GUIDE DES BONNES PRATIQUES DU CRIOGO

Pour la prévention et la prise en soins des personnes ayant une infection ostéo-articulaire

Argumentaire complet

CENTRES DE RÉFÉRENCE
POUR LES INFECTIONS OSTÉO-ARTICULAIRES COMPLEXES
DU GRAND OUEST
CRIOGO

INTRODUCTION

Toutes les équipes du CRIOGO qui ont participé à la rédaction de ce Guide de bonnes pratiques espèrent qu'il sera utile à la prévention et à la prise en soin dans le domaine des infections ostéo-articulaires.

Si dans le domaine de la microbiologie et de l'hygiène les données scientifiques sont assez solides, concernant les attitudes thérapeutiques, les données sont beaucoup plus difficiles à interpréter. Ce n'est pas que la littérature scientifique soit absente, mais elle est souvent de qualité modérée où ne répond que partiellement à des questions que l'on se pose. C'est la raison pour laquelle nous avons pensé qu'un Guide de bonnes pratiques pouvait être utile à toutes les personnes intervenant dans ce domaine.

Ce guide a été élaboré sur le principe dérivé d'une méthode DELPHI, qui consiste à proposer un certain nombre d'affirmations à un groupe d'experts, qui les cote en fonction de leurs connaissances et des données de la littérature. L'idée est d'arriver à une certaine forme de consensus dans des domaines où la seule littérature scientifique ne permet pas de proposer des attitudes claires.

La gestation de ce guide a été longue : les équipes rédactionnelles se sont réunies à 3 reprises pour un séminaire de 2 jours : en mai 2019 pour savoir à quelles questions il faudrait essayer de répondre, octobre 2021 et mai 2022 pour analyser les réponses à ces questions et affiner les questions, puis le travail rédactionnel et de mise en forme définitive a pris 2 années supplémentaires. C'est donc un travail qui s'est étalé sur près de 5 ans !

Quatre groupes ont travaillé sur ce guide : un groupe d'hygiénistes pour la partie prévention, un groupe de microbiologistes pour la partie diagnostic au laboratoire et microbiologie, un groupe d'infectiologues concernant l'utilisation de l'antibiothérapie et un groupe de chirurgien pour les attitudes chirurgicales. À ce jour, les trois premiers groupes ont pu rendre leurs conclusions et nous espérons que la partie chirurgicale verra le jour dans les mois à venir.

Pour des raisons pratiques, le groupe de rédaction comporte essentiellement des personnes affiliées aux 6 centres de référence du grand ouest (Angers, Brest, Nantes, Poitiers, Rennes et Tours) ou aux structures avec lesquelles ils travaillent directement. Cela ne signifie pas que ses conclusions ne peuvent être appliquées qu'au patient du grand ouest, mais les attitudes vis-à-vis des infections ostéo-articulaires étant souvent des « questions d'écoles », on peut imaginer que les réponses apportées ici aient été tout autres avec un autre groupe de rédacteurs. C'est aussi pour cela que nous n'avons pas souhaité parler de « recommandations de prises en soins », qui nécessiterait un travail plus large et encore plus approfondi.

Ce guide est forcément imparfait, mais tous les rédacteurs et relecteurs espèrent, en attendant de vraies recommandations nationales, qu'il pourra être une base de décision pour les acteurs de la prévention et la prise en soin des personnes ayant une infection ostéo-articulaire.

Dr Cédric Arvieux, pour l'ensemble des rédacteurs du Guide de Bonnes Pratiques du CRIOGO. –Septembre 2024-

TABLE DES MATIÈRES

CHAPITRE 1 / PRÉVENTION 6

RECOMMANDATIONS 7

- RECOMMANDATION 1. IL EST RECOMMANDE DE NE PAS RECHERCHER ET/OU TRAITER UNE BACTERIURIE ASYMPTOMATIQUE AVANT UNE ARTHROPLASTIE DE HANCHE ET DE GENOU. 7
- RECOMMANDATION 2. UN EXAMEN DENTAIRE NE DOIT PAS ETRE SYSTEMATIQUEMENT INCLUS DANS LE BILAN PREOPERATOIRE DE PROTHESE. 7
- RECOMMANDATION 3. EN CAS DE PORTAGE CONNU DE SARM, UN AVIS SPECIALISE EST REQUIS CONCERNANT LES MESURES PREOPERATOIRES ET L'ANTIBIOPROPHYLAXIE. 7
- RECOMMANDATION 4. IL EST NECESSAIRE DE REALISER AU MOINS UNE DOUCHE EN PREOPERATOIRE 8
- RECOMMANDATION 5. LA DOUCHE A POUR BUT LA DETERSION CUTANEE, QUEL QUE SOIT LE TYPE DE SAVON UTILISE. LA DOUCHE PREOPERATOIRE AVEC L'USAGE D'UN SAVON (DOUX OU ANTISEPTIQUE) EST RECOMMANDEE. 8
- RECOMMANDATION 6. IL N'EST PAS RECOMMANDE DE REALISER UN SHAMPOING PREOPERATOIRE DANS LA CHIRURGIE DES MEMBRES INFERIEURS. 9
- RECOMMANDATION 7. IL EST SOUHAITABLE QUE LE DELAI MAXIMAL ENTRE LA DOUCHE ET L'INCISION CHIRURGICALE SOIT INFERIEUR A 3 HEURES. 9
- RECOMMANDATION 8. IL EST RECOMMANDE DE NE PAS DEPILER AVANT UNE INTERVENTION POUR POSE DE PROTHESE. 9
- RECOMMANDATION 9. EN CAS DE NECESSITE DE DEPILATION, ELLE DOIT SE FAIRE PAR TONTE. LE RASAGE MECANIQUE EST PROSCRIT COMME METHODE DE DEPILATION. 9
- RECOMMANDATION 10. LA DETERSION SYSTEMATIQUE LORS DE LA PREPARATION CUTANEE AU BLOC OPERATOIRE N'EST PAS RECOMMANDEE. LE NETTOYAGE DE LA PEAU AVEC UN SAVON DOUX AVANT ANTISEPSIE EST RECOMMANDE UNIQUEMENT EN CAS DE SOUILLURE VISIBLE. 10
- RECOMMANDATION 11. LORS DE LA PHASE D'ANTISEPSIE SUR PEAU SAINE, IL EST RECOMMANDE D'UTILISER UNE SOLUTION ANTISEPTIQUE ALCOOLIQUE (NON AQUEUSE) 11
- RECOMMANDATION 12. SUR PEAU SAINE, LA SOLUTION ANTISEPTIQUE ALCOOLIQUE UTILISEE EST A BASE DE CHLORHEXIDINE (0,5% OU 2%) OU DE POVIDONE IODEE (5%). 11
- RECOMMANDATION 13. IL N'EST PAS RECOMMANDE D'UTILISER UN CHAMP ADHESIF, IMPREGNE OU NON D'ANTISEPTIQUE 12
- RECOMMANDATION 14. L'USAGE DE FILS DE SUTURE IMPREGNES D'ANTIMICROBIENS N'A PAS FAIT LA PREUVE DE SON EFFICACITE DANS LA PREVENTION DES IPOA 12
- RECOMMANDATION 15. DURANT L'INTERVENTION CHIRURGICALE, LE NOMBRE D'OUVERTURE DE PORTE DOIT ETRE LIMITE AU MAXIMUM. 13
- RECOMMANDATION 16. POUR LA POSE DE PROTHESE ORTHOPEDIQUE, IL EST SOUHAITABLE D'INTERVENIR DANS UN BLOC OPERATOIRE DE CLASSE PARTICULAIRE ISO 5 (SELON LA NORME NF S 90-351). 13

CHAPITRE 2 / MICROBIOLOGIE 18

RECOMMANDATIONS 19

- B1. EN CAS DE SUSPICION D'INFECTION DE PROTHESE, UNE PONCTION ARTICULAIRE EST RECOMMANDEE. 19
- B2. EN CAS DE SEPSIS AVERE SUR PROTHESE, LA PONCTION ARTICULAIRE NE DOIT PAS RETARDER LA PRISE EN CHARGE MEDICO-CHIRURGICALE. 19
- B3 (ANCIENNEMENT B4). LA PONCTION PREOPERATOIRE DOIT ETRE REALISEE DANS DES CONDITIONS STRICTES D'ASEPSIE CHIRURGICALE (ENVIRONNEMENT MAITRISE EN BLOC OPERATOIRE OU SALLE DE RADIOLOGIE INTERVENTIONNELLE). 19

- B4 (ANCIENNEMENT B5). UNE PONCTION UNIQUE DOIT ETRE REPARTIE ENTRE UN SEUL FLACON D'HEMOCULTURE ANAEROBIE ET UN POT STERILE. 20
- B5 (ANCIENNEMENT B6). LA CYTOLOGIE DU LIQUIDE ARTICULAIRE EST UTILE AU DIAGNOSTIC D'INFECTION DE PROTHESE. 20
- B6 (ANCIENNEMENT B7). EN COMPLEMENT DE LA PONCTION DE LIQUIDE ARTICULAIRE, UNE (DES) BIOPSIE(S) PERCUTANEE(S) (OU TRU-CUT) EST (SONT) RECOMMANDEE(S). 21
- B7 (ANCIENNEMENT B8). UN PRELEVEMENT A VISEE ANATOMOPATHOLOGIQUE PEUT ETRE ASSOCIE A LA PONCTION PRE-OPERATOIRE. 21
- B8 (ANCIENNEMENT B9). LES ECOUVILLONS ET PRELEVEMENTS SOUS-CUTANES SONT A PROSCRIRE DANS LE CADRE DU DIAGNOSTIC D'INFECTION DE PROTHESE. 21
- B9 (ANCIENNEMENT B3). LES CULTURES DE PRELEVEMENTS PER-OPERATOIRES NE SONT PAS IMPACTEES PAR L'ADMINISTRATION D'UNE ANTIBIOPROPHYLAXIE. 21
- B10 EN PER-OPERATOIRE, IL EST RECOMMANDE D'EFFECTUER 4 PRELEVEMENTS A VISEE MICROBIOLOGIQUE..... 22
- B11 LES PRELEVEMENTS A PRIVILEGIER SONT CEUX AU CONTACT DU MATERIEL AINSI QUE LE LIQUIDE ARTICULAIRE. ... 22
- B12 EN CAS DE SUSPICION D'INFECTION DE PROTHESE CHRONIQUE, IL EST RECOMMANDE D'EFFECTUER UN PRELEVEMENT A VISEE ANATOMOPATHOLOGIQUE. 23
- B13 LE PRELEVEMENT A VISEE ANATOMOPATHOLOGIQUE DOIT ETRE EFFECTUE SUR LA MEMBRANE D'INTERFACE PERIPROTHETIQUE. 23
- B14 LE BROYAGE AUTOMATISE DES PRELEVEMENTS EST FORTEMENT RECOMMANDE. 23
- B15 LA SONICATION DU MATERIEL N'EST PAS RECOMMANDEE. 23
- B16 LA RECHERCHE DE BACTERIES A L'EXAMEN DIRECT PAR LA COLORATION DE GRAM N'EST PAS UTILE. 24
- B17 POUR LA MISE EN CULTURE DES PRELEVEMENTS, LES MILIEUX A PRIVILEGIER AU MINIMUM SONT: UNE GELOSE CHOCOLAT, UN MILIEU ANAEROBIE (LIQUIDE OU SOLIDE), AINSI QU'UN FLACON D'HEMOCULTURE ANAEROBIE. 24
- B18 L'ENSEMENCEMENT DES PRELEVEMENTS PEROPERATOIRES DANS UN FLACON D'HEMOCULTURE PERMET D'AMELIORER LE DIAGNOSTIC MICROBIOLOGIQUE. 24
- B19 LE DELAI D'INCUBATION DES CULTURES SUR MILIEU SOLIDE EST DE 7 JOURS. 25
- B20 LE DELAI D'INCUBATION DES CULTURES SUR MILIEU LIQUIDE EST DE 10 JOURS. 25
- B21 L'IDENTIFICATION PAR MALDI-TOF ET L'ANTIBIOGRAMME DOIVENT ETRE REALISES SUR LES DIFFERENTS MORPHOTYPES DE COLONIES. 25
- B22 UN SEUL ANTIBIOGRAMME EST REALISE POUR LES MICRO-ORGANISMES PATHOGENES STRICTS. 25
- B23 AU MOINS DEUX ANTIBIOGRAMMES SONT REALISES POUR LES MICRO-ORGANISMES DE LA FLORE CUTANEE. 26
- B24 LA CULTURE DES LIQUIDES DE REDON N'EST PAS RECOMMANDEE. 26
- B25 LA BIOLOGIE MOLECULAIRE DOIT ETRE UTILISEE EN CAS DE FORTE SUSPICION D'IPOA LORSQUE LES RESULTATS DES CULTURES SONT NEGATIFS. 26
- B26 LES TECHNIQUES MOLECULAIRES COMPRENNENT LES PCR SPECIFIQUES A LA RECHERCHE DE GERMES PRECIS (S. AUREUS…) ET LA PCR-SEQUENÇAGE DE L'ARN16S. 26
- B27 LES PRELEVEMENTS DOIVENT ETRE CONSERVES JUSQU'A 3 MOIS APRES LE RENDU DES RESULTATS. 27
- B28 LES SOUCHES BACTERIENNES DOIVENT ETRE CONSERVEES JUSQU'A 3 ANS APRES LE RENDU DES RESULTATS..... 27

