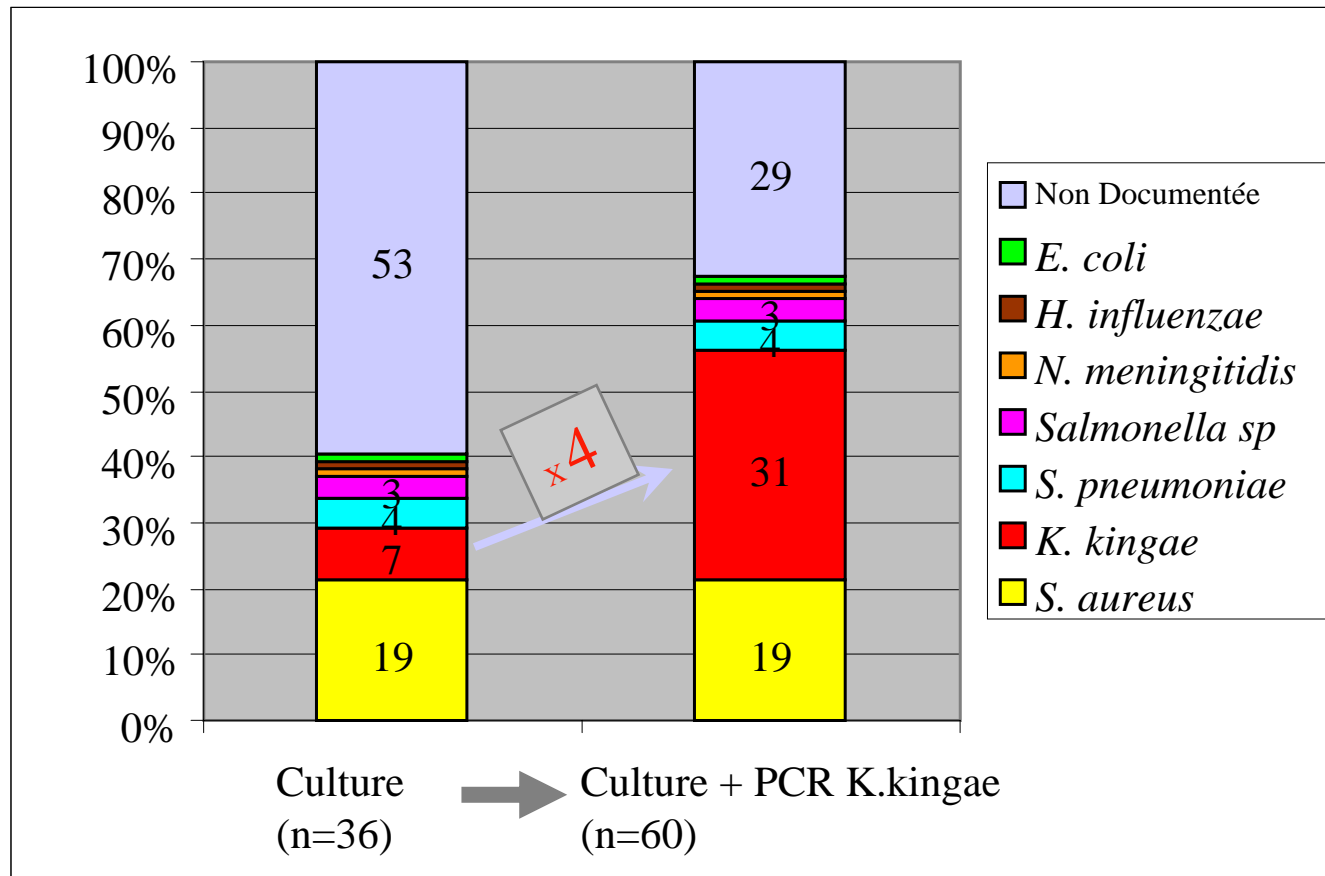
- Amplification par PCR d'un gène commun à toutes les bactéries = gène codant l'ARN 16S (1 à 9 copies selon espèce)
 - Gène constitué d'une alternance de séquences très conservées (permet l'amplification) et de séquences variables selon les espèces (permet l'identification)
- Extraction ADN - Amplification par PCR - Séquençage - Comparaison à base de donnée - Identification
- Avantages :
 - « Totipotente »
 - Sensibilité > culture, pour les germes de culture difficile
 - Diagnostic infection décapitée
- Inconvénients :
 - lourdeur de la technique / coût / délai de réponse
 - Infection polymicrobienne

PCR Spécifiques

- Amplification par PCR d' un gène spécifique à une espèce bactérienne :
 - Streptococoque du groupe A
 - Pneumocoque
 - *Staphylococcus aureus*
 - *Kingella kingae*
- Avantages :
 - Très sensible
 - Diagnostic d'infection décapitée
 - Technique rapide (PCR en temps réel)
 - Applicable à la détection de gène de résistance / de virulence
- Inconvénient / limites :
 - Coût (technicien ++)
 - On ne trouve que ce que l'on cherche -> cibler les germes recherchés
 - Organisation laboratoire pour disposer des résultats rapidement

Apport de la PCR *K. kingae* dans le diagnostic des arthrites

Documentation des arthrites septiques de RDB 2006-2007 (n=89)



31 arthrites septiques à *Kingella kingae* Hôpital Robert Debré -2006-2008

- Sex ratio: 58 % de garçons
- Age médian : 16 mois (8 mois à 4 ans et demi)
- Articulations touchées
 - Genou 52 %
 - Hanche 26 %
- Fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ à l'admission dans 61 % des cas
- Marqueurs de l'inflammation:
 - CRP > 10 mg/l dans 97 % des cas
 - Médiane CRP 22 mg/l (de 10 à 122 mg/l)
 - GB normaux ($< 17\ 000$ /mm³) dans 90 % des cas
 - Médiane GB 12300/mm³ (de 9300 à 15000 /mm³)

Comparaison des caractéristiques cliniques et biologiques des arthrites septiques à *Kingella kingae* et à *Staphylococcus aureus* de l'enfant

Robert- Debré; 2000-2009

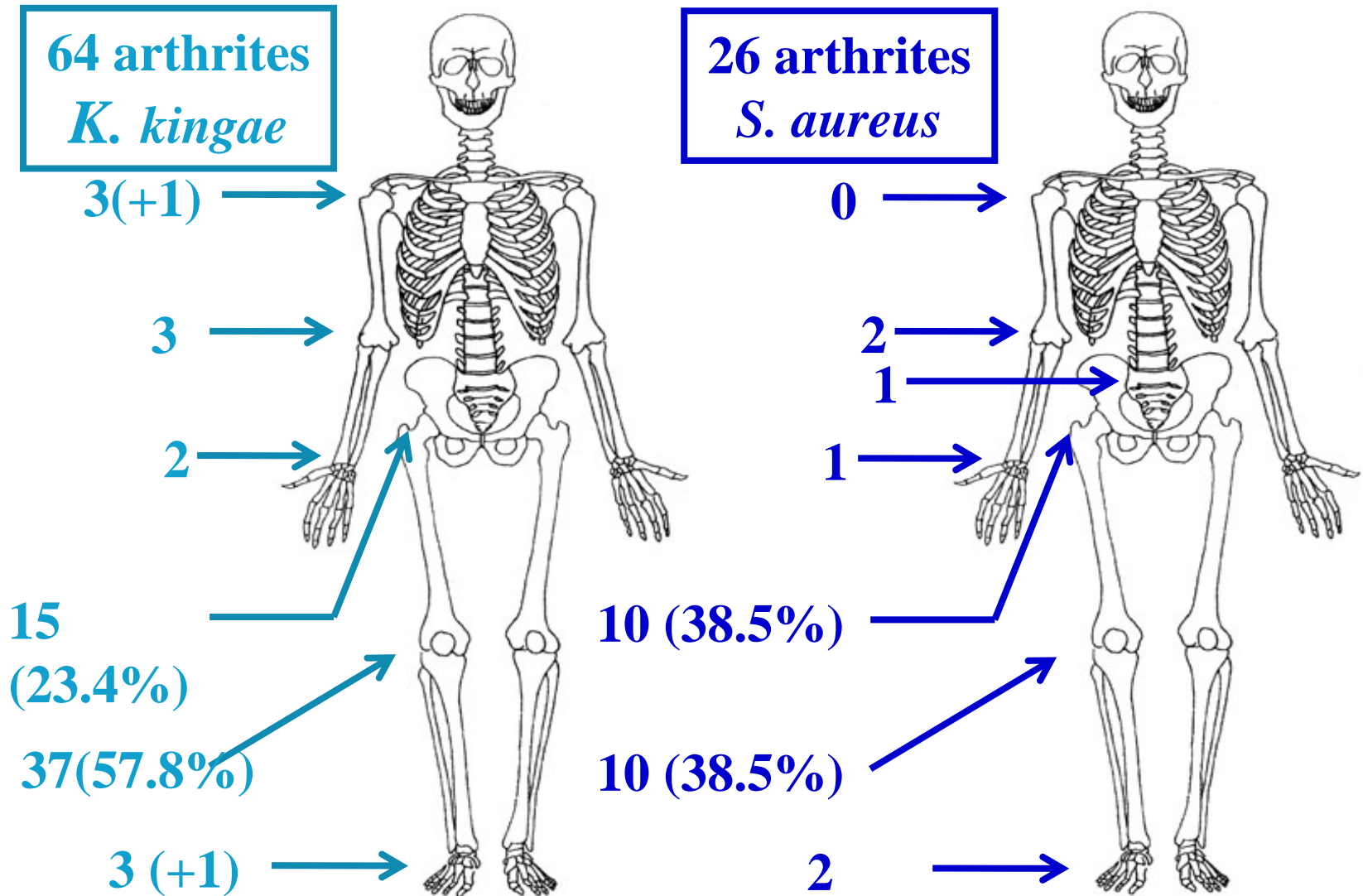
Romain BASMACI

	<i>K. kingae</i> (n=64)	<i>S. aureus</i> (n=26)	
	Médiane (extrêmes)	médiane (extrêmes)	p
Age (années)	1,43 (0,57-5,56)	7,91 (1,11-15,88)	<0,0001
Proportion d'enfants < 2 ans	78%	7.7%	
Garçons	50 %	57%	NS
Température (°C)	37,7 (36,3-39,9)	38 (36,1-40,4)	NS

Tableau biologique initial

	<i>K. kingae</i> (n=64)	<i>S. aureus</i> (n=26)	
	médiane (extrêmes)	médiane (extrêmes)	p
CRP (mg/L)	39 (9-151)	56 (9-650)	NS
Fibrinogène (g/l)	5,69 (3,6-9,13)	5,45 (3,36-13,28)	NS
Leucocytes (x10 ³ /mm ³)	12,4 (7,8-27,9)	12,2 (5,1-21,7)	NS
Plaquettes (x10⁶/l)	396 000 (208 000 - 702 000)	302 500 (177 000 - 547 000)	0,01

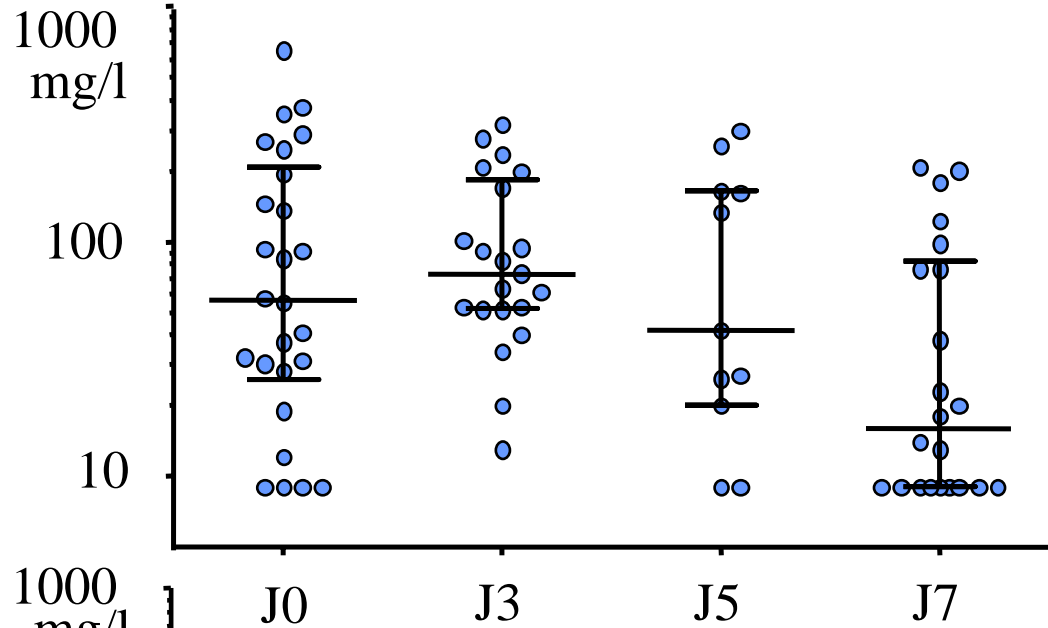
Articulations atteintes



Evolution de la CRP

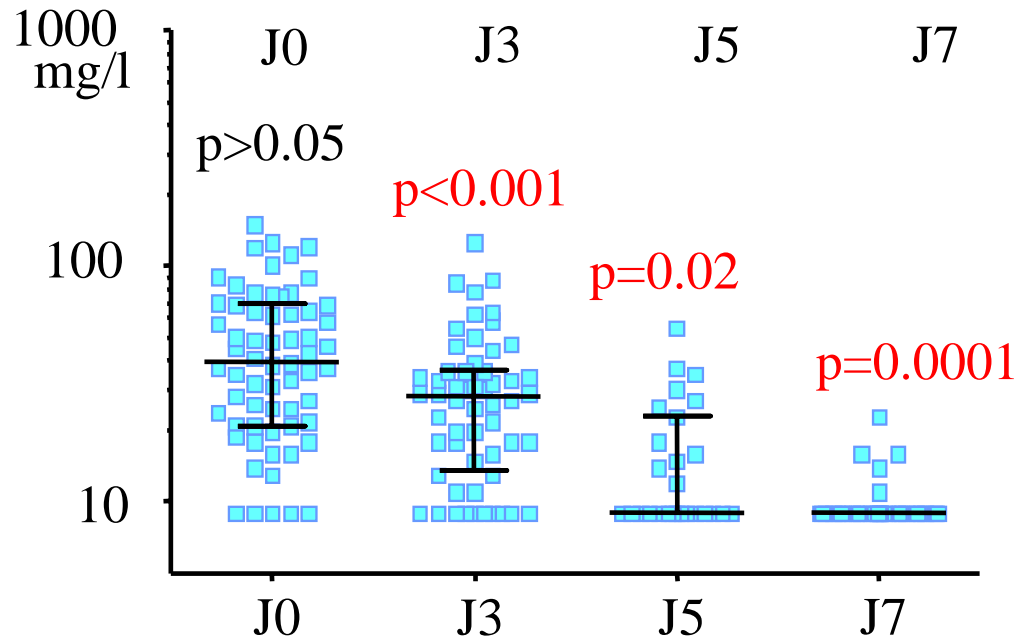
S. aureus

Médiane +/-
quartile

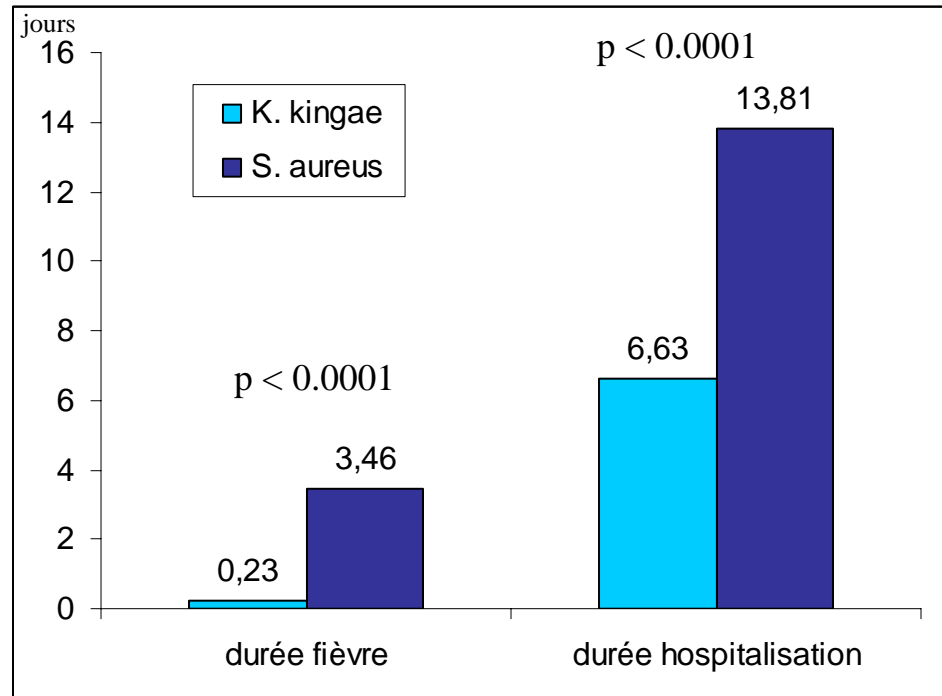


K. kingae

Médiane +/-
quartile



Evolution sous traitement - Complications



	<i>S. aureus</i>	<i>K. kingae</i>	
Complications	6/26 (23%)	1/64 (1.6%)	p : 0.002
Reprise chirurgicale	4	1	
Hospitalisation en réanimation	2	0	

Comparaison des caractéristiques cliniques et biologiques des arthrites septiques de l'enfant à *Kingella kingae* et à *Staphylococcus aureus*

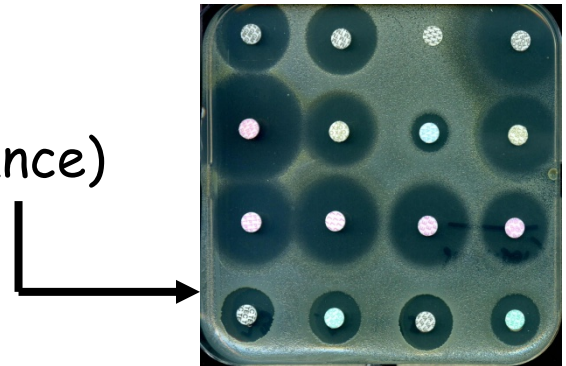
- Tableau clinique et biologique initial identique
 - Pas d'arthrites à *K. kingae* avec CRP > 170mg/l (id. Dubnoz-Raz sur 140 arthrites)
- Evolution différente sous traitement
 - Arthrites *S. aureus* d'évolution plus longue et plus compliquée par rapport à *K. kingae* :
 - Durée de la fièvre
 - Complications (reprise chirurgicale, thrombophlébite...)

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

- LPV :
 - Leucotoxique : toxicité sur les membranes des PN et des Macrophages (lyse par formation de pores)
 - Nécrosante : extension à partir de la lésion initiale
- Tableaux cliniques rares particuliers à reconnaître
- Diagnostic : mise en évidence du gène codant pour la LPV par PCR sur la souche de *S. aureus*
- *S. aureus* producteur de LPV le plus souvent sensible à la méticilline en France
- MAIS il existe des clones LPV + résistants à la méticilline aux USA, en France)

Dohin, PIDJ, 2007

Bocchini, Pediatrics, 2006



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 abcès parties molles / abcès musculaires
- Fièvre élevée, syndrome inflammatoire très marqué (leucopénie initiale contrastant avec CRP très élevée)
- Hypofixation à la scintigraphie (nécrose)

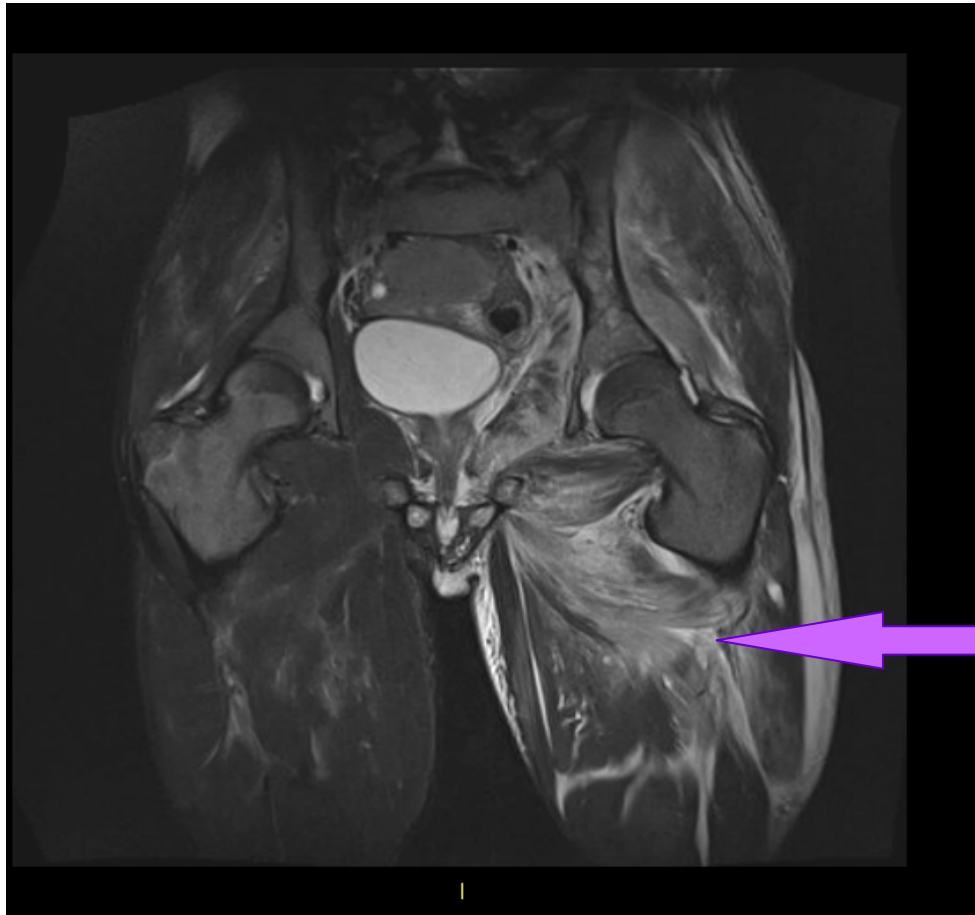
- Gravité au cours de la prise en charge

- Evolution lente
- Persistance du caractère évolutif des lésions (abcès intra-osseux, parties molles, atteintes viscérales)
- Reprise(s) chirurgicale(s) fréquente(s)

Dohin, PIDJ, 2007

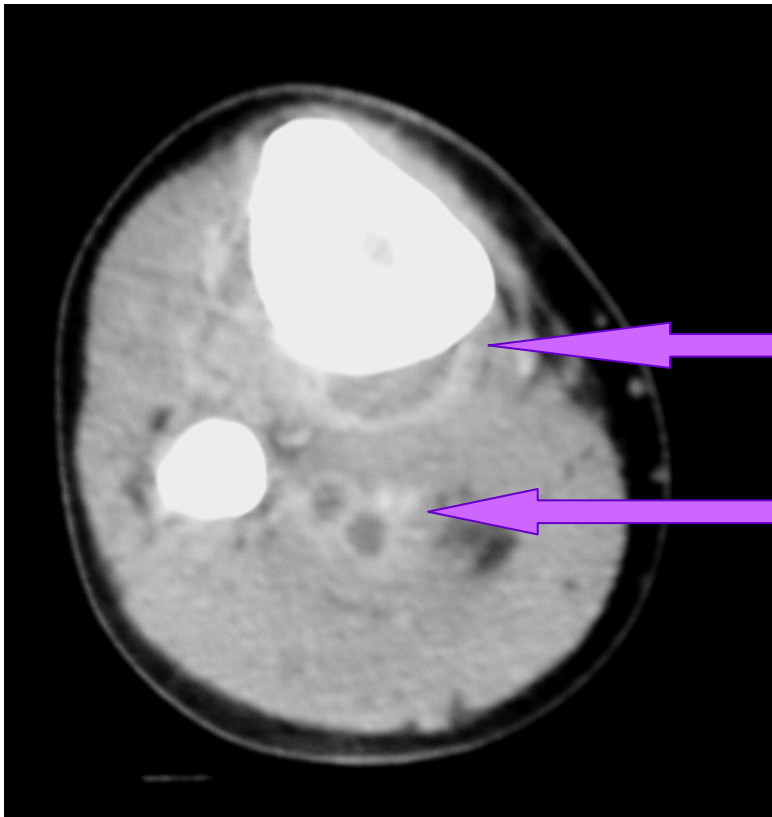
Bocchini, Pediatrics, 2006

IOA à *S. aureus* producteur de toxine LPV



Myosite avec
nécrose
musculaire

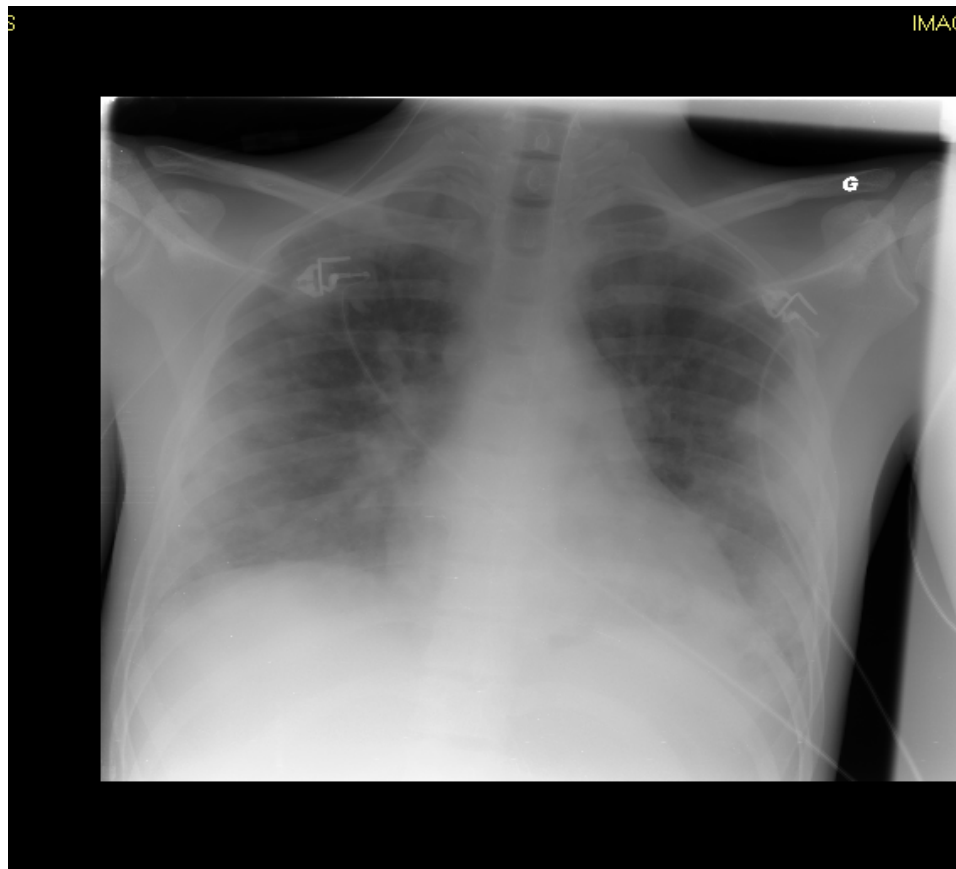
IOA à *S. aureus* producteur de toxine LPV



Abcès sous périosté

Thrombose veineuse

IOA à *S. aureus* producteur de toxine LPV



Pneumonie
Bilatérale
nodulaire
avec
pleurésie

Antibiothérapie des Infections ostéo-articulaires

Bactéries habituellement retrouvées dans les IOA de l'enfant en fonction de l'âge

0-3 mois	Streptocoque B Entérobactéries (<i>E. coli</i>)
3 mois - 5 ans	Streptocoque A Pneumocoque <i>Kingella kingae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> capsulé b (quasiment disparu)
> 5 ans	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptocoque A</i>

2 germes majoritaires: *Staphylococcus aureus* et *Kingella kingae*

Staphylococcus aureus

Sensibilité à la méticilline : environ 90 % des souches
(= Sensibilité aux autres β -lactamines excepté pénicilline) :

Oxacilline (Bristopen®), Cloxacilline (Orbénine®)

Amoxicilline -Acide Clavulanique > C1G > C2G > C3G

Autres ATB utilisables (selon antibiogramme)

Clindamycine, Rifampicine, Acide Fusidique, Vancomycine,

Cotrimoxazole, Fosfomycine,

Fluoroquinolones (Levofloxacin > Ciprofloxacin)

Kingella kingae

- Sensibilité à l' amoxicilline et aux céphalosporines (CMI très basses)
 - Très rares souches productrices de β -lactamase
 - 3 souches Islandaises (Birgisson, Scand J Inf Dis, 1997)
 - 1 souche USA (Mia Sordillo, CID, 1993)
- Mais :
 - Résistance à Clindamycine, Vancomycine, Cotrimoxazole
 - Peu sensible à Oxacilline ou Cloxacilline
 - Incertitude pour Fosfomycine, l'Acide fusidique

INFECTIONS OSTEO- ARTICULAIRES

Protocoles antibiotiques

Propositions GPIIP 2009

Recommandations Robert Debré

INFECTIONS OSTEO-ARTICULAIRES = TRAITEMENT DE 1^{ère} INTENTION IV

Infections communautaires, évoluant depuis moins de 7 j, chez un patient non immunodéprimé et sans KTC

	1 - 3 mois	Enfant > 3 mois	Tableaux de gravité particulière: Atteintes multifocales Atteintes associées (pulmonaire, myosite,)
1 ^{er} CHOIX	<p>Cefotaxime 50 mg/kg/6H</p> <p>+</p> <p>Gentamicine 5 mg/kg/24H</p>	<p>Cefamandole 35 mg/kg/6H</p> <p>+</p> <p>si sepsis clinique ou hémoculture positive</p> <p>Gentamicine 5mg/kg/24H pendant au moins 48H</p>	<p>Cefamandole 35 mg/kg/6H</p> <p>+</p> <p>Vancomycine 15 mg/kg/6H</p> <p>+</p> <p>Rifampicine 10 mg/kg/12H</p> <p>+</p> <p>Gentamicine 5 mg/kg/j</p> <p>et avis spécialisé rapide</p>
Alternatives	avis spécialisé	Amoxicilline - Ac Clavulanique 50mg/kg/8H	avis spécialisé
DUREE IV	15 j (durée de l'aminoside : avis spécialisé)	5 j	avis spécialisé

INFECTIONS OSTEO-ARTICULAIRES : ADAPTATION DU TRAITEMENT EN FONCTION DOCUMENTATION BACTERIOLOGIQUE

Germe	ANTIOTHERAPIE IV * si sensible, ** si absence de déficit en G6PD 5 jours		RELAÏ PER OS pour une durée de 1 mois	
	1 ^{er} CHOIX	ALTERNATIVES	1 ^{er} CHOIX	ALTERNATIVES Après avis spécialisé
<i>S. aureus</i> méti S	Cloxacilline 50mg/kg/6H	Amoxicilline-Ac Clav ou Clindamycine* ou Cefamandole	Amoxicilline-Ac Clav	Clindamycine* Cotrimoxazole**
<i>S. aureus</i> méti R	Vancomycine 15/mg/kg/6H + Rifampicine 10mg/kg/12H	ou Clindamycine* ou Levofloxacine** + Rifampicine	Clindamycine* ou Ac Fusidique + Rifampicine	Cotrimoxazole ** Levofloxacine**
<i>Kingella kingae</i>	Amoxicilline 40mg/kg/6H	Cefotaxime ou Ceftriaxone	Amoxicilline	Ciprofloxacine** Cotrimoxazole**
Streptocoque du groupe A si choc toxinique	Amoxicilline 50mg/kg/6H + Clindamycine* 10mg/kg/6H	Cefotaxime ou Ceftriaxone + Rifampicine	Amoxicilline	Clindamycine*
Streptocoque du groupe B	Cefotaxime 50mg/kg/6H	Ceftriaxone	Amoxicilline	Cefadroxil

INFECTIONS OSTEO-ARTICULAIRES : ADAPTATION DU TRAITEMENT EN FONCTION DOCUMENTATION BACTERIOLOGIQUE

Germe	ANTIOTHERAPIE IV		RELAJ PER OS pour une durée de 1 mois	
	1 ^{er} CHOIX	ALTERNATIVES	1 ^{er} CHOIX	ALTERNATIVES Après avis spécialisé
Pneumocoque	Cefotaxime 50mg/kg/6H (CMI impérative)	Ceftriaxone (CMI impérative)	Amoxicilline (CMI impérative)	Clindamycine*
Pas de germe identifié	Céfamandole 35 mg/kg/6H	Amoxicilline-Ac Clav	Amoxicilline-Ac Clav	Clindamycine
Si hémoculture positive	+ Gentamicine 5mg/kg/j pendant au moins 48H après dernière hémoculture positive			

* si sensible, ** si absence de déficit en G6PD

IOA de l'enfant

Que faire en cas d'échec de la prise en charge ?

- Vérifier si le traitement administré est optimal
- Rechercher par l'imagerie (TDM, IRM, Echographie)
 - une collection (abcès sous périostée, intramédullaire, parties molles) et la drainer chirurgicalement
 - une thrombose veineuse
 - une endocardite
- En cas de réintervention chirurgicale refaire des prélèvements bactériologiques

CONCLUSION

Traitement des IOA de l'enfant

- Urgence diagnostique et thérapeutique
 - A court terme: risque lié au sepsis (Strepto A, *S. aureus*)
 - A long terme : risque de séquelle
- Coopération nécessaire entre microbiologistes, chirurgiens, médecins
 - Identification du germe, antibiogramme
 - Drainage des arthrites septiques, des collections
 - Antibiothérapie intraveineuse probabiliste puis adaptée au germe