

GUIDE DES BONNES PRATIQUES DU CRIOGO

Chapitre 3 Antibiothérapie

SYNTHESE



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

CRIOGO

ANTIBIOTHÉRAPIE

INTRODUCTION MÉTHODE DE TRAVAIL

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

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

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

La cotation suivante a été retenue :

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

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

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

GROUPE DE RÉDACTION DES QUESTIONS

Séverine Ansart et Luc Quaeset (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 Quaeset (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)

PLAN

ANTIBIOPROPHYLAXIE.....	4
RIFAMPICINE	6
CLINDAMYCINE	8
LES FLUOROQUINOLONES	10
L'AMOXICILLINE	13
LA DOXYCYCLINE	15
LE COTRIMOXAZOLE	16
LES OXAZOLIDINONES	17
DAPTOMYCINE	19
CÉPHALOSPORINE	35
ANTIBIOTHERAPIE PROBABILISTE.....	23
PARTICULARITES DUES AU STAPHYLOCOQUE	28
INFECTION OSTÉO-ARTICULAIRE À CUTIBACTERIUM ACNES	29
INFECTION OSTÉO-ARTICULAIRE À BGN.....	30
MÉTRONIDAZOLE.....	31
INFECTIONS OSTÉO-ARTICULAIRE FONGIQUES.....	31
BACTÉRIEMIE.....	31
RELAIS ORAL	32
DUREE ANTIBIOTHÉRAPIE	32
ALTERNATIVES AU TRAITEMENT CHIRURGICAL CURATIF : ANTIBIOTHÉRAPIE SUPPRESSIVE ET FISTULISATION DIRIGÉE	33

ANTIBIOPROPHYLAXIE

Q1 : L'antibioprophylaxie est recommandée pour toute chirurgie de prothèse ostéo-articulaire. (10)

Q2 : Pour toute chirurgie de prothèse ostéo-articulaire, chez un patient de poids < 100 kg, en l'absence d'allergie aux β lactamines 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). (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 β lactamines 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. (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. (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). (10)

Q6 : En antibioprophylaxie de prothèse OA, il n'est pas nécessaire d'adjoindre un aminoside. (10)

Q7 : L'antibioprophylaxie ne négative pas les prélèvements per-opératoires en cas de suspicion d'infection ostéo-articulaire (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). (8)

Q9 : Quelle que soit la situation, la durée de l'antibioprophylaxie ne doit pas dépasser 24h (10)

Q10 : En cas de portage d'entérobactérie sécrétrice de BLSE, il n'est pas nécessaire de modifier les recommandations habituelles d'antibioprophylaxie (10)

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. 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).

Pour un patient de moins de 100kg la céfazoline 2gr IV lente en dose initiale avec réinjection 1g si durée de plus de 4h est proposée. En cas d'allergie la clindamycine 900mg ou vancomycine 30mg/kg/60mn sont indiquées. Attention lors d'utilisation de vancomycine la perfusion doit être débutée suffisamment tôt pour être terminée 30 minutes avant l'intervention. De ce fait la clindamycine est plus simple à administrer et pourra être privilégiée. Dans tous les cas, en cas de poids supérieur à 100kg les doses sont doublées.

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

RIFAMPICINE

Q11 : La rifampicine est la molécule de choix dans le traitement des IOA à staphylocoques sensibles sur matériel étranger. (10)

Q12 : Dans les infections sur matériel à streptocoque, l'adjonction de rifampicine est conseillée chaque fois que possible. (5)

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.*

Q13 : La rifampicine ne doit pas être utilisée en monothérapie. (10)

Du fait d'un risque d'émergence de résistance, la rifampicine ne doit jamais être utilisée seule. Le choix de l'agent antimicrobien associé est crucial : ainsi les FQ doivent être privilégiées.

Q14 : La rifampicine ne doit pas être utilisée avant le geste chirurgical. (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. (4)

Il est recommandé d'utiliser la rifampicine après quelques jours d'antibiothérapie efficace (5 jours au moins).

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

Q17 : La rifampicine doit être utilisée avec prudence lorsqu'elle est associée à un antibiotique dont elle diminue les concentrations sériques. (10)

Cf. question avec la 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. (10)

Les doses recommandées sont de 10 à 15 mg/kg/j mais discutées selon les différentes recommandations internationales. Les résultats prochains de l'étude EVRIOS devrait permettre de mieux les préciser.

Q19 : Compte tenu de l'excellente biodisponibilité orale de la rifampicine, le mode recommandé d'administration de cette molécule est la voie orale. (10)

Sa bonne biodisponibilité d'au moins 90% autorise une administration *per os* 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. (10)

La surveillance biologique proposée varie en fonction du terrain, tous les 7 à 14 jours.

