



Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com/en



Guidelines

SPILF update on bacterial arthritis in adults and children



J.P. Stahl ^{a,*}, E. Canoui ^b, P. Pavese ^c, A. Bleibtreu ^d, V. Dubée ^e, T. Ferry ^f, Y. Gillet ^g,
 A. Lemaigen ^h, M. Lorrot ⁱ, J. Lourtet-Hascoët ^j, R. Manaquin ^k, V. Meyssonier ^{l,m},
 T.-T. Pham ^{f,n}, E. Varon ^o, P. Lesprit ^c, R. Gauzit ^b, the reviewers ¹

^a Université Grenoble Alpes, Maladies Infectieuses, 38700, France

^b Equipe mobile d'infectiologie, Hôpital Cochin, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires Complexes (CRIOAc Cochin) APHP-CUP, Paris, France

^c Maladies Infectieuses, CHU Grenoble Alpes, 38043, France

^d Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Pitié Salpêtrière, AP-HP Sorbonne Université, Paris, France

^e Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU d'Angers, Angers, France

^f Maladies Infectieuses et Tropicales, Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires Complexes (CRIOAc Lyon), Hospices Civils de Lyon, Hôpital de la Croix-Rousse, 69004 Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

^g Urgences et Réanimation Pédiatrique, Hospices Civils de Lyon, Université Claude Bernard Lyon, France

^h Maladies Infectieuses, CHRU de Tours, Université de Tours, 37044, France

ⁱ Pédiatrie Générale et Equipe Opérationnelle d'Infectiologie, Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires complexes (CRIOAc Pitié), Hôpital Armand Trousseau AP-HP Sorbonne Université, Paris, France

^j Microbiologie Clinique, Hôpital Saint Joseph, Paris 75014, France

^k Maladies Infectieuses et Tropicales, GHSR, CHU de La Réunion, CRAth La Réunion, Saint-Pierre 97410, France

^l Centre de Référence des Infections Ostéo-articulaires, GH Diaconesses Croix Saint-Simon, 75020 Paris, France

^m Service de Médecine Interne Générale, Département de Médecine, Hôpitaux Universitaires de Genève, Switzerland

ⁿ Service des Maladies Infectieuses, Département de Médecine, Hôpitaux Universitaires de Genève, Switzerland

^o Centre National de Référence des Pneumocoques, CRC-CRB, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, 94000 Créteil, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 13 March 2023

Accepted 13 March 2023

Available online 21 March 2023

Keywords:

Bacterial arthritis

Guidelines

Antibiotic treatment

Adults

Children

ABSTRACT

In 2020 the French Society of Rheumatology (SFR) published an update of the 1990 recommendations for management of bacterial arthritis in adults. While we (French ID Society, SPILF) totally endorse this update, we wished to provide further information about specific antibiotic treatments.

The present update focuses on antibiotics with good distribution in bone and joint. It is important to monitor their dosage, which should be maximized according to PK/PD parameters.

Dosages proposed in this update are high, with the optimized mode of administration for intravenous betalactams (continuous or intermittent infusion). We give tools for the best dosage adaptation to conditions such as obesity or renal insufficiency.

In case of enterobacter infection, with an antibiogram result "susceptible for high dosage", we recommend the requesting of specialized advice from an ID physician.

More often than not, it is possible to prescribe antibiotics via the oral route as soon as blood cultures are sterile and clinical have symptoms shown improvement.

Duration of antibiotic treatment is 6 weeks for *Staphylococcus aureus*, and 4 weeks for the other bacteria (except for *Neisseria*: 7 days).

* Corresponding author.

E-mail address: stahljeanpaul@gmail.com (J.P. Stahl).

¹ Reviewers: R. Basmaci (Pédiatrie CHU Louis Mourier, Paris, romain.basmaci@aphp.fr), L. Bernard (Infectiologie, CHU Tours, prlbernard@orange.fr), J.P. Bru (Infectiologie, CHU Annecy, jpbru51@gmail.com), M. Caseris (Pédiatrie CHU Robert Debré, Paris, marion.caseris@aphp.fr), Y. Caspar (Microbiologie, CHU Grenoble, YCaspar@chu-grenoble.fr), B. Castan (Infectiologie, CHU Périgueux, bernard.castan@ch-perigueux.fr), G. Coiffier (Rhumatologie CH Dinan, Guillaume.COIFFIER@ch-dinan.fr), P. Coquerelle (Rhumatologie CH Bethune, pcoquerelle@ch-bethune.fr), S. Corvec (Microbiologie, CHU Nantes, stephane.corvec@chu-nantes.fr), S. Godot (rhumatologie, Groupe Hospitalier Diaconesses-Croix Saint Simon, Paris SGodot@hopital-dcss.org), P. Guggenbuhl (Rhumatologie CHU Rennes, pascal.guggenbuhl@chu-rennes.fr), D. Poitrenaud (Infectiologie, CH Ajaccio, delphine.poitrenaud@ch-ajaccio.fr), P. Richebe (Rhumatologie, CH Bicêtre, Paris, pauline.richebe@aphp.fr), E. Senneville (Infectiologie, CH Tourcoing, eric.senneville@ch-tourcoing.fr), R. Seror (Rhumatologie - CH Bicêtre, Paris, raphaele.seror@aphp.fr), Y. Welker (Infectiologie, CHI Poissy/Saint Germain en Laye, yves.welker@ght-yvelinesnord.fr).

<https://doi.org/10.1016/j.idnow.2023.104694>

2666-9919/© 2023 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. English version

1.1. Introduction

In late 2020, the SFR (*Société Française de Rhumatologie*) published an update on the 1990 recommendations for management of septic arthritis in adults [1]. Drawn up in accordance with HAS methodology, in collaboration with the SOFCOT (*Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique*) and the SPILF (*Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française*), these recommendations take into account the elements conducive to optimized management of septic arthritis in native joints: methods of diagnosis, principles of medical and surgical treatment, early rehabilitation.

Subsequent to these recommendations, the SPILF and the GPIP (*Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique*) wished to provide precise informative elements on modalities of microbiological diagnosis, antibiotic treatment (especially second-line), and pediatric specificities. Strictly speaking, these are not recommendations, but may rather be considered as clarifications (MAP, in French) of the 2020 publications of the SFR, which are not called into question.

We have excluded postoperative arthritis (arthrotomy or arthroscopy), and included treatment-related arthritis, particularly following joint aspiration and infiltration.

The present review was drawn up by the signatories of the text on the basis of a bibliographic search for articles published in English or in French, and indexed in PubMed.

The text was examined by the SPILF recommendation group and submitted to a multidisciplinary reading group for final approval.