CHAPITRE 3 / ANTIBIOTHÉRAPIE 32

INTRODUCTION / MÉTHODE DE TRAVAIL..... 32

ANTIBIOPROPHYLAXIE..... 34

RIFAMPICINE..... 38

CLINDAMYCINE 41

FLUOROQUINOLONES..... 43

AMOXICILLINE..... 45

DOXYCYCLINE..... 47

COTRIMOXAZOLE 49

OXAZOLIDINONES (LINEZOLIDE, TEDIZOLIDE) 50

DAPTOMYCINE 52

CÉPHALOSPORINES..... 55

ANTIBIOTHÉRAPIE PROBABILISTE..... 57

PARTICULARITÉS DUES AU STAPHYLOCOQUE 63

INFECTION OSTÉOARTICULAIRE À *CUTIBACTERIUM ACNES* 65

INFECTION OSTÉOARTICULAIRE À BGN..... 66

MÉTRONIDAZOLE 67

INFECTIONS OSTÉOARTICULAIRES FONGIQUES..... 68

BACTÉRIÉMIE 68

RELAIS ORAL 68

DURÉE ANTIBIOTHÉRAPIE..... 68

ALTERNATIVES AU TRAITEMENT CHIRURGICAL CURATIF: ANTIBIOTHÉRAPIE SUPPRESSIVE ET FISTULISATION DIRIGÉE 70

CHAPITRE 1 / PRÉVENTION

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 « Prévention » a été constitué avec les hygiénistes des centres hospitaliers du CRIOGO (Rennes, Brest, Angers, Poitiers, Tours, Nantes). Plusieurs binômes d'hygiénistes ont été constitués et chaque binôme était chargé de rédiger des questions fermées à partir des données de la littérature sur les thèmes suivants : douche pré-opératoire, dépilation de la zone opératoire, dépistage nasal de *Staphylococcus aureus*, colonisation urinaire, préparation cutanée du site opératoire, champs adhésifs, fils de suture imprégnés, environnement de la salle de bloc opératoire.

Trent cinq questions fermées ont été formulées et soumises à une cotation par la méthode Delphi en juin 2021 auprès de 12 experts. 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 35 questions, seules les questions ayant obtenu une note ≥ 7 ont été retenues, soit 16 recommandations au total.
Les recommandations relatives à la prévention 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 2021).

GROUPE DE TRAVAIL

Amélie MORIN-LE BIHAN (Rennes), Clément LEGEAY (Angers), Raoul BARON (Brest), Philippe SALIOU (Brest), Olivier CASTEL (Poitiers), Armelle JUNCHAT (Tours), Didier LEPELLETIER (Nantes), Céline BOURIGAULT (Nantes), Camille BOUCHAND (Nantes), Anne BOUSSEAU (Poitiers).

RELECTEURS

Groupe de travail + Gabriel BIRGAND (CPIAS PDL), Sarah THEVENOT (Poitiers), Guillaume CAMBIEN (Poitiers), Cécile FERRIOT (CPIAS PDL), Reynald MANGEANT (Nantes).

OBJECTIF

Harmonisation des procédures sur la prévention du risque infectieux au sein des 6 centres du CRIOGO (Tours, Rennes, Angers, Brest, Poitiers et Nantes).

RECOMMANDATIONS

- **Recommandation 1. Il est recommandé de ne pas rechercher et/ou traiter une bactériurie asymptomatique avant une arthroplastie de hanche et de genou.**

La colonisation urinaire a été évoquée dans la littérature comme un facteur de risque d'infection du site opératoire (ISO)[1].

Plusieurs études se sont intéressées à cette question pour des patients bénéficiant d'une chirurgie orthopédique avec pose de matériel prothétique[2–5]. Bien que ces études comportent des biais et que les effectifs des infections de prothèses orthopédiques recensées soient faibles, elles concluent toutes à l'absence de corrélation entre la colonisation urinaire pré-opératoire et un risque d'infection de prothèse orthopédique. En effet, les infections en chirurgie prothétique ne sont que très rarement associées à des germes uropathogènes[6].

D'autres études récentes rapportent également que le dépistage et le traitement des colonisations urinaires en pré-opératoire ne sont pas associés à une réduction du risque d'ISO[7,8].

Par ailleurs, l'administration d'un traitement antibiotique pour traiter une éventuelle colonisation urinaire en pré-opératoire expose le patient à des évènements indésirables (effets indésirables connus des antibiotiques, par exemple infections à *C. difficile*) et contribue à l'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques. De plus, le dépistage d'une colonisation urinaire et son traitement n'ont pas fait l'objet d'une évaluation économique, mais la prescription d'un ECBU et d'une antibiothérapie ont probablement un impact économique non négligeable.

La Société de Pathologie Infectieuse en Langue Française (SPILF), dans ses recommandations de 2015 sur le diagnostic et traitement des infections urinaires chez l'adulte ne recommande pas le dépistage ni le traitement des colonisations urinaires avant arthroplastie réglée de hanche ou de genou[9].

L'Infectious Disease Society of America (IDSA), dans ses recommandations de 2014 mises à jour en 2019 sur les bactériuries asymptomatiques, conclut à la même recommandation[10].

- **Recommandation 2. Un examen dentaire ne doit pas être systématiquement inclus dans le bilan préopératoire de prothèse.**

Les infections de prothèse articulaire à point de départ bucco-dentaire documenté sont rares (<0,2% des cas dans la littérature)[11,12]. Une revue de la littérature a mis en avant des possibles liens sans niveau de preuve important entre infection de prothèse articulaire et foyers infectieux dentaires ou soins dentaires[13]. D'après cette revue, les staphylocoques (qui représentent la majorité des germes en cause dans les infections de prothèse) ne représentent que 0,005% de la flore buccale et sont peu responsables de bactériémies d'origine dentaire. La Société Française de Chirurgie Orale recommande néanmoins de réaliser un bilan bucco-dentaire en amont de la mise en place d'une prothèse orthopédique[14].

Cependant, compte tenu du manque de preuves des études disponibles dans la littérature, un examen dentaire ne doit pas être systématiquement demandé dans le bilan préopératoire de prothèse orthopédique.

- **Recommandation 3. En cas de portage connu de SARM, un avis spécialisé est requis concernant les mesures préopératoires et l'antibioprophylaxie.**

Pour les patients porteurs de *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), un avis spécialisé concernant les mesures de prévention du risque infectieux en préopératoire et pour la suite de la prise en charge est nécessaire. L'équipe opérationnelle d'hygiène de l'établissement recommandera si nécessaire la réalisation d'un nouveau dépistage (écouvillonnage nasal), l'application de précautions complémentaires contact et l'isolement du patient selon les recommandations de la Société Française d'Hygiène Hospitalière (SF2H)[15]. Une décolonisation cutanée (décolonisation nasale à la mupirocine associée à une décolonisation corporelle avec un savon antiseptique à base de chlorhexidine) peut également être préconisée au cas par cas pour ces patients sur avis infectieux.

En parallèle, un avis spécialisé sera nécessaire afin d'adapter l'antibioprophylaxie (anesthésiste et /ou infectiologue). Le choix habituel de l'antibioprophylaxie peut être modifié par l'emploi, seules ou en association, de molécules antibiotiques utilisées habituellement en traitement curatif (ex : vancomycine)[16].

- **Recommandation 4. Il est nécessaire de réaliser au moins une douche en préopératoire**

La douche pré-opératoire a pour objectif d'éliminer la flore transitoire et une partie de la flore résidente et de s'assurer que la peau est propre avant la chirurgie.

La revue de la littérature de Jakobsson *et al* a évalué l'impact du nombre de douches sur la diminution de la colonisation cutanée et sur le risque d'ISO. Dix études ont été incluses, mais toutes avec de faibles niveaux de preuve. Aucune conclusion n'a pu être émise quant au nombre optimal de douches préopératoires à réaliser pour diminuer le taux d'ISO[17].

Il semble donc raisonnable de réaliser au moins une douche en préopératoire. Les recommandations de la SF2H, de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) vont toutes dans ce sens[18–20].

- **Recommandation 5. La douche a pour but la détersion cutanée, quel que soit le type de savon utilisé. La douche préopératoire avec l'usage d'un savon (doux ou antiseptique) est recommandée.**

Alors que l'intérêt d'une douche en pré-opératoire n'est pas débattue, le produit utilisé (savon antiseptique ou savon doux) est beaucoup plus discuté.

En 2016, Allegranzi *et al* ont cherché à évaluer si l'utilisation d'un savon antiseptique pour la douche pré-opératoire était plus efficace pour réduire le taux d'ISO par rapport à l'utilisation du savon doux. La méta analyse réalisée, incluant 9 études (7 essais randomisés et 2 études observationnelles), n'a pas montré de bénéfice à l'utilisation d'un savon antiseptique à base de chlorhexidine par rapport au savon doux dans la prévention du risque d'ISO (OR 0.92, IC 95% 0.80-1.04) (niveau de preuve modéré).

Une autre étude publiée en 2021 par Su *et al* a évalué l'impact d'une douche pré-opératoire avec un savon à base de chlorhexidine par rapport au savon doux sur le risque d'ISO après une arthroplastie totale de hanche. Au total, 933 patients ont été inclus : 190 patients dans le groupe chlorhexidine et 743 dans le groupe témoin. Aucune différence significative du taux d'ISO entre les deux groupes (p=0,588) n'a été mise en évidence[21].

Au total, dans la littérature, il n'est pas rapporté de preuve de la supériorité de l'utilisation d'un savon antiseptique par rapport à un savon doux lors de la douche pré-opératoire sur la réduction des ISO[22–27].

En cas d'utilisation de savon doux, certains établissements préconisent l'utilisation d'un flacon neuf à domicile ou de flacons unidoses si la douche préopératoire est réalisée lors de l'hospitalisation.

Après la douche, il est recommandé de porter une tenue propre.

- **Recommandation 6. Il n'est pas recommandé de réaliser un shampoing préopératoire dans la chirurgie des membres inférieurs.**

Les recommandations de la SF2H de 2013 sur la gestion préopératoire du risque infectieux préconisent de réaliser un shampoing préopératoire quand le cuir chevelu est inclus dans le champ opératoire (chirurgie de la tête ou du cou par exemple)[18].

- **Recommandation 7. Il est souhaitable que le délai maximal entre la douche et l'incision chirurgicale soit inférieur à 3 heures.**

Selon les données actuelles de la littérature, aucune recommandation ne peut être émise concernant le délai maximal entre la réalisation de la douche et l'incision. Celle-ci doit être réalisée au plus près de l'intervention [22–26] et sans aller au-delà de la veille de l'intervention [26,27].

Le délai de 3 heures a été proposé lors de la cotation des experts par la méthode Delphi. Ce délai est consultatif et ne peut être validé à partir de données de la littérature. Il n'est cité dans aucune recommandation.