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. (10)

La rifampicine est responsable d'interactions médicamenteuses complexes (molécule inductrice enzymatique). Ainsi par exemple son association 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. L'effet inducteur atteint un niveau maximum en 15 jours environ et persiste 1 à 2 semaines après l'arrêt de la rifampicine. 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. (8)

Q23 : En cas d'intolérance à la rifampicine, le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement doit être réévaluée compte tenu des effets graves possibles, des risques de dénutrition et d'insuffisance rénale secondaire à la déshydratation. (10)

Sa mauvaise tolérance digestive est un facteur limitant de son utilisation La réévaluation de la tolérance doit se faire entre J5 et J10 du début de la Rifampicine ; et le rapport bénéfice-risque à la poursuite doit se faire en cas d'intolérance. Une surveillance régulière du bilan hépatique et de la créatininémie sont recommandées.

CLINDAMYCINE

Q24 : La clindamycine est une molécule de choix dans le traitement des IPOA à staphylocoques, streptocoques et cutibacterium. (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. Elle est donc une molécule de choix pour les IOAP à streptocoque, Cutibacterium et staphylocoque.

Q25 : La clindamycine ne doit pas être utilisée en cas de souche résistante à l'érythromycine. (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. (8)

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

Q28 : Compte tenu de la diminution de ses concentrations sériques, la clindamycine doit être utilisée avec prudence lorsqu'elle est associée à la rifampicine (8)

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

Q29 : Compte tenu de l'excellente biodisponibilité orale de la clindamycine, le mode recommandé d'administration de cette molécule est la voie orale. (10)

La très bonne biodisponibilité de la Clindamycine (90%) autorise son usage per os.

Q30 : L'usage de la clindamycine par voie intraveineuse peut être responsable de troubles du rythme cardiaque. (10)

Des cas d'arrêt cardiaque ont été rapportés après administration intraveineuse trop rapide.

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. (10)

Les doses habituellement recommandées sont de 1,8 gr pour les patients de moins de 70kg et 2,4gr/j pour les plus de 70 kg.

Q32 : L'utilisation de la clindamycine nécessite une surveillance biologique (NFS, bilan hépatique, créatininémie) tous les 15 jours. (8)

La surveillance biologique proposée est par 15 j, comme décrite dans la RCP du médicament.

Q33 : La clindamycine peut être utilisée en association avec le cotrimoxazole. (10)

Q34 : La clindamycine peut être utilisée en association avec les fluoroquinolones. (10)

Q35 : La clindamycine peut être utilisée en association avec l'acide fusidique. (10)

Beaucoup de molécules comme le cotrimoxazole, les fluoroquinolones et l'acide fusidique sont des partenaires privilégiés et peuvent donc lui être associées.

LES FLUOROQUINOLONES

Q36 : Les fluoroquinolones sont des molécules de choix du traitement des IPOA. (10)

Q37 : L'ofloxacin, la lévofloxacin et la ciprofloxacine peuvent être utilisées dans le traitement des infections ostéo-articulaires. (10)

La lévofloxacin est utilisée indifféremment dans les infections à gramms positifs ou négatifs ; la ciprofloxacine est réservée aux infections à BGN ; l'ofloxacin ne devrait plus être utilisée dans les IPOA.

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. (10)

Du fait de sa potentielle toxicité, l'utilisation de la moxifloxacine doit être dûment justifiée et nécessite à son initiation une surveillance de l'ECG à la recherche d'un allongement de l'intervalle QTc (ECG à réaliser avant la première administration, puis 48 heures après). Les paramètres biologiques hépatiques doivent être également contrôlés au minimum tous les 15 jours, la moxifloxacine étant pourvoyeuse d'exceptionnelles hépatites fulminantes.

Q140 : En cas d'utilisation de fluoroquinolones dans le traitement des IPOA à anaérobies, la moxifloxacine est la molécule de choix. (5)

Lorsque testée sur les anaérobies, la CMI à la moxifloxacine est en règle inférieure (jusqu'à 10 fois) comparée à celle de la lévofloxacin.

Q39 : En cas de sensibilité sur l'antibiogramme, une fluoroquinolone antistreptococcique (lévofloxacin, moxifloxacine) peut être utilisée en monothérapie sur le streptocoque. (6)

Q40 : En cas de sensibilité sur l'antibiogramme, une fluoroquinolone antistreptococcique (lévofloxacin, moxifloxacine) peut être utilisée en monothérapie sur l'entérocoque. (4)

Réputées moins actives que d'autres familles d'antibiotiques sur certains streptocoques et les entérocoques, aucune donnée scientifique robuste ne permet de se prononcer en faveur ou en défaveur d'une monothérapie de fluoroquinolone en traitement d'une IPOA documentée à ces bactéries.

