



Thèse

2021

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Quatre au lieu de six semaines d'antibiothérapie pour le traitement des
ostéomyélites chroniques, après ablation du matériel d'ostéosynthèse

Benkabouche, Mohamed

How to cite

BENKABOUCHE, Mohamed. Quatre au lieu de six semaines d'antibiothérapie pour le traitement des ostéomyélites chroniques, après ablation du matériel d'ostéosynthèse. Doctoral Thesis, 2021. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:152952

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:152952>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:152952](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:152952)



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**

FACULTÉ DE MÉDECINE

Section de *médecine Clinique*
Département de médecine Communautaire,
de recours et des urgences
Service de médecine de premier recours

Thèse préparée sous la direction du Professeur
Idris GUESSOUS

**" Quatre au lieu de six semaines d'antibiothérapie
pour le traitement des ostéomyélites chroniques,
après ablation du matériel d'ostéosynthèse "**

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine
par

Mohamed BENKABOUCHE

de

Genève

Thèse n° _____

Genève

2021

TABLE DES MATIERES

1.	REMERCIEMENT.....	p.2
2.	INTRODUCTION	p.3-4
2.1	MODE D'ADMINISTRATION DES ANTIBIOTIQUES	p.4
2.2	OBJECTIF PRINCIPAL DE L'ETUDE	p.4
2.3	CONTEXTE GENERAL	p.5
2.4	OBJECTIFS SECONDAIRES DE L'ETUDE	p.5
2.5	HYPOTHESES	p.5
2.6	CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION.....	p.6
2.7	COLLECTE DES DONNEES	p.6
2.8	SUIVI	p.6
2.9	STATISTIQUES.....	p.7
3.	RESULTATS	p.7
3.1	PATIENTS ET INFECTIONS	p.7
3.2	TRAITEMENT.....	p.8
3.3	LES OUTCOMES.....	p.8
3.4	ANALYSE PP.....	p.9
4.	DISCUSSION	p.9-14
5.	ABREVIATIONS.....	p.15
6.	BIBLIOGRAPHIE	p.15-18
7.	ANNEXES	p.18
7.1	FIGURE 1	
7.2	TABLEAU 1.....	
7.3	ARTICLE PRINCIPALE	

1. REMERCIEMENT

Ce travail a été rendu possible grâce à la contribution de nombreuses personnes et collègues. J'aimerais profiter de l'occasion pour les remercier tous.

Le **Professeur Ilker UCKAY**, qui m'a donné l'opportunité de rejoindre son équipe en tant que chercheur principal pour ce projet. Sans son précieux soutien, il n'aurait pas été possible de mener et finaliser cette recherche et cette thèse. De plus, ses conseils m'ont aidé tout au long de cette démarche scientifique : de l'inclusion des patients dans la base de données, à la participation aux analyses et à la rédaction du papier scientifique à sa publication internationale. J'exprime ma sincère gratitude pour sa patience, sa motivation et son savoir.

Je remercie énormément le **Professeur Idris GUESSOUS**, d'avoir accepté d'être mon tuteur médical. Je le remercie de sa disponibilité et de son ouverture d'esprit. Il a été d'un grand soutien et m'a permis de grandir en tant que chercheur scientifique, pour la rédaction finale de cette thèse.

J'aimerais également remercier le **Dr Hervé SPECHBACH** pour ses conseils sur la recherche et sur ma carrière qui n'ont pas de prix.

Un merci spécial au **Professeur Jean-Michel GASPOZ** pour le partage de ses précieuses connaissances. Il m'a offert le temps pour pouvoir travailler confortablement sur cet article.

J'exprime ma gratitude au **Dr Guillaume RACLOZ**, pour la récolte des données initiales et le protocole de cette recherche.

Enfin, je tiens à remercier ma famille : ma compagne **Mme Hafiza FARES**, mes deux enfants, mes parents, mon frère **Zoher** qui m'ont soutenu moralement tout au long de la rédaction de cette thèse et de ma vie en général.

1. INTRODUCTION

La prise en charge des infections liées aux matériels orthopédiques (IOM), répondent généralement à plusieurs termes génériques allant de l'infection du site opératoire, aux infections liées aux ostéosynthèses et s'étendant finalement jusqu'aux infections de prothèses. Cette prise en charge, implique un débridement chirurgical, l'ablation du matériel d'ostéosynthèse (AMO) infecté ainsi qu'une thérapie antibiotique ciblée et prolongée. Bien que la partie chirurgicale soit bien codifiée, il n'en va pas de même avec la durée du traitement antibiotique qui se base fréquemment sur des habitudes locales et internationales, ainsi que les expériences personnelles des experts, plutôt que sur des études prospectives randomisées.

En effet, une fois la chirurgie effectuée, la durée des antibiotiques est souvent arbitrairement fixée à 6 semaines, mais avec une large variabilité dans la littérature et la pratique quotidienne clinique.

Les IOM se caractérisent par la formation après quelques semaines d'un biofilm ; cette structure est formée par une agrégation de germes en colonies qui sont intégrées dans une matrice constituée de polysaccharides exogènes et de produits extracellulaires, le tout adhérant de façon très solide à la surface des implants. Le biofilm confère aux germes qui le constituent une forte immunité face au système phagocytaire. La structure polysaccharidique constitue quant à elle un véritable bouclier qui empêche la pénétration des antibiotiques et des anticorps en son sein. De ce fait, le taux d'infection pour les germes inclus dans la matrice polysaccharidique est augmenté pour la plupart des germes de près de 1000 fois, ce qui présuppose de l'inefficacité des antibiotiques une fois le biofilm établi.^{1,2}

L'infection est la complication la plus coûteuse en orthopédie. Elle est loin d'être simple et souvent associée à une dépense conséquente de ressources, une morbidité importante, une prolongation du séjour à l'hôpital et à des coûts supplémentaires. L'augmentation du nombre de patients porteurs d'implants orthopédiques en Suisse, similaire au reste de l'Europe et d'ailleurs, en raison du vieillissement de la population, conduira à une augmentation du nombre d'infections.³ Cependant, les IOM sont difficiles à guérir: malgré les progrès des traitements antibiotiques et chirurgicaux, le taux de récurrence à long terme reste d'environ 15-20%.⁴ Un traitement plus court réduirait les événements indésirables liés aux antibiotiques (environ de 20%)⁵ et la durée de séjour à l'hôpital pour les patients en attente d'une réinsertion éventuelle d'un nouvel implant.

L'expérience clinique dans les domaines des arthrites septiques natives sans implants en pédiatrie, suggère qu'une antibiothérapie de durée inférieure à 6 semaines n'est pas associée à un taux supérieur de récurrence infectieuse. Quant à la durée recommandée pour l'arthrite septique native sans implant chez l'adulte, elle est de 3 à 4 semaines selon les pratiques internationales,⁶ et donc encore plus courte que les 6 semaines recommandées pour une infection osseuse ou une arthroplastie si le matériel d'ostéosynthèse a été retirée. Les essais ont comparé 6 semaines à des périodes de traitement plus longues et ont conclu que 6 semaines sont adéquates.⁷ Farhad et al. ont trouvé que 6 semaines d'antibiothérapie étaient suffisantes pour l'intégralité des infections osseuses.⁸

Des études avec traitement de moins de 6 semaines existent principalement dans la littérature pédiatrique pour l'ostéomyélite hématogène sans implants. Dans ce contexte clinique particulier, un traitement antibiotique de 3 semaines semble suffisant, comme l'ont souligné de nombreux auteurs.^{9,10} Pour les adultes, 38 séries de cas avec des durées de traitement antibiotique de 3 à 4 semaines, incluant 5 à 36 patients chacune, ont révélé des taux de guérison d'environ 80 % selon une revue de littérature publiée en 2005.⁵

Des études prospectives randomisées examinant la durée optimale de l'antibiothérapie chez l'homme ou chez l'animal font encore défaut. À ce jour, l'opinion d'experts^{11,12} a été résumée dans des algorithmes¹¹ basés sur des expériences personnelles. De nombreux experts recommandent une antibiothérapie pendant 4 à 6 semaines après l'ablation de la prothèse infectée, par exemple dans le

contexte d'une arthroplastie en une ou deux étapes.^{3,11,12} Zimmerli et al. ont revues des études observationnelles qui ont montrés les mêmes taux d'échec du traitement d'une arthroplastie malgré une période prolongée, de 4 à 6 semaines de traitement intraveineux.¹³ Les mêmes groupes d'auteurs préconisent même un court délai dans la procédure d'une arthroplastie en deux étapes avec un court délai de seulement 3 semaines pour certains patients.

De nombreux centres qui suivent ces recommandations n'ont pas observé d'infections persistantes sur les sites opératoires lors de la réimplantation de nouvelles prothèses articulaires.^{11,14} Pour les infections liées à l'ostéosynthèse, la durée totale recommandée de l'antibiothérapie post AMO est également de 6 semaines,^{3,11,15} mais de nombreux praticiens traitent pour des périodes beaucoup plus longues.^{16,17}

Des séries de cas d'études non contrôlés remontent aux années 1970 et 1980 et étudiaient principalement l'efficacité d'un antibiotique spécifique. Aucune n'avait pour objectif principal d'étudier les durées optimales d'antibiotiques pour l'OM. Bien qu'elles n'aient pas été contrôlés, randomisés et hétérogènes, ils mettent néanmoins en évidence la faisabilité d'un traitement antibiotique de 4 semaines pour l'OM à implant. Il est important de noter que d'un point de vue chirurgical et rééducatif, si une prothèse est prévue pour une réimplantation, un délai de 2 semaines plus court est bénéfique en termes d'état musculaire, de capacités de rééducation des patients et un retour précoce dans les activités de la vie quotidienne.^{14,16}

2.1. MODE D'ADMINISTRATION DES ANTIBIOTIQUES

Les recommandations actuelles, préconisent la voie parentérale pendant les premiers jours pour toutes les infections ostéo-articulaire,^{3,14} mais cette recommandation n'est pas basée sur des preuves scientifiques.⁴ Il n'y a pas de marqueurs cliniques prédictifs qui justifieraient une administration intraveineuse initiale prolongée. En plus, jusqu'à un tiers des patients souffrant d'infections osseuses et de prothèses chroniques peuvent présenter des problèmes liés aux antibiotiques⁴ ou à des cathéters pendant le traitement parentéral. Pour des raisons économiques, ainsi que pour le confort du patient et de l'infirmière, l'administration par voie parentérale doit être maintenue un minimum de temps.¹⁸

Une bonne pénétration osseuse lors de l'administration parentérale et orale a été prouvée dans plusieurs rapports.^{19,20} Des données récentes suggèrent que le passage précoce aux antibiotiques oraux est aussi efficace que les régimes parentéraux prolongés.²⁰

Même dans les cas d'ostéomyélite du pied diabétique ischémique, une pathologie fréquente avec sa caractéristique d'insuffisance vasculaire et d'ischémie tissulaire, il n'existe aucune donnée indiquant la supériorité d'une voie d'administration particulière d'antibiotiques à action systémique.²¹ Byren et al. ont démontré qu'une cure d'antibiotiques en intraveineuse pendant plus de 4 semaines n'a pas amélioré la guérison du traitement des infections par arthroplastie.²²

Finalement, la littérature soutient même l'option des schémas antibiotiques oraux seuls dans le traitement d'endocardite du côté droit.²³ Pour le traitement des infections osseuses, certains antibiotiques se sont déjà révélés efficaces sous forme orale. Les quinolones, seules ou en combinaison avec la rifampicine / rifampicine ou la clindamycine en monothérapie ont une biodisponibilité orale de plus de 90%.²⁴

2.2. OBJECTIF PRINCIPAL DE L'ETUDE

- Démontrer la non-infériorité de 4 semaines d'antibiothérapie comparée à 6 semaines en termes de rémission et de risque de récurrence pour les infections liées à l'ostéosynthèse, après le retrait de l'implant.

2.3. CONTEXTE GENERAL

Nous avons mené une étude monocentrique aux Hôpitaux Universitaires Genève (HUG). L'étude est prospective, randomisée, interventionnelle sur la durée des antibiotiques, avec un suivi minimal de 12 mois. Les patients ont été recrutés du 1^{er} mars 2015 au 10 mars 2018, avec clôture de la base de données le 28 février 2019, dans tous les services des HUG, mais principalement dans l'unité d'orthopédie septique. Nous avons donc randomisé uniquement la durée de 6 et 4 semaines, pourvu que l'implant infecté ait été entièrement enlevé (sans mise d'un nouvel implant au site d'infection) et que les patients aient subi un débridement chirurgical complet de l'infection. Les antibiotiques utilisés sont les antibiotiques classiques préconisés pour ce type d'infection et adaptés aux résultats des prélèvements et cultures réalisés. Aucun nouveau produit et aucune nouvelle indication n'ont été testés. Le choix de la molécule antibiotique dépend du pathogène et se base sur les publications scientifiques. Nous avons estimé la durée médiane de l'antibiothérapie intraveineuse après l'ablation du matériel d'ostéosynthèse à environ 5 jours dans les deux différents groupes.

Le traitement antibiotique empirique a été immédiatement débuté après l'obtention des prélèvements per-opératoires et ensuite adapté en fonction des résultats microbiologiques. L'administration pendant les 5 premiers jours a été intraveineuse : flucloxacilline, céfazoline, céfuroxime, céfépime, ertapénème, imipénème / cilastine, pipéracilline / tazobactam, vancomycine ou daptomycine, selon le pathogène et son profil de sensibilité aux antibiotiques. L'antibiothérapie par voie orale, ciblée ou empirique, a été poursuivie pendant la durée définie par la randomisation avec les antibiotiques suivants : ciprofloxacine, lévofloxacine, clindamycine, co-trimoxazole, rifampicine, doxycycline, linézolide et acide fusidique. L'acide fusidique, la minocycline, la doxycycline et la rifampicine ont été administrés en association.