- **Recommandation 8. Il est recommandé de ne pas dépiler avant une intervention pour pose de prothèse.**

Trois méthodes de dépilation existent : la dépilation chimique, la tonte ou le rasage mécanique.
La revue Cochrane réalisée par Tanner *et al* en 2021 a comparé l'impact de chaque méthode de dépilation à l'absence de dépilation sur le risque d'ISO[28] :

- Risque d'ISO plus élevé chez les participants lorsque la dépilation est réalisée au rasoir mécanique par rapport à l'absence de dépilation (RR=1,82, IC à 95 % 1,05 à 3,14 ; sept études avec 1706 participants) (niveau de preuve modéré).
- Pas de différence significative du risque d'ISO entre la tonte et l'absence de dépilation (RR=0,95, IC à 95 % 0,65 à 1,39 ; trois études avec 1733 participants) (faible niveau de preuve).
- Pas de différence significative du risque d'ISO entre la crème dépilatoire et l'absence de dépilation (RR 1,02, IC à 95 % 0,45 à 2,31 1 essai avec 267 participants) (faible niveau de preuve).

Au total, les recommandations nationales et internationales préconisent de ne pas pratiquer de dépilation (rasage mécanique, tonte ou crème dépilatoire) en routine pour limiter le risque d'ISO[2,4–6]

- **Recommandation 9. En cas de nécessité de dépilation, elle doit se faire par tonte. Le rasage mécanique est proscrit comme méthode de dépilation.**

La dépilation chimique consiste en l'application d'une crème pendant 15 à 20 minutes, mais présente certains inconvénients : risque d'allergie, coûts, action lente ou inefficacité dans les cas de forte pilosité.
Le rasage mécanique réalisé à l'aide d'un rasoir favorise le risque de microlésions au niveau de la peau et donc d'infection. La tonte avec une tondeuse limite ce risque de microlésions par rapport au rasage mécanique.
Rasoir versus tonte :

- Tanner *et al* rapporte que le risque d'ISO est significativement plus élevé lorsque la dépilation est réalisée au rasoir par rapport à la tondeuse (RR 1,64, IC à 95 % 1,16 à 2,33, 7 études portant sur 3723 participants (niveau de preuve modérée)[28] .
- La revue de la littérature réalisée en 2016 par Allegranzi *et al* montre également une réduction du risque d'ISO lorsque la dépilation est réalisée avec une tondeuse en comparaison au rasage mécanique (OR=0.51[0.29-0.91])[25]

Rasoir versus crème dépilatoire :

- Tanner *et al* rapporte que le risque d'ISO est significativement plus élevé lorsque la dépilation est réalisée au rasoir par rapport à la crème dépilatoire (RR 2,28, IC à 95 % 1,12 à 4,65, 9 études avec 1593 participants) (niveau de preuve modéré)[28].

Nous n'avons pas retrouvé d'étude comparant l'impact de l'utilisation de crème dépilatoire *versus* la tonte sur le risque d'ISO.

Concernant le moment de la dépilation, Tanner *et al* rapporte une légère réduction du risque d'ISO si la dépilation est réalisée le jour de l'intervention en comparaison avec la veille de l'intervention, mais sans différence significative (un seul essai, 977 participants ; RR 0,83, IC à 95 % 0,54 à 1,30)[28]. Aucune recommandation ne peut donc être émise concernant la période de dépilation (veille ou jour de l'intervention)[2] mais les recommandations du National Institute for Health and Care Excellence (NICE) en 2019 se positionnent également sur une dépilation à réaliser le jour de l'intervention lorsque celle-ci est réalisée.

Au total, si une dépilation du site opératoire doit être réalisée, la tonte avec une tondeuse avec lames à usage unique est à privilégier. En l'absence de tondeuse et si la dépilation a été jugée nécessaire, celle-ci peut être réalisée avec une crème dépilatoire après réalisation de test cutané. Le rasage mécanique avec un rasoir est à proscrire en raison du risque de microlésions cutanées favorisant le risque de survenue d'ISO.

- **Recommandation 10. La détersion systématique lors de la préparation cutanée au bloc opératoire n'est pas recommandée. Le nettoyage de la peau avec un savon doux avant antisepsie est recommandé uniquement en cas de souillure visible.**

Jusqu'en 2013, la France était le seul pays à recommander une détersion systématique de la peau avec un savon antiseptique (suivi d'un rinçage et essuyage) précédant l'application d'un produit antiseptique pour la préparation cutanée de l'opéré avant un geste invasif.

La place de la détersion systématique a ensuite été remise en question pour la peau visuellement propre [23,29]. En effet, une méta-analyse de 2015 n'a pas montré de bénéfice de la réalisation d'une détersion systématique sur la colonisation cutanée ou sur la réduction des ISO[30]. Dans les autres pays, le principe de la détersion n'est pas indiqué pour la préparation cutanée avant un geste opératoire. Les dernières recommandations de l'OMS et des CDC sur la prévention des ISO n'évoquent d'ailleurs pas ce sujet[25,26].

Une vérification de l'état cutané du site opératoire du patient doit être réalisée avant son entrée en salle d'intervention. Si le site opératoire est visiblement souillé, la SF2H recommande de réaliser un nettoyage de la peau. Le terme de « nettoyage » est désormais proposé pour favoriser l'utilisation de savon doux, pour le différencier du terme « détersion », souvent associé à l'utilisation de savon antiseptique[31]. L'utilisation d'un savon antiseptique pour le nettoyage de la peau n'a pas montré de bénéfice par rapport à un nettoyage avec un savon doux pour réduire le taux d'ISO dans les études scientifiques disponibles à ce jour[18].

Au total, les recommandations de 2016 de la SF2H[31] préconisent de :

- Ne plus réaliser les 4 temps systématiques (détersion, rinçage, séchage, antisepsie) pour la préparation cutanée de l'opéré si la peau est visuellement propre et que le patient a bénéficié d'une douche pré-opératoire,
- Réaliser un nettoyage de la peau saine avec un savon doux unidose stérile uniquement si la douche pré-opératoire n'a pas été réalisée, s'il existe un doute sur la propreté cutanée, ou pour les muqueuses ou la peau lésée.

- **Recommandation 11. Lors de la phase d'antisepsie sur peau saine, il est recommandé d'utiliser une solution antiseptique alcoolique (non aqueuse).**

L'étude de Darouiche *et al* a montré une supériorité d'une antisepsie avec une solution alcoolique de chlorhexidine 2% *versus* une solution aqueuse de povidone iodée à 10% sur le risque d'ISO à J30[32].

En se basant sur les résultats de plusieurs essais randomisés, les recommandations internationales et nationales sont unanimes sur le fait d'utiliser une solution alcoolique d'antiseptique plutôt qu'une solution aqueuse avant un geste chirurgical sur peau saine pour prévenir le risque d'ISO[19,20,23,29].

- **Recommandation 12. Sur peau saine, la solution antiseptique alcoolique utilisée est à base de chlorhexidine (0,5% ou 2%) ou de povidone iodée (5%).**

Dans la littérature, on retrouve plusieurs essais randomisés comparant l'efficacité de la chlorhexidine alcoolique et de la povidone iodée alcoolique pour la prévention des ISO.

Deux essais randomisés sur césarienne avec une méthodologie robuste rapportent des résultats contradictoires : un essai en faveur de la chlorhexidine alcoolique[33] et un autre montrant des résultats équivalents pour la réduction des ISO, quelle que soit la molécule utilisée[34].

Un autre essai randomisé contrôlé, plus récent et réalisé en orthopédie, incluant 780 patients bénéficiant d'une arthroplastie de hanche ou de genou, a comparé l'antisepsie avec povidone iodée alcoolique 1% versus chlorhexidine alcoolique 0,5%. Les résultats de cette étude australienne n'ont pas montré de différence significative pour le critère de jugement principal (complications superficielles à J30). En revanche, les analyses secondaires ont monté un bénéfice en faveur de la povidone alcoolique pour la prévention des infections sur prothèse[35].

La revue de la littérature publiée par Peel *et al* en 2021 montre une réduction du risque d'ISO avec l'utilisation de la chlorhexidine alcoolique par rapport à la povidone iodée alcoolique (RR=0,790 ; IC à 95 % [0,669, 0,932]). Cependant, en stratifiant l'analyse par spécialité chirurgicale, cette différence entre les 2 molécules n'était plus observée pour la chirurgie osseuse et articulaire (RR=2,636 ; IC à 95 % [0,995, 6,983])[36].

Au total, les résultats contradictoires des différentes études ne permettent pas de trancher en faveur d'une molécule préférentielle à utiliser pour l'antisepsie de la peau saine lors d'arthroplastie. Les recommandations françaises et américaines proposent l'utilisation d'une solution alcoolique de chlorhexidine ou de povidone iodée avant un geste chirurgical sur peau saine[18,20,31]. Les résultats de l'étude française CLEAN 2, comparant la chlorhexidine alcoolique 2% à la povidone iodée alcoolique 5% en chirurgie cardiaque, apporteront des éléments de discussion supplémentaires.

Les recommandations anglaises et celles de l'OMS se sont en revanche positionnées pour l'utilisation préférentielle de la chlorhexidine alcoolique en chirurgie[19,37].

Quel que soit l'antiseptique utilisé, il est recommandé de respecter les règles d'utilisation et les contre-indications préconisées par le fabricant. Il est fondamental de respecter le temps de contact de l'antiseptique avant l'incision[31]. Dans le cadre de la mission SPICMI, les audits PREOP réalisés montrent également l'importance d'attendre le séchage complet de l'antiseptique alcoolique avant incision ou pose de champ adhésif.

- **Recommandation 13. Il n'est pas recommandé d'utiliser un champ adhésif, imprégné ou non d'antiseptique.**

Les champs adhésifs permettraient de limiter la migration des microorganismes de la peau vers le site opératoire.

Une méta-analyse (incluant 7 essais randomisés) a étudié l'impact de l'utilisation des champs adhésifs, en comparaison avec les champs non adhésifs sur la survenue d'ISO[38]. Cette étude n'a pas mis en évidence de bénéfice lié à l'utilisation de champs adhésifs.

La SF2H et le NICE recommandent de ne pas utiliser en routine de champs adhésifs non imprégnés d'antiseptiques, et ne peuvent se prononcer sur l'utilisation en routine de champs adhésifs imprégnés d'antiseptiques en l'absence de données robustes dans la littérature[23,27].

Le CDC et l'OMS recommandent, quant à eux, de ne pas utiliser de champs adhésifs, imprégnés ou non d'antiseptiques, pour la prévention des ISO[19,39].

- **Recommandation 14. L'usage de fils de suture imprégnés d'antimicrobiens n'a pas fait la preuve de son efficacité dans la prévention des IPOA**

L'efficacité des fils de suture imprégnés d'antimicrobiens dans la prévention des ISO a fait l'objet de nombreuses publications. Dans une méta-analyse incluant 18 études, les sutures imprégnées de triclosan semblent montrer leur efficacité sur la réduction du taux d'ISO par rapport à l'utilisation de sutures traditionnelles[40]. Cependant, aucune de ces études n'inclut de patient de chirurgie orthopédique et les auteurs décrivent des risques de conflits d'intérêt et de qualité modérée ou faible des études.

Renko *et al* dans son étude randomisée contrôlée monocentrique montre une réduction du taux d'ISO en chirurgie pédiatrique dans le groupe avec sutures enduites de triclosan, sans qu'il soit possible de connaitre l'indication chirurgicale des patients d'orthopédie inclus[41].

Une méta-analyse récente n'incluant que des études en chirurgie orthopédique n'a pas permis de montrer de réduction du taux d'ISO suite à l'utilisation de sutures imprégnées de triclosan[42].

Dans ses recommandations publiées en 2016, l'OMS suggère que l'usage des sutures enduites de triclosan soit un des moyens permettant de réduire le risque d'ISO quel que soit le type de chirurgie[39]. Cette recommandation est néanmoins conditionnelle avec un niveau de preuve modéré.

D'autre part, dans une étude récente, Westfall montre le risque d'induction de résistance aux antibiotiques par le triclosan *in vitro*[43]. Ce risque est probablement à prendre en considération dans la décision d'utiliser des sutures contenant cet antibactérien.

L'usage de fils de suture imprégnés d'antimicrobiens n'a donc pas fait la preuve de son efficacité dans la prévention des IPOA.

- **Recommandation 15. Durant l'intervention chirurgicale, le nombre d'ouverture de porte doit être limité au maximum.**

Le comportement (volume sonore, nombre de personnes en salle, interruptions de tâches, ouvertures de portes) en salle de bloc opératoire a un impact sur le risque infectieux[44].