The pediatric recommendations are developed in the second part.

1.2. Generalities

1.2.1. Epidemiology

Incidence of native arthritis varies according to the definition applied, and is estimated at between 4 and 29/100,000 patient-years [2–5], with a peak prior to the age of 2 years, and progressively renewed increase after 50 years of age. Some risk factors have been clearly identified: male gender, diabetes, underlying arthropathy (particularly rheumatoid polyarthritis) and intravenous drug use [6]. Hematogenous spread is the most frequent, and in 15–30% of cases in adults, arthritis is treatment-associated (most often direct inoculation after arthroscopy) [5,7]. Joint infection by contiguity remains exceptional.

Monoarthritis is the most frequent clinical presentation, with the knees being affected in 50% of cases, followed by the shoulders and the wrists [8]; that said, all of the joints are liable to be affected. Bacterial polyarthritis is suggestive of infectious endocarditis.

Staphylococcus aureus represents 50% of the documented causes of arthritis in children as well as adults, followed by streptococcus (adults) and *Kingella kingae* (children from 6 months to 4 years of age). Gram-negative bacillary (GNB) arthritis may represent 15 to 20% of etiologies in adults.

Lethality is estimated at 3 to 16%, with a poor functional prognosis in ¼ of cases [5,7,9].

1.2.2. Modalities of microbiological diagnosis

The microbiological sampling methods recommended for the diagnosis of septic arthritis are joint aspiration and hemoculture (Table 1). They should be performed before any antibiotic treatment, except in sepsis presenting signs of severity or septic shock, in which case joint aspiration must not delay the introduction of antibiotic treatment.

In adults, search for crystals in the synovial fluid must be carried out systematically.

While biological markers such as CRP are not indicated in the diagnosis of arthritis, CRP can nevertheless may be used as an indicator of treatment efficacy.

1.2.3. The principles of antibiotic treatment

The usual regulations for management of osteoarticular infections (OAI) must be followed in coordination with the antibiotic specialists of the establishment. The following rules are relevant:

- bacteriological sampling before initiation of antibiotic therapy or subsequent to a time lapse without antibiotic therapy, ideally 14 days, except in cases of therapeutic urgency.
- probabilistic antibiotherapy secondarily adapted to bacteriological results, to those pertaining the molecular biology of synovial fluids, and to antibiotic tolerance.
- the shortest possible treatment duration,
- monitoring of the tolerance and efficacy of antibiotic therapy.

In a given establishment, these rules should be clearly indicated in a reference document.

Close attention must be paid to the choice of antibiotics with good osteoarticular dissemination and to their dosage, which must be optimized according to pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters (PK/PD). Numerous parameters are to be taken into account: obesity, age, renal function (augmented renal clearance calls for special attention), inoculum effect (IE). When the parameters affecting absorption, dissemination or elimination of an antibiotic render its efficacy uncertain, or in obese patients, therapeutic monitoring by plasma assay is recommended.

The dosages proposed in Table 2 are strong dosages with optimized means of continuous or discontinuous administration of intravenous beta-lactams. In Table 2, tools for dosage adaptation tools are detailed, the objective being to tailor treatment to specific cases. Dosages must ensure maximum coverage of sensitized bacteria while taking into account the overall clinical situation. As for bacteria/antibiotic couples where the antibiogram profile is “susceptible, increased exposure” (SIE), special attention must be paid to septic enterobacterial arthritis. These situations calls for an infectiologist’s advice in view of optimizing the treatment (increased dosage based on therapeutic monitoring according to the MIC, change of molecule).

Once evolution is favorable and following negativation of the hemocultures, a relay treatment by oral route is usually possible.

There has been no clinical trial on oral relay treatment of septic arthritis on native joint. However, there now exist a large number of studies advocating early *per os* relay in the intraosseous articulations (IOA), provided that the molecules utilized present good bioavailability, sufficient osseous dissemination and a tolerance profile allowing prolonged administration [10–13].

1.2.4. Search for endocarditis [1]

Even when hemocultures are negative, search for infectious endocarditis must be systematic in the event of *S.aureus*, streptococcal or enterococcal arthritis.

Endocarditis is suggested in the event of heart murmur associated with positive hemoculture, valvulopathy risk, bacterial polyarthritis or persistently positive hemoculture during treatment.

1.2.5. Treatment duration

Treatment duration depends on the responsible pathogens [14]. The durations recommended in this MAP apply only in the case of favorable evolution. In the case of unfavorable evolution, the causes for failure must be sought out, usually through expert advice, and treatment duration will be adapted correspondingly.

Table 1
Modalities of microbiological examination.

| | Hemocultures | Joint aspiration |
|---|---|--|
| Samples | - Single aspiration for 4 vials (preferably 2 aerobic and 2 anaerobic vials) Or - Up to 3 pairs/24h, but multiple aspiration can be a source of contamination | <ul style="list-style-type: none"> • 3 sampling tubes: <ul style="list-style-type: none"> - 1 EDTA tube/heparinized (cytology, crystals) - 1 dry tube (crystals, microbiology) - 1 sterile tube reserved for subsequent molecular biology analyses. • Introduce part of the synovial fluid in the hemoculture vials, heightening diagnostic sensitivity in the event of prior antibiotic therapy (use aerobic vial) |
| Modalities of adult sampling | - To perform, if possible, immediately after joint aspiration or surgical procedure - No indication for procedure at moment of fever spike - Minimum volume 8 mL / vial Single aspiration in 2 aerobic vials if sepsis, perform hemoculture before other sampling Pediatric vial for children < 14 kg. | - If low volume, use the 2 tubes for cytology and microbiological analysis. For molecular biology, envisage 0.5 ml minimum For a child, joint aspiration is carried out in an operating theater: <ul style="list-style-type: none"> • Take 3 tubes and 1 hemoculture vial: <ul style="list-style-type: none"> - 5 drops dans 1 EDTA tube/heparinized (cytology + PCR <i>K kingae</i>) - 5 drops in 1 dry tube (microbiology) - 1 ml directly in an aerobic hemoculture vial - 5 drops in EDTA tube if molecular biology |
| Modalities of pediatric sampling | Adult vial if weight > 14 kg Volumes taken according to weight: <ul style="list-style-type: none"> - No less than 2 ml of blood/vial - < 4 kg: 4 ml/ vial - > 4 to 8 years: 5 ml/ vial - > 8 years: 8 ml/ vial | - 5 drops in 1 dry tube (microbiology) - 1 ml directly in an aerobic hemoculture vial - 5 drops in EDTA tube if molecular biology |
| Transportation Preservation after sampling | 2-4h at room temperature | 2-4h at room temperature The volume of the remaining liquid is ideally frozen at -80°C (no higher than -20°C), even if the tube sample was previously used for molecular biology. The samples are preserved at least until the results are finalized, and if possible for 2 to 4 more months for subsequent analysis, if necessary. |
| Diagnostic technique | - Direct examination from positive hemoculture - Standard culture | - Cytology - Direct examination - Search for crystals except in children - Standard culture - Molecular biology |
| Diagnostic modalities | Incubation up to 2 weeks. Systematic subculturing at D14 in the event of negative culture | - In case of negative culture at 48-72h and/or patient having received antibiotics, discuss indication of diagnosis by molecular biology (universal PCR DNAr16S or specific PCR according to the clinical context) - Bacterial cultures preserved up to 2 weeks - Discuss specific searches according to the context: mycobacteria, gonococcus, pyrogenic germs (drug addiction), <i>Kingella kingae</i> (pediatrics), mushrooms. |