Par ailleurs, les paramètres de laboratoire et la fréquence du suivi clinique ont été tout-à-fait similaires à ce que nous pratiquons habituellement chez nos patients avec des infections ostéo-articulaires. Durant les suivis hebdomadaires et les visites ambulatoires, les marqueurs sériques inflammatoires, et la C-protéine réactive (CRP) ont été contrôlés. La saisie des données a été effectuée en ligne aux HUG et une analyse intermédiaire a été effectuée après un an.

Tous les patients, indépendamment du groupe auxquels ils appartiennent, sortaient de l'hôpital dès que possible. En aucun cas, notre étude n'a donné lieu à une prolongation de la durée de séjour.

2.4. OBJECTIFS SECONDAIRES DE L'ETUDE

- Évaluer les effets indésirables directs liés aux antibiotiques.

2.5. HYPOTHESES

- Une efficacité identique de l'antibiothérapie de 4 semaines par rapport à 6 semaines, en termes de rémission et de risque de récurrence pour les infections liées à l'ostéosynthèse, après le retrait de l'implant.
- Les patients avec un traitement antibiotique total de 6 semaines ont plus d'effets indésirables attribués au traitement antibiotique.

2.6. CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION

Les infections d'arthroplasties et autres infections d'implants d'ostéosynthèse sont définies comme des cultures microbiologiques multiples positives (monomicrobiens ou polymicrobiens) de la collection entourant la prothèse donnant des micro-organismes identiques ; accompagnées des signes locaux et/ou systémiques d'une infection (par exemple pus, fistule, rougeur, fièvre, chaleur, douleur).

La rémission est définie comme l'absence totale de signes cliniques, microbiologiques et de laboratoire d'infection après un suivi minimum de 12 mois.

La participation des patients était volontaire selon les principes éthiques de la déclaration d'Helsinki et les bonnes pratiques cliniques. Seuls les patients adultes (≥ 18 ans) ont été inclus. Pour les infections d'implants, le retrait de l'implant était une condition préalable à la participation à l'étude.

Les critères d'exclusion étaient : les patients refusant de participer ; allergie ou pseudoallergie à l'antibiotique prévu ; arthrite septique native primaire ; la prophylaxie au co-trimoxazole en raison de l'immunosuppression ; endocardite gauche ; et la présence de matériel d'implant persistant dans la zone infectée.

Pour finir, les infections par des pathogènes pour lesquels la littérature préconise un traitement antibiotique de longue durée ont été également exclues : tuberculose ; d'autres mycobactéries ; les champignons ; la brucellose ; la borréliose; nocardiose; et l'infection ostéo-articulaire mycoplasmaïque.

2.7. COLLECTE DES DONNEES

Les infectiologues des HUG et les chirurgiens orthopédistes ont enregistré les premières données dans un formulaire de rapport de cas, codé individuellement. Les données finales recueillies incluaient: les caractéristiques du patient (sexe, âge, indice de masse corporelle, score ASA « Société Américaine d'Anesthésie », le type d'immunosuppression sous-jacente, médication habituelle) : le diagnostic ; les paramètres de laboratoire à l'admission (taux sériques de CRP, créatininémie initiale, transaminases); le traitement chirurgical (temps de traitement chirurgical, type de traitement chirurgical, stade unique versus stades multiples, le délai entre les interventions, le nombre total d'opérations, la présence ou absence de ciment); les paramètres liés aux antibiotiques (traitement antibiotique quotidien, administration intraveineuse versus orale, doses individuelles, traitement combiné, durée d'administration de divers antibiotiques et complications telles que problèmes de voie veineuse centrale ou périphérique, éruption cutanée, hépatite, diarrhée); et les paramètres liés à l'hospitalisation et/ou aux soins infirmiers ambulatoires (coût total des soins infirmiers, nombre de visites, durée du séjour dans différents secteurs).

2.8. SUIVI

Tous les patients sont activement suivis pendant un minimum de 12 mois après le dernier débridement chirurgical. Durant les suivis hebdomadaires pendant l'hospitalisation, ou pendant les visites ambulatoires, la CRP et d'autres tests de laboratoire standard (leucocytes, chimie, hémoglobine) sont contrôlés. La saisie des données a été effectuée en ligne sur un fichier EXCEL et une analyse intermédiaire a été effectuée après un an.

Cliniquement, les données collectées ont été limitées à : rémission ou récurrence ; date de récurrence de l'infection (le cas échéant) ; la microbiologie de l'infection récidivante ; et les complications du traitement lié aux antibiotiques (problèmes de voie veineuse centrale ou périphérique, perturbation des tests hépatiques, insuffisance rénale aiguë ou diarrhées).

2.9. STATISTIQUES

L'objectif primaire de cette étude était de notifier la rémission de l'infection au site opératoire. Le principal critère d'évaluation secondaire était la survenue de tout effet indésirable lié à l'antibiothérapie. En utilisant un plan de non-infériorité, avec un niveau alpha de 5 %, des taux de réussite clinique prévus de 95 % tant dans le groupe témoin que dans le groupe expérimental, pour une puissance de 80 %, il nous faut 59 cas dans chaque groupe pour une marge de non-infériorité de 10 %. Ces taux de réussite clinique ont été tirés d'une étude rétrospective antérieure menée dans notre établissement.²⁶ Nous n'avons pas effectué d'analyses de sous-groupes. Nous avons effectué deux analyses intérimaires, l'une après avoir enregistré 80 cas et l'autre après 120 cas. Notre population d'intention de traiter (ITT) comprenait tous les patients randomisés, tandis que la population selon le protocole (PP) ne comprenait que les patients randomisés qui ont complété l'étude sans déviation majeure du protocole. Nous avons comparé les groupes à l'aide du test Pearson- χ^2 ou du test de Wilcoxon-ranksum. En raison du petit nombre de défaillances, nous n'avons pas effectué d'analyse multivariée. Nous avons utilisé le logiciel STATA™ (9.0 ; USA) et considéré les valeurs $p \leq 0.05$ (bilatéral) comme statistiquement significatives.

3. RESULTATS

3.1. PATIENTS ET INFECTIONS

Comme le montre la Figure 1, pour l'analyse ITT, nous avons inclus 123 infections par implant chez 122 patients différents (un patient avait deux infections distinctes à des moments différents) ; 75 étaient des hommes (61%) et l'âge médian était de 64 ans. Les caractéristiques démographiques des patients étaient semblables dans les deux groupes d'étude (tableau 1). La majorité des patients inscrits n'avaient aucune comorbidité, mais 38 patients présentaient un déficit immunitaire (31 %) avec : diabète sucré (n = 16) ; cirrhose avancée (n = 3) ; cancer actif (n = 12) ; dialyse rénale (n = 2) ; médicaments immunosuppresseurs (n = 7) ; ou une combinaison de conditions immunosuppresseurs. De plus, 49 patients (40 %) présentaient des comorbidités psychiatriques actives, qui étaient souvent graves et comprenaient l'alcoolisme (n = 19), les troubles anxieux (n = 4) et la dépression (n = 11).

4 patients avaient des antécédents d'abus occasionnel de drogues. La valeur médiane du Score ASA était de 2 points (intervalle de 1 à 4 points).

L'origine de l'infection était : infection du site opératoire (n = 42 ; 34 %) ; infection acquise dans la communauté (n = 64 ; 52 %) ; ensemencement hématogène (n = 16 ; 13 %) ; ou, inconnu (n = 1). Dans 12 épisodes, nous avons documenté que le patient souffrait de bactériémie, en particulier de *Staphylococcus aureus*. Les types d'implants infectés et d'interventions chirurgicales étaient les suivants : échange en deux étapes pour une infection articulaire prothétique (n = 39) ; infection par plaque métallique (n = 44) ; infection intramédullaire des ongles (n = 11) ; et infection des autres ostéosynthèses (n = 30). Dans 18 cas (15 %), l'ostéosynthèse infectée était visible à travers la peau ouverte.

Les résultats des cultures des sites infectés ont révélé 45 combinaisons microbiologiques. Le *S. aureus* était l'agent pathogène prédominant, isolé dans 46 épisodes (37 %), dont quatre étaient résistants à la méthicilline (MRSA), trois étaient associés aux soins de santé et un était une souche communautaire. Les streptocoques ont été impliqués dans quinze cas, les agents pathogènes Gram-négatifs dans 31 cas (dont cinq épisodes dus à *Pseudomonas aeruginosa*) et les commensaux cutanés (staphylocoques coagulase-négative, micrococci, corynebacteria ou propionibacteria) dans 44 cas.

3.2. TRAITEMENT

Tous les patients ont reçu un traitement antibiotique systémique. La durée médiane exacte que nous avons vérifiée rétrospectivement à la fin du traitement était de 42 jours dans le groupe de 6 semaines (39-45 jours) et de 28 jours dans le groupe de 4 semaines (27-30 jours). Le délai médian entre l'infection anamnesticque et le retrait de l'implant était de seize jours. La durée médiane du traitement parentéral initial était de quatre jours, la durée étant semblable dans les deux groupes d'étude (tableau 1). Les cliniciens traitants ont choisi 52 schémas parentéraux initiaux différents et 48 schémas posologiques oraux différents. Les antibiotiques parentéraux les plus fréquemment prescrits étaient la vancomycine (n = 23), l'amoxicilline/acide clavulanique (n = 30) et le céfuroxime (n = 17). Parmi les antibiotiques oraux, les plus couramment prescrits étaient les fluoroquinolones (n=32), la clindamycine (n = 24), la doxycycline (n = 21), l'amoxicilline/acide clavulanique (n = 30) et le cotrimoxazole (n = 13).

Le nombre médian de débridements chirurgicaux (y compris le retrait de l'implant) était semblable dans les deux bras (1,5 et 2 interventions, respectivement). La chirurgie elle-même était compliquée dans 39 cas (32 %), les problèmes les plus fréquents étant les hématomes, les ulcères de pression, la décompensation cardiaque et les sublaxations d'espaceurs. En plus de la chirurgie d'explantation, en 17 épisodes, le patient a reçu une thérapie sous vide à pression négative, en 5 cas une oxygénothérapie hyperbare et en 12 autres interventions de chirurgie plastique.

3.3 LES OUTCOMES

Sur les 123 cas de la population ITT, 120 (98 %) ont été guéris microbiologiquement et 116 (94 %) ont été guéris cliniquement. Une récurrence de l'infection clinique s'est produite chez 4 des 62 patients du groupe de quatre semaines et chez 3 des 61 patients du groupe de six semaines (Pearson- χ^2 ; p=0,74) ; dans tous les cas, la récurrence est survenue après une médiane de 55 jours après l'arrêt du traitement antibiotique. De même, il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans les récurrences microbiologiques, qui se sont produites dans 2 cas sur 62 dans le groupe de quatre semaines comparativement à 1 cas sur 61 dans le groupe de six semaines (p=0,57). Il n'y avait pas non plus de différence significative entre les deux groupes lors de la stratification supplémentaire selon le type d'infection (arthroplasties explantées, plaques, ongles) ou selon les groupes pathogènes (Gram-négatifs, staphylocoques, streptocoques ou commensales cutanés) (tableau 1). Les trois cas d'infection par *S. aureus* résistant à la méthicilline (MRSA ; 2 cas) et *P. aeruginosa* (1 cas) Chez quatre patients, la récurrence clinique s'est produite avec un agent pathogène autre que l'organisme initialement responsable et, dans chaque cas, l'organisme était résistant aux antibiotiques avec lesquels le patient avait déjà été traité. Ces quatre cas impliquaient le passage de *Staphylococcus aureus* à *S. aureus* résistant à la méthicilline, de *S. aureus* à *Enterococcus faecalis*, de *S. aureus* à *Enterobacter* spp, de *P. aeruginosa* à *S. epidermidis*. Nous avons interprété chacun de ces épisodes comme une nouvelle infection sur l'ancien site, mais les avons néanmoins considérés comme des "échecs" dans les analyses statistiques.

Dans l'ensemble, aucun effet indésirable n'a été associé au traitement chez 100 des patients (81%). Par contre, en 23 épisodes, répartis à peu près également dans les deux groupes de traitement (tableau 1), les cliniciens traitants ont dû modifier le régime antibiotique, modifier la dose d'antibiotiques ou ajouter de nouveaux médicaments. Les effets indésirables signalés étaient les suivants : nausées (n = 2), infection fongique superficielle (8), insuffisance rénale (3), hépatite (1), prurit (1), allergie à la pénicilline (1), douleur à l'estomac (2), diarrhée (1) ou une combinaison de ces effets. Aucun patient n'a développé de colite associée à *Clostridium difficile*.

3.4 ANALYSE Per Protocole

Parmi les 123 épisodes de la population ITT, nous en avons retiré six (5%) lors de la constitution de la population PP (Per Protocole), laissant 117 épisodes (Figure 1). Les patients ont été retirés en raison d'une violation involontaire du protocole ou d'une perte de suivi. Dans l'ensemble, il n'y avait pas de différences significatives entre les populations ITT et PP (tableau 1).