La place d'une monothérapie de fluoroquinolone en traitement d'une IPOA à streptocoque ou entérocoque peut être discutée, en particulier en cas d'infections polymicrobiennes, ou de situations particulières rendant le traitement complexe (allergies à d'autres classe d'antibiotiques, interactions médicamenteuses etc.). Une discussion de tels dossiers en RCP CRIOAC est nécessaire.

Q41 : En cas de sensibilité sur l'antibiogramme, on peut utiliser indifféremment la lévofloxacine ou la ciprofloxacine dans les infections à *Pseudomonas aeruginosa*. (8)

Il n'existe pas à ce jour d'argument en faveur de l'utilisation de l'une ou l'autre de ces molécules en traitement d'une IPOA à *Pseudomonas aeruginosa*.

Q42 : En cas d'IPOA à staphylocoque, les fluoroquinolones ne doivent pas être utilisées en monothérapie. (10)

En cas d'IPOA documentée à staphylocoque, la fluoroquinolone doit toujours être accompagnée d'un autre antibiotique, idéalement la rifampicine.

Q44 : En cas d'IPOA à BGN sensible à l'acide nalidixique, les fluoroquinolones peuvent être utilisées en monothérapie. (10)

En cas d'IPOA à BGN non-fermentant (*P. Aeruginosa*, *A. Baumannii...*), une bi-antibiothérapie initiale associant une β lactamine et une fluoroquinolone peut-être proposée pour une durée n'excédant pas 14 jours avant de poursuivre une monothérapie par fluoroquinolone.

Q45 : L'ofloxacine doit être utilisée à la dose de 200mg *3/jour, en l'absence d'insuffisance rénale. (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. (10)

Q47 : Compte tenu de leur bonne biodisponibilité, le mode recommandé d'administration des fluoroquinolones est la voie orale. (10)

L'utilisation de la lévofloxacine ou de la ciprofloxacine est à privilégier plutôt que l'ofloxacine.

Une dispensation orale des fluoroquinolones est recommandée dès que possible.

La posologie habituellement recommandée pour la lévofloxacine en traitement d'une IPOA est comprise entre 500mg et 750mg/24h. Certaines situations nécessitant un avis spécialisé peuvent conduire à augmenter cette posologie jusqu'à 500mg/12h (CMI élevée, débit de filtration glomérulaire supérieur à 120ml/min, poids extrême) et / ou un dosage plasmatique de l'antibiotique (cf. annexe ci-dessous).

La posologie habituellement recommandée pour la ciprofloxacine en traitement d'une IPOA est de 500 à 750mg/12h po.

Les **principales contre-indications** aux fluoroquinolones sont une allergie vraie à cette classe d'antibiotiques, un antécédent d'épilepsie, une confusion, des troubles psychiatriques déséquilibrés (discuter avec le psychiatre référent si nécessaire), un QTc allongé, une pathologie anévrysmale ou

une dissection aortique, un antécédent de tendinopathie aux fluoroquinolones, la co-administration d'une corticothérapie, une myasthénie, un déficit en G6PD connu.

Les **principaux effets secondaires à surveiller** sont l'apparition d'une tendinopathie devant faire interrompre le traitement, l'apparition d'une neuropathie périphérique et/ou de troubles visuels, d'une photosensibilité, d'une perturbation du bilan hépatique (exceptionnelles hépatites fulminantes, en particulier sous moxifloxacine), la survenue d'évènements neuro-psychiatriques (décompensation d'une affection préexistante, confusion en particulier chez la personne âgée), l'interaction avec les AVK devant faire surveiller l'INR de manière rapprochée.

Annexe : proposition de posologie de lévofloxacine selon la CMI et la fonction rénale, d'après Canoui et al. JAC 2022 :

Bactérie	Posologie pour obtenir une AUC/CMI > 100 dans 90% des cas			
	30-60 ml/min	60 - 90 ml/min	90 - 120 ml/min	> 120 ml/min
Entérobactérie	500mg/24h	500mg/24h	750mg/24h	750mg/24h
<i>P. aeruginosa</i>				
CMI non disponible	750mg/24h + TDM	500mg/12h + TDM	500mg/12h + TDM	500mg/12h + TDM
CMI ≤ 0,25	500mg/24h	750mg/24h	500mg/12h	500mg/12h
CMI ≤ 0,5	500mg/24h	750mg/24h	500mg/12h	500mg/12h + TDM
CMI > 0,5	750mg/24h + TDM	500mg/12h + TDM	500mg/12h + TDM	Ne pas utiliser la LVF
<i>Staphylococcus spp.</i>	500mg/24h	750mg/24h	750mg/24h	500mg/12h

TDM = Therapeutic Drug Monitoring : dosage de la lévofloxacine 2h après la prise puis juste avant la prise suivante pour calcul de l'AUC.

Q153 : Il est souhaitable de réaliser un ECG préalable à la prescription d'une fluoroquinolone pour une durée prolongée et/ou à forte posologie. (10)

Du fait du risque d'allongement de l'intervall QTc, la réalisation d'un ECG avant la première prise et 24h après l'introduction d'une fluoroquinolone est recommandée.