Recommendations 1: Treatment durations

- *S. aureus*, and enterobacterales 6 weeks
- *Streptococcus* spp 4 weeks
- *Neisseria gonorrhoeae*: 7 days
- Early arthritis (evolution < 4 weeks), by direct inoculation of the small joints of the hands, following proper surgical hand washing: 14 days in the absence of osteolysis.

1.2.6. Infectiologist's advice

The most complicated infections (micro-organism, site, slow or unfavorable evolution, failed previous management...) call for an infectiologist's advice, which can optimize antibiotherapy prescription and, more generally, improve management of the infec-

tion, potentially in collaboration with a reference center for complex osteoarticular infections (CRIOAc, in France).

1.3. Probabilistic antibiotherapy

1.3.1. Indication for probabilistic antibiotherapy

Data concerning the impact of delayed initiation of antibiotic treatment on the risk of functional sequelae are limited to retrospective analyses involving a small number of cases. A study on 204 arthritis episodes, of which 23% affected the small joints, found no association between symptom duration before treatment and risk of unfavorable evolution [15]. Conversely, a study on 109 patients with *S. aureus* arthritis showed that each supplementary day of delay before initiation of antibiotics was associated with an odds ratio of unfavorable evolution of 1.02 [1.002–1.04] [16].

Table 2
Modalities of antibiotic administration in the context of SA on adult native joint: dosages, routes of administration, frequency, particularities.






























| | Adaptations: renal function, weight, means of infusion | Total daily dosage reference for normal renal function (clearance from 60 to 90 ml/min) and normal BMI (from 18 to 30 kg/m²) | Recommended pharmacological follow-up treatment |
|-------------------------|---|---|---|
| Amoxicillin |  | Streptococcus spp., anaerobes: IV: 100 mg/kg/d in continuous administration (stability up to 12h) after loading dose of 2g for 1h) or discontinuous in 6 administrations (infusions from 30 to 60 min every 4 h) PO: 100 mg/kg/d in 3 to 4 doses of 2 to 3g Enterococcus spp: IV: 200 mg/kg/d in continuous administration (stability up to 12h) after loading dose of 2g for 1h) or discontinuous in 6 administrations (infusions from 30 to 60 min every 4 h) PO: 200 mg/kg/d in 3 to 4 doses of 2 to 3g | IV: systematic if $\geq 12\text{g/d}$ PO: systematic if $\geq 9\text{g/d}$ |
| Amoxicillin-clavulanate |  | IV: Discontinuous administration: 100 mg/kg/d amoxicillin in 4 to 6 administrations, not exceeding 1200 mg of clavulanate/d PO: 100 mg/kg/day amoxicillin in 3 to 4 doses of 2 to 3g | |
| Cloxacillin/ oxacillin |  | IV: 150 mg/kg/d in continuous administration (stability up to 12h) after loading dose of 2g for 1h or discontinuous in 6 administrations (infusions from 30 to 60 min every 4 h) | Systematic if $\geq 12\text{g/d}$ |
| Cefazolin |  | IV: 100 mg/kg/d in continuous administration (stability up to 12h) after loading dose of 2g for 1h or discontinuous in 3 administrations (infusions of 60 min every 8 h) | Systematic if $\geq 6\text{g/d}$ |
| Ceftriaxone |  | IV: 35 mg/kg/d in 1 to 2 infusions of 2g maximum | |
| Cefotaxime |  | IV: 100mg/kg/d in continuous administration (stability up to 12h) after loading dose of 2g for 30 min or discontinuous in 3 to 4 infusions of 2g prolonged for 4h | |
| Ceftazidime |  | IV: 100mg/kg/d in continuous administration (stability up to 8h) after loading dose of 2g for 30 min or discontinuous in 3 to 4 infusions of 2g prolonged for 4h | Systematic if <i>P. aeruginosa</i> |
| Cefepime |  | IV: 80 mg/kg/d in continuous administration (stability up to 8h) after loading dose of 2g for 30 min or discontinuous in 3 to 4 infusions of 2g prolonged for 4h without exceeding 8g/d | Systematic |
| Aztreonam |  | IV: 6g/d in continuous administration (stability up to 24h) or discontinuous in prolonged infusions (4h) of 2g every 8h | Systematic if <i>P.aeruginosa</i> |
| Piperacillin-tazobactam |  | IV: Discontinuous administration in prolonged infusions: [4g piperacillin + 0.5g tazobactam] every 6h in infusions for 3h OR continuous infusion with dosage $\geq 12\text{g/d}$ | |
| Imipenem-cilastatin |  | IV: 1g every 6 h in infusions for 30 min | |
| Meropenem |  | IV: 2g every 8 h in infusions from 3 to 8h | |
| Levofloxacin |  | Staphylococcus spp: IV or PO: 750 mg/d in a single administration Enterobacterales: IV or PO: 500 mg/d in a single administration | |
| Ciprofloxacin |  | Pseudomonas spp: IV: 400 mg/ 8h PO: 750 mg/ 12h | |
| Vancomycin |  | IV: Continuous administration: loading dose of 30 mg/kg in infusion for 2h, followed by maintenance dose of 30 mg/kg/d (stability up to 24h) | Systematic: AUC/MIC between 400 and 600 or peak plasma concentration: 25- 30 mg/L |
| Teicoplanin |  | IV: Loading dose of 12 mg/kg every 12h for the first 3 to 5 IV injections, followed by maintenance dose of 12 mg/kg (IV or intramuscular route) every 24h | Systematic: plasma concentration: 20 and 30 mg/L. |


