



**HAL**  
open science

# Quelle antibiothérapie probabiliste dans les infections de prothèse de hanche ou de genou

Vincent Rzepecki

► **To cite this version:**

Vincent Rzepecki. Quelle antibiothérapie probabiliste dans les infections de prothèse de hanche ou de genou. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-03242866

**HAL Id: dumas-03242866**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03242866>**

Submitted on 31 May 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
Par

**Vincent RZEPECKI**

Le 24/09/2018

Quelle antibiothérapie probabiliste dans les infections de prothèse  
de hanche ou de genou ?

Directeur de thèse : Docteur Eric OZIOL

**JURY**

Président :  
Professeur Alain LE QUELLEC

Assesseurs :  
Professeur François CANOVAS  
Professeur Vincent LE MOING  
Docteur Eric OZIOL

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
Par

**Vincent RZEPECKI**

Le 24/09/2018

Quelle antibiothérapie probabiliste dans les infections de prothèse  
de hanche ou de genou ?

Directeur de thèse : Docteur Eric OZIOL

**JURY**

Président :  
Professeur Alain LE QUELLEC

Assesseurs :  
Professeur François CANOVAS  
Professeur Vincent LE MOING  
Docteur Eric OZIOL

## ANNEE UNIVERSITAIRE 2017 - 2018

### PERSONNEL ENSEIGNANT

#### Professeurs Honoraires

ALLIEU Yves  
ALRIC Robert  
ARNAUD Bernard  
ASTRUC Jacques  
AUSSILLOUX Charles  
AVEROUS Michel  
AYRAL Guy  
BAILLAT Xavier  
BALDET Pierre  
BALDY-MOULINIER Michel  
BALMES Jean-Louis  
BALMES Pierre  
BANSARD Nicole  
BAYLET René  
BILLIARD Michel  
BLARD Jean-Marie  
BLAYAC Jean Pierre  
BLOTMAN Francis  
BONNEL François  
BOUDET Charles  
BOURGEOIS Jean-Marie  
BRUEL Jean Michel  
BUREAU Jean-Paul  
BRUNEL Michel  
CALLIS Albert  
CANAUD Bernard  
CASTELNAU Didier  
CHAPTAL Paul-André  
CIURANA Albert-Jean  
CLOT Jacques  
D'ATHIS Françoise  
DEMAILLE Jacques  
DESCOMPS Bernard

DIMEGLIO Alain  
DU CAILLAR Jacques  
DUBOIS Jean Bernard  
DUMAS Robert  
DUMAZER Romain  
ECHENNE Bernard  
FABRE Serge  
FREREBEAU Philippe  
GALIFER René Benoît  
GODLEWSKI Guilhem  
GRASSET Daniel  
GROLLEAU-RAOUX Robert  
GUILHOU Jean-Jacques  
HERTAULT Jean  
HUMEAU Claude  
JAFFIOL Claude  
JANBON Charles  
JANBON François  
JARRY Daniel  
JOYEUX Henri  
LAFFARGUE François  
LALLEMANT Jean Gabriel  
LAMARQUE Jean-Louis  
LAPEYRIE Henri  
LESBROS Daniel  
LOPEZ François Michel  
LORiot Jean  
LOUBATIERES Marie Madeleine  
MAGNAN DE BORNIER Bernard  
MARY Henri  
MATHIEU-DAUDE Pierre

MEYNADIER Jean  
MICHEL François-Bernard  
MICHEL Henri  
MION Charles  
MION Henri  
MIRO Luis  
NAVARRO Maurice  
NAVRATIL Henri  
OTHONIEL Jacques  
PAGES Michel  
PEGURET Claude  
POUGET Régis  
PUECH Paul  
PUJOL Henri  
PUJOL Rémy  
RABISCHONG Pierre  
RAMUZ Michel  
RIEU Daniel  
RIOUX Jean-Antoine  
ROCHFORT Henri  
ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean  
Pierre  
SAINT AUBERT Bernard  
SANCHO-GARNIER Héléne  
SANY Jacques  
SENAC Jean-Paul  
SERRE Arlette  
SIMON Lucien  
SOLASSOL Claude  
THEVENET André  
VIDAL Jacques  
VISIER Jean Pierre

#### Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude  
BLANC François  
BOULENGER Jean-Philippe  
BOURREL Gérard  
BRINGER Jacques  
CLAUSTRES Mireille  
DAURES Jean-Pierre  
DAUZAT Michel  
DEDET Jean-Pierre  
ELEDJAM Jean-Jacques  
GUERRIER Bernard  
JOURDAN Jacques  
MAURY Michèle

MILLAT Bertrand  
MARES Pierre  
MONNIER Louis  
PRAT Dominique  
PRATLONG Francine  
PREFAUT Christian  
PUJOL Rémy  
ROSSI Michel  
SULTAN Charles  
TOUCHON Jacques  
VOISIN Michel  
ZANCA Michel

#### Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

##### PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
ALRIC Pierre - Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)  
BACCINO Eric - Médecine légale et droit de la santé  
BASTIEN Patrick - Parasitologie et mycologie

BONAFE Alain - Radiologie et imagerie médicale  
CAPDEVILA Xavier - Anesthésiologie-réanimation  
COMBE Bernard - Rhumatologie  
COSTA Pierre - Urologie  
COTTALORDA Jérôme - Chirurgie infantile  
COUBES Philippe - Neurochirurgie  
CRAMPETTE Louis - Oto-rhino-laryngologie  
CRISTOL Jean Paul - Biochimie et biologie moléculaire  
DAVY Jean Marc - Cardiologie  
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel - Anesthésiologie-réanimation  
DELAPORTE Eric - Maladies infectieuses ; maladies tropicales  
DE WAZIERES Benoît - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
DOMERGUE Jacques - Chirurgie générale  
DUFFAU Hugues - Neurochirurgie  
DUJOLS Pierre - Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication  
ELIAOU Jean François - Immunologie  
FABRE Jean Michel - Chirurgie générale  
GUILLOT Bernard - Dermato-vénéréologie  
HAMAMAH Samir-Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale  
HEDON Bernard-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale  
HERISSON Christian-Médecine physique et de réadaptation  
JABER Samir-Anesthésiologie-réanimation  
JEANDEL Claude-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
JONQUET Olivier-Réanimation ; médecine d'urgence  
JORGENSEN Christian-Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie  
KOTZKI Pierre Olivier-Biophysique et médecine nucléaire  
LANDAIS Paul-Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention  
LARREY Dominique-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
LEFRANT Jean-Yves-Anesthésiologie-réanimation  
LE QUELLEC Alain-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
MARTY-ANE Charles - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
MAUDELONDE Thierry - Biologie cellulaire  
MERCIER Jacques - Physiologie  
MESSNER Patrick - Cardiologie  
MOURAD Georges-Néphrologie  
PELISSIER Jacques-Médecine physique et de réadaptation  
RENARD Eric-Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale  
REYNES Jacques-Maladies infectieuses, maladies tropicales  
RIBSTEIN Jean-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
RIPART Jacques-Anesthésiologie-réanimation  
ROUANET Philippe-Cancérologie ; radiothérapie  
SCHVED Jean François-Hématologie; Transfusion  
TAOUREL Patrice-Radiologie et imagerie médicale  
UZIEL Alain -Oto-rhino-laryngologie  
VANDE PERRE Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
YCHOU Marc-Cancérologie ; radiothérapie

#### **PU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

AGUILAR MARTINEZ Patricia-Hématologie ; transfusion  
AVIGNON Antoine-Nutrition  
AZRIA David -Cancérologie ; radiothérapie  
BAGHDADLI Amaria-Pédopsychiatrie ; addictologie  
BEREGI Jean-Paul-Radiologie et imagerie médicale  
BLAIN Hubert-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
BLANC Pierre-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
BORIE Frédéric-Chirurgie digestive  
BOULOT Pierre-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale  
CAMBONIE Gilles -Pédiatrie  
CAMU William-Neurologie  
CANOVAS François-Anatomie  
CARTRON Guillaume-Hématologie ; transfusion  
CHAMMAS Michel-Chirurgie orthopédique et traumatologique  
COLSON Pascal-Anesthésiologie-réanimation  
CORBEAU Pierre-Immunologie  
COSTES Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques  
COURTET Philippe-Psychiatrie d'adultes ; addictologie  
CYTEVAL Catherine-Radiologie et imagerie médicale  
DADURE Christophe-Anesthésiologie-réanimation  
DAUVILLIERS Yves-Physiologie

DE TAYRAC Renaud-Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale  
 DEMARIA Roland-Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire  
 DEMOLY Pascal-Pneumologie ; addictologie  
 DEREURE Olivier-Dermatologie - vénéréologie  
 DROUPY Stéphane -Urologie  
 DUCROS Anne-Neurologie -  
 FRAPIER Jean-Marc-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
 KLOUCHE Kada-Réanimation ; médecine d'urgence  
 KOENIG Michel-Génétique moléculaire  
 LABAUGE Pierre- Neurologie  
 LAFFONT Isabelle-Médecine physique et de réadaptation  
 LAVABRE-BERTRAND Thierry-Cytologie et histologie  
 LECLERCQ Florence-Cardiologie  
 LEHMANN Sylvain-Biochimie et biologie moléculaire  
 LUMBROSO Serge-Biochimie et Biologie moléculaire  
 MARIANO-GOULART Denis-Biophysique et médecine nucléaire  
 MATECKI Stéfan -Physiologie  
 MEUNIER Laurent-Dermato-vénéréologie  
 MONDAIN Michel-Oto-rhino-laryngologie  
 MORIN Denis-Pédiatrie  
 NAVARRO Francis-Chirurgie générale  
 PAGEAUX Georges-Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
 PETIT Pierre-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie  
 PERNEY Pascal-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
 PUJOL Jean Louis-Pneumologie ; addictologie  
 PUJOL Pascal-Biologie cellulaire  
 PURPER-OUAKIL Diane-Pédopsychiatrie ; addictologie  
 QUERE Isabelle-Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)  
 SOTTO Albert-Maladies infectieuses ; maladies tropicales  
 TOUITOU Isabelle-Génétique  
 TRAN Tu-Anh-Pédiatrie  
 VERNHET Hélène-Radiologie et imagerie médicale

#### **PU-PH de 2ème classe**

ASSENAT Éric-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
 BERTHET Jean-Philippe-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire  
 BOURDIN Arnaud-Pneumologie ; addictologie  
 CANAUD Ludovic-Chirurgie vasculaire ; Médecine Vasculaire  
 CAPDEVIELLE Delphine-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie  
 CAPTIER Guillaume-Anatomie  
 CAYLA Guillaume-Cardiologie  
 CHANQUES Gérald-Anesthésiologie-réanimation  
 COLOMBO Pierre-Emmanuel-Cancérologie ; radiothérapie  
 COSTALAT Vincent-Radiologie et imagerie médicale  
 COULET Bertrand-Chirurgie orthopédique et traumatologique  
 CUVILLON Philippe-Anesthésiologie-réanimation  
 DAIEN Vincent-Ophtalmologie  
 DE VOS John-Cytologie et histologie  
 DORANDEU Anne-Médecine légale -  
 DUPEYRON Arnaud-Médecine physique et de réadaptation  
 FESLER Pierre-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
 GARREL Renaud -Oto-rhino-laryngologie  
 GAUJOUX Viala Cécile-Rhumatologie  
 GENEVIEVE David-Génétique  
 GODREUIL Sylvain-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
 GUILLAUME Sébastien-Urgences et Post urgences psychiatriques -  
 GUILPAIN Philippe-Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie  
 GUIU Boris-Radiologie et imagerie médicale  
 HAYOT Maurice-Physiologie  
 HOUEDE Nadine-Cancérologie ; radiothérapie  
 JACOT William-Cancérologie ; Radiothérapie  
 JUNG Boris-Réanimation ; médecine d'urgence  
 KALFA Nicolas-Chirurgie infantile  
 KOUYOUMDJIAN Pascal-Chirurgie orthopédique et traumatologique  
 LACHAUD Laurence-Parasitologie et mycologie  
 LALLEMANT Benjamin-Oto-rhino-laryngologie  
 LAVIGNE Jean-Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
 LE MOING Vincent-Maladies infectieuses ; maladies tropicales  
 LETOUZEY Vincent-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

LOPEZ CASTROMAN Jorge-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie  
 LUKAS Cédric-Rhumatologie  
 MAURY Philippe-Chirurgie orthopédique et traumatologique  
 MILLET Ingrid-Radiologie et imagerie médicale  
 MORANNE Olivier-Néphrologie  
 MOREL Jacques -Rhumatologie  
 NAGOT Nicolas-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication  
 NOCCA David-Chirurgie digestive  
 PANARO Fabrizio-Chirurgie générale  
 PARIS Françoise-Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale  
 PASQUIE Jean-Luc-Cardiologie  
 PEREZ MARTIN Antonia-Physiologie  
 POUDEROUX Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
 PRUDHOMME Michel-Anatomie  
 RIGAU Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques  
 RIVIER François-Pédiatrie  
 ROGER Pascal-Anatomie et cytologie pathologiques  
 ROSSI Jean François-Hématologie ; transfusion  
 ROUBILLE François-Cardiologie  
 SEBBANE Mustapha-Anesthésiologie-réanimation  
 SEGNARBIEUX François-Neurochirurgie  
 SIRVENT Nicolas-Pédiatrie  
 SOLASSOL Jérôme-Biologie cellulaire  
 SULTAN Ariane-Nutrition  
 THOUVENOT Éric-Neurologie  
 THURET Rodolphe-Urologie  
 VENAIL Frédéric-Oto-rhino-laryngologie  
 VILLAIN Max-Ophthalmologie  
 VINCENT Denis -Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie  
 VINCENT Thierry-Immunologie  
 WOJTUSCISZYN Anne-Endocrinologie-diabétologie-nutrition

#### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

##### 1<sup>re</sup> classe :

COLINGE Jacques - Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes

##### 2<sup>ème</sup> classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila - Biochimie et biologie moléculaire

VISIER Laurent - Sociologie, démographie

#### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale**

##### 1<sup>re</sup> classe :

LAMBERT Philippe

##### 2<sup>ème</sup> classe :

AMOUYAL Michel

#### **PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale**

DAVID Michel

RAMBAUD Jacques

#### **PROFESSEUR ASSOCIE - Médecine**

BESSIS Didier - Dermato-vénéréologie)

PERRIGAULT Pierre-François - Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence

ROUBERTIE Agathe – Pédiatrie

#### **Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers**

##### **MCU-PH Hors classe**

CACHEUX-RATABOUL Valère-Génétique

CARRIERE Christian-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

CHARACHON Sylvie-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

FABBRO-PERAY Pascale-Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HILLAIRE-BUYS Dominique-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

PELLESTOR Franck-Cytologie et histologie

PUJOL Joseph-Anatomie

LAINE Sébastien - Sciences du Médicament et autres produits de santé  
LE GALLIC Lionel - Sciences du médicament et autres produits de santé  
LOZZA Catherine - Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques  
MAIMOUN Laurent - Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé  
MOREAUX Jérôme - Science biologiques, fondamentales et cliniques  
MORITZ-GASSER Sylvie - Neurosciences  
MOUTOT Gilles - Philosophie  
PASSERIEUX Emilie - Physiologie  
RAMIREZ Jean-Marie - Histologie  
TAULAN Magali - Biologie Cellulaire

#### **PRATICIENS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES**

CLAIRE DAIEN-Rhumatologie  
BASTIDE Sophie-Epidémiologie, économie de la santé et prévention  
FAILLIE Jean-Luc-  
Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie  
GATINOIS Vincent-Histologie, embryologie et cytogénétique  
HERLIN Christian -Chirurgie plastique ; reconstructrice et esthétique ; brûlologie  
HERRERO Astrid-Chirurgie générale  
PANTEL Alix-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière  
PERS Yves-Marie-Thérapeutique, médecine d'urgence ; addictologie  
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie  
TORRE Antoine-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale



# **Remerciements**

## **Aux membres du jury :**

A Monsieur le Professeur Alain LE QUELLEC

Je vous remercie infiniment de me faire l'honneur de présider ce jury. Vous avez su m'enseigner avec bienveillance le sens de la rigueur et de l'organisation, et par-dessus tout vous avez su mettre le patient au cœur de la réflexion clinique, ce qui est inestimable. Recevez ici l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur François CANOVAS

Votre participation au jury de ma thèse est pour moi un honneur, je vous remercie de partager avec nous votre connaissance et votre sens clinique. Recevez ici l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Vincent LE MOING

Bénéficier de votre enseignement et de vos conseils est une chance exceptionnelle que j'espère prolonger le plus longtemps possible. Recevez ici l'expression de mon immense reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Eric OZIOL

Travailler à vos côtés est un plaisir quotidien, un exercice de gourmandise intellectuelle sans cesse renouvelé. Vous avez su me faire comprendre que la Médecine est ce qu'on décide d'en faire, à condition d'avoir de l'audace, de l'ambition et le sens du partage. Pour cela, pour tout le temps que vous avez passé à me soutenir pendant mon travail de thèse et pour mille choses encore, recevez ici l'expression de mon infinie gratitude.

## A mes chers Maîtres et collègues

A Hugues AUMAITRE et à toute l'équipe du Service des Maladies Infectieuses du CH de Perpignan : Matthieu SAADA, Milagros FERREYRA, Marie MEDUS, Aurélia EDEN, Léa COLOMBAIN, Julian CORNAGLIA, Yvelise CROUCHANDEU, Mado, Victoria, Mylène, Amélie et toute l'équipe paramédicale : Un immense merci pour m'avoir fait aimer à la folie les maladies infectieuses, pour m'avoir fait grandir et pour les souvenirs impérissables qui ont peuplé mon stage. J'ai hâte de créer de nouveaux souvenirs avec vous tous et d'apprendre à faire de la Médecine avec enthousiasme et humanité.

Au Dr Annick BOSSERAY : Au départ, c'était vous. La rigueur bienveillante, la prise en charge globale et pluridisciplinaire, la touche d'humanité au milieu du service hospitalier, je me suis dit que je voulais devenir ça. Je voulais devenir Interniste ET Infectiologue. Et je voulais continuer à m'extasier devant une bête pneumopathie, parce que ce qui aide le patient c'est parfois simple et merveilleux.

Au Dr Marie-José STASIA et à toute l'équipe du laboratoire de référence de la Granulomatose Septique Chronique du CHU de Grenoble : Merci pour votre généreux accueil et votre amour du partage.

Au Pr Eric JOURDAN et à toute l'équipe du service d'Hématologie du CHU de Nîmes : Agathe WAULTIER-RASCALOU, Stefan WICKENHAUSER, Pascal BOURQUARD : Merci d'avoir su faire grandir le petit externe que j'étais et d'avoir épongé toutes mes erreurs, un premier semestre d'internat ça ne s'oublie pas.

Au Dr Olivier HALLE, au Dr Magali RAYMOND, à Marie-France, à toute l'équipe et aux secrétaires du service de Médecine 2 du CH d'Alès : Merci pour m'avoir fait aimer les Cévennes à la folie, et pour m'avoir appris à ne jamais, jamais, jamais paniquer.

A toute l'équipe médicale et paramédicale du service de Médecine Interne du CH de Béziers : Bernard SIMORRE, Georges LE FALHER, Emeline MENNESSON, Fabrice BORLOT, Jean-Michel ANDRIEU, Frédérique CARRIE, Olivia GILBERT et les secrétaires qui sont au top : Vous êtes un modèle d'équipe enthousiaste, soudée, dynamique, passionnante... Bernard a eu droit à sa demande officielle et je sais que je garderai toujours un lien avec Béziers.

A toute l'équipe médicale, paramédicale et secrétariale du service de Réanimation du CH de Perpignan : Franck LEIBINGER, Aziz AKOUZ, Pierre-Guy DURAND, Gilles MOTTE,

Olivier BARBOT, Aline BOUJU, Sébastien KOLLEN, Olivier DE MATTEIS, Jonathan MANZANERA, Philippe ROULIER, Florence THEVENOT : Vous avez déclenché en moi un amour pour Perpignan dont je vous serai toujours redevable, j'ai hâte de travailler à nouveau à vos côtés pour profiter encore un peu de votre enseignement.

Au Pr Philippe GUILPAIN, au Dr Sophie RIVIERE et à toute l'équipe paramédicale du MIMMO du CHU de Montpellier : Merci de m'avoir transmis votre savoir et votre amour de la Médecine. Une pensée spéciale pour la Diététicienne qui m'a fait découvrir que la meilleure, c'est celle à l'ananas.

A Radjiv GOULABCHAND et Jonathan BRONER : Merci infiniment pour votre efficacité, votre patience, votre écoute et votre sens de l'enseignement, vous fûtes précieux et vous êtes mes modèles.

A toute l'équipe médicale et paramédicale du service de Gériatrie du CHU de Nîmes : Pr DE WAZIERES, Cédric LE GUILLOU, Coralie LABARIAS, Fannie SANTONI, Alberto DI CASTRI, Valéry ANTOINE, Laetitia GERONIMI : Vous m'avez fait découvrir une passion pour la Médecine orientée vers le patient, celle qui agit vraiment sur la maladie mais aussi sur tout ce qu'il y a autour. Vous m'avez aussi fait découvrir qu'une Assistante Sociale extraordinaire, ça change TOUT. Je vous en remercie infiniment et j'espère que je saurai garder votre enseignement pour toujours.

A toute l'équipe médicale, paramédicale et secrétariale du service de Neurologie du CH de Perpignan : Denis SABLLOT, Nadège OLIVIER, Julie MAS, Anaïs DUTRAY, Bénédicte FADAT, Snejana JURICI, Thibaut et Adélaïde ALLOU, Adrian DUMITRANA, Corinne, Anne, Catherine... Merci pour votre merveilleux accueil, vous m'avez transmis votre passion (et je vous ai fait supporter mon obsession) avec une bonne humeur inoubliable. Une pensée spéciale pour Marie, qui m'a fait découvrir qu'une cadre exceptionnelle, ça change TOUT, aussi.

A toute l'équipe médicale, paramédicale et secrétariale du service de Maladies Infectieuses du CHU de Montpellier : Pr REYNES, David MORQUIN, Alain MAKINSON, Corinne MERLE DE BOEVER, Nadine ATOUI, Anke BOURGEOIS, Vincent FEUCHERE, Anna MONTOYA, Sabine POTTIEZ : Merci infiniment pour m'avoir fait réaliser que définitivement, la Médecine Infectieuse c'est ma passion, mon inépuisable source de

découvertes et d'émerveillement, et pour m'avoir accompagné dans ma maturation avec bienveillance.

A Nathalie PANSU, Clotilde CHATRE et Flavien BOUCHET : Merci infiniment pour votre bonne humeur communicative, dans toutes les situations, et quels que soient les problèmes à écraser.

A toute l'équipe du laboratoire de Microbiologie du CHU de Nîmes : Pr LAVIGNE, Pr MARCHANDIN, Marie-Josée CARLES, Alix PANTEL, Robin THOMAS, Sylvie CHARACHON, Cécilia ENAULT, Nicole BOUZIGES, Alexandre CHLILEK, qui m'a accueilli et fait découvrir les coulisses du spectacle.

Au fabuleux Docteur JEAN : Littérature russe, Fashion Police, Vieilles pierres et Vin rouge : Un homme complet, un modèle.

## A mes amis

Aux Grenoblois, qui m'ont fait sortir de ma coquille : Annabelle et Flora, Quiterie et Antonin, Célia, Marthe, Oualid, Arnaud, Young-Wouk, Tiphaine, Sabrina, Sylvain, Mégane, Andy, Edgardo, Cécile... et toutes celles et tous ceux auxquels vont mes pensées mais que je ne peux pas tous citer sinon il faudrait plusieurs tomes.

A Marie-Charlotte, qui restera toujours une amie sincère.

A Isaline, Patrick, Caroline et Benjamin, des amis exceptionnels pour lesquels je déborderais toujours d'amour.

A Sarah et Mickaël, qui ont réussi l'incroyable exploit de me faire remonter la pente quand j'étais au plus bas, sans mode d'emploi et sans jamais se fatiguer.

A Patricia, passionnante, passionnée, grâce à toi le Brésil a l'air tout proche.

A Ioana, adorable, surprenante et rassurante.

A Céline et Betty, pour la meilleure coloc de tous les temps et pour m'avoir fait découvrir les merveilles de la Franche-Comté.

A Aurore, pour tous nos fous rires et pour l'amour des Cévennes que tu as su me transmettre.

A Viviane, une grand-mère exceptionnelle qui m'a logé, nourri, fait rire aux larmes et tomber amoureux des Pyrénées-Orientales...merci pour tout.

A Emilie, qui mérite d'avoir une vie aussi remplie que son cœur.

A Anne, avec laquelle j'ai découvert le monde merveilleux de l'internat et sans laquelle j'aurais coulé à pic.

A Myriam et Lucile, deux inventrices d'expressions géniales qui m'inspireront encore dans très longtemps.

A Roshanak, avec l'accent de paysan perse : چشمان زیبایی دارید :

A mes co-internes : Philine, Eglantine, Soumia, Aurore, Hatice, Guénaëlle, Aurélien, Martin, Sophie, Jan, Greta, Laura, Nicolas, Alexandre, Héloïse, Alexandra, Danitza, Weelma, Julia, Camille, Carole, Claire, Lucas, Anaïs, Solène, Julie, Astrid, Somar, Simon et Chloé, Mathias, Margot, Luke et tous ceux que j'oublie.

## **A ma famille**

A mes parents, que je ne remercierai jamais assez de tout ce qu'ils ont fait et continuent de faire pour moi : même si je suis loin, même si je ne dis pas grand-chose, je pense à vous tous les jours et je vous aime.

A ma petite sœur Hélène : La plus méritante de ces cinq pages c'est toi, parce que seule toi sais à quoi je ressemble quand je perds les pédales. Tu es ma confidente, mon exutoire, mon public, un repère qui me rappelle ce qui compte vraiment. Et pour ça, tu es la meilleure petite sœur que la Terre ait jamais portée

# Sommaire

<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b>	16
<b><u>I. Introduction</u></b>	17
<b>A. Généralités sur les infections de prothèses articulaires</b>	17
<b>B. Ecologie bactérienne des infections de prothèses articulaires</b>	19
<b>C. Démarche rationnelle guidant le choix de l'antibiothérapie probabiliste</b>	20
<b>D. Antibiotiques pouvant être utilisés dans le cadre des infections de prothèses articulaires</b>	23
a/ Vancomycine	23
b/ Daptomycine	25
c/ Linézolide	26
d/ Bêta-lactamines	27
e/ Rifampicine	29
f/ Aminoglycosides	30
g/ Triméthoprim-Sulfaméthoxazole	32
h/ Clindamycine	33
i/ Fluoroquinolones	34
j/ Doxycycline	35
k/ Acide fucidique	36
l/ Fosfomycine	37
m/ Phénicolés	39
<b>E. Epidémiologie des résistances acquises aux antibiotiques dans le cadre des infections de prothèses articulaires</b>	40
<b>F. Recommandations actuelles concernant l'antibiothérapie probabiliste pour les infections de prothèses articulaires</b>	41
<b>G. Intérêt de la ponction articulaire pré-opératoire</b>	43
<b>H. Objectifs de l'étude</b>	44
<b><u>II. Matériels et Méthodes</u></b>	45
<b>A. Population concernée</b>	45
<b>B. Origine et nature des données recueillies</b>	45
<b>C. Données techniques microbiologiques</b>	46
<b>D. Interprétation des données recueillies</b>	47
<b><u>III. Résultats</u></b>	49
<b>A. Données cliniques de la population incluse</b>	49
<b>B. Ecologie bactérienne</b>	52
<b>C. Profils de résistances aux antibiotiques</b>	54
<b>D. Stratégies d'antibiothérapie probabiliste utilisées au CH de Béziers</b>	56
<b>E. Conséquences d'une antibiothérapie probabiliste inactive sur les micro-organismes en cause</b>	58
<b>F. Efficacité comparée des différentes stratégies d'antibiothérapie probabiliste</b>	60
<b>G. Intérêt de la ponction articulaire pré-opératoire</b>	62
<b><u>IV. Discussion</u></b>	64
<b>A. Ecologie bactérienne des infections de prothèses de hanche et de genou au Centre Hospitalier de Béziers</b>	64
<b>B. Profils de résistances acquises aux antibiotiques</b>	65
<b>C. Facteurs cliniques prédictifs de la présence d'une bactérie multirésistante</b>	66
<b>D. Démarche d'antibiothérapie probabiliste adoptée au CH de Béziers</b>	66
<b>E. Efficacité comparée des différentes stratégies d'antibiothérapie probabiliste</b>	67
<b>F. Conséquences d'une antibiothérapie probabiliste inactive sur les micro-organismes en cause</b>	68
<b>G. Efficacité prédictive de la ponction articulaire pré-opératoire en termes d'écologie bactérienne</b>	69
<b><u>V. Conclusion</u></b>	71
<b><u>VI. Bibliographie</u></b>	72

## **Liste des abréviations**

**BGN** : Bacilles à Gram négatif

**BLSE** : Bêta-Lactamases à Spectre Etendu

**C3G**: Céphalosporines de Troisième Génération

**C3G-R**: Résistante aux Céphalosporines de Troisième Génération

**CH**: Centre Hospitalier

**CIAO**: Comité des Infections Ostéo-Articulaires

**CMI**: Concentration Minimale Inhibitrice

**ECDC**: European Centre for Disease prevention and Control

**HAS**: Haute Autorité de Santé

**Nb**: Nombre

**RCP**: Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

**SASM**: *Staphylococcus aureus* sensible à la Méricilline

**SARM**: *Staphylococcus aureus* résistant à la Méricilline

**SCN**: Staphylocoques à coagulase négative

**SPILF**: Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

**USA**: Etats-Unis d'Amérique

**VDL**: Vancomycine, Daptomycine ou Linézolide



## I. Introduction

### A. Généralités sur les infections de prothèses articulaires

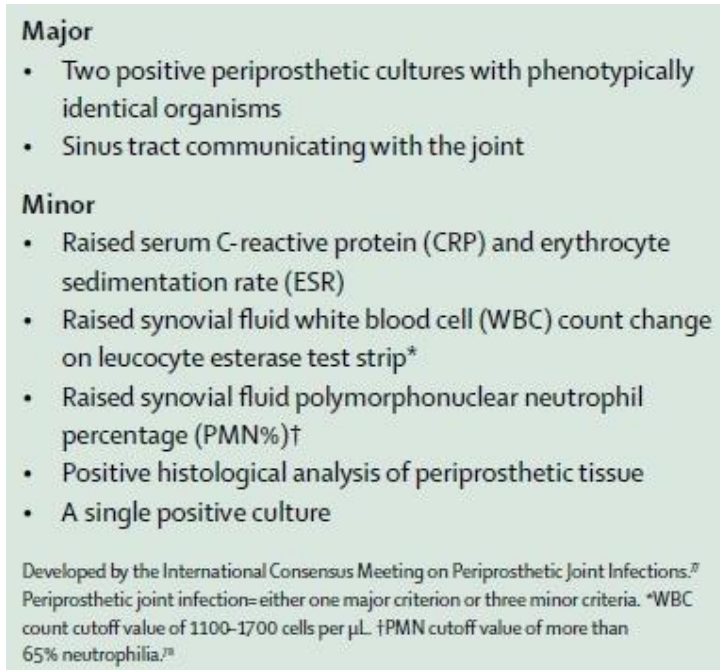
Originellement créées dans les années 1920 à partir de verre et d'ivoire, les prothèses articulaires ont bénéficié tout au long du XXe siècle de l'évolution des matériaux et des techniques chirurgicales pour s'imposer aujourd'hui comme une option thérapeutique de choix dans les pathologies dégénératives de la hanche et du genou. Leur durée de vie est supérieure à 10 ans chez 95% des patients (1) et le taux d'implantation est en augmentation exponentielle (1). D'après un rapport de la HAS (Haute Autorité de Santé) de 2014, on estime qu'environ 85 000 prothèses de genou et 135 000 prothèses de hanche sont posées par an en France (2).

Les complications infectieuses des arthroplasties de hanche et de genou sont rares : leur incidence est estimée à 1% à 10 ans pour les arthroplasties de hanche et 2% pour les arthroplasties de genou (3,4). Ce taux est augmenté respectivement à 3,2% et 5,6% en cas de reprise chirurgicale (5). Le rapport de la HAS de 2014 estime entre 2000 et 2500 le nombre annuel d'infections de prothèses de hanche et de genou en France (2).

On estime que plus de la moitié de ces infections surviennent dans les 3 mois après la pose (2), mais un quart d'entre elles se déclarent entre 2 et 10 ans après l'arthroplastie (3,4).

Ces infections, bien que rares, ont une importance particulière du fait de leurs répercussions septiques (6), fonctionnelles (7) et économiques (8).

La définition des infections de prothèse articulaire a fait l'objet de plusieurs tentatives d'harmonisation, la plus utilisée étant celle de 2013 (**Figure 1**) (9). Cette définition, bien qu'utile pour la standardisation des communications, peut être mise en défaut, notamment dans certaines infections à micro-organismes peu virulents comme *Cutibacterium* (*ex-Propionibacterium*) *acnes* (1).



**Figure 1. Critères de définition d'une infection de prothèse articulaire, d'après (9)**

La classification la plus utilisée est celle de Tsukayama (10), qui définit quatre mécanismes infectieux :

- l'infection post-opératoire précoce, se manifestant moins d'un mois après la pose.
- l'infection chronique, se manifestant plus d'un mois après la pose.
- l'infection aiguë hématogène, faisant suite à une bactériémie.
- l'infection méconnue, révélée par la positivité des prélèvements bactériologiques lors de la reprise d'une prothèse pour descellement.

Toutes les sociétés savantes s'accordent sur la nécessité d'une prise en charge urgente, associant une reprise chirurgicale et une antibiothérapie adaptée. Toutefois, la standardisation des pratiques est rendue difficile par l'hétérogénéité des présentations cliniques et microbiologiques : coexistence de différentes comorbidités parfois graves, tolérance du sepsis, mode d'acquisition et délai de prise en charge de l'infection, destruction osseuse, type et sensibilité des micro-organismes en cause varient pour chaque patient.

Si chaque étape du traitement est potentiellement sujette à adaptations et variations locales, on peut schématiser la prise en charge en trois étapes :

- Une reprise chirurgicale comportant au moins un lavage abondant, une synovectomie élargie et un changement des pièces mobiles. Elle permet dans le même temps des

prélèvements bactériologiques multiples en conditions aseptiques. Un changement complet de la prothèse est réalisé dans le même temps opératoire, sauf en cas d'infection post-opératoire traitée précocement (dans ce cas un lavage peut être suffisant), ou en cas de risque particulièrement important de réinfection du fait du terrain - dans ce cas un changement de prothèse en deux temps avec mise en place d'une entretoise (*spacer*) temporaire peut être indiqué.

- Une antibiothérapie probabiliste, débutée en per-opératoire, à visée curative.
- Une antibiothérapie adaptée aux micro-organismes identifiés après mise en culture des échantillons per-opératoires et réalisation des antibiogrammes. Elle est poursuivie pour une durée minimale de six semaines dans la majorité des cas de remplacement articulaire en un temps.

Même si chaque étape peut être sujette à adaptations locales, le respect de ce schéma général est primordial : une étude récente a démontré que le non-respect des recommandations américaines de l'IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) avait un impact défavorable sur le pronostic de l'infection (11).

## **B. Ecologie bactérienne des infections de prothèses articulaires**

L'écologie bactérienne des infections de prothèse de hanche et de genou a été étudiée par plusieurs auteurs, dont les résultats ont été résumés dans le **Tableau 1**. Chaque étude aboutit à des résultats originaux en fonction du pays, de la population incluse, de la période étudiée (12) ou des critères de prise en compte des micro-organismes correspondant potentiellement à des contaminants tels que les Staphylocoques à coagulase négative (SCN). Le mécanisme infectieux considéré selon la classification de Tsukayama a également un impact sur l'écologie bactérienne : les infections à bacilles à Gram négatif (BGN) sont plus fréquentes dans les infections péri-opératoires et les infections hématogènes sont dans la plupart des cas causées par des Cocci à Gram Positif (10,13). Il est donc particulièrement difficile de comparer ces études et leurs résultats hétérogènes sont toujours à analyser avec prudence.

En 2014, la HAS a toutefois synthétisé ces résultats en un tableau unique présentant l'écologie globale des infections de prothèses articulaires (**Tableau 2**) (2).

**Tableau 1. Résultats des études publiées entre 2006 et 2017 concernant l'écologie bactérienne des infections de prothèses articulaires**

Référence	Année de publication	Auteur principal	Pays	Nb de patients	Infection périopératoire dans les 3 mois après la pose (%)	Staphylocoques (%)			Streptocoques (%)	Entérocoques (%)	BGN (%)		Anaérobies (%)	Levures (%)	Plurimicrobiennes (%)	Cultures négatives (%)
						SCN	<i>Staph aureus</i>	SARM			Tous BGN	<i>Pseudomonas</i>				
(14)	2006	Fulkerson	USA	146	17	31	35		11	7	5	3			9	
(15)	2006	Rafiq	Royaume-Uni	255		67	13		9		6				14	24
(16)	2006	Phillips	Royaume-Uni	75	29	36	25	4	7	9	15	4	0	0	31	
(17)	2007	Moran	Royaume-Uni	112	69	47	52	8			8		7	0	37	6
(18)	2008	Carrega	Italie	141	20	36	36	17	5	5	16				16	
(19)	2008	Pulido	USA	63	31	21	38	19	13	0	11	2	0	0	6	9
(20)	2008	Sharma	Australie	147							24					
(21)	2009	Stefansdottir	Suède	263	29	27	31	1	8	8	6	2	3	0,2	6	4
(22)	2010	Nickinson	Royaume-Uni	121		49	13			6	7					
(23)	2010	Cobo	Espagne	139	57	24	40	12	4	12	32	12	8	0	32	5
(24)	2013	Tsai	Taiwan	144	19	17	30			10	22			0,7		19
(25)	2013	Kuiper	Pays-Bas	91	74	14	55	2	12	5	9				5	0
(12)	2013	Bjerke-Kroll	USA	785		28	23	4	11	5	7	2	0,3	0,6	12	21
(26)	2014	Achermann	Suisse	69	100	38	25	1,4	6	1,4	12	1,4	3	1,4	4	3
(27)	2014	Bemer	France	215	19	23	33		10	2	8	2	7		15	11
(28)	2014	Aggarwal	Allemagne	898		39	13	1,7	7	7			9	0,3	3	16
(28)	2014	Aggarwal	USA	772		20	31	15	6	4			0,9	2,3	7	16
(29)	2014	Yang	Chine	65	8	45	23									18
(30)	2014	Holleyman	Royaume-Uni	331					6	3	4	2	0,4	0,7	17	
(31)	2015	Langvatn	Norvège	278		41	19		11	9	6				10	39
(32)	2015	Malhas	Royaume-Uni	72	5	35	36	6			13				18	
(33)	2016	Ravi	Nouvelle-Zélande	30		35	25	2								
(34)	2016	Dapunt	Allemagne	159		29	24		9	11						
(35)	2016	Gundtoft	Danemark	271		26	31	0,4	8	9	11					
(36)	2018	Larsen	Danemark	39		18	18		10	8	8	3	0	0	28	

Micro-organismes	Pourcentage en fonction des études
<b>Staphylococcus</b>	75 % - 88 %
<i>S. aureus</i>	42 % - 55 %
<i>S. aureus</i> MS	27 % - 37,7 %
<i>S. aureus</i> MR	8 % - 26 %
<i>S. coagulase négative</i>	21 % - 48 %
Bacilles à Gram négatif	14 % - 39 %
Entérobactéries	7 % - 32 %
<i>Acinetobacter</i> spp.	0,5 % - 3,9 %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,3 % - 12 %
<i>Streptococcus</i>	19,5 %
<i>Streptococcus</i> spp.	3 % - 6,5 %
<i>Enterococcus</i> spp.	12 % - 16 %
<i>Corynebacterium</i> spp.	2 % - 19,5 %
Anaérobies	8 %
Infections polymicrobiennes	32 % - 46 %
Mycobactéries	Exceptionnellement décrits
Levures	
Groupe HACEK ( <i>Haemophilus</i> , <i>Kingella</i> , <i>Aggregatibacter</i> , <i>Capnocytophaga</i> , <i>Eikenella</i> )	

**Tableau 2. Ecologie bactérienne des infections de prothèses articulaires**

### C. Démarche rationnelle guidant le choix de l'antibiothérapie probabiliste

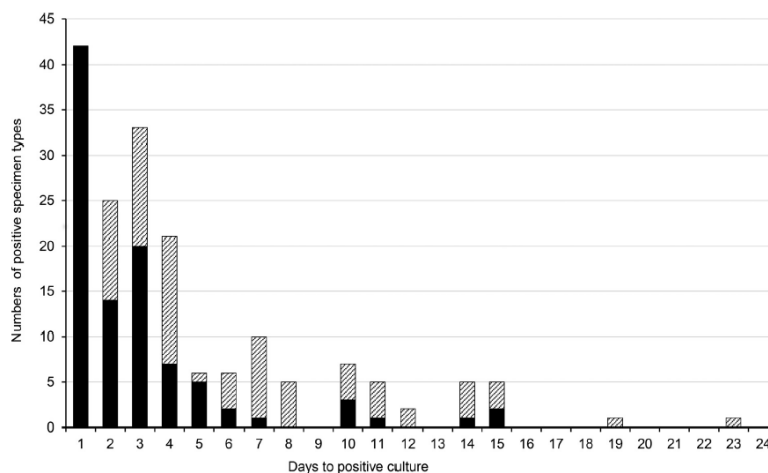
Le choix de l'antibiothérapie probabiliste per-opératoire est une étape cruciale de la stratégie, car un choix inadapté peut favoriser la diffusion loco-régionale ou générale per-opératoire du micro-organisme, ainsi qu'une réinfection du matériel laissé en place. Ce choix est devenu d'autant plus crucial avec le développement de la stratégie de révision de prothèse en un temps comme traitement privilégié. Une étude australienne de 2012 réalisée sur 147 patients atteints d'une infection post-opératoire précoce avait estimé qu'une antibiothérapie probabiliste inadaptée multipliait par 5 le risque d'échec thérapeutique (37).

L'antibiothérapie probabiliste est par définition un pari de courte durée, destiné à être modifié en fonction des résultats des cultures bactériennes. En 2006, Fulkerson *et al.* avaient établi un délai de positivité des cultures de 3+/-1,4 jours, ce délai étant significativement plus court dans les infections post-opératoires (2,4 jours) et dans les infections hématogènes (2,2 jours) que dans les infections chroniques (2,9 jours) (14). En 2008, Sharma *et al.* avaient confirmé ces délais en montrant que 88% des bactéries à Gram négatif étaient détectées à la 48<sup>ème</sup> heure et que 94% des bactéries à Gram positif étaient détectées à la 96<sup>ème</sup> heure (20). En 2018, Larsen *et al.* avaient à nouveau confirmé que plus de 80% des espèces bactériennes étaient détectées au 8<sup>ème</sup> jour, tout en rappelant que de nouvelles identifications sont possibles jusqu'au 14<sup>ème</sup> jour, comme montré dans la **Figure 2** (36).

Selon la plupart des recommandations en cours, cette antibiothérapie doit idéalement être intraveineuse, bactéricide, à large spectre et avoir une bonne diffusion dans le tissu osseux et les biomatériaux(2). Dans le cadre particulier des infections ostéo-articulaires, certains micro-organismes tels que les Staphylocoques sécrètent un biofilm qui empêche l'efficacité de

certaines antibiotiques, en limitant leur diffusion et en ralentissant le métabolisme bactérien (38). La diffusion dans ce biofilm est donc une donnée importante à prendre en compte dans le choix de l'antibiothérapie. Son spectre doit couvrir au minimum le *Staphylococcus aureus* sensible à la Méricilline (SASM) et les entérobactéries communautaires (2). Elle est adaptée à l'écologie locale, notamment concernant les résistances bactériennes acquises (2).

Bien que ces exigences fassent l'objet d'un large consensus, les données de littérature sont particulièrement rares. Ainsi, il n'existe pas de données de la littérature permettant clairement d'affirmer que l'antibiothérapie probabiliste doit impérativement être intraveineuse, bactéricide ou avoir une diffusion élevée dans le tissu osseux. Une correspondance de 2015 avait permis de mettre en doute la nécessité de caractère bactéricide de l'antibiothérapie dans les infections ostéoarticulaires. Toutefois, elle ne distinguait pas de manière formelle les patients traités intégralement par une antibiothérapie bactéricide et les patients traités initialement par un régime bactéricide, avec adaptation secondaire à un régime bactériostatique après documentation bactériologique (39). Par ailleurs, nous pouvons constater qu'aucun régime d'antibiothérapie probabiliste ne permet actuellement de réunir tous ces critères en pratique clinique quotidienne, ce qui permet d'expliquer la grande variabilité des pratiques.



**Figure 2. Délai de positivité du premier micro-organisme (en noir) et des micro-organismes d'apparition secondaire (en grisé), d'après (34)**

## **D. Antibiotiques pouvant être utilisés dans le cadre des infections de prothèses articulaires**

### a/ Vancomycine

La Vancomycine, privilégiée par toutes les sociétés savantes, est une molécule connue depuis les années 1950, et dont l'utilisation a considérablement augmenté dans les années 1980 (40). Elle présente l'avantage d'être active sur un large spectre de bactéries à Gram positif, y compris le *Staphylococcus aureus* résistant à la Méricilline (SARM) et la plupart des Entérocoques.

Une étude récente a démontré une activité synergique entre la Vancomycine et les bêta-lactamines. La double antibiothérapie permet ainsi *in vitro* de multiplier l'efficacité bactéricide des bêta-lactamines par un facteur 4 à 16 sur le SARM. Elle permet également de restaurer une activité bactéricide de la Vancomycine sur les souches de sensibilité diminuée à la Vancomycine (41). Il est à noter que l'association aux bêta-lactamines est la seule qui permette une restauration de l'activité de la Vancomycine sur les souches résistantes, l'association aux autres antibiotiques étant sans efficacité (42).

La diffusion intra-tissulaire de la Vancomycine est limitée du fait de la taille importante de la molécule. Même si les études de pénétration osseuse des antibiotiques sont anciennes et leur méthodologie est sujette à controverses, il est estimé que la concentration intra-osseuse de la Vancomycine ne représente que 15 à 30% de la concentration sanguine (43,44). Cette diffusion est toutefois augmentée dans le tissu osseux inflammatoire (44).

Malgré ces difficultés de pénétration tissulaire, l'activité de la Vancomycine est bonne dans le biofilm. Alonso *et al.* ont récemment démontré *in vitro* que, dans un biofilm, l'activité métabolique de *Staphylococcus aureus* était réduite de 79,3% après introduction de Vancomycine (45). Par ailleurs, Dall *et al.* ont récemment démontré que la Vancomycine, lorsqu'elle était utilisée en association avec la Gentamicine ou la Daptomycine, avait une action synergique en augmentant la capacité bactéricide du second antibiotique dans le biofilm (46), même si cette action synergique est inconstamment mise en évidence (47). Toutefois, cette activité n'est préservée que sur les souches faiblement productrices de biofilm, les souches de Staphylocoques qui en produisent une grande quantité étant protégées de l'activité de la Vancomycine (48).

Un des inconvénients majeurs de l'utilisation de la Vancomycine réside dans son caractère lentement bactéricide à concentrations usuelles, avec une efficacité d'autant plus faible que l'*inoculum* est important (47). Ces considérations ne sont pas purement théoriques : dès les années 1980, il avait été remarqué dans le traitement des endocardites que le temps de négatation des hémocultures était multiplié par 3 sous Vancomycine par-rapport à un traitement par bêta-lactamines (49). Une étude espagnole de 1999 sur les pneumopathies à SARM acquises sous ventilation mécanique en Réanimation avait démontré que le taux de mortalité des patients traités par bêta-lactamines était nul, alors qu'il était de 46% chez les patients traités par Vancomycine (50). Une étude française de 2013 avait à son tour démontré que, dans le traitement des infections pulmonaires à SARM, la Vancomycine avait une efficacité inférieure à celle du Linézolide, qui est pourtant bactériostatique (51).

Le mode d'administration de la Vancomycine se doit d'être scrupuleusement encadré du fait du risque d'effets secondaires à type de veinotoxicité, de néphrotoxicité ou de réaction cutanée, et une surveillance régulière des taux plasmatiques est nécessaire (52). Cette difficulté d'administration est source de prolongation du temps d'hospitalisation, d'un surcroît de travail infirmier et d'une augmentation du coût du séjour (53,54). Par ailleurs, les contraintes liées au mode d'administration sont une source importante de sous- ou de sur-dosage médicamenteux (55).

Les résistances acquises ont été décrites dès 1988, initialement pour les Entérocoques puis rapidement pour les Staphylocoques (56). Bien qu'elles soient encore rarement décrites (57), ces résistances acquises sont en augmentation exponentielle (58,59) et leur mise en évidence peut être techniquement difficile, surtout dans les cas d'hétéro-résistance (56).

Malgré son indéniable utilité dans le traitement des bactéries multirésistantes, les contraintes liées à l'administration de la Vancomycine et son efficacité bactéricide inférieure à celle des autres antibiotiques peuvent donc faire discuter son utilisation systématique dans le cadre d'une antibiothérapie probabiliste, d'autant plus dans le traitement d'infections ostéoarticulaires où sa diffusion osseuse est limitée.



## b/ Daptomycine

Découverte au début des années 1980, la Daptomycine avait été abandonnée dans les années 1990 du fait de sa toxicité musculaire, avant d'être redécouverte au début des années 2000 (60).

Même si son mode d'action n'est pas encore complètement élucidé, son spectre d'action est globalement superposable à celui de la Vancomycine, avec toutefois une activité bactéricide bien plus importante, y compris sur les bactéries en phase quiescente. Cette activité bactéricide est conservée y compris lorsque l'*inoculum* bactérien est important (47).

Son administration est également plus simple que celle de la Vancomycine, en une injection intraveineuse quotidienne. Toutefois, les multiples incompatibilités physicochimiques de la molécule nécessitent une attention particulière quant au risque de précipitation ou de dégradation accélérée (61).

Même si les paramètres pharmacocinétiques sont encore largement méconnus (62), sa diffusion semble correcte dans le tissu osseux inflammatoire (63), dans le liquide synovial (64) et dans le biofilm (46). Plusieurs études cliniques ont déjà permis de confirmer l'efficacité et la bonne tolérance de la Daptomycine dans les infections de prothèses articulaires à SARM (65,66).

Un des inconvénients les plus marqués de l'utilisation de la Daptomycine est son prix, qui atteint 15 à 20 fois celui de la Vancomycine, en fonction des tarifs pratiqués. Cette estimation est à relativiser du fait des économies réalisées en termes de temps infirmier, de surveillance biologique et d'hospitalisation. Dans une étude de 2009 portant sur le cas particulier de l'endocardite infectieuse, la Daptomycine était à elle seule cinq fois plus chère que l'association Vancomycine-Gentamicine. Une fois pris en compte le temps infirmier, la surveillance biologique et la gestion des effets secondaires, elle restait trois fois plus chère et ce n'est qu'après avoir pris en compte les durées d'hospitalisation que le coût de la Daptomycine devenait inférieur à celui de la thérapeutique de référence (67).

Les effets secondaires de la Daptomycine sont dominés par la toxicité musculaire, d'autant plus importante qu'elle est associée à un traitement par statines (68) et à un traitement prolongé (66).

Les résistances acquises à la Daptomycine sont rares, elles ont été décrites pour les Staphylocoques, les Entérocoques et toute une variété de bactéries à Gram positif, en faisant intervenir pour chaque bactérie des mécanismes complexes et originaux (60). Une étude récente *in vitro* a montré que ces mécanismes coûteux en énergie permettaient en parallèle d'augmenter la sensibilité aux autres antibiotiques, en particulier aux bêta-lactamines, par un phénomène appelé « effet de bascule » (69).

### c/ Linézolide

Développé au début des années 2000, le Linézolide est lui aussi actif sur une large variété de bactéries à Gram positif, comprenant entre autres les Staphylocoques, Streptocoques et Entérocoques. Son excellente biodisponibilité permet une administration par voie orale, son absorption rapide permet d'obtenir un pic sérique dans les 2 heures après ingestion, et son prix reste relativement comparable à celui de la Vancomycine.

La diffusion intra-osseuse est excellente (70), son activité dans le biofilm est conservée même si les données concernant son efficacité *in vitro* sont contradictoires (46). Cette activité antimicrobienne n'est pas affectée par un *inoculum* élevé (47).

L'efficacité et la sécurité d'utilisation du Linézolide dans les infections ostéoarticulaires et les infections de prothèses articulaires ont déjà été largement démontrées (71–74), ce qui en fait un antibiotique de choix dans les infections à bactéries multirésistantes.

Le premier désavantage du Linézolide est son caractère bactériostatique sur la plupart des bactéries, limitant considérablement les possibilités d'utilisation, en particulier en cas de bactériémie ou de sepsis sévère (75).

La seconde limitation à l'utilisation du Linézolide est la survenue d'effets secondaires potentiellement graves, le plus connu étant l'apparition de cytopénies. Dans une étude française, après 4 semaines de traitement, 44% des patients traités avaient développé une anémie et 44% une thrombopénie. L'incidence des cytopénies augmente avec l'âge et la durée de traitement, et les auteurs avaient noté une nette diminution de la survenue des cytopénies en cas de co-administration de Rifampicine (76). L'hypothèse avancée pour expliquer cet effet était une diminution des taux intra-médullaires de Linézolide par interaction médicamenteuse, estimée à 35% d'après des études antérieures (77,78), sans diminution

notable de l'efficacité clinique antibactérienne (79). Les autres effets secondaires bien connus sont l'apparition rare de neuropathies irréversibles après plusieurs mois de traitement et l'acidose lactique, potentiellement fatale, dont le délai médian de survenue est d'environ 6 semaines (80). Quelques jours après initiation du traitement, la possibilité de survenue d'un syndrome sérotoninergique a rarement été décrite, essentiellement en cas de co-administration de médicaments inhibiteurs de la recapture de la Monoamine-Oxydase (81).

Bien que rares, les résistances acquises au Linézolide sont en cours d'émergence (57), essentiellement décrites pour les Staphylocoques après traitement prolongé d'une infection de matériel étranger (82,83).

#### d/ Bêta-lactamines

Classe ancienne, bien connue, bien tolérée et au coût en général modeste, les bêta-lactamines ont une place privilégiée dans toutes les recommandations.

Elles ont une activité bactéricide rapide, mais cette activité décroît en cas d'*inoculum* bactérien élevé (47).

Leur capacité de diffusion intra-osseuse est globalement faible (43) : la concentration intra-osseuse est estimée autour de 10% de la concentration sérique pour l'Oxacilline (84), 20% pour l'Amoxicilline (84), l'association Amoxicilline-Acide Clavulanique (85) et l'association Pipéracilline-Tazobactam (84). La diffusion de la Ceftriaxone est estimée à moins de 10% de la concentration sérique dans l'os sain, cette diffusion augmentant toutefois à près de 25% dans le tissu osseux inflammatoire plus vascularisé (86). La bêta-lactamine qui diffuse le mieux dans le tissu osseux semble être la Ceftazidime, dont les concentrations intra-osseuses représentent environ 50% des concentrations sériques (84).

Le spectre d'activité des Pénicillines A et M permet en théorie de couvrir les Staphylocoques, Streptocoques, Entérocoques et certains BGN. Toutefois, les résistances acquises limitent sérieusement leur utilisation en pratique probabiliste. Elles sont dans la plupart des cas liées à une modification des protéines liant les pénicillines, dans la paroi bactérienne (87).

D'après l'ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) en 2013, 17% des souches de *S. aureus* isolées en France étaient des SARM (88). A titre de comparaison, les

chiffres publiés par *EpiCentro*, organisme de surveillance sanitaire public italien, font état d'une prévalence de 30% de SARM en Novembre 2017 (89). La situation est comparable en Allemagne, où une étude récente évaluant la flore cutanée des patients en attente d'arthroplastie estime la prévalence des SARM à 34% (57). Ces chiffres issus de milieux hospitaliers sont toutefois à considérer avec prudence quant à une extrapolation sur la population générale : une étude catalane de 2017 sur 765 souches issues d'échantillons nasaux prélevés dans la population générale recensait un taux de résistance à la Méricilline de 1,3% chez *S. aureus* (90). Par ailleurs, après un pic de prévalence pendant les années 2000, la prévalence de SARM est en diminution, en partie grâce au renforcement des mesures d'hygiène hospitalière et à la diminution de la consommation d'antibiotiques (87).

La résistance aux bêta-lactamines est encore plus fréquente chez les SCN. Une étude écossaise de 2015, menée sur les liquides articulaires après retrait de prothèse articulaire infectée, montrait que la résistance à l'Oxacilline concernait 19% des *S. aureus* et 72% des SCN (32). Ces chiffres ont par la suite été confirmés par une étude danoise de 2016 (35) et dépassés par une étude néo-zélandaise qui recensait 90% de souches résistantes à la Céfazoline parmi les SCN (33).

Les Uréidopénicillines et Céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération (C3G) ont une activité plus centrée sur les BGN. Les inquiétudes les plus importantes concernent là encore les résistances acquises, qui sont en augmentation franche depuis le début des années 2000. Elles sont dans la plupart des cas liées à l'acquisition de plasmides codant pour la production de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE), ou à la production dérégulée d'une céphalosporinase chromosomique naturellement présente chez certaines entérobactéries (91). Ainsi, selon l'ECDC, en 2013 9,5% des souches françaises d'*Escherichia coli* étaient productrices de BLSE, et ce chiffre atteignait 28% chez les *Klebsiella* spp., contre respectivement 2% et 10% en 2005 (88). Cette situation est encore plus préoccupante en Italie, où en 2017 30% des souches d'*E. coli* étaient productrices de BLSE (89), et au Mexique, où une étude de 2014 concernant les infections de site opératoire sur des patients atteints de cancer montrait que 72,5% des souches d'*E. coli* étaient productrices de BLSE (92).

Les Carbapénèmes ont eux aussi une diffusion médiocre dans l'articulation et l'os, estimée à 15% des concentrations sériques pour l'Ertapénème (84). Les résistances peuvent résulter de l'acquisition de gènes codant pour la production de carbapénémases, ou d'une imperméabilité membranaire (91). Elles sont rares, estimées en 2016 à moins de 1% des souches françaises de

*Klebsiella pneumoniae* (93). Cependant, en Italie, *EpiCentro* faisait état en 2017 d'un taux de résistance de 34% parmi *K. pneumoniae*, et cette tendance est en augmentation constante du fait de la diffusion des souches productrices de carbapénémases (89).

#### e/ Rifampicine

Découverte en 1959 et largement utilisée depuis les années 1970, la Rifampicine a très tôt été utilisée hors du contexte des infections tuberculeuses, pour son activité contre une large variété de bactéries à Gram positif (94).

Les avantages de l'utilisation de la Rifampicine dans les infections de prothèses articulaires sont en effet majeurs : excellente biodisponibilité permettant une administration par voie orale, activité bactéricide rapide (95), bonne diffusion intra-osseuse (84,96) et activité conservée dans le biofilm (48).

La première limite à l'utilisation de la Rifampicine réside dans les interactions médicamenteuses qu'elle génère, en particulier *via* les voies de métabolisation hépatique. Ces interactions sont par ailleurs mal appréhendées : les rares études *in vitro* souffrent de problèmes méthodologiques et aboutissent à des résultats souvent contradictoires, et les études *in vivo* sont quasi-inexistantes. Ainsi, la co-administration de Rifampicine et de Vancomycine peut être, selon les études *in vitro*, synergique (97), antagoniste (98), ou indifférente (95). De même, les études *in vivo* montrent une activité synergique (99) ou antagoniste (100) dans le cadre des endocardites infectieuses... et indifférente dans celui des infections osseuses (95). Cette variabilité des résultats en fonction des études est retrouvée dans le cadre des interactions avec les bêta-lactamines (94), ce qui conduit certains experts à déconseiller cette association en pratique clinique (101). Toutefois, si la plupart des études *in vitro* s'accordent sur l'existence d'une activité inhibitrice de la Rifampicine sur les Fluoroquinolones (46,102–104), l'efficacité de leur association en pratique clinique a largement été démontrée (94).

Les interactions médicamenteuses de la Rifampicine ne se limitent pas aux autres antibiotiques mais touchent aussi une grande variété de médicaments via les voies de métabolisation hépatique par le Cytochrome P3A4. Ces interactions peuvent limiter

l'utilisation de la Rifampicine chez les patients considérés, souvent âgés et souffrant de comorbidités.

Les effets secondaires directs de la Rifampicine sont essentiellement liés à son hépatotoxicité, en particulier lorsqu'elle est associée à d'autres médicaments hépatotoxiques ou à des hépatopathies chroniques (94).

Les résistances acquises à la Rifampicine sont rares, mais en augmentation constante. Elles sont le plus souvent le fait de souches de Staphylocoques déjà multirésistantes. Cette résistance peut être la conséquence d'une mutation mono-nucléotidique, ce qui favorise sa rapidité d'apparition (105). Les études *in vitro* ont pu démontrer que des souches de Staphylocoques initialement sensibles, exposées à des concentrations représentant 64 fois la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) de Rifampicine développaient en moins de 24 heures des résistances acquises élevées (106). La pratique clinique a confirmé cette possibilité d'apparition de souches résistantes à la Rifampicine en cours de traitement d'une infection par *S. aureus*, en monothérapie comme en association avec la Vancomycine (107,108). Pour cette raison, il est communément acquis que la Rifampicine doit toujours être utilisée après diminution mécanique de l'*inoculum* bactérien, et en association avec un autre antibiotique rapidement bactéricide.

La résistance à la Rifampicine parmi les SARM est estimée à 5,7% en moyenne en Europe mais elle atteint 16,4% en Italie. Une étude italienne de 2017 estimait en outre que 40% des souches résistantes à la Rifampicine avaient une sensibilité diminuée à la Vancomycine, et que 22% d'entre elles étaient résistantes à la Daptomycine (109). Une étude de 2017 montrait que 2% des Staphylocoques cutanés de la population allemande étaient résistants à la Rifampicine (57).

#### f/ Aminoglycosides

Connus et utilisés depuis les années 1940, les Aminoglycosides sont caractérisés par leur capacité de bactéricidie rapide concentration-dépendante (47).

Cette activité bactéricide est conservée dans le biofilm (46) et la diffusion dans le tissu osseux est considérée comme moyenne (43).

La première limite à l'utilisation des Aminoglycosides est liée aux effets secondaires. La néphrotoxicité est au premier plan, atteignant 5 à 15% des patients traités en fonction des études (110). Elle est favorisée par l'âge, l'hypotension artérielle et la co-administration d'autres médicaments néphrotoxiques. Elle est directement liée à la durée du traitement par Aminoglycosides, et la baisse du Débit de Filtration Glomérulaire est estimée en moyenne à 5% du taux initial après une semaine de traitement (111). L'ototoxicité, quant à elle, survient chez 3 à 14% des patients, mais son incidence augmente largement lorsque les atteintes infracliniques sont systématiquement recherchées par audiométrie. Elle est elle aussi directement liée à la durée de traitement, et le délai de survenue moyen des symptômes est de 9 jours (112).

La seconde limite est liée aux résistances acquises, dont le mécanisme diffère en fonction des organismes considérés.

Les résistances acquises aux Aminoglycosides sont, dans la plupart des cas, consécutives à l'acquisition de plasmides codant pour la synthèse d'enzymes de dégradation de l'antibiotique. Ces enzymes sont largement répandues parmi les BGN (91). Chez les bactéries à Gram positif, elles ont initialement été décrites parmi les Entérocoques puis rapidement parmi les Staphylocoques (113). Le phénomène est renforcé par la présence simultanée de plusieurs plasmides chez plus de 70% des souches présentant un haut niveau de résistance (114). L'hypothèse privilégiée pour expliquer l'émergence de souches résistantes en cours de traitement est la sélection d'une sous-colonie résistante, présente antérieurement à l'antibiothérapie (106). Cette sélection est extrêmement rapide, puisque les études *in vitro* ont pu démontrer que des souches de Staphylocoques initialement sensibles, exposées à des concentrations représentant 64 fois la CMI de Gentamicine, développaient en moins de 24 heures des résistances acquises élevées (106).

Dans une étude allemande réalisée en 2017 avec des patients en attente d'arthroplastie, 15% des Staphylocoques de la flore cutanée étaient résistants à la Gentamicine (57). Une étude écossaise de 2015 sur les Staphylocoques isolés des liquides péri-prothétiques après retrait de prothèse articulaire infectée montrait une nette hétérogénéité de la résistance en fonction des espèces : elle concernait 12% des *S. aureus* et 40% des SCN (32). Cette prévalence atteint même 50% lorsque le ciment de l'arthroplastie initiale était imprégné de Gentamicine (115). Une étude turque de 2017 sur les souches de *S. aureus* isolées de bactériémies estimait, quant à elle, la résistance à 39,8% des souches (116).

L'acquisition de résistances à la Gentamicine en cours de traitement a été décrite chez *Pseudomonas aeruginosa* et d'autres BGN, où elle correspond plus à un mécanisme d'adaptation transitoire à la présence de l'antibiotique qu'à une réelle résistance. En effet, après mise en contact brève et unique (une à deux heures) avec la Gentamicine, les souches survivantes développent dès la deuxième heure une imperméabilité membranaire, qui est d'autant plus marquée que la concentration initiale de l'antibiotique était élevée. Cette imperméabilité peut atteindre 128 fois la CMI initiale en 6 à 16 heures, puis décroît spontanément pour quasiment disparaître à la 36<sup>ème</sup> heure sans antibiotique (117). Ainsi, dès l'administration de la seconde dose d'Aminosides à la 24<sup>ème</sup> heure, l'efficacité antibiotique est nettement amoindrie, atteignant moins de 75% des bactéries, et la reprise de la croissance bactérienne est quasi-immédiate (118). Cette considération explique l'utilisation des Aminosides uniquement en cure courte en début de traitement du sepsis, et l'absolue nécessité de co-administration d'autres antibiotiques actifs sur les bactéries à éradiquer.

#### g/ Triméthoprime-Sulfaméthoxazole

Utilisée depuis le début des années 1970, l'association entre le Sulfaméthoxazole et un agent potentialisateur, le Triméthoprime, présente plusieurs avantages majeurs. Cette association est rapidement et complètement absorbée, permettant une administration par voie orale sans perte d'efficacité. Elle est rapidement bactéricide sur une large gamme de bactéries à Gram positif ou négatif, à l'exception notable des Entérocoques. Si la diffusion dans le tissu osseux est bonne (43), la diffusion dans le biofilm est discutée (119). L'activité est diminuée en cas d'*inoculum* bactérien élevé (120).

La première limitation à l'utilisation du Triméthoprime-Sulfaméthoxazole concerne les effets secondaires, dominés par les réactions d'hypersensibilité (estimées à 3% des patients) et les troubles digestifs. La liste de ces effets indésirables comporte également des troubles neurologiques, des cytopénies et une néphrotoxicité. Certains de ces effets secondaires peuvent être graves. Par ailleurs, le Triméthoprime-Sulfaméthoxazole est responsable de nombreuses interactions médicamenteuses, en particulier avec les médicaments anti-hypertenseurs, anti-diabétiques, hypolipémiants ou anti-coagulants (121).

Les résistances acquises sont également problématiques. Elles sont dans la plupart des cas liées à une modification de la cible de l'antibiotique (122). Les études les plus complètes



concernent l'écologie des infections urinaires et dans ce contexte, la résistance acquise des BGN a été estimée à 16% chez les adultes allemands (123) ou américains (124), 30% chez les enfants turcs (125), et 60% chez les enfants européens dans une méta-analyse de 2017 (126). Les études concernant les résistances acquises chez les Cocci à Gram positif sont plus rares mais la résistance des Streptocoques du groupe A était inférieure à 1% dans deux études australienne et allemande en 2015, alors que les études indiennes mettent en évidence des taux de résistance bien plus élevés pouvant aller jusqu'à 78% des souches (127). La résistance acquise parmi les Staphylocoques est elle aussi peu documentée, une étude australienne de 2017 sur les infections cutanées pédiatriques estimait la résistance à moins de 1% des souches de *S. aureus* testées (128).

#### h/ Clindamycine

Les caractéristiques pharmacocinétiques de la Clindamycine sont particulièrement intéressantes dans le cadre des infections ostéo-articulaires. Son spectre d'action couvre la plupart des bactéries à Gram positif et des anaérobies, mais la plupart des entérobactéries présentent une résistance naturelle. Parfaitement absorbée et administrable par voie orale sans perte d'efficacité (129), sa diffusion dans le tissu osseux est remarquable (130) même si son efficacité dans le biofilm est discutée (46).

La première limite à son utilisation est son caractère bactériostatique, avec une efficacité faible y compris sur les souches habituellement sensibles (131).

Les effets secondaires directement attribuables à la Clindamycine et de survenue précoce sont dominés par les réactions cutanées, allergiques et les diarrhées, qui surviennent chez approximativement 20% des patients. Plus préoccupante en revanche est l'association forte entre l'utilisation de la Clindamycine et le risque de survenue d'une colite à *Clostridium difficile*. Certaines publications vont jusqu'à affirmer que cette complication toucherait 10% des utilisations de Clindamycine, avec une augmentation franche à la fois du nombre de cas recensés et de leur gravité depuis le début des années 2000 (132).

La Clindamycine est loin d'être épargnée par la problématique des résistances acquises. Leur apparition peut être illustrée chez les Cocci à Gram positif par le phénotype « MLS<sub>B</sub> inductible », qui traduit l'acquisition d'un plasmide portant le gène *ermA* ou *ermC*. Ce gène induit une modification de la structure ribosomale et donc une disparition de la cible des

Macrolides. La résistance de ces souches à l'Erythromycine est détectée par les techniques usuelles, mais la résistance à la Clindamycine n'est parfois démasquée qu'après l'introduction de l'antibiotique, qui provoque une sélection rapide des mutants résistants (133). Ainsi, une étude japonaise sur 2341 souches de *S. aureus* résistantes à l'Erythromycine et sensibles à la Clindamycine estimait que 91% de ces souches développaient une résistance inductible à la Clindamycine après initiation du traitement (134).

Une étude américaine de 2005 recensait 91% de résistance à l'Erythromycine chez les SARM (135). Une étude japonaise de 2015 recensait un taux de résistance naturelle ou inductible de 26,7% chez les SASM et 73,8% chez les SARM (134). Une étude allemande de 2017 aboutissait à un taux global de résistance à la Clindamycine de 28,7% parmi les Staphylocoques de la peau des patients en attente de reprise chirurgicale d'une prothèse articulaire, mais le taux de résistance à l'Erythromycine était de 58% (57). Une étude turque de 2017 sur les souches de *S. aureus* isolées de bactériémies recensait un taux de résistance de 23% à la Clindamycine et de 33% à l'Erythromycine (116). Enfin, une étude catalane de 2017 sur 765 souches issues d'échantillons nasaux prélevés dans la population générale mettait en évidence un taux de résistance à l'Azithromycine de 11,6% chez *S. aureus* (90).

Chez les Streptocoques du groupe A, le rapport de l'InVS (Institut de Veille Sanitaire) de 2006 estimait la résistance à 12% des souches françaises. Enfin, *Enterococcus faecalis* présente une résistance naturelle à la Clindamycine.

#### i/ Fluoroquinolones

Utilisées à grande échelle depuis les années 1980, les Fluoroquinolones ont elles aussi des caractéristiques pharmacocinétiques particulièrement avantageuses. Leur excellente biodisponibilité et leur distribution rapide permettent une administration par voie orale. Leur diffusion dans le tissu osseux (43) et dans le biofilm (136) est particulièrement efficace, la concentration intra-osseuse de la Moxifloxacine étant estimée à environ 80% de la concentration sérique (137). Leur activité bactéricide est rapide, même si elle diminue en présence d'un *inoculum* élevé (138).

La première limite à l'utilisation des Fluoroquinolones concerne leur tolérance, en particulier sur le plan neurocognitif : certaines études ont noté l'apparition d'un syndrome confusionnel chez 10% des patients traités. Les effets digestifs sont le plus souvent bénins,

même si les Fluoroquinolones ont été reconnues à l'origine de colites à *C. difficile*, en particulier avec la souche NAP1 qui leur est résistante. Les autres effets secondaires sont dominés par l'allongement des durées de conduction cardiaque et les tendinopathies (139).

Les Fluoroquinolones sont par ailleurs particulièrement concernées par les problématiques de résistances acquises, essentiellement liées à des modifications des topo-isomérases bactériennes et à une diminution de leur affinité pour les antibiotiques (91):

Chez les BGN, les résultats publiés par l'ECDC pour la France en 2013 faisaient état d'un taux de résistance de 17% parmi les souches d'*E. coli*, de 29% parmi les souches de *K. pneumoniae* et de 21% parmi celles de *P. aeruginosa* (88). Au même moment, les chiffres publiés par *EpiCentro*, organisme de surveillance sanitaire italien, faisaient état d'une résistance de 43% parmi les souches d'*E. coli* (89), et une étude allemande de 2017 sur les souches responsables d'infections urinaires estimait la résistance à 10,5% (123). Cette résistance est directement liée à la consommation antérieure de Fluoroquinolones par le patient : une méta-analyse de 2017 sur les bactéries responsables d'infections urinaires chez les enfants européens ne mettait en évidence que 2,1% de bactéries résistantes (126). Par ailleurs, dans une étude scandinave menée dès 1989 sur des patients atteints d'ostéomyélites non prothétiques à *P. aeruginosa* et traitées par la Ciprofloxacine en monothérapie, le taux d'acquisition de résistance en cours de traitement atteignait 10% (140).

Chez les Cocci à Gram Positif, la situation est tout aussi disparate. Dans une étude de 2017 sur la flore cutanée de patients allemands en attente de chirurgie de remplacement prothétique pour infection, le taux de résistance des souches de *S. aureus* atteignait 34,7% pour l'Ofloxacine et 14% pour la Levofloxacine (57). La même année, une étude turque sur les souches de *S. aureus* isolées de bactériémies estimait le taux de résistance à la Levofloxacine à 44% (116). En revanche, la plupart des auteurs s'accordent pour estimer que la résistance des souches de Streptocoques à la Levofloxacine reste rare, inférieure à 2% des souches (141).

## j/ Doxycycline

Les caractéristiques pharmacocinétiques de la Doxycycline sont elles aussi particulièrement intéressantes. Sa biodisponibilité et sa rapidité d'absorption permettent une

administration par voie orale. Même si sa diffusion est excellente dans la plupart des tissus, les données manquent concernant la diffusion intra-osseuse. Son activité est bactériostatique aux doses habituellement utilisées (142).

Son spectre d'action très large comprend les Staphylocoques, Streptocoques, Entérocoques et la plupart des BGN. Les effets secondaires sont dominés par des troubles digestifs modérés, une photosensibilité et une néphrotoxicité le plus souvent réversible (143).

La limite la plus importante concernant l'utilisation de la Doxycycline concerne les résistances acquises. Elles sont estimées à 42% des souches de *S. aureus* en Allemagne (57), 60% des Entérocoques en Europe (143) et plus de 50% des souches d'*E. coli* au Honduras (144).

La Tigécycline, développée à la fin des années 2000, a en théorie un profil de résistances acquises plus favorable. Toutefois, la mise en évidence en 2010 d'un excès de mortalité inexplicable chez les patients traités par Tigécycline a relégué la molécule à une place d'antibiotique de dernier recours (145).

#### k/ Acide fucidique

Le spectre d'activité de l'Acide Fucidique est étroit, limité à une poignée d'espèces bactériennes : Staphylocoques, bactéries anaérobies, *Legionnella*, *Neisseria* et *Chlamydia* spp. Par ailleurs, il est bactériostatique aux doses usuelles (146). Ces considérations auraient pu entraîner son abandon, mais l'Acide Fucidique a plusieurs avantages non négligeables. Son excellente biodisponibilité et sa rapidité d'absorption permettent une administration par voie orale. Sa diffusion dans le tissu osseux est correcte (147). Par ailleurs, il provoque peu d'effets secondaires en dehors d'un risque de rhabdomyolyse en cas d'association aux statines.

Les études *in vitro* ont pu démontrer que des souches de Staphylocoques, initialement sensibles, exposées à des concentrations représentant 64 fois la CMI d'Acide Fucidique, développaient en moins de 24 heures des résistances acquises élevées (106). En Angleterre, la prescription large d'Acide Fucidique en application locale s'est accompagnée en moins de 6 ans d'un doublement de la prévalence des souches communautaires de Staphylocoques résistants à l'Acide Fucidique (148). A l'échelle individuelle, la sélection de souches résistantes semble plus liée à l'importance de l'*inoculum* bactérien initial qu'à la durée de

l'antibiothérapie. L'hypothèse privilégiée est celle de la sélection de souches résistantes « sauvages » déjà présentes dans la population bactérienne avant toute antibiothérapie (149).

La prévalence de cette résistance acquise est extrêmement rare en population générale. Une méta-analyse de 2010 sur 9 pays européens considérait que le taux de résistance des souches de *S. aureus* prélevées par écouvillonnage nasal dans la population générale représentait moins de 10% des souches (150). Une étude américaine de 2011 sur 12000 souches de *S. aureus* mettait en évidence moins de 1% de souches résistantes, que ce soit parmi les SASM ou les SARM (146). En revanche, elle augmente de manière spectaculaire en contexte nosocomial, atteignant 27% chez les grands brûlés et les patients atteints d'ulcères de jambe après traitement par Acide Fucidique (148) et 37% dans une étude allemande de 2017 sur les écouvillonnages cutanés de patients en attente de reprise chirurgicale d'une prothèse articulaire (57).

### 1/ Fosfomycine

Découverte au début des années 1970, la Fosfomycine a elle aussi des caractéristiques pharmacocinétiques avantageuses. Sa diffusion dans le tissu osseux est considérée comme moyenne (43). Son activité est conservée dans le biofilm (151), et elle persiste même lorsque l'*inoculum* bactérien est élevé (152). Elle est bactéricide sur un spectre bactérien très large, incluant les Staphylocoques, les Entérocoques et la plupart des BGN (153). Par ailleurs, son action est synergique avec les Bêta-lactamines, les Fluoroquinolones et la Rifampicine, permettant de rétablir une efficacité bactéricide sur des souches de bactéries multirésistantes, à Gram positif comme négatif (154).

Ses effets secondaires sont relativement rares, dominés par les risques d'hypoglycémie parfois sévère sous traitement, par les apports sodés liés à la composition de la formulation intraveineuse et par des troubles digestifs (153).

Le mode d'administration de la Fosfomycine est particulièrement contraignant, faisant intervenir plusieurs administrations quotidiennes, par voie intraveineuse lente, sur plusieurs heures (52). L'administration intraveineuse de Fosfomycine requiert donc systématiquement une hospitalisation, une surveillance clinique et biologique renforcée, et elle occasionne un surcroît de travail infirmier.

La résistance acquise à la Fosfomycine est médiée par plusieurs mécanismes, le plus important d'entre eux étant l'acquisition de plasmides codant pour une imperméabilisation de la membrane ou pour l'acquisition d'enzymes de dégradation de l'antibiotique. La prévalence de la résistance à la Fosfomycine a essentiellement été étudiée parmi les bactéries multirésistantes. Dans une méta-analyse de 2010, il était estimé que 96,8% des souches d'*E. coli* productrices de BLSE et 81,3% des souches de *K. pneumoniae* productrices de BLSE avaient une sensibilité conservée à la Fosfomycine (155). De même, dans une étude catalane de 2014 sur 16 souches de SARM responsables de bactériémies réfractaires à la Vancomycine et à la Daptomycine, aucune n'était résistante à la Fosfomycine (156). Les taux de résistance sont en revanche mal connus dans la population générale ou dans le cadre des infections à bactéries non multirésistantes.

Même si la résistance complète à la Fosfomycine est considérée comme rare, l'hétérorésistance est fréquente, touchant 10 souches de *Streptococcus pneumoniae* sur 11 testées d'après une étude suisse de 2013 (157). Ces souches hétérorésistantes sont à risque élevé de sélection de mutants résistants sous traitement, évalué entre 0 et 6,7% des cas. Ce phénomène est plus fréquent au cours des infections à *P. aeruginosa*, où la quasi-totalité des souches initialement hétérorésistantes deviennent rapidement résistants sous traitement, même lorsque l'*inoculum* bactérien est faible. Il est en revanche à noter que la mise en œuvre de ces mécanismes de résistance acquise à la Fosfomycine a un coût énergétique et métabolique qui aboutit à une interruption quasi-complète de la croissance bactérienne (158).

La limitation la plus importante à l'utilisation de la Fosfomycine injectable est finalement la difficulté d'approvisionnement. L'ensemble du territoire français étant approvisionné par un unique laboratoire, les multiples épisodes de rupture d'approvisionnement ont conduit à une utilisation contingentée et à une restriction des indications (159). Son utilisation est actuellement réduite à des indications de sauvetage dans le cadre des infections à bactéries multirésistantes, où son efficacité est reconnue.

## m/ Phénicolés

Développé depuis les années 1950, le Chloramphénicol est un antibiotique dont le spectre d'action comprend les Staphylocoques, les Streptocoques, les Entérocoques, les bactéries intracellulaires et une large variété de BGN, à l'exception notable de *P. aeruginosa*. Son activité est bactériostatique sur la plupart des bactéries considérées (160). Sa diffusion dans le tissu osseux semble correcte (161)

Les résistances acquises ont été relativement peu étudiées au cours des années 2000. Les études les plus récentes rapportent des taux de sensibilité de 91% parmi les SASM, 81% parmi les SARM, 87% parmi les Entérocoques et 92% parmi les *E. coli* (143).

Malgré ces considérations avantageuses, c'est le profil de tolérance qui a fait abandonner le Chloramphénicol depuis le milieu des années 1990. Les cas d'aplasie médicamenteuse irréversible ont été décrits chez moins de 1 patient sur 30 000, mais ils sont d'une particulière gravité, aboutissant au décès dans 50% des cas. Par ailleurs, 80% des cas apparaissent après la fin du traitement, et leur occurrence ne semble liée ni à la durée du traitement, ni à la posologie utilisée (143).

Le Thiamphénicol est une molécule proche du Chloramphénicol, dont elle partage le mode d'action, le spectre antibactérien y compris concernant les résistances acquises et l'excellente diffusion tissulaire. Sa tolérance hématologique est en revanche nettement meilleure. Ainsi, même si les cas d'hématotoxicité ne sont pas rares, ils semblent toujours transitoires, et aucun cas d'aplasie fatale n'a jamais été rapporté avec cet antibiotique (162).

Très rarement utilisé en médecine humaine en Europe où il est réservé à l'usage vétérinaire, il est toutefois largement utilisé dans les pays émergents, notamment dans les infections pulmonaires. Son utilisation dans les pneumopathies s'avère très efficace grâce son action mucolytique, son large spectre antibiotique et la faible incidence des résistances acquises. Ainsi, la résistance au Thiamphénicol chez *S. pneumoniae* est estimée à 10% en Afrique, 12% en Indonésie, 4% en Amérique latine, cette résistance étant fortement associée à une diminution concomitante de la sensibilité aux Pénicillines (163).

## E. Epidémiologie des résistances acquises aux antibiotiques dans le cadre des infections de prothèses articulaires

Les études de résistances acquises aux antibiotiques ont essentiellement concerné les Staphylocoques. Une méta-analyse de Guo en 2017 avait colligé les résultats de 20 études antérieures pour conclure que les SARM représentent 28% des souches de *S. aureus* responsables d'infections de prothèses articulaires (164). Toutefois, ce résultat s'appuie sur des études très hétérogènes présentées dans le **Tableau 3**.

Réf.	Année	Auteur principal	Pays	Staphylocoques à coagulase négative					<i>Staphylococcus aureus</i>				
				Méticilline	Erythro	Genta	Oflo	Ac. Fucidique	Méticilline	Erythro	Genta	Oflo	Ac. fucidique
(15)	2006	Rafiq	Royaume-Uni	30	20	25		17	10	15	20		9
(16)	2006	Phillips	Royaume-Uni	42					4				
(17)	2007	Moran	Royaume-Uni	62	35	45	26	19	14	13	1,8	14	11
(18)	2008	Carrega	Italie	21					17				
(19)	2008	Pulido	USA	42					50				
(21)	2009	Stefansdottir	Suède	62	57	66	53	45	1	2	4	32	1
(22)	2010	Nickinson	Royaume-Uni	55	40	35	31	30	8	12	0	0	15
(23)	2010	Cobo	Espagne						31				
(24)	2013	Tsai	Taiwan						36				
(25)	2013	Kuiper	Pays-Bas						1				
(12)	2013	Bjerke-Kroll	USA						19				
(26)	2014	Achermann	Suisse	8					6				
(28)	2014	Aggarwal	Allemagne						13				
(28)	2014	Aggarwal	USA						48				
(32)	2015	Malhas	Royaume-Uni	72		77			19		12		
(33)	2016	Ravi	Nouvelle-Zélande	92					9				
(35)	2016	Gundtoft	Danemark	71		41			1		0		
(165)	2018	De Vecchi	Italie	46	50	9	6	5	31	37	15	41	5

L'étude de la sensibilité aux antibiotiques des BGN a en revanche été nettement moins étudiée dans le contexte des infections de prothèses articulaires. Entre 2006 et 2017, seules deux études ont étudié avec précision le profil de résistances acquises des BGN. Celle de Moran en 2007 avait permis de constater que sur 11 souches d'entérobactéries étudiées, 10 étaient résistantes à l'Amoxicilline, 4 à l'association Amoxicilline-Acide Clavulanique, aucune aux C3G ou aux Carbapénèmes (17). Celle de Stefansdottir en 2009 avait en revanche montré que, même si les quatre souches d'*E. coli* étaient sensibles aux C3G, trois des cinq souches d'*Enterobacter* sp. leur étaient résistantes (21).



## **F. Recommandations actuelles concernant l'antibiothérapie probabiliste pour les infections de prothèses articulaires**

Les recommandations françaises les plus récentes concernant le traitement des infections de prothèses articulaires ont été édictées par la HAS en 2014, elles concernent les infections péri-opératoires précoces, traitées dans le mois suivant l'implantation. Sur la base des écologies antérieurement décrites, une stratégie probabiliste a été recommandée, associant systématiquement la Vancomycine à la Pipéracilline-Tazobactam ou à une C3G (Céfotaxime ou Ceftriaxone) (2).

Cette stratégie n'est toutefois pas universelle. Les recommandations les plus récentes concernant les infections de prothèses articulaires sont espagnoles, elles datent de Mars 2017. Elles proposent une antibiothérapie probabiliste par une bithérapie associant une molécule active contre les Cocci à Gram positif (Oxacilline, Vancomycine ou Daptomycine) à une molécule active contre les BGN (Ceftazidime, Céfépime ou Meropenem) (166). Il est intéressant de noter que ces recommandations sont adaptées à l'écologie espagnole, caractérisée par une prévalence élevée des BGN multirésistants.

La *Pro-Implant Foundation* est une société savante internationale basée à Berlin et dont la mission spécifique est de coordonner la recherche et les connaissances concernant les infections de prothèses articulaires. Dans son guide récapitulatif édicté en Janvier 2017, elle recommande une antibiothérapie probabiliste par Ampicilline-Sulbactam, qui est une Pénicilline A associée à un inhibiteur des bêta-lactamases. La Vancomycine peut être ajoutée en cas de sepsis, de portage antérieurement connu de SARM, de reprises chirurgicales multiples antérieures ou en cas de suspicion d'infection chronique (167).

Les recommandations américaines les plus récentes concernant les infections de prothèses articulaires, qui datent de 2013, ne proposent pas clairement une conduite à tenir concernant l'antibiothérapie probabiliste per-opératoire (168). Toutefois, en 2014, un Consensus International regroupant 342 experts à Philadelphie a conseillé l'utilisation de la Vancomycine associée à la Gentamycine, à une C3G ou à une Céphalosporine de Quatrième Génération. Une exception notable concerne les infections hématogènes, où l'antibiothérapie probabiliste conseillée est l'association de Céfazoline et de Gentamicine (169).

Les recommandations italiennes les plus récentes concernant les infections de prothèses articulaires datent, quant à elles, de 2009. Elles aussi proposent une adaptation de

l'antibiothérapie en fonction des facteurs de risque de portage de SARM. Ainsi, en l'absence de facteurs de risque, l'antibiothérapie comporte systématiquement la Rifampicine, associée à l'Amoxicilline-Acide Clavulanique ou à la Ceftriaxone. En revanche, en cas d'hospitalisation dans les 12 mois précédents, de reprises opératoires multiples, de nutrition parentérale ou d'antibiothérapie préexistante, la Rifampicine est associée à la Vancomycine, la Teicoplanine, la Daptomycine ou au Linézolide (5).

Les recommandations coréennes les plus récentes datent de 2014 et concernent les ostéomyélites non prothétiques. Elles proposent une antibiothérapie probabiliste par Ceftriaxone associée à la Nafcilline (Pénicilline M) ou à la Céfazoline (Céphalosporine de Première Génération). En cas d'hospitalisation récente, l'antibiothérapie est adaptée pour Ceftazidime ou Céfépime, associée à la Vancomycine ou à la Teicoplanine (170).

Les recommandations brésiliennes les plus récentes datent de 2014 et concernent les ostéomyélites non prothétiques. Elles proposent une mono-antibiothérapie probabiliste par Oxacilline ou Céfazoline, avec adaptation en cas d'hospitalisation récente pour une bi-antibiothérapie associant un Glycopeptide à la Ceftazidime, au Céfépime, à la Pipéracilline-Tazobactam ou à un Carbapénème (84).

Les recommandations anglaises datent de 2006, elles concernent les arthrites septiques non prothétiques et elles ajoutent un degré de complexité à la décision. Chez le patient sans facteur de risque de portage de bactérie multirésistante, l'antibiothérapie probabiliste comporte la Flucloxacilline (Pénicilline M), en monothérapie ou éventuellement associée à la Gentamicine. En cas d'allergie, elle peut être remplacée par la Clindamycine ou une Céphalosporine de seconde ou troisième génération. Chez le patient à risque d'infection par une entérobactérie (patient âgé, fragile, contexte d'infections urinaires récidivantes, chirurgie intra-abdominale récente), l'antibiothérapie est modifiée pour une Céphalosporine de seconde ou troisième génération, en monothérapie ou éventuellement associée à la Flucloxacilline. Chez le patient à risque de portage de SARM (portage connu, vie en collectivité, plaies chroniques, infection liée aux cathéters), l'antibiothérapie recommandée est une bithérapie associant la Vancomycine et une Céphalosporine de seconde ou troisième génération (171).

## **G. Intérêt de la ponction articulaire pré-opératoire**

La réalisation d'une ponction de liquide périprothétique préalablement à la reprise chirurgicale répond à deux objectifs principaux : confirmer le diagnostic d'infection du matériel et identifier le micro-organisme en cause pour adapter l'antibiothérapie per-opératoire. Bien qu'elle soit utilisée depuis la fin des années 1980, son efficacité est débattue. Une méta-analyse de 2010 recensait 37 études différentes, aux résultats très hétérogènes, dont la Sensibilité variait de 12 à 100% et la Spécificité de 50 à 100% (172). Outre les différences de taille des échantillons, allant de 28 à 2158 patients, les différences techniques sont à prendre en compte. Certaines études ont analysé différents types de prélèvements : ponctions à l'aiguille, au trocart ou biopsies synoviales, sans que la supériorité d'un type de ponction n'ait clairement été mise en évidence (172,173).

Par ailleurs, dans toutes les recommandations, la ponction est l'occasion d'une analyse cytologique en plus de l'analyse bactériologique. Cependant, le seuil de positivité est sujet à controverses du fait de la fréquence des infections pauci-inflammatoires chroniques. Il peut varier de 1700 à 27800 cellules/mm<sup>3</sup> en fonction des études, avec une conséquence non négligeable sur la spécificité et la sensibilité de l'examen (174–176). Les recommandations françaises et italiennes fixent le seuil de positivité de la ponction à 1700 cellules/mm<sup>3</sup> et/ou un taux de leucocytes supérieur à 65% des cellules, ce qui correspond à une Sensibilité évaluée à 94% et une Spécificité de 88% (2,5).

Toutes les recommandations incitent à la réalisation d'une ponction articulaire pour toute suspicion d'infection de prothèse articulaire, lorsque l'antibiothérapie et la reprise chirurgicale peuvent être repoussées. Dans tous les cas, le geste doit être réalisé en conditions d'asepsie stricte, et avec transport immédiat au laboratoire de bactériologie. Ce geste doit idéalement être réalisé avant toute antibiothérapie, ou au moins après une fenêtre d'antibiothérapie de quinze jours. En revanche, dans les recommandations françaises, ce geste n'a pas de place dans les infections post-opératoires précoces apparaissant dans le mois suivant la pose, où un geste de reprise chirurgicale avec lavage est à organiser en urgence (2).

## H. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette thèse est d'évaluer la concordance des choix d'antibiothérapie probabiliste avec les résultats bactériologiques, par une étude rétrospective monocentrique. Nous avons donc choisi d'évaluer les patients traités pour une infection de prothèse de hanche ou de genou au Centre Hospitalier (CH) de Béziers afin de répondre à cinq questions :

- Déterminer l'écologie bactérienne des infections de prothèse de hanche et de genou au CH de Béziers
- Déterminer leur profil de résistances innées et acquises aux antibiotiques
- Rechercher des facteurs cliniques prédictifs de la présence d'une bactérie multirésistante
- Evaluer l'évolution clinique des patients pour lesquels l'antibiothérapie probabiliste prescrite en per-opératoire et/ou initiale s'est révélée inefficace *in vitro* sur les micro-organismes rencontrés
- Evaluer l'efficacité prédictive de la ponction articulaire pré-opératoire en termes de « pari bactériologique ».

## **II. Matériels et Méthodes**

### **A. Population concernée**

L'étude concerne l'ensemble des patients âgés de plus de 18 ans et dont le dossier a été discuté en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) du Comité des Infections Ostéo-Articulaires (CIAO) du CH de Béziers, pour une infection de prothèse de hanche ou de genou, entre Novembre 2013 et Avril 2017. La pose de la prothèse initiale, le diagnostic d'infection de prothèse articulaire, la prise en charge chirurgicale et l'analyse microbiologique des échantillons pouvaient être réalisés soit au CH de Béziers, soit dans les cliniques environnantes, partenaires du CIAO.

Etaient exclus de l'analyse : les patients traités pour une infection de prothèse ou de matériel autre qu'une prothèse de hanche ou de genou, les patients non traités par le CH de Béziers et pour lesquels les informations cliniques étaient indisponibles, les patients dont l'état clinique a été jugé trop précaire pour permettre une reprise chirurgicale, les patients chez qui l'antibiothérapie probabiliste avait été débutée avant la réalisation des prélèvements articulaires per-opératoires, les patients chez qui le changement chirurgical de la prothèse n'avait pas donné lieu à des prélèvements bactériologiques per-opératoires et les patients dont les prélèvements bactériologiques per-opératoires se sont révélés stériles en l'absence d'antibiothérapie préalable.

### **B. Origine et nature des données recueillies**

Les données étaient rétrospectives, recueillies à partir du Dossier Médical Informatisé du patient.

Elles ont concerné :

- Le patient et ses comorbidités : âge, sexe, présence d'une insuffisance rénale, d'une cirrhose hépatique ou d'un diabète.
- La présentation clinique de l'infection : localisation (hanche ou genou), chronologie selon les critères de Tsukayama (10) (périopératoire, hémotogène, chronique, découverte opératoire), présence d'un aspect inflammatoire, d'une fistulisation spontanée, d'une fièvre.
- Les données bactériologiques au moment de la reprise chirurgicale : nombre, nature, profil de résistance innée et acquise des micro-organismes présents dans le liquide périprothétique.

- Nature de l'antibiothérapie probabiliste et stratégie thérapeutique retenue : stratégie de traitement adoptée, schéma d'antibiothérapie probabiliste adopté, durée de l'antibiothérapie probabiliste, mode d'administration, adéquation de cette antibiothérapie probabiliste avec les résultats bactériologiques.

- Pour les patients pour lesquels l'antibiothérapie probabiliste s'est révélée inefficace *in vitro* sur les micro-organismes en cause, évolution clinique à un an et au long terme.

- Pour les patients ayant bénéficié d'une documentation pré-opératoire par ponction articulaire, adéquation des résultats de la ponction avec la documentation bactériologique finale et recherche des facteurs associés à une meilleure rentabilité de la ponction pré-opératoire.

### **C. Données techniques microbiologiques**

Les données microbiologiques de l'ensemble des patients ont été analysées. Toutefois, des données techniques détaillées concernant l'analyse microbiologique des échantillons ne sont disponibles que pour les patients dont la reprise chirurgicale a été réalisée au CH de Béziers.

Lorsqu'une reprise chirurgicale de prothèse de hanche ou de genou pour raisons septiques était réalisée par les Orthopédistes du CH de Béziers, elle s'accompagnait du prélèvement systématique de 3 à 5 échantillons, selon les recommandations de 2009 de la SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française) (177). Les échantillons tissulaires étaient recueillis dans des tubes ProbeAX® (AxonLab®). Les échantillons liquides étaient systématiquement ensemencés dans des flacons d'hémocultures BacT/ALERT® (bioMérieux®) (un flacon aérobie et un flacon anaérobie) mis à incuber dans un automate BacT/ALERT® (bioMérieux®).

Les échantillons étaient acheminés immédiatement au laboratoire de Bactériologie du CH de Béziers. Les recommandations suivies étaient celles de la SPILF (177). Ainsi, les échantillons étaient systématiquement ensemencés sur trois milieux de culture solides : une gélose Columbia ANC additionnée de 5% de sang de mouton (bioMérieux®) et une gélose Chocolat PolyViteX (bioMérieux®) incubées en atmosphère enrichie en CO<sub>2</sub> ; une gélose Schaedler contenant de la Vitamine K1 et 5% de sang de mouton (BD®), incubée en anaérobiose. Les échantillons étaient également ensemencés dans deux bouillons d'enrichissement : un bouillon Schaedler additionné de Vitamine K3 (bioMérieux®) et un bouillon Brain Heart Infusion (bioMérieux®), incubés en atmosphère normale. Tous les

milieux de cultureensemencés étaient mis en incubation à 35°C, avec lecture quotidienne. La durée de la culture était de 5 jours pour géloses Columbia ANC ® et Chocolat PolyViteX®, 8 jours pour la gélose Schaedler au sang avec Vitamine K1. Les bouillons d'enrichissement étaient repiqués en cas de positivité ou systématiquement au 15<sup>ème</sup> jour d'incubation. Le bouillon Schaedler additionné de Vit K3 était repiqué sur une gélose Columbia ANC® en aérobie et une gélose Schaedler au sang-Vitamine K1 en anaérobie, et le bouillon Brain Heart Infusion était repiqué sur trois géloses : Columbia ANC au sang, une gélose Drigalski (bioMérieux®) et une gélose Chocolat PolyViteX®. L'ensemble de ces milieux était incubé pendant 48 heures à 35°C.

En cas de positivité des cultures, toutes les colonies ont fait l'objet d'une identification en utilisant un automate Vitek2® (Biomérieux®). Pour les micro-organismes potentiellement pathogènes, l'antibiogramme était réalisé sur le même automate. L'interprétation des résultats de l'antibiogramme a été effectuée selon les recommandations annuelles du CA-SFM (Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie) et de l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) (178).

#### **D. Interprétation des données recueillies**

La classification utilisée pour décrire le type d'infection était celle de Tsukayama (10).

Les bactéries considérées comme peu impliquées dans les contaminations de prélèvements, comme *S. aureus*, les Streptocoques, les Entérocoques et les BGN, étaient considérées comme responsables de l'infection dès qu'elles étaient mises en évidence dans au moins un prélèvement per-opératoire. En revanche, les bactéries commensales du revêtement cutané, pouvant être des contaminations de prélèvements, comme les SCN et *C. acnes*, n'étaient considérées comme significatives que lorsqu'elles étaient identifiées sur au moins deux prélèvements per-opératoires distincts (9).

Dans le cadre de l'interprétation des antibiogrammes, étaient considérés comme potentiellement résistantes à la Clindamycine les bactéries résistantes à l'Erythromycine, la Pristinamycine ou la Clindamycine, du fait du risque élevé d'acquisition de résistances en cours de traitement.

La Pipéracilline-Tazobactam, les C3G et les Carbapénèmes étaient considérés comme inefficaces contre les Staphylocoques car, même si ces antibiotiques font preuve d'une efficacité *in vitro*, ils ne sont pas habituellement utilisés dans les infections staphylococciques.

Lorsqu'une entérobactérie productrice de BLSE avait montré une sensibilité *in vitro* à la Pipéracilline-Tazobactam ou à la Cefotaxime, l'antibiotique concerné était considéré comme efficace malgré la présence de BLSE, comme conseillé par le CA-SFM (178) sur la base d'études ayant démontré leur efficacité clinique (179).

Lorsque la sensibilité d'une bactérie à un antibiotique n'était pas testée dans l'antibiogramme, l'antibiotique était par défaut considéré comme non efficace ou non relevant.

Dans le cadre de l'interprétation de l'efficacité des antibiothérapies probabilistes, une antibiothérapie était considérée comme inefficace *in vitro* ou non pertinente si au moins une bactérie était résistante à cette antibiothérapie.

Les données étaient implémentées dans un fichier Microsoft Excel 2010, puis analysées en utilisant le test du Chi<sup>2</sup>, ou le test des probabilités exactes de Fischer en cas d'effectifs attendus inférieurs à 5.

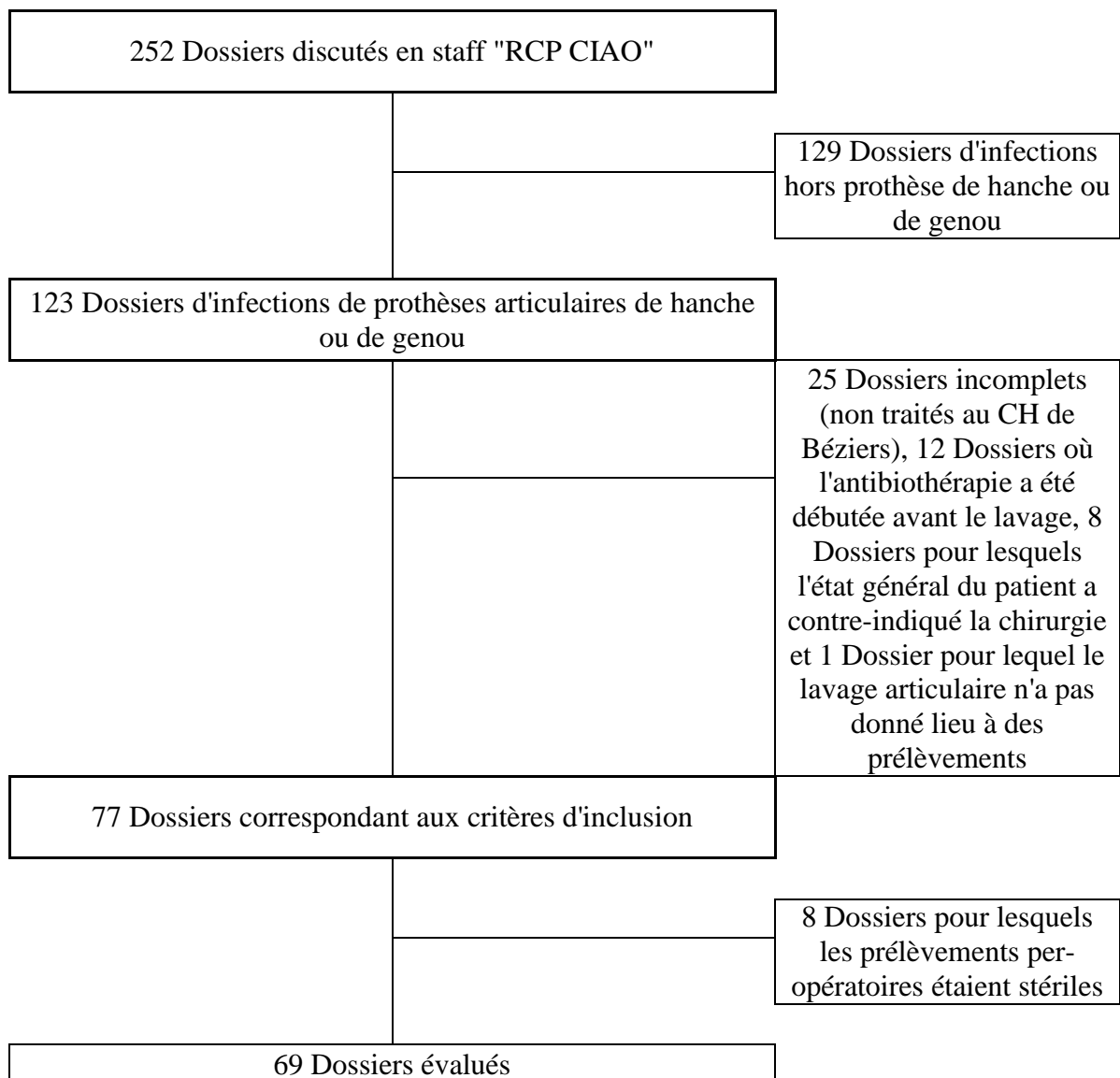


### III. Résultats

#### A. Données cliniques de la population incluse

Entre Novembre 2013 et Avril 2017, 252 dossiers ont été discutés en staff CIAO du CH de Béziers. Parmi ceux-ci, 69 présentaient les critères définis d'une infection de prothèse de hanche ou de genou avec reprise chirurgicale et documentation bactériologique per-opératoire. La répartition des dossiers est résumée dans la **Figure 3**.

**Figure 3. Diagramme de flux de l'étude**



Les 69 dossiers d'infections de prothèses articulaires ont été recensés pour 66 patients, trois patients ayant eu deux épisodes infectieux distincts :

- Une patiente de 69 ans, atteinte initialement d'une infection péri-opératoire de prothèse de hanche à *Staphylococcus epidermidis* traitée par changement de la prothèse en un temps, suivie un an plus tard d'un second épisode d'infection chronique, sur la même hanche et au même micro-organisme.

- Un patient de 63 ans, atteint initialement d'une infection hématogène de prothèse de genou à *Proteus mirabilis* traitée par changement de la prothèse en un temps, suivie neuf mois plus tard d'un second épisode d'infection chronique, sur le même genou, à *S. epidermidis*.

- Un patient de 66 ans, atteint initialement d'une infection hématogène de prothèse de hanche à *S. epidermidis* traitée par changement en deux temps, suivie 18 mois plus tard d'un second épisode d'infection hématogène, sur la même hanche, à *S. aureus*.

Sur ces 69 dossiers d'infection de prothèse évalués, on dénombre 37 infections de prothèse de hanche (53,6%) et 32 infections de prothèse de genou (46,4%).

L'âge moyen des patients inclus est de 73 +/- 11 ans, l'IMC moyen est de 27,1 +/- 5,4 kg/m<sup>2</sup>. On dénombre 6 patients atteints d'insuffisance rénale (8,7%), 3 atteints de cirrhose hépatique (4,3%) et 10 diabétiques (14,5%).

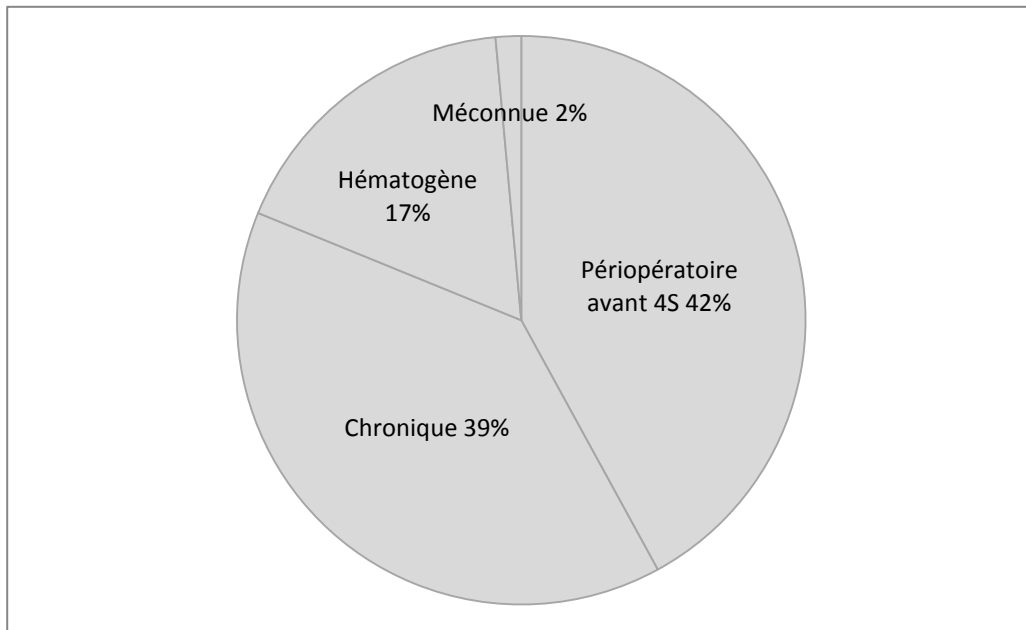
Le mécanisme infectieux est :

- périopératoire apparaissant avant les 4 semaines post-opératoires dans 29 cas (42,0%),
- chronique dans 27 cas (39,1%),
- hématogène dans 12 cas (17,4%)
- un cas (1,4%) correspond à une infection méconnue, diagnostiquée lors de l'analyse bactériologique systématique après retrait de ce qui avait initialement été considéré comme un descellement aseptique de prothèse.

La répartition des mécanismes infectieux est présentée dans la **Figure 4**.

L'aspect de l'articulation incriminée était cliniquement inflammatoire dans 45 cas (65%), une fistule ou un écoulement de cicatrice sont recensés dans 27 cas (39,1%), et 17 patients (24,6%) étaient fébriles au diagnostic de l'infection.

La durée de l'antibiothérapie probabiliste initiale variait entre 2 et 17 jours, la moyenne de durée était de 6,7 jours (2,2-11,3 jours) et la durée médiane de l'antibiothérapie était de 5 jours (Valeurs interquartiles 3 - 8,75 jours).



**Figure 4. Répartition du mécanisme infectieux selon la classification de Tsukayama**

## B. Ecologie microbienne

Les 69 dossiers d'infections de prothèses articulaires évalués ont permis de mettre en évidence 90 micro-organismes, dont la répartition est présentée dans le **Tableau 4**.

**Tableau 2. Répartition des 90 micro-organismes identifiés dans notre étude**

Micro-organisme	Nb (%)	Nb dans des infections pluribactériennes
<i>Staphylococcus</i>	51 (57%)	17
<i>S. aureus</i>	23 (25,6%)	7
<i>S. epidermidis</i>	17 (18,9%)	6
<i>S. lugdunensis</i>	8 (8,9%)	2
<i>S. hominis</i>	2 (2,2%)	2
<i>S. capitis</i>	1 (1,1%)	0
<i>Streptococcus</i>	9 (10%)	1
<i>S. dysgalactiae</i>	3 (3,3%)	0
<i>S. agalactiae</i>	2 (2,2%)	0
<i>S. pneumoniae</i>	2 (2,2%)	1
<i>S. mitis</i>	1 (1,1%)	0
<i>S. anginosus</i>	1 (1,1%)	0
<i>Enterococcus</i>	6 (6,7%)	3
<i>E. faecalis</i>	6 (6,7%)	3
<i>E. faecium</i>	0	0
<i>Micrococcus</i> sp.	1 (1,1%)	1
<b>Total Cocci à Gram+</b>	<b>67 (74,4%)</b>	<b>22</b>
Entérobactéries	13 (14,4%)	6
<i>Escherichia coli</i>	4 (4,4%)	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	3 (3,3%)	3
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (1,1%)	0
<i>Citrobacter koseri</i>	2 (2,2%)	1
<i>Serratia marcescens</i>	1 (1,1%)	0
<i>Morganella morganii</i>	1 (1,1%)	1
BGN non fermentants	6 (6,7%)	5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5 (5,6%)	4
<i>Sphingomonas paucimobilis</i>	1 (1,1%)	1
<b>Total BGN</b>	<b>19 (21,1%)</b>	<b>11</b>
Anaérobies	4 (4,4%)	2
<i>Cutibacterium acnes</i>	3 (3,3%)	1
<i>Clostridium perfringens</i>	1 (1,1%)	1
Levures	0	0

Parmi les 69 dossiers analysés, 15 (21,7%) correspondaient à une infection pluribactérienne. Une grande variété d'associations de micro-organismes était observée au cours de ces infections. Parmi ces infections pluribactériennes, 7 comportaient au moins un SCN, 7 comportaient au moins un *S. aureus* et 7 comportaient au moins un BGN. La localisation de l'infection (hanche ou genou) et le mécanisme infectieux (périopératoire, hématogène ou chronique) n'ont pas été identifiés comme étant des facteurs statistiquement associés au risque de développer une infection pluribactérienne (respectivement  $p=0,14$  et  $p=0,6$ ). Même s'il existe une tendance à une sur-représentation des infections pluribactériennes pour les infections à BGN, l'effectif de l'étude ne permet pas d'atteindre le seuil de significativité statistique ( $p=0,06$ ). Par ailleurs, la souche de *Micrococcus* sp., celle de *Sphingomonas paucimobilis* et celle de *Clostridium perfringens* ont été identifiées dans des infections pluribactériennes.

Le mécanisme infectieux est associé à des différences statistiquement significatives dans l'écologie bactérienne :

- Les infections péri-opératoires impliquent plus fréquemment au moins un BGN (30,8% vs 26,1% tous mécanismes confondus,  $p=0,01$ ).
- Les infections hématogènes impliquent plus fréquemment au moins un Streptocoque (42,9% vs 13,0% tous mécanismes confondus,  $p<0,01$ ).
- Les infections chroniques impliquent plus fréquemment au moins un *C. acnes* (les trois cas d'infections à *C. acnes* étant des infections chroniques).
- Les infections chroniques comportent plus fréquemment au moins un SCN (51,9% vs 31,4% tous mécanismes confondus,  $p=0,03$ )
- Les infections péri-opératoires ne sont pas significativement associées à *S. aureus* ( $p=0,09$ )
- La proportion d'infections à Staphylocoques ne diffère pas significativement en fonction du mécanisme d'infection ( $p=0,15$ ).

La présence d'une fièvre au diagnostic d'infection est associée de manière significative aux Streptocoques, la proportion d'infections comportant au moins un Streptocoque étant de 35,3% parmi les patients fébriles contre 5,8% parmi les patients non fébriles ( $p=0,006$ ). Toutefois, cette différence est principalement due à la sur-représentation parmi les patients fébriles des mécanismes d'infection hématogènes, puisque la différence d'écologie disparaît une fois les infections hématogènes écartées.

Même si deux des trois cas d'infections à *C. acnes* ont été constatées chez des patients âgés de moins de 65 ans, l'analyse de l'écologie bactérienne globale des cas d'infections présentées par des patients de moins de 65 ans (n=16) et de plus de 65 ans (n=53) n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative (p=0,27).

### C. Profils de résistance aux antibiotiques

Les résistances bactériennes évaluées dans notre étude correspondaient aux antibiotiques couramment utilisés dans le cadre des infections ostéo-articulaires.

L'analyse des profils de résistances de la population des Staphylocoques n'a pas permis de mettre en évidence de différence statistiquement significative entre *S. aureus* et les SCN, que ce soit vis-à-vis de la Méricilline (17,4% vs 39,3% ; p=0,11), de l'Ofloxacine (30,0% vs 35,7% ; p>0,5) ou de la Clindamycine (39,1% vs 21,4% ; p=0,15). Aucune des souches de Staphylocoques évaluées n'avait développé de résistance vis-à-vis de la Vancomycine, de la Daptomycine ou du Linézolide. Les profils de résistance des Staphylocoques identifiés dans notre étude sont présentés dans le **Tableau 5**.

<b>Tableau 5. Prévalences des résistances acquises aux antibiotiques ciblés des souches de Staphylocoques évaluées.</b>				
	Tous <i>Staphylococcus</i> (n=51)	<i>Staphylococcus aureus</i> (n=23)	SARM (n=4)	SCN Méti-R (n=11)
Oxacilline	17 (33,3%)	4 (17,4%)	4	11
Vancomycine	0	0	0	0
Daptomycine	0	0	0	0
Linézolide	0	0	0	0
Rifampicine	1 (2,0%)	1 (4,3%)	1	0
Fosfomycine	6 (n=49)(12,2%)	2 (n=22) (9,1%)	0	3
Ofloxacine	17 (33,3%)	7 (30,0%)	4	9
Clindamycine	15 (29,4%)	9 (39,1%)	1	5 (n=10)
Triméthoprim-Sulfaméthoxazole	8 (15,7%)	2 (8,7%)	0	6
Gentamycine	12 (23,5%)	2 (8,7%)	0	9
Doxycycline	6 (n=44) (13,6%)	2 (n=21) (9,5%)	0 (n=3)	2 (n=8)
Acide Fucidique	10 (n=44) (22,7%)	0 (n=20)	0 (n=3)	7 (n=9)

Deux des quatre infections à SARM ont été observées chez des patients de plus de 85 ans mais le faible nombre de patients âgés de plus de 85 ans (8 patients) n'a pas permis d'aboutir à une différence statistiquement significative ( $p=0,06$ ).

L'analyse des 14 dossiers d'infections à BGN (20,3% des patients) a permis de mettre en évidence 19 bactéries, dont 3 entérobactéries C3G-R (résistantes aux C3G) : 2 *E. coli* BLSE et un *Enterobacter cloacae* BLSE. Les deux souches d'*E. coli* BLSE recensées avaient conservé une sensibilité *in vitro* à la Ceftazidime et une d'entre elles avait conservé une sensibilité *in vitro* à la Pipéracilline-Tazobactam. On remarque que les 3 entérobactéries C3G-R recensées ont été mises en évidence dans des infections pluribactériennes. La présence dans le liquide articulaire d'une entérobactérie C3G-R ou d'un *P. aeruginosa* n'est pas statistiquement associée à une infection périopératoire ( $p=0,20$ ), à une infection de prothèse de hanche ( $p=0,35$ ) ou une infection périopératoire d'une prothèse de hanche ( $p=0,07$ ).

Sur les 5 souches de *P. aeruginosa* étudiées, aucune n'était résistante à la Pipéracilline-Tazobactam, aucune n'était résistante à la Ceftazidime et une était résistante à la Gentamicine. Les deux souches de BGN résistantes à la Ceftazidime étaient le *S. paucimobilis* et l'*E. cloacae* BLSE, ces deux bactéries ayant été mises en évidence chez la même patiente.

Les profils de sensibilité de la population des BGN sont décrits dans le **Tableau 6**.

<b>Tableau 6. Profils de résistance aux antibiotiques des souches de BGN évaluées.</b>		
	Entérobactéries (n=13) Résistance globale/ Résistance acquise	BGN non fermentants (n=6) Résistance globale/ Résistance acquise
Amoxicilline-Acide Clavulanique	12/7	6/1
Pipéracilline-Tazobactam	2/2	1/1
Céfotaxime	3/3	6/1
Ceftazidime	1/1	1/1
Ciprofloxacine	2/2	2/2
Trimetoprim-Sulfaméthoxazole	2/2	6/1

<sup>1</sup> dont 4 *Escherichia coli* dont 2BLSE, 3 *Enterobacter cloacae* dont 1 BLSE, 2 *Proteus mirabilis*,  
2 *Citrobacter koseri*, 1 *Serratia marcescens* et 1 *Morganella morganii*

<sup>2</sup> dont 5 *Pseudomonas aeruginosa* et 1 *Sphingomonas paucimobilis*

Aucune des souches de Streptocoques ou d'Entérocoques étudiées n'avait développé de résistance à l'Amoxicilline. La résistance à la Levofloxacine concernait une souche de *Streptococcus dysgalactiae*, identifiée dans un dossier d'infection hématogène de prothèse de genou chez une patiente de 81 ans, et aucune souche d'Entérocoque. La résistance acquise à la

Clindamycine concernait deux Streptocoques : un *S. pneumoniae*, identifié dans un dossier d'infection périopératoire de prothèse de hanche chez une patiente de 86 ans, et un *Streptococcus agalactiae*, identifié dans un dossier d'infection périopératoire de prothèse de genou chez un patient de 76 ans. Par ailleurs, le profil de résistances naturelles des Entérocoques comprend les C3G, la Clindamycine (pour *E. faecalis*), le Triméthoprim-Sulfaméthoxazole, l'Acide Fucidique et dans une moindre mesure les Aminosides.

#### **D. Stratégies d'antibiothérapie probabiliste utilisées au CH de Béziers**

Sur les 69 dossiers étudiés, on peut recenser 35 stratégies d'antibiothérapie probabiliste différentes, dont la liste est détaillée dans le **Tableau 7**.

L'association Daptomycine-C3G, a été utilisée à 12 reprises, voire 16 si l'on compte les associations à un troisième antibiotique. Au total, 28 patients ont reçu de la Daptomycine en association à au moins un autre antibiotique.

La seconde association la plus fréquente était Fosfomycine-C3G, utilisée à 7 reprises, voire 18 si l'on compte les associations à un troisième antibiotique. Au total, 20 patients ont reçu de la Fosfomycine en association à au moins un autre antibiotique.

Même si la Daptomycine était utilisée dès les premiers dossiers analysés, qui datent de 2013, c'est la Fosfomycine qui représentait alors l'antibiotique le plus utilisé. A partir du milieu de l'année 2015, on constate un remplacement rapide de la Fosfomycine par la Daptomycine, qui devient alors l'antibiotique le plus utilisé par l'équipe des infectiologues dans le cadre de l'antibiothérapie probabiliste.

L'utilisation de la Vancomycine dans le cadre de l'antibiothérapie probabiliste ne concerne qu'un patient, pour laquelle elle était associée au Linézolide et à l'Ofloxacin. Par ailleurs, l'utilisation de la rifampicine dans le cadre de l'antibiothérapie probabiliste ne concerne qu'un patient, pour lequel elle était associée à la Levofloxacin.



**Tableau 7. Liste des antibiothérapies probabilistes utilisées pour les patients de notre étude (n=69)**

Schéma d'antibiothérapie		Nb (n=69)
Pas d'antibiothérapie probabiliste		1
Amoxicilline	et Gentamicine	1
Amoxicilline	et Levofloxacin	1
Ceftazidime	et Ciprofloxacine	1
Céfuroxime		1
Clindamycine	et Céfotaxime	1
Clindamycine	et Levofloxacin	1
Clindamycine	et Ofloxacine	2
Cloxacilline	et Gentamicine	2
Cloxacilline	et Levofloxacin	3
Cloxacilline	et Ofloxacine	1
Daptomycine	et Céfotaxime	12
Daptomycine	et Céfotaxime et Clindamycine	1
Daptomycine	et Céfotaxime et Gentamicine	2
Daptomycine	et Céfotaxime et Triméthoprime-Sulfaméthoxazole	1
Daptomycine	et Clindamycine	1
Daptomycine	et Cloxacilline	2
Daptomycine	et Cloxacilline et Levofloxacin	1
Daptomycine	et Ertapénème	1
Daptomycine	et Levofloxacin	3
Daptomycine	et Pipéracilline-Tazobactam	1
Daptomycine	et Triméthoprime-Sulfaméthoxazole	3
Fosfomycine	et Céfotaxime	7
Fosfomycine	et Céfotaxime et Clindamycine	2
Fosfomycine	et Céfotaxime et Gentamicine	2
Fosfomycine	et Céfotaxime et Levofloxacin	3
Fosfomycine	et Céfotaxime et Ofloxacine	2
Fosfomycine	et Céfotaxime et Triméthoprime-Sulfaméthoxazole	2
Fosfomycine	et Ceftazidime et Triméthoprime-Sulfaméthoxazole	1
Fosfomycine	et Triméthoprime-Sulfaméthoxazole	1
Ofloxacine		1
Rifampicine	et Levofloxacin	2
Triméthoprime-Sulfaméthoxazole	et Levofloxacin	1
Triméthoprime-Sulfaméthoxazole	et Ofloxacine	1
Vancomycine	et Linézolide et Ofloxacine	1

## **E. Conséquences d'une antibiothérapie probabiliste inactive sur les micro-organismes en cause**

On dénombre 6 cas d'infections pour lesquelles l'antibiothérapie per-opératoire était inactive *in vitro* sur les bactéries du lavage articulaire, soit un taux d'efficacité théorique de l'antibiothérapie probabiliste de 91,3% pour les patients de notre étude. Ces patients sont décrits dans le **Tableau 8, patients 5 ; 6 ; 7 ; 8 ; 9 et 10.**

Le dossier du patient n° 8 correspond à la découverte fortuite d'une infection sur les prélèvements systématiques réalisés pendant la chirurgie de ce qui était initialement considéré comme étant un descellement aseptique de prothèse, ce qui explique l'absence d'antibiothérapie initiale.

Dans le tableau n°8 sont également décrits les 7 patients pour lesquels l'antibiothérapie probabiliste recommandée par Vancomycine-C3G aurait été inefficace : patients n°1 à 7. Pour quatre d'entre eux (patients n°1 à 4), l'antibiothérapie probabiliste différente réalisée était théoriquement efficace. Dans deux cas cette antibiothérapie a pu être guidée par une ponction préalable révélant dans ces deux cas un *Pseudomonas aeruginosa*, seul ou dans un contexte plurimicrobien.

On peut souligner que sur les 7 dossiers pour lesquels une antibiothérapie probabiliste par Vancomycine-C3G aurait été inefficace, 5 présentaient une infection polymicrobienne.

**Tableau 8. Récapitulatif des données cliniques relatives aux patients sélectionnés**

No	Données épidémiologiques	Résultats des prélèvements per-opérateurs	Résultats des analyses pré-opérateurs	Antibiothérapie probabiliste administrée	Stratégie chirurgicale	Délai d'adaptation de l'antibiothérapie	Efficacité théorique	Evolution clinique
1	Patiente de 86 ans, infection périopératoire de prothèse de hanche.	<i>Streptococcus pneumoniae</i> + <i>Sphingomonas paucimobilis</i> multirésistant + <i>Enterobacter cloacae</i> BLSE	Recherche antérieure de portage rectal de bactéries BLSE positive	Daptomycine + Ertapénème	Traitement conservateur	3 jours	Efficace	Récidive de descellement septique 22 mois après le lavage
2	Patient de 65 ans, infection chronique de prothèse de hanche	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ponction exacte	Ceftazidime + Ciprofloxacine	Changement en 1 temps	8 jours	Efficace	Fonctionnelle, sans signe inflammatoire, à un an de l'opération.
3	Patient de 72 ans, infection périopératoire de prothèse de genou	<i>Escherichia coli</i> BLSE	Pas d'analyse pré-opératoire	Ofloxacine	Traitement conservateur	6 jours	Efficace	Fonctionnelle, sans signe inflammatoire, à trois ans de l'opération.
4	Patient de 69 ans, infection chronique de prothèse de genou	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + SASM + <i>Staphylococcus epidermidis</i>	Ponction exacte	Fosfomycine + Ceftazidime + Triméthoprim-Sulfaméthoxazole	Arthrodèse	15 jours	Efficace	Persistence d'un aspect inflammatoire à six mois de l'opération
5	Patient de 76 ans, infection périopératoire de prothèse de hanche	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Escherichia coli</i> BLSE + <i>Proteus mirabilis</i>	Pas d'analyse pré-opératoire	Daptomycine + Pipéracilline-Tazobactam	Changement en 1 temps	4 jours	Inefficace	Le patient a fait un AVC ischémique per-opératoire avec hémiparésie séquellaire.
6	Patiente de 75 ans, infection périopératoire précoce d'une prothèse de hanche	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Citrobacter koseri</i> + <i>Enterococcus faecalis</i>	Pas d'analyse pré-opératoire	Fosfomycine + Céfotaxime	Traitement conservateur	3 jours	Inefficace	Fonctionnelle, sans signe inflammatoire, à six mois de l'opération.
7	Patiente de 82 ans, infection périopératoire de prothèse de hanche	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Morganella morganii</i> + <i>Enterococcus faecalis</i>	Pas d'analyse pré-opératoire	Daptomycine + Céfotaxime	Traitement conservateur	10 jours	Inefficace	La patiente est décédée six mois après le lavage articulaire, d'une endocardite à <i>Candida albicans</i> , compliquant une candidémie sur infection de cathéter.
8	Patiente de 64 ans, infection chronique de prothèse de genou	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	Pas d'analyse pré-opératoire	Pas d'antibiothérapie probabiliste	Changement en 1 temps	4 jours	Inefficace	Fonctionnelle, sans signe inflammatoire, à un an de l'opération.
9	Patient de 63 ans, infection chronique de prothèse de hanche	<i>Staphylococcus lugdunensis</i> + <i>Staphylococcus hominis</i>	Pas d'analyse pré-opératoire	Fosfomycine + Céfotaxime	Changement en 1 temps	4 jours	Inefficace	Le patient est décédé d'un carcinome hépatocellulaire moins d'un an après le lavage articulaire
10	Patient de 76 ans, infection périopératoire de prothèse de genou	<i>Streptococcus agalactiae</i>	Pas d'analyse pré-opératoire	Clindamycine + Ofloxacine	Traitement conservateur	4 jours	Inefficace	Fonctionnelle, sans signe inflammatoire, à trois ans de l'opération.

**Les patients 1 à 7** correspondent aux patients dont l'infection comportait au moins un *P. aeruginosa* ou une entérobactérie C3G-R, et pour lesquels une antibiothérapie probabiliste par Vancomycine + C3G aurait été théoriquement inefficace.

**Les patients 5 à 10** correspondent aux patients pour lesquels la stratégie d'antibiothérapie probabiliste utilisée était théoriquement inefficace sur au moins un des micro-organismes en cause.

## **F. Efficacité comparée des différentes stratégies d'antibiothérapie probabiliste**

L'efficacité théorique de différentes stratégies d'antibiothérapie probabiliste, si elles avaient été appliquées à l'ensemble des patients étudiés, est présentée dans le **Tableau 9**.

Les analyses statistiques ont été réalisées en comparant l'efficacité théorique de la stratégie considérée avec l'association Vancomycine-C3G, qui est la stratégie actuellement recommandée par la HAS (2). Le nombre de patients "sur-traités" correspond au nombre de patients pour lesquels à la fois la stratégie considérée et l'association Vancomycine-C3G étaient théoriquement efficaces. Ainsi, l'utilisation systématique de la stratégie considérée aurait entraîné pour ces patients l'utilisation d'antibiotiques au spectre plus large, sans que cette modification n'apporte d'amélioration individuelle par-rapport à la stratégie actuellement recommandée.

Par ailleurs, les patients pour lesquelles l'association Vancomycine-C3G aurait été inefficace sont décrits dans le **Tableau 8, patients 1 ; 2 ; 3 ; 4 ; 5 ; 6 et 7**.

**Tableau 9. Efficacité théorique des différentes stratégies d'antibiothérapie probabiliste**

Stratégie considérée	Dossiers présentant une efficacité théorique		Patients pour lesquels la stratégie est théoriquement inefficace	p	Nombre de patients "sur-traités"
	n (/69)	%			
VDL + Imipenem	69	100	-	-	62
VDL+ Ceftazidime	68	98,6	1	0,03	62
VDL + Pipéracilline-Tazobactam	67	97,1	1;3	0,09	62
VDL + C3G + Ciprofloxacine	67	97,1	1;4	0,09	62
VDL + C3G avec adaptation pour VDL + Imipenem en cas d'infection périopératoire précoce (avant la quatrième semaine post-opératoire)	67	97,7	2;4	0,09	24
VDL + C3G avec adjonction de Ciprofloxacine en cas d'infection périopératoire précoce (avant la quatrième semaine post-opératoire)	66	95,7	1;2;4	0,19	25
VDL + C3G avec adaptation pour VDL + Ceftazidime en cas d'infection périopératoire précoce (avant la quatrième semaine post-opératoire)	66	95,7	1;2;4	0,19	25
VDL + C3G avec adaptation pour VDL + Ceftazidime ou Imipenem en cas d'infection périopératoire précoce d'une prothèse de hanche (avant la quatrième semaine post-opératoire)	66	95,7	2;3;4	0,19	15
VDL + C3G avec adaptation pour VDL + Pipéracilline-Tazobactam en cas d'infection périopératoire précoce (avant la quatrième semaine post-opératoire)	65	94,2	1;2;3;4	0,4	25
VDL + C3G avec adaptation pour VDL + Imipenem en cas d'âge supérieur à 80 ans	64	92,8	2;3;4;5;6	>0,5	16
VDL + C3G (Recommandations de la HAS 2014)	62	89,9	1;2;3;4;5;6;7	-	-
C3G + Clindamycine + Levofloxacine	54	78,3		0,07	-
Recommandations de 2017 de la <i>Pro-Implant Foundation</i> (Pénicilline A associée à un inhibiteur de Bêta-Lactamases, associée dans certains cas à la Vancomycine)	53	76,8		0,03	-
C3G + Clindamycine + Triméthoprime-Sulfaméthoxazole	53	76,8		0,03	-
C3G + Acide Fucidique + Levofloxacine	52	75,4		0,03	-
C3G + Fosfomycine intraveineuse	49 à 64	71,0 à 92,8		-	-

VDL = Vancomycine, Daptomycine ou Linézolide, les trois antibiotiques ayant été efficaces sur les mêmes dossiers

L'efficacité théorique d'une antibiothérapie probabiliste systématique par une C3G associée à la Fosfomycine intraveineuse est difficile à évaluer, car sur les 90 micro-organismes considérés dans notre étude, seuls 51 ont vu leur sensibilité à la Fosfomycine évaluée.

## G. Intérêt de la ponction articulaire pré-opératoire

Sur les 69 patients étudiés, 38 (55,0%) ont bénéficié d'une ponction pré-opératoire, qui pour 25 patients (65,8%) a déterminé avec exactitude le micro-organisme ou les micro-organismes en cause. Le siège de l'infection (hanche ou genou), le mécanisme infectieux (périopératoire ou chronique), l'aspect clinique (fièvre, aspect local inflammatoire, fistule ou écoulement) n'ont pas d'influence sur l'efficacité prévisionnelle de la ponction, qui est toujours comprise entre 60 et 70%. L'identification d'un SCN sur la ponction pré-opératoire n'est pas statistiquement associée à une perte d'efficacité prédictive de la ponction (53,8% vs 68,0% ;  $p=0,40$ ). En revanche, sur les 6 patients ayant présenté une infection polymicrobienne et ayant bénéficié d'une ponction pré-opératoire, seule une ponction (16,6%) était parfaitement prédictive (patient n° 4 du Tableau 8).

Sur les 13 ponctions pré-opératoires ayant abouti à un résultat discordant avec celui du liquide de lavage articulaire, 6 échecs correspondent à la mise en évidence d'une souche différente de Staphylocoque et 3 à des ponctions faussement stériles.

En considérant comme *Gold Standard* le résultat de la culture du liquide périprothétique per-opératoire, les caractéristiques intrinsèques et extrinsèques de la ponction pré-opératoire sont résumées dans le **Tableau 10**.

**Tableau 10. Caractéristiques intrinsèques et extrinsèques de la ponction périprothétique pré-opératoire pour la prédiction de la présence de micro-organismes sélectionnés, dans notre étude (n=39)**

Micro-organismes considérés	SCN	<i>Staphylococcus aureus</i>	BGN
Vrais Positifs (Nb)	9	11	7
Faux Positifs (Nb)	7	0	0
Vrais Négatifs (Nb)	22	25	31
Faux Négatifs (Nb)	6	3	1
Sensibilité (%)	60,0	78,6	85,7
Spécificité (%)	75,9	100	100
Valeur Prédictive Positive (%)	56,3	100	100
Valeur Prédictive Négative (%)	78,6	89,3	96,9

Parmi les 39 dossiers de ponction périprothétique pré-opératoire, deux correspondaient à des infections à *P. aeruginosa* et aucun à une Entérobactérie C3G-R, ce qui ne permet pas de calculer les caractéristiques intrinsèques et extrinsèques de la ponction concernant les BGN C3G-R. Les deux infections à *P. aeruginosa* avaient toutefois été mises en évidence par la ponction pré-opératoire. Sur les 39 ponctions pré-opératoires réalisées, on relève donc deux cas (5,1%) pour lesquels, en mettant en évidence une bactérie résistante à l'antibiothérapie probabiliste habituelle et en faisant élargir le spectre de l'antibiothérapie per-opératoire, la ponction a apporté un réel bénéfice au choix de l'antibiothérapie initiale par-rapport à une antibiothérapie probabiliste systématique par Vancomycine-C3G : le patient 2 et le patient 4, dont on peut souligner qu'il était le seul cas d'infection pluribactérienne pour laquelle le résultat de la ponction articulaire était en accord avec celui du lavage articulaire per-opératoire.

## IV. Discussion

### A. **Ecologie bactérienne des infections de prothèse de hanche et de genou au Centre Hospitalier de Béziers**

Notre étude, bien qu'avec un effectif de taille modeste, présente l'avantage de présenter de manière exhaustive l'écologie de l'ensemble des patients atteints d'une infection de prothèse articulaire d'un même CH sur une période courte, ce qui permet de limiter l'effet de variation d'écologie.

Elle confirme le rôle prédominant des Staphylocoques, qui représentent 57% des micro-organismes en cause, dans les infections de prothèses articulaires. Elle confirme également la grande variété des différentes espèces de SCN impliquées.

Elle confirme enfin les différences importantes d'écologie bactérienne en fonction du mécanisme infectieux. Les infections péri-opératoires sont associées aux BGN, les infections hématogènes aux Streptocoques et les infections chroniques aux Entérocoques et à *C. acnes*. Par rapport aux études antérieures, notre population présentait un taux relativement élevé d'infections à BGN (21,1% des micro-organismes évalués), ce qui peut s'expliquer par une proportion relativement élevée d'infections péri-opératoires précoces (42%), sans que ces variations soient exceptionnelles.

Notre étude fait également état d'une proportion relativement élevée, là encore sans être exceptionnelle, d'infections plurimicrobiennes, qui représentent 21,7% des dossiers, sans que le mécanisme infectieux (périopératoire, hématogène ou chronique) ne soit associé de manière statistiquement significative à leur survenue. Parmi elles, on peut remarquer la sur-représentation des BGN ainsi que des bactéries multirésistantes. De plus, dans la majorité des cas, les résistances aux antibiothérapies probabilistes usuelles étaient liées à des infections plurimicrobiennes.



## B. Profils de résistances acquises aux antibiotiques

Parmi les bactéries à Gram positif, la problématique des résistances acquises est essentiellement liée aux Staphylocoques, notre étude ayant permis de confirmer le caractère exceptionnel des infections à *Enterococcus faecium*.

La résistance à la Méricilline concerne 39,3% des SCN et 17,4% des *S. aureus*, ce qui est en accord avec les résultats de la méta-analyse de Guo (164). On peut souligner que, dans notre étude, aucune des quatre souches de SARM étudiées n'était sensible à l'Ofloxacin, l'association des deux résistances étant très fréquemment décrite.

Les taux relativement élevés de résistances à l'Ofloxacin et à la Clindamycine, qui concernent respectivement 30,0% et 39,1% des *S. aureus* de notre étude, confirment que l'utilisation de ces antibiotiques ne peut être envisagée qu'après réception de l'antibiogramme. De même, si elle n'a pas fait l'objet d'une littérature abondante, la résistance acquise au Triméthoprim-Sulfaméthoxazole est loin d'être exceptionnelle. Elle est présente chez 8,7% des *S. aureus* de notre étude.

Notre étude permet de confirmer le caractère exceptionnel de la résistance à la Rifampicine chez les Staphylocoques et, dans ce cas, son association avec d'autres résistances acquises : le seul Staphylocoque de l'étude résistant à la Rifampicine était un SARM. Enfin, elle confirme le caractère très exceptionnel des résistances acquises à la Vancomycine, à la Daptomycine ou au Linézolide.

Parmi les bactéries à Gram négatif, le taux de 23% de résistance aux C3G parmi les entérobactéries de notre étude est clairement supérieur aux chiffres avancés par l'ECDC en 2013(88). Toutefois, il convient de considérer le caractère nosocomial de ces infections, ainsi que leur survenue chez des patients souvent poly-pathologiques. Par ailleurs, il peut être souligné que toutes les souches de *P. aeruginosa* de notre étude étaient de phénotype sauvage.

### **C. Facteurs cliniques prédictifs de la présence d'une bactérie multirésistante**

Les effectifs modestes de notre étude n'ont pas permis de mettre en évidence un facteur associé de manière statistiquement significative à la présence dans le liquide articulaire d'un SARM, d'une entérobactérie C3G-R ou d'un *P. aeruginosa*. Il existe toutefois une tendance nette à une sur-représentation des infections à SARM chez les patients âgés de plus de 85 ans. De plus, même si le seuil de significativité statistique n'a pas été atteint, il existe une tendance nette à une sur-représentation des entérobactéries C3G-R ou des *P. aeruginosa* parmi les infections-péri-opératoires et les infections de prothèse de hanche. Des études de plus grand effectif seraient nécessaires pour évaluer ces hypothèses.

### **D. Démarche d'antibiothérapie probabiliste adoptée au CH de Béziers**

L'absence d'utilisation de la Vancomycine dans l'antibiothérapie probabiliste des infections de prothèses articulaires est le résultat d'une décision prise par l'équipe d'Infectiologie du CH de Béziers. Elle repose sur la complexité des paramètres pharmacocinétiques de la Vancomycine, la nécessité d'une surveillance biologique rapprochée, son caractère lentement bactéricide et ses effets secondaires, notamment néphrologiques.

La Fosfomycine a initialement été l'antibiotique le plus utilisé. Ce choix reposait sur la bonne diffusion tissulaire et l'effet bactéricide rapide de la Fosfomycine, ainsi que sur son effet synergique en association avec les Bêta-lactamines et les Fluoroquinolones (154). Par ailleurs, son utilisation ne nécessite pas de surveillance biologique rapprochée ou une adaptation posologique complexe, ce qui simplifiait son utilisation en service de Chirurgie Orthopédique. Par la suite, la Daptomycine a progressivement remplacé la Fosfomycine en raison d'une plus grande facilité d'administration, possible dès le bloc opératoire après réalisation des prélèvements. Les difficultés d'approvisionnement et le contingentement de la Fosfomycine ont marqué la fin de son utilisation au CH de Béziers dans le cadre de l'antibiothérapie probabiliste.

Même si la base de prescription de l'antibiothérapie probabiliste reposait sur une association Fosfomycine + C3G puis Daptomycine + C3G, l'ajout d'une autre molécule ou des choix radicalement différents ont été observés en fonction du contexte clinique. Malgré leur hétérogénéité, ces choix d'antibiothérapie probabiliste plus ou moins guidée par le contexte ont eu une bonne efficacité théorique, évaluée à 91,3%.

## **E. Efficacité comparée des différentes stratégies d'antibiothérapie probabiliste**

La stratégie recommandée depuis 2014 par la HAS, qui est l'association Vancomycine-C3G, est théoriquement efficace sur 89,9% des dossiers considérés dans cette étude.

Une stratégie d'association Vancomycine-Pipéracilline-Tazobactam, privilégiée par les recommandations espagnoles (166) et envisagée dans les recommandations de la HAS de 2014, couvre théoriquement 97,1% des dossiers considérés. Toutefois, cette amélioration de l'efficacité s'accompagne d'un taux élevé de patients traités par un antibiotique au spectre inutilement large, au risque de favoriser l'apparition de bactéries résistantes.

Les hypothèses les plus intéressantes semblent être de garder une antibiothérapie probabiliste par Vancomycine, Daptomycine ou Linézolide, associée à une C3G, adaptée en cas d'infection péri-opératoire précoce, voire en cas d'infection péri-opératoire précoce d'une prothèse de hanche. Cette adaptation pourrait être soit l'adjonction de Ciprofloxacine, soit le remplacement du Céfotaxime par la Ceftazidime ou un Carbapénème. Toutes ces stratégies d'adaptation semblent avoir une efficacité similaire, supérieure à 95%, tout en minimisant le nombre de patients traités par un antibiotique au spectre inutilement large. Toutefois, les effectifs modestes de notre étude n'ont pas permis d'atteindre le seuil de significativité statistique lors de la comparaison des différentes stratégies envisagées, et une étude à plus grande échelle serait nécessaire afin d'évaluer ces stratégies.

Notre étude a en outre permis de confirmer le caractère exceptionnel des résistances acquises à la Vancomycine, à la Daptomycine et au Linézolide, ce qui fait reposer le choix du clinicien entre ces molécules sur des critères non pas microbiologiques, mais pharmacocinétiques, organisationnels, financiers et de risque toxique. Ainsi, la Vancomycine agit en synergie avec les bêta-lactamines, mais diffuse mal dans le tissu osseux, n'est que lentement bactéricide et elle est complexe d'utilisation. Le Linézolide diffuse bien dans le tissu osseux, il est simple d'utilisation et peu onéreux mais il n'est que bactériostatique aux posologies usuelles. Enfin, la Daptomycine est rapidement bactéricide, sa diffusion intra-osseuse est correcte et elle est simple d'utilisation. Son prix nettement plus élevé que celui de la Vancomycine est à pondérer avec les gains de mode d'administration et de surveillance. Chacune de ces considérations est sujette à approximations et controverses, et leur impact sur le pronostic de l'infection est difficile à évaluer. Toutes les interprétations sont donc possibles en fonction des choix du clinicien et de son équipe.

L'utilisation probabiliste de la Rifampicine, telle que privilégiée dans les recommandations italiennes, est justifiée par ses caractéristiques pharmacocinétiques avantageuses et par la faible prévalence des résistances acquises parmi les Staphylocoques. Elle est toutefois à envisager avec précautions en probabiliste du fait des interactions médicamenteuses, de son efficacité modeste sur les Entérocoques (qui représentent 6,7% des patients de notre étude) et d'un risque particulièrement élevé d'acquisition de résistances en cours de traitement, à la fois dans le foyer infectieux et dans la flore endogène du patient. Pour ces raisons, la stratégie actuellement privilégiée par la plupart des sociétés savantes est de réserver l'utilisation de cet antibiotique particulièrement précieux aux infections bactériologiquement documentées.

Notre étude permet de souligner que, même si ses paramètres pharmacocinétiques sont particulièrement avantageux dans le contexte des infections ostéo-articulaires, la Fosfomycine par voie parentérale n'est pas un antibiotique probabiliste de choix. Elle est à réserver aux infections à bactéries multirésistantes pour lesquelles les données d'antibiogramme sont confirmées. De même, l'utilisation du Triméthoprim-Sulfaméthoxazole ou de la Clindamycine ne peut être envisagée qu'après documentation bactérienne du fait du risque élevé de résistances acquises.

La stratégie basée sur les recommandations de la *Pro-Implant Foundation* (Ampicilline-Sulbactam associée à la Vancomycine en cas de sepsis, de portage antérieurement connu de SARM, de reprises chirurgicales multiples antérieures ou en cas de suspicion d'infection chronique) (167) n'aurait été théoriquement adaptée que sur 76,8% des patients de notre étude. Cette efficacité modeste fait supposer que l'écologie des études ayant abouti à leur rédaction était différente de celle du CH de Béziers.

#### **F. Conséquences d'une antibiothérapie probabiliste inactive sur les micro-organismes en cause**

Les données de littérature concernant les conséquences d'une antibiothérapie probabiliste inadaptée sont étonnamment rares et limitées à une étude australienne de 2012 sur 147 patients. Cette étude estimait qu'elle multiplierait par 5 le risque d'échec thérapeutique (37). Pourtant, à la lumière des 6 dossiers de notre étude pour lesquels l'antibiothérapie probabiliste était théoriquement inefficace sur les micro-organismes en cause, il ressort que si le pronostic est effectivement péjoratif, il n'est peut-être pas systématiquement en lien avec l'évolution de

l'infection de prothèse articulaire. En effet, sur ces six patients, trois ont présenté une évolution cliniquement favorable sans que l'échec théorique d'antibiothérapie ne paraisse leur avoir été préjudiciable et les trois autres ont présenté des complications liées aux comorbidités plus qu'à l'infection en elle-même. Il est à envisager que l'échec d'antibiothérapie probabiliste pourrait être en lien avec une infection à bactéries multirésistantes, elle-même symptomatique d'un état de fragilité globale avec recours plus fréquent aux antibiothérapies sélectionnant des résistances.

### **G. Efficacité prédictive de la ponction articulaire pré-opératoire dans l'adaptation de l'antibiothérapie probabiliste**

La ponction articulaire pré-opératoire a au moins deux objectifs.

Le premier est de confirmer le diagnostic d'infection de prothèse articulaire, par l'analyse cytbactériologique de l'échantillon. Ce rôle a fait l'objet de plusieurs publications, aux résultats hétérogènes en fonction des modes de recueil et des seuils de positivité retenus (172).

Le second objectif de la ponction pré-opératoire est de prédire le micro-organisme ou les micro-organismes en cause, et la sensibilité prévisible aux antibiotiques. La littérature concernant ce second rôle aboutit elle aussi à des résultats disparates, en fonction de la localisation (hanche ou genou), du type d'échantillon prélevé (liquide articulaire ou biopsie synoviale), du nombre de dossiers inclus ou de la proportion d'infections plurimicrobiennes.

Dans un article de 2010, Meermans *et al.* avaient recensé 34 articles, publiés entre 1988 et 2008, décrivant des études dont les effectifs variaient entre 28 à 2158 patients, et qui estimaient l'efficacité prédictive de la ponction pré-opératoire entre 54 et 100% (172). Dans ce même article, leur étude concernant 120 dossiers d'infections de prothèses articulaires avait déterminé que la ponction pré-opératoire identifiait les mêmes micro-organismes que le liquide per-opératoire dans 84,1% des cas (172).

Holleyman *et al.* ont étudié en 2016 les dossiers d'infections de prothèses de genou de 75 patients britanniques, dont 7 étaient plurimicrobiennes. Les résultats de cette étude montraient que le genre des micro-organismes en cause était déterminé avec exactitude par la ponction pré-opératoire dans 75% des cas au total, mais dans seulement 29% des cas d'infection plurimicrobienne. Par ailleurs, la sensibilité aux antibiotiques des germes en cause n'était

correctement évaluée par la ponction pré-opératoire que dans 49% des cas au total, et dans seulement 14% des cas d'infection plurimicrobienne (180).

Dans notre étude, l'efficacité prédictive de la ponction articulaire dans l'adaptation de l'antibiothérapie probabiliste est estimée entre 60 et 70%. La différence d'efficacité prédictive avec les résultats de l'étude anglaise de 2016 peut au moins en partie s'expliquer par la proportion plus importante dans notre étude d'infections pluribactériennes.

Quelle que soit leur estimation de l'efficacité prédictive, toutes ces études s'accordent sur un point : les résultats de la ponction articulaire ne sont pas toujours superposables à ceux des prélèvements per-opératoires. En cas de mise en évidence à la ponction pré-opératoire d'une bactérie multi-sensible, il paraît donc risqué de conseiller une restriction du spectre de l'antibiothérapie probabiliste.

L'intérêt principal de la ponction pré-opératoire réside dans la mise en évidence d'une entérobactérie multirésistante ou d'un *P. aeruginosa*, ce qui ferait agrandir le spectre de l'antibiothérapie probabiliste et remplacer la C3G par la Ceftazidime ou un Carbapénème. Cette situation concernait deux patients sur les 39 patients de notre étude ayant bénéficié d'une ponction pré-opératoire, et dans les deux cas la bactérie résistante aux C3G a efficacement été mise en évidence, aboutissant à un gain de chance pour le patient ou en tous cas au choix d'une antibiothérapie probabiliste théoriquement efficace..

Ces résultats sont toutefois à interpréter avec réserve compte tenu du faible nombre de ponctions étudiées et, parmi elles, de la faible proportion de BGN résistants aux C3G (5,1%). Par ailleurs, même si les résultats de notre étude n'atteignent pas le seuil de significativité, ils suggèrent que de telles bactéries sont essentiellement isolées :

- au cours des infections péri-opératoires, pour lesquelles il n'existe pas selon la HAS d'indication de ponction pré-opératoire puisque le lavage articulaire est urgent,
- et dans des infections pluribactériennes, pour lesquelles l'efficacité de la ponction est particulièrement décevante.

L'opportunité de la réalisation d'une ponction périprothétique pré-opératoire est donc à évaluer par le clinicien en fonction du patient, de l'aspect clinique, du mécanisme infectieux et du risque d'infection à micro-organismes multirésistants, tout en gardant à l'esprit que cette ponction ne peut apporter qu'une estimation de l'écologie microbienne en cause et qu'elle peut être mise en défaut.

## V. Conclusion

Dans le cadre des infections de prothèses articulaires, l'antibiothérapie probabiliste est un pari qui repose à la fois sur des données d'écologie bactérienne sujettes à variations, une épidémiologie des résistances acquises elle aussi variable et des données de pharmacocinétique souvent mal connues. Elle impose l'utilisation d'antibiotiques à large spectre, générateurs d'effets secondaires non négligeables et potentiellement d'une sélection de micro-organismes multi-résistants. Chaque société savante recommande une stratégie différente en fonction des données locales d'écologie bactérienne, avec des degrés variables d'adaptation au contexte clinique.

Au terme de notre étude, les stratégies les plus intéressantes semblent être de garder une antibiothérapie probabiliste par Vancomycine, Daptomycine ou Linézolide, associée à une C3G, adaptée en cas d'infection péri-opératoire précoce, voire plus précisément en cas d'infection péri-opératoire précoce d'une prothèse de hanche. Cette adaptation pourrait être soit l'adjonction de Ciprofloxacine, soit le remplacement du Céfotaxime par la Ceftazidime ou un Carbapénème. Toutes ces stratégies d'adaptation semblent avoir une efficacité similaire, supérieure à 95%, tout en minimisant le nombre de patients traités par un antibiotique au spectre inutilement large. Toutefois, une adaptation « au cas par cas », en fonction de chaque situation clinique, doit rester envisageable : elle constitue la valeur ajoutée de l'équipe locale d'Infectiologie. Cette adaptation peut notamment être guidée par une ponction articulaire pré-opératoire, tout en gardant à l'esprit que cette ponction ne peut apporter qu'une estimation de l'écologie microbienne en cause et qu'elle peut être mise en défaut.

L'importance accordée à l'antibiothérapie probabiliste se doit enfin d'être relativisée par deux considérations de bon sens clinique. La première est que, même si son rôle est indubitable dans l'évolution clinique de l'infection, elle reste bien moins décisive que d'autres facteurs pronostiques tels que les comorbidités. La seconde est que, même si l'antibiothérapie a un rôle dans le traitement des infections de prothèses articulaires, elle ne peut en aucun cas faire oublier que la partie primordiale de la prise en charge est la qualité de la reprise chirurgicale : le pilier central du traitement des infections de prothèses articulaires, c'est la coordination entre le Chirurgien et l'Infectiologue.

## VI. Bibliographie

1. Kapadia BH, Berg RA, Daley JA, Fritz J, Bhave A, Mont MA. Periprosthetic joint infection. *The Lancet*. 2016 Jan 23;387(10016):386–94.
2. Prothèse de hanche ou de genou : diagnostic et prise en charge de l'infection dans le mois suivant l'implantation - rbp\_argumentaire\_prothese\_infectees\_vd\_.pdf [Internet]. [cited 2017 Jun 11]. Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-03/rbp\\_argumentaire\\_prothese\\_infectees\\_vd\\_.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-03/rbp_argumentaire_prothese_infectees_vd_.pdf)
3. Dale H, Hallan G, Espehaug B, Havelin LI, Engesaeter LB. Increasing risk of revision due to deep infection after hip arthroplasty. *Acta Orthop*. 2009 Dec 1;80(6):639–45.
4. Kurtz SM, Ong KL, Lau E, Bozic KJ, Berry D, Parvizi J. Prosthetic Joint Infection Risk after TKA in the Medicare Population. *Clin Orthop*. 2010 Jan;468(1):52.
5. Esposito S, Leone S, Bassetti M, Borrè S, Leoncini F, Meani E, et al. Italian Guidelines for the Diagnosis and Infectious Disease Management of Osteomyelitis and Prosthetic Joint Infections in Adults. *Infection*. 2009 Dec 1;37(6):478–96.
6. Dauchy F-A, Dutronc H, Lawson-Ayayi S, Wirth G, Hofmann P, de Barbeyrac B, et al. Characteristics of prosthetic joint infections leading to bacteremia: A case-control study. *Scand J Infect Dis*. 2013 Nov;45(11):863–7.
7. McGarry SA, Engemann JJ, Schmader K, Sexton DJ, Kaye KS. Surgical-site infection due to *Staphylococcus aureus* among elderly patients: mortality, duration of hospitalization, and cost. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2004 Jun;25(6):461–7.
8. Klouche S, Leonard P, Zeller V, Lhotellier L, Graff W, Leclerc P, et al. Infected total hip arthroplasty revision: One- or two-stage procedure? *Orthop Traumatol Surg Res*. 2012 Apr 1;98(2):144–50.
9. Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. *Bone Jt J*. 2013 Nov 1;95-B(11):1450–2.
10. Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo RB. Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections. *J Bone Joint Surg Am*. 78(4):512–23.
11. Bouaziz A, Uçkay I, Lustig S, Boibieux A, Lew D, Hoffmeyer P, et al. Non-compliance with IDSA guidelines for patients presenting with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infection is a risk factor for treatment failure. [Httpwwwem-Premiumcomezpumbiu-Montpellierfrdatarevues0399077Xv48i3S0399077X16306643](http://www.em-premium.com.ezpum.biu-montpellier.fr/data/revues/0399077Xv48i3S0399077X16306643) [Internet]. 2018 Apr 19 [cited 2018 May 27]; Available from: <http://www.em-premium.com.ezpum.biu-montpellier.fr/article/1209508>
12. Bjerke-Kroll BT, Christ AB, McLawhorn AS, Sculco PK, Jules-Elysée KM, Sculco TP. Periprosthetic joint infections treated with two-stage revision over 14 years: an evolving microbiology profile. *J Arthroplasty*. 2014 May;29(5):877–82.
13. Pansu N, Le Moing V, Université de MI. Les infections hématogènes de prothèses de hanche et de genou : description et analyse des facteurs associés à l'échec de la prise en charge. [Lieu inconnu]: éditeur inconnu; 2017.
14. Fulkerson E, Della Valle CJ, Wise B, Walsh M, Preston C, Di Cesare PE. Antibiotic susceptibility of bacteria infecting total joint arthroplasty sites. *J Bone Jt Surg Am*. 2006;88(6):1231–1237.



15. Rafiq I, Gambhir AK, Wroblewski BM, Kay PR. The microbiology of infected hip arthroplasty. *Int Orthop*. 2006 Dec;30(6):532–5.
16. Phillips JE, Crane TP, Noy M, Elliott TSJ, Grimer RJ. The incidence of deep prosthetic infections in a specialist orthopaedic hospital: a 15-year prospective survey. *J Bone Joint Surg Br*. 2006 Jul;88(7):943–8.
17. Moran E, Masters S, Berendt AR, McLardy-Smith P, Byren I, Atkins BL. Guiding empirical antibiotic therapy in orthopaedics: The microbiology of prosthetic joint infection managed by debridement, irrigation and prosthesis retention. *J Infect*. 2007 Jul 1;55(1):1–7.
18. Carrega G, Bartolacci V, Burastero G, Casalino Finocchio G, Grappiolo G, Salomone C, et al. Etiology of prosthetic joint infections in a tertiary care centre in Italy. *Infez Med Riv Period Eziologia Epidemiol Diagn Clin E Ter Delle Patol Infett*. 2008 Dec;16(4):204–8.
19. Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic Joint Infection: The Incidence, Timing, and Predisposing Factors. *Clin Orthop*. 2008 Jul;466(7):1710.
20. Sharma D, Douglas J, Coulter C, Weinrauch P, Crawford R. Microbiology of infected arthroplasty: implications for empiric peri-operative antibiotics. *J Orthop Surg Hong Kong*. 2008 Dec;16(3):339–42.
21. Stefánsdóttir A, Johansson D, Knutson K, Lidgren L, Robertsson O. Microbiology of the infected knee arthroplasty: report from the Swedish Knee Arthroplasty Register on 426 surgically revised cases. *Scand J Infect Dis*. 2009;41(11–12):831–40.
22. Nickinson RSJ, Board TN, Gambhir AK, Porter ML, Kay PR. The microbiology of the infected knee arthroplasty. *Int Orthop*. 2010 Apr;34(4):505–10.
23. Cobo J, Miguel LGS, Euba G, Rodríguez D, García-Lechuz JM, Riera M, et al. Early prosthetic joint infection: outcomes with debridement and implant retention followed by antibiotic therapy. *Clin Microbiol Infect*. 2011 Nov;17(11):1632–7.
24. Tsai J-C, Sheng W-H, Lo W-Y, Jiang C-C, Chang S-C. Clinical characteristics, microbiology, and outcomes of prosthetic joint infection in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi*. 2015 Apr;48(2):198–204.
25. Kuiper JWP, Vos SJC, Saouti R, Vergroesen DA, Graat HCA, Debets-Ossenkopp YJ, et al. Prosthetic joint-associated infections treated with DAIR (debridement, antibiotics, irrigation, and retention): analysis of risk factors and local antibiotic carriers in 91 patients. *Acta Orthop*. 2013 Aug;84(4):380–6.
26. Achermann Y, Stasch P, Preiss S, Lucke K, Vogt M. Characteristics and treatment outcomes of 69 cases with early prosthetic joint infections of the hip and knee. *Infection*. 2014 Jun;42(3):511–9.
27. Bémer P, Plouzeau C, Tande D, Léger J, Giraudeau B, Valentin AS, et al. 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 Oct;52(10):3583–9.
28. Aggarwal VK, Bakhshi H, Ecker NU, Parvizi J, Gehrke T, Kendoff D. Organism profile in periprosthetic joint infection: pathogens differ at two arthroplasty infection referral centers in Europe and in the United States. *J Knee Surg*. 2014 Oct;27(5):399–406.
29. Yang Y, Yang F, Zhang Z, Li H, Chen J. [DISTRIBUTION AND DRUG SENSITIVITY OF PATHOGENS IN PATIENTS WITH PROSTHETIC JOINT INFECTION AFTER PRIMARY TOTAL KNEE ARTHROPLASTY].

Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi Zhongguo Xiufu Chongjian Waike Zazhi Chin J Reporative Reconstr Surg. 2014 Jul;28(7):848–52.

30. Holleyman RJ, Baker P, Charlett A, Gould K, Deehan DJ. Microorganisms responsible for periprosthetic knee infections in England and Wales. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc Off J ESSKA*. 2016 Oct;24(10):3080–7.
31. Langvatn H, Lutro O, Dale H, Schrama JC, Hallan G, Espehaug B, et al. Bacterial and Hematological Findings in Infected Total Hip Arthroplasties in Norway Assessment of 278 Revisions Due to Infection in the Norwegian Arthroplasty Register. *Open Orthop J*. 2015;9:445–9.
32. Malhas AM, Lawton R, Reidy M, Nathwani D, Clift BA. Causative organisms in revision total hip & knee arthroplasty for infection: Increasing multi-antibiotic resistance in coagulase-negative *Staphylococcus* and the implications for antibiotic prophylaxis. *The Surgeon*. 2015 Oct 1;13(5):250–5.
33. Ravi S, Zhu M, Luey C, Young SW. Antibiotic resistance in early periprosthetic joint infection. *ANZ J Surg*. 2016 Dec;86(12):1014–8.
34. Dapunt U, Radzuweit-Mihaljevic S, Lehner B, Haensch GM, Ewerbeck V. Bacterial Infection and Implant Loosening in Hip and Knee Arthroplasty: Evaluation of 209 Cases. *Mater Basel Switz*. 2016 Oct 26;9(11).
35. Gundtoft PH, Pedersen AB, Schønheyder HC, Møller JK, Overgaard S. One-year incidence of prosthetic joint infection in total hip arthroplasty: a cohort study with linkage of the Danish Hip Arthroplasty Register and Danish Microbiology Databases. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017 May 1;25(5):685–93.
36. Larsen LH, Khalid V, Xu Y, Thomsen TR, Schønheyder HC, the PRIS Study Group. Differential Contributions of Specimen Types, Culturing, and 16S rRNA Sequencing in Diagnosis of Prosthetic Joint Infections. *J Clin Microbiol*. 2018;56(5).
37. Peel TN, Cheng AC, Choong PFM, Busing KL. Early onset prosthetic hip and knee joint infection: treatment and outcomes in Victoria, Australia. *J Hosp Infect*. 2012 Dec 1;82(4):248–53.
38. Zimmerli W, Sendi P. Orthopaedic biofilm infections. *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand*. 2017 Apr;125(4):353–64.
39. Betz M, Landelle C, Lipsky BA, Uçkay I. Letter to the editor concerning the review of Prof. Sheldon L. Kaplan “Recent lessons for the management of bone and joint infections” --Bacteriostatic or bactericidal agents in osteoarticular infections? *J Infect*. 2015 Jul;71(1):144–6.
40. Levine DP. Vancomycin: A History. *Clin Infect Dis*. 2006 Jan 1;42(Supplement\_1):S5–12.
41. Tran K-N, Rybak MJ. Beta-Lactams combinations with Vancomycin provide synergy against VSSA, hVISA, and VISA. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Mar 19;
42. Zheng X, Berti AD, McCrone S, Roch M, Rosato AE, Rose WE, et al. Combination Antibiotic Exposure Selectively Alters the Development of Vancomycin Intermediate Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Feb;62(2).
43. Boselli E, Allaouchiche B. [Diffusion in bone tissue of antibiotics]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 1999 Dec 18;28(40):2265–76.

44. Garazzino S, Aprato A, Baietto L, D'Avolio A, Maiello A, De Rosa FG, et al. Glycopeptide bone penetration in patients with septic pseudoarthrosis of the tibia. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47(12):793–805.
45. Alonso B, Cruces R, Perez A, Fernandez-Cruz A, Guembe M. Activity of maltodextrin and vancomycin against staphylococcus aureus biofilm. *Front Biosci Sch Ed*. 2018 Mar 1;10:300–8.
46. Dall GF, Tsang S-TJ, Gwynne PJ, MacKenzie SP, Simpson AHRW, Breusch SJ, et al. Unexpected synergistic and antagonistic antibiotic activity against Staphylococcus biofilms. *J Antimicrob Chemother*. 2018 Mar 14;
47. LaPlante KL, Rybak MJ. Impact of High-Inoculum Staphylococcus aureus on the Activities of Nafcillin, Vancomycin, Linezolid, and Daptomycin, Alone and in Combination with Gentamicin, in an In Vitro Pharmacodynamic Model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 Jan 12;48(12):4665–72.
48. Rose WE, Poppens PT. Impact of biofilm on the in vitro activity of vancomycin alone and in combination with tigecycline and rifampicin against Staphylococcus aureus. *J Antimicrob Chemother*. 2009 Mar 1;63(3):485–8.
49. Korzeniowski O. Combination Antimicrobial Therapy for *Staphylococcus aureus* Endocarditis in Patients Addicted to Parenteral Drugs and in Nonaddicts: A Prospective Study. *Ann Intern Med*. 1982 Oct 1;97(4):496.
50. González C, Rubio M, Romero-Vivas J, González M, Picazo JJ. Bacteremic Pneumonia Due to Staphylococcus aureus: A Comparison of Disease Caused by Methicillin-Resistant and Methicillin-Susceptible Organisms. *Clin Infect Dis*. 1999 Nov 1;29(5):1171–7.
51. Chavanet P. The ZEPHYR study: A randomized comparison of linezolid and vancomycin for MRSA pneumonia. *Médecine Mal Infect*. 2013 Dec 1;43(11):451–5.
52. Longuet P, Lecapitaine AL, Cassard B, Batista R, Gauzit R, Lesprit P, et al. Preparing and administering injectable antibiotics: How to avoid playing God. *Médecine Mal Infect*. 2016 Jul 1;46(5):242–68.
53. Downes KJ, Cowden C, Laskin BL, Huang Y-S, Gong W, Bryan M, et al. Association of Acute Kidney Injury With Concomitant Vancomycin and Piperacillin/Tazobactam Treatment Among Hospitalized Children. *JAMA Pediatr*. 2017 Dec 1;171(12):e173219–e173219.
54. Willis ZI, Jhaveri R. The Cost of Vancomycin and Piperacillin/Tazobactam Treatment. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2018 Mar 5 [cited 2018 Mar 22]; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2674037>
55. Álvarez R, López Cortés LE, Molina J, Cisneros JM, Pachón J. Optimizing the Clinical Use of Vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Apr 22;60(5):2601–9.
56. Courvalin P. Vancomycin Resistance in Gram-Positive Cocci. *Clin Infect Dis*. 2006 Jan 1;42(Supplement\_1):S25–34.
57. MÜHLHOFER MLH, DEISS L, MAYER-KUCKUK P, POHLIG F, HARRASSER N, LENZE U, et al. Increased Resistance of Skin Flora to Antimicrobial Prophylaxis in Patients Undergoing Hip Revision Arthroplasty. *In Vivo*. 2017 Jul 3;31(4):673–6.
58. AI FCT et. Increasing Resistance to Vancomycin and Other Glycopeptides in Staphylococcus aureus - Volume 7, Number 2—April 2001 - Emerging Infectious Disease journal - CDC. [cited 2018 Mar 22]; Available from: [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/7/2/07-0327\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/7/2/07-0327_article)

59. Zhang S, Sun X, Chang W, Dai Y, Ma X. Systematic Review and Meta-Analysis of the Epidemiology of Vancomycin-Intermediate and Heterogeneous Vancomycin-Intermediate *Staphylococcus aureus* Isolates. *PLoS ONE* [Internet]. 2015 Aug 19 [cited 2018 Mar 22];10(8). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4546009/>
60. Tran TT, Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Drug Resistance: Daptomycin Resistance. *Ann N Y Acad Sci*. 2015 Sep;1354:32–53.
61. Parra MA, Campanero MA, Sádaba B, Irigoyen A, García-López L, Fernandez-Reyes MJ, et al. Effect of Glucose Concentration on the Stability of Daptomycin in Peritoneal Solutions. *Perit Dial Int J Int Soc Perit Dial*. 2013;33(4):458–61.
62. Goutelle S, Roux S, Gagnieu M-C, Valour F, Lustig S, Ader F, et al. Pharmacokinetic Variability of Daptomycin during Prolonged Therapy for Bone and Joint Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Apr 22;60(5):3148–51.
63. Traunmüller F, Schintler MV, Metzler J, Spendel S, Mauric O, Popovic M, et al. Soft tissue and bone penetration abilities of daptomycin in diabetic patients with bacterial foot infections. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Jun 1;65(6):1252–7.
64. Ritchie ND, Lovering AM, Seaton RA. Daptomycin in synovial fluid during treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* septic arthritis. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Jun 1;65(6):1314–5.
65. Chang Y-J, Lee MS, Lee C-H, Lin P-C, Kuo F-C. Daptomycin treatment in patients with resistant staphylococcal periprosthetic joint infection. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2017 Nov 29 [cited 2018 Mar 26];17. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5707892/>
66. Kuo F-C, Yen S-H, Peng K-T, Wang J-W, Lee MS. Methicillin-resistant *Staphylococcal* periprosthetic joint infections can be effectively controlled by systemic and local daptomycin. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2018 Mar 26];16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4735949/>
67. Bhavnani SM, Prakhya A, Hammel JP, Ambrose PG. Cost-Effectiveness of Daptomycin versus Vancomycin and Gentamicin for Patients with Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia and/or Endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2009 Sep 1;49(5):691–8.
68. Berg ML, Estes LL, Dierkhising RA, Curran B,ENZLER MJ. Evaluation of impact of statin use on development of CPK elevation during daptomycin therapy. *Ann Pharmacother*. 2014 Mar;48(3):320–7.
69. Yang S-J, Xiong YQ, Boyle-Vavra S, Daum R, Jones T, Bayer AS. Daptomycin-Oxacillin Combinations in Treatment of Experimental Endocarditis Caused by Daptomycin-Nonsusceptible Strains of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* with Evolving Oxacillin Susceptibility (the “Seesaw Effect”). *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Jan 8;54(8):3161–9.
70. Traunmüller F, Schintler MV, Spendel S, Popovic M, Mauric O, Scharnagl E, et al. Linezolid concentrations in infected soft tissue and bone following repetitive doses in diabetic patients with bacterial foot infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2010 Jul;36(1):84–6.
71. Bassetti M, Righi E, Di Biagio A, Rosso R, Beltrame A, Bassetti D. Role of linezolid in the treatment of orthopedic infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2005 Jun;3(3):343–52.
72. Bassetti M, Vitale F, Melica G, Righi E, Di Biagio A, Molfetta L, et al. Linezolid in the treatment of Gram-positive prosthetic joint infections. *J Antimicrob Chemother*. 2005 Mar;55(3):387–90.

73. Razonable RR, Osmon DR, Steckelberg JM. Linezolid therapy for orthopedic infections. *Mayo Clin Proc.* 2004 Sep;79(9):1137–44.
74. Rao N, Ziran BH, Hall RA, Santa ER. Successful treatment of chronic bone and joint infections with oral linezolid. *Clin Orthop.* 2004 Oct;(427):67–71.
75. Falagas ME, Manta KG, Ntziora F, Vardakas KZ. Linezolid for the treatment of patients with endocarditis: a systematic review of the published evidence. *J Antimicrob Chemother.* 2006 Aug;58(2):273–80.
76. Legout L, Valette M, Dezeque H, Nguyen S, Lemaire X, Loïez C, et al. Tolerability of prolonged linezolid therapy in bone and joint infection: protective effect of rifampicin on the occurrence of anaemia? *J Antimicrob Chemother.* 2010 Oct;65(10):2224–30.
77. Egle H, Trittler R, Kümmerer K, Lemmen SW. Linezolid and rifampin: Drug interaction contrary to expectations? *Clin Pharmacol Ther.* 2005 May;77(5):451–3.
78. Gebhart BC, Barker BC, Markewitz BA. Decreased serum linezolid levels in a critically ill patient receiving concomitant linezolid and rifampin. *Pharmacotherapy.* 2007 Mar;27(3):476–9.
79. El Haj C, Murillo O, Ribera A, Lloberas N, Gómez-Junyent J, Tubau F, et al. Evaluation of linezolid or cotrimoxazole in combination with rifampicin as alternative oral treatments based on an in vitro pharmacodynamic model of staphylococcal biofilm. *Int J Antimicrob Agents.* 2018 Jan 25;
80. Narita M, Tsuji BT, Yu VL. Linezolid-associated peripheral and optic neuropathy, lactic acidosis, and serotonin syndrome. *Pharmacotherapy.* 2007 Aug;27(8):1189–97.
81. Woytowish MR, Maynor LM. Clinical relevance of linezolid-associated serotonin toxicity. *Ann Pharmacother.* 2013 Mar;47(3):388–97.
82. Decousser J-W, Desroches M, Bourgeois-Nicolaos N, Potier J, Jehl F, Lina G, et al. Susceptibility trends including emergence of linezolid resistance among coagulase-negative staphylococci and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from invasive infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2015 Dec 1;46(6):622–30.
83. Nannini E, Murray BE, Arias CA. Resistance or decreased susceptibility to glycopeptides, daptomycin, and linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Curr Opin Pharmacol.* 2010 Oct 1;10(5):516–21.
84. Lima ALL, Oliveira PR, Carvalho VC, Cimerman S, Savio E, Lima ALL, et al. Recommendations for the treatment of osteomyelitis. *Braz J Infect Dis.* 2014 Oct;18(5):526–34.
85. Landersdorfer CB, Kinzig M, Bulitta JB, Hennig FF, Holzgrabe U, Sörgel F, et al. Bone penetration of amoxicillin and clavulanic acid evaluated by population pharmacokinetics and Monte Carlo simulation. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Jun;53(6):2569–78.
86. Garazzino S, Aprato A, Baietto L, D'Avolio A, Maiello A, De Rosa FG, 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 Jun;15(6):e415-421.
87. Von Dach E. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): Prevention and fight against this pathogen [Thèse de doctorat]. [France]: Université Paris-Saclay; 2017.

88. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2013. Luxembourg: Publications Office; 2014.
89. Resistenza agli antibiotici - epidemiologia in Italia [Internet]. [cited 2018 Mar 26]. Available from: [http://www.epicentro.iss.it/focus/resistenza\\_antibiotici/EpidItalia.asp](http://www.epicentro.iss.it/focus/resistenza_antibiotici/EpidItalia.asp)
90. Boada A, Pons-Vigués M, Real J, Grezner E, Bolívar B, Llor C. Previous antibiotic exposure and antibiotic resistance of commensal *Staphylococcus aureus* in Spanish primary care. *Eur J Gen Pract*. 2018 Dec;24(1):125–30.
91. Pantel A. Multirésistance des entérobactéries aux antibiotiques et modulation de l'influx et de l'efflux membranaires chez *Escherichia coli* ST131 [Thèse de doctorat]. [2015-...., France]: Université de Montpellier; 2015.
92. Hernaiz-Leonardo JC, Golzarri MF, Cornejo-Juárez P, Volkow P, Velázquez C, Ostrosky-Frid M, et al. Microbiology of surgical site infections in patients with cancer: A 7-year review. *Am J Infect Control*. 2017 Jul 1;45(7):761–6.
93. Consommation d'antibiotiques et résistance aux antibiotiques en France : soyons concernés, soyons responsables / 2017 / Maladies infectieuses / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cited 2018 Mar 26]. Available from: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2017/Consommation-d-antibiotiques-et-resistance-aux-antibiotiques-en-France-soyons-concernes-soyons-responsables>
94. Forrest GN, Tamura K. Rifampin Combination Therapy for Nonmycobacterial Infections. *Clin Microbiol Rev*. 2010 Jan 1;23(1):14–34.
95. Deresinski S. Vancomycin in Combination with Other Antibiotics for the Treatment of Serious Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections. *Clin Infect Dis*. 2009 Oct 1;49(7):1072–9.
96. Ge Z, Wang Z, Wei M. Measurement of the concentration of three antituberculosis drugs in the focus of spinal tuberculosis. *Eur Spine J*. 2008 Nov;17(11):1482–7.
97. Ein ME, Smith NJ, Aruffo JF, Heerema MS, Bradshaw MW, Williams TW. Susceptibility and Synergy Studies of Methicillin-Resistant *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1979 Jan 11;16(5):655–9.
98. Watanakunakorn C, Guerriero JC. Interaction Between Vancomycin and Rifampin Against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1981 Jan 6;19(6):1089–91.
99. Bayer AS, Lam K. Efficacy of Vancomycin Plus Rifampin in Experimental Aortic-Valve Endocarditis Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: In Vitro-in Vivo Correlations. *J Infect Dis*. 1985 Jan 1;151(1):157–65.
100. Levine DP. Slow Response to Vancomycin or Vancomycin plus Rifampin in Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Endocarditis. *Ann Intern Med*. 1991 Nov 1;115(9):674.
101. Sendi P, Zimmerli W. Antimicrobial treatment concepts for orthopaedic device-related infection. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 Dec;18(12):1176–84.
102. Weinstein MP, Deeter RG, Swanson KA, Gross JS. Crossover assessment of serum bactericidal activity and pharmacokinetics of ciprofloxacin alone and in combination in healthy elderly volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991 Nov;35(11):2352–8.

103. Hackbarth CJ, Chambers HF, Sande MA. Serum bactericidal activity of rifampin in combination with other antimicrobial agents against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1986 Jan 4;29(4):611–3.
104. Auwera D, Van P, Joly P. Comparative in-vitro activities of teicoplanin, vancomycin, coumermycin and ciprofloxacin, alone and in combination with rifampicin or LM427, against *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother*. 1987 Mar 1;19(3):313–20.
105. Murugan K, Kavitha K, Al-Sohaibani S. Rifampicin resistance among multi-resistant MRSA clinical isolates from Chennai, India, and their molecular characterization. *Genet Mol Res GMR*. 2015 Mar 31;14(1):2716–25.
106. Munckhof WJ, Kleinschmidt SL, Turnidge JD. Resistance development in community-acquired strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an in vitro study. *Int J Antimicrob Agents*. 2004 Dec;24(6):605–8.
107. Lai C-C, Tan C-K, Lin S-H, Liao C-H, Huang Y-T, Hsueh P-R. Emergence of rifampicin resistance during rifampicin-containing treatment in elderly patients with persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Am Geriatr Soc*. 2010 May;58(5):1001–3.
108. Eng RH, Smith SM, Tillem M, Cherubin C. Rifampin resistance. Development during the therapy of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Arch Intern Med*. 1985 Jan;145(1):146–8.
109. Bongiorno D, Mongelli G, Stefani S, Campanile F. The Burden of Rifampicin- and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Italy. *Microb Drug Resist Larchmt N*. 2017 Nov 29;
110. Bertino JS, Booker LA, Franck PA, Jenkins PL, Franck KR, Nafziger AN. Incidence of and significant risk factors for aminoglycoside-associated nephrotoxicity in patients dosed by using individualized pharmacokinetic monitoring. *J Infect Dis*. 1993 Jan;167(1):173–9.
111. Buchholtz K, Larsen CT, Hassager C, Bruun NE. Severity of gentamicin’s nephrotoxic effect on patients with infective endocarditis: a prospective observational cohort study of 373 patients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2009 Jan 1;48(1):65–71.
112. Guthrie OW. Aminoglycoside induced ototoxicity. *Toxicology*. 2008 Jul 30;249(2):91–6.
113. Simjee S, Gill MJ. Gene transfer, gentamicin resistance and enterococci. *J Hosp Infect*. 1997 Aug;36(4):249–59.
114. del Campo R, Tenorio C, Rubio C, Castillo J, Torres C, Gómez-Lus R. Aminoglycoside-modifying enzymes in high-level streptomycin and gentamicin resistant *Enterococcus* spp. in Spain. *Int J Antimicrob Agents*. 2000 Jul 1;15(3):221–6.
115. Corona PS, Espinal L, Rodríguez-Pardo D, Pigrau C, Larrosa N, Flores X. Antibiotic Susceptibility in Gram-Positive Chronic Joint Arthroplasty Infections: Increased Aminoglycoside Resistance Rate in Patients With Prior Aminoglycoside-Impregnated Cement Spacer Use. *J Arthroplasty*. 2014 Aug 1;29(8):1617–21.
116. Sipahi OR, Uysal S, Aydemir SŞ, Pullukçu H, Taşbakan M, Tünger A, et al. Antibacterial resistance patterns and incidence of hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia in a tertiary care educational hospital in Turkey: a perspective from 2001 to 2013. *Turk J Med Sci*. 2017 23;47(4):1210–5.
117. Barclay ML, Begg EJ, Chambers ST. Adaptive resistance following single doses of gentamicin in a dynamic in vitro model. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992 Sep;36(9):1951–7.

118. Mohamed AF, Nielsen EI, Cars O, Friberg LE. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Model for Gentamicin and Its Adaptive Resistance with Predictions of Dosing Schedules in Newborn Infants. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Jan;56(1):179–88.
119. Bag A, Chattopadhyay RR. Synergistic antibiofilm efficacy of a gallotannin 1,2,6-tri-O-galloyl- $\beta$ -D-glucopyranose from *Terminalia chebula* fruit in combination with gentamicin and trimethoprim against multidrug resistant uropathogenic *Escherichia coli* biofilms. *PLoS One*. 2017;12(5):e0178712.
120. Albini E, Belluco G, Marca G. Influence of pH, inoculum and media on the in vitro bactericidal activity of fosfomycin trometamol, norfloxacin and cotrimoxazole. *Chemioter Int J Mediterr Soc Chemoter*. 1986 Aug;5(4):268–72.
121. Ho JM-W, Juurlink DN. Considerations when prescribing trimethoprim-sulfamethoxazole. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2011 Nov 8;183(16):1851–8.
122. Sköld O. Resistance to trimethoprim and sulfonamides. *Vet Res*. 2001 May 1;32(3–4):261–73.
123. Hitzenbichler F, Simon M, Holzmann T, Iberer M, Zimmermann M, Salzberger B, et al. Antibiotic resistance in *E. coli* isolates from patients with urinary tract infections presenting to the emergency department. *Infection*. 2018 Jan 24;
124. Hines MC, Al-Salamah T, Heil EL, Mallemat H, Witting MD, Johnson JK, et al. Resistance Patterns of *Escherichia coli* in Women with Uncomplicated Urinary Tract Infection Do Not Correlate with Emergency Department Antibiogram. *J Emerg Med*. 2015 Dec;49(6):998–1003.
125. Gunduz S, Uludağ Altun H. Antibiotic resistance patterns of urinary tract pathogens in Turkish children. *Glob Health Res Policy*. 2018;3:10.
126. Bryce A, Hay AD, Lane IF, Thornton HV, Wootton M, Costelloe C. Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016 Mar 15;352:i939.
127. Bowen AC, Tong SYC, Andrews RM, O’Meara IM, McDonald MI, Chatfield MD, et al. Short-course oral co-trimoxazole versus intramuscular benzathine benzylpenicillin for impetigo in a highly endemic region: an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 2014 Dec 13;384(9960):2132–40.
128. Bowen AC, Carapetis JR, Currie BJ, Fowler V, Chambers HF, Tong SYC. Sulfamethoxazole-Trimethoprim (Cotrimoxazole) for Skin and Soft Tissue Infections Including Impetigo, Cellulitis, and Abscess. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(4):ofx232.
129. McGehee RF, Smith CB, Wilcox C, Finland M. Comparative studies of antibacterial activity in vitro and absorption and excretion of lincomycin and clindamycin. *Am J Med Sci*. 1968 Nov;256(5):279–92.
130. Nicholas P, Meyers BR, Levy RN, Hirschman SZ. Concentration of clindamycin in human bone. *Antimicrob Agents Chemoter*. 1975 Aug;8(2):220–1.
131. Schaumann R, Funke M, Janssen E, Rodloff AC. In vitro activities of clindamycin, imipenem, metronidazole, and piperacillin-tazobactam against susceptible and resistant isolates of *Bacteroides fragilis* evaluated by kill kinetics. *Antimicrob Agents Chemoter*. 2012 Jun;56(6):3413–6.
132. Bartlett JG. Historical perspectives on studies of *Clostridium difficile* and *C. difficile* infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2008 Jan 15;46 Suppl 1:S4-11.



133. Duncan IB. Development of lincomycin resistance by staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother.* 1967;7:723–9.
134. Shoji K, Shinjoh M, Horikoshi Y, Tang J, Watanabe Y, Sugita K, et al. High rate of inducible clindamycin resistance in *Staphylococcus aureus* isolates--a multicenter study in Tokyo, Japan. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother.* 2015 Feb;21(2):81–3.
135. Chavez-Bueno S, Bozdogan B, Katz K, Bowlware KL, Cushion N, Cavuoti D, et al. Inducible Clindamycin Resistance and Molecular Epidemiologic Trends of Pediatric Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Dallas, Texas. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005 Jun;49(6):2283–8.
136. Tavernier S, Crabbé A, Hacıoglu M, Stuer L, Henry S, Rigole P, et al. Community Composition Determines Activity of Antibiotics against Multispecies Biofilms. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Sep;61(9).
137. Landersdorfer CB, Kinzig M, Hennig FF, Bulitta JB, Holzgrabe U, Drusano GL, et al. Penetration of moxifloxacin into bone evaluated by Monte Carlo simulation. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 May;53(5):2074–81.
138. Bowker KE, Garvey MI, Noel AR, Tomaselli SG, Macgowan AP. Comparative antibacterial effects of moxifloxacin and levofloxacin on *Streptococcus pneumoniae* strains with defined mechanisms of resistance: impact of bacterial inoculum. *J Antimicrob Chemother.* 2013 May;68(5):1130–8.
139. Gobernado M, Romá E, Planells C. [Quinolones. A brief overview of their adverse effects]. *Rev Espanola Quimioter Publicacion Of Soc Espanola Quimioter.* 1999 Sep;12(3):177–80.
140. Norrby SR. Ciprofloxacin in the treatment of acute and chronic osteomyelitis: a review. *Scand J Infect Dis Suppl.* 1989;60:74–8.
141. Brueggemann AB, Coffman SL, Rhomberg P, Huynh H, Almer L, Nilius A, et al. Fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae* in United States since 1994-1995. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002 Mar;46(3):680–8.
142. Cunha BA, Sibley CM, Ristuccia AM. Doxycycline. *Ther Drug Monit.* 1982;4(2):115–35.
143. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. Copyright. In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (Eighth Edition) [Internet]. Philadelphia: Content Repository Only; 2015 [cited 2018 Mar 28]. p. iv. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978145574801300326X>
144. Sack RB, Santosham M, Froehlich JL, Medina C, Orskov F, Orskov I. Doxycycline prophylaxis of travelers' diarrhea in Honduras, an area where resistance to doxycycline is common among enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Am J Trop Med Hyg.* 1984 May;33(3):460–6.
145. Kaewpoowat Q, Ostrosky-Zeichner L. Tigecycline : a critical safety review. *Expert Opin Drug Saf.* 2015 Feb;14(2):335–42.
146. Jones RN, Mendes RE, Sader HS, Castanheira M. In vitro antimicrobial findings for fusidic acid tested against contemporary (2008-2009) gram-positive organisms collected in the United States. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2011 Jun;52 Suppl 7:S477-486.
147. Taburet AM, Guibert J, Kitzis MD, Sorensen H, Acar JF, Singlas E. Pharmacokinetics of sodium fusidate after single and repeated infusions and oral administration of a new formulation. *J Antimicrob Chemother.* 1990 Feb;25 Suppl B:23–31.

148. Dobie D, Gray J. Fusidic acid resistance in *Staphylococcus aureus*. *Arch Dis Child*. 2004 Jan;89(1):74–7.
149. Turnidge J, Collignon P. Resistance to fusidic acid. *Int J Antimicrob Agents*. 1999 Aug 1;12:S35–44.
150. den Heijer CDJ, van Bijnen EME, Paget WJ, Stobberingh EE. Fusidic acid resistance in *Staphylococcus aureus* nasal carriage strains in nine European countries. *Future Microbiol*. 2014;9(6):737–45.
151. Díez-Aguilar M, Morosini MI, Köksal E, Oliver A, Ekkelenkamp M, Cantón R. Use of Calgary and Microfluidic BioFlux Systems To Test the Activity of Fosfomycin and Tobramycin Alone and in Combination against Cystic Fibrosis *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018 Jan;62(1).
152. Tang H-J, Chen C-C, Ko W-C, Yu W-L, Chiang S-R, Chuang Y-C. In vitro efficacy of antimicrobial agents against high-inoculum or biofilm-embedded methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with vancomycin minimal inhibitory concentrations equal to 2 µg/mL (VA2-MRSA). *Int J Antimicrob Agents*. 2011 Jul;38(1):46–51.
153. Sastry S, Doi Y. Fosfomycin: Resurgence of An Old Companion. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother*. 2016 May;22(5):273–80.
154. Kastoris AC, Rafailidis PI, Vouloumanou EK, Gkegkes ID, Falagas ME. Synergy of fosfomycin with other antibiotics for Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010 Apr;66(4):359–68.
155. Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Karageorgopoulos DE. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2010 Jan;10(1):43–50.
156. del Río A, Gasch O, Moreno A, Peña C, Cuquet J, Soy D, et al. Efficacy and Safety of Fosfomycin Plus Imipenem as Rescue Therapy for Complicated Bacteremia and Endocarditis Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: A Multicenter Clinical Trial. *Clin Infect Dis*. 2014 Oct 15;59(8):1105–12.
157. Engel H, Gutiérrez-Fernández J, Flückiger C, Martínez-Ripoll M, Mühlemann K, Hermoso JA, et al. Heteroresistance to fosfomycin is predominant in *Streptococcus pneumoniae* and depends on the murA1 gene. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 Jun;57(6):2801–8.
158. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomycin. *Clin Microbiol Rev*. 2016 Apr;29(2):321–47.
159. Rupture de stock fosfomycine IV - [Internet]. [cited 2018 Mar 28]. Available from: [http://www.infectiologie.com/fr/actualites/rupture-de-stock-fosfomycine-iv\\_-n.html](http://www.infectiologie.com/fr/actualites/rupture-de-stock-fosfomycine-iv_-n.html)
160. Feder HM. Chloramphenicol: what we have learned in the last decade. *South Med J*. 1986 Sep;79(9):1129–34.
161. Brown MP, Kelly RH, Gronwall RR, Stover SM. Chloramphenicol sodium succinate in the horse: serum, synovial, peritoneal, and urine concentrations after single-dose intravenous administration. *Am J Vet Res*. 1984 Mar;45(3):578–80.

162. Albini E, Belluco G, Berton M, Schioppacassi G, Ungheri D. In vitro antibacterial activity of thiamphenicol glycinate acetylcysteinate against respiratory pathogens. *Arzneimittelforschung*. 1999 Jun;49(6):533–7.
163. Raymond J, Boutros N, Bergeret M. [Role of thiamphenicol in the treatment of community-acquired lung infections]. *Med Trop Rev Corps Sante Colon*. 2004;64(1):33–8.
164. Guo G, Wang J, You Y, Tan J, Shen H. Distribution characteristics of *Staphylococcus* spp. in different phases of periprosthetic joint infection: A review. *Exp Ther Med*. 2017 Jun;13(6):2599–608.
165. De Vecchi E, George DA, Romanò CL, Pregliasco FE, Mattina R, Drago L. Antibiotic sensitivities of coagulase-negative staphylococci and *Staphylococcus aureus* in hip and knee periprosthetic joint infections: does this differ if patients meet the International Consensus Meeting Criteria? *Infect Drug Resist*. 2018;11:539–46.
166. Ariza J, Cobo J, Baraia-Etxaburu J, Benito N, Bori G, Cabo 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 Mar;35(3):189–95.
167. PRO-IMPLANT Foundation [Internet]. [cited 2018 Mar 4]. Available from: <https://www.pro-implant-foundation.org/>
168. 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 Jan 1;56(1):e1–25.
169. International Consensus on Periprosthetic Joint Infection | Musculoskeletal Infection Society – MSIS [Internet]. [cited 2018 Jun 3]. Available from: <http://www.msis-na.org/international-consensus/>
170. Korean Society for Chemotherapy, Korean Society of Infectious Diseases, Korean Orthopaedic Association. Clinical guidelines for the antimicrobial treatment of bone and joint infections in Korea. *Infect Chemother*. 2014 Jun;46(2):125–38.
171. Coakley G, Mathews C, Field M, Jones A, Kingsley G, Walker D, et al. BSR & BHPR, BOA, RCGP and BSAC guidelines for management of the hot swollen joint in adults. *Rheumatol Oxf Engl*. 2006 Aug;45(8):1039–41.
172. Meermans G, Haddad FS. Is there a role for tissue biopsy in the diagnosis of periprosthetic infection? *Clin Orthop*. 2010 May;468(5):1410–7.
173. Piriou P, Garreau de Loubresse C, Wattincourt L, Judet T. [Simple puncture versus trocar puncture biopsy for the bacterial diagnostic evaluation of osteoarticular infections. A prospective study of 54 cases]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Apparat Mot*. 1998 Nov;84(8):685–8.
174. Trampuz A, Hanssen AD, Osmon DR, Mandrekar J, Steckelberg JM, Patel R. Synovial fluid leukocyte count and differential for the diagnosis of prosthetic knee infection. *Am J Med*. 2004 Oct 15;117(8):556–62.
175. Schinsky MF, Della Valle CJ, Sporer SM, Paprosky WG. Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2008 Sep;90(9):1869–75.

176. Bedair H, Ting N, Jacovides C, Saxena A, Moric M, Parvizi J, et al. The Mark Coventry Award: diagnosis of early postoperative TKA infection using synovial fluid analysis. *Clin Orthop*. 2011 Jan;469(1):34–40.
177. Recommandations [Internet]. [cited 2018 Jun 2]. Available from: <http://www.infectiologie.com/fr/recommandations.html>
178. Société Française de Microbiologie [Internet]. [cited 2018 Jun 2]. Available from: [http://www.sfm-microbiologie.org/page/page/showpage/page\\_id/90.html](http://www.sfm-microbiologie.org/page/page/showpage/page_id/90.html)
179. Tamma PD, Rodriguez-Bano J. The Use of Noncarbapenem  $\beta$ -Lactams for the Treatment of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase Infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2017 Apr 1;64(7):972–80.
180. 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 Oct;24(10):3056–63.

## SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
- *Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*
- *Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

## **Résumé :**

Les infections de prothèses de hanche (PTH) ou de genou (PTG) sont des complications rares mais redoutées des arthroplasties. Leur traitement médico-chirurgical initial nécessite l'administration d'une antibiothérapie probabiliste (AP). L'objectif principal de notre étude était d'évaluer la concordance des recommandations d'AP actuelles avec l'écologie bactérienne des infections.

Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique sur 42 mois, à partir des dossiers d'infections de PTH ou de PTG discutés en Comité d'Infections Articulaires et Osseuses du Centre Hospitalier de Béziers. Les infections ayant bénéficié d'un lavage chirurgical ou d'une révision d'implant et d'une documentation bactériologique per-opératoire ont été évaluées. A partir des résultats bactériologiques per-opératoires, nous avons analysé l'efficacité théorique de l'AP réalisée ou des différentes recommandations d'AP, ainsi que l'apport de la ponction articulaire pré-opératoire (PAPO).

Les dossiers de 66 patients avec 37 infections de PTH et 32 de PTG ont été analysés. Les bacilles à Gram négatif étaient plus fréquents en péri-opératoire ( $p = 0,01$ ), les Streptocoques par voie hématogène ( $p < 0,01$ ) et les Staphylocoques à coagulase négative dans les infections chroniques ( $p = 0,03$ ). La durée médiane de l'AP était de 5 jours. L'efficacité théorique de l'AP sur les micro-organismes en cause était de 91,3%, elle aurait été de 89,9% en cas d'application systématique d'une stratégie « Vancomycine, Daptomycine ou Linézolide + Céphalosporine de troisième génération » mais jusqu'à 97,7% avec une adaptation au contexte clinique. L'efficacité prévisionnelle de la PAPO était de 65,8%, moins bonne en cas d'infection polymicrobienne, mais utile en cas d'infection à *Pseudomonas aeruginosa*.

**Mots-clés :** Infection, Arthroplastie, Prothèse articulaire, Lavage articulaire, Ecologie bactérienne, Résistances acquises, Antibiothérapie probabiliste, Ponction articulaire