L'AMOXICILLINE

Q48 : L'amoxicilline est un antibiotique de choix dans le traitement des IPOA à streptocoques ou entérocoques sensibles. (10)

Q49 : L'ajout de la rifampicine à l'amoxicilline permet de limiter le risque d'échec dans le traitement des IPOA à streptocoque. (5)

Les données de la littérature divergent sur l'intérêt d'ajouter la rifampicine à l'amoxicilline en traitement d'une IPOA à streptocoque.

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). (10)

Q51 : L'administration de l'amoxicilline IV doit se faire préférentiellement en perfusion continue dans le traitement des IPOA. (10)

S'agissant d'un antibiotique temps-dépendant, l'administration intra-veineuse continue de l'amoxicilline est recommandée. Sa stabilité est de 12h, sous réserve d'une dilution dans du sérum physiologique (pas dans du G5%) ne dépassant pas 40mg/ml, et après réalisation d'une dose de charge sur 1 heure d'1/3 de la dose journalière totale.

La posologie intraveineuse recommandée est de 200mg/kg sans dépasser 12g/24h. La réalisation de dosages résiduels plasmatiques à partir de 24h après le début du traitement est conseillée.

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. (10)

Par voie orale, la posologie est comprise entre 2g/8h po et 2g/6h po en fonction du poids et de la CMI du germe à l'amoxicilline. Une posologie orale supérieure à 9g/24h n'est pas recommandée du fait du risque d'intolérance digestive. S'agissant d'un antibiotique temps-dépendant ayant une absorption saturable, augmenter la fréquence des prises est plus efficace qu'une augmentation de la posologie totale.

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). (5)

Les données de la littérature ne permettent pas d'affirmer ou d'infirmer la proposition d'un relai oral précoce pour certaines espèces de streptocoques réputés plus difficilement traitables.

Q54 : L'utilisation d'amoxicilline à forte dose nécessite une surveillance de la fonction rénale (risque de cristallurie). (10)

A forte dose, il convient de surveiller la fonction rénale du fait du risque de survenue d'insuffisance rénale aiguë organique sur cristallurie médicamenteuse qui peut être mise en évidence sur un échantillon urinaire ; un surdosage peut également être responsable d'une encéphalopathie médicamenteuse diagnostiquée par un EEG.

LA DOXYCYCLINE

Q55 : La doxycycline peut être utilisée dans les IPOA à staphylocoque résistants aux antibiotiques de 1ère intention. (7)

Le peu de données disponibles dans la littérature sur l'utilisation curative de la doxycycline en traitement des IPOA à staphylocoques incite à privilégier d'autres classes mieux étudiées lorsque cela est possible. L'avis d'une RCP CRIOAC est alors nécessaire.

Q56 : L'usage prolongé de la doxycycline nécessite une prévention des risques cutanés en rapport avec la photosensibilisation. (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). (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). (10)

Les principaux effets secondaires rapportés sous doxycycline sont la photosensibilité (informer le patient de ce risque et donner les consignes de protection solaire) et la survenue d'œsophagite nécessitant une prise de l'antibiotique au milieu d'un repas ou avec un verre d'eau (au moins 100ml) sans s'allonger au minimum 30 minutes après la prise.

Du fait d'un risque de diminution de son absorption, la doxycycline doit être prise à distance (au moins 2 heures) de sels de fer, zinc, magnésium, aluminium et calcium.

La doxycycline augmente l'effet des anticoagulants oraux, devant conduire à une surveillance rapprochée de l'INR en cas de traitement par AVK.

Une co-administration avec les rétinoïdes est contre indiquée (risque d'hypertension intra-cranienne).

Q58 : La doxycycline peut être utilisée en antibiothérapie dite « suppressive ». (10)

La doxycycline a fait preuve de son efficacité et de sa bonne tolérance dans cette indication.

Q60 : La posologie de doxycycline est de 200 mg/jour en une ou deux prises. (10)

Cette posologie ne nécessite pas d'être adaptée au poids ou à la fonction rénale.

LE COTRIMOXAZOLE

Q61 : Le cotrimoxazole est une alternative dans le traitement des IPOA à staphylocoque ou BGN. (10)

Q62 : L'utilisation de cotrimoxazole nécessite une surveillance de la tolérance clinique au cours des deux premières semaines. (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). (10)

Le cotrimoxazole constitue une alternative aux fluoroquinolones dans le traitement des IPOA.

Les **principales contre-indications** au cotrimoxazole sont une allergie aux sulfamides, un déficit en G6PD, une association au méthotrexate (antagoniste de l'acide folique) ou à un sulfamide, une porphyrie, le 1^{er} trimestre de grossesse.

Les **principaux effets secondaires** à surveiller sont l'hématotoxicité, l'insuffisance rénale aiguë organique (rechercher alors une cristallurie), l'hépatotoxicité, une hypokaliémie (vigilance particulière en cas de co-administration d'autres médicaments hypokaliémiants), et l'apparition d'une toxidermie survenant classiquement vers J10 du traitement.

Une supplémentation par acide folinique (exemple : LEDERFOLINE®) à la posologie de 5mg/j po peut être proposée en prévention ou correction d'une hématotoxicité induite par le triméthoprime compris dans le cotrimoxazole.

Le cotrimoxazole est responsable d'une surestimation d'environ 10% du chiffre de la créatininémie sans incidence sur le débit de filtration. En cas de clairance inférieure à 30ml/min, un avis spécialisé est requis (infectiologue ou néphrologue).

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. (8)

La posologie habituellement prescrite est BACTRIM FORTE 2 cp matin et 2cp soir (1600mg/320mg matin et soir) en cas de poids supérieur à 80kg, et BACTRIM FORTE 1cp matin 1cp midi et 1cp soir (800mg/160mg matin, midi et soir) en cas de poids inférieur à 80kg.

Administration préférentielle du cotrimoxazole au cours d'un repas.

LES OXAZOLIDINONES

Q65 : Le linézolide est un antibiotique de choix dans le traitement des IPOA à staphylocoques multirésistants. (10)

Malgré un nombre limité d'études scientifiques sur son utilisation en traitement des IPOA à staphylocoques, son efficacité rapportée et sa simplicité d'utilisation en font une alternative intéressante dans le traitement des IPOA à staphylocoques résistants.

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). (10)

Q67 : Il est déconseillé d'utiliser le linézolide en association avec les IMAO, les IRS et le Tramadol (risque accru de syndrome sérotoninergique). (10)

Q68 : L'administration prolongée (> 28 jours) du linézolide n'est pas recommandée. (10)

Q69 : L'administration du linézolide au-delà de 28 jours nécessite un avis d'infectiologue. (10)

Les **principales contre-indications** à l'utilisation des oxazolidinones sont une allergie à l'arachide ou au soja, un traitement par IMAO (risque de syndrome sérotoninergique). En cas de traitement par IMAO, un oxazolidinone ne peut être utilisé dans les 15 jours suivant l'arrêt du médicament. La co-administration d'ISRS (classe d'anti-dépresseurs) est possible en cas de traitement de courte durée (maximum 14 jours), sous réserve d'une sensibilisation des patients et soignants sur le risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique associée à une surveillance clinique rapprochée.

Les **principaux effets secondaires** à surveiller sont l'apparition d'une hématotoxicité (en particulier la survenue d'une thrombopénie), d'une neuropathie périphérique dont une NORB, d'une acidose lactique.

Leurs utilisations au-delà de 28 jours (durée maximum d'utilisation permise dans l'AMM) impose un avis infectieux ou une discussion en RCP CRIOAC.

Q70 : Si un traitement prolongé par linézolide est envisagé, un dosage résiduel doit être réalisé à partir du 5ème jour et les posologies adaptées. (7)

Q71 : La posologie recommandée de linézolide est de 600mg x 2/jour par voie orale dans les infections à staphylocoques sensibles. (10)

Les oxazolidinones ayant une biodisponibilité proche de 100%, une prise *per os* est recommandée dès que possible.

La posologie recommandée de linezolide est de 600mg po matin et soir sans adaptation initiale au poids ou à la fonction rénale.

En cas d'insuffisance rénale avec clairance inférieure à 30ml/min ou poids extrêmes (inférieur à 50kg ou supérieur à 100kg), un dosage résiduel plasmatique est fortement conseillé, avec un objectif cible compris entre 2 et 7 mg/l.

Le linézolide est soumis à une délivrance hospitalière, et ne peut donc être délivré en pharmacie de ville.

Q72 : En cas d'intolérance au linézolide, le tédizolide peut être utilisé en relais ou en alternative au linézolide. (8,5)

Le tédizolide, plus récent, est réputé moins à risque de survenue des effets indésirables connus des oxazolidinones que le linézolide, mais possède un nombre plus limité de données quant à son efficacité.

La posologie recommandée de tédizolide est de 200mg/24h po en une prise, sans adaptation au poids ou à la fonction rénale. Le dosage plasmatique du tédizolide n'est au jour de la rédaction de ces recommandations pas disponibles en routine.

Le tédizolide est soumis à une délivrance hospitalière, et ne peut donc être délivré en pharmacie de ville.

DAPTOMYCINE

Q73 : La daptomycine est un antibiotique de choix dans le traitement des IPOA à staphylocoques multirésistants. (10)

La daptomycine est recommandée par l'IDSA en alternative à la vancomycine, du fait d'une meilleure activité sur les biofilms, une bonne pénétration dans les tissus osseux et synovial, une meilleure tolérance, et une plus grande simplicité d'administration.

Q74 : Il est souhaitable d'utiliser la Daptomycine en association en cas de suspicion de fort inoculum initial. (5)

Afin d'éviter la sélection de mutants résistants, la daptomycine doit être utilisée à forte posologie (8-12 mg/kg/j), et en association préférentiellement avec la rifampicine, idéalement après un geste chirurgical ayant permis de réduire l'inoculum.

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*. (10)

Sous réserve d'une CMI ≤ 2 mg/L, et d'une utilisation à forte posologie (10-12 mg/kg), la daptomycine peut être utilisée en cas d'infection ostéo-articulaire à *Enterococcus faecalis*.

Q76 : L'administration de daptomycine peut être source de complications graves (pneumopathie à éosinophiles, rhabdomyolyse). (10)

Q77 : L'administration de daptomycine nécessite une surveillance hebdomadaire du dosage des CPK et des éosinophiles. (10)

Le risque de rhabdomyolyse justifie la surveillance des CPK, au minimum hebdomadaire, et deux fois par semaine en cas d'association aux statines, fibrates, ciclosporine. Le risque rare de pneumonie à éosinophiles ne justifie pas de surveillance particulière.

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

Une posologie de 10-12 mg/kg/j permet de prévenir l'émergence de résistances, tout en étant bien tolérée.

Q79 : La daptomycine doit être dosée en début de traitement afin d'éviter des surdosages dans les traitements prolongés. (8)

Le dosage de la concentration résiduelle de daptomycine est recommandé en cas de traitement prolongé.

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). (10)

Le risque d'échec avec la vancomycine est plus élevé en cas de CMI > 1 mg/L, justifiant la recherche d'alternatives.

Q81 : Les statines doivent être interrompues pendant la durée du traitement par daptomycine ou acide fusidique. (10)

Du fait de risque de rhabdomyolyse, les statines peuvent être interrompues si possible pendant le traitement ou bien nécessitent la surveillance des CPK deux fois par semaine. L'association à l'acide fusidique est formellement contre-indiquée.

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

CÉPHALOSPORINE

Q83 : Il ne faut pas utiliser les C₃G orales dans le traitement des IPOA. (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. (8)

L'optimisation des paramètres PK/PD des céphalosporines dans des infections difficiles comme les infections ostéo-articulaires justifie de privilégier la perfusion continue après réalisation d'une dose de charge.

Q85 : En cas d'infection à entérobactéries du groupe 3, le céfépime est la céphalosporine de choix. (10)

Les entérobactéries du groupe 3 se caractérisent par la présence d'une céphalosporinase inducible. Parmi les β 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). (8)

Au-delà de deux grammes par jour, les paramètres PK/PD de la ceftriaxone sont meilleurs avec deux administrations/j.

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

Q88 : Dans les IPOA, la posologie recommandée de céfotaxime est de 200 mg/kg/j en perfusion continue en cas de fonction rénale normale. (7)

La demi-vie courte et la faible pénétration osseuse du céfotaxime justifient l'utilisation de forte posologie en administration continue.

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. (9)

Q90 : En cas d'usage du céfépime en perfusion continue, il est recommandé de réaliser un dosage pharmacologique. (9)

L'utilisation de posologies élevées de céfépime en perfusion continue est justifiée pour optimiser les paramètres PK/PD de cette céphalosporine dans les infections ostéo-articulaires, mais le risque de toxicité neurologique en cas de surdosage justifie la réalisation de dosages sériques.

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. (10)

L'optimisation des paramètres PK/PD de la ceftazidime dans des infections difficiles comme les infections ostéo-articulaires justifie de privilégier la perfusion continue après réalisation d'une dose de charge.

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. (10)

Q106 : Les modalités de l'antibiothérapie probabiliste doivent être discutées avant la chirurgie (10)

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

Il est 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 β lactamine, 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 probabiliste

Q97 : L'association linézolide- β lactamine (pipéracilline/tazobactam, céfépime ou ceftriaxone) doit être proposée en première intention comme antibiothérapie probabiliste des infections à IPOA. (10)

Q107 : En cas d'allergie vraie aux β lactamines, l'aztréonam peut être utilisé en alternative aux pénicillines et céphalosporine anti-BG-(en dehors des allergies à la ceftazidime). (10)

Q108 : L'association fluoroquinolone-rifampicine n'est pas recommandée en antibiothérapie probabiliste. (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), 12-14% de streptocoques, 6-14% à entérobactéries, 2-5% à *Pseudomonas aeruginosa*, 8 à 11% de *C. acnes*, et 5% d'autres anaérobies. Dans 15 à 25% selon les séries, ces infections sont polymicrobiennes. Il est donc indispensable que l'antibiothérapie probabiliste post-opératoire ait 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- β lactamine (cf. recommandations 95, 96 et 98 pour les comparaisons des différents antibiotiques actifs sur les CG+ résistants à la méticilline).