Il n'existe pas de données dans la littérature permettant de conclure à une corrélation entre le taux d'ISO et le nombre d'ouverture de portes. Cependant une étude multicentrique française récente a mis en avant l'augmentation de la contamination de l'air du bloc en lien avec les ouvertures de porte, pouvant compromettre la stérilité de l'environnement chirurgical[45].

Dans ce contexte, la SF2H[46] ainsi que le CDC[47] recommandent de réduire au minimum nécessaire les ouvertures de portes de la salle d'intervention. De façon plus générale, les mouvements en salle d'opération sont à limiter durant l'intervention, y compris les entrées/sorties.

- **Recommandation 16. Pour La pose de prothèse orthopédique, il est souhaitable d'intervenir dans un bloc opératoire de classe particulaire ISO 5 (selon la norme NF S 90-351).**

En France, la **norme NF S 90-351 du 6 avril 2013** précise les exigences de sécurité sanitaire pour la conception, l'exploitation, la maintenance et l'utilisation des installations de traitement et de maîtrise de la qualité de l'air dans les établissements de santé. Elle propose une classification par niveaux de risque en fonction du type d'activité d'un local. La classe de risque est à mettre en relation avec les performances particulaires, microbiologiques et aéroliques.

Les salles d'intervention d'orthopédie prothétique pour une activité avec pose d'implant articulaire sont positionnées en classe de risque 4. Cela implique :

- Flux unidirectionnel pour le régime d'écoulement de l'air de la zone à protéger,
- Les valeurs guides de performance au repos pour les salles de risque 4 sont précisées dans la norme soit :
    - Classe de propreté particulaire : ISO 5
    - Cinétique d'élimination des particules : $CP_{(0,5)}$ 5 (temps nécessaire pour obtenir 90% de l'abattement des particules à 0.5 µm ≤ 5 min)
    - Classe de propreté microbiologique : M1 (concentration maximale de particules viables /m3 ≤ 1)
    - Pression différentielle : 15 Pa ± 5 Pa…
- Organisation des contrôles de requalification particulaire de l'air (annuel), microbiologiques de l'air (annuel) et microbiologiques des surfaces (annuel), voir des contrôles de routine au regard de l'évaluation des risques effectuées par chaque établissement.

L'avis n°2018-02/SF2H du 23 mars 2018 relatif au choix de classe de performance des centrales de traitement d'air pour la prévention du risque infectieux actualise la recommandation 1 du guide de mai 2015[46]. Un traitement d'air au bloc opératoire en chirurgie orthopédique prothétique avec un flux unidirectionnel diminue l'aérobiocontamination sous réserve de comportements adaptés. Il est possible de mettre en place un traitement de l'air avec un flux unidirectionnel en chirurgie orthopédique prothétique pour diminuer l'aérobiocontamination. La prévention du risque d'ISO repose sur un ensemble de mesures, dont l'antibioprophylaxie.
Au total, pour la chirurgie prothétique orthopédique, rappelons que les salles d'opération doivent faire l'objet d'une classification selon le niveau de risque infectieux et que celui-ci doit être validé par l'établissement. Le choix de la classe de risque est à mettre en relation avec les performances

particulaires et microbiologiques demandées. Pour la chirurgie orthopédique prothétique, la norme NF S 90-351 met en avant la classe de risque 4.

Si une classe de risque de classe 4 est validée, elle impose alors un certain nombre de caractéristiques aéroliques dont une classe particulaire ISO 5 et une classe d'aérobiocontamination M1. Cette dernière ne peut être obtenue que par un flux unidirectionnel. Si une classe de risque de classe 3 est validée par l'établissement (en précisant les éléments justificatifs), le choix entre flux unidirectionnel ou non est ouvert.

Cependant, quel que soit le choix effectué, il faut rappeler l'importance de réaliser la surveillance du bon fonctionnement de l'installation. Celle-ci doit être permanente pour les paramètres physiques (débit, pression) et au minimum annuelle pour les contrôles particulaires et l'aérobiocontamination qui doivent être réalisés par un organisme certifié. Les mesures correctives mises en place en cas de constatation de dysfonctionnement doivent être tracées.

Bibliographie

1. Ollivere, B. J., Ellahee, N., Logan, K., Miller-Jones, J. C. A. & Allen, P. W. Asymptomatic urinary tract colonisation predisposes to superficial wound infection in elective orthopaedic surgery. Int Orthop 33, 847–850 (2009).

2. Sousa, R. et al. Is asymptomatic bacteriuria a risk factor for prosthetic joint infection? Clin. Infect. Dis. 59, 41–47 (2014).

3. Drekonja, D. M., Zarmbinski, B. & Johnson, J. R. Preoperative urine cultures at a veterans affairs medical center. JAMA Intern Med 173, 71–72 (2013).

4. Cordero-Ampuero, J., González-Fernández, E., Martínez-Vélez, D. & Esteban, J. Are antibiotics necessary in hip arthroplasty with asymptomatic bacteriuria? Seeding risk with/without treatment. Clin. Orthop. Relat. Res. 471, 3822–3829 (2013).

5. Honkanen, M. et al. The impact of preoperative bacteriuria on the risk of periprosthetic joint infection after primary knee or hip replacement: a retrospective study with a 1-year follow up. Clin. Microbiol. Infect. 24, 376–380 (2018).

6. Rodríguez-Baño, J. et al. [Arthroplasty-related infection: incidence, risk factors, clinical features, and outcome]. Enferm Infecc Microbiol Clin 26, 614–620 (2008).

7. Salazar, J. G. et al. Association of Screening and Treatment for Preoperative Asymptomatic Bacteriuria With Postoperative Outcomes Among US Veterans. JAMA Surg (2018) doi:10.1001/jamasurg.2018.4759.

8. Sousa, R. J. G., Abreu, M. A., Wouthuyzen-Bakker, M. & Soriano, A. V. Is Routine Urinary Screening Indicated Prior To Elective Total Joint Arthroplasty? A Systematic Review and Meta-Analysis. J Arthroplasty (2019) doi:10.1016/j.arth.2019.03.034.

9. Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF). Révision 2015 des recommandations de bonne pratique pour la prise en charge et la prévention des Infections Urinaires Associées aux Soins (IUAS) de l'adulte. (2015).

10. Nicolle, L. E. *et al.* Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of Americaa. *Clinical Infectious Diseases* 68, e83–e110 (2019).

11. Grant, A. & Hoddinott, C. Joint replacement, dental surgery, and antibiotic prophylaxis. *BMJ* 304, 959 (1992).

12. Howell, R. M. & Green, J. G. Prophylactic antibiotic coverage in dentistry: a survey of need for prosthetic joints. *Gen Dent* **33**, 320–323 (1985).

13. Bauer, T., Maman, L., Matha, C. & Mamoudy, P. [Dental care and joint prostheses]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* **93**, 607–618 (2007).

14. Société Française de Chirurgie Orale. Prise en charge des foyers infectieux bucco-dentaires. *Med Buccale Chir Buccale* **18**, 251–314 (2012).

15. Recommandations nationales - Prévention de la transmission croisée : précautions complémentaires contact - Consensus formalisé d'experts - 2009. 60.

16. SFAR. Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle. (2018).

17. Jakobsson, J., Perlkvist, A. & Wann-Hansson, C. Searching for evidence regarding using preoperative disinfection showers to prevent surgical site infections: a systematic review. *Worldviews Evid Based Nurs* **8**, 143–152 (2011).

18. Société Française d'Hygiène Hospitalière (SF2H). Gestion préopératoire du risque infectieux – Mise à jour de la conférence de consensus 2004. *Hygiènes* **21**, (2013).

19. Allegranzi, B. *et al.* New WHO recommendations on preoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective. *Lancet Infect Dis* **16**, e276–e287 (2016).

20. Berríos-Torres, S. I. *et al.* Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surg* **152**, 784–791 (2017).

21. Su, W.-C. *et al.* The Prevention of Periprosthetic Joint Infection in Primary Total Hip Arthroplasty Using Pre-Operative Chlorhexidine Bathing. *J Clin Med* **10**, 434 (2021).

22. Jolivet, S. & Lucet, J.-C. Surgical field and skin preparation. *Orthop Traumatol Surg Res* **105**, S1–S6 (2019).

23. Société Française d'Hygiène Hospitalière (SF2H). Gestion préopératoire du risque infectieux – Mise à jour de la conférence de consensus 2004. *Hygiènes* **21**, (2013).

24. Webster, J. & Osborne, S. Preoperative bathing or showering with skin antiseptics to prevent surgical site infection. *Cochrane Database Syst Rev* CD004985 (2015) doi:10.1002/14651858.CD004985.pub5.

25. Allegranzi, B. *et al.* New WHO recommendations on preoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective. *Lancet Infect Dis* **16**, e276–e287 (2016).

26. Berríos-Torres, S. I. *et al.* Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surg* **152**, 784–791 (2017).

27. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Surgical site infections: prevention and treatment. (2019).

28. Tanner, J. & Melen, K. Preoperative hair removal to reduce surgical site infection. *Cochrane Database Syst Rev* **8**, CD004122 (2021).

29. Société Française d'Hygiène Hospitalière (SF2H). Antisepsie de la peau saine avant un geste invasif chez l'adulte : Recommandations pour la pratique clinique. *Hygiènes* **24**, (2016).

30. Lefebvre, A. *et al.* Is surgical site scrubbing before painting of value? Review and meta-analysis of clinical studies. *J. Hosp. Infect.* **89**, 28–37 (2015).

31. Société Française d'Hygiène Hospitalière (SF2H). Antisepsie de la peau saine avant un geste invasif chez l'adulte : Recommandations pour la pratique clinique. *Hygiènes* **24**, (2016).

32. Darouiche, R. O. *et al.* Chlorhexidine-Alcohol versus Povidone-Iodine for Surgical-Site Antisepsis. *N. Engl. J. Med.* **362**, 18–26 (2010).

33. Tuuli, M. G. *et al.* A Randomized Trial Comparing Skin Antiseptic Agents at Cesarean Delivery. *N. Engl. J. Med.* **374**, 647–655 (2016).

34. Ngai, I. M. *et al.* Skin Preparation for Prevention of Surgical Site Infection After Cesarean Delivery: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* **126**, 1251–1257 (2015).

35. Peel, T. N., Dowsey, M. M., Buising, K. L., Cheng, A. C. & Choong, P. F. M. Chlorhexidine-alcohol versus iodine-alcohol for surgical site skin preparation in an elective arthroplasty (ACAISA) study: a cluster randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect* **25**, 1239–1245 (2019).

36. Peel, T. N., Watson, E. & Lee, S. J. Randomised Controlled Trials of Alcohol-Based Surgical Site Skin Preparation for the Prevention of Surgical Site Infections: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* **10**, 663 (2021).

37. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Surgical site infections: prevention and treatment, Clinical Guidelines*. (National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2020).

38. Webster, J. & Alghamdi, A. Use of plastic adhesive drapes during surgery for preventing surgical site infection. *Cochrane Database Syst Rev* CD006353 (2015) doi:10.1002/14651858.CD006353.pub4.

39. Allegranzi, B. *et al.* New WHO recommendations on intraoperative and postoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective. *Lancet Infect Dis* **16**, e288–e303 (2016).

40. Wu, X. *et al.* Antimicrobial-coated sutures to decrease surgical site infections: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **36**, 19–32 (2017).

41. Renko, M. *et al.* Triclosan-containing sutures versus ordinary sutures for reducing surgical site infections in children: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* **17**, 50–57 (2017).

42. Jiang, C., Huang, D.-G., Yan, L. & Hao, D.-J. The efficacy of triclosan-coated sutures for preventing surgical site infections in orthopedic surgery: A systematic review and meta-analysis. *Asian Journal of Surgery* **44**, 506–507 (2021).

43. Westfall, C. *et al.* The Widely Used Antimicrobial Triclosan Induces High Levels of Antibiotic Tolerance In Vitro and Reduces Antibiotic Efficacy up to 100-Fold In Vivo. *Antimicrob Agents Chemother* **63**, e02312-18 (2019).

44. Birgand, G., Saliou, P. & Lucet, J.-C. Influence of staff behavior on infectious risk in operating rooms: what is the evidence? *Infect Control Hosp Epidemiol* **36**, 93–106 (2015).