Table 2 (continued)

| | Adaptations: renal function, weight, means of infusion | Total daily dosage reference for normal renal function (clearance from 60 to 90 ml/min) and normal BMI (from 18 to 30 kg/m²) | Recommended pharmacological follow-up treatment |
|---------------|---|--|--|
| Daptomycin |  | Staphylococcus spp: IV: 10 mg/kg in infusions of 30 min in single daily dose Enterococcus spp: IV: 12 mg/kg in infusions of 30 min in single daily dose | |
| Linezolid |  | IV or PO: 600 mg/12h | Useful to evaluate hematological toxicity. |
| Tedizolid | | IV or PO: 200 mg/24h | |
| Dalbavancin |  | IV: 1500 mg on D1 followed by 1500 mg at D7, schema covering 6 weeks of treatment) | |
| Clindamycin |  | IV or PO: -weight <70 kg: 600mg/ 8h - weight > 70kg: 900 mg/ 8h | |
| Rifampicin |  | IV or PO: 10 mg/kg/d (900 mg/d if weight > 70 Kg) | |
| Metronidazole |  | IV or PO: 500 mg/ 8h | |
| Cotrimoxazole |  | IV or PO: [320 mg trimethoprim + 1600 mg sulfamethoxazole]/ 12h | |
| Doxycycline |  | PO: 200 mg by day in 1 or 2 doses | |
| Gentamicin |  | IV: 5 mg/kg in infusions of 30 min in single daily dose | Systematic: negative residual before reinjection |
| Amikacin |  | IV: 30 mg/kg in infusions of 30 min in single daily dose | Systematic: negative residual before reinjection |
| Tobramycin |  | IV: 7 mg/kg in infusions of 30 min in single daily dose | Systematic: negative residual before reinjection |

BMI: body mass index; PO = per os; IV = Intravenous.

 = molecule adapting to renal function, utilization of the “GPR” tool is recommended: <http://sitegpr.com/fr/> and pharmacological therapeutic monitoring is recommended.

 = molecule adapting to weight, use of the abxbmi.com tool and stp is recommended.

 = molecules whose modalities of infusion can be adapted/ modified/ optimized; utilization of the following tools is recommended (ref: [182–184])

In animal models of *S. aureus* arthritis, cartilage and/or bone lesions generally occur during the 72 hours following inoculation [17]. In rat models of streptococcal arthritis [18], bone destruction is slower, usually occurring during the 2nd week after inoculation. There exist no data on human septic arthritis concerning the kinetics of cartilage and bone destruction in the absence of antibiotherapy.

In the event of prior antibiotic therapy, relevant data appraising the risk of negative results have appeared in studies on osteitis [19] or infections of osteoarticular prostheses [20]. There exists a theoretical risk that aspiration fails to identify a pathogen. In osteoarticular prosthesis infections, risk of synovial fluid sterility is reduced when aspiration takes place two weeks after antibiotic cessation.

If severity signs appear, joint aspiration must not delay initiation of antibiotics. Indeed, probabilistic antibiotic therapy must

start as early as possible. As first-line treatment, it includes cefazolin or penicillin M (cloxacillin, oxacillin), associated with amikacin in view of extending the spectrum to gram-negative bacilli, and lasts for 24 to 48 hours, according to evolution and microbiological documentation.

In the absence of severity signs, antibiotic therapy is initiated once positive microbiological results have been received (direct examination, synovial fluid culture or hemoculture).

When the joint fluid culture is sterile after 48 hours of incubation, incubation must be continued for 5 to 14 days. When anamnesis suggests a specific bacterial species, complementary analyses are carried out with the approval of the microbiologist. They require either the joint fluid initially collected (if it has been preserved in a laboratory), or fluid collected through additional joint aspiration, especially if effusion persists or if the patient had received antibiotics during the days preceding the initial centesis

procedure (Table 1). In the event of sterile synovial fluid, inflammatory arthritis should in all cases be considered (search for crystals), possibly as an associated or differential diagnosis.

In the event of sterile fluid, if empirical antibiotic therapy has been started due to signs of severity or purulent synovial fluid, continuation of the initial treatment must be debated, if necessary with the antibiotic adviser.

If the synovial fluid presents a purulent aspect but direct examination in search of bacteria is negative or unavailable, in the absence of micro-crystals and if anamnesis is compatible with community-acquired septic arthritis, empirical antibiotic therapy is to be considered, following specialized advice.

The antibiotic spectrum must include the most common community-acquired pathogens, namely methicillin-sensitive *S. aureus* and streptococci. Cefazolin or penicillin M (cloxacillin, oxacillin) are the preferred molecules when empirical antibiotic therapy is prescribed. In the event of beta-lactam allergy, daptomycin or, by default, a glycopeptide (vancomycin or teicoplanin) is used.

The antibiotic spectrum can be enlarged in orientation toward a specific bacterial species according to anamnesis and/or patient background, especially in elderly persons.

Recommendation 2: Probabilistic antibiotherapy

When should antibiotherapy begin?

- direct examination with positive results and/or synovial fluid culture and/or positive hemoculture (after having ruled out contamination)
 - antibiotic therapy adapted to Gram stain and/or bacterial culture
 - sepsis with widespread repercussions, or septic shock
 - antibiotic therapy adapted to Gram stain and/or bacterial culture if infection is documented
 - cefazolin* or penicillin M (cloxacillin, oxacillin), + amikacin (24–48 h)
 - purulent synovial fluid (with negative or unavailable direct examination results) + anamnesis compatible with the septic arthritis diagnosis + expert advice
 - cefazolin* or penicillin M (cloxacillin, oxacillin), +/- broadened spectrum if anamnesis suggests a specific bacterium.
- *In case of beta-lactam allergy, daptomycin or, by default, a glycopeptide (vancomycin or teicoplanin) is used.

1.4. Septic gram-positive (GP) bacterial arthritis

1.4.1. Generalities

The pathogens responsible for native septic arthritis are most often gram-positive (GP) bacteria, of which two thirds are *S. aureus* [6,21–23], followed by streptococci (A, B, C, G, *S. pneumoniae*) and enterococci and, lastly, coagulase-negative staphylococci (CNS), which frequently complicate invasive joint procedures such as infiltrations, diagnostic or therapeutic arthroscopy and, in particular, ligamentoplasty [24–25]. Even though it is included in the CNS group, *S. lugdunensis* possesses virulence properties similar to those of *S. aureus* [26–27].

1.4.2. *S. Aureus* septic arthritis

In metropolitan France, *S. aureus* is most often sensitive to methicillin (MSSA). Prevalence of methicillin-resistant strains (MRSA)

depends on the bacterial epidemiology of each country, and evolves over time [28]. While prevalence in metropolitan France of MRSA septic arthritis ranges from 5 to 10%, it can reach 25% in certain countries and territories (United States, Mayotte), and in the Mediterranean area, particularly northern Africa [29–32].