4. DISCUSSION

L'ostéomyélite chronique (OM) chez l'adulte est une infection qui affecte la moelle osseuse, le périoste et parfois aussi les tissus environnants.⁴³ Le début de l'affection est une atteinte de la corticale. L'OM peut également provenir de la moelle osseuse qui à son tour infecte l'os. L'OM est causée principalement par des bactéries et rarement par des champignons. Les OM causées par des champignons sont essentiellement observées chez les patients immunodéprimés⁴⁴ et parfois durant les infections des pieds diabétiques.⁴⁵

L'OM se développe en différentes étapes. Tout d'abord, les récepteurs de la fibronectine et les protéines de liaison vont permettre l'adhésion de nombreux pathogènes sur la matrice osseuse.⁴⁶⁻⁴⁷ Après cette adhésion, les polysaccharides et les protéines de la matrice osseuse infectée vont créer un biofilm, qui résiste généralement à la défense de l'hôte et à de nombreux antibiotiques, ce qui va entraîner la formation de séquestre et une déformation osseuse nécessitant des interventions chirurgicales. Les biofilms jouent un rôle important à la fois dans les IOM mais aussi OM.^{47,48}

Tant que la cause de l'OM n'est pas éliminée, une guérison est impossible. Même si l'épisode aigu est résolu, le problème sous-jacent provoquera très probablement un nouvel épisode d'infection dans le même site. L'OM sacrée des patients tétraplégiques et l'OM des pieds diabétiques sont des exemples de ces situations non résolues. À part quelques exceptions, l'OM chez l'adulte est considérée comme une pathologie chirurgicale. Les séquestres, les biofilms et les nécroses peuvent compromettre l'efficacité des antibiotiques.^{43,49,50}

Comme pour de nombreuses infections orthopédiques, le risque de récurrence ou d'une nouvelle infection au même site est d'environ 5 à 15% ; s'il n'y a pas de chirurgie (par exemple : amputation). Contrairement à l'OM, où la durée minimale du suivi est de deux ans, il n'y a pas de délai de suivi minimum pour les IOM. Les OM peuvent récidiver après plusieurs années, suite à un nouveau traumatisme par exemple, avec parfois de nouveaux germes.⁵¹ Par conséquent, on préfère utiliser le terme rémission au lieu de guérison pour juger de l'efficacité d'un traitement.

Contrairement à l'OM, les IOM impliquent deux facteurs très importants qui sont le biofilm et l'implant. Le biofilm est une agrégation structurée de cellules microbiennes, constitué d'un ou plusieurs germes, encapsulés dans une matrice qui adhère à une surface biotique ou abiotique. La surface des composants orthopédiques couramment utilisés, tel que le titane et ses alliages, sont tous sensibles à la colonisation par des bactéries formant un biofilm.⁵²

L'implant réduit l'inoculation du *S. aureus* nécessaire pour induire une infection de plus de 100 000 fois, à seulement 100 unités, formant ainsi des colonies.⁵³ L'interaction des neutrophiles avec l'implant peut induire un défaut des neutrophilies qui peut augmenter le risque d'infection.⁵⁴ Les bactéries ancrées dans le biofilm sont métaboliquement inactives, donc protégées des défenses immunitaires de l'hôte comme les phagocytes.⁵⁵ Après la formation du biofilm, la résistance des germes aux antibiotiques augmente rapidement à un tel point que la guérison en conservant l'implant est peu probable.⁵⁶

Le traitement de l'IOM implique généralement des interventions médicales et chirurgicales. En général, le germe détermine le choix de l'antibiothérapie, mais n'influence pas la stratégie chirurgicale ni la durée du traitement antibiotique recommandé.⁵⁷

La pénétration des antibiotiques dans l'os ou le biofilm dépend de plusieurs facteurs, notamment les propriétés physicochimiques du médicament, son degré de liaison aux protéines, ainsi que la structure particulière de l'os. Par exemple ; les macrolides, le linézolide et les quinolones présentent des rapports de concentration os-sérum compris entre 0,3 et 1,2, alors que le rapport moyen se situe entre 0,15 et 0,3 pour les céphalosporines, les pénicillines et glycopeptides.⁵⁸

En chirurgie orthopédique, l'antibioprophylaxie permet de réduire le taux des infections ostéoarticulaires de 4 à 8%. L'antibiotique doit être administré de manière à ce qu'il atteigne son pic dans l'os au moment de l'incision ; par exemple pour les céphalosporines de première génération, cela représente environ 20 minutes. Un séjour prolongé à l'hôpital avant l'intervention chirurgicale constitue un risque théorique de colonisation par des micro-organismes résistants aux antibiotiques tels que le MRSA et les infections aux Staphylocoques coagulase-négatifs résistants à la méthicilline.³² Cependant, il n'est pas recommandé de donner une prophylaxie systématique à la vancomycine. Selon une étude de cohorte rétrospective récemment publiée sur les OM, la durée du séjour avant une opération chirurgicale n'était pas liée à l'incidence des pathogènes résistants à la prophylaxie.⁵⁹

Comme traitement empirique initial, et après un prélèvement microbiologique peropératoire, une céphalosporine de première ou deuxième génération est suffisante pour les ostéomyélites aiguës chez les patientes stables. Un glycopeptide est généralement suffisant pour les IOM de bas grade dues à des germes cutanés présumés, qui peuvent révéler une proportion élevée de résistance à la méthicilline.³² Contrairement à ce qu'il se passe dans le cas d'une septicémie ou d'une bactériémie symptomatique, où une couverture antibiotique à très large spectre est nécessaire, dans le cas des IOM, une couverture plus étroite des agents pathogènes les plus courants est généralement suffisante. Même si une mauvaise couverture empirique est initialement mise en place, il n'y a généralement pas de conséquence négative d'un ajustement tardif du traitement antibiotique quelques jours plus tard, car le débridement chirurgical est plus efficace que les antibiotiques pour réduire l'inoculation bactérienne.⁶⁰

Auparavant, les experts recommandaient généralement un traitement antibiotique par voie intraveineuse (IV) pendant 4 à 6 semaines,⁵⁷ suivi d'un traitement oral pendant des semaines ou des mois supplémentaires. L'argument pour un traitement antibiotique IV prolongé était des concentrations sériques élevées en présence d'un germe présumé élevé. Par la suite, l'opinion générale dans de nombreux centres hospitaliers est d'initier un traitement IV pendant les deux premières semaines,⁵⁷ bien que cela soit également basé sur l'opinion des experts plutôt que sur des essais cliniques. Sans aucun doute, la pénétration osseuse des antibiotiques en usage parentéral est acceptable avec une biodisponibilité par définition de 100%.⁵⁸ Dans le même temps, le traitement IV doit être limitée afin d'éviter les coûts, de prévenir les complications liées au cathéter et d'accroître le confort du patient et du personnel soignant. Le risque estimé des complications attribuées à un traitement IV prolongé est de 15%.⁴¹ À titre d'exemple clinique, Cordero-Ampuero et al. ont soignés avec succès 36 infections liées à des arthroplasties grâce à des antibiotiques administrés par voie orale uniquement.⁶¹

La rifampicine est efficace dans le traitement des IOM staphylococciques. En revanche, elle peut conduire à l'émergence rapide de staphylocoques résistants à la rifampicine en monothérapie. Par conséquent, la rifampicine doit être utilisée en association avec un autre antibiotique efficace.⁶² Différents antibiotiques peuvent être associés à la rifampicine, comme la ciprofloxacine, la clindamycine, la lévofloxacine, le co-trimoxazole, l'acide fusidique, la daptomycine, le linézolide, les tétracyclines et l'ofloxacine.³⁴ Seuls les macrolides ne sont pas couramment utilisés en association avec la rifampicine pour les infections staphylococciques dans le cas des IOM, probablement en raison des interactions potentielles entre les deux antibiotiques et du manque d'expérience.

Les bêta-lactamines IV peuvent être utilisés aussi longtemps que l'agent pathogène est sensible. Cette classe d'antibiotique présente un inconvénient important, à savoir une faible biodisponibilité orale ainsi qu'une faible pénétration intra-osseuse et synoviale.³⁴

La vancomycine est un glycopeptide qui a une demi-vie sérique de 6 heures. La biodisponibilité orale est de 2% au mieux. Des taux sériques minimaux de 20 mg/mL sont considérés comme optimaux pour le traitement des infections osseuses.⁶³ Souvent, les problèmes de néphrotoxicité plaident contre l'utilisation d'une dose élevée. En perfusion continue, les variantes des concentrations sériques sont beaucoup plus faibles qu'en perfusion intermittente et les concentrations cibles sont atteintes plus rapidement avec moins d'effets indésirables.⁶³

La daptomycine a un effet bactéricide rapide et dose dépendante. Elle n'est disponible que sous forme parentérale, est administrée une fois par jour à la dose de 6 à 10 mg/kg en l'absence d'insuffisance rénale, ce qui la rend adaptée à un traitement ambulatoire.⁶⁴ Elle est également utilisée en association avec la rifampicine orale. Peu d'effets indésirables sont connus, parmi lesquels une toxicité musculaire avec une élévation des créatinines phosphokinases et une pneumonie éosinophilique.⁶⁵

Le linézolide inhibe la synthèse des protéines. Il peut être administré par voie parentérale ou orale à la dose de 600 mg deux fois par jour sans ajustements pour l'insuffisance rénale. Il est bactériostatique, ne présente pas de résistance croisée avec d'autres antibiotiques. En raison de son excellente biodisponibilité de 100%, il constitue un bon choix pour le traitement ambulatoire.³⁴ Néanmoins, il présente également certains effets indésirables potentiels. Outre son coût élevé, il peut provoquer une thrombopénie surtout lorsqu'il est administré pendant plus de deux à quatre semaines. Une surveillance régulière de la formule sanguine complète est fortement recommandée. Il peut également provoquer un syndrome sérotoninergique lorsqu'il est administré de façon concomitante avec certains antidépresseurs.⁶⁶

Le co-trimoxazole est un antagoniste des folates bactéricides peu coûteux. Son efficacité dépend de l'importance des lésions tissulaires et de la charge bactérienne.⁶⁷ Ses principaux effets indésirables lors d'un traitement prolongé sont ; les nausées, les éruptions cutanées, l'allergie et l'hépatite médicamenteuse.

Les tétracyclines, par exemple la doxycycline 100 mg deux fois par jour sont des lipophiles, ce qui facilite leurs passages dans les tissus.⁶⁸ Les principaux effets indésirables des tétracyclines sont les nausées et le risque de photosensibilité en été.

L'acide fusidique administré à raison de 500 mg trois fois par jour a démontré son efficacité dans les infections ostéoarticulaires.⁶⁹ Il inhibe la synthèse des protéines. Son utilisation en monothérapie peut être associée à un développement de résistance. Son association avec la rifampicine peut provoquer une insuffisance hépatique, il est conseillé de surveiller la fonction hépatique.

La clindamycine a une propriété bactériostatique, elle a démontré son efficacité clinique dans les infections osseuses, cela s'explique par son excellente pénétration.^{70,71}

Selon des études de cohorte prospectives et d'autres essais, le risque d'événements indésirables liés aux antibiotiques au cours d'un traitement de longue durée pour les IOM et d'autres infections ostéoarticulaires est d'environ 20 à 30%, dont un tiers entraîne une modification significative du traitement.^{41,72} La rifampicine est associée aux effets indésirables les plus rapportés, suivies par la vancomycine.⁴¹

Pour les IOM anaérobies, le métronidazole est le médicament de choix,³⁴ tout comme les quinolones³⁴ pour les infections à Gram négatif. Le métronidazole à forte dose peut provoquer des neuropathies périphériques irréversibles. Les quinolones sont la seule classe d'antibiotique disponible pour les infections à Gram négatif sous forme orale. Le *P. aeruginosa* peut développer rapidement une résistance lors d'une monothérapie. Par conséquent, une association avec une autre antibiothérapie est recommandée. Pour les bâtonnets Gram négatif multirésistants, la colistine IV est une option qui doit être utilisée en dernier recours et de préférence en association avec d'autres antibiotiques.⁷³

Après l'ablation complète de la prothèse infectée, il existe plusieurs options : ablation sans réimplantation (hanche de Girdlestone), arthrodeuse avec fixation, ablation puis réimplantation en une ou deux étapes d'une nouvelle prothèse. Avec le changement de l'implant en une seule étape, les composants infectés sont excisés, un débridement chirurgical est effectué et une nouvelle prothèse est immédiatement mise en place sous couverture antibiotique. Cette dernière approche est particulièrement adaptée aux patients dont les tissus mous sont satisfaisants, qui n'ont pas de fistules cutanées et qui n'ont pas de greffes osseuses.

En règle générale, la durée d'administration des antibiotiques ne dépend pas de l'agent pathogène, à quelques exceptions près. Ceux dont il est prouvé qu'ils nécessitent des durées plus longues de traitement antibiotique pour être éradiqué sont ; le *Mycobacterium tuberculosis*, les champignons ou la fièvre Q. Ce schéma thérapeutique a été maintenu au cours des trois dernières décennies, bien que certaines données suggèrent que les germes résistants aux antibiotiques, en particulier le *P. aeruginosa*²⁹ ou le MRSA,⁷⁴ pourraient être associés à des échecs de traitement plus élevés. Pour l'OM du pied diabétique sans amputation du membre infecté, une étude rétrospective récente suggère que la durée de l'antibiothérapie pourrait également être réduite à six semaines.^{75,38} Lora-Tamayo et al. ont mené un essai multicentrique prospectif et randomisé en Espagne pour comparer une antibiothérapie courte (8 semaines) et une antibiothérapie longue (3 – 6 mois) utilisant la lévofloxacine et la rifampicine. Les taux de guérison étaient de 95 % et 91,7% pour les bras longs et courts (différence 3,3%, IC 95% – 11,7% à 18,3%). Il s'agit du premier essai randomisé suggérant qu'une antibiothérapie de 8 semaines pourrait être non inférieure à des traitements plus longs pour l'OM du pied diabétique sans amputation du membre infecté.⁷⁶ D'autres essais prospectifs sont nécessaires, en particulier pour des régimes antibiotiques plus courts pour ce type d'infection, avant que les régimes longs de 10 - 12 semaines puissent être abandonnés.

En 2018, une étude multicentrique ciblant les échanges d'implants en une étape par rapport aux échanges en deux étapes pour les IOM de la hanche ; comprenant 44 études de cohorte avec 1856 participants.⁷⁷ Dans cette étude, le taux de réinfection pour 1000 patients par année était de 16,8 (IC 95%, 13,6-20,7) et 32,3 (IC 95%, 27,3-38,3) pour les approches en une et deux étapes, respectivement. Le rapport de risque (RR) de réinfection ajustée en fonction de l'âge et du sexe dans le groupe en deux étapes était de 1,7 (0,58-5,00), par rapport à l'approche en une seule étape. Cette analyse des données individuelles des patients suggère qu'une stratégie de révision en une seule étape peut être aussi efficace qu'une stratégie de révision en deux étapes pour traiter les IOM de la hanche.⁷⁷

L'approche en deux étapes nécessite l'ablation de l'implant, suivie d'une antibiothérapie parentérale et orale prolongée avant la réimplantation d'une nouvelle prothèse. Les taux de réussite rapportés sont supérieurs à 90%, avec ou sans l'utilisation provisoire de ciment contenant des antibiotiques.⁷⁸

L'avantage de cette approche est qu'elle permet un débridement supplémentaire. L'inconvénient est que la deuxième intervention peut être plus difficile en raison d'une cicatrisation fragilisée, des morbidités, des coûts, une immobilisation prolongée avec le risque d'escarre et les infections supplémentaires. Le risque d'une nouvelle infection est plus élevée lorsqu'il y a des interventions intermittentes supplémentaires en raison d'autres complications telles que l'apparition d'un hématome, un écoulement de la plaie en raison d'un espace mort (hanche de Girdlestone) ou un descellement de l'espaceur (malgré un traitement antibiotique continu durant la première période).⁷⁹ Par conséquent, les germes des nouvelles infections ne correspondent pas souvent aux initiaux.^{79,80}

Récemment, une importante étude multicentrique, prospective et randomisée évaluant cette question a été menée à l'hôpital d'Oxford, au Royaume-Uni.⁸¹ Cette étude a recruté des patients adultes qui étaient traités pour une infection osseuse ou articulaire dans 26 centres du Royaume-Uni. Dans les sept jours suivant la chirurgie de débridement ou le début de l'antibiothérapie par voie IV, les participants ont été randomisés pour recevoir un traitement de 6 semaines d'antibiotiques par voie IV ou orale : dans les deux groupes, un traitement oral supplémentaire après six semaines était autorisé, si nécessaire. L'échec du traitement est survenu chez 74/506 (14,6%) participants du groupe IV et 67/509 (13,2%)

participants du groupe oral : le traitement oral n'était pas inférieur au traitement IV lors du suivi à un an. Les complications liées au cathéter étaient plus fréquentes dans le groupe IV (9,4% contre 1,0%).⁸¹

Actuellement, on pense que les modalités du traitement systémique doivent être associées aux antibiotiques locaux.⁸² Il n'a pas été démontré que l'utilisation de matériel chargé d'antibiotiques, en particulier des matériaux à base de sulfate de calcium et de phosphate de calcium, pour administrer localement des antibiotiques au site de l'IOM, avait un effet bénéfique. La capacité de transport des antibiotiques de l'allogreffe dépasse de loin celle du ciment osseux.⁸² En ce qui concerne les allogreffes imprégnées d'antibiotiques, de nouvelles données suggèrent que les préparations spéciales d'allogreffes imprégnées d'antibiotiques sont efficaces. Ces études soutiennent leur utilisation comme support au traitement antibiotique systémique, généralement dans la deuxième étape, pour les interventions en deux temps.⁸²

Les essais cliniques disponibles à ce jour suggèrent qu'un traitement antibiotique de 6 semaines est associé à la même proportion de guérison ou d'échec que des périodes plus longues, avec ou sans ablation de l'implant.^{8,35,38}

Concernant l'étude clinique randomisée monocentrique, que nous avons effectuée aux HUG, auprès de 123 patients adultes hospitalisés pour les IOM qui ont été traités par antibiothérapie après le retrait de leur implant infecté. Nous avons principalement étudié la durée de l'antibiothérapie de 6 et 4 semaines, sur une période de 3 ans, entre le 1er mars 2015 et le 28 février 2018. Notre échantillon de patients était varié, il contenait différents types d'implants avec diverses localisations anatomiques. Dans l'ensemble, 120 (98%) des patients étaient en rémission microbiologiques et 116 (94%) cliniquement après une période de suivi médiane de deux ans. Nous avons noté une récurrence de l'affection clinique chez quatre patients dans le groupe de quatre semaines et chez trois patients dans le groupe de six semaines (4/62 vs 3/61 : P = 0,74) dans tous les cas, ces récurrences sont survenues environ deux mois après la fin du traitement antibiotique. Chez nos patients, les taux de rémissions cliniques sont de 94 % à 98 %, soit légèrement plus élevés que ceux précédemment cités dans la littérature (80 % à 92 %) pour 6 semaines de traitement.^{25,26,27} Notre hypothèse de non-infériorité a été atteinte dans les populations ITT et PP en ce qui concerne la rémission, mais pas les effets indésirables.

Dans notre revue de la littérature, nous avons observé que la majorité des études cliniques randomisées ont comparé la durée de 6 semaines d'antibiothérapie à des périodes de traitement beaucoup plus longues et ont conclu que 6 semaines étaient adéquates pour le traitement des IOM.³⁵ Les recommandations scientifiques actuelles indiquent qu'il semble y avoir peu d'avantages à traiter les infections osseuses après plus de 6 semaines d'antibiothérapie.^{25,35,37} Bernard et al.³⁶ ont réalisé un essai prospectif multicentrique randomisant l'IOM (vertébrale) entre 6 et 12 semaines, et ont trouvé des résultats similaires dans les deux groupes d'étude. Tone et al.³⁷ ont fait une étude randomisée sur l'OM du pied diabétique sans amputation du membre infecté entre 6 et 12 semaines, et n'ont trouvé aucune différence dans les taux des rémissions.

Chaussade et al.³⁸ ont fait une analyse rétrospective des résultats des patients traités avec débridement et conservation de l'implant, et ont constaté que, malgré la conservation de l'implant, un traitement de 6 semaines d'antibiotiques n'était pas inférieur à 12 semaines. Farhad et al.¹¹ ont constaté que 6 semaines de traitement (combinées à une intervention chirurgicale dans les 75 % des cas) étaient suffisantes pour diverses infections osseuses. En pédiatrie, il existe plusieurs études qui ont montré qu'un traitement antibiotique de 3 semaines est suffisant pour le traitement des IOM.^{39,40}

Les antibiotiques oraux hautement biodisponibles donnent des taux de pénétration osseuse acceptable³⁴ et des données récentes suggèrent qu'un passage précoce aux antibiotiques oraux est aussi efficace que des régimes parentéraux prolongés.⁴² Les résultats de notre étude semblent appuyer cette pratique, qui consiste à offrir une antibiothérapie parentérale initiale de courte durée pour les patients atteints d'une IOM après le retrait de l'implant.^{25,26,41} Nos résultats favorisent un passage plus

rapide de l'antibiothérapie par voie parentérale à l'antibiothérapie oral, ce qui peut réduire les coûts de la santé, la durée des hospitalisations et les complications liées à la voie intraveineuse.⁴¹

Habituellement la récurrence d'infection se produit en quelques semaines après l'arrêt des antibiotiques concernant les ostéomyélites avec implant laissé en place.^{25,26} Le temps médian de suivi post traitement de nos patients est de 2 ans.

Nous avons observé quatre cas de récurrences chez nos patients, qui se sont toutes produites environ 2 mois après l'arrêt de l'antibiothérapie. Il s'agit d'une récurrence clinique due à un pathogène autre que l'organisme initialement responsable et dans chaque cas, l'organisme était résistant aux antibiotiques avec lesquels le patient avait déjà été traité. Ces quatre cas impliquaient le changement de l'agent pathogène causal de *S. aureus* à un MRSA communautaire²⁸ de *S. aureus* à *Enterococcus faecalis*³⁰ de *S. aureus* à *Enterobacter spp*³¹ et de *P. aeruginosa* à *S. epidermidis*.³² Nous avons interprété chaque épisode comme une nouvelle infection sur le site précédent^{27,33} mais nous avons considéré les quatre cas comme des " échecs " dans nos analyses statistiques. Nos trois cas d'échec microbiologique étaient dus au MRSA (deux cas)²⁸ et à *P. aeruginosa* (un cas)²⁹.

Notre principale constatation est qu'il n'y a pas de différence significative chez nos patients atteints d'une IOM, traités pendant 4 semaines au lieu de 6 semaines d'antibiothérapie systémique ciblée après AMO infecté. En revanche la taille de notre base de données n'est pas assez importante pour tirer une conclusion définitive pour ce type d'infection chez les patients adultes.

Pour finir, quelques mesures préventives sont considérées comme ayant un niveau de preuves élevés pour éviter les risques d'infection : la désinfection des mains, le report d'une intervention élective en cas de présence d'une infection active. La douche antiseptique préopératoire diminue le taux des infections du site opératoire dues au *S. aureus* et au *S. aureus* résistant à la méticilline méthicilline (MRSA) chez les patients subissant une opération orthopédique.⁸³ Si l'épilation est pratiquée, elle doit être faite à la tondeuse et non pas au rasoir, immédiatement avant l'intervention.⁸⁴ Chaque injection intra-articulaire de corticoïdes pour soulager la douleur est une procédure invasive associée à des risques d'infection ostéoarticulaire potentielle, y compris IOM.⁸⁴ Les groupes de travail recommandent de reporter d'au moins 2 à 3 mois les interventions orthopédiques en cas d'injections intra-articulaires de corticoïdes auparavant.⁸⁵

5. ABREVIATIONS

AMO : ablation du matériel d'ostéosynthèse

ASA : Société Américaine d'Anesthésie

CRP : C-protéine réactive

HUG : Hôpitaux Universitaires Genève

IOM : infections liées aux matériels d'ostéosynthèse (implants)

ITT : population d'intention de traiter (population qui a commencé l'étude après avoir donné le consentement écrit et après la randomisation)

IV : Intraveineuse

OM : Ostéomyélites chroniques

PP : Per Protocole (population qui a fini l'étude selon le protocole)

RR : Rapport de risque

6. BIBLIOGRAPHIES

¹ Andrej Trampuz and Andreas F. Widmer. Lippincott Williams & Wilkins 2006 ; *Curr Opin Infect Dis* 19:349–356.

² William V. Arnold, MD, PhD, Mark E. Shirtliff, PhD, and Paul Stoodley, PhD. *J Bone Joint Surg Am*. 2013; 95:2224-9.

³ Uçkay I, Lew D.P. Infections in skeletal prostheses. In: Jarvis WR, ed. Bennet & Brachman's Hospital Infections. 5th ed, Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins. Philadelphia. 2007

⁴ Conterno LO, da Silva Filho CR. Antibiotics for treating chronic osteomyelitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8:CD004439.

⁵ Lazzarini L, Lipsky BA, Mader JT. Antibiotic treatment of osteomyelitis: what have we learned from 30 years of clinical trials? *Int J Infect Dis* 2005;9:127-38.

⁶ Uçkay I, Tovmirzaeva L, Garbino J, et al. Short parenteral antibiotic treatment for adult septic arthritis after successful drainage. *Int J Infect Dis* 2013;17:199-205.

⁷ Roblot F, Besnier JM, Juhel L, et al. Optimal duration of antibiotic therapy in vertebral osteomyelitis. *Semin Arthritis Rheum* 2007;36:269-77.

⁸ Farhad R, Roger PM; Albert C, et al. Six weeks antibiotic therapy for all bone infections: results of a cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009.

⁹ Weichert S, Sharland M, Clarke NM, et al. Acute haematogenous osteomyelitis in children: is there any evidence for how long we should treat? *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:258-62.

¹⁰ Syrogianopoulos GA, Nelson JD. Duration of antimicrobial therapy for acute suppurative osteoarticular infections. *Lancet* 1988;1:37-40.

¹¹ Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Eng J Med* 2004;351:1645-54.

¹² Laffer RR, Graber P, Ochsner PE, et al. Outcome of prosthetic knee-associated infection: evaluation of 40 consecutive episodes at a single centre. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:433-39.

¹³ Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, et al. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;279:1537-41.

¹⁴ Trampuz A, Zimmerli W. Antimicrobial agents in orthopaedic surgery: Prophylaxis and treatment. *Drugs* 2006;66:1089-105.

¹⁵ Bernard L, Hoffmeyer P, Assal M, et al. Trends in the treatment of orthopaedic prosthetic infections. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:127-29.

¹⁶ Nguyen S, Pasquet A, Legout L, et al. Efficacy and tolerance of rifampicin-linezolid compared with rifampicin-cotrimoxazole combinations in prolonged oral therapy for bone and joint infections. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:1163-69.

¹⁷ Eyichukwu GO, Anyaehie UE. Outcome of management of chronic osteomyelitis at National Orthopaedic Hospital, Enugu. *Niger J Med* 2009;18:194-98.

¹⁸ Smilack JD, Flittie WH, Williams TW. Bone concentrations of antimicrobial agents after parenteral administration. *Antimicrob Agents Chemother* 1976;9:169-71.

¹⁹ Darley ES, MacGowan AP. Antibiotic treatment of gram-positive bone and joint infections. *J Antimicrob Chemther* 2004;53:928-35.

²⁰ Daver NG, Shelburne SA, Atmar RL, et al. Oral step-down therapy is comparable to intravenous therapy for *Staphylococcus aureus* osteomyelitis. *J Infect* 2007;54:539-44.

- ²¹ Berendt AR, Peters EJ, Bakker K, et al. Specific guidelines for treatment of diabetic foot osteomyelitis. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24:190-91.
- ²² Byren I, Bejon P, Atkins BL, et al. One hundred and twelve infected arthroplasties treated with 'DAIR' (debridement, antibiotics and implant retention): antibiotic duration and outcome. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:1264-71.
- ²³ Heldman AW, Hartert TV, Ray SC, et al. Oral antibiotic treatment of right-sided staphylococcal endocarditis in injection drug users: prospective randomized comparison with parenteral therapy. *Am J Med* 1996;101:68-76.
- ²⁴ Schrenzel J, Harbarth S, Schockmel G, et al. A randomized clinical trial to compare fleroxacin-rifampicin with flucloxacillin or vancomycin for the treatment of staphylococcal infection. *Clin Infect Dis* 2004;39:1285-92.
- ²⁵ Rod-Fleury T, Dunkel N, Assal M et al. Duration of post-surgical antibiotic therapy for adult chronic osteomyelitis: a single-centre experience. *Int Orthop* 2011; 35: 1725–31.
- ²⁶ Al-Mayahi M, Betz M, Muller DA et al. Remission rate of implant-related infections following revision surgery after fractures. *Int Orthop* 2013; 37: 2253–8.
- ²⁷ Uçkay I, Assal M, Legout L et al. Recurrent osteomyelitis caused by infection with different bacterial strains without obvious source of reinfection. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 1194–6.
- ²⁸ Uçkay I, Lubbeke A, Harbarth S et al. Low risk despite high endemicity of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* infections following elective total joint arthroplasty: a 12-year experience. *Ann Med* 2012; 44: 360–8.
- ²⁹ Seghrouchni K, van Delden C, Dominguez D et al. Remission after treatment of osteoarticular infections due to *Pseudomonas aeruginosa* versus *Staphylococcus aureus*: a case-controlled study. *Int Orthop* 2012; 36: 1065–71.
- ³⁰ Uçkay I, Pires D, Agostinho A et al. Enterococci in orthopaedic infections: who is at risk getting infected? *J Infect* 2017; 75: 309–14.
- ³¹ Jamei O, Gjoni S, Zenelaj B et al. Which orthopaedic patients are infected with Gram-negative non-fermenting rods? *J Bone Jt Infect* 2017; 2: 73–6.
- ³² Uçkay I, Harbarth S, Ferry T et al. Methicillin-resistance in orthopaedic coagulase-negative staphylococcal infections. *J Hosp Infect* 2011; 79: 248–53.
- ³³ Uçkay I, Hoffmeyer P, Lew D et al. Prevention of surgical site infections in orthopaedic surgery and bone trauma: state-of-the-art update. *J Hosp Infect* 2013; 84: 5–12.
- ³⁴ Uçkay I, Jugun K, Gamulin A et al. Chronic osteomyelitis. *Curr Infect Dis Rep* 2012; 14: 566–75.
- ³⁵ Bernard L, Legout L, Zurcher-Pfund L et al. Six weeks of antibiotic treatment is sufficient following surgery for septic arthroplasty. *J Infect* 2010; 61: 125–32.
- ³⁶ Bernard L, Dinh A, Ghout I et al. Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, noninferiority, randomised, controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 875–82.
- ³⁷ Tone A, Nguyen S, Devemy F et al. Six-week versus twelve-week antibiotic therapy for nonsurgically treated diabetic foot osteomyelitis: a multicenter open-label controlled randomized study. *Diabetes Care* 2015; 38: 302–7.
- ³⁸ Chaussade H, Uçkay I, Vuagnat A et al. Antibiotic therapy duration for prosthetic joint infections treated by Debridement and Implant Retention (DAIR): similar long-term remission for 6 weeks as compared to 12 weeks. *Int J Infect Dis* 2017; 63: 37–42.
- ³⁹ Del Pozo J, Patel R. Infection associated with prosthetic joints. *N Engl J Med* 2009;361:787-94.
- ⁴⁰ Vinod MB, Matussek J, Curtis N, et al. Duration of antibiotics in children with osteomyelitis and septic arthritis. *J Paediatr Child Health* 2002;38:363-67.
- ⁴¹ Schindler L, Bernard L, Belaieff W et al. Epidemiology of adverse events and *Clostridium difficile*-associated diarrhea during long-term antibiotic therapy for osteoarticular infections. *J Infect* 2013; 67: 433–8.
- ⁴² Swiontkowski MF, Hanel DP, Vedder NB et al. A comparison of short- and long-term intravenous antibiotic therapy in the postoperative management of adult osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Br* 1999; 81: 1046–50.
- ⁴³ Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet* 2004;364:369-79.
- ⁴⁴ Legout L, Assal M, Rohner P, Lew D, Bernard L, Hoffmeyer P. Successful treatment of *Candida parapsilosis* (fluconazole-resistant) osteomyelitis with caspofungin in a HIV patient. *Scand J Infect Dis* 2006;38:728-30.
- ⁴⁵ Papachristou SG, Iosifidis E, Sipsas NV, Gamaletsou MN, Walsh TJ, Roilides E. Management of osteoarticular fungal infections in the setting of immunodeficiency. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2020;18:461-74.
- ⁴⁶ Ciampolini J, Harding KG. Pathophysiology of chronic bacterial osteomyelitis. Why do antibiotics fail so often. *Postgrad Med J* 2000;76:479-83.
- ⁴⁷ Uçkay I, Pittet D, Vaudaux P, Sax H, Lew D, Waldvogel F. Foreign body infections due to *Staphylococcus epidermidis*. *Ann Med* 2009;41:109-19.
- ⁴⁸ Zimmerli W, Sendi P. Orthopaedic biofilm infections. *APMIS* 2017;125:353-64.
- ⁴⁹ Cierny G, 3rd, Mader JT, Penninck JJ. A clinical staging system for adult osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res* 2003;7-24.
- ⁵⁰ Cierny G, 3rd, Mader JT, Penninck JJ. A clinical staging system for adult osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res* 2003;7-24.
- ⁵¹ Uçkay I, Assal M, Legout L, et al. Recurrent osteomyelitis caused by infection with different bacterial strains without obvious source of reinfection. *J Clin Microbiol* 2006;44:1194-6.

- ⁵² Gbejuade HO, Lovering AM, Webb JC. The role of microbial biofilms in prosthetic joint infections. *Acta Orthop*. 2015;86:147-158.
- ⁵³ Zimmerli, W, Waldvogel, FA, Vaudaux, P, et al. Pathogenesis of foreign body infection: description and characteristics of an animal model. *J Infect Dis*. 1982;146:487-497.
- ⁵⁴ Zimmerli, W, Lew, PD, Waldvogel, FA. Pathogenesis of foreign body infection. Evidence for a local granulocyte defect. *J Clin Invest*. 1984;73:1191-1200.
- ⁵⁵ Donlan, RM. Biofilm formation: a clinically relevant microbiological process. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1387-1392.
- ⁵⁶ Bernard L, Vaudaux P, Merle C, et al. The inhibition of neutrophil antibacterial activity by ultra-high molecular weight polyethylene particles. *Biomaterials*. 2005;26:5552-5557.
- ⁵⁷ Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med*. 2004;351:1645-1654.
- ⁵⁸ Landersdorfer CB, Bulitta JB, Kinzig M, et al. Penetration of antibacterials into bone. Pharmacokinetic, pharmacodynamic and bioanalytical considerations. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48:89-124.
- ⁵⁹ Davat M, Wuarin L, Stafylakis D, et al. Should antibiotic prophylaxis before orthopedic implant surgery depend on the duration of pre-surgical hospital stay? *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7:131.
- ⁶⁰ Schindler M, Gamulin A, Belaieff W, et al. No need for broad-spectrum empirical antibiotic coverage after surgical drainage of orthopaedic implant infections. *Int Orthop*. 2013;37:2025-2030.
- ⁶¹ Cordero-Ampuero J, Esteban J, Garcia-Cimbrelo E. Oral antibiotics are effective for highly resistant hip arthroplasty infections. *Clin Orthop Relat Res*. 2009;467:2335-2342.
- ⁶² Perloth J, Kuo M, Tan J, et al. Adjunctive use of rifampin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review of the literature. *Arch Int Med*. 2008;168:805-819.
- ⁶³ Boffi El Amari E, Vuagnat A, Stern R, et al. High versus standard dose vancomycin for osteomyelitis. *Scand J Infect Dis*. 2004;36:712-717.
- ⁶⁴ Jugun K, Vaudaux P, Garbino J, et al. The safety and efficacy of high-dose daptomycin combined with rifampicin for the treatment of Gram-positive osteoarticular infections. *Int Orthop*. 2013;37:1375-1380.
- ⁶⁵ Marty FM, Yeh WW, Wennersten CB, et al. Emergence of a clinical daptomycin-resistant *Staphylococcus aureus* isolate during treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia and osteomyelitis. *J Clin Microb*. 2006;44:595-597.
- ⁶⁶ Bernard L, Stern R, Lew D, et al. Serotonin syndrome after concomitant treatment with linezolid and citalopram. *Clin Infect Dis*. 2003;36:1197.
- ⁶⁷ Proctor RA. Role of folate antagonists in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis*. 2008;46:584-593.
- ⁶⁸ Ruhe JJ, Monson T, Bradsher RW, et al. Use of long-acting tetracyclines for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: case series and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1429-1434.
- ⁶⁹ Drancourt M, Stein A, Argenson JN, et al. Oral treatment of *Staphylococcus* spp. infected orthopaedic implants with fusidic acid or ofloxacin in combination with rifampicin. *J Antimicrob Chemother*. 1997;39:235-240.
- ⁷⁰ Kaplan SL. Recent Lessons for the Management of Bone and Joint Infections. *J Infect*. 2014;68:51-56.
- ⁷¹ Czekaj J, Dinh A, Moldovan A, et al. Efficacy of a combined oral clindamycin-rifampicin regimen for therapy of staphylococcal osteoarticular infections. *Scand J Infect Dis*. 2011;43:962-967
- ⁷² Prendki V, Ferry T, Sergent P, et al. Prolonged suppressive antibiotic therapy for prosthetic joint infection in the elderly: a national multicentre cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017;36:1577-1585.
- ⁷³ Valour F, Dutronc H, Dinh A, et al. Difficult-to-treat Gram-negative bone and joint infections: efficacy and safety of prolonged intravenous colistin. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;41:197-199
- ⁷⁴ Teteryz D, Ferry T, Lew D, et al. Outcome of orthopedic implant infections due to different staphylococci. *Int J Infect Dis*. 2010;14:913-918.
- ⁷⁵ Hirsiger S, Betz M, Stafylakis D, et al. The Benefice of Mobile Parts' Exchange in the Management of Infected Total Joint Arthroplasties with Prosthesis Retention (DAIR Procedure). *J Clin Med*. 2019;8:226.
- ⁷⁶ Lora-Tamayo J, Murillo O, Iribarren JA, et al. A large multicenter study of methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infections managed with implant retention. *Clin Infect Dis*. 2013;56:182-194.
- ⁷⁷ Kunutsor SK, Whitehouse MR, Blom AW, et al. One- and two-stage surgical revision of peri-prosthetic joint infection of the hip: a pooled individual participant data analysis of 44 cohort studies. *Eur J Epidemiol*. 2018;33:933-946.
- ⁷⁸ Hsieh PH, Shih CH, Chang YH, et al. Two-stage revision hip arthroplasty for infection: comparison between the interim use of antibiotic-loaded cement beads and a spacer prosthesis. *J Bone Joint Surg Am*. 2004;86:1989-1997.
- ⁷⁹ Wuarin L, Abbas M, Harbarth S, et al. Changing perioperative prophylaxis during antibiotic therapy and iterative debridement for orthopedic infections? *PLoS One*. 2019;14:0226674.
- ⁸⁰ Schindler M, Christofilopoulos P, Wyssa B, et al. Poor performance of microbiological sampling in the prediction of recurrent arthroplasty infection. *Int Orthop*. 2011;35:647-654.
- ⁸¹ Li HK, Rombach I, Zambellas R, et al. Oral versus Intravenous Antibiotics for Bone and Joint Infection. *N Engl J Med*. 2019;380:425-436.
- ⁸² Baeza J, Cury MB, Fleischman A, et al. General Assembly, Prevention, Local Antimicrobials: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J Arthroplasty*. 2019;34:75-84.
- ⁸³ Colling K, Statz C, Glover J, Banton K, Beilman G. Pre-operative Antiseptic Shower and Bath Policy Decreases the Rate of *S. Aureus* and Methicillin-Resistant *S. Aureus* Surgical Site Infections in Patients Undergoing Joint Arthroplasty *Surg Infect (Larchmt)*. 2015;16:124-132.
- ⁸⁴ Uçkay I, Harbarth S, Peter R, et al. Preventing surgical site infections. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2010;8:657-670.

⁸⁵ Uçkay I, Hirose CB, Assal M. Does Intra-articular Injection of the Ankle With Corticosteroids Increase the Risk of Subsequent Periprosthetic Joint Infection (PJI) Following Total Ankle Arthroplasty (TAA)? If So, How Long After a Prior Intra-articular Injection Can TAA Be Safely Performed? *Foot Ankle Int.* 2019;40:3-4.

7. ANNEXES

7.1. FIGURE 1 : Organigramme de l'étude des patients

7.2. TABLEAU 1 : caractéristiques des patients ayant subi une antibiothérapie systémique de 4 à 6 semaines après AMO infecté (ITT & PP)

7.3. ARTICLE PRINCIPALE : *J Antimicrob Chemother* doi:10.1093/jac/dkz202

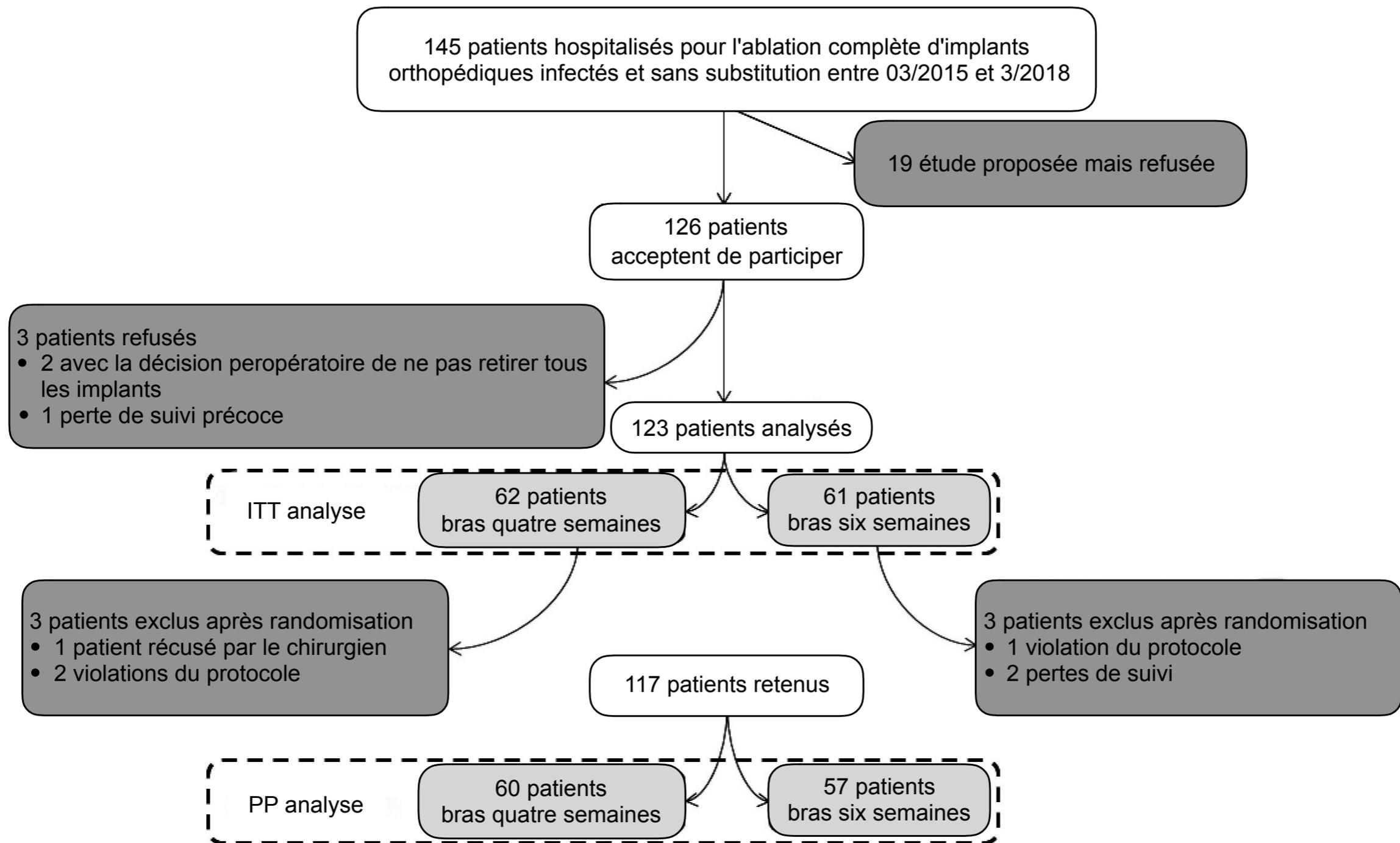


Tableau 1. Caractéristiques des patients ayant subi une antibiothérapie systémique de quatre à six semaines après l'ablation de l'implant orthopédique infecté (population d'intention de traiter ; ITT & population selon le protocole ;PP)

Analyse ITT	Six semaines	Quatre semaines	p-	Analysis PP	Six semaines	Quatre semaines	p-
n = 123	n = 61	n = 62	valeur *	n = 117	n = 60	n = 57	valeur *
Sexe féminin	23 (37%)	25 (41%)	.67	Sexe féminin	20 (35%)	25 (42%)	.47
Age médian	65 ans	62 ans	.27	Age médian	63 ans	63 ans	.36
Immunosuppression ⁺	18 (29%)	20 (33%)	.65	Immunosuppression ⁺	15 (26%)	20 (33%)	.41
Bactériémie	8 (13%)	4 (7%)	.24	Bactériémie	7 (12%)	4 (7%)	.30
ASA-Score ¹⁰ (médiane)	2	2	.13	ASA-Score ¹⁰ (médiane)	2	2	.22
Comorbidité psychiatrique	25 (40%)	24 (39%)	.91	Comorbidité psychiatrique	22 (39%)	24 (40%)	.88
Taux de la CRP à l'admission (médiane)	37 mg/L	23 mg/L	.24	Taux de la CRP à l'admission (médiane)	42 mg/L	23 mg/L	.35
Matériel d'ostéosynthèse visible	7 (11%)	11 (18%)	.29	Matériel d'ostéosynthèse visible	5 (9%)	11 (18%)	.13
Arthroplasties	24 (39%)	15 (25%)	.09	Arthroplasties	23 (40%)	15 (25%)	.08
Plaques	20 (32%)	24 (39%)	.41	Plaques	18 (32%)	23 (38%)	.44
Clous intramédullaires	7 (11%)	4 (7%)	.36	Clous intramédullaires	6 (11%)	4 (7%)	.46
infection à <i>Staphylococcus aureus</i>	23 (37%)	23 (38%)	.94	infection à <i>Staphylococcus aureus</i>	19 (33%)	23 (38%)	.57
Streptocoque isoler	8 (13%)	7 (11%)	.81	Streptocoque isoler	7 (12%)	7 (12%)	.92

Pathogènes gram-négatifs	17 (27%)	14 (23%)	.57	Pathogènes gram-négatifs	15 (26%)	13 (22%)	.57
Commensaux cutanés°	23 (37%)	21 (34%)	.76	Commensaux cutanés°	22 (39%)	21 (35%)	.69
Délai médian entre le diagnostic et la chirurgie	15 jours	20 jours	.92	Délai médian entre le diagnostic et la chirurgie	15 jours	19 jours	.66
Nombre de débridements chirurgicaux (médiane)	2 interventions	1.5 interventions	.13	Nombre de débridements chirurgicaux (médiane)	2 interventions	1.5 interventions	.13
Oxygénothérapie hyperbare	2 (3%)	3 (5%)	.64	Oxygénothérapie hyperbare	2 (4%)	3 (5%)	.69
Chirurgie plastique de recouvrement	6 (10%)	6 (10%)	.98	Chirurgie plastique de recouvrement	5 (9%)	6 (10%)	.82
Durée du traitement intraveineux (médiane)	5 jours	3.5 jours	.09	Durée du traitement intraveineux (médiane)	4 jours	3.5 jours	.23
Rémission clinique complète	58 (94%)	58 (95%)	.71	Rémission clinique complète	54 (95%)	57 (95%)	.95
Rémission microbiologique complète	60 (97%)	60 (98%)	.57	Rémission microbiologique complète	55 (97%)	59 (98%)	.53
Effets indésirables importants liés aux antibiotiques	22 (35%)	17 (28%)	.36	Effets indésirables importants liés aux antibiotiques	19 (33%)	17 (28%)	.56

* Test de Pearson χ^2 ou test de Wilcoxon-ranksum, si il y a lieu. Résultats significatifs ($p < 0.05$) sont indiqués en **gras et en italique**

+ Immunosuppression = dialyse, diabète sucré, cancer actif, cirrhose CHILD C, traitement corticoïde équivalent à ≥ 15 mg de prednisone par jour

° Commensales cutanées = staphylococci coagulase-négatif, micrococci, corynebacteria, ou propionibacteria

Four versus six weeks of antibiotic therapy for osteoarticular infections after implant removal: a randomized trial

Mohamed Benkabouche^{1†}, Guillaume Racloz^{2,3†}, Hervé Spechbach¹, Benjamin A. Lipsky⁴, Jean-Michel Gaspoz¹ and Ilker Uçkay^{2,4,5*} 

¹Department of Community Medicine, Geneva University Hospitals and Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland; ²Orthopaedic Surgery Service, Geneva University Hospitals and Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland; ³Orthopaedic Service of Surgery, Pourtales Hospital, Neuchâtel, Switzerland; ⁴Service of Infectious Diseases, Geneva University Hospitals and Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland; ⁵Infectiology, Balgrist University Hospital and Faculty of Medicine, Zurich, Switzerland

*Corresponding author. Balgrist University Hospital, Forchstrasse 340, 8008 Zurich, Switzerland. Tel: +41-44-386-1111; Fax: +41-44-386-3709; E-mail: Ilker.Uckay@balgrist.ch  orcid.org/0000-0002-5552-0973

†Equal contribution as first authors.

Received 4 December 2018; returned 20 February 2019; revised 26 March 2019; accepted 8 April 2019

Background: The optimal duration of antibiotic therapy for treating orthopaedic implant infections after surgical drainage and complete implant removal is unknown.

Methods: This was a single-centre, unblinded, prospective trial randomizing (1:1) eligible patients to either 4 or 6 weeks of systemic, pathogen-targeted antibiotic therapy. Clinical trial registration number: ClinicalTrials.gov (NCT0362209).

Results: We analysed 123 eligible patients (62 in the 4 week antibiotic arm and 61 in the 6 week arm) in the ITT analysis. The patients' median age was 64 years, 75 (61%) were men and 38 (31%) were immunocompromised. The most common types of infection treated included: two-stage exchange procedure for prosthetic joint infection ($n=38$); orthopaedic plate infection (44) and infected nail implants (11). The median duration of post-explant intravenous antibiotic therapy was 4 days. Overall, 120 episodes (98%) were cured microbiologically and 116 (94%) clinically after a median follow-up period of 2.2 years. During follow-up, four patients had a clinical recurrence with a pathogen other than the initial causative agent. We noted recurrence of clinical infection in four patients in the 4 week arm and three patients in the 6 week arm (4/62 versus 3/61; χ^2 test; $P=0.74$); in all cases, this occurred at around 2 months following the end of antibiotic treatment.

Conclusions: We found no statistically significant difference in the rates of clinical or microbiological remission between patients randomized to only 4 compared with 6 weeks of systemic antibiotic therapy after removal of an infected osteoarticular implant.

Introduction

Osteomyelitis (OM) related to orthopaedic implants is frequent and may be associated with substantial morbidity, prolongation of hospital stay¹ and additional financial costs.^{2,3} While the surgical treatments of these infections are continuously discussed,⁴ the ideal duration of antibiotic therapy remains unknown. For almost 40 years, the recommended total duration of post-explant systemic antibiotic therapy has been 6 weeks.⁵⁻⁷ This recommendation is based on expert opinion and experience, rather than on research evidence, especially prospective randomized studies. In this era of critical shortages of effective antibiotics, shorter treatment duration could decrease antibiotic-related adverse events,⁸ costs and possibly the emergence of resistance.⁹ Several recent studies in other types of osteoarticular infections have

shown that shorter courses of antibiotic therapy are as effective as longer ones.^{5,6}

For implant-free OM in adults, the available literature,^{5,10} meta-analyses and reviews,¹¹ and our own retrospective data,¹² all suggest that only 4 weeks of targeted systemic antibiotic therapy might be sufficient. Some expert groups recommend antibiotic therapy for 4 to 6 weeks after explant of the infected arthroplasty, i.e. in the context of a one- or two-stage arthroplasty exchange.^{13,14} As the decision to prescribe antibiotics for 6 weeks after implant removal should be supported by evidence, we undertook a prospective, randomized trial to determine whether a shorter post-explant antibiotic course of 4 weeks is non-inferior in inducing infection remission to the currently recommended 6 weeks.

Patients and methods

We performed a single-centre (Geneva University Hospitals), prospective, unmatched, unblinded, randomized, interventional study from 1 March 2015 to 10 March 2018, with closure of the database on 28 February 2019. Inclusion criteria for entry of patients into the study were: this being the first episode of infection, age of ≥ 18 years and having undergone complete removal of the infected implant without immediate re-osteosynthesis. Exclusion criteria were: recurrent infection, history of allergies to multiple antibiotics, primary native joint septic arthritis, presence of left-side endocarditis, incomplete debridement or persistent foreign material retained in the infected area. However, we included cases in which there was osteosynthesis material outside of the infected area and those with two-stage prosthetic joint infection (PJI) exchanges,¹³ i.e. implantation after 4 to 6 weeks of antibiotic therapy with or without use of transient spacers. In our centre, we do not routinely continue therapeutic antibiotics after re-implantation, unless there is proof of persistent or new pathogens in the intraoperative microbiological assessment performed after a minimal antibiotic-free window of 2 weeks before re-implantation.¹³ In such cases, the prior antibiotic therapy is interpreted as a failure. Finally, we excluded infections for which the published literature recommend long-lasting antibiotic therapy: mycobacteria, fungi, brucellosis, borreliosis, nocardiosis and mycoplasma infections.¹⁰ Surgeons were free to perform more than one debridement (during treatment and without new intraoperative samples) if they judged it necessary. Likewise, surgeons could use negative-pressure therapy and hyperbaric oxygen for the wounds in case of dehiscence/seroma.

We defined infection by: (i) the presence of multiple positive cultures from purulent material surrounding the implant that yielded identical microorganisms, and (ii) the presence of systemic or local clinical finding of infection (wound discharge, redness, warmth or pain).^{13–15} Having confirmatory histology, elevated serum inflammatory markers or radiological images of suggestive infections were not mandatory. We defined remission as the complete absence of clinical, laboratory or radiological findings that would indicate the persistence of infection after a minimal follow-up of 6 months after treatment. We performed no routine microbiological control samples, except for intraoperative sampling for arthroplasties upon re-implantation during the two-stage exchange or for re-osteosynthesis.¹³ We defined immune suppression as the patient having had an organ transplant, renal dialysis, diabetes mellitus, active cancer, pregnancy, liver cirrhosis (Child-Pugh Score C), severe alcoholism, untreated HIV disease, agranulocytosis or taking chronic corticosteroid medication equivalent to ≥ 15 mg prednisolone daily.^{8,12,15}

Study conduct

We assigned eligible hospitalized patients following a simple randomization procedure (1:1, by computer-generated random numbers) to therapy for either 4 (± 3 days) or 6 weeks (± 3 days) with systemic antibiotic agents. The treating surgeons, in consultation with an infectious diseases expert, selected the antibiotic regimen from a list of options. Initial therapy was empirical and was started immediately after collecting intraoperative samples for culture. Treating clinicians could amend the antibiotic regimen (agent or route) according to the microbiological results and infectious disease recommendations regarding OM.¹⁰ During the first days of therapy, the most frequently administered (empirical) antibiotic regimen was intravenous flucloxacillin, cefazolin, cefuroxime, cefepime, ertapenem, imipenem, piperacillin/tazobactam, vancomycin or daptomycin. Definitive therapy was with a targeted oral antibiotic regimen, selected from among the following possible choices in the study protocol: ciprofloxacin, levofloxacin, clindamycin, co-trimoxazole, doxycycline, linezolid, rifampicin or fusidic acid. We avoided administering intraoperative local antibiotics or irrigations with continuous local antiseptics. However, we could not determine

whether the prior prophylactic antibiotic release from the spacer was still active in the few arthroplasty cases that were enhanced with aminoglycoside-impregnated spacers during their previous implantation. Six months after enrolment of the last patient, we re-searched the hospital databases to determine whether any enrolled patients had been hospitalized or seen in any of various outpatient clinics for problems related to the operative site. The study was approved by the local Ethics Committee (number 14–198) and registered on ClinicalTrials.gov (NCT0362209).

Sample size considerations, outcome parameters and statistical analyses

The primary outcome of interest for this study was remission of infection at the operative site. The key secondary endpoint was the occurrence of any adverse events related to antibiotic therapy. Using a non-inferiority design with an alpha level of 5%, and expected clinical success rates of 95% in both the control and in the experimental groups, for 80% power we would need 59 cases in each group for a non-inferiority margin of 10%. These clinical success rates were derived from a prior retrospective study in our institution.¹⁵ We conducted two planned interim analyses, one after enrolling 80 cases and the other after 120 cases. Our ITT population was made up of all randomized patients, while the PP population included only randomized patients who completed the study without major protocol deviation. We compared groups using the Pearson χ^2 or the Wilcoxon rank-sum test. Owing to the small number of failures, we did not perform a multivariate analysis. We used STATA™ software (9.0; USA) and considered *P* values ≤ 0.05 (two-tailed) to be statistically significant.

Results

Patients and infections

As shown in Figure 1, for the ITT analysis we included 123 implant infections in 122 different patients (one patient had two distinct infections at different times); 75 were males (61%) and the median age was 64 years. The patients' demographics were similar in the two study arms (Table S1, available as [Supplementary data](#) at JAC Online). The majority of enrolled patients had no comorbidities, but 38 (31%) were immunocompromised with: diabetes mellitus ($n=16$), advanced cirrhosis (3), active cancer (12), renal dialysis (2), immunosuppressive medication (7) or a combination of immunosuppressive conditions. In addition, 49 patients (40%) had active psychiatric comorbidities, which were often severe and included alcoholism ($n=19$), anxiety disorders (4) and depression (11). Four patients had a history of occasional drug abuse. The median American Society of Anesthesiologists' Score¹⁶ for enrolled patients was 2 points (range 1–4 points).

Origin of infection was: surgical site infection¹⁷ ($n=42$; 34%), community-acquired infection (64; 52%), haematogenous seeding¹⁸ (16; 13%) or unknown (1). In 12 episodes, the patient was documented to have bacteraemia, especially due to *Staphylococcus aureus*. The types of infected implants and associated surgeries were: two-stage exchange for prosthetic joint infection ($n=39$), metal plate infection (44), intramedullary nail infection (11) and infection of other osteosyntheses (30). In 18 cases (15%), infected osteosynthesis was visible through open skin. Culture results from the infected sites revealed 45 microbiological combinations. *S. aureus* was the predominant pathogen, isolated in 46 episodes (37%), of which four were methicillin-resistant; three being healthcare-associated cases and one a community

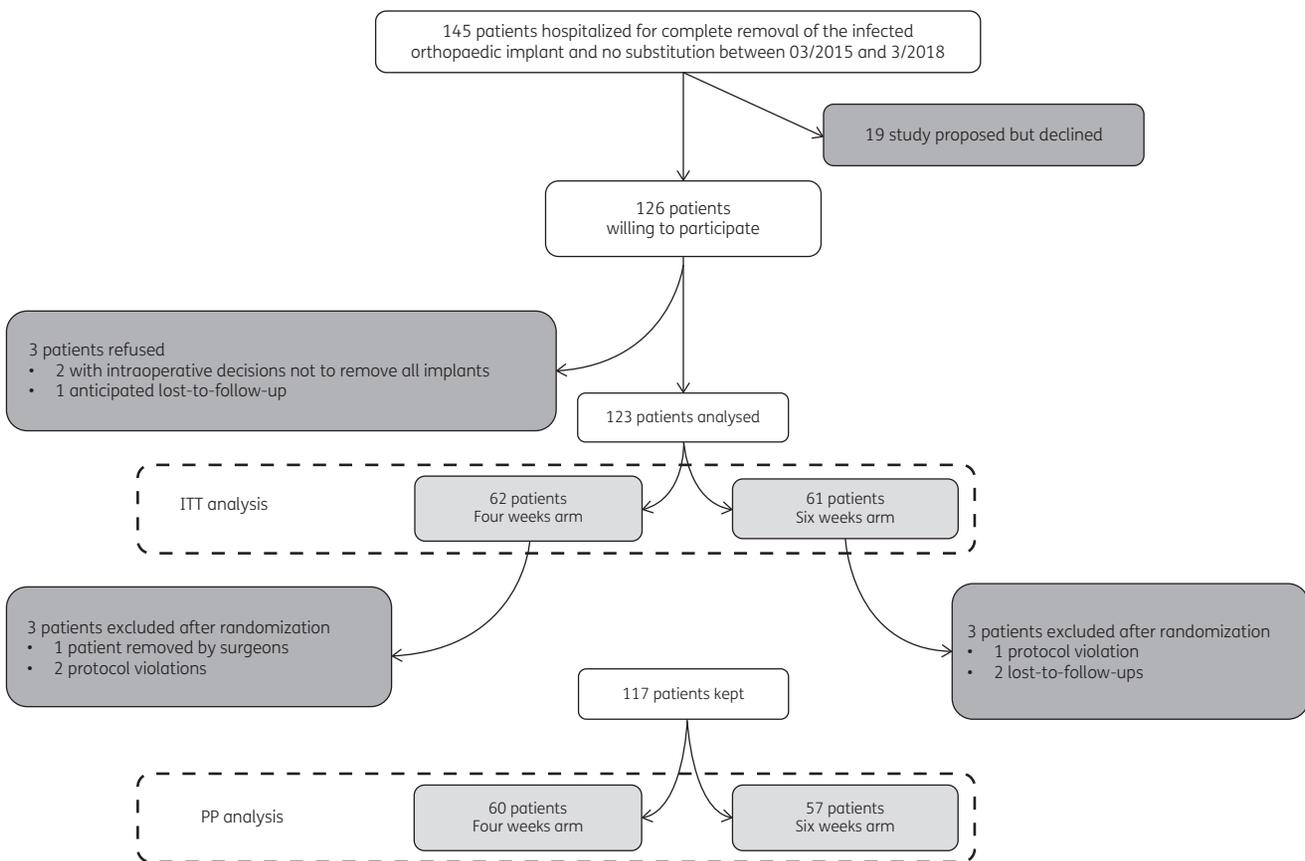


Figure 1. Study flow chart of patients.

strain. Streptococci were involved in 15 cases, Gram-negative pathogens in 31 (including five episodes due to *Pseudomonas aeruginosa*) and skin commensals (coagulase-negative staphylococci, micrococci, corynebacteria or cutibacteria) in 44 cases.

Antibiotic treatment

All patients received systemic antibiotic therapy. The exact median duration that we verified retrospectively at the end of therapy was 42 days in the 6 week group (range 39–45 days) and 28 days in the 4 week group (range 27–30 days). The median time delay between anamnestic infection and implant removal was 16 days. The median duration of initial parenteral therapy was 4 days, with the duration similar in the two study arms (Table S1). The treating clinicians chose 52 different initial parenteral regimens and 48 different oral follow-on regimens. The most frequently prescribed parenteral antibiotics were vancomycin ($n=23$), amoxicillin/clavulanic acid (30) and cefuroxime (17). Among oral antibiotics, the most commonly prescribed were fluoroquinolones ($n=32$), clindamycin (24), doxycycline (21), amoxicillin/clavulanic acid (30) and co-trimoxazole (13). Because of theoretical concerns that different antibiotics for the same identified microorganism could change the impact of the longer or shorter length of treatment, we equally display the pathogen groups linked to antibiotic therapy classes (Table S2). In brief, the choice of antibiotic agent did not differ between study arms.

Surgical treatment

The median number of surgical debridements (including implant removal) was similar in the two arms with 1.5 and 2 interventions, respectively. Patients received negative-pressure vacuum therapy in 17 episodes, hyperbaric oxygen therapies in 5 and additional plastic surgeries in 12. One particular group was the 39 infected arthroplasties. While there were no re-implantations of removed fracture devices, 30 (30/39; 77%) total joint replacements were re-implanted after infection therapy was ended.¹³ Among them, 27 had a temporary spacer between the two stages, of which only two were impregnated with tobramycin. This local tobramycin was active against the causative pathogen. The elective re-implantations occurred after an antibiotic-free window of 2 weeks before re-implantation. Hence, the median time interval between the stages was 6 weeks in the 4 week treatment arm and 8 weeks in the 6 week study arm (Wilcoxon rank-sum test; $P<0.01$); except for eight cases where the standard interval was delayed for organizational reasons and patients' choices. During re-implantation, we did not use spacers or local antibiotics. We assessed all re-implantations intraoperatively for persistent or new pathogens by taking three or five samples, and classified them only as a persistent infection or OM if the same pathogens grew in two (or more) of them. A single growth in enrichment broth only, without clinical elements for infection, was interpreted as contamination. This case occurred for one total knee arthroplasty exchange.

Infection outcomes

Of the 123 cases in the ITT population, 120 (98%) were microbiologically cured and 116 (94%) were clinically cured after a median follow-up of 2.2 years. The minimum follow-up period was 1 year in 113 patients (92%). Recurrence of clinical infection occurred in 4 of 62 patients in the 4 week arm and 3 of 61 patients in the 6 week arm (Pearson χ^2 test; $P=0.74$); in all cases, the recurrence occurred after a median of 55 days (range, 33–135 days) following discontinuation of antibiotic treatment. These results were formally in line with the non-inferiority hypothesis, as the two-tailed 95% CIs largely excluded the 10% margin [1.5% (95% CI –9.8% to +6.8%)]. Similarly, there was no significant difference in microbiological recurrence, which occurred in 2 of 62 patients in the 4 week arm compared with 1 of 61 in the 6 week arm ($P=0.57$). There was also no significant difference between the two groups when further stratifying according to type of infection (explanted arthroplasties, plates or nails) or to pathogen groups (Gram-negatives, staphylococci, streptococci and skin commensals) (Table S1).

Adverse events

Surgery itself was complicated in 39 cases (32%), the most frequent problems being haematoma, pressure ulcer, cardiac decompensation and spacer subluxations. There were no antibiotic adverse events associated with treatment in 100 of the patients (81%). In contrast, in 23 episodes, approximately equally divided between the two treatment arms (Table S1), treating clinicians had to change the antibiotic regimen, alter the antibiotic dose or add new medication. The reported adverse events were: nausea ($n=2$), superficial fungal infection (8), renal failure (3), hepatitis (1), pruritus (1), penicillin allergy (1), stomach pain (2), diarrhoea (1) or a combination of these events. No patients developed *Clostridioides (Clostridium) difficile*-associated colitis.⁸ Unlike for clinical cure, the two-tailed 95% CIs for adverse events included the non-inferiority margin (10%) [5.0% (95% CI –12% to +22%)]. Thus, the study could not meet the non-inferiority hypothesis in terms of adverse events (which was not a primary study objective).

PP analysis

Among the 123 episodes in the ITT population, we removed 6 (5%) when constituting the PP population, leaving 117 episodes (Figure 1). The patients were removed because of unintended protocol violations or being lost to follow-up, and not because of failures. Overall, there were no significant differences between the ITT and PP populations (Table S1), and the drop-outs did not influence clinical remissions. Indeed, even if these six drop-outs theoretically hid true failures and had been computed as true failures, remission would still be similar between both antibiotic durations (54/61 versus 56/62; $P=0.75$). Lastly, the PP results were formally in line with our non-inferiority hypothesis, as the two-tailed 95% CIs excluded the 10% margin [2.0% (95% CI –8.4% to +7.9%)].

Discussion

We performed a randomized trial with 123 adult patients hospitalized for implant-related OM and found no differences in outcomes in episodes treated with 4 compared with 6 weeks of antibiotic

therapy after removal of their infected implant. Similarly, there was no significant difference between the groups regarding microbiological cure, antibiotic-related adverse events or any other outcomes. Formally, the non-inferiority hypotheses were fulfilled in both the ITT and the PP populations regarding remission, but not regarding adverse events.

The clinical remission rates of 94%–98% in our patients are somewhat higher than those previously reported in the literature (80%–92%) for 6 weeks of treatment,^{12,15,19} and considerably better than those of reports of patients treated with implant retention.^{13,15} Our three cases of microbiological failure were due to MRSA (two cases)²⁰ and *P. aeruginosa* (one case).²¹ In four additional patients, the clinical recurrence was due to a pathogen other than the initial causative organism, and in each case the organism was resistant to antibiotics with which the patient had been treated previously. These four cases involved the change of the causative pathogen from *S. aureus* to community-acquired MRSA,²⁰ from *S. aureus* to *Enterococcus faecalis*,²² from *S. aureus* to *Enterobacter* spp²³ and from *P. aeruginosa* to *Staphylococcus epidermidis*.²⁴ We interpreted each of these episodes as a new infection at the former site,^{17,19} but nevertheless regarded them as ‘failures’ in the statistical analyses.

The optimal duration of antibiotic treatment of implant-related OM remains unclear and is largely dependent on local practice.¹⁰ Few randomized studies have been reported and the clinical trials have mostly compared 6 weeks of antibiotic therapy versus much longer treatment periods, and concluded that 6 weeks was adequate.²⁵ For example, Bernard et al.⁷ performed a multicentre prospective trial randomizing vertebral OM between 6 and 12 weeks, and showed similar results in both study arms. Likewise, Tone et al.²⁶ randomized non-amputated diabetic foot OM between 6 and 12 weeks, and found no differences in remission rates. Chaussade et al.²⁷ retrospectively analysed the outcome of PJI treated with debridement and retention, and found that, despite implant retention, a 6 week course of antibiotics was not inferior to 12 weeks. Farhad et al.²⁸ found that 6 weeks of treatment (combined with surgery in three-quarters of cases) was sufficient for a variety of bone-related infections. Most studies in the modern era of treatment of OM for <6 weeks have been in paediatric patients. In this setting, several studies have shown that a 3 week antibiotic course appears to be sufficient.^{29,30}

Although not a study question, the results of our trial seem to support the policy in our centre of providing a short duration of initial parenteral antibiotic therapy for implant-free (post-surgical) OM.^{8,12,15} This contrasts with recommendations in some current textbooks for 6 weeks of parenteral therapy³¹ or ≥ 2 weeks for all osteoarticular infections.^{11,13,14} However, there is no evidence to support these firm recommendations. Highly bioavailable oral antibiotics yield acceptable bone penetration levels¹⁰ and recent data suggest that an early switch to oral antibiotics is as effective as prolonged parenteral regimens.³¹

Our study has limitations. Only a minority of our patients were treated with a two-stage exchange procedure (PJI patients). While the entire study population fulfilled our calculated sample size requirements, the subset of these PJIs did not. Hence, even if the 4 week duration in the two-stage exchange stratum was statistically non-inferior, our sample size for PJI was underpowered to draw a formal conclusion for this group or other substrata of

orthopaedic patients (other implants, immunosuppressions or special pathogens).^{21–24,32} After a second interim analysis confirming the non-inferiority of the 4 week arm, we considered it unethical to continue the study just to ensure that the database had sufficient numbers of patients for all subsets of implant infections. This would have probably required at least 250 cases in each study arm.

Second, the median post-treatment follow-up time of 2.2 years in our study might be considered too short by some experts and only 8% had an active medical follow-up of <1 year. The often-cited standard of 2 years follow-up concerns infections in which the implant is already in place, whereas in surgically treated infection-free cases of OM, any recurrence usually occurs within a few weeks.^{12,15} After an already-witnessed infection, the index of suspicion usually remains so high that a recurrence or clinical persistence is rarely missed. These are two distinct clinical situations (primary diagnosis versus diagnosis of recurrence). Indeed, the few recurrences in our patients all occurred roughly 2 months after discontinuing antibiotic therapy. However, implant-free chronic OM may sometimes remain dormant for years and decades, or even be undetected until autopsy.¹⁹ This is because the diagnosis of infection is clinical. Without clinical harm, the bone contamination of dormant bacteria remains undetected. For this latter and rare theoretical concern, there are no minimal follow-up times in the literature.

Third, we have to be prudent regarding general conclusions. As for many randomized-controlled trials, our prospective randomized trial probably cannot act as a surrogate for the whole adult orthopaedic population. Our case mix of patients was varied and contained very different types of prostheses. Lastly, as we only compared 4 with 6 weeks of antibiotic therapy, we cannot comment on the possible value of a shorter (or longer) duration of therapy. While the available literature supports the fact that there appears to be little benefit in treating bone infections with longer than 6 weeks of antibiotic therapy,^{12,25,26} there are almost no solid data favouring courses <4 weeks.

Conclusions

For adult patients with implant-related OM, we found no differences in outcomes in those treated with only 4 compared with 6 weeks of systemic targeted antibiotic therapy after surgical removal of the infected implant. Our randomized trial confirms the opinion of several experts who have suggested that results are likely similar for patients with surgically debrided OM treated with 4 versus 6 weeks of antibiotic therapy.^{11,12} As there are many advantages, and apparently no disadvantages, patients with orthopaedic implant infections might benefit from this shorter antibiotic treatment. Similarly, our data support an earlier switch from parenteral to oral antibiotic therapy, which can reduce costs, the duration of hospitalization and intravenous line-related complications.⁸

Acknowledgements

We thank the teams of the Microbiology Laboratory and the Orthopaedic Service for their invaluable help.

Funding

This study was carried out as part of our routine work and was supported by internal funding.

Transparency declarations

None to declare.

Author contributions

M. B.: supervision, database, analyses and writing. G. R.: concept, database, ethical committee, clinical work, inclusion and writing. H. S.: concept, database and writing. B. A. L.: concept, supervision, correction and writing. J. M. G.: concept, supervision, correction and writing. I. U.: concept, supervision, clinical work, ethical committee, administration, database, analysis and writing.

Supplementary data

Tables S1 and S2 are available as [Supplementary data](#) at JAC Online.

References

- Grammatico-Guillon L, Baron S, Rosset P *et al.* Surgical site infection after primary hip and knee arthroplasty: a cohort study using a hospital database. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2015; **36**: 1198–207.
- Laurent E, Gras G, Druon J *et al.* Key features of bone and joint infections following the implementation of reference centers in France. *Med Mal Infect* 2018; **48**: 256–62.
- Kurtz SM, Lau E, Schmier J *et al.* Infection burden for hip and knee arthroplasty in the United States. *J Arthroplasty* 2008; **23**: 984–91.
- Metsemakers WJ, Kuehl R, Moriarty TF *et al.* Infection after fracture fixation: current surgical and microbiological concepts. *Injury* 2018; **49**: 511–22.
- Lazzarini L, Lipsky BA, Mader JT. Antibiotic treatment of osteomyelitis: what have we learned from 30 years of clinical trials? *Int J Infect Dis* 2005; **9**: 127–38.
- Haidar R, Der Boghossian A, Atiyeh B. Duration of post-surgical antibiotics in chronic osteomyelitis: empiric or evidence-based? *Int J Infect Dis* 2010; **14**: 752–8.
- Bernard L, Dinh A, Ghout I *et al.* Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial. *Lancet* 2015; **385**: 875–82.
- Schindler M, Bernard L, Belaieff W *et al.* Epidemiology of adverse events and *Clostridium difficile*-associated diarrhea during long-term antibiotic therapy for osteoarticular infections. *J Infect* 2013; **67**: 433–8.
- Li B, Webster TJ. Bacteria antibiotic resistance: new challenges and opportunities for implant-associated orthopedic infections. *J Orthop Res* 2018; **36**: 22–32.
- Uçkay I, Jugun K, Gamulin A *et al.* Chronic osteomyelitis. *Curr Infect Dis Rep* 2012; **14**: 566–75.
- Conterno LO, da Silva Filho CR. Antibiotics for treating chronic osteomyelitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; **9**: CD004439.
- Rod-Fleury T, Dunkel N, Assal M *et al.* Duration of post-surgical antibiotic therapy for adult chronic osteomyelitis: a single-centre experience. *Int Orthop* 2011; **35**: 1725–31.
- Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med* 2004; **351**: 1645–54.

- 14** Sendi P, Zimmerli W. Antimicrobial treatment concepts for orthopaedic device-related infection. *Clin Microbiol Infect* 2012; **18**: 1176–84.
- 15** Al-Mayahi M, Betz M, Müller DA et al. Remission rate of implant-related infections following revision surgery after fractures. *Int Orthop* 2013; **37**: 2253–8.
- 16** Owens WD, Felts JA, Spitznagel EL Jr. ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings. *Anesthesiology* 1978; **49**: 239–43.
- 17** Uçkay I, Hoffmeyer P, Lew D et al. Prevention of surgical site infections in orthopaedic surgery and bone trauma: state-of-the-art update. *J Hosp Infect* 2013; **84**: 5–12.
- 18** Uçkay I, Lübbecke A, Emonet S et al. Low incidence of haematogenous seeding to total hip and knee prostheses in patients with remote infections. *J Infect* 2009; **59**: 337–45.
- 19** Uçkay I, Assal M, Legout L et al. Recurrent osteomyelitis caused by infection with different bacterial strains without obvious source of reinfection. *J Clin Microbiol* 2006; **44**: 1194–6.
- 20** Uçkay I, Lübbecke A, Harbarth S et al. Low risk despite high endemicity of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections following elective total joint arthroplasty: a 12-year experience. *Ann Med* 2012; **44**: 360–8.
- 21** Seghrouchni K, van Delden C, Dominguez D et al. Remission after treatment of osteoarticular infections due to *Pseudomonas aeruginosa* versus *Staphylococcus aureus*: a case-controlled study. *Int Orthop* 2012; **36**: 1065–71.
- 22** Uçkay I, Pires D, Agostinho A et al. Enterococci in orthopaedic infections: who is at risk getting infected? *J Infect* 2017; **75**: 309–14.
- 23** Jamei O, Gjoni S, Zenelaj B et al. Which orthopaedic patients are infected with Gram-negative non-fermenting rods? *J Bone Jt Infect* 2017; **2**: 73–6.
- 24** Uçkay I, Harbarth S, Ferry T et al. Meticillin-resistance in orthopaedic coagulase-negative staphylococcal infections. *J Hosp Infect* 2011; **79**: 248–53.
- 25** Bernard L, Legout L, Zürcher-Pfund L et al. Six weeks of antibiotic treatment is sufficient following surgery for septic arthroplasty. *J Infect* 2010; **61**: 125–32.
- 26** Tone A, Nguyen S, Devemy F et al. Six-week versus twelve-week antibiotic therapy for nonsurgically treated diabetic foot osteomyelitis: a multicenter open-label controlled randomized study. *Diabetes Care* 2015; **38**: 302–7.
- 27** Chaussade H, Uçkay I, Vuagnat A et al. Antibiotic therapy duration for prosthetic joint infections treated by Debridement and Implant Retention (DAIR): similar long-term remission for 6 weeks as compared to 12 weeks. *Int J Infect Dis* 2017; **63**: 37–42.
- 28** Farhad R, Roger PM, Albert C et al. Six weeks antibiotic therapy for all bone infections: results of a cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; **29**: 217–22.
- 29** Weichert S, Sharland M, Clarke NM et al. Acute haematogenous osteomyelitis in children: is there any evidence for how long we should treat? *Curr Opin Infect Dis* 2008; **21**: 258–62.
- 30** Vinod MB, Matussek J, Curtis N et al. Duration of antibiotics in children with osteomyelitis and septic arthritis. *J Paediatr Child Health* 2002; **38**: 363–7.
- 31** Swiontkowski MF, Hanel DP, Vedder NB et al. A comparison of short- and long-term intravenous antibiotic therapy in the postoperative management of adult osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Br* 1999; **81**: 1046–50.
- 32** Teterycz D, Ferry T, Lew D et al. Outcome of orthopedic implant infections due to different staphylococci. *Int J Infect Dis* 2010; **14**: 913–8.