45. Birgand, Gabriel. Intraoperative Door Openings and Surgical Site Infection: A Causal Association? *Clinical Infectious Diseases* **71**, 469–470 (2020).

46. Société Française d'Hygiène Hospitalière. *Recommandations nationales - Qualité de l'air au bloc opératoire et autres secteurs interventionnels*. https://www.sf2h.net/wp-content/uploads/2015/05/SF2H_recommandations_qualite-de-l-air-au-bloc-operatoire-et-autres-secteurs-interventionnels-2015.pdf (2015).

47. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for Environmental Infection Control in Health-Care Facilities: (2003) doi:10.1037/e545922006-001.

CHAPITRE 2 / MICROBIOLOGIE

GROUPE DE TRAVAIL

Pascale BEMER (CHU Nantes), Stéphane CORVEC (CHU Nantes), Carole LEMARIE (CHU Angers), Chloé PLOUZEAU-JAYLE (CHU Poitiers), Didier TANDE (CHU Brest), Marie-Frédérique LARTIGUE (CHU Tours), Vincent CATTOIR (CHU Rennes).

RELECTEURS

Rachel CHENOUARD (CHU Angers), Cécile LEBRUN (CHU Tours), Philippe LANOTTE (CHU Tours), Claudie LAMOUREUX (CHU Brest), Christophe COUDURIE (Laboratoire Biolance Nantes), Anne-Gaëlle LEROY (CHU Saint Pierre La Réunion), Olivier LEMENAND (CH Saint-Nazaire), Caroline PIAU (CHU Rennes), Eve HAGUENOER (Laboratoire Biogroup Chambray Les Tours), Jérémy VIOLETTE (CH Saintes).

OBJECTIFS

Établir une prise en charge harmonisée des infections sur matériel prothétique au sein du CRIOGO au travers d'une trentaine de questions relatives au diagnostic microbiologique de la culture à la biologie moléculaire.

RECOMMANDATIONS

Dans le cadre de la prise en charge d'une suspicion d'infection de prothèse

- **B1. En cas de suspicion d'infection de prothèse, une ponction articulaire est recommandée.**

Cotation médiane 10

« En cas d'épanchement intra-articulaire ou d'abcès au contact du matériel ostéo-articulaire, il est recommandé d'effectuer une ponction, éventuellement radioguidée (en respectant les conditions d'asepsie chirurgicale) » (SPILF 2009 [1]). La ponction préopératoire est recommandée pour le diagnostic d'une infection sur prothèse ostéo-articulaire en complément de la clinique, la biologie et l'imagerie (Osmon et al 2013 [2], Zmistowski et al 2014 [3], Tande et al 2014 [4]).
L'enjeu est de faire un diagnostic de l'IOAP avant la chirurgie. La ponction est donc « la pierre angulaire » du diagnostic d'IPOA. Elle permet également l'établissement d'un score diagnostique, associant des critères majeurs et mineurs (annexe 2, figure 1) (Parvizi et al 2018, [5], Shohat et al 2019 [6]).

- **B2. En cas de sepsis avéré sur prothèse, la ponction articulaire ne doit pas retarder la prise en charge médico-chirurgicale.**

Cotation médiane 10

Selon l'HAS, « lorsque le diagnostic est évident (signes cliniques locaux affirmant l'infection, cf. recommandation 2), la ponction n'est pas indispensable sauf si un traitement antibiotique probabiliste doit être instauré en urgence (sepsis grave) avant l'intervention. » (HAS 2014 [7]).

Karczewski et al.se sont interrogés sur l'importance de la documentation bactériologique avant reprise d'une prothèse suspecte d'être infectée. En effet la détection pré-opératoire d'un germe n'est pas toujours possible quand notamment le contexte clinique (choc septique, douleur intense…) ne permet pas de différer la chirurgie. Les auteurs ont inclu des infections de PTH (49) et PTG (47) ayant bénéficié d'une reprise en 2 temps. Ils comparent la survenue de rechutes à 2 ans entre les patients ayant eu une documentation bactériologique pré-opératoire et ceux n'en ayant pas eu (48.9% PTH et 34% PTG). Les auteurs concluent à l'absence de différence significative entre les 2 groupes. Néanmoins le taux de ré-infection à 2 ans est plus bas dans le groupe ayant bénéficié de la mise en évidence d'un germe avant la reprise chirurgicale (Karczewski et al 2018 [8]).

- **B3 (anciennement B4). La ponction préopératoire doit être réalisée dans des conditions strictes d'asepsie chirurgicale (environnement maitrisé en bloc opératoire ou salle de radiologie interventionnelle).**

Cotation médiane 10

Les prélèvements pré-opératoires (ponction de liquide articulaire ou d'une collection au contact du matériel) doivent être réalisés en respectant des conditions strictes d'asepsie chirurgicale (SPILF 2009 [1] - Kuritzkes et al 2019 [9] – AHRQ 2014 [10]).
Selon la SFHH 2015, une augmentation de la concentration aérienne bactérienne dans un contexte de chirurgie ouverte peut influencer la survenue d'infections du site opératoire. En revanche, il n'est pas certain qu'en l'absence d'incision cette augmentation de bactéries dans l'air puisse augmenter le risque infectieux (SFHH 2015 [11]).

Humphreys et al.ont émis des recommandations concernant les MAI (Minimal access interventions / minor surgical procedures) et considèrent que les procédures chirurgicales mineures n'exigent pas un traitement de l'air équivalent à celui d'un bloc opératoire (Humphreys et al [12]).

- **B4 (anciennement B5). Une ponction unique doit être répartie entre un seul flacon d'hémoculture anaérobie et un pot stérile.**

Cotation médiane 7.5

Hughes et al [13] ont inclus 805 liquides articulaires dans une étude comparant l'ensemencement du liquide articulaire sur gélose et dans un flacon d'hémoculture pédiatrique. La culture utilisant le flacon d'hémoculture a permis la détection de plus de pathogènes que la culture sur gélose (62 versus 51) et moins de contaminants (1 versus 11).

Selon l'expérience des experts des CRIOAC, un flacon anaérobie semble privilégier la croissance des streptocoques et des anaérobies. Concernant la croissance de *Cutibacterium acnes*, seuls certains flacons d'hémocultures détectent la croissance de *C. acnes* dans un délai de 14 jours avec des taux de détection de l'ordre de 91 à 94% (Jeverica et al [14]). Les milieux liquides à base de thioglycolate (taux de détection de 96%) et gélosés type schaedler (taux de détection de 99%) sont plus performants que les flacons d'hémocultures et que la gélose au sang cuit (taux de détection de 74%) [14]. Ainsi on recommande de répartir le liquide articulaire entre un pot stérile destiné à l'ensemencement des milieux conventionnels et 1 flacon d'hémoculture anaérobie de préférence.

- **B5 (anciennement B6). La cytologie du liquide articulaire est utile au diagnostic d'infection de prothèse.**

Cotation médiane 8

Devant une suspicion d'IPOA associée à une élévation de la CRP et/ou de la VS, il est recommandé de réaliser un prélèvement de liquide articulaire. Le résultat septique ou aseptique a une répercussion directe sur la prise en charge du patient, chirurgicale ou médicale.

En ne considérant que les recommandations françaises, **un** taux de leucocytes >1 700/mm^3 dont >65 % de polynucléaires neutrophiles (PNN) est généralement très évocateur d'une infection (HAS 2014 [7], SPILF 2009 [1], REMIC 2018 [15]). De récentes recommandations européennes supportées par l'ESCMID (Signore 2019 [16]) affirment l'importance du compte des leucocytes du liquide articulaire et du pourcentage de PNN pour le diagnostic des IPOA (niveau d'évidence 2). Les *cut-off* des leucocytes est fixé à >3 000/mm^3 et des PNN à >70%. L'*International Consensus Meeting* (ICM) 2018 (Shohat 2019 [6]) place la ponction articulaire au centre du diagnostic des infections chroniques, avec un certain nombre de critères dits ''mineurs'' dont le nombre de leucocytes et le pourcentage de PNN. L'ensemble de ces critères participe à l'élaboration d'un score (Se : 97,7% et Sp : 99,5%). Les *cut-off* retenus sont : leucocytes > 3 000/mm^3 et PNN > 70%. D'autres seuils sont proposés pour les infections aigues : leucocytes > 10 000/mm^3 et PNN > 90% (Shohat 2019 [6]). A noter que dans les ponctions traumatiques, il conviendrait d'appliquer une correction en fonction de la numération formule sanguine (Zmistowski 2014 [3]). Enfin, en cas de ponction sèche, l'injection de sérum physiologique dans l'articulation perturbe les comptes de leuco, et n'est donc pas recommandée (Signore 2019 [16], AbdelKarim 2019 [17], Gomez-Urena 2017 [18]).

- **B6 (anciennement B7). En complément de la ponction de liquide articulaire, une (des) biopsie(s) percutanée(s) (ou tru-cut) est (sont) recommandée(s).**

Cotation médiane 10

Selon l'HAS, la biopsie tissulaire (capsule, synoviale) au tru-cut, réalisée en complément de la ponction articulaire, permet d'augmenter le rendement des prélèvements (HAS 2014 [7]).
Si la biopsie semble s'imposer par sa capacité à identifier plus souvent un pathogène, c'est au prix de conditions difficilement réalisables en routine. En effet, il est admis que la biopsie n'est pas envisageable dans tous les cas du fait de sa complexité et de ses modalités invasives. Il ne faut négliger ni son coût ni la possibilité d'effets secondaires graves : infections bactériennes, lésions nerveuses et vasculaires et lésions de la surface prothétique. Elle serait réservée aux cas où la VS et/ou la CRP seraient positives avec une aspiration de liquide articulaire non contributive ou sèche (Zmistowski 2014 [3], Signore 2019 [16], Ottink 2018 [19]).

- **B7 (anciennement B8). Un prélèvement à visée anatomopathologique peut être associé à la ponction pré-opératoire.**

Cotation médiane 8

Il est difficile de conseiller ce type d'analyse car très peu d'études et/ou de recommandations concernent l'analyse anatomopathologique associée à la ponction pré-opératoire.

- **B8 (anciennement B9). Les écouvillons et prélèvements sous-cutanés sont à proscrire dans le cadre du diagnostic d'infection de prothèse.**

Cotation médiane 10

Les prélèvements superficiels de plaies ou de fistule par écouvillonnage doivent être proscrits, car le plus souvent contaminés par la flore cutanée (REMIC 2018 [15]).
La culture de l'orifice de fistule par écouvillonnage a récemment été évaluée dans une étude prospective portant sur 45 patients diagnostiqués avec une IPOA sur la base des critères MSIS. La concordance entre les cultures de fistule et de tissus peropératoires était de 53%, sans différence selon la localisation de la prothèse, ni le type d'IPOA, aigue *vs* chronique. Le taux de concordance était plus élevé pour *S. aureus* que pour d'autres bactéries de manière non significative (Tétréault, 2013 [20]). De même, les cultures peropératoires obtenues par écouvillonnage sont moins exactes que les cultures de tissus. Une étude prospective récente de 117 patients subissant une arthroplastie de révision a comparé le rendement des cultures d'écouvillons peropératoires et des cultures de tissus prélevés aux mêmes endroits, et a montré une sensibilité et une spécificité plus faibles des cultures d'écouvillonnages (Aggarwal et al, 2013 [21]).

- **B9 (anciennement B3). Les cultures de prélèvements per-opératoires ne sont pas impactées par l'administration d'une antibioprophylaxie.**

Cotation médiane 10

La prophylaxie avant l'incision est considérée comme le progrès majeur qui a conduit à réduire grandement les infections dans les arthroplasties.
En 2017, Wouthuyzen a évalué dans une étude rétrospective avant-après, que lors de révisions de PTG le taux d'infections post-opératoires était de 6,4% en l'absence de prophylaxie pré-opératoire *vs* 1,6% avec une antibioprophylaxie bien conduite [22]. Une méta-analyse de 2017 a montré que le rendement de la

culture des prélèvements per-opératoires n'était diminué que de 7% en cas d'antibioprophylaxie si l'on considérait l'ensemble des infections, et seulement de 3% (diminution non significative) quand l'analyse n'était restreinte qu'aux seules infections chroniques. La conclusion de l'étude était que la protection du nouvel implant est primordiale et que la perte de rentabilité est ici secondaire [23]. En 2016, Bedencic a mené une étude prospective sur 40 patients avec descellement [24]. Une dose unique d'antibiotique n'altérait pas les résultats des cultures per-opératoires [24].

L'administration d'une antibioprophylaxie est recommandée en routine, même en l'absence de documentation microbiologique préalable (Arvieux 2019 [25], Pérez-Prieto 2016 [26], Tétréault 2014 [27], Wouthuyzen 2017 [23]).

- **B10 En per-opératoire, il est recommandé d'effectuer 4 prélèvements à visée microbiologique.**

Cotation médiane 10

Les recommandations françaises préconisaient d 'effectuer ''au moins'' 5 prélèvements en des sites anatomiques différents. L'évolution des techniques de broyage et des milieux de culture permet d'obtenir des cultures positives avec moins d'échantillons, notamment dans le diagnostic des IPOA (SPILF 2009 [1], REMIC 2018 [15]). L'étude rétrospective monocentrique de Kheir en 2018 montre que le nombre minimal de prélèvements pour obtenir 2 cultures positives est de 4, et que c'est avec 5 prélèvements que l'on obtient le plus de cultures positives (Kheir et al, 2018 [28]).

L'étude prospective multicentrique réalisée par le CRIOGO permet de réduire le nombre de prélèvements de 5 à 4 grâce à l'utilisation d'un broyage automatisé et de flacons d'hémocultures (Bémer et al, 2016 [29]).

Enfin, l'étude récente de la Mayo Clinic propose pour le diagnostic d'IPOA de réaliser soit 3 prélèvements périprothétiques s'ils sont ensemencés dans un flacon d'hémoculture, soit 4 prélèvements s'ils sont mis en culture sur des géloses standard et des milieux de culture liquides. Cette 2ème étude montre que la réalisation de 5 prélèvements ou plus ne permet pas d'augmenter la précision diagnostique (Peel et al, 2017 [30]).

- **B11 Les prélèvements à privilégier sont ceux au contact du matériel ainsi que le liquide articulaire.**

Cotation médiane 10

De nombreuses études cliniques, revues de la littérature ou conférences de consensus recommandent la réalisation de prélèvements péri prothétiques pré- ou peropératoires (SPILF 2009 [1], Osmon et al [2], Tande et al [4], REMIC 2018 [15]).

L'étude de Bjerkan réalisée en 2012 montre que les biopsies de la membrane d'interface présentent un taux de cultures positives plus important avec un inoculum plus élevé que les prélèvements de capsule articulaire ou de liquide synovial (Bjerkan et al, 2012 [31]).

Dans l'étude réalisée par le CRIOGO, les cultures des prélèvements au contact du matériel et des liquides articulaires étaient plus souvent positives que les prélèvements osseux (Bémer et al, 2016 [29]). Les prélèvements peuvent également inclure des biopsies synoviales, sous aponévrotiques et capsulaires en fonction de l'aspect peropératoire évocateur de sepsis constaté par le chirurgien.

- **B12 En cas de suspicion d'infection de prothèse chronique, il est recommandé d'effectuer un prélèvement à visée anatomopathologique.**

Cotation médiane 10

L'analyse histologique fait partie des recommandations des sociétés savantes (SPILF 2009 [1], IDSA 2013 [2]) jusqu'à s'intégrer comme critère mineur dans un nouveau score d'infection élaboré par le MSIS (Muskuloskeletal Infection Society) (Parvizi et al, 2018 [5]) et le Consensus International sur les Infections Orthopédiques en 2019 (Shohat et al, 2019 [6] (cf annexe 2, figure 1). Outre l'apport diagnostique pour l'IPOA à germes banals, l'histologie permet d'orienter le diagnostic vers une infection à mycobactérie ou fongique.

Le score de PNN le plus souvent retenu est de 5 à 10 polynucléaires par champ dans 5 champs ou plus (Shohat et al, 2019 [6]) (Zmistowski et al, 2014 [3]). Considérant ce score trop fastidieux à atteindre, un nouveau seuil de 23 PNN dans un maximum de 10 champs est proposé, parvenant à la même précision diagnostique dans un temps plus court (Morawietz et al, 2009 [32]). Le travail prospectif et multicentrique mené au sein du CRIOGO a permis de valider ce seuil de 23 PNN avec une sensibilité de 82% et une spécificité de 90% [Bémer et al, 2018 [33]).
Plus récemment, des techniques d'immunohistochimie et d'histochimie ont semblé séduisantes, permettant d'abaisser le seuil de détection des PNN (Bori et al, 2018 [34]).

- **B13 Le prélèvement à visée anatomopathologique doit être effectué sur la membrane d'interface périprothétique.**

Cotation médiane 10

La précision concernant le type de tissu prélevé a progressé au cours du temps. La SPILF en 2009 recommandait l'analyse du tissu osseux ou de la synoviale (SPILF 2009 [1]). Les différentes études ont ensuite privilégié la membrane d'interface péri prothétique entre la prothèse et l'os adjacent ou la pseudocapsule articulaire (Morawietz et al, 2009 [32], Bori et al, 2011 [34]).

- **B14 Le broyage automatisé des prélèvements est fortement recommandé.**

Cotation médiane 10

Les prélèvements solides (fragments d'os, de tissus) doivent être broyés afin de libérer les bactéries du biofilm, en proscrivant l'usage du mortier et du pilon (REMIC 2018 [15], Bémer et al 2016 [29]).

- **B15 La sonication du matériel n'est pas recommandée.**

Cotation médiane 7.5

La sonication sur matériel a été rapportée initialement par Trampuz et al 2007 [36]. L'intérêt était souligné sur matériel prothétique mais cette technique n'a jamais été comparée à une culture optimisée avec broyage et utilisation de flacon d'hémoculture (Roux et al 2011 [37], Bémer et al 2014 [38]), Bémer et al 2016 [29]). Récemment, la culture des prélèvements peropératoires tissulaires a été montrée plus sensible et peut être plus spécifique que la sonication pour le diagnostic des infections sur matériel orthopédique (Vasoo et al 2018 [39]). Dans certains cas, l'équipe de Patel de la Mayo clinique a rapporté que la culture tissulaire en flacon d'hémoculture atteint une sensibilité similaire à celle de la culture de fluide après sonication de la prothèse (Yan et al 2018 [40]) .

En revanche dans quelques cas (antibiotiques, micro-organismes de croissance délicate) les deux tests combinés présenteraient la sensibilité la plus élevée sans compromettre la spécificité (Yan et al 2018 [40]). Elle peut revêtir éventuellement un intérêt parfois si elle est combinée avec une PCR multiplexe dans les cas complexes (Liu et al, PloS One 2018 [41]).

En définitive, la sonication n'apparait pas impérative si la culture est bien conduite et optimisée.

- **B16 La recherche de bactéries à l'examen direct par la coloration de Gram n'est pas utile.**

Cotation médiane 7

Sur le liquide articulaire préopératoire, l'examen bactériologique direct après coloration de Gram d'une pastille de cytocentrifugation peut permettre de visualiser les bactéries (SPILF 2009 [1]).

Sur les prélèvements per-opératoires : L'examen direct d'un frottis des broyats doit à la fois rechercher la présence de polynucléaires neutrophiles et la présence de bactéries (coloration de Gram).
La sensibilité de l'examen bactériologique direct est faible (6 %) alors que la spécificité est proche de 100 % (Atkins et al 1998 [42], REMIC 2018 [15]).

La faible sensibilité de la coloration de Gram, malgré sa très bonne spécificité, ne permet pas de recommander la coloration de Gram en routine sur les prélèvements tissulaires.

- **B17 Pour la mise en culture des prélèvements, les milieux à privilégier au minimum sont: une gélose chocolat, un milieu anaérobie (liquide ou solide), ainsi qu'un flacon d'hémoculture anaérobie.**

Cotation médiane 10

Compte tenu de l'épidémiologie bactérienne des IOA, il convient d'ensemencer au minimum : une gélose chocolat incubée sous CO_2, un milieu pour bactéries anaérobies, qu'il soit liquide ou solide, et un flacon d'hémoculture de préférence anaérobie, doivent être ensemencés (Bémer et al 2016 [29]).

- **B18 L'ensemencement des prélèvements peropératoires dans un flacon d'hémoculture permet d'améliorer le diagnostic microbiologique.**

Cotation médiane 10

L'ensemencement d'un flacon d'hémoculture permet d'améliorer le diagnostic microbiologique (REMIC 2018 [15], Font-Vizcarra et al 2010 [43]). Dans une étude prospective, le pourcentage d'échantillons positifs avec des flacons d'hémoculture pour les germes aérobies était de 83% versus 70% environ pour les milieux gélosés (Bémer et al 2016 [29]). La combinaison de 3 milieux de culture permettait d'obtenir une bonne sensibilité. La meilleure sensibilité était obtenue avec la combinaison flacon d'hémoculture, gélose chocolat et milieu liquide ou solide les anaérobies (Bémer et al 2016 [29]). Dans d'autres études, si la sensibilité de la culture n'était pas significativement différente entre le flacon d'hémoculture et les cultures standard, en revanche, le nombre de germes isolés était significativement plus élevé (van der Bijllaardt et al 2019 [44]).

Les flacons anaérobies ne doivent pas contenir de résine pour la croissance optimale de *Cutibacterium acnes* : flacons Lytic sur BACTEC (Becton Dickinson) et SN sur BacT/ALERT (BioMérieux).

- **B19 Le délai d'incubation des cultures sur milieu solide est de 7 jours.**

Cotation médiane 10

Les broyats doivent être ensemencés sur des milieux riches incubés à 37°C dans des atmosphères variées et l'incubation prolongée au minimum 14 jours (REMIC 2018 [15]). Une culture positive précoce en milieu solide ne dispense pas des lectures suivantes et d'une incubation complète jusqu'à 7 jours.

Au cours de l'étude prospective réalisée au le CRIOGO les données obtenues ont montré que 96,7% et 98,9% des diagnostics étaient réalisés respectivement après un délai de 5 et 7 jours (Deroche et al, 2019 [45]). Le CRIOGO recommande donc de conserver les milieux solides 7 jours.

- **B20 Le délai d'incubation des cultures sur milieu liquide est de 10 jours.**

Cotation médiane 10

L'incubation des milieux, y compris liquides était recommandée jusqu'à 14 jours (REMIC 2018 [15]). Des flacons d'hémoculture peuvent être utilisés. Leur incubation doit être prolongée jusqu'à 14 jours dans un automate (REMIC 2018 [15]).
D'après l'étude prospective du CRIOGO, la diminution du délai d'incubation de 14 à 10 jours est possible (Bémer et al, 2016 [29]). En effet, 1,1% seulement des infections ont été diagnostiquées par un flacon d'hémoculture au-delà des 7 jours d'incubation, et 1 cas après 10 jours.

Il est donc probable que le délai d'incubation recommandé soit prochainement diminué, accompagnant l'efficience améliorée des flacons d'hémoculture (Signore A, 2019 [16]).
Pour *C. acnes*, (isolé notamment d'infections périprothétiques d'épaule) un délai de 10 jours a été jugé suffisant pour faire le diagnostic d'infection (Ellsworth et al. 2019 [46]), sans observer de diminution notable de la sensibilité de la technique (Bossard et al. 2016 [47]). Certains auteurs affirment même qu'entre 10 et 14 j, le risque de détecter des contaminants augmente (Bossard et al. 2016 [47] ; Butler-Wu et al. 2011 [48]).

- **B21 L'identification par MALDI-TOF et l'antibiogramme doivent être réalisés sur les différents morphotypes de colonies.**

Cotation médiane 10

Une identification et un antibiogramme doivent être réalisés sur tous les aspects de colonies isolées.

- **B22 Un seul antibiogramme est réalisé pour les micro-organismes pathogènes stricts.**

Cotation médiane 10

Un seul antibiogramme sera réalisé en présence d'une bactérie n'appartenant pas à la flore cutanée (*S. aureus*, entérobactérales, *Pseudomonas aeruginosa,...)*, ou d'une bactérie rarement isolée dans les infections de prothèse ostéo-articulaires (*Streptococcus pneumoniae, Salmonella* spp, *Listeria monocytogenes, Campylobacter* spp, *Pasteurella* spp...), bactéries pour lesquelles la question d'une contamination ne se pose pas, ou encore quand les colonies présentent un morphotype identique (REMIC 2018 [15], SPILF 2009 [1], Osmon et al, 2013 [2]).

- **B23 Au moins deux antibiogrammes sont réalisés pour les micro-organismes de la flore cutanée.**

Cotation médiane 10

Une identification et un antibiogramme doivent être réalisés sur tous les aspects de colonies isolées (morphotypes), même pour une même espèce bactérienne. Un minimum d'au moins deux antibiogrammes sera réalisé à partir de 2 prélèvements différents.

- **B24 La culture des liquides de redon n'est pas recommandée.**

Cotation médiane 10

La culture des liquides de redon n'est pas recommandée.

- **B25 La biologie moléculaire doit être utilisée en cas de forte suspicion d'IPOA lorsque les résultats des cultures sont négatifs.**

Cotation médiane 10

Les performances des techniques de biologie moléculaire sont très variables selon les techniques utilisées, le type de patients inclus et les prélèvements traités. La littérature montre en général une bonne spécificité. Un gain de sensibilité par rapport à la culture est retrouvé principalement pour les patients traités (Bémer et al 2014 [38], Zmistowski B et al, 2014 [3], Hartley et al 2014 [49], Morgenstern et al 2018 [50]). Seules les PCR rapides automatisées permettant la recherche des gènes de résistance à la méticilline des Staphylocoques peuvent être réalisée au moment du prélèvement car elles sont utilisées pour l'adaptation du traitement probabiliste (HAS 2014 [7]).

Les méthodes de biologie moléculaire peuvent donc compléter les techniques conventionnelles de culture sans jamais se substituer à elles. Le recours à ces techniques est à envisager surtout si on a une forte suspicion clinique avec antibiothérapie préalable, ou pour rechercher des germes rares qui ne poussent pas en culture classique (*Mycoplasma, Trophyrema whippleii, Coxiella burnetii*…). Elles présentent une sensibilité imparfaite et seul un résultat positif est donc réellement contributif. Elles restent pour l'instant disponibles dans les laboratoires spécialisés et il revient au biologiste, après discussion avec le clinicien, de décider si une telle analyse peut apporter un bénéfice par rapport aux approches classiques en culture (REMIC 2018 [15], HAS 2014 [7]).

- **B26 Les techniques moléculaires comprennent les PCR spécifiques à la recherche de germes précis (S. aureus…) et la PCR-séquençage de l'ARN16S.**

Cotation médiane 10

Les techniques moléculaires à privilégier pour le diagnostic des infections à cultures négatives sont des PCR spécifiques à la recherche de germes précis surtout pour un patient ayant reçu des antibiotiques (*S. aureus*, staphylocoques à coagulase négative, *C. acnes),* ou de germes rares et/ou intracellulaires selon le contexte (*C. burnetii*, *T. whipplei*, *Mycoplasma…*) (Hartley et al 2014 [49]). Lévy et al 2012 [51].

La PCR 16S a été évaluée sur une série de près de 300 prothèses au sein du CRIOGO (Bémer et al 2014 [38]). C'est une PCR à spectre large mais avec une sensibilité limitée. Elle peut être utile chez les patients ayant reçu des antibiotiques. En raison de sa faible sensibilité et du risque de contamination inhérent à

la technique, les résultats des PCR 16S doivent être interprétés à la lumière des autres aspects cliniques et microbiologiques (Plouzeau et al 2015 [52]).

Les PCR multiplexées proposant l'identification et la détection de gènes de résistance présentent des sensibilités variables, parfois insuffisantes (Malandain et al 2018 [53]). Les panels proposés sont parfois incomplets (pas de *C. acnes* ou de corynébactéries) et leur coût est très important (>100 euros par prélèvement).

Certaines équipes commencent à étudier les approches de métagénomique en séquençage haut débit (NGS) pour les infections ostéoarticulaires (Thoendel et al 2018 [54]). Il n'y a pas d'application en routine de ces techniques à ce jour.

- **B27 Les prélèvements doivent être conservés jusqu'à 3 mois après le rendu des résultats.**

Cotation médiane 10

Une partie du prélèvement doit être conservée par congélation (à -80°C ou à défaut à – 20°c) au moins jusqu'au rendu définitif du résultat, idéalement 2 à 4 mois après ce rendu. Ce délai laisse la possibilité de recherches complémentaires (recherche de mycobactéries, champignons, techniques de biologie moléculaires) après discussion multidisciplinaire, les prélèvements n'étant pas renouvelables.

- **B28 Les souches bactériennes doivent être conservées jusqu'à 3 ans après le rendu des résultats.**

Cotation médiane 10

La conservation des souches d'IOAP pendant 3 ans permet de réaliser à distance des antibiogrammes complémentaires avec de nouvelles molécules ainsi que des techniques de typages des différentes souches en cas de reprise ou récidive. Les souches doivent plutôt être congelées que conservées dans des tubes gélosés.

Références

1. Recommendations for bone and joint prosthetic device infections in clinical practice (prosthesis, implants, osteosynthesis). Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. Med Mal Infect 2010;40:185–211. doi: 10.1016/j.medmal.2009.12.009.
2. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, *et al.* Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2013; 56:1–25. doi.org/10.1093/cid/cis966.
3. Zmistowski B, Della Valle C, Bauer TW, Malizos KN, Alavi A, Bedair H *et al.* Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection. J Arthroplasty 2014;.29(2 Suppl):77-83. doi: 10.1016/j.arth.2013.09.040.
4. Tande AJ and R. Patel. Prosthetic Joint Infection. Clin Microbiol Rev 2014; 27:302. doi: 10.1128/CMR.00111-13.
5. Parvizi J, Tan TL, Goswami K, Higuera C, Della Valle C, Chen AF, *et al.* The 2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence-Based and Validated Criteria. J Arthroplasty 2018; 33 1309e1314. Doi:10.1016/j.arth.2018.02.07.
6. Shohat N, Bauer T, Buttaro M, Budhiparama N, Cashman J, Della Valle CJ, *et al.* Hip and Knee Section, What is the Definition of a Periprosthetic Joint Infection (PJI) of the Knee and the Hip? Can the Same Criteria be Used for Both Joints? Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections 2019;34(2S):S325-S327. doi: 10.1016/j.arth.2018.09.045.
7. HAS. Prothèse de hanche ou de genou : diagnostic et prise en charge de l'infection dans le mois suivant l'implantation. RBP - Date de validation par le collège Mars 2014. www.has-sante.fr.
8. Karczewski D, Winkler T, Perka C, and Müller M. The Preoperative Microbial Detection is No Prerequisite for the Indication of Septic Revision in Cases of Suspected Periprosthetic Joint Infection. Biomed Res Int. 2018 ;21:1729605. doi: 10.1155/2018/1729605.
9. Kuritzkes BA, Cao Y, Baser O, Thomas N, Forde KA, and Kiran RP. New barrier attire regulations in the operating room: A mandate without basis? Am J Surg 2019;218:447-451. doi: 10.1016/j.amjsurg.2019.02.002.
10. Agency for Healthcare Research and Quality. Guideline for Surgical Attire. Washington, DC; US Department of Health and Human Services; 2014.
11. Société Française d'Hygiène Hospitalière. Qualité de l'air au bloc opératoire et autres secteurs interventionnels. 2015. Volume XXIII n°2.
12. Humphreys H, Coia JE, Stacey A, Thomas M, Belli AM, Hoffman P *et al.* Guidelines on the facilities required for minor surgical procedures and minimal access interventions. J Hosp Infect 2012; 80:103-9. doi: 10.1016/j.jhin.2011.11.010.
13. Hughes JG, Vetter EA, Patel R, Schleck CD, Harmsen S, Turgeant LT, *et al.* Culture with BACTEC Peds Plus/F bottle compared with conventional methods for detection of bacteria in synovial fluid. J Clin Microbiol 2001;39:4468–4471. doi: 10.1128/JCM.39.12.4468-4471.2001.
14. Jeverica S, El Sayed F, Camernik P, Kocjancic B, Sluga B, Rottman M, *et al.* Growth detection of *Cutibacterium acnes* from orthopaedic implant associated infections in anaerobic bottles from BACTEC and BacT/ALERT blood culture systems and comparison with conventional culture media. Anaerobe 2020; 61 :1-6. doi: 10.1016/j.anaerobe.2019.102133.
15. REMIC. Référentiel en microbiologie médicale. SFM. Société Française de Microbiologie 6ème ED 2018.
16. Signore A, Sconfienza LM, Borens O, Glaudemans AWJM, Cassar-Pullicino V, Trampuz A, *et al.* Consensus document for the diagnosis of prosthetic joint infections: a joint paper by the EANM, EBJIS, and ESR (with ESCMID endorsement). Eur J Nucl Med Mol Imaging 2019;46: 971–988. doi: 10.1007/s00259-019-4263-9.
17. Abdel Karim M, Andrawis J, Bengoa F, Bracho C, Compagnoni, Cross M *et al.* Hip and Knee Section, Diagnosis, Algorithm: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. J Arthroplasty 2019;34: S339-S350. doi: 10.1016/j.arth.2018.09.018.
18. Gomez-Urena EO, Tande AJ, Osmon DR, and Berbari EF. Diagnosis of Prosthetic Joint Infection

Cultures, Biomarker and Criteria. Infect Dis Clin North Am 2017;31:219–235. doi: 10.1016/j.idc.2017.01.008.
19. Ottink KD, Wouthuyzen-Bakker M, Kampinga GA, JuttePC, MD, and Ploegmakers JJ. Puncture Protocol in the Diagnostic Work-Up of a Suspected Chronic Prosthetic Joint Infection of the Hip. J Arthroplasty 2018;33:1904-1907. doi.org/10.1016/j.arth.2018.01.072.
20. Tetreault MW, Wetters NG, Aggarwal VK, Moric M, Segreti J, Huddleston JI, *et al*. Should draining wounds and sinuses associated with hip and knee arthroplasties be cultured? J. Arthroplasty 2013;28:133–136. doi.org/10.1016/j.arth.2013.04.057.
21. Aggarwal VK, Higuera C, Deirmengian G, Parvizi J, and Austin MS. Swab cultures are not as effective as tissue cultures for diagnosis of periprosthetic joint infection. Clin Orthop Relat Res 2013;471:3196-203. doi: 10.1007/s11999-013-2974-y.
22. Wouthuyzen-Bakker M, Tornero E, Claret G, Bosch J, Martinez-Pastor JC, Combalia A, *et al*. Withholding preoperative antibiotic prophylaxis in knee prosthesis revision; a retrospective analysis on culture results and risk of infection. J Arhroplasty 2017;32:2829-2833. doi.org/10.1016/j.arth.2017.03.064.
23. Wouthuyzen-Bakker M, Benito N, and Soriano A. The effect of preoperative antimicrobial prophylaxis on intraoperative culture results in patients with a suspected or confirmed prosthetic joint infection: a systematic review. J Clin Microbiol 2017;55:2765–2774. doi.org/10.1128/JCM.00640-17.
24. Bedencic K, Kavcic M, Faganeli N, Mihalic R, Mavcic B, Dolenc J, *et al*. Does preoperative antimicrobial prophylaxis influence the diagnostic potential of peri-prosthethic tissues in hip or knee infections? Clin Orthop Relat Res 2016;474:258–264. doi.org/10.1007/ s11999-015-4486-4.
25. Arvieux C, Common H. New diagnostic tools for prosthetic joint infection Orthopaedics Traumatology Surg Res 2019;105:S23–S30. doi.org/10.1016/j.otsr.2018.04.029.
26. Pérez-Prieto D, Portillo ME, Puig-Verdié L, Alier A, Gamba C, Guirro P et al. Preoperative antibiotic prophylaxis in prosthetic joint infections: not a concern for intraoperative cultures. Diagn Microbiol Infect Dis 2016;86:442-445. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2016.09.014.
27. Tetreault MW, Wetters NG, Aggarwal V, Mont M, Parvizi J, and Della Valle CJ. The Chitranjan Ranawat award: should prophylactic antibiotics be withheld before revision surgery to obtain appropriate cultures? Clin Orthop Relat Res 2014;472:52–6. doi: 10.1007/s11999-013-3016-5.
28. Kheir MM, Timothy L. Tan TL, Ackerman CT, Modi R, Foltz C, *et al*. Culturing Periprosthetic Joint Infection: Number of Samples, Growth Duration, and Organisms. J Arthroplasty 2018;33:3531-36. doi.org/10.1016/j.arth.2018.06.018.
29. Bémer P, Léger J, Tandé D, Plouzeau C, Valentin AS, Jolivet-Gougeon A, *et al*, the Centre de Référence des Infections Ostéo-articulaires du Grand Ouest (CRIGO) Study Team. How many samples and how many culture media to diagnose a prosthetic joint infection : a clinical and microbiological prospective multicenter study. J Clin Microbiol 2016 ;54:385–391. doi:10.1128/JCM.02497-15.
30. Peel TN, Spelman T, Dylla BL, Hughes JG, Greenwood-Quaintance KE, Cheng AC, *et al*. Optimal periprosthetic tissue specimen number for diagnosis of prosthetic joint infection. J Clin Microbiol 2017;55:234–243. doi.org/10.1128/JCM.01914-16.
31. Bjerkan G, Witso E, Nor A, Viset T, Loseth K, Lydersen S, *et al*. A comprehensive microbiological evaluation of fiftyfour patients undergoing revision surgery due to prosthetic joint loosening. J Med Microbiol 2012;61:572–581. doi.org/10.1099/jmm.0 .036087-0.
32. Morawietz L, Tiddens O, Mueller M, Tohtz S, Gansukh T, Schroeder JH, *et al*. Twenty-three neutrophils granulocytes in 10 high-power fields is the best histopathological threshold to differentiate between aseptic and septic endoprosthesis loosening. Histopathology 2009;54:847–853. doi: 10.1111/j.1365-2559.2009.03313.x.
33. Bémer P, Léger J, Milin S, Plouzeau C, Valentin AS, Stock N, *et al*, for the CRIOGO (Centre de Référence des Infections Ostéo-articulaires du Grand Ouest) Study Team. Histopathological diagnosis of prosthetic joint infection : does a threshold of 23 neutrophils do better than classification of the periprosthetic membrane in a prospective multicenter study ? J Clin Microbiol 2018;56:e00536-18. doi.org/10.1128/JCM.00536-18.

34. Bori G. McNally MA, and Athanasou N. Histopathology in Periprosthetic Joint Infection: When Will the Morphomolecular Diagnosis Be a Reality? Biomed Res Intern 2018;13:1412701. doi: 10.1155/2018/1412701.
35. Bori G, Munoz-Mahamud E, Garcia S, Mallofre C, Gallart X, Bosch J, *et al*. Interface membrane is the best sample for histological study to diagnose prosthetic joint infection. Mod Pathol 2011;24:579–584. doi.org/10.1038/modpathol.2010.219.
36. Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR, *et al*. Sonication of Removed Hip and Knee Prostheses for Diagnosis of Infection. N Engl J Med 2007 ;357:654-63. doi: 10.1056/NEJMoa061588.
37. Roux AL, Sivadon-Tardy Bauer T, Lortat-Jacb A, Herrmann JL, Gaillard JL, and Rottman M. Diagnosis of prosthetic joint infection by beadmill processing of a periprosthetic specimen. Clin Microbiol Infect 2011;17:447–450. Doi:10.1111/j.1469-0691.2010.03359.x.
38. Bémer P, Plouzeau C, Tande D, Léger J, Giraudeau B, Valentin AS, *et al*, Centre de Référence des Infections Ostéo-articulaires du Grand Ouest (CRIOGO). Evaluation of 16S rRNA gene PCR sensitivity and specificity for diagnosis of prosthetic joint infection: a prospective multicenter cross-sectional study. J Clin Microbiol 2014;52:3583–3589. doi.org/10.1128/JCM.01459-14.
39. Vasoo S. Improving the Diagnosis of Orthopedic Implant-Associated Infections: Optimizing the Use of Tools Already in the Box. J Clin Microbiol. 2018;56 pii: e01379-18. doi: 10.1128/JCM.01379-18.
40. Yan Q, Karau MJ, Greenwood-Quaintance KE, Mandrekar JN, Osmon DR, Abdel MP, *et al*. Comparison of Diagnostic Accuracy of Periprosthetic Tissue Culture in Blood Culture Bottles to That of Prosthesis Sonication Fluid Culture for Diagnosis of Prosthetic Joint Infection (PJI) by Use of Bayesian Latent Class Modeling and IDSA PJI Criteria for Classification. J Clin Microbiol. 2018;56 pii: e00319-18. doi: 10.1128/JCM.00319-18.
41. Liu K, Fu J, Yu B, Sun W, Chen J, and Hao L. Meta-analysis of sonication prosthetic fluid PCR for diagnosing periprosthetic joint infection. PLoS One. 2018;13:e0196418. doi: 10.1371/journal.pone.0196418.
42. Atkins BL, Athanasou N, Deeks JJ, Crook DW, Simpson H, Peto TE, *et al*, the Osiris Collaborative Study Group. Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. J Clin Microbiol 1998;36:2932–2939. doi: 10.1128/JCM.36.10.2932-2939.1998.
43. Font-Vizcarra L, García S, Martínez-Pastor JC, Sierra JM, and Soriano A. Blood culture flasks for culturing synovial fluid in prosthetic joint infections. Clin Orthop Relat Res 2010;468:2238-43. doi: 10.1007/s11999-010-1254-3.
44. van den Bijllaardt W, van der Jagt OP, Peijs M, Janssens M, Buiting AG, Reuwer AQ. Culturing periprosthetic tissue in blood culture bottles results in isolation of additional microorganisms. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019;38:245-252. doi: 10.1007/s10096-018-3420-6.
45. Deroche L, Bémer P, Valentin AS, Jolivet-Gougeon A, Tandé D, Héry-Arnaud G, *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. doi: 10.3390/jcm8122113.
46. Ellsworth HS, Zhang L, Keener JD, Burnham CD, and Aleem AW. Ten-day culture incubation time can accurately detect bacterial infection in periprosthetic infection in shoulder arthroplasty. JSES Int 2020;4 :372-376. doi: 10.1016/j.jseint.2019.12.006.
47. Bossard DA, Ledergerber B, Zingg PO, Gerber C, Zinkernagel AS, Zbinden R, *et al*. Optimal Length of Cultivation Time for Isolation of Propionibacterium acnes in Suspected Bone and Joint Infections Is More than 7 Days. J Clin Microbiol 2016;54:3043-3049. doi: 10.1128/JCM.01435-16.
48. Butler-Wu SM, Burns EM, Pottinger PS, Magaret AS, Rakeman JL, Matsen FA 3rd, et al.. Optimization of periprosthetic culture for diagnosis of Propionibacterium acnes prosthetic joint infection. J Clin Microbiol 2011;49:2490e5. doi.org/10.1128/JCM.00450-11.
49. Hartley JC and Harris KA. Molecular techniques for diagnosing prosthetic joint infections J Antimicrob Chemother 2014;69 Suppl 1: i21–i24. doi:10.1093/jac/dku249.

50. Morgenstern C, Cabric S, Perka C, Trampuz A, and Renz N. Synovial fluid multiplex PCR is superior to culture for detection of low-virulent pathogens causing periprosthetic joint infection Diagn Microbiol Infect Dis 2018;90: 115–119. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.10.016.
51. Lévy PY and Fenollar F. The role of molecular diagnostics in implant-associated bone and joint infection. Clin Microbiol Infect 2012;18:1168-75. doi: 10.1111/1469-0691.12020.
52. Plouzeau C, Bémer P, Valentin AS, Héry-Arnaud G, Tandé D, Jolivet-Gougeon A, *et al*. Centre de Référence des Infections Ostéo-articulaires du Grand Ouest (CRIOGO) Study Team. First experience of a multicenter external quality assessment of molecular 16S rRNA gene detection in bone and joint infections. J Clin Microbiol 2015;53:419–424. doi.org/10.1128/JCM.02413-14.
53. Malandain D, Bémer P, Leroy AG, Léger J, Plouzeau C, Valentin AS, *et al*. Centre de Référence des Infections Ostéo-articulaires du Grand Ouest (CRIOGO) Study Team. Assessment of the automated multiplex-PCR Unyvero i60 ITI® cartridge system to diagnose prosthetic joint infection: a multicentre study. Clin Microbiol Infect **2018**;24:83.e1-83.e6.doi: 10.1016/j.cmi.2017.05.017.
54. Thoendel MJ, Jeraldo PR, Greenwood-Quaintance KE, Yao JZ, Chia N, Hanssen AD, *et al*. Identification of prosthetic joint infection pathogens using a shotgun metagenomics approach. Clin Infect Dis 2018; 67:1333-1338. doi: 10.1093/cid/ciy303

CHAPITRE 3 / 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 ≤ 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)

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)

Argumentaire

La fréquence de l'infection postopératoire en chirurgie prothétique articulaire sans antibioprophylaxie (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 bêtalactamines, si antibioprophylaxie indiquée dans ce tableau :

clindamycine 900 mg IVL en première intention

vancomycine 20 mg/kg IVL ou teicoplanine 12 mk/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				
▪ 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)
	*En cas de chirurgie prothétique de hanche par voie antérieure et d'allergie aux bêtalactamines : préférer la vancomycine ou la teicoplanine à la clindamycine** (◉○○ Avis d'experts)			
▪ 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)
	En cas d'ablation de matériel d'ostéosynthèse nécessitant une ouverture articulaire ou de geste prévu comme difficile/avec temps opératoire long, une antibioprophylaxie par céfazoline peut être discutée au cas par cas (◉○○ Avis d'experts)			
Chirurgie de l'épaule et du coude				
▪ 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)
	*En cas de chirurgie prothétique d'épaule et d'allergie aux bêtalactamines : préférer la vancomycine ou la teicoplanine à la clindamycine** (◉○○ Avis d'experts)			
▪ 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				
▪ 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)
▪ 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				
▪ 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)
▪ 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)
▪ Chirurgie sans pose de matériel ▪ Ablation de matériel	PAS D'ANTIBIOPROPHYLAXIE *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 antibioprophylaxie par céfazoline peut être discutée au cas par cas* (◉○○ Avis d'experts)			◉○○ (Avis d'experts) ◉○○ (Avis d'experts)

* *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'antibioprophylaxie (avis d'experts)*

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

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 métanalyse 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 débuter 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 débuter 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 biodisponiblilité 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 : staphyloccoque, 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 biodisponiblilité 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 biodisponibilté 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'ofloxacine, la lévofloxacine 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 1ère 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'ofloxacine 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 biodisponiblité, 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 levofloxacine et la moxifloxacine possèdent la meilleure activité *in vitro* sur les staphylocoques et streptocoques ; la levofloxacine et la ciprofloxacine la meilleure activité *in vitro* sur les bactéries à Gram négatif, y compris *Pseudomonas aeruginosa* [17]. Des données de PK/PD font privilégier la levofloxacine à l'ofloxacine, 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 moxifloxacine 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 a *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 levofloxacine, adaptée à la fonction rénale, a montré une bonne efficacité clinique [18,23,24].

A noter la disponibilité récente d'une nouvelle fluoroquinolone, la delafloxacine, 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 ou 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)

Argumentaire

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 a 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 ± 4°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 infection [37].
Par voie orale, les posologies d'amoxicilline recommandée 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 1ère 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)

Argumentaire

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 CMI_{90} 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 tu 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 trimethoprime, 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)

Argumentaire

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'obvier 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 tédizolide présenterait un profil de tolérance plus favorable que le linézolide, avec une efficacité conservée lorqu'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 ½-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 profond réalisés afin d'éviter que le nouveau matériel mis en place soit contaminé [25,92,93]. L'antibiothérapie probabiliste est à différentier 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 inadapté 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-ßlactamine (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 fluroquinolone-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 anaérobie. 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-ßlactamine (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 bétalactamines 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-ßlactamine (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* 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]. 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 rhabdomolyses 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 2ème 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 2ème 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 bétalactamine 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 aigues 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 aigue 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 (ß-lactamine) pourra être arrêtée au plus tard au 5ème 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 oral 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-jaçente. 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 radio 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 fungiques nécessite un avis d'un CRIOAC.
Proposition appropriée (médiane = 10)

Les infections fungiques 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 Vavasseur 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/R0295195.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. Suppressive 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. Suppressive 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-Cortes 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, Buising 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, Shirtliff 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.