The role of *S. aureus* as a risk factor for unfavorable evolution remains under discussion. Two retrospective studies have shown that *S. aureus* infections increase the risk of repeat surgery (OR 4.6 [1.8–11.9]) [33] or failed surgery (OR 2.39 [1.20–4.77]) [32]. Conversely, a more recent, equally retrospective study found no association between risk of treatment failure and *S. aureus* infection, with an OR of 0.82 (0.51–1.33) [34].

1.4.2.1. Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA).

- initial parenteral treatment following microbiological documentation

Cefazoline and M penicillins (oxacillin or cloxacillin) are the reference antibiotics for initial treatment of MSSA infection: cefazolin or oxacillin or cloxacillin, the last two by intravenous route [35–36]. It is of no interest to associate them with gentamicin, except in cases of sepsis with widespread repercussions. In the event of severe allergic reaction to all beta-lactams, daptomycin is the second choice. For a number of reasons, this molecule is preferable to vancomycin or teicoplanin: simplicity of use (one injection a day), better tolerance (no renal toxicity), and no need for therapeutic dosages (difficulty of obtaining reimbursement for outpatient teicoplanin use) [37]. That said, daptomycin entails a risk of rhabdomyolysis, necessitating CPK monitoring [38–39]. Although a rare event, eosinophilic pneumonia is the other adverse effect of daptomycin, necessitating lung scan in the event of suggestive clinical signs [40–41]. If this diagnosis is confirmed, daptomycin must be discontinued.

Recommendation 3: Initial MSSA treatment (Table 2)

- IV cefazolin or IV penicillin M (cloxacillin, oxacillin), is the recommended initial treatment of MSSA arthritis
- Association with an aminoglycoside is not recommended in the absence of septic shock or sepsis with widespread repercussions
- In case of beta-lactam allergy, daptomycin or, by default, a glycopeptide (vancomycin or teicoplanin) is used.

- Oral relay

There has been no published clinical trial on oral relay in treatment of septic arthritis on native joints. Clinical experience has nonetheless shown that in most cases, antibiotic therapy can be effectively relayed by oral route. In the event of MSSA bacteremia, oral relay can be considered only following favorable evolution and after having ruled out endocarditis.

Choice of molecule(s) should take into close account the sensitivity profile of the *S. aureus* strain. In the event of a strain sensitive to clindamycin or erythromycin and not suggesting a phenotype of MLSb resistance, clindamycin monotherapy has been cited in the most recent recommendations as possible first-line treatment, even if the data in the literature on its efficacy remain highly limited [42–46]. If the MLSb phenotype is not reported by a laboratory, any erythromycin-resistant strain should also be considered as potentially clindamycin-resistant. In the event of resistance to

clindamycin or an inducible MLSb phenotype, monotherapy by doxycyclin, trimethoprim-sulfamethoxazole (cotrimoxazol) or oxazolidinone (linezolid, tedizolid) is possible. While these molecules present the advantage of good penetration in synovial fluid and the bone, there presently exist no clinical data on septic arthritis [10,47–49]. Moreover, these molecules have adverse effects, which require monitoring: photosensitivity after doxycycline; drug interactions (serotonin syndrome), polyneuropathy (treatment > 3–4 weeks), and myelotoxicity (treatment > 3–4 weeks) more frequent with linezolid than with tedizolid [50]; reactions of hypersensitivity, myelotoxicity and increased level of creatinine with cotrimoxazole, heightened risk of *C difficile* colitis with clindamycin.

As for fluoroquinolones and rifampicin, they should not be used as first-line treatment or in monotherapy (risk of development of resistance during treatment) [11]. In the absence of inducible *S aureus* MLSb, and even if they are reference treatments for *S aureus* infections in implants, due to their impact on the microbiota, fluoroquinolon/clindamycin or fluoroquinolone/rifampicin are not the preferred first-line treatments [51]. Among the fluoroquinolones acting on staphylococci, for reasons of bioavailability and PK/PD parameters, levofloxacin is preferable to ofloxacin and ciprofloxacin; that said, these molecules have yet to be compared in a clinical trial [49,52]. Delafloxacin is a new fluoroquinolone that seems effective against fluoroquinolone-resistant Gram-positive bacteria, but in the absence of data specific to septic arthritis, it is not presently possible to recommend it as *S. aureus* monotherapy [53–54].

Given the absence of relevant data, and even if numerous experts use oral clindamycin in monotherapy, it is not possible to prioritize monotherapy as compared to association with a fluoroquinolone.

Recommendation 4: MSSA oral relay

- The molecule for oral relay is chosen according to antimicrobial susceptibility.
- Only with certain molecules is monotherapy possible.
- If monotherapy, clindamycin is proposed as first-line treatment in the event of sensitivity without inducible MLSb phenotype, that is to say a strain sensitive to clindamycin and erythromycin.
- The levofloxacin/rifampicin or levofloxacin/clindamycin associations may likewise be proposed as first-line treatment.
- In the event of resistance to clindamycin or of an inducible MLSb phenotype, doxycyclin, an oxazolidinon (linezolid, tedizolid) or cotrimoxazol may be proposed.
- Levofloxacin and rifampicin must be used in association with one another.
- Without complications, total treatment duration is six weeks.

1.4.2.2. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA).

– Initial parenteral treatment following microbiological documentation

In the event of MRSA infection, the initial parenteral treatment is daptomycin, for reasons of ease of use and less frequent adverse events than with vancomycin. A systematic review compared this molecule to standard treatment, and recovery rates were non-inferior [55]. As with regard to MSSA, it is necessary to make sure

Table 3
Proposals for treatment of septic arthritis on native joints due to Gram-negative bacteria.

| Bacterial species | Initial IV treatment* | Alternative in case of contra-indication | Oral relay if susceptible bacteria | Second-line oral relay | Duration |
|---|-----------------------------|---|------------------------------------|---|----------|
| enterobacterales “susceptible” | | | | | |
| group 0 (<i>Salmonella sp.</i> , <i>Proteus mirabilis</i>) | Cefotaxime or Ceftriaxone | Aztreonam | Levofloxacin | Cotrimoxazole on expert advice | 42d |
| group 1 (<i>Escherichia coli</i> , <i>Shigella sp</i>) | | | | | |
| group 2 (<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Citrobacter koseri</i>) | | | | | |
| group 3 (<i>Enterobacter sp.</i> , <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Serratia sp.</i> , <i>Morganella sp.</i> , <i>Providencia sp</i>) | Cefepime | Aztreonam | Levofloxacin | Cotrimoxazole on expert advice | 42d |
| group 4 (<i>Yersinia sp</i>) | | | | | |
| group 5 (<i>Proteus vulgaris</i> , <i>Proteus penneri</i>) | Cefotaxime or Ceftriaxone | Aztreonam | Levofloxacin | Cotrimoxazole on expert advice | 42d |
| enterobacterales “high-dose susceptible” | Expert advice | Expert advice | Expert advice | Expert advice | |
| ESBL-producing enterobacterales | Meropenem or imipenem | Expert advice | Levofloxacin | Cotrimoxazole on expert advice | 42d |
| Carbapenemase-producing enterobacterales | Expert advice | Expert advice | Levofloxacin | Cotrimoxazole on expert advice | 42d |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | Ceftazidime or Cefepime | Piperacillin/tazobactam or meropenem or imipenem | Ciprofloxacin | | 42d |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multi-resistant | Expert advice | Expert advice | Expert advice | Expert advice | 42d |
| <i>Acinetobacter sp.</i> | Expert advice | Expert advice | Expert advice | Expert advice | 42d |
| <i>Neisseiria gonorrhoeae</i> | Cefotaxime or Ceftriaxone | Levofloxacin or ciprofloxacin | Levofloxacin or Ciprofloxacin | Expert advice | 7d |
| <i>Neisseiria meningitidis</i> | Cefotaxime or Ceftriaxone | Amoxicillin | Ciprofloxacin | Expert advice | 7d |
| <i>Campylobacter sp</i> | Amoxicillin/Clavulanic acid | Imipenem | Levofloxacin | Doxycycline | 42d |
| Anaerobic Gram-negative bacteria | Metronidazole | Amoxicillin or amoxicillin/clavulanate or clindamycin | Metronidazole | Amoxicillin or amoxicillin/clavulanic acid or clindamycin | 42d |
| <i>Haemophilus sp.</i> | Cefotaxime or Ceftriaxone | Ciprofloxacin or levofloxacin | Ciprofloxacin or Levofloxacin | Expert advice | 42d |
| <i>Aeromonas sp.</i> | Ceftriaxone or cefepime | Ciprofloxacin or Levofloxacin | Ciprofloxacin or Levofloxacin | Expert advice | 42d |

* addition of amikacin or tobramycin until antibiogram result if qSOFA ≥ 2
IV: intravenous; ESBL: extended spectrum beta-lactamase

that the patient does not develop adverse effects, such as eosinophilic pneumopathy or high CPK levels.

In numerous countries, vancomycin is still the reference treatment for MRSA infections. That said, given (a) the new dosage recommendations, with an AUC₂₄ target of 400–600 mg/L × h according to the latest American guidelines [56], (b) its relatively frequent side effects and (c) the need during prolonged treatment for central venous access, use of this molecule is more complex. Given its satisfactory tolerance and relative ease of use, teicoplanin could be viewed as an alternative to vancomycin, but in France, serum assays in outpatients are not systematically reimbursed.

Following expert advice, other molecules may be used as alternatives: dalbavancin and new-generation cephalosporins (ceftarolin, ceftobiprole) [53–54]. However, given their cost and their utilization in hospitals, they have remained last-resort molecules [57].

– Oral relay

Oral relay should be determined by MRSA-sensitivity profile; monotherapy is preferable.

The MSSA proposals remain applicable.

Recommendation 5: MRSA

- Daptomycin in monotherapy is recommended as first-line initial treatment, with vancomycin or teicoplanin as possible alternatives.
- Following expert advice, dalbavancin, ceftarolin or ceftobiprole may be considered.
- Oral relay should be determined by MRSA-sensitivity profile; the MSSA proposals remain applicable.
- Without complications, total treatment duration is 6 weeks.

1.4.2.3. *Coagulase-negative Staphylococcus (CoNS)*. Treatment is similar to treatment for *S. aureus* septic arthritis.

1.4.3. *Streptococcus spp septic arthritis*

After *S. aureus*, streptococci represent the second most common cause of septic arthritis in adults [6,23,58]. Beta-hemolytic streptococci in groups A (*S. pyogenes*), B (*S. agalactiae*), C and G (*S. dysgalactiae*) are the most frequently responsible, followed by *S. pneumoniae* and the other streptococci. Contrary to treatment of infectious endocarditis, there exist no specific recommendations based on penicillin MIC [59–60]. Up until now, no comparative trial on treatment of septic arthritis caused by streptococci has been published.

1.4.3.1. *Streptococcus spp sensitive to penicillin*.

– Initial parenteral treatment following microbiological documentation

Almost all streptococci are sensitive to penicillin. While emergence of resistant strains has been reported among pneumococci and other alpha-hemolytic bacteria, it is quite exceptional with regard to *S. agalactiae* [61]. As a result, most cases of arthritis caused by streptococci can be managed using amoxicillin as first-line treatment [62–64]. In the event of non-life-threatening allergy, a cephalosporin such as cefazolin or cefotaxim/ceftriaxone is an alternative. In the event of severe and proven beta-lactam allergy, daptomycin is the molecule of choice, with vancomycin or teicoplanin as alternatives [65].

– Oral relay

The preferred treatment is amoxicillin. In the event of proven beta-lactams allergy, and in the absence of MLSb phenotype, treat-

ment with clindamycin can be pursued. In other cases, an oxazolidinone (linezolid, tedizolid) is preferable to fluoroquinolones (including levofloxacin), the objective being to spare this class of antibiotics. However, if no other molecule can be administered by oral route, levofloxacin in monotherapy is possible, due to its bioavailability, its tissue and bone penetration, and its once-daily use, which facilitates patient compliance [49,52].

Recommendation 6: Streptococci sensitive to penicillin

- Amoxicillin is the initial first-line treatment for streptococcal-associated arthritis.
- In the event of non-severe allergy to amoxicillin: cefazolin or ceftriaxon or cefotaxim
- In the event of severe beta-lactam allergy: daptomycin
- Oral relay: amoxicillin or, if allergy, clindamycin in the absence of inducible MLSb phenotype (strain sensitive to erythromycin)
- If resistance to clindamycin: oxazolidinone (linezolid, tedizolid)
- Without complications, total treatment duration is 4 weeks.

1.4.3.2. *Penicillin-resistant Streptococcus spp (MIC > 0.250 mg/L)*. **Recommendation 7: Penicillin-résistant (MIC > 0.250 mg/L) streptococci**

- If sensitive to cephalosporins: cefotaxim or ceftriaxone
- If cephalosporin-resistant: daptomycin

Due to its simplicity of use and limited number of side effects (see above), daptomycin is preferable to the glycopeptides. The choices for oral relay are the same as those for streptococci sensitive to penicillin (excluding amoxicillin).

1.4.3.3. *Enterococcus spp septic arthritis*. Native joint septic arthritis due to *Enterococcus spp.* is infrequent, and the enterococci are often isolated in the context of polymicrobial arthritis or associated endocarditis [58,66]. There has been no clinical trial assessing treatment of entrecoccal septic arthritis, and treatments are generally based on expert advice alone.

1.4.3.4. *Enterococcus spp sensitive to ampicillin*.

– Initial parenteral treatment on microbiological documentation

In cases of d'*Enterococcus spp.* sensitive to ampicillin, the first-choice intravenous treatment is high-dose amoxicillin.

In the event of proven beta-lactam allergy, glycopeptides (vancomycin or teicoplanie) are the first-choice parenteral treatment, while daptomycin is the second choice [67]. PK/PD data on the impact of high-dose daptomycin on enterococci are unconvincing, and there is a risk of selection during treatment of drug-resistant mutants [68–70].

– Oral relay

The first-choice relay for *Enterococcus spp.* sensitive to ampicillin is amoxicillin.

In the event of allergy or intolerance, oxazolidinones (linezolid, tedizolid) are the first-choice alternatives. In the event of contraindication to these molecules, doxycyclin, levofloxacin or moxifloxacin can be prescribed in monotherapy or in association (lack of data), but only after expert advice and determination of MIC. Continued use of the parenteral route throughout the treatment is an alternative.

Recommendation 8: Enterococci sensitive to amoxicillin

- Initial treatment: High-dose IV amoxicillin in monotherapy
- If allergy: vancomycin or teicoplanin
- Oral relay: amoxicillin or, if allergy, oxazolidinones (linezolid, tedizolid)
- Without complications, total treatment duration is 4 weeks.

1.4.3.5. Ampicillin-resistant *Enterococcus* spp.

– Initial parenteral treatment on microbiological documentation
Glycopeptides (teicoplanin, vancomycin) remain the first choices, and are preferable to daptomycin, of which the efficacy in enterococcal infections (see above) is questionable. Due to its bacteriostatic activity, an oxazolidinone at the start of treatment is a last-resort choice.

– Oral relay

In cases of ampicillin-resistant *Enterococcus* spp. septic arthritis, the possibilities of oral relay are limited, and an oxazolidinone (linezolid, tedizolid) remains the preferred treatment. If it cannot be prescribed, doxycyclin, levofloxacin or moxifloxacin can be considered, but only after expert advice and IMC determination.

Recommendation 9: Amoxicillin-resistant enterococci

- Initial treatment: glycopeptide
- Oral relay: oxazolidinone (linezolid, tedizolid)
- Expert advice required

1.4.3.6. Vancomycin-resistant *Enterococcus* spp. (VRE). Recommendation 10: Vancomycin-resistant enterococci

Expert advice required

1.4.4. *Cutibacterium acnes* septic arthritis

Cutibacterium acnes septic arthritis is most often found after any type of shoulder joint procedure: arthroscopy, puncture, infiltration [71].

– Initial parenteral treatment on microbiological documentation

C. acnes is usually highly sensitive to penicillin and cephalosporine, which explains why amoxicillin by parenteral route is the first-choice treatment.

In the event of non-severe penicillin allergy, cefazolin or ceftriaxone are therapeutic alternatives. That said, in the event of proven beta-lactam allergy, clindamycin by parenteral route may be used.

Glycopeptides are active against this bacterium and may be considered in the treatment of *C. acnes* septic arthritis [72–73].

While daptomycin may be administered, data on its efficacy are limited to case reports.

– Oral relay

Amoxicillin is the first-line treatment for *C. acnes* septic arthritis. In the event of proven beta-lactam allergy, clindamycin and doxycyclin are second-line molecules to be used after verifying

the sensitivity of the bacteria to these antibiotics. Lastly, linezolid or tedizolid are acceptable choices in the event of intolerance to the other antibiotics.

Recommendation 11: *Cutibacterium acnes*

- Initial treatment: IV amoxicillin, IV clindamycin in cases of beta-lactam allergy and in the event of a sensitive strain
- Oral relay: amoxicillin or (according to susceptibility) clindamycin or doxycyclin in the event of allergy. Oxazolidinone (linezolid, tedizolid) if intolerance
- Without complications, total duration is 4 weeks.

1.5. Gram-negative (GN) bacillary septic arthritis

There exists no study comparing the different antibiotic molecules in the treatment of GN bacillary septic arthritis on native joint.

As a result, recommendations are based on:

- Data from published cohort studies
- Studies on osteoarticular infections other than septic arthritis on native joint
- National and international recommendations on the management of other osteoarticular infections (disco-vertebral infections, hardware-related osteoarticular infections) or other invasive infections
- The PK/PD profiles of the different molecules
- Expert advice

1.5.1. *Enterobacter agglomerans* septic arthritis (Tables 2 and 3)

– Initial IV treatment on microbiological documentation

PK/PD models drawn from the beta-lactams and clinical experience show that 3rd-generation cephalosporins (3GCs: cefotaxim, ceftriaxone) by intravenous (IV) route are the treatment of reference for septic arthritis due to the main enterobacteriales [10,49,74].

Group 3 and group 4 enterobacteriales possess chromosomal cephalosporinase and are particularly apt to develop 3GC resistance, especially at the outset of treatment for high-inoculum [75–76]. It is consequently recommended to utilize cefepime in treatment for group 3 enterobacteriales, including strains rendered sensitive to the 3GCs (*Traitement des BMR*, <https://www.infectiologie.com/fr/diaporamas-recommandations.html>).

For enterobacteriales rendered “high-dose susceptible”, an infectiologist’s advice and therapeutic monitoring are required.

Contraindication for cephalosporines is rare, and a non-severe penicillin allergy does not contraindicate cephalosporine consumption under medical supervision. In the event of patent contraindication (severe penicillin allergy, cephalosporin allergy), aztreonam can be utilized as an “attack” treatment, except in cases of ceftazidime allergy [49,77] (expert advice); fluoroquinolones (levofloxacin, ciprofloxacin) are alternatives.

Use of the other beta-lactams (amoxicillin for *E. coli*, amoxicillin/clavulanic acid) is less widespread. However, given their PK/PD properties [49,78–80], it seems warranted to propose them as high-dose second-line IV treatment in the event of acute bacterial septic arthritis [22,81–82].

– Oral relay

Fluoroquinolones are the reference molecules for *per os* treatment of acute bacterial osteoarticular infections [11,83]. While the three main utilizable fluoroquinolones are ofloxacin, levofloxacin and ciprofloxacin, no clinical trial has compared them to one another. Levofloxacin presents the advantage of greater intrinsic

activity than ofloxacin on enterobacteriales. In addition, its bioavailability is superior, and its dissemination is better than that of ofloxacin and similar to that of ciprofloxacin [49,52]. Lastly, once-daily administration is sufficient, a factor conducive to compliance, and due to a broad spectrum (Gram-positive bacteria, mycobacteria, anaerobic bacteria), levofloxacin has a potentially stronger impact on the microbiota. That said, there exists no significant difference in terms of adverse events [52]. Given the inter-individual pharmacokinetic variability of fluoroquinolones, assay (ideally an assessment of AUC/MIC) is recommended in the context of osteoarticular infections, and a number of factors are liable to influence pharmacokinetics in general [84–87].

Given its once-daily administration (favorable to compliance) and its PK/PD profile, levofloxacin is a first-line oral relay for septic arthritis due to enterobacteriales (expert advice).

In the event of resistance or contraindication to fluoroquinolones, possible alternatives are continued IV treatment (ceftriaxone or cefotaxim) or else, in case of *in vitro* sensitivity, amoxicillin, amoxicillin/clavulanic acid or co-trimoxazole [51,88–89] (expert advice). The advice of a specialist in antibiotic administration is indispensable, insofar as relevant data has primarily to do with the other osteoarticular pathologies.

Recommendation 12: Enterobacteriales (Tables 2 and 3)

- Initial treatment: 3rd-generation IV cephalosporin
- In group III or group IV enterobacteriales: cefepime IV
- Oral relay: levofloxacin if sensitive, specialized advice if resistance
- Without complications, treatment duration of 6 weeks

1.5.1.1. *ESBL-secreting (E-ESBL) or carbapenemase-producing enterobacteriaceae*. The reference treatment for ESBL infections is based on utilization of a carbapenem: meropenem or imipenem [76,90–91]. While other molecules are active *in vitro* and can be used as alternatives for relay treatment, the absence of data in the literature does not justify systematic prescription. A specialist's advice is consequently necessary when an isolated bacterial strain is not sensitive to fluoroquinolones, or when their utilization is contraindicated.

Aside from some case reports, the literature on arthritis due to carbapenemase-producing enterobacteriaceae is quite poor. In the context of multi-resistant bacteria (E-ESBL and/or carbapenemase), and when first-line use of fluoroquinolones is not possible (resistance and/or contraindication), it is recommended to take the advice of an expert center (CRIOAc, in French) in contact with a reference microbiologist and infectiologist: (*Traitement des BMR*, <https://www.infectiologie.com/fr/diaporamas-recommandations.html>).

Recommendation 13 Beta-lactam or carbapenemase-producing enterobacteriales

It is recommended to take the advice of an infectiologist in treatment of multidrug-resistant bacteria (ESBL and/or carbapenemase) on native joint.

1.5.1.2. *Pseudomonas aeruginosa septic arthritis*. Intravenous cephalosporines active against *Pseudomonas aeruginosa* (cefepime, ceftazidime) in monotherapy are the first-choice antibiotics in initial treatment of *P. aeruginosa* septic arthritis, especially insofar as they seem to be better disseminated in the bones than piperacillin/tazobactam or carbapenemes [50,92]. In addition, the MexAB-OprM natural active efflux mechanism of *P. aeruginosa*, which may be over-

expressed, yields reduced sensitivity not only to aztreonam and ticarcillin, but also to piperacillin. In the event of cephalosporine allergy, a specialized opinion is necessary [49,77].

The interest of an association of antibiotics has been highlighted in treatment of severe *P. aeruginosa* infections, particularly in febrile neutropenia and sepsis/septic shock, and during the first days of antibiotic therapy preceding acquisition of an antibiogram; the benefit resides in a higher probability of there being at least one antibiotic effectively acting on an isolated strain of *P. aeruginosa*, in an epidemiological context characterized by increasing resistance [93–96].

An *in vitro* synergic effect has been observed in different beta-lactams and other anti-pyocyanic molecules: ceftazidime or cefepime + amikacin [97]; ceftazidime + levofloxacin [98], piperacillin/tazobactam + levofloxacin [99].

That much said, in clinical practice the benefit of bitherapy remains theoretical and has not been validated based on evidence gathered when an antibiogram is available.

Oral relay:

Given (a) the limited therapeutic arsenal for oral relay and (b) the risk of overexpression of the natural resistance mechanisms of *P. aeruginosa*, oral relay can only be considered once the infection is assuredly under control (synovial inflammation controlled by iterative punctures and/or after surgical synovectomy), and after at least 14 days of intravenous beta-lactam treatment (expert advice). Taking into account its good oral bioavailability, its bone diffusion exceeding 30% [48] and clinical experience, ciprofloxacin represents the first-choice molecule as high-dose (750 mg × 2/d) oral relay of antibiotic therapy for septic arthritis caused by *P. aeruginosa*. As for levofloxacin, it can be considered following expert advice, particularly in the event of polymicrobial septic arthritis necessitating anti-Gram-positive antibiotics. If the strain is ciprofloxacin-resistant, intravenous beta-lactam monotherapy is indicated throughout the treatment.

Given the inter-individual pharmacokinetic variability of fluoroquinolones, assay is recommended in the context of osteoarticular infections, especially insofar as factors generally influencing pharmacokinetics exist: rifampicin, overweight, renal insufficiency, age [84–87].

Recommendation 14: Pseudomonas (Tables 2 and 3)

- Initial intravenous (IV) treatment on microbiological documentation
- Initial antibiotic treatment: ceftazidime or cefepime on *Pseudomonas aeruginosa*-infected native joint
- Oral relay of antibiotic treatment of septic arthritis on *Pseudomonas aeruginosa*-affected native joint only once the infection is under control and after at least 14 days of treatment by intravenous beta-lactams. The first-line molecule is ciprofloxacin.
- It is recommended, in the event of acquired *P. aeruginosa* resistance, to take the advice of an expert center (CRIOAc, in French) in relation with the reference microbiologist and infectiologist.

1.5.1.3. *Septic arthritis due to Neisseria*.

1.5.1.3.1. *N. gonorrhoeae*. As an attack treatment, the antibiotic therapy of reference is based on intravenous 3GC, cefotaxim or ceftriaxone. Following acquisition of an antibiogram, the preferred oral relay is a fluoroquinolone (levofloