

GUIDE DES BONNES PRATIQUES DU CRIOGO

Chapitre 3 Antibiothérapie

Argumentaire complet

ANTIBIOTHÉRAPIE

INTRODUCTION MÉTHODE DE TRAVAIL

En 2019, les membres du CRIOGO ont souhaité harmoniser leurs pratiques pour la prise en charge des infections sur prothèse ostéo-articulaire (IPOA) autour de 5 thématiques : prévention, microbiologie, chirurgie, antibiothérapie et suivi d'une IPOA.

Le groupe « Antibiothérapie » a été constitué d'infectiologues des centres hospitaliers du CRIOGO (Rennes, Brest, Angers, Poitiers, Tours, Nantes). L'objectif de la première partie du travail a été d'élaborer des questions fermées à partir des données de la littérature sur les thèmes suivants : antibioprophylaxie, antibiothérapie probabiliste, choix des molécules dans le cadre d'une antibiothérapie curative, durée de l'antibiothérapie curative, relai oral, particularités de l'antibiothérapie selon les germes identifiés/la présence d'une bactériémie, antibiothérapie suspensive, prise en soins des infections fongiques.

Cent cinquante questions fermées ont été formulées et soumises à une cotation par la méthode Delphi en juin 2021 auprès de 9 experts infectiologues. Ces derniers ont voté avec une note allant de 0 (pas du tout d'accord) à 10 (complètement d'accord). Un seul tour de cotation a été réalisé auprès des experts. Sur les 150 questions, il a été décidé de retenir l'ensemble des questions, y compris celles ayant obtenu une note < 7.

La cotation suivante a été retenue :

- Proposition retenue si médiane de la répartition des cotations ≥ 7
- Proposition incertaine si médiane $>3,5$ et <7
- Proposition inappropriée $\leq 3,5$

Dans la version courte, seule la médiane est notée entre parenthèse à la fin de chaque question ().

Les recommandations relatives à l'antibiothérapie des IPOA au sein du CRIOGO sont présentées dans le chapitre suivant. L'argumentaire scientifique a été rédigé à partir des données de la littérature disponible au moment de la rédaction des recommandations (jusqu'en 2023).

GROUPE DE RÉDACTION DES QUESTIONS

Séverine Ansart et Luc Quaesaet (CHU Brest), David Boutoille (CHU Nantes), Gwenaël Le Moal (CHU Poitiers), Louis Bernard (CHU Tours), Cédric Arvieux et Marion Baldeyrou (CHU Rennes)

GROUPE D'EXPERTS INFECTIOLOGUES

Solène Patrat-Delon et Pierre Tattevin (CHU Rennes), Jean-Philippe Talarmin (CH Quimper), Simon Sunder (CH Niort), Maja Ogielska (CH Chambray les Tours), Jean-Marie Turmel (CHU Martinique), Mélanie Catroux (CH Poitiers), Pierre Gazeau (CHU Brest), Claire Poirier (CH Dreux)

GROUPE DE TRAVAIL DE RÉDACTION

Luc Quaesaet (CHU Brest), Raphaël Lecomte (CHU Nantes), Gwenaël Le Moal (CHU Poitiers), Marion Baldeyrou (CHU Rennes)

RELECTEURS

Pharmacologues : Florian Lemaitre (CHU Rennes), Matthieu Grégoire (CHU Nantes)
Chirurgienne : Chloé Labarre (CHU Poitiers)

TABLE DES MATIÈRES

ANTIBIOPROPHYLAXIE.....	5
RIFAMPICINE.....	9
CLINDAMYCINE	12
FLUOROQUINOLONES.....	14
AMOXICILLINE.....	16
DOXYCYCLINE.....	18
COTRIMOXAZOLE	19
OXAZOLIDINONES (LINEZOLIDE, TEDIZOLIDE)	21
DAPTOMYCINE	23
CÉPHALOSPORINES.....	26
ANTIBIOTHÉRAPIE PROBABILISTE.....	28
PARTICULARITÉS DUES AU STAPHYLOCOQUE	34
INFECTION OSTÉOARTICULAIRE À <i>CUTIBACTERIUM ACNES</i>	36
INFECTION OSTÉOARTICULAIRE À BGN.....	37
MÉTRONIDAZOLE	38
INFECTIONS OSTÉOARTICULAIRES FONGIQUES.....	39
BACTÉRIÉMIE	39
RELAIS ORAL	39
DURÉE ANTI-BIOTHÉRAPIE.....	40
ALTERNATIVES AU TRAITEMENT CHIRURGICAL CURATIF: ANTI-BIOTHÉRAPIE SUPPRESSIVE ET FISTULISATION DIRIGÉE	41
BIBLIOGRAPHIE	42

ANTIBIOPROPHYLAXIE

Q1 : L'antibioprophylaxie est recommandée pour toute chirurgie de prothèse ostéo-articulaire.

Proposition appropriée (médiane = 10)

Q2 : Pour toute chirurgie de prothèse ostéo-articulaire, chez un patient de poids < 100 kg, en l'absence d'allergie aux Blactamines et de risque de colonisation à staphylocoque résistant à la méticilline (hospitalisation dans les 6 mois précédant en unité de réanimation ou unité de long séjour, reprise chirurgicale < 1 an), l'antibioprophylaxie recommandée est céfazoline 2 gr à injecter en IVD 30 minutes avant l'incision (sans garrot pour la chirurgie du genou).

Proposition appropriée (médiane = 10)

Q3 : Pour toute chirurgie de prothèse ostéo-articulaire (avec ou sans matériel), chez un patient de poids < 100 kg, en présence d'une allergie aux Blactamines et/ou de risque de colonisation à staphylocoque résistant à la méticilline (hospitalisation dans les 6 mois en unité de réanimation ou long séjour, reprise chirurgicale < 1 an), le Linézolide 600 mg est une alternative à la vancomycine.

Proposition incertaine (médiane = 4)

Q4 : Pour toute chirurgie de prothèse ostéo-articulaire, chez un patient de poids > 100 kg, la posologie d'antibioprophylaxie par céfazoline sera doublée à 4 g.

Proposition appropriée (médiane = 8)

Q5 : Pour toute chirurgie ostéo-articulaire (avec ou sans matériel) avec une durée d'intervention > 4h, l'antibiotique utilisé en antibioprophylaxie sera réinjecté à demi-dose (Poids < 100 kg Céfazoline 1 g).

Proposition appropriée (médiane = 10)

Q6 : En antibioprophylaxie de prothèse OA, il n'est pas nécessaire d'adjoindre un aminoside.

Proposition appropriée (médiane = 10)

Q7 : L'antibioprophylaxie ne négative pas les prélèvements per-opératoire en cas de suspicion d'infection ostéo-articulaire.

Proposition appropriée (médiane = 9)

Q8 : Quelle que soit la situation, une antibioprophylaxie est recommandée lors d'une chirurgie de prothèse ostéo-articulaire (y compris en présence d'une ATB pré-opératoire).

Proposition appropriée (médiane = 8)

Q9 : Quelle que soit la situation, la durée de l'antibioprophylaxie ne doit pas dépasser 24h.

Proposition appropriée (médiane = 10)

Q10 : En cas de portage d'entérobactérie sécrétrice de BLSE, il n'est pas nécessaire de modifier les recommandations habituelles d'antibioprophylaxie.

Proposition appropriée (médiane = 10)

La fréquence de l'infection postopératoire en chirurgie prothétique articulaire sans antibioprofylaxie (AB) est de 3 à 5% mais peut être réduit à 1% avec. De ce fait la mise en place d'une AB doit être systématique lors de la pose d'une arthroplastie primaire même si la prothèse contient un ciment imprégnée d'antibiotique [1]. L'administration doit précéder le début de l'intervention d'environ 30 minutes. La durée de la prescription doit être la plus courte possible. L'injection d'une dose unique est recommandée. Le protocole dépend du poids du patient, de ses allergies et les réinjections de la durée de l'intervention (24h maximum)[1].

Pour un patient de moins de 100kg la CEFAZOLINE 2gr IV lente en dose initiale avec réinjection 1g si durée de plus de 4h est proposée. En cas d'allergie la clindamycine 900mg pour IMC entre 30-45kg/m², 1200mg pour IMC entre 45-60kg/m², 1600 mg pour IMC >60kg/m² ou vancomycine 20mg/kg de poids total (comme chez le non obèse) ou teicoplanine 12mg/kg en IVL (non indiqué chez le patient obèse).

Attention lors d'utilisation de vancomycine la perfusion doit être débutée suffisamment tôt pour être terminée 30 minutes avant l'incision. De ce fait la Clindamycine est plus simple à administrer et pourra être privilégiée.

Cette AB doit être réalisée en cas de changement de prothèse même lorsqu'il s'agit d'une procédure diagnostique avec prélèvements microbiologiques[2].



En cas d'allergie aux bêta-lactamines, si antibioprofylaxie indiquée dans ce tableau :
clindamycine 900 mg IVL en première intention
vancomycine 20 mg/kg IVL ou teicoplanine 12 mg/kg IVL en seconde intention
 ●●● (Avis d'experts)

Actes chirurgicaux ou interventionnels	Molécules	Dose initiale	Réinjections et durée	Force de la recommandation
Chirurgie du membre inférieur				
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prothèse de hanche ou de genou (dont reprise précoce non septique) ▪ Gestes osseux avec mise en place de matériel (clou, vis, plaque, etc.), ostéotomie, arthrodèse ▪ Reconstruction ligamentaire avec utilisation de matériel (vis d'interférence, etc.) ▪ Arthroscopie avec mise en place de matériel 	Céfazoline	2g IVL	1g si durée > 4h, puis toutes les 4h jusqu'à fin de chirurgie	●●● (Avis d'experts)
				<i>En cas de chirurgie prothétique de hanche par voie antérieure et d'allergie aux bêta-lactamines : préférer la vancomycine ou la teicoplanine à la clindamycine* (●●● Avis d'experts)</i>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Plastie ligamentaire (retente, suture, etc.) sans utilisation de matériel ▪ Arthroscopie diagnostique ou thérapeutique sans mise en place de matériel ▪ Ablation de matériel d'ostéosynthèse** ▪ Chirurgie des parties molles ▪ Résection osseuse (sans ostéosynthèse ni remplacement prothétique) 	PAS D'ANTIBIOPROPHYLAXIE			●●● (Avis d'experts)
	<i>En cas d'ablation de matériel d'ostéosynthèse nécessitant une ouverture articulaire ou de geste prévu comme difficile/avec temps opératoire long, une antibioprofylaxie par céfazoline peut être discutée au cas par cas (●●● Avis d'experts)</i>			
Chirurgie de l'épaule et du coude				
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chirurgie prothétique quelle que soit l'articulation ▪ Reprise non septique prothétique précoce ou tardive ▪ Chirurgie de luxation récidivante avec ou sans greffe osseuse ▪ Geste osseux avec mise en place de matériel, ostéotomie, arthrodèse ▪ Arthrolyse par arthrotomie ▪ Arthroscopie avec mise en place de matériel 	Céfazoline	2g IVL	1g si durée > 4h, puis toutes les 4h jusqu'à fin de chirurgie	●●● (Avis d'experts)
				<i>En cas de chirurgie prothétique d'épaule et d'allergie aux bêta-lactamines : préférer la vancomycine ou la teicoplanine à la clindamycine* (●●● Avis d'experts)</i>
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Arthroscopie diagnostique ou thérapeutique sans mise en place de matériel ▪ Ablation de matériel d'ostéosynthèse** ▪ Gestes osseux sans mise en place de matériel (résection) ▪ Chirurgie des parties molles 	PAS D'ANTIBIOPROPHYLAXIE			●●● (Avis d'experts)

Chirurgie de la main				
<ul style="list-style-type: none"> Chirurgie prothétique ou osseuse avec mise en place de matériel 	Céfazoline	2g IVL	1g si durée > 4h, puis toutes les 4h jusqu'à fin de chirurgie	●●●● (Avis d'experts)
<ul style="list-style-type: none"> Chirurgie des parties molles Ablation de matériel d'ostéosynthèse** Chirurgie articulaire non prothétique Ablation de kyste 	PAS D'ANTIBIOPROPHYLAXIE			●●●● (GRADE 2) ●●●● (GRADE 2) ●●●● (Avis d'experts) ●●●● (Avis d'experts)
Chirurgie du rachis				
<ul style="list-style-type: none"> Chirurgie instrumentée du rachis avec pose de matériel en 1 temps Chirurgie instrumentée du rachis avec pose de matériel en 2 temps (au cours de la même hospitalisation ou non) *** Reprise du matériel quel que soit le délai*** 	Céfazoline	2g IVL	1g si durée > 4h, puis toutes les 4h jusqu'à fin de chirurgie	●●●● (GRADE 2) ●●●● (Avis d'experts) ●●●● (Avis d'experts)
<ul style="list-style-type: none"> Chirurgie du rachis percutanée avec pose de matériel (expansion avec implant, cimentoplastie) 	Céfazoline	2g IVL	1g si durée > 4h puis toutes les 4h jusqu'à fin de chirurgie	●●●● (Avis d'experts)
<ul style="list-style-type: none"> Chirurgie sans pose de matériel Ablation de matériel 	PAS D'ANTIBIOPROPHYLAXIE			●●●● (Avis d'experts) ●●●● (Avis d'experts)
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> <p>En cas d'ablation de matériel d'ostéosynthèse ou de chirurgie sans pose de matériel exposant à une ouverture de la dure-mère, ou de geste prévu comme difficile/avec temps opératoire long, une antibioprofylaxie par céfazoline peut être discutée au cas par cas (●●●● Avis d'experts)</p> </div>				

* Du fait de la résistance dans 15 à 20% des cas de *Cutibacterium acnes* et autres *Cutibacterium sp.* (*avidum*, etc.) à la clindamycine

** L'échec d'ablation de matériel d'ostéosynthèse ne constitue pas une indication d'antibioprofylaxie (avis d'experts)

*** Une épidémiologie locale particulière peut justifier le recours à une molécule alternative, dans le cadre d'un protocole d'antibioprofylaxie validé localement

Source : Recommandations SFAR 2024

RIFAMPICINE

La rifampicine est un antibiotique qui possède des caractéristiques avantageuses pour le traitement des IOAP comme : la capacité de pénétrer dans le biofilm, d'être bactéricide y compris sur les bactéries en phase stationnaire, et de posséder un effet anti-adhérentiel. Néanmoins l'intérêt de son utilisation n'a été démontré que pour les DAIR à staphylocoque *spp.* [3]

Q12 : Dans les infections sur matériel à streptocoque, l'adjonction de rifampicine est conseillée chaque fois que possible.

Proposition incertaine (médiane = 5)

Peu d'études se sont intéressées à l'intérêt de l'adjonction de la rifampicine dans les IOA sur matériel à d'autres germes que le staphylocoque. Ainsi elles mélangent souvent les DAIR avec les changements en 1 ou 2 temps avec des résultats contradictoires. Une récente méta-analyse montre néanmoins un effet protecteur de la rifampicine pour les IOA à streptocoque (OR 0.36)[4].

Q13 : La rifampicine ne doit pas être utilisée en monothérapie.

Proposition appropriée (médiane = 10)

Q14 : La rifampicine ne doit pas être utilisée avant le geste chirurgical.

Proposition appropriée (médiane = 10)

Q15 : En cas d'infection documentée à staphylocoque multisensible, la rifampicine peut être utilisée en association, en post opératoire immédiat d'un geste de nettoyage optimal.

Proposition incertaine (médiane = 4)

Du fait d'un risque d'émergence de résistance notamment lors de fort inoculum, son utilisation nécessite quelques règles de bonne pratique. Ainsi la rifampicine ne doit jamais être utilisée en monothérapie. Une récente étude montre que de débiter la rifampicine dans les 5 premiers jours post-opératoires est associé à un échec thérapeutique [5]. Ainsi il est généralement proposé d'attendre que les drains soient ôtés et que le patient ait au moins reçu 3 à 5 jours d'antibiotiques IV avant de débiter la rifampicine.

Q16 : La rifampicine ne doit pas être utilisée en association avec l'acide fusidique.

Proposition incertaine (médiane = 6)

L'association de la rifampicine à l'acide fusidique est à risque élevé de toxicité hépatique ainsi qu'à une diminution significative des concentrations de l'acide fusidique [6]. Il est ainsi déconseillé de les associer.

Q17 : La rifampicine doit être utilisée avec prudence lorsqu'elle est associée à un antibiotique dont elle diminue les concentrations sériques.

Proposition appropriée (médiane = 10)

La rifampicine est un inducteur enzymatique. De ce fait elle interagit avec de nombreuses molécules et certains antibiotiques comme la clindamycine. En cas d'utilisation de la rifampicine une diminution des

concentrations de clindamycine est attendue justifiant un monitoring et/ou une augmentation des doses de clindamycine.

Q18 : La rifampicine est utilisée à la posologie de 10-15 mg/kg/j à jeun soit pour un patient de poids < 60 kg : 600 mg/j ; 60-90 kg : 900 mg/j ; > 90 kg : 1200 mg/j, en une prise par jour pour les doses ≤ 900 mg/j et en deux prises par jour pour les doses > 900 mg/j.

Proposition appropriée (médiane = 10)

La dose optimale de rifampicine demeure un sujet de débat. Les recommandations et les pratiques varient selon les pays et les équipes. La HAS recommande des doses de 900mg en 1 prise pour les patients < 70kg et de 600mg 2 fois par jour pour les plus de 70kg. Les résultats de l'étude EVRIOS promis prochainement devraient permettre de mieux préciser les doses à utiliser.

Q19 : Compte tenu de l'excellente biodisponibilité orale de la rifampicine, le mode recommandé d'administration de cette molécule est la voie orale.

Proposition appropriée (médiane = 10)

Sa bonne biodisponibilité (>95%) autorise une administration peros d'emblée à jeun et au moins 30 minutes avant un repas ou 2h après.

Q20 : L'utilisation de la rifampicine nécessite une surveillance biologique attentive (NFS, Bilan hépatique, créatininémie) tous les 7 à 14 jours.

Proposition appropriée (médiane = 10)

La toxicité de la rifampicine est surtout hépatique et immunoallergique. La toxicité hépatique a été observée principalement chez des patients présentant une maladie hépatique sous-jacente, tandis que les effets immunoallergiques sont généralement associés à un traitement intermittent ou prolongé. Ces effets immunoallergiques peuvent être mineurs (syndrome cutané, gastro-intestinal ou pseudo-grippal) ou majeurs (anémie hémolytique, choc ou insuffisance rénale aiguë).

Q21 : La rifampicine ne doit pas être utilisée sans avoir procédé au préalable à une recherche exhaustive des interactions médicamenteuses et contre-indications d'associations.

Proposition appropriée (médiane = 10)

La rifampicine a des propriétés PK complexes. Son absorption intestinale varie selon les prises alimentaires. Elle est métabolisée dans le tractus intestinal et le foie. C'est un inducteur du cytochrome P450 majeur et du transporteur intestinal, responsable d'importantes interactions médicamenteuses, et même qui induit sa propre transformation et élimination [7].

L'effet inducteur atteint un niveau maximum en 15 jours environ et persiste 1 à 2 semaines après l'arrêt de la rifampicine. Ainsi son association par exemple avec les anticoagulants oraux n'est pas recommandée du fait d'une diminution de l'efficacité de l'anticoagulant qui nécessiterait une augmentation dangereuse de la posologie de l'anticoagulant. Pour gérer les conséquences de cette interaction, il est préférable d'arrêter le traitement anticoagulant oral et de le remplacer par un traitement par héparine de bas poids moléculaire.

Q22 : La réévaluation précoce de la tolérance de la rifampicine doit être réalisée systématiquement entre le 5ème et le 10ème jour de traitement.

Proposition appropriée (médiane = 8)

Les effets indésirables gastro intestinaux sont fréquents (20-30%) avec la rifampicine, surtout durant la première semaine de traitement. Une administration IV initiale peut aider à éviter la surexposition médicamenteuse pendant la phase postopératoire précoce. Néanmoins aucune association significative n'a été trouvée entre les troubles gastrointestinaux et hépatiques et les concentrations au pic ou en résiduelle de rifampicine [8].

Q23 : En cas d'intolérance à la rifampicine, le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement doit être réévalué compte tenu des effets graves possibles, des risques de dénutrition et d'insuffisance rénale secondaire à la déshydratation.

Proposition appropriée (médiane = 10)

CLINDAMYCINE

Q24 : La clindamycine est une molécule de choix dans le traitement des IPOA à staphylocoques, streptocoques et cutibacterium.

Proposition appropriée (médiane = 10)

La clindamycine est un antibiotique qui présente de nombreux avantages pour le traitement des IOAP lié notamment à sa très bonne biodisponibilité, à sa bonne pénétration osseuse et l'absence d'adaptation à la fonction rénale. De ce fait elle est une molécule de choix pour les germes pour lesquels elle est sensible : staphylocoque, streptocoque et *cutibacterium* [9,10].

Q25 : La clindamycine ne doit pas être utilisée en cas de souche résistante à l'érythromycine.

Proposition appropriée (médiane = 8)

Certaines souches de staphylocoque sont sensibles à la clindamycine et résistantes à l'érythromycine. Dans ce cas seule une résistance à l'érythromycine du fait d'un mécanisme d'efflux autorise l'utilisation de la clindamycine. Si la souche est résistante à l'érythromycine à cause d'une modification de la cible ribosomale, les patients peuvent ne pas répondre favorablement à la clindamycine parce que certains mutants peuvent émerger sous traitement.

Q26 : La clindamycine peut être utilisée en monothérapie.

Proposition appropriée (médiane = 8)

Q27 : La clindamycine ne doit pas être utilisée en monothérapie durant la phase initiale chez un patient bactériémique.

Proposition appropriée (médiane = 10)

Du fait de sa nature bactériostatique, l'association à un second agent antibiotique est généralement recommandée en traitement d'attaque. Néanmoins en alternative d'un traitement d'IOAP, la clindamycine peut être utilisée en monothérapie [11].

Q28 : Compte tenu de la diminution de ses concentrations sériques, la clindamycine doit être utilisée avec prudence lorsqu'elle est associée à la rifampicine.

Proposition appropriée (médiane = 8)

En cas d'utilisation de la rifampicine une diminution des concentrations de clindamycine est attendue justifiant un monitoring et/ou une augmentation des doses de clindamycine.

Q29 : Compte tenu de l'excellente biodisponibilité orale de la clindamycine, le mode recommandé d'administration de cette molécule est la voie orale.

Proposition appropriée (médiane = 10)

La très bonne biodisponibilité de la clindamycine (90%) autorise son usage peros. Par contre il peut être préférable de l'utiliser par voie intraveineuse en association avec la rifampicine pour atteindre plus facilement les concentrations cibles du fait des interactions entre ces 2 molécules (cf. proposition 28).

Q30 : L'usage de la clindamycine par voie intraveineuse peut être responsable de troubles du rythme cardiaque.

Proposition appropriée (médiane = 10)

Des cas d'arrêt cardiaque ont été rapportés après administration intraveineuse trop rapide. Ainsi il est recommandé que la concentration de clindamycine ne doit pas être supérieure à 18 mg/ml et la vitesse d'injection excéder 30 mg/min [12].

Q31 : La posologie de clindamycine est pour un sujet de poids < 90 kg : 600 mg x 3/jour, > 90 kg : 600 mg x 4 /j.

Proposition appropriée (médiane = 10)

Cf. RCP [12]

Q32 : L'utilisation de la clindamycine nécessite une surveillance biologique (NFS, Bilan hépatique, créatininémie) tous les 15 jours.

Proposition appropriée (médiane = 8)

Les traitements de longue durée ne devront être effectués que sous surveillance de la formule sanguine, des enzymes hépatiques et de la fonction rénale (cf RCP du produit [12]).

Q33 : La clindamycine peut être utilisée en association avec le cotrimoxazole.

Proposition appropriée (médiane = 10)

Q34 : La clindamycine peut être utilisée en association avec les fluoroquinolones.

Proposition appropriée (médiane = 10)

Q35 : La clindamycine peut être utilisée en association avec l'acide fusidique.

Proposition appropriée (médiane = 10)

De nombreuses molécules, peuvent être utilisées en association avec la clindamycine notamment pour le traitement des IOA à staphylococque. Parmi elles, les molécules avec une bonne biodisponibilité autorisant un traitement peros sont des partenaires de choix tel : le co-trimoxazole, la minocycline ou doxycycline, ou les fluoroquinolones [9].

FLUOROQUINOLONES

Q36 : Les fluoroquinolones sont des molécules de choix du traitement des IPOA.

Proposition appropriée (médiane = 10)

Q37 : L'ofloxacin, la lévofloxacin et la ciprofloxacine peuvent être utilisées dans le traitement des infections ostéo-articulaires.

Proposition appropriée (médiane = 10)

Q38 : Du fait de sa toxicité cardiaque potentielle, la moxifloxacine n'est pas une fluoroquinolone de 1^{ère} intention dans le traitement des IPOA et requiert un avis infectiologique.

Proposition appropriée (médiane = 10)

Q140 : En cas d'utilisation de fluoroquinolones dans le traitement des IPOA à anaérobies, la moxifloxacine est la molécule de choix.

Proposition incertaine (médiane = 5)

Q39 : En cas de sensibilité sur l'antibiogramme, une fluoroquinolone antistreptococcique (lévofloxacine, moxifloxacine) peut être utilisée en monothérapie sur le streptocoque.

Proposition incertaine (médiane = 6)

Q40 : En cas de sensibilité sur l'antibiogramme, une fluoroquinolone antistreptococcique (lévofloxacine, moxifloxacine) peut être utilisée en monothérapie sur l'entérocoque.

Proposition incertaine (médiane = 4)

Q41 : En cas de sensibilité sur l'antibiogramme, on peut utiliser indifféremment la lévofloxacine ou la ciprofloxacine dans les infections à *Pseudomonas aeruginosa*.

Proposition appropriée (médiane = 8)

Q42 : En cas d'IPOA à staphylocoque, les fluoroquinolones ne doivent pas être utilisées en monothérapie.

Proposition appropriée (médiane = 10)

Q44 : En cas d'IPOA à BGN sensible à l'acide nalidixique, les fluoroquinolones peuvent être utilisées en monothérapie.

Proposition appropriée (médiane = 10)

Q45 : L'ofloxacin doit être utilisée à la dose de 200mg *3/jour, en l'absence d'insuffisance rénale.

Proposition appropriée (médiane = 10)

Q46 : La lévofloxacine doit être administrée une fois par jour à la posologie de 500mg/j, et la dose peut être majorée à 750mg/j en cas de surpoids et en l'absence d'insuffisance rénale.

Proposition appropriée (médiane = 10)

Q47 : Compte tenu de leur bonne biodisponibilité, le mode recommandé d'administration des fluoroquinolones est la voie orale.

Proposition appropriée (médiane = 10)

Q153 : Il est souhaitable de réaliser un ECG préalable à la prescription d'une fluoroquinolone pour une durée prolongée et/ou à forte posologie.

Proposition appropriée (médiane = 10)

Argumentaire

Les fluoroquinolones sont des molécules de choix dans le traitement des infections ostéo-articulaires ; elles possèdent une très bonne biodisponibilité permettant une prise orale, ainsi qu'une bonne diffusion osseuse [13,14]. Sur *Staphylococcus aureus*, les fluoroquinolones possèdent *in vitro* une bonne activité intraostéoblastique, préviennent l'émergence de « Small Colony Variant », et pénètrent le biofilm [15,16].

Parmi les fluoroquinolones, la levofloxacinine et la moxifloxacinine possèdent la meilleure activité *in vitro* sur les staphylocoques et streptocoques ; la levofloxacinine et la ciprofloxacinine la meilleure activité *in vitro* sur les bactéries à Gram négatif, y compris *Pseudomonas aeruginosa* [17]. Des données de PK/PD font privilégier la levofloxacinine à l'ofloxacinine, cette dernière ne devant plus être utilisée dans les IPOA [18].

Du fait d'une activité intrinsèquement moindre, les fluoroquinolones ne sont pas le traitement de première intention des IPOA documentées à *Streptococcus spp.* ou *Enterococcus spp.* [17].

Présentant une potentielle toxicité cardiaque et hépatique supérieure, la moxifloxacinine n'est pas la fluoroquinolone à utiliser en première intention ; sa prescription sera argumentée en RCP CRIOGO, et doit conduire à une surveillance clinico-biologique attentive après évaluation de la balance bénéfice-risque à son utilisation ainsi qu'à la réalisation d'un ECG à la recherche d'un allongement de l'intervalle QTc. Les alternatives thérapeutiques devront être discutées.

Plusieurs études cliniques appuient l'utilisation en première intention des fluoroquinolones en traitement d'IPOA documentées à bactéries à Gram négatif [19,20], ainsi que l'association rifampicine et fluoroquinolone lors d'IPOA à *Staphylococcus spp.* [21,22].

Lors d'IPOA à *Staphylococcus spp.*, une fluoroquinolone ne doit jamais être utilisée en monothérapie [17]. Dans ces indications, une posologie de 500mg à 750mg/jour de levofloxacinine, adaptée à la fonction rénale, a montré une bonne efficacité clinique [18,23,24].

A noter la disponibilité récente d'une nouvelle fluoroquinolone, la delafloxacinine, pouvant conserver une sensibilité sur des souches bactériennes résistantes aux autres fluoroquinolones ; cependant, aucune donnée n'existe quant à son efficacité dans les infections ostéo-articulaires à l'heure où sont rédigées ces recommandations.

AMOXICILLINE

Q48 : L'amoxicilline est un antibiotique de choix dans le traitement des IPOA à streptocoques ou entérocoques sensibles.

Proposition appropriée (médiane = 10)

Q49 : L'ajout de la rifampicine à l'amoxicilline permet de limiter le risque d'échec dans le traitement des IPOA à streptocoque.

Proposition incertaine (médiane = 5)

Q50 : Compte-tenu de sa stabilité, l'amoxicilline IV peut être utilisée en perfusion continue de 12h (dose journalière divisée en 2 perfusions de 12h sur volumes adéquats).

Proposition appropriée (médiane = 10)

Q51 : L'administration de l'amoxicilline IV doit se faire préférentiellement en perfusion continue dans le traitement des IPOA.

Proposition appropriée (médiane = 10)

Q52: Les posologies d'amoxicilline par voie orale doivent être adaptées au poids et se situent entre 6 et 9g/j en 3 à 4 prises.

Proposition appropriée (médiane = 10)

Q53 : En l'absence d'endocardite, le relais par voie orale de l'amoxicilline peut se faire dès le 5ème jour, hors entérocoque, *S. mitis* et *S. oralis*).

Proposition incertaine (médiane = 5)

Q54 : L'utilisation d'amoxicilline à forte dose nécessite une surveillance de la fonction rénale (risque de cristallurie).

Proposition appropriée (médiane = 10)

Malgré une diffusion osseuse moyenne de l'ordre de 15 à 30 %, les beta-lactamines et en particulier l'amoxicilline restent les molécules de choix en traitement des IPOA à streptocoques et entérocoques sensibles à l'amoxicilline. Dans cette indication, une antibiothérapie par amoxicilline est recommandée par nombre de sociétés savantes [11,25–27].

Le rôle des antibiotiques anti-biofilm en cas d'infections à streptocoques est peu documenté. Il a été montré que les streptocoques du groupe B sont capables de produire du biofilm [28,29].

Deux études rétrospectives récentes ne rapportent pas de bénéfice à l'adjonction de rifampicine à un autre antibiotique actif dans une série d'infection de prothèse à streptocoques [30,31]. D'autres études, au contraire, ont montré un bénéfice à la rifampicine en combinaison avec différents antibiotiques, en particulier avec les fluoroquinolones [32,33].

Sous réserve d'utilisation à une concentration de 25mg/ml et d'une dilution dans du NaCl 0,9%, l'amoxicilline reste stable pendant 12 heures à température ambiante ($22 \pm 4^\circ\text{C}$) ; une telle concentration nécessite l'utilisation de pompe à perfusion [34].

L'amoxicilline est un antibiotique temps-dépendant. Bien que non spécifiquement étudiée en contexte d'infection ostéo-articulaire, les données pharmacologiques de l'amoxicilline plaident pour un usage en perfusion continue dans les infections nécessitant des concentrations élevées persistantes dans des compartiments tissulaires à moindre diffusion ou en cas d'état critique [35,36].

L'étude OVIVA a montré la non-infériorité de la voie orale *versus* IV dans le traitement des infections osseuses complexes après 7 jours d'antibiothérapie IV et relais à 7 jours de la chirurgie. Dans cette étude, les infections à streptocoque représentaient environ 14,5% du total des infections [37].

Par voie orale, les posologies d'amoxicilline recommandées sont de 100 à 150 mg/kg répartie en 3 à 4 fois par jour. La tolérance, en particulier digestive, ne permet pas en pratique courante la prescription de doses orales supérieures à 9 g/jour. De plus, des études pharmacocinétiques ont montré une absorption non linéaire et saturable de l'amoxicilline, faisant privilégier une augmentation de la fréquence des prises journalières à des posologies totales élevées [38]. La CMI à l'amoxicilline de la bactérie visée influence également la posologie nécessaire à l'obtention de paramètres PK/PD efficaces.

Par voie intraveineuse, une posologie maximale journalière de 200 mg/kg/j sans dépasser 12 g/j est recommandée. Des doses plus importantes exposent à un risque de cristallurie associée le plus souvent à une insuffisance rénale nécessitant parfois une dialyse [39]. Le maintien d'un niveau d'hydratation correct et une alcalinisation des urines sont recommandés, ainsi qu'une surveillance régulière de la fonction rénale.

DOXYCYCLINE

Q55 : La doxycycline peut être utilisée dans les IPOA à staphylocoque résistants aux antibiotiques de 1^{ère} intention.

Proposition appropriée (médiane = 7)

Q56 : L'usage prolongé de la doxycycline nécessite une prévention des risques cutanés en rapport avec la photosensibilisation.

Proposition appropriée (médiane = 10)

Q57 : La doxycycline doit être administrée de façon à limiter le risque d'ulcères œsophagiens (avec un grand verre d'eau ou un repas et sans s'allonger dans la 1/2 heure qui suit).

Proposition appropriée (médiane = 10)

Q58 : La doxycycline peut être utilisée en antibiothérapie dite « suppressive ».

Proposition appropriée (médiane = 10)

Q59 : Les cations métalliques (Aluminium, magnésium, fer) ne doivent pas être administrés en même temps que la doxycycline par voie orale (au minimum 1h avant ou 2 h après).

Proposition appropriée (médiane = 10)

Q60 : La posologie de doxycycline est de 200 mg/jour en une ou deux prises.

Proposition appropriée (médiane = 10)

La doxycycline est un antibiotique bactériostatique appartenant à la famille des tétracyclines, actif sur une grande variété de bactéries. Elle présente une excellente biodisponibilité orale, une bonne capacité de diffusion dans les compartiments osseux et articulaire et est active sur les bactéries intra-cellulaires. Elle a par ailleurs montré, *in vitro*, son efficacité sur *Staphylococcus aureus*, que celui-ci soit sous forme planctonique ou intégrée au biofilm ; la doxycycline possède une activité anti-inflammatoire intrinsèque [40,41]. Ces propriétés en font une option intéressante dans le traitement des IPOA.

A ce jour, l'utilisation de la doxycycline a surtout été évaluée dans le cadre de l'antibiothérapie suspensive, montrant une efficacité et un profil de tolérance acceptable dans cette indication [42,43].

Même si certains centres l'utilisent en traitement curatif d'IPOA, il n'existe à ce jour pas de données validées par la littérature scientifique dans cette indication.

Sa prise au long cours doit s'accompagner de précautions afin de limiter le risque de survenue d'effets secondaires, dont photosensibilisation et ulcères œsophagiens (protection solaire, ingestion concomitante à la prise d'un grand verre d'eau). Par ailleurs l'administration concomitante de fer et sels minéraux (aluminium, magnésium, sels de zinc, calcium) doit être évitée car diminuent l'absorption digestive de la doxycycline. En revanche, aucune donnée scientifique ne supporte une inactivation de l'antibiotique par ces ions présents naturellement dans le tissu osseux.

Enfin, des données pharmacologiques suggèrent que la posologie d'administration optimale est de 200 mg par jour en une ou deux prises, permettant l'obtention de concentration supérieure à la CMI₉₀ pour le couple doxycycline / *Staphylococcus spp.* [44-46].

COTRIMOXAZOLE

Q61 : Le cotrimoxazole est une alternative dans le traitement des IPOA à staphylocoque ou BGN.

Proposition appropriée (médiane = 10)

Q62 : L'utilisation de cotrimoxazole nécessite une surveillance de la tolérance clinique au cours des deux premières semaines.

Proposition appropriée (médiane = 10)

Q63 : L'utilisation de cotrimoxazole en traitement curatif initial nécessite une surveillance de la tolérance biologique (NFS, fonction rénale, bilan hépatique tous les 7 à 14 jours).

Proposition appropriée (médiane = 10)

Q64 : L'utilisation de cotrimoxazole en traitement curatif et en cas de fonction rénale normale se fait par des posologies allant de 800mg*2/j à 1600mg*2/j.

Proposition appropriée (médiane = 8)

Argumentaire

Le cotrimoxazole est un antibiotique bactériostatique sur les bactéries sensibles ; son mécanisme d'action repose sur l'inhibition de la synthèse d'acide folique. Son spectre inclut les gram positif (dont le SARM) et les grams négatifs, ce qui en fait une molécule intéressante, notamment en cas d'atteinte plurimicrobienne.

Bien que la pénétration osseuse du cotrimoxazole soit moyenne, elle est réputée correcte à fortes doses [47], y compris par voie orale, en raison d'une bonne biodisponibilité. Le cotrimoxazole seul à fortes doses ou en association avec la rifampicine ou les fluoroquinolones à dose standard s'est montré efficace dans le traitement des infections ostéo-articulaires staphylococciques dans plusieurs études [48,49]. De récentes études rapportent une efficacité en association à la rifampicine dans les IOAC, constituant une alternative aux fluoroquinolones [50].

L'utilisation du cotrimoxazole reste limitée en raison des effets secondaires potentiels, en particulier les rash cutané et l'hémato toxicité mais également la toxicité rénale et hépatique, et les troubles digestifs [49–51]rapporte 46% d'effets secondaires chez des patients traités par cotrimoxazole, mais on notera la durée prolongée du traitement dans cette étude (17 semaines). Des travaux récents identifient des effets secondaires chez 8 à 12% des patients traités par cotrimoxazole (6 et 7% respectivement ayant dû interrompre le traitement) [52,53]. Une supplémentation par acide folinique dont le métabolisme interfère avec le cotrimoxazole a pu être proposée en cas d'apparition d'une cytotoxicité liée à l'antibiotique ; son utilité est controversée [54,55].

Des données issues de modèles animaux [56] et de la clinique [54] font proposer une posologie élevée de cotrimoxazole jusqu'à 100mg/kg/j de sulfamethoxazole et 20mg/kg/j de triméthoprime, sans dépasser 1600mg/320mg deux fois par jour.

OXAZOLIDINONES (Linézolide, Tédizolide)

Q65 : Le linézolide est un antibiotique de choix dans le traitement des IPOA à staphylocoques multirésistants.

Proposition appropriée (médiane = 10)

Q66 : L'administration de linézolide nécessite une vigilance particulière vis-à-vis des effets indésirables hématologiques (anémie, thrombopénie), neurologiques (neuropathies, NORB) ou métabolique (acidose lactique).

Proposition appropriée (médiane = 10)

Q67 : Il est déconseillé d'utiliser le linézolide en association avec les IMAO, les IRS et le tramadol (risque accru de syndrome sérotoninergique).

Proposition appropriée (médiane = 10)

Q68 : L'administration prolongée (> 28 jours) du linézolide n'est pas recommandée.

Proposition appropriée (médiane = 10)

Q69 : L'administration du linézolide au-delà de 28 jours nécessite un avis d'infectiologue.

Proposition appropriée (médiane = 10)

Q70 : Si un traitement prolongé par linézolide est envisagé, un dosage résiduel doit être réalisé à partir du 5ème jour et les posologies adaptées.

Proposition appropriée (médiane = 7)

Q71 : La posologie recommandée de linézolide est de 600mg x 2/jour par voie orale dans les infections à staphylocoques sensibles

Proposition appropriée (médiane = 10)

Q72 : En cas d'intolérance au linézolide, le tédizolide peut être utilisé en relais ou en alternative au linézolide.

Proposition appropriée (médiane = 8)

Les oxazolidinones dont les deux représentants sont actuellement le linezolide et le tedizolide sont des molécules d'intérêt dans le traitement des infections ostéo-articulaires complexes, et sont de plus en plus prescrites dans cette indication.

Néanmoins, les données de littératures sont peu nombreuses ; les oxazolidinones ont été évaluées dans cette indication principalement *in vitro*, et *in vivo* sur de courtes séries le plus souvent rétrospectives [57]. Ces antibiotiques anti-Gram+ et bactériostatiques ont une excellente biodisponibilité permettant un traitement oral. Les oxazolidinones présentent une bonne diffusion osseuse [58].

In vitro, l'activité sur le biofilm mature semble modérée [59].

Leur utilisation se fait hors autorisation de mise sur le marché (AMM : pneumonies et infections compliquées des tissus mous, durée maximum de traitement de 28 jours).

La place des oxazolidinones dans la prise en charge des IPOA semble surtout intéressante pour les staphylocoques multi-résistants et pour certaines bactéries Gram+ résistantes.

La toxicité principale du linezolide est hématologique et neurologique. La toxicité hématologique se constate plus fréquemment à partir de 28 jours de traitement et se manifeste par des cytopénies dont principalement des anémies et thrombopénies, parfois sévères, régressives à l'arrêt [60]. La toxicité neurologique est à type de neuropathie périphérique et de névrite optique ; cette dernière justifie un arrêt immédiat du traitement, du fait du risque de séquelles [61]. Afin d'éviter à tout risque de syndrome sérotoninergique il convient de ne pas associer aux oxazolidinones les antidépresseurs IMAO, IRS et le tramadol [62].

Pour ces raisons, l'utilisation du linézolide durant plus de 28 jours impose une discussion en RCP CRIOAC ou un avis infectiologique.

La posologie recommandée du linézolide est de 600mg x 2/jour par voie orale sans adaptation chez le sujet âgé ni chez l'insuffisant rénal. Le dosage plamatique du linezolide peut être proposé en cas de traitement prolongé (> 28 jours) pour en limiter le risque d'hématotoxicité [63], en particulier chez les patients insuffisants rénaux à risque de surdosages [64,65]. L'objectif résiduel visé est compris entre 2 et 7 mg/l.

Molécule plus récente, plus chère, et pour laquelle nous disposons de moins de recul, le tédezolide présenterait un profil de tolérance plus favorable que le linézolide, avec une efficacité conservée lorsqu'utilisé en traitement d'IOA [66,67].

Des données *in vitro* montrent une activité accrue en association avec la rifampicine [68]. Cependant, les données *in vivo* manquent pour se prononcer sur la nécessité de l'adjonction de la rifampicine aux oxazolidinones quand une telle association est possible [57].

DAPTOMYCINE

Q73 : La daptomycine est un antibiotique de choix dans le traitement des IPOA à staphylocoques multirésistants.

Proposition appropriée (médiane = 10)

La daptomycine est un antibiotique actif sur les staphylocoques résistants à la méticilline, moins néphrotoxique que la vancomycine, d'administration simple, en une fois par jour. Les travaux dans l'os sont rares, et aucune étude prospective n'a été réalisée en comparaison à la vancomycine.

La plus grosse série est rétrospective, américaine, entre 2009 et 2016, et comprend 77 patients traités par daptomycine sur 341 (22,6 %) pour une infection de prothèse ostéo-articulaire [69]. La série comprend des infections de PTH et de PTG, traitées pas DAIR ou par changement en deux temps. Le taux de succès rapporté avec la daptomycine est de 64 % (77 % si 2-temps et 52 % si DAIR) non différent de la vancomycine. A noter que la daptomycine a été utilisée quand le risque de néphrotoxicité à la vancomycine était élevé, quand le suivi des dosages de vancomycinémie étaient difficiles, ou quand la CMI à la vancomycine était > 1 mg/L. En cas d'échec, il n'a pas été mis en évidence de résistance à la daptomycine.

Dans ses recommandations de 2013, l'IDSA préconise la daptomycine en alternative à la vancomycine. Du fait de son profil de tolérance, la molécule est très utilisée en post-opératoire probabiliste. Elle offre une meilleure activité sur les biofilms de SARM et de *Staphylococcus epidermidis* méthiciline-résistant que la vancomycine *in vitro*, en association avec la rifampicine [70]. Elle a également une bonne pénétration dans les tissus osseux et synovial, lors des mesures effectuées sur des chirurgies de remplacement prothétique [71].

Q74 : Il est souhaitable d'utiliser la daptomycine en association en cas de suspicion de fort inoculum initial.

Proposition incertaine (médiane = 5)

Du fait de sa propension à sélectionner des mutants résistants, l'utilisation de la daptomycine se conçoit après que la chirurgie ait permis de réduire l'inoculum. Les données sur les posologies et associations optimales sont issues de modèles expérimentaux de cages sous-cutanées infectées à *S. aureus* [72,73] ; ou d'infection sur prothèse de genou sur le lapin [74], qui montrent que l'association rifampicine-daptomycine est beaucoup plus efficace que la daptomycine seule en termes de réduction d'inoculum, tout en prévenant l'émergence de mutants résistants. La simulation de fortes posologies (équivalent à 8 mg/kg chez l'humain) permet de prévenir l'émergence de résistance à la daptomycine, par rapport à la simulation de 6 mg/kg, néanmoins de manière moins efficace qu'en cas d'association à la rifampicine [74].

Q75 : La daptomycine est une alternative aux glycopeptides ou à l'amoxicilline (allergie amoxicilline, co-infection SARM) en cas d'infection ostéo-articulaire à *Enterococcus faecalis*.

Proposition appropriée (médiane = 10)

Les données thérapeutiques de bonne qualité sur les infections ostéo-articulaires à *E. faecalis* sont rares, a fortiori traitées par daptomycine. Différentes études menées surtout sur les bactériémies et endocardites ont montré que les échecs survenaient surtout pour des CMI > 2 mg/L, et en cas de posologie peu élevée, ce qui se comprend au vu de la forte fixation protéique de la molécule et de la sensibilité des entérocoques inférieure à celle des staphylocoques [75]. Le CLSI a ainsi revu récemment ses breakpoints, une souche sensible étant définie par une CMI ≤ 2 mg/L. La posologie doit être élevée (10-12 mg/kg) et l'utilisation en association avec une bêta-lactamine (ampicilline ou ceftaroline) s'est

avérée supérieure dans les bactériémies [76,77]. La place de l'association avec une fluoroquinolone en cas de sensibilité à cette classe reste à élucider.

Q76 : L'administration de daptomycine peut être source de complications graves (pneumopathie à éosinophiles, rhabdomyolyse).

Proposition appropriée (médiane = 10)

Q77 : L'administration de daptomycine nécessite une surveillance hebdomadaire du dosage des CPK et des éosinophiles.

Proposition appropriée (médiane = 10)

La pneumonie à éosinophiles est une complication rare du traitement par daptomycine, estimée à 0,03 % (sur 11 557 patients traités) [78]. Elle est en général résolutive à l'arrêt du traitement, sous corticothérapie. L'absence d'hyperéosinophilie en cas d'apparitions de signes respiratoires fébriles sous traitement n'exclut pas le diagnostic.

L'élévation des CPK survient dans 2,8 % des cas (données issues des essais de phase III [79], et est liée à l'interruption des potentiels de membrane au sein des myocytes. Elle justifie une surveillance hebdomadaire des CPK sous traitement, et tous les 2-3 jours chez les patients à haut risque (association aux inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, aux fibrates, à la ciclosporine) (données issues du RCP du produit).

Q78 : La posologie recommandée de daptomycine est de 10 à 12 mg/kg/jour.

Proposition appropriée (médiane = 10)

L'utilisation de posologies de 10 à 12 mg/kg/j est issue essentiellement des modèles expérimentaux qui montrent que la simulation de fortes posologies (équivalent à 8 mg/kg chez l'humain) permet de prévenir l'émergence de résistance à la daptomycine, par rapport à la simulation de 6 mg/kg, néanmoins de manière moins efficace qu'en cas d'association à la rifampicine [74].

Q79 : La daptomycine doit être dosée en début de traitement afin d'éviter des surdosages dans les traitements prolongés.

Proposition appropriée (médiane = 8)

Il existe une grande variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique de la daptomycine. Le risque d'élévation des CPK est corrélé à la concentration résiduelle. Une concentration résiduelle > 24,3 mg/L semble associée à un risque plus élevé d'élévation des CPK [80].

Q80 : En cas de CMI à la vancomycine > 1 mg/L, la daptomycine doit être préférée aux glycopeptides sous réserve d'une évaluation de sa CMI (risque accru de résistance chez les staphylocoques de sensibilité diminuée aux glycopeptides).

Proposition appropriée (médiane = 10)

Plusieurs études ont montré que le risque d'échec est plus important en cas d'utilisation de vancomycine sur des souches de *S. aureus* dont la CMI est > 1mg/L, tout en étant ≤ 2 mg/L [81,82] La daptomycine est une alternative, mais il peut y avoir une élévation des CMI à la daptomycine chez ces souches.

Q81 : Les statines doivent être interrompues pendant la durée du traitement par daptomycine ou acide fusidique.

Proposition appropriée (médiane = 10)

Le risque de surdosage en cas d'association aux statines semble expliquer le risque d'élévation des CPK en cas d'associations des deux molécules [83], justifiant soit l'arrêt de la statine pendant la durée du traitement par daptomycine, soit un dosage des CPK tous les 2-3 j.

La survenue de rhabdomyolyses mortelles lors d'associations statines-acide fusidique fait que cette association est contre-indiquée (RCP acide fusidique).

Q82 : En cas de clairance < 30 ml/min, la daptomycine doit être administrée toutes les 48 heures.

Proposition appropriée (médiane = 10)

L'élimination de la daptomycine, essentiellement rénale, justifie l'espacement des injections toutes les 48 h en cas de clairance de la créatinine < 30 ml/min (RCP daptomycine).

CÉPHALOSPORINES

Q83 : Il ne faut pas utiliser les C3G orales dans le traitement des IPOA.

Proposition appropriée (médiane = 10)

Avec une biodisponibilité variable, des posologies plafonnées par la tolérance digestive, des concentrations sériques au pic autour de 2 mg/L aux posologies recommandées, les céphalosporines orales ne peuvent pas être recommandées dans le traitement des IPOA.

Q84 : Dans les infections ostéo-articulaires, les C3G (hors ceftriaxone) sont administrées en perfusion continue, après dose de charge.

Proposition appropriée (médiane = 8)

Les bêta-lactamines sont des antibiotiques temps-dépendants, c'est-à-dire que le paramètre PK/PD le plus important pour l'efficacité est le temps passé au-dessus de la CMI. La demi-vie des céphalosporines est < 1h30 sauf pour la ceftriaxone (7h). L'allongement de la durée de perfusion à 2-4 h ou la perfusion continue permettent d'augmenter ce paramètre. Les données sur la perfusion continue des céphalosporines à 1/2-vie courte sont issues de travaux sur des patients de réanimation. Ces travaux ont montré que pour obtenir une concentration sérique d'au-moins à quatre fois la CMI pendant 100 % du temps, pour les valeurs hautes de CMI des bactéries sensibles, la perfusion continue fait toujours mieux que l'administration discontinue [84,85].

Les infections osseuses sont considérées comme difficiles à traiter, notamment du fait de la difficulté de diffusion des céphalosporines dans l'os, d'où la recherche de l'optimisation des paramètres PK/PD, comme chez les patients de réanimation.

Q85 : En cas d'infection à enterobactéries du groupe 3, le céfépime est la céphalosporine de choix.

Proposition appropriée (médiane = 10)

Les enterobactéries du groupe 3 se caractérisent par la présence d'une céphalosporinase inductible. Parmi les bêta-lactamines, les molécules les moins inductrices sont les carbapénèmes et le céfépime, d'où l'utilisation préférentielle de cette molécule sur les entérobactéries du groupe 3.

Q86 : Au-delà de 2g/24h, la ceftriaxone doit être administrée en deux fois (/12h).

Proposition appropriée (médiane = 8)

Le rythme optimal d'administration de la ceftriaxone à fortes doses est inconnu. Un travail espagnol récent mené dans l'endocardite à *E. faecalis* en association avec l'ampicilline recommande l'administration de la posologie quotidienne de 4 grammes en 2 fois du fait de concentrations moyennes totales et libres supérieures par rapport à l'administration de 4 grammes en une fois (respectivement 86,44 ± 25,96 et 3,59 ± 1,35 mg/L, versus 34,6 ± 11,16 et 1,4 ± 0,62 mg/L) [86].

Q87 : Dans les IPOA, la posologie recommandée de ceftriaxone est de 50 mg/kg/jour.

Proposition appropriée (médiane = 7,5)

La posologie optimale de la ceftriaxone dans les infections de prothèse est inconnue, mais avec une pénétration faible de la ceftriaxone dans l'os dévitalisé (7 à 10 % selon les études), l'utilisation de posologies élevées adaptées au poids semble justifiée [87,88].

Q88 : Dans les IPOA, la posologie recommandée de cefotaxime est de 200 mg/kg/j en perfusion continue en cas de fonction rénale normale.

Proposition appropriée (médiane = 7)

Les données sur la tolérance des posologies élevées de céfotaxime, issues de travaux menés sur les méningites sont rassurantes [89]. Les faibles concentrations obtenues dans l'os justifient l'utilisation de posologies élevées de céfotaxime, bien qu'à notre connaissance, aucun travail n'ait été spécifiquement mené avec cet antibiotique dans ce type de pathologie. La demi-vie courte de cet antibiotique justifie l'utilisation en perfusion continue pour optimiser le paramètre temps passé au-dessus de la CMI, en tenant compte de la durée limitée de stabilité du produit (6h).

Q89 : Dans les IPOA, la posologie recommandée de céfépime est de 80 à 100 mg/kg/j en perfusion continue en cas de fonction rénale normale, et sans dépasser 6g/24h.

Proposition appropriée (médiane = 9)

Q90 : En cas d'usage du céfépime en perfusion continue, il est recommandé de réaliser un dosage pharmacologique.

Proposition appropriée (médiane = 9)

Le céfépime est une céphalosporine à demi-vie courte et en ce sens justifie l'utilisation de perfusion continue pour optimiser ses paramètres PK-PD (cf item 84). Par contre, son index thérapeutique est étroit avec un risque de neurotoxicité, variant selon les études entre 1 et 15 %, et affectant essentiellement des patients âgés et/ou avec fonction rénale altérée [90]. Ce risque serait particulièrement important pour des concentrations sériques > 35 mg/L, mais la présence de comorbidités neurologiques et la co-administration d'autres drogues potentiellement neurotoxiques jouent un rôle important, indépendamment de ce seuil pharmacologique. Les dosages sériques sont recommandés, a fortiori en cas de posologie importante, de poids faible ou très élevé, et de terrain neurologique fragile ou de co-administration d'autres médicaments potentiellement neurotoxiques.

Q91 : Dans les IPOA, la posologie recommandée de ceftazidime est de 80 à 100 mg/kg/j en perfusion continue en cas de fonction rénale normale.

Proposition appropriée (médiane = 10)

Là encore, les travaux pharmacologiques sont issus de patients de réanimation, souffrant de pneumopathies acquises sous ventilation. Dans ces travaux l'administration continue de ceftazidime, administrée à 100 mg/kg/j, se montre supérieure à l'administration discontinue, pour atteindre la cible de 100 % du temps passé au-dessus de la CMI à des concentrations égales à 5 fois la CMI [91].

ANTIBIOTHÉRAPIE PROBABILISTE

► Timing de l'administration

Q92 : L'antibiothérapie probabiliste doit être administrée en per-opératoire d'une chirurgie d'IPOA après la réalisation de prélèvements profonds multiples à visée microbiologique et avant l'implantation du nouveau matériel propre.

Proposition appropriée (médiane = 10)

Q106 : Les modalités de l'antibiothérapie probabiliste doivent être discutées avant la chirurgie.

Proposition appropriée (médiane = 10)

Une antibiothérapie probabiliste à large spectre doit être prescrite pendant la période post-opératoire en attendant les résultats des prélèvements réalisés lors de la chirurgie. Elle doit être introduite dès les prélèvements profonds réalisés afin d'éviter que le nouveau matériel mis en place soit contaminé [25,92,93]. L'antibiothérapie probabiliste est à différencier de l'antibioprophylaxie qui doit rester systématique et qui doit être réalisée avant la chirurgie (cf. Recommandations précédentes).

L'antibiothérapie probabiliste doit avoir un spectre suffisamment large pour inclure l'ensemble des bactéries potentiellement responsable de l'infection (cf. recommandations 97, 107, 108). En effet, l'antibiothérapie probabiliste inadaptée est un facteur de risque d'échec du traitement [22,94,95].

En revanche, l'administration d'antibiotiques hors antibioprophylaxie avant les prélèvements per-opératoire diminue la sensibilité : dans l'étude de Trampuz *et al.* le taux de faux négatifs des prélèvements per-opératoires était de 55% chez les patients ayant reçu un traitement antibiotique dans les 14 jours précédents contre 23% chez les patients qui n'avaient pas reçu d'antibiotique pendant cette période [96].

Il est donc indispensable que les modalités de l'antibiothérapie probabiliste soient définies de façon multidisciplinaire avant la chirurgie en s'adaptant à l'écologie locale.

Deux situations sont possibles :

- 1) La situation ne présente pas d'atypie et il faut se référer au protocole local (le protocole du CRIOGO propose l'association du Linézolide avec une bétalactamine, cf. recommandation 97).
- 2) La situation présente un risque particulier de multi-résistance et il est nécessaire de privilégier au maximum la discussion en RCP infection ostéo-articulaire avant la chirurgie (à défaut, et seulement en cas d'urgence immédiate, avis auprès d'un infectiologue). On peut citer comme situations :
 - Reprise chirurgicale sur une prothèse ayant un antécédent infectieux,
 - Ponction ayant retrouvé un germe résistant à l'antibiothérapie probabiliste recommandée,
 - Chirurgie dans un pays à forte prévalence de bactérie multi-résistantes ou hautement-résistantes,
 - Antécédent de portage/infection à BMR/BHR.

► Choix de l'antibiothérapie

Q97 : L'association linézolide-βlactamine (pipéracilline/tazobactam, cefepime ou ceftriaxone) doit être proposée en première intention comme antibiothérapie probabiliste des infections à IPOA.

Proposition appropriée (médiane = 10)

Q107 : En cas d'allergie vraie aux B-lactamines, l'aztreonam peut être utilisé en alternative aux pénicillines et céphalosporine anti-BG- (en dehors des allergies à la ceftazidime).

Proposition appropriée (médiane = 10)

Q108 : L'association fluoroquinolone-rifampicine n'est pas recommandée en antibiothérapie probabiliste.

Proposition appropriée (médiane = 10)

La microbiologie des IPOA est largement dominée par les cocci gram positifs avec 19 à 31% d'infection à *S. aureus*, 24-39% à SCN (dont environ la moitié sont résistants à la méticilline, résistance en augmentation [97], 12-14% de streptocoques, 6-14% à entérobactéries, 2-5% à *Pseudomonas aeruginosa*, 8 à 11% de *C. acnes*, et 5% d'autres anaérobies. Dans 15 à 25% selon les séries, ces infections sont polymicrobiennes [97-99]. Le spectre de l'antibiothérapie probabiliste inadaptée étant un facteur de risque clair d'échec de traitement [22,95], il est donc indispensable que l'antibiothérapie probabiliste post-opératoire ai un large spectre couvrant à la fois les BGN et les cocci gram positifs résistants à la méticilline raison pour laquelle le choix s'est porté sur l'association linézolide-βlactamine (cf. recommandations 95, 96 et 98 pour les comparaisons des différents antibiotiques actifs sur les CG+ résistants à la méticilline).

L'aztreonam a un spectre large exclusivement sur les bacilles gram négatifs comprenant *Pseudomonas aeruginosa*. Les allergies croisées entre l'aztreonam et les autres β-lactamines étant extrêmement rares, l'aztreonam est un antibiotique de choix dans cette situation. A noter que l'aztreonam n'a pas d'action sur les bactéries anaérobies.

L'association fluoroquinolone et rifampicine ne peut donc pas être proposée en première intention car le risque de résistance à l'une ou l'autre de ces molécules est important exposant ainsi le patient à un échec. Par exemple dans l'étude de Titécat *et al.* 30% des SCN étaient résistants aux fluoroquinolones et 20% à la Rifampicine [97].

Q95 : La vancomycine n'est pas l'antibiotique de 1ère intention en antibiothérapie probabiliste visant les staphylocoques résistant à la méticilline.

Proposition incertaine (médiane = 6)

Q96 : L'association vancomycine-βlactamine (pipéracilline/tazobactam ou ceftriaxone) ne devrait plus être proposée en antibiothérapie probabiliste du fait de la toxicité rénale de l'association.

Proposition appropriée (médiane = 7)

Plusieurs éléments limitent l'utilisation de la vancomycine :

- 1) La principale limite est liée à ses effets indésirables en particulier rénaux. En effet, que ce soit en comparaison avec le linézolide ou avec la daptomycine, et alors que l'efficacité était similaire, le risque d'insuffisance rénale était clairement majoré.
- 2) De plus en plus de données concordantes démontrent le risque d'insuffisance rénale en cas d'association pipéracilline/tazobactam et de vancomycine. Dans une étude multicentrique rétrospective publiée en 2022 ayant comparé 828 patients traités par Pipéracilline tazobactam + Vancomycine appariés avec score de propension avec 280 patients traité par céfépime ou méropénème + vancomycine, l'association pipéracilline tazobactam + Vancomycine était un facteur de risque indépendant de néphrotoxicité en analyse multivariée que l'atteinte rénale soit définie par la clairance de la créatinine seule ((HR 1,52, 1,10–2.,0, p = 0,011) ou par celle-ci associée au débit urinaire (HR 1,77, 1,18–2,67, p = 0,006)[100]. A noter que l'insuffisance rénale est le plus souvent modérée [101], qu'elle régresse avec l'arrêt du traitement antibiotique [100], qu'il n'a pas été démontré de sur-risque de mortalité [102].
- 3) En terme d'efficacité, lorsque la CMI à la vancomycine du staphylocoque est à 2 mg/L, il est difficile d'atteindre les objectif PK/PD qui imposeraient, vu la diffusion de la vancomycine modérée dans l'os, d'avoir des concentrations supérieures à 30 mg/L et donc une néphrotoxicité [103].
- 4) Enfin, la veinotoxicité limite l'utilisation de la vancomycine sur voie veineuse périphérique rendant encore son utilisation d'avantage délicate en pratique clinique quotidienne. En cas d'utilisation de la vancomycine sur voie veineuse périphérique, il faut donc limiter la concentration à un maximum de 5 mg/mL.

En revanche, les arguments pour la poursuite de l'utilisation de la vancomycine sont le recul important de l'utilisation de cette molécule. Par ailleurs, malgré une utilisation large de la vancomycine, il n'a pas été observé en France d'émergence de la résistance à la vancomycine alors que de plus en plus de données démontrent que la résistance aux oxazolidinones est en augmentation en particulier en cas de traitement antérieur par oxazolidinone [97,104]. L'utilisation du linézolide et de la daptomycine en probabiliste est donc conditionnée à une surveillance étroite de l'épidémiologie locale de la résistance.

Q98 : L'association daptomycine-pipéracilline/tazobactam (ou ceftriaxone) est une alternative à l'antibiothérapie probabiliste recommandée.

Proposition appropriée (médiane = 8)

La daptomycine est un antibiotique actif sur les staphylocoques résistant à la méthicilline, moins néphrotoxique que la vancomycine, d'administration simple, en une fois par jour (cf. recommandation 73). Les travaux dans l'os sont rares, et aucune étude prospective n'a été réalisée en comparaison à la vancomycine. Du fait de son profil de tolérance, la molécule est très utilisée en post-opératoire probabiliste. Elle offre une meilleure activité sur les biofilms de SARM et de *Staphylococcus epidermidis* méthicilline-résistant que la vancomycine in vitro, en association avec la rifampicine [70]. Elle a également une bonne pénétration dans les tissus osseux et synovial, lors des mesures effectuées sur des chirurgies de remplacement prothétique [71]. En revanche, il est important que la daptomycine soit utilisée à forte posologie en particulier pour prévenir l'émergence de mutants résistants (cf recommandation 78). Elle peut cependant être la source de complications graves comme les rhabdomyolyses ou les pneumopathies à éosinophiles (cf recommandation 76 et 77).

► Situations particulières

Q93 : L'identification préalable d'une bactérie pathogène stricte par ponction (bloc opératoire ou radioguidée) doit conduire à la prendre en compte pour l'antibiothérapie post opératoire.

Proposition appropriée (médiane = 7)

Q94 : L'identification préalable d'une bactérie commensale cutanée sur un seul prélèvement par ponction (chirurgicale ou radioguidée) ne doit pas faire modifier l'antibiothérapie probabiliste (Proposition appropriée – accord fort)

Proposition appropriée (médiane = 10)

En cas de suspicion d'infection sur prothèse, sans problème cicatriciel, la ponction permet de confirmer le diagnostic et isoler le micro-organisme en cause. Elle permet aussi d'adapter l'antibiothérapie postopératoire immédiate.

La rentabilité de la ponction articulaire est très variable selon les études et dépend du type d'indication de la ponction (systématique avant changement, degré de suspicion de l'IPOA, IPOA aigue ou chronique), de l'existence d'une antibiothérapie dans les jours qui précède la ponction et des techniques utilisées (biopsies associées et/ou ensemencement sur flacon d'hémoculture) [93]. Dans les études ayant inclus un nombre significatif de patient et ayant utilisée les flacons d'hémocultures, sa sensibilité est évaluée entre 66 et 87% [105–108]. Elle est meilleure en cas d'infection aigue qu'en cas d'infection chronique (96% vs 82% dans l'étude de Font Vizcarra et al. [106]) et lorsque des biopsies sont associées à la ponction (de 82% vs 72% dans l'étude de Fink et al. [109]).

La spécificité de la ponction pour poser le diagnostic d'IPOA est excellente puisqu'évaluée entre 91 et 100% [105–107]. En revanche, lorsque l'on compare les résultats de la ponction avec ceux retrouvés lors des prélèvements per-opératoire, seuls 49 à 68% des patients ont des résultats parfaitement concordants entre la ponction et les prélèvements per-opératoires [108,110–113]. Dans 4 à 26% des cas, seuls une partie des micro-organismes sont mis en évidence [108,110,112] et dans 34% des cas seuls les prélèvements per-opératoires étaient positifs [108].

En conséquence, en cas d'identification d'une bactérie pathogène stricte, il est indispensable que le spectre de l'antibiothérapie post-opératoire prenne en compte cette bactérie. En revanche, l'interprétation d'une seule culture positive à des bactéries potentiellement contaminantes (SCN, C acnes, corynebactéries) doit être prudente et ne doit pas faire modifier l'antibiothérapie post-opératoire.

Q103 : Dans les chirurgies en deux temps, il n'est pas nécessaire de prendre en compte les bactéries retrouvées au 1er temps dans le spectre de l'antibiothérapie probabiliste.

Proposition inappropriée (médiane = 3)

Q104 : Dans les chirurgies en deux temps, en l'absence de fistule, l'antibiothérapie probabiliste du 2nd temps ne doit pas couvrir les bactéries GRAM- (Proposition incertaine – Indécision).

Proposition inappropriée (médiane = 3)

Dans les changements de prothèse en 2 temps, les prélèvements réalisés lors du deuxième temps sont positif dans 14 à 25% des cas et la microbiologique est le plus souvent différente du premier temps [57,114–116].

Dans l'étude de Ludwick *et al.* qui analysait 142 patients ayant eu un changement de prothèse en 2 temps, 17,6% (25 patients) avaient une culture positive à la réimplantation mais dans 64% des cas à un germe différent que celui retrouvé lors du premier temps (16/25). Les prélèvements lors de la réimplantation retrouvaient essentiellement des bactéries gram positifs et les BGN représentait 12% des germes (3/25 patients) [115]. Dans l'étude de Theil ayant inclus 204 patients ayant une IPOA traitée par un changement

en 2 temps, 25% des patients (51/204) avaient une culture positive lors du 2^{ème} temps avec dans 76% des cas un SCN (39/51) et dans seulement 2% (1/51 cas) un BGN (alors que 14% des patients avaient une IPOA à BGN à l'inclusion). A noter que seuls 40% des SCN retrouvés lors des 2 temps avaient le même antibiogramme [117]. Enfin, l'étude de Bejon a montré dans une étude de cohorte rétrospective ayant inclus 152 patients que 14% des prélèvements du 2^{ème} temps étaient positifs : 11% à SCN, 3% à *S. aureus* et 2% à BGN [114]. En conséquence, lors du deuxième temps, la microbiologie n'est pas suffisamment prévisible pour préconiser une antibiothérapie probabiliste à spectre plus étroit que lors du premier temps. En revanche, il faudra modifier l'antibiothérapie probabiliste du deuxième temps si le germe retrouvé lors du premier temps était résistant à l'antibiothérapie probabiliste habituellement utilisée (résistant Linézolide ou à la bêta-lactamine utilisée).

Q105 : L'antibiothérapie probabiliste d'une IPOA chronique non fistulisée peut reposer sur un anti-staphylococcique seul, en l'absence de BGN sur la ponction préalable.

Proposition inappropriée (médiane = 3)

Plusieurs travaux ont clairement identifié un profil microbiologique différent selon le type d'IPOA (aiguë, retardée ou tardive). Alors que les BGN peuvent représenter jusqu'à 33% des IPOA précoces [92], les BGN sont moins fréquemment isolées dans les IPOA tardives non-hématogènes [98,118]: dans l'étude de Triffault-Fillit *et al.*, seules 3,8% des IPOA tardives chroniques étaient dues à un BGN, mais elles représentaient 28,8% des infections aiguës tardives. En cas de fistule, il est indispensable de couvrir les BGN quel que soit le type d'IPOA [118].

Certains auteurs proposent donc de ne pas couvrir systématiquement les BGN dans les IPOA tardives non fistulisées.

Cependant, plusieurs éléments viennent limiter l'utilisation de cette stratégie :

- D'autres études sont contradictoires retrouvant un taux bien supérieur allant jusqu'à 15.8% [119,120].
- Différencier une infection tardive chronique d'une infection tardive aiguë n'est pas toujours facile en pratique clinique.
- L'épidémiologie microbienne des IPOA évolue et la part des infections à BGN a tendance à augmenter [121].

Les experts ne se sont donc pas positionnés pour ou contre cette stratégie.

► Durée de l'ATB

Q99 : L'antibiothérapie probabiliste anti-BGN (β -lactamine) pourra être arrêtée au plus tard au 5^{ème} jour en cas de cultures négatives.

Proposition appropriée (médiane = 8)

Q100 : En l'absence d'antibiothérapie pré-opératoire, si les cultures sont négatives à J5, l'association TAZ/LIN doit être stoppée et remplacée par l'amoxicilline si l'on souhaite poursuivre l'antibiothérapie pré-emptive jusqu'à J10 (Proposition incertaine – Indécision).

Proposition incertaine (médiane = 5)

Le consensus de Philadelphie de 2018 recommande de garder les cultures 5 à 7 jours mais jusqu'à 14 à 21 jours en cas de suspicion d'infection à des germes peu virulents.

L'étude de Deroche *et al.* apporte des éléments complémentaires en démontrant que le diagnostic définitif microbiologique des patients ayant une IPOA était réalisé dans les 5 jours dans 96,7% des cas [99]. Dans cette étude, les 6 patients qui n'avaient pas de diagnostic définitif à J5 avaient des infections à *C acnes* pour 2 patients et *E cloacae*, *S. Epidermidis*, *C urealyticum*, *Prevotella*. A noter que ces 3 derniers patients avaient reçu une antibiothérapie pré-opératoire. Lorsque l'on suspecte une infection à *C acnes* (infection de prothèse d'épaule par exemple), et lorsque le patient n'a pas reçu d'antibiothérapie avant les prélèvements, on peut donc discuter le relai par amoxicilline si les cultures sont négatives à J5 bien qu'il n'y a pas eu de consensus parmi les experts.

Q101 : En cas de forte suspicion clinique d'IPOA, une antibiothérapie curative préalable aux prélèvements microbiologiques impose la poursuite de l'antibiothérapie post-opératoire même en cas de prélèvements négatifs.

Proposition appropriée (médiane = 9)

Q102 : L'antibiothérapie probabiliste sera adaptée à l'antibiogramme et/ou à l'espèce dès réception des résultats.

Proposition appropriée (médiane = 10)

Une fois l'ensemble des résultats microbiologiques obtenus, l'antibiothérapie probabiliste pourra être interrompue et relayée par une antibiothérapie adaptée à l'identification microbiologique et à l'antibiogramme [11]. Le relai *per os* démontré sa non infériorité par rapport en traitement intraveineux [37]. Il est recommandé d'utiliser des antibiotiques *per os* ayant une bonne biodisponibilité et diffusion osseuse, de vérifier l'absence de contre-indication à la voie orale et de s'assurer de la bonne observance (cf. suites des recommandations pour le détail).

En cas d'antibiothérapie curative préalable aux prélèvements, le risque de ne pas avoir de documentation microbiologique est élevé. Dans l'étude de Trampuz *et al.* le taux de faux négatifs des prélèvements *per opératoires* était de 55% chez les patients ayant reçu un traitement antibiotique dans les 14 jours précédents contre 23% chez les patients qui n'avaient pas reçu d'antibiotique pendant cette période (Trampuz *et al.*, 2007) [96]. Il est donc nécessaire que la situation soit discuté de façon pluridisciplinaire (Réunion de concertation pluridisciplinaires des centres de référence ou correspondants) afin de déterminer (i) s'il existe réellement une infection, (ii) si cette infection n'est pas liée à des micro-organismes particuliers (mycobactéries, germes intracellulaire, champignon), (iii) si l'antibiothérapie doit être poursuivie et si oui par quelle molécule.

PARTICULARITÉS DUES AU STAPHYLOCOQUE

Q109 : En présence d'une bactériémie associée à une IPOA à staphylocoque sensible à la méticilline, le traitement antibiotique antistaphylococique (méticilline ou céfazoline) sera intraveineux pendant une période minimale de 7 jours.

Proposition appropriée (médiane = 9)

En cas de bactériémie à Staphylocoque doré sensible à la méticilline, la pénicilline du groupe M ou la Céfazoline sont les molécules de référence. Elles doivent être administrées à forte dose par voie parentérale. Leur administration peut s'effectuer en continu ou en discontinue en 4 à 6 fois par jour. La céfazoline, une céphalosporine de première génération, est une alternative aux pénicilline du groupe M historiquement proposée en cas d'allergie [122,123]. Cependant, son utilisation en première ligne est de plus en plus fréquente du fait de son meilleur profil de tolérance [124], de sa facilité d'utilisation chez l'insuffisant rénal, et de sa disponibilité (plusieurs périodes de pénurie de pénicilline du groupe M ces dernières années). Il existe maintenant de nombreuses publications comparant de façon rétrospectives ces deux molécules dans les bactériémies à staphylocoque doré et ne retrouvant pas de différence d'efficacité [125,126] voire une supériorité de la céfazoline sur les pénicillines du groupe M [127,128].

Le relai par voie orale est envisageable après avoir éliminé les complications de la bactériémie à *S. aureus* (endocardite) et si l'évolution est favorable. La durée intraveineuse recommandée dans les bactériémies à *S. aureus* était classiquement de 14 jours minimum [129]. Cependant des données rétrospectives ont été publiées et permettent d'envisager un relai per os dans les bactériémies à bas risque [130,131]. Enfin, un essai randomisé a démontré la non infériorité du relai per os par rapport au traitement intraveineux après 5 à 7 jours d'antibiothérapie intraveineuse [132]. A noter cependant qu'il s'agissait de patients sélectionnés avec des critères stricts (bactériémie non compliquée chez des patients sans comorbidités majeurs et seuls 213 patients sur les 5330 screenés ont pu être inclus dans cette étude. Il est donc recommandé de ne poursuivre l'antibiothérapie intraveineuse pendant au minimum 7 jours en cas de bactériémie à *S. aureus*.

Q110 : En cas de bactériémie à staphylocoque doré, une échographie cardiaque à la recherche d'une endocardite doit être réalisée.

Proposition appropriée (médiane = 10)

Un des enjeux majeurs devant une bactériémie à Staphylocoque doré est d'exclure le diagnostic d'endocardite infectieuse puisque plus que 8 à 13% des patients ayant une BSA présentent une endocardite infectieuse (EI) [133]. L'échographie cardiaque transthoracique est donc systématiquement recommandée devant une bactériémie à *S. aureus* tandis que l'échographie trans-oesophagienne soit être réalisée en cas de suspicion forte d'endocardite [122,134].

Des scores ont donc été développés pour estimer précisément ce risque d'endocardite infectieuse. A noter qu'il n'y a pas d'étude spécifique ayant évalué le risque d'endocardite en cas d'infection de prothèse ostéoarticulaire avec bactériémie à *S. aureus*. L'étude VIRSTA a identifié 10 facteurs de risque d'endocardite et construit un score à partir de ces facteurs (cf tableau 1) [133]. Les patients ayant un score VIRSTA ≤ 2 sont considérés à bas risque d'endocardite (Valeur prédictive négative 98,8% dans la cohorte VIRSTA). Inversement, 17,6% des patients ayant un score VIRSTA ≥ 3 avaient une endocardite (Tubiana et al., 2016). Il s'agit donc d'un score sensible (96%) mais peu spécifique (46%).

D'autres scores ont été développés (score PREDICT et POSITIVE [135] de performance plutôt inférieure. Si ces scores sont difficiles à utiliser en pratique quotidienne, ils comportent des items communs qu'il convient de souligner et qui doivent alerter le clinicien : bactériémie prolongée, acquisition communautaire, présence d'une cardiopathie sous-jacente. Enfin, certains tableaux cliniques même

isolés doivent systématiquement faire rechercher une endocardite : la présence d'une méningite à *S. aureus* ou encore d'AVC dans un contexte de BSA.

Tableau 1. Score VIRSTA (d'après Tubiana *et al.* J infection 2016 (Tubiana *et al.*, 2016)) : facteurs associés au risque d'endocardite infectieuse chez 2008 patients ayant une bactériémie à *S. aureus*.

Critère	Odds ratio ajusté (IC 95%)	Score
Embole périphérique ou cérébral	10,4 (6,0 – 17,9)	5
Méningite	9,6 (3,2 – 29,2)	5
Dispositifs intra-cardiaque permanent ou antécédent d'EI	7,3 (4,9 – 10,9)	4
Valvulopathie native pré-existante	3,6 (2,3 – 5,7)	3
Usager de drogue intraveineuse	5,8 (2,8 – 11,7)	4
Bactériémie persistante (>48h)	3,9 (2,8 – 5,7)	3
Spondylodiscite	3,2 (1,2 – 8,9)	2
Acquisition communautaire ou associée aux soins mais non nosocomiale	2,6 (1,8 – 3,7)	2
Sepsis sévère ou choc septique	2,0 (1,4 – 2,9)	1
Protéine C réactive > 190 mg/L	1,9 (1,3 – 2,7)	1

Abréviations : EI: endocardite infectieuse; IC intervalle de confiance

INFECTION OSTÉOARTICULAIRE À *CUTIBACTERIUM ACNES*

Q137 : La bithérapie n'est pas nécessaire dans les infections à *C. acnes*, que ce soit en présence ou en absence de matériel.

Proposition incertaine (médiane = 6)

Q138 : En l'absence de matériel prothétique, le traitement d'une infection à *Cutibacterium acnes* peut se faire en monothérapie.

Proposition appropriée (médiane = 7)

Q135 : En présence de matériel prothétique, la moxifloxacine est une alternative thérapeutique, en association avec la rifampicine, pour le traitement d'une infection à *Cutibacterium acnes*.

Proposition incertaine (médiane = 4)

Q139 : En l'absence de matériel résiduel, une monothérapie d'amoxicilline ou de clindamycine est le traitement de première intention d'une IPOA à *Cutibacterium acnes*.

Proposition appropriée (médiane = 9)

Cutibacterium acnes est un bacille gram positif, anaérobie, à croissance lente, commensal de la flore cutanée [136]. C'est un germe retrouvé fréquemment dans les infections ostéo-articulaires sur matériel, notamment en raison de sa capacité à fabriquer du biofilm. *C. acnes* porte en effet des composants sur sa surface qui semblent essentiels pour l'adhérence aux tissus de la peau ou aux dispositifs médicaux (biofilm). Il est retrouvé dans environ 10% des infections ostéo-articulaires, principalement au niveau de l'épaule [96]. Il est principalement retrouvé dans les infections tardives de matériel[137].

C'est un germe toujours sensible aux betalactamines, aux glycopeptides et le plus souvent à la clindamycine (environ 10% de résistance), à la moxifloxacine et la rifampicine. Il est résistant de manière naturelle au metronidazole.

Dans les infections osseuses à *Cutibacterium acnes* le traitement de référence est une monothérapie de betalactamine ou de clindamycine. Ces molécules sont à privilégier en raison de leur bonne tolérance (notamment cardiaque), et de leur usage en monothérapie. On privilégiera parmi les betalactamines l'amoxicilline qui présente le spectre le plus étroit. L'antibiothérapie par amoxicilline pourra être réalisée en injectable pendant toute la durée du traitement (posologie 200mg/kg/j, en continu si possibilité de surveillance par dosage pharmacologique).

En cas d'impossibilité d'usage de l'une de ces molécules, les glycopeptides puis la moxifloxacine sont des alternatives en monothérapie.

Dans une étude rétrospective menée sur 60 patients présentant une infection de prothèse articulaire (épaule, hanche, genou) prise en charge de manière médico-chirurgicale, l'adjonction de rifampicine en bithérapie n'a pas montré de différence en terme d'efficacité à court et long terme (suivi de 2 ans)[138].

INFECTION OSTÉOARTICULAIRE À BGN

Q133 : Les fluoroquinolones sont les molécules de première ligne dans le traitement des IPOA à BGN sensible.

Proposition appropriée (médiane = 10)

Q134 : La ceftriaxone ou le cefotaxime sont des alternatives aux fluoroquinolones dans le traitement de 1ère intention des IPOA à entérobactéries des groupes 1 et 2.

Proposition appropriée (médiane = 10)

Q135 : La céfepime est une alternative aux fluoroquinolones dans le traitement de 1ère intention des IPOA à entérobactéries du groupe 3.

Proposition appropriée (médiane = 10)

Q136 : Le traitement des IPOA à Pseudomonas relève d'une bithérapie initiale d'au moins 2 semaines.

Proposition appropriée (médiane = 8)

Les fluoroquinolones sont le traitement de préférence dans les infections ostéo-articulaires sur matériel à BGN. Dans l'étude rétrospective de Rodriguez-Pardo, 242 patients présentant une infection ostéoarticulaire sur matériel à BGN ont bénéficié d'une prise en charge médico-chirurgicale. La grande majorité étaient des infections post opératoires <1 mois (88%) ou aigue hématogène (14%). L'usage des quinolones en cas de DAIR dans cette étude a montré un effet protecteur avec un taux de succès à 79% à 2 ans chez les patients traités par quinolone (41% de succès si DAIR dans un contexte de résistance aux quinolones) [19].

Les betalactamines en administration intraveineuse sont le traitement alternatif de choix en cas de résistance aux fluoroquinolones. Dans le travail rétrospectif nantais de Grossi, 76 patients présentant une infection ostéo-articulaire sur matériel à BGN ont bénéficié d'une prise en charge médico-chirurgicale (50% DAIR, 50% remplacement prothétique). Les infections étaient aigües post opératoires dans 56% des cas. Dans cette étude, il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre le taux d'échec des patients traités par fluoroquinolones et ceux traités par une betalactamine injectable administrée pendant les 90 jours de traitements [139].

En ce qui concerne les infections ostéo-articulaires sur matériel à Pseudomonas aeruginosa, il n'y a pas d'étude dans la littérature ayant comparé une bithérapie initiale versus monothérapie. Dans l'étude lyonnaise de Cérioli portant sur 90 patients pris en charge pour une infection ostéo-articulaire sur matériel à Pseudomonas aeruginosa, 62% présentaient une infection aigüe. La présence d'un germe résistant aux quinolones était associée au risque d'échec. L'antibiothérapie injectable pendant les 3 premières semaines et un traitement de quinolones pendant une durée de 3 mois étaient significativement associés à un taux de succès plus important [140].

MÉTRONIDAZOLE

Q141 : Le métronidazole est le traitement de première intention d'une IPOA à anaérobies (hors *Cutibacterium*).

Proposition appropriée (médiane = 10)

Q142 : L'usage prolongé de métronidazole nécessite une surveillance neurologique attentive (risque de neuropathie périphérique et hématotoxicité)

Proposition appropriée (médiane = 10)

Le metronidazole est un antibiotique utilisé depuis plus de 50 ans dont le premier usage contre les germes anaérobies remonte à 1962. C'est un antibiotique hautement actif contre les germes anaérobies gram positif et gram négatifs, il s'agit donc d'une molécule incontournable dans la prise en charge des infections anaérobies [141]. C'est une molécule avec une excellente biodisponibilité, et dont le pic d'efficacité intervient 1 à 2h après l'administration.

Le metronidazole est connu pour sa neurotoxicité. Une étude cas contrôle a été menée sur 1212 personnes en Ontario ayant reçu un traitement par metronidazole ou clindamycine dans les 100 jours précédents l'inclusion, avec 12098 contrôles. Les effets secondaires neurologiques étaient supérieurs dans le groupe metronidazole que dans le groupe clindamycine (odds ratio 1,7 en faveur du metronidazole). La toxicité est autant centrale (encéphalopathie, troubles cérébelleux) que périphérique.

Les patients présentant un terrain hépatique, une insuffisance rénale chronique, un alcoolisme chronique étaient particulièrement à risque de complications neurologiques. Dans cette étude, parmi les patients sous metronidazole, on retrouve une incidence d'évènements neurologiques à 100 jours de 0,25% [142].

INFECTIONS OSTÉOARTICULAIRES FONGIQUES

Q143 : Le traitement des IPOA fongiques nécessite un avis d'un CRIOAC.

Proposition appropriée (médiane = 10)

Les infections fongiques sont rares, et représentent 0,6% à 1,4% des infections ostéo-articulaires sur matériel [143]. Les espèces de type candida sont les plus fréquentes. En raison de la rareté de ces infections, il n'y a pas d'étude comparative sur leur prise en charge. Les recommandations internationales sur le sujet sont basées sur des case report et avis d'expert [144].

BACTÉRIÉMIE

Q144 : En cas de bactériémie à staphylocoque doré, streptocoque (viridans et gallolyticus) ou entérocoque associée à une IPOA, une endocardite doit être recherchée avant d'envisager un relais de l'antibiothérapie par voie orale.

Proposition appropriée (médiane = 10)

Les pathogènes les plus fréquemment retrouvés dans les endocardites sont le staphylocoque doré, les streptocoque et entérocoque [134]. 5% des endocardites se compliquent d'infections ostéo-articulaires tandis que 10% des spondylodiscites se compliquent d'endocardites [145].

RELAIS ORAL

Q145 : En l'absence de bactériémie, le traitement par voie orale doit être introduit dès que possible, avec des molécules ayant une bonne biodisponibilité et une bonne pénétration osseuse.

Proposition appropriée (médiane = 10)

Certaines molécules par voie orale (fluoroquinolone, clindamycine, rifampicine, linezolide, metronidazole) ont une meilleure diffusion osseuse que les betalactamines injectables.

Dans une étude rétrospective nimoise sur 140 patients pris en charge pour une infection ostéo-articulaire sur matériel à *Staphylococcus aureus*, la majorité des patients (85%) avaient moins de 5 jours d'antibiothérapie injectable. 8,5% des patients étaient en échec. La durée de traitement injectable (<ou >5j) n'était pas associée à l'échec, et ce de manière significative [146].

Dans l'étude de Beldman sur 669 patients pris en charge pour une IPOA à SAMS, l'usage de rifampicine est un facteur indépendant de succès en multivarié mais son introduction à moins de 5 jours après la chirurgie est un facteur de risque d'échec [5].

DURÉE ANTIBIOTHÉRAPIE

Q146 : La durée totale de traitement curatif des IPOA bactériennes est de 12 semaines, quelle que soit la prise en charge chirurgicale associée.

Proposition appropriée (médiane = 8)

Q147 : La durée totale de traitement curatif des IPOA bactériennes ne doit pas dépasser 12 semaines, quelle que soit la prise en charge chirurgicale associée.

Proposition appropriée (médiane = 10)

Dans l'essai de Louis Bernard, la non infériorité 6 semaines versus 12 semaines d'antibiotique dans les infections de prothèse articulaire (lavage ou remplacement en 1 ou 2 temps) n'a pas été atteinte [147]. 410 patients ont été randomisés, 167 (41,3%) dans le groupe lavage, 150 (37,1%) dans le groupe remplacement en un temps, 87 (21,5%) dans le groupe remplacement en deux temps. La différence de risque était significative et la plus marquée pour les patients ayant bénéficié d'un lavage.

ALTERNATIVES AU TRAITEMENT CHIRURGICAL CURATIF : ANTIBIOTHÉRAPIE SUPPRESSIVE ET FISTULISATION DIRIGÉE

Q148 : L'antibiothérapie suppressive est une alternative à l'absence de traitement médico-chirurgical curatif.

Proposition appropriée (médiane = 10)

Q151 : La décision de mise en place d'une antibiothérapie suppressive nécessite l'avis d'un CRIOAC.

Proposition appropriée (médiane = 10)

Q152 : La doxycycline, le cotrimoxazole et l'amoxicilline sont les molécules préférentielles de l'antibiothérapie à visée suppressive.

Proposition appropriée (médiane = 10)

Q149 : En l'absence de traitement médico-chirurgical curatif, la fistulisation avec drainage efficace est une alternative dans la prise en charge des IPOA.

Proposition appropriée (médiane = 10)

Q150 : En présence d'une fistulisation dirigée avec drainage efficace, il n'est pas indiqué de poursuivre une antibiothérapie.

Proposition appropriée (médiane = 10)

L'antibiothérapie suppressive par voie orale est une alternative acceptable dans la prise en charge des infections ostéo-articulaires sur matériel en cas de balance bénéfice risque défavorable à une reprise chirurgicale complète [148–150]. Dans l'étude d'Escudero-Sanchez, sur les 302 patients ayant bénéficié d'une antibiothérapie suppressive, 50% étaient toujours contrôlés à 5 ans [43].

Il est nécessaire de discuter de l'indication de l'antibiothérapie suppressive en CRIOAC car les modalités de prescription peuvent varier : lavage articulaire ou non avant d'introduire l'antibiothérapie suppressive, type d'antibiothérapie choisie.

Les molécules les plus utilisées sont le bactrim et les cyclines en raison de leur usage limité en curatif. Ces molécules seront utilisées en monothérapie afin de limiter les effets secondaires.

La fistulisation dirigée est une autre alternative acceptable dans la prise en charge des infections ostéo-articulaires sur matériel en cas de balance bénéfice risque défavorable à une reprise chirurgicale complète.

L'avantage de cette technique est de diminuer l'inoculum bactérien de manière naturelle en drainant l'articulation infectée.

Dans l'étude d'Escudero, la présence d'une fistule n'était pas associée à un échec de l'antibiothérapie suppressive [43]. En revanche, 23% des patients avec un échec microbiologiquement documenté présentaient une résistance à l'antibiothérapie suppressive en cours.

Il n'y a pas de consensus sur la prise en charge des patients avec fistulisation chronique. L'intérêt d'une antibiothérapie suppressive dans cette indication n'est pas démontré. En revanche, les effets secondaires à long terme de l'antibiothérapie suppressive sont connus (moins de 10% des patients). En conséquent, il n'est pas indiqué de poursuivre une antibiothérapie suppressive en cas de fistule.

BIBLIOGRAPHIE

1. antibioprophylaxie-en-chirurgie-et-medecine-interventionnelle.pdf. Available at: <https://sfar.org/download/antibioprophylaxie-en-chirurgie-et-medecine-interventionnelle/?wpdmdl=52856&refresh=66b4624b9f0831723097675>. Accessed 9 August 2024.
2. Bedenčič K, Kavčič M, Faganeli N, et al. Does Preoperative Antimicrobial Prophylaxis Influence the Diagnostic Potential of Periprosthetic Tissues in Hip or Knee Infections? *Clin Orthop* **2016**; 474:258–264.
3. Renz N, Trampuz A, Zimmerli W. Controversy about the Role of Rifampin in Biofilm Infections: Is It Justified? *Antibiot Basel Switz* **2021**; 10:165.
4. Kruse CC, Ekhtiari S, Oral I, et al. The Use of Rifampin in Total Joint Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis of Comparative Studies. *J Arthroplasty* **2022**; 37:1650–1657.
5. Beldman M, Löwik C, Soriano A, et al. If, When, and How to Use Rifampin in Acute Staphylococcal Periprosthetic Joint Infections, a Multicentre Observational Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* **2021**; 73:1634–1641.
6. Pushkin R, Iglesias-Ussel MD, Keedy K, et al. A Randomized Study Evaluating Oral Fusidic Acid (CEM-102) in Combination With Oral Rifampin Compared With Standard-of-Care Antibiotics for Treatment of Prosthetic Joint Infections: A Newly Identified Drug-Drug Interaction. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* **2016**; 63:1599–1604.
7. Le Vasseur B, Zeller V. Antibiotic Therapy for Prosthetic Joint Infections: An Overview. *Antibiot Basel Switz* **2022**; 11:486.
8. Roblot F, Besnier J-M, Giraudeau B, et al. Lack of association between rifampicin plasma concentration and treatment-related side effects in osteoarticular infections. *Fundam Clin Pharmacol* **2007**; 21:363–369.
9. Armengol Álvarez L, Van de Sijpe G, Desmet S, et al. Ways to Improve Insights into Clindamycin Pharmacology and Pharmacokinetics Tailored to Practice. *Antibiot Basel Switz* **2022**; 11:701.
10. Bonnaire A, Vernet-Garnier V, Lebrun D, et al. Clindamycin combination treatment for the treatment of bone and joint infections caused by clindamycin-susceptible, erythromycin-resistant *Staphylococcus* spp. *Diagn Microbiol Infect Dis* **2021**; 99:115225.
11. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, et al. Executive summary: diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* **2013**; 56:1–10.
12. Résumé des Caractéristiques du Produit. Available at: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/Ro295195.htm>. Accessed 9 August 2024.
13. Coehlo A, Robineau O, Titecat M, et al. Fully oral targeted antibiotic therapy for Gram-positive cocci-related periprosthetic joint infections: a real-life before and after study. *J Antimicrob Chemother* **2021**; 76:3033–3036.
14. Rimmelé T, Boselli E, Breilh D, et al. Diffusion of levofloxacin into bone and synovial tissues. *J Antimicrob Chemother* **2004**; 53:533–535.

15. Valour F, Trouillet-Assant S, Riffard N, et al. Antimicrobial activity against intraosteoblastic *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* **2015**; 59:2029–2036.
16. Jacqueline C, Caillon J. Impact of bacterial biofilm on the treatment of prosthetic joint infections. *J Antimicrob Chemother* **2014**; 69 Suppl 1:i37-40.
17. Chidiac C, SPILF working group. Update on a proper use of systemic fluoroquinolones in adult patients (ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin. SPILF.). *Med Mal Infect* **2015**; 45:348–373.
18. Lemaitre F, Fily F, Foulquier J-B, et al. Development of a dosing-adjustment tool for fluoroquinolones in osteoarticular infections: The Fluo-pop study. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother* **2021**; 142:112053.
19. Rodríguez-Pardo D, Pigrau C, Lora-Tamayo J, et al. Gram-negative prosthetic joint infection: outcome of a debridement, antibiotics and implant retention approach. A large multicentre study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* **2014**; 20:O911-919.
20. Tornero E, Morata L, Martínez-Pastor JC, et al. Importance of selection and duration of antibiotic regimen in prosthetic joint infections treated with debridement and implant retention. *J Antimicrob Chemother* **2016**; 71:1395–1401.
21. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. *JAMA* **1998**; 279:1537–1541.
22. Senneville E, Joulie D, Legout L, et al. Outcome and predictors of treatment failure in total hip/knee prosthetic joint infections due to *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* **2011**; 53:334–340.
23. Asseray N, Bourigault C, Boutoille D, et al. Levofloxacin at the usual dosage to treat bone and joint infections: a cohort analysis. *Int J Antimicrob Agents* **2016**; 47:478–481.
24. Canouï E, Kerneis S, Morand P, et al. Oral levofloxacin: population pharmacokinetics model and pharmacodynamics study in bone and joint infections. *J Antimicrob Chemother* **2022**; 77:1344–1352.
25. 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. [Recommendations for clinical practice. Osteo-articular infection therapy according to materials used (prosthesis, implants, osteosynthesis)]. *Med Mal Infect* **2009**; 39:745–774.
26. Esposito S, Leone S, Bassetti M, et al. Italian guidelines for the diagnosis and infectious disease management of osteomyelitis and prosthetic joint infections in adults. *Infection* **2009**; 37:478–496.
27. Ariza J, Cobo J, Baraia-Etxaburu J, et al. Executive summary of management of prosthetic joint infections. Clinical practice guidelines by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin* **2017**; 35:189–195.
28. Kaur H, Kumar P, Ray P, Kaur J, Chakraborti A. Biofilm formation in clinical isolates of group B streptococci from north India. *Microb Pathog* **2009**; 46:321–327.
29. Nie S, Lu X, Hu Y-W, Zheng L, Wang Q. Influence of environmental and genotypic factors on biofilm formation by clinical isolates of group B streptococci. *Microb Pathog* **2018**; 121:45–50.

30. Renz N, Rakow A, Müller M, Perka C, Trampuz A. Long-term antimicrobial suppression prevents treatment failure of streptococcal periprosthetic joint infection. *J Infect* **2019**; 79:236–244.
31. Andronic O, Achermann Y, Jentzsch T, et al. Factors affecting outcome in the treatment of streptococcal periprosthetic joint infections: results from a single-centre retrospective cohort study. *Int Orthop* **2021**; 45:57–63.
32. Lora-Tamayo J, Senneville É, Ribera A, et al. The Not-So-Good Prognosis of Streptococcal Periprosthetic Joint Infection Managed by Implant Retention: The Results of a Large Multicenter Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* **2017**; 64:1742–1752.
33. Fiaux E, Titecat M, Robineau O, et al. Outcome of patients with streptococcal prosthetic joint infections with special reference to rifampicin combinations. *BMC Infect Dis* **2016**; 16:568.
34. Binson G, Grignon C, Le Moal G, et al. Overcoming stability challenges during continuous intravenous administration of high-dose amoxicillin using portable elastomeric pumps. *PloS One* **2019**; 14:e0221391.
35. Teo J, Liew Y, Lee W, Kwa AL-H. Prolonged infusion versus intermittent boluses of β -lactam antibiotics for treatment of acute infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* **2014**; 43:403–411.
36. Roberts JA, Abdul-Aziz M-H, Davis JS, et al. Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis. A Meta-analysis of Individual Patient Data from Randomized Trials. *Am J Respir Crit Care Med* **2016**; 194:681–691.
37. Li H-K, Rombach I, Zambellas R, et al. Oral versus Intravenous Antibiotics for Bone and Joint Infection. *N Engl J Med* **2019**; 380:425–436.
38. De Velde F, De Winter BCM, Koch BCP, Van Gelder T, Mouton JW, COMBACTE-NET consortium. Highly variable absorption of clavulanic acid during the day: a population pharmacokinetic analysis. *J Antimicrob Chemother* **2018**; 73:469–476.
39. Actualité - Rappel du bon usage de l'amoxicilline injectable pour diminuer le risque de cristalluries. Available at: <https://ansm.sante.fr/actualites/rappel-du-bon-usage-de-lamoxicilline-injectable-pour-diminuer-le-risque-de-cristalluries>. Accessed 9 August 2024.
40. Mandell JB, Orr S, Koch J, et al. Large variations in clinical antibiotic activity against *Staphylococcus aureus* biofilms of periprosthetic joint infection isolates. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc* **2019**; 37:1604–1609.
41. Thabit AK, Fatani DF, Bamakhrama MS, Barnawi OA, Basudan LO, Alhejaili SF. Antibiotic penetration into bone and joints: An updated review. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis* **2019**; 81:128–136.
42. Pradier M, Robineau O, Boucher A, et al. Suppressing antibiotic therapy with oral tetracyclines for prosthetic joint infections: a retrospective study of 78 patients. *Infection* **2018**; 46:39–47.
43. Escudero-Sanchez R, Senneville E, Digumber M, et al. Suppressing antibiotic therapy in prosthetic joint infections: a multicentre cohort study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* **2020**; 26:499–505.

44. Pfaller MA, Flamm RK, Castanheira M, Sader HS, Mendes RE. Dalbavancin in-vitro activity obtained against Gram-positive clinical isolates causing bone and joint infections in US and European hospitals (2011-2016). *Int J Antimicrob Agents* **2018**; 51:608–611.
45. Norrby R. Symposium on Doxycycline: Held in Brussels, April 2–3, 1976. *Scand J Infect Dis* **1976**; 8:1–115.
46. Bystedt H, DAhlbäck A, Dornbusch K, Nord CE. Concentrations of azidocillin, erythromycin, doxycycline and clindamycin in human mandibular bone. *Int J Oral Surg* **1978**; 7:442–449.
47. Saux MC, Le Rebeller A, Leng B, Mintrosse J. [Bone diffusion of trimethoprim and sulfamethoxazole high pressure liquid chromatography (HPLC) (author's transl)]. *Pathol Biol (Paris)* **1982**; 30:385–388.
48. Cisse H, Vernet-Garnier V, Hentzien M, et al. Treatment of bone and joint infections caused by *Enterobacter cloacae* with a fluoroquinolone-cotrimoxazole combination. *Int J Antimicrob Agents* **2019**; 54:245–248.
49. Nguyen S, Pasquet A, Legout L, et al. Efficacy and tolerance of rifampicin-linezolid compared with rifampicin-cotrimoxazole combinations in prolonged oral therapy for bone and joint infections. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* **2009**; 15:1163–1169.
50. Deconinck L, Dinh A, Nich C, et al. Efficacy of cotrimoxazole (Sulfamethoxazole-Trimethoprim) as a salvage therapy for the treatment of bone and joint infections (BJIs). *PloS One* **2019**; 14:e0224106.
51. Ho JM-W, Juurlink DN. Considerations when prescribing trimethoprim-sulfamethoxazole. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can* **2011**; 183:1851–1858.
52. Euba G, Murillo O, Fernández-Sabé N, et al. Long-term follow-up trial of oral rifampin-cotrimoxazole combination versus intravenous cloxacillin in treatment of chronic staphylococcal osteomyelitis. *Antimicrob Agents Chemother* **2009**; 53:2672–2676.
53. Harbarth S, von Dach E, Pagani L, et al. Randomized non-inferiority trial to compare trimethoprim/sulfamethoxazole plus rifampicin versus linezolid for the treatment of MRSA infection. *J Antimicrob Chemother* **2015**; 70:264–272.
54. Stein A, Bataille JF, Drancourt M, et al. Ambulatory treatment of multidrug-resistant *Staphylococcus*-infected orthopedic implants with high-dose oral co-trimoxazole (trimethoprim-sulfamethoxazole). *Antimicrob Agents Chemother* **1998**; 42:3086–3091.
55. Jaffe HS, Abrams DI, Ammann AJ, Lewis BJ, Golden JA. Complications of co-trimoxazole in treatment of AIDS-associated *Pneumocystis carinii* pneumonia in homosexual men. *Lancet Lond Engl* **1983**; 2:1109–1111.
56. Norden CW, Keleti E. Treatment of experimental staphylococcal osteomyelitis with rifampin and trimethoprim, alone and in combination. *Antimicrob Agents Chemother* **1980**; 17:591–594.
57. Theil C, Schmidt-Braekling T, Gosheger G, et al. Clinical use of linezolid in periprosthetic joint infections - a systematic review. *J Bone Jt Infect* **2020**; 6:7–16.
58. Ong V, Flanagan S, Fang E, et al. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of the novel antibacterial prodrug tedizolid phosphate. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem* **2014**; 42:1275–1284.

59. Abad L, Tafani V, Tasse J, et al. Evaluation of the ability of linezolid and tedizolid to eradicate intraosteoblastic and biofilm-embedded *Staphylococcus aureus* in the bone and joint infection setting. *J Antimicrob Chemother* **2019**; 74:625–632.
60. Minson Q, Gentry CA. Analysis of linezolid-associated hematologic toxicities in a large veterans affairs medical center. *Pharmacotherapy* **2010**; 30:895–903.
61. Vinh DC, Rubinstein E. Linezolid: a review of safety and tolerability. *J Infect* **2009**; 59 Suppl 1:S59-74.
62. Flanagan S, Bartizal K, Minassian SL, Fang E, Prokocimer P. In vitro, in vivo, and clinical studies of tedizolid to assess the potential for peripheral or central monoamine oxidase interactions. *Antimicrob Agents Chemother* **2013**; 57:3060–3066.
63. Cojutti PG, Merelli M, Bassetti M, Pea F. Proactive therapeutic drug monitoring (TDM) may be helpful in managing long-term treatment with linezolid safely: findings from a monocentric, prospective, open-label, interventional study. *J Antimicrob Chemother* **2019**; 74:3588–3595.
64. Souza E, Felton J, Crass RL, Hanaya K, Pai MP. Development of a sensitive LC-MS/MS method for quantification of linezolid and its primary metabolites in human serum. *J Pharm Biomed Anal* **2020**; 178:112968.
65. Bandín-Vilar E, García-Quintanilla L, Castro-Balado A, et al. A Review of Population Pharmacokinetic Analyses of Linezolid. *Clin Pharmacokinet* **2022**; 61:789–817.
66. Senneville E, Dinh A, Ferry T, Beltrand E, Blondiaux N, Robineau O. Tolerance of Prolonged Oral Tedizolid for Prosthetic Joint Infections: Results of a Multicentre Prospective Study. *Antibiot Basel Switz* **2020**; 10:4.
67. Benavent E, Morata L, Escrihuela-Vidal F, et al. Long-Term Use of Tedizolid in Osteoarticular Infections: Benefits among Oxazolidinone Drugs. *Antibiot Basel Switz* **2021**; 10:53.
68. Gidari A, Sabbatini S, Schiaroli E, et al. Tedizolid-Rifampicin Combination Prevents Rifampicin-Resistance on in vitro Model of *Staphylococcus aureus* Mature Biofilm. *Front Microbiol* **2020**; 11:2085.
69. Carli AV, Miller AO, Kapadia M, et al. Assessing the Role of Daptomycin as Antibiotic Therapy for Staphylococcal Prosthetic Joint Infection. *J Bone Jt Infect* **2020**; 5:82–88.
70. Hall Snyder AD, Vidaillac C, Rose W, McRoberts JP, Rybak MJ. Evaluation of High-Dose Daptomycin Versus Vancomycin Alone or Combined with Clarithromycin or Rifampin Against *Staphylococcus aureus* and *S. epidermidis* in a Novel In Vitro PK/PD Model of Bacterial Biofilm. *Infect Dis Ther* **2014**; 4:51–65.
71. Montange D, Berthier F, Leclerc G, et al. Penetration of daptomycin into bone and synovial fluid in joint replacement. *Antimicrob Agents Chemother* **2014**; 58:3991–3996.
72. John A-K, Baldoni D, Haschke M, et al. Efficacy of daptomycin in implant-associated infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: importance of combination with rifampin. *Antimicrob Agents Chemother* **2009**; 53:2719–2724.
73. Garrigós C, Murillo O, Euba G, et al. Efficacy of usual and high doses of daptomycin in combination with rifampin versus alternative therapies in experimental foreign-body infection by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* **2010**; 54:5251–5256.

74. Saleh-Mghir A, Muller-Serieys C, Dinh A, Massias L, Crémieux A-C. Adjunctive rifampin is crucial to optimizing daptomycin efficacy against rabbit prosthetic joint infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* **2011**; 55:4589–4593.
75. Shukla BS, Shelburne S, Reyes K, et al. Influence of Minimum Inhibitory Concentration in Clinical Outcomes of *Enterococcus faecium* Bacteremia Treated With Daptomycin: Is it Time to Change the Breakpoint? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* **2016**; 62:1514–1520.
76. Sakoulas G, Bayer AS, Pogliano J, et al. Ampicillin enhances daptomycin- and cationic host defense peptide-mediated killing of ampicillin- and vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* **2012**; 56:838–844.
77. Sakoulas G, Rose W, Nonejuie P, et al. Ceftaroline restores daptomycin activity against daptomycin-nonsusceptible vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Antimicrob Agents Chemother* **2014**; 58:1494–1500.
78. Seaton RA, Gonzalez-Ruiz A, Cleveland KO, Couch KA, Pathan R, Hamed K. Real-world daptomycin use across wide geographical regions: results from a pooled analysis of CORE and EU-CORE. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* **2016**; 15:18.
79. Arbeit RD, Maki D, Tally FP, Campanaro E, Eisenstein BI, Daptomycin 98-01 and 99-01 Investigators. The safety and efficacy of daptomycin for the treatment of complicated skin and skin-structure infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* **2004**; 38:1673–1681.
80. Bhavnani SM, Rubino CM, Ambrose PG, Drusano GL. Daptomycin exposure and the probability of elevations in the creatine phosphokinase level: data from a randomized trial of patients with bacteremia and endocarditis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* **2010**; 50:1568–1574.
81. Lodise TP, Graves J, Evans A, et al. Relationship between vancomycin MIC and failure among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia treated with vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* **2008**; 52:3315–3320.
82. Soriano A, Marco F, Martínez JA, et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* **2008**; 46:193–200.
83. Galar A, Muñoz P, Valerio M, et al. Current use of daptomycin and systematic therapeutic drug monitoring: Clinical experience in a tertiary care institution. *Int J Antimicrob Agents* **2019**; 53:40–48.
84. Al-Shaer MH, Neely MN, Liu J, et al. Population Pharmacokinetics and Target Attainment of Cefepime in Critically Ill Patients and Guidance for Initial Dosing. *Antimicrob Agents Chemother* **2020**; 64:e00745-20.
85. Georges B, Conil J-M, Ruiz S, et al. Ceftazidime dosage regimen in intensive care unit patients: from a population pharmacokinetic approach to clinical practice via Monte Carlo simulations. *Br J Clin Pharmacol* **2012**; 73:588–596.
86. Herrera-Hidalgo L, de Alarcón A, López-Cortés LE, et al. Is Once-Daily High-Dose Ceftriaxone plus Ampicillin an Alternative for *Enterococcus faecalis* Infective Endocarditis in Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy Programs? *Antimicrob Agents Chemother* **2020**; 65:e02099-20.
87. Garazzino S, Aprato A, Baietto L, et al. Ceftriaxone bone penetration in patients with septic non-union of the tibia. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis* **2011**; 15:e415-421.

88. Goutelle S, Conrad A, Pouderoux C, et al. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Dosage Individualization of Suppressive Beta-Lactam Therapy Administered by Subcutaneous Route in Patients With Prosthetic Joint Infection. *Front Med* **2021**; 8:583086.
89. Le Turnier P, El Helali N, Guilhaumou R, et al. CSF concentration of cefotaxime in adult patients with pneumococcal meningitis: a multicentre retrospective study. *J Antimicrob Chemother* **2021**; 76:2352–2355.
90. Appa AA, Jain R, Rakita RM, Hakimian S, Pottinger PS. Characterizing Cefepime Neurotoxicity: A Systematic Review. *Open Forum Infect Dis* **2017**; 4:ofx170.
91. Georges B, Conil J-M, Seguin T, et al. Population pharmacokinetics of ceftazidime in intensive care unit patients: influence of glomerular filtration rate, mechanical ventilation, and reason for admission. *Antimicrob Agents Chemother* **2009**; 53:4483–4489.
92. Peel TN, de Steiger R. How to manage treatment failure in prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* **2020**; 26:1473–1480.
93. Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev* **2014**; 27:302–345.
94. Joulie D, Girard J, Mares O, et al. Factors governing the healing of *Staphylococcus aureus* infections following hip and knee prosthesis implantation: a retrospective study of 95 patients. *Orthop Traumatol Surg Res OTSR* **2011**; 97:685–692.
95. Peel TN, Busing KL, Choong PFM. Diagnosis and management of prosthetic joint infection. *Curr Opin Infect Dis* **2012**; 25:670–676.
96. Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, et al. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med* **2007**; 357:654–663.
97. Titécat M, Senneville E, Wallet F, et al. Bacterial epidemiology of osteoarticular infections in a referent center: 10-year study. *Orthop Traumatol Surg Res OTSR* **2013**; 99:653–658.
98. Triffault-Fillit C, Ferry T, Laurent F, et al. Microbiologic epidemiology depending on time to occurrence of prosthetic joint infection: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* **2019**; 25:353–358.
99. Deroche L, Bémer P, Valentin A-S, et al. The Right Time to Safely Re-Evaluate Empirical Antimicrobial Treatment of Hip or Knee Prosthetic Joint Infections. *J Clin Med* **2019**; 8:2113.
100. Buckley MS, Komerdelj IA, D'Alessio PA, et al. Vancomycin with concomitant piperacillin/tazobactam vs. cefepime or meropenem associated acute kidney injury in the critically ill: A multicenter propensity score-matched study. *J Crit Care* **2022**; 67:134–140.
101. Schreier DJ, Kashani KB, Sakhuja A, et al. Incidence of Acute Kidney Injury Among Critically Ill Patients With Brief Empiric Use of Antipseudomonal β -Lactams With Vancomycin. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* **2019**; 68:1456–1462.
102. Navalkele B, Pogue JM, Karino S, et al. Risk of Acute Kidney Injury in Patients on Concomitant Vancomycin and Piperacillin-Tazobactam Compared to Those on Vancomycin and Cefepime. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* **2017**; 64:116–123.

103. Lemaire X, Loiez C, Valette M, et al. Comparison of vancomycin and teicoplanin trough serum levels in patients with infected orthopedic devices: new data for old therapies. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother* **2011**; 17:370–374.
104. Takoudju E, Bémer P, Touchais S, et al. Bacteriological relevance of linezolid vs. vancomycin in postoperative empirical treatment of osteoarticular infections: a retrospective single-center study. *Int J Antimicrob Agents* **2018**; 52:663–666.
105. Ali F, Wilkinson JM, Cooper JR, et al. Accuracy of joint aspiration for the preoperative diagnosis of infection in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* **2006**; 21:221–226.
106. Font-Vizcarra L, García S, Martínez-Pastor JC, Sierra JM, Soriano A. Blood culture flasks for culturing synovial fluid in prosthetic joint infections. *Clin Orthop* **2010**; 468:2238–2243.
107. Roberts P, Walters AJ, McMinn DJ. Diagnosing infection in hip replacements. The use of fine-needle aspiration and radiometric culture. *J Bone Joint Surg Br* **1992**; 74:265–269.
108. Schulz P, Dlaska CE, Perka C, Trampuz A, Renz N. Preoperative synovial fluid culture poorly predicts the pathogen causing periprosthetic joint infection. *Infection* **2021**; 49:427–436.
109. Fink B, Gebhard A, Fuerst M, Berger I, Schäfer P. High diagnostic value of synovial biopsy in periprosthetic joint infection of the hip. *Clin Orthop* **2013**; 471:956–964.
110. Declercq P, Neyt J, Depypere M, et al. Preoperative joint aspiration culture results and causative pathogens in total hip and knee prosthesis infections: mind the gap. *Acta Clin Belg* **2020**; 75:284–292.
111. Holleyman RJ, Deehan DJ, Charlett A, Gould K, Baker PN. Does pre-operative sampling predict intra-operative cultures and antibiotic sensitivities in knee replacements revised for infection?: a study using the NJR dataset. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc Off J ESSKA* **2016**; 24:3056–3063.
112. Matter-Parrat V, Ronde-Oustau C, Boéri C, Gaudias J, Jenny J-Y. Agreement between pre-operative and intra-operative bacteriological samples in 85 chronic peri-prosthetic infections. *Orthop Traumatol Surg Res OTSR* **2017**; 103:301–305.
113. Somme D, Ziza J-M, Desplaces N, et al. Contribution of routine joint aspiration to the diagnosis of infection before hip revision surgery. *Joint Bone Spine* **2003**; 70:489–495.
114. Bejon P, Berendt A, Atkins BL, et al. Two-stage revision for prosthetic joint infection: predictors of outcome and the role of reimplantation microbiology. *J Antimicrob Chemother* **2010**; 65:569–575.
115. Ludwick L, Chisari E, Wang J, Clarkson S, Collins L, Parvizi J. Emergence of Antibiotic Resistance Across Two-Stage Revision for Periprosthetic Joint Infection. *J Arthroplasty* **2021**; 36:2946–2950.
116. Xu C, Kuo F-C, Kheir M, Li X, Chai W, Chen J-Y. Outcomes and predictors of treatment failure following two-stage total joint arthroplasty with articulating spacers for evolutive septic arthritis. *BMC Musculoskelet Disord* **2019**; 20:272.
117. Theil C, Freudenberg SC, Gosheger G, Schmidt-Braekling T, Schwarze J, Moellenbeck B. Do Positive Cultures at Second Stage Re-Implantation Increase the Risk for Reinfection in Two-Stage Exchange for Periprosthetic Joint Infection? *J Arthroplasty* **2020**; 35:2996–3001.

118. Hsieh P-H, Lee MS, Hsu K-Y, Chang Y-H, Shih H-N, Ueng SW. Gram-negative prosthetic joint infections: risk factors and outcome of treatment. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* **2009**; 49:1036–1043.
119. Bohard L, Patry I, Sergent P, et al. Factors associated with late microbiological documentation of prosthetic joint infection. *Future Microbiol* **2022**; 17:1115–1124.
120. Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. *Clin Orthop* **2008**; 466:1710–1715.
121. Benito N, Franco M, Ribera A, et al. Time trends in the aetiology of prosthetic joint infections: a multicentre cohort study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* **2016**; 22:732.e1–8.
122. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* **2015**; 36:3075–3128.
123. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation* **2015**; 132:1435–1486.
124. Youngster I, Shenoy ES, Hooper DC, Nelson SB. Comparative evaluation of the tolerability of cefazolin and nafcillin for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* infections in the outpatient setting. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* **2014**; 59:369–375.
125. Loubet P, Burdet C, Vindrios W, et al. Cefazolin versus anti-staphylococcal penicillins for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a narrative review. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* **2018**; 24:125–132.
126. Bai AD, Findlater A, Irfan N, Singhal N, Loeb M. Cefazolin versus cloxacillin as definitive antibiotic therapy for methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* spinal epidural abscess: a retrospective cohort study. *Int J Antimicrob Agents* **2021**; 58:106429.
127. Lee S, Song K-H, Jung S-I, et al. Comparative outcomes of cefazolin versus nafcillin for methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a prospective multicentre cohort study in Korea. *Clin Microbiol Infect* **2018**; 24:152–158.
128. McDanel JS, Roghmann M-C, Perencevich EN, et al. Comparative Effectiveness of Cefazolin Versus Nafcillin or Oxacillin for Treatment of Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus* Infections Complicated by Bacteremia: A Nationwide Cohort Study. *Clin Infect Dis* **2017**; 65:100–106.
129. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* **2011**; 52:285–292.
130. Bupha-Intr O, Blackmore T, Bloomfield M. Efficacy of Early Oral Switch with β -Lactams for Low-Risk *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* **2020**; 64:e02345-19.
131. Willekens R, Puig-Asensio M, Suanzes P, et al. Empirical use of β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations does not increase mortality compared with cloxacillin and cefazolin in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a propensity-weighted cohort study. *J Antimicrob Chemother* **2022**; 77:2288–2295.

132. Kaasch AJ, López-Cortés LE, Rodríguez-Baño J, et al. Efficacy and safety of an early oral switch in low-risk *Staphylococcus aureus* bloodstream infection (SABATO): an international, open-label, parallel-group, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* **2024**; 24:523–534.
133. Tubiana S, Duval X, Alla F, et al. The VIRSTA score, a prediction score to estimate risk of infective endocarditis and determine priority for echocardiography in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Infect* **2016**; 72:544–553.
134. Delgado V, Ajmone Marsan N, de Waha S, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *Eur Heart J* **2023**; 44:3948–4042.
135. Kahn F, Resman F, Bergmark S, et al. Time to blood culture positivity in *Staphylococcus aureus* bacteraemia to determine risk of infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* **2021**; 27:1345.e7-1345.e12.
136. Achermann Y, Goldstein EJC, Coenye T, Shirliff ME. *Propionibacterium acnes*: from commensal to opportunistic biofilm-associated implant pathogen. *Clin Microbiol Rev* **2014**; 27:419–440.
137. Piggott DA, Higgins YM, Melia MT, et al. Characteristics and Treatment Outcomes of *Propionibacterium acnes* Prosthetic Shoulder Infections in Adults. *Open Forum Infect Dis* **2016**; 3:ofv191.
138. Jacobs AME, Van Hooff ML, Meis JF, Vos F, Goosen JHM. Treatment of prosthetic joint infections due to *Propionibacterium*. Similar results in 60 patients treated with and without rifampicin. *Acta Orthop* **2016**; 87:60–66.
139. Grossi O, Asseray N, Bourigault C, et al. Gram-negative prosthetic joint infections managed according to a multidisciplinary standardized approach: risk factors for failure and outcome with and without fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother* **2016**; 71:2593–2597.
140. Cerioli M, Batailler C, Conrad A, et al. *Pseudomonas aeruginosa* Implant-Associated Bone and Joint Infections: Experience in a Regional Reference Center in France. *Front Med* **2020**; 7:513242.
141. Löfmark S, Edlund C, Nord CE. Metronidazole is still the drug of choice for treatment of anaerobic infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* **2010**; 50 Suppl 1:S16-23.
142. Daneman N, Cheng Y, Gomes T, et al. Metronidazole-associated Neurologic Events: A Nested Case-control Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* **2021**; 72:2095–2100.
143. Saconi ES, de Carvalho VC, de Oliveira PRD, Lima ALLM. Prosthetic joint infection due to *Candida* species: Case series and review of literature. *Medicine (Baltimore)* **2020**; 99:e19735.
144. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* **2016**; 62:e1-50.
145. Viezens L, Dreimann M, Strahl A, et al. Spontaneous spondylodiscitis and endocarditis: interdisciplinary experience from a tertiary institutional case series and proposal of a treatment algorithm. *Neurosurg Rev* **2022**; 45:1335–1342.
146. Boclé H, Lavigne J-P, Cellier N, et al. Effectiveness of early switching from intravenous to oral antibiotic therapy in *Staphylococcus aureus* prosthetic bone and joint or orthopedic metalware-associated infections. *BMC Musculoskelet Disord* **2021**; 22:315.

147. Bernard L, Arvieux C, Brunschweiler B, et al. Antibiotic Therapy for 6 or 12 Weeks for Prosthetic Joint Infection. *N Engl J Med* **2021**; 384:1991–2001.
148. Prendki V, Zeller V, Passeron D, et al. Outcome of patients over 80 years of age on prolonged suppressive antibiotic therapy for at least 6 months for prosthetic joint infection. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis* **2014**; 29:184–189.
149. Leijtens B, Weerwag L, Schreurs BW, Kullberg B-J, Rijnen W. Clinical Outcome of Antibiotic Suppressive Therapy in Patients with a Prosthetic Joint Infection after Hip Replacement. *J Bone Jt Infect* **2019**; 4:268–276.
150. Lensen K-J, Escudero-Sanchez R, Cobo J, Soriano A, Wouthuyzen-Bakker M. Chronic prosthetic joint infections with a draining sinus. Who should receive suppressive antibiotic treatment? *J Bone Jt Infect* **2020**; 6:43–45.