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

Q95 : La vancomycine n'est pas l'antibiotique de première intention en antibiothérapie probabiliste visant les staphylocoques résistants à la méticilline. (6)

Q96 : L'association vancomycine- β lactamine (pipéracilline/tazobactam ou ceftriaxone) ne devrait plus être proposée en antibiothérapie probabiliste du fait de la toxicité rénale de l'association (7)

La vancomycine est un antibiotique à index thérapeutique étroit. Il est donc nécessaire d'effectuer des dosages pour à la fois être efficace et limiter les effets indésirables. L'objectif en perfusion continue est d'avoir une concentration entre 20 et 30 mg/L.

- En cas de surdosage, il existe un risque important d'insuffisance rénale. Ce risque est particulièrement important en cas d'association pipéracilline/tazobactam et de vancomycine.

- Les sous-dosages exposent à un risque d'inefficacité en particulier lorsque la CMI du germe à la vancomycine du staphylocoque est à 2 mg/L.

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.

Q98 : L'association daptomycine-pipéracilline/tazobactam (ou ceftriaxone) est une alternative à l'antibiothérapie probabiliste recommandée. (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). Elle doit être administrée à forte posologie (10 à 12 mg/kg/jour). Il faut surveiller les CPK 2 fois par semaines en raison du risque de rhabdomyolyses sous traitement (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. (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. (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: sa sensibilité est évaluée entre 66 et 87%. En revanche, sa spécificité pour poser le diagnostic d'IPOA est excellente puisqu'évaluée entre 91 et 100%. En cas d'identification d'une bactérie pathogène stricte, il faut que ce germe soit pris en compte dans l'antibiothérapie probabiliste mais conserver un spectre large car il y a un risque que la ponction n'ait identifié qu'une partie des pathogènes. 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. (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-. (3)

Dans les changements de prothèse en 2 temps, les prélèvements réalisés lors du deuxième temps sont positifs dans 14 à 25% des cas et la microbiologie est le plus souvent différente du premier temps. La fréquence des BGN isolés lors du deuxième temps est très variable selon les études (2-12%).

En conséquence, lors du 2^{ème} temps, et bien que les SCN soient largement prédominants, la microbiologie n'est pas suffisamment prévisible pour préconiser une antibiothérapie probabiliste à spectre plus étroit sur les BGN que lors du premier temps. Il est donc recommandé d'utiliser l'association β lactamines linézolide comme lors du premier temps sauf si le germe retrouvé lors du premier temps était résistant à cette antibiothérapie probabiliste.

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. (3)

Si la situation peut être discutée au cas par cas en RCP infection ostéo-articulaire, il est recommandé de conserver l'antibiothérapie probabiliste habituelle dans cette situation.

> DURÉE DE L'ATB PROBABILISTE

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

Le diagnostic définitif microbiologique des patients ayant une IPOA est réalisé dans les 5 jours dans 96,7% des cas. En dehors de situations particulières, avec en particulier une antibiothérapie débutée avant les prélèvements, on peut donc arrêter l'antibiothérapie probabiliste pour soit l'interrompre en cas de culture négative, soit pour effectuer le relai définitif.

Une exception concerne les infections d'épaule et de rachis instrumentés car *Cutibacterium acnes* est fréquemment isolé, *Cutibacterium acnes* a un délai de pousse supérieur aux autres germes.

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. (9)

Q102 : L'antibiothérapie probabiliste sera adaptée à l'antibiogramme et/ou à l'espèce dès réception des résultats. (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. Le relai *per os* démontré sa non infériorité par rapport en traitement intraveineux. 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.

En cas d'antibiothérapie curative préalable aux prélèvements, le risque de ne pas avoir de documentation microbiologique est élevé. Il est donc nécessaire que la situation soit discutée 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 intracellulaires, champignons), (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. (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 (cf. argumentaire long). Elles doivent être administrées à forte dose par voie parentérale de préférence en continu. Le relais par voie orale est envisageable après avoir éliminé les complications de la bactériémie à *S. aureus* (endocardite) et si l'évolution est favorable. La durée intraveineuse recommandée dans les bactériémies à *S. aureus* était classiquement de 14 jours minimum. Cependant des données rétrospectives et un essai randomisé ont été publiées et permettent d'envisager un relais *per os* dans les bactériémies à bas risque après au minimum 7 jours d'antibiothérapie.

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

En dehors de l'hémoculture positive, certains éléments doivent particulièrement faire suspecter une endocardite : bactériémie prolongée, acquisition communautaire, présence d'une cardiopathie sous-jacente. Enfin, certains tableaux cliniques même isolés doivent systématiquement faire rechercher une endocardite : la présence d'une méningite à *S. aureus* ou encore d'AVC dans un contexte de BSA qu'ils soient ischémiques ou hémorragiques.

INFECTION OSTÉO-ARTICULAIRE 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. (6)

Q138 : En l'absence de matériel prothétique, le traitement d'une infection à *Cutibacterium acnes* peut se faire en monothérapie (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*. (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*. (9)

Cutibacterium acnes est retrouvé dans environ 10% des infections ostéo-articulaires, principalement au niveau de l'épaule.

Dans les infections osseuses le traitement de référence des infections est une monothérapie d'amoxicilline (iv continu à 200mg/kg/j cf. tableau) ou de clindamycine (peros 600mgx3/jour).

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

INFECTION OSTÉO-ARTICULAIRE À BGN

Q133 : Les fluoroquinolones sont les molécules de première ligne dans le traitement des IPOA à BGN sensibles. (10)

Q134 : La ceftriaxone ou le cefotaxime sont des alternatives aux fluoroquinolones dans le traitement de première intention des IPOA à entérobactéries des groupes 1 et 2. (10)

Q135 : La céfepime est une alternative aux fluoroquinolones dans le traitement de 1ère intention des IPOA à entérobactéries du groupe 3. (10)

Q136 : Le traitement des IPOA à *Pseudomonas spp.* relève d'une bithérapie initiale d'au moins 2 semaines. (8)

Les fluoroquinolones (lévofloxacine 10mg/kg en une prise, cf. tableau) sont le traitement de préférence dans les infections ostéo-articulaires sur matériel à BGN.

Les β lactamines en administration intraveineuse (cefotaxime 200mg/kg/j, ceftriaxone (50 mg/kg/j)) sont le traitement alternatif de choix en cas de résistance aux fluoroquinolones.

En ce qui concerne les infections ostéo-articulaires sur matériel à *Pseudomonas aeruginosa*, une bi-antibiothérapie initiale associant un traitement injectable pendant les 2 premières semaines (ceftazidime 6g/j en continu) et des quinolones (lévofloxacine 500 à 750mg/j), puis un traitement de quinolones pendant 2 mois est proposé.

MÉTRONIDAZOLE

Q141 : Le métronidazole est le traitement de première intention d'une IPOA à anaérobies (hors *Cutibacterium*). (10)

Q142 : L'usage prolongé de métronidazole nécessite une surveillance neurologique attentive (risque de neuropathie périphérique et hématotoxicité). (10)

Le métronidazole (500mgx2/jour) présente une excellente biodisponibilité et doit être administré par voie orale si cela est possible. La principale toxicité est neurologique.

Cette neurotoxicité est autant centrale (encéphalopathie, troubles cérébelleux) que périphérique. Les patients présentant un terrain hépatique, une insuffisance rénale chronique, un alcoolisme chronique sont plus à risque de complication neurologiques. Le dépistage de ces complications neurologiques doit être réalisé à chaque consultation de suivi.

INFECTION OSTÉO-ARTICULAIRE FONGIQUE

Q143 : Le traitement des IPOA fongiques nécessite un avis d'un CRIOAC. (10)

Les infections fongiques sont rares (0,6% à 1,4% des infections ostéo-articulaires sur matériel) et complexes. Leur traitement nécessite l'avis d'un CRIOAC.

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. (10)

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.

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. (10)

Certaines molécules par voie orale (fluoroquinolone, clindamycine, rifampicine, linézolide, métronidazole) ont une meilleure diffusion osseuse que les bêtalactamines injectables.

Le relais oral peut se faire 5 jours après la chirurgie.

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. (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. (10)

La durée de l'antibiothérapie des IPOA bactériennes est de 12 semaines, et ne doit pas dépasser 12 semaines, quelle que soit la prise en charge chirurgicale associée.

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. (10)

Q151 : La décision de mise en place d'une antibiothérapie suppressive nécessite l'avis d'un CRIOAC. (10)

Q152 : La doxycycline, le cotrimoxazole et l'amoxicilline sont les molécules préférentielles de l'antibiothérapie à visée suppressive. (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. (10)

Q150 : En présence d'une fistulisation dirigée avec drainage efficace, il n'est pas indiqué de poursuivre une antibiothérapie. (10)

La fistulisation dirigée et l'antibiothérapie suppressive sont deux alternatives en cas de balance bénéfique risque défavorable à une reprise chirurgicale complète.

Il est nécessaire de discuter de l'indication de l'antibiothérapie suppressive en CRIOAC car les modalités de prescription peuvent varier: lavage artriculaire ou non avant d'introduire l'antibiothérapie suppressive, type d'antibiothérapie choisie: bactrim (400 à 800mg/j selon le poids) ou doxycycline (100mg/j) en monothérapie. Il n'est pas indiqué de poursuivre une antibiothérapie suppressive en cas de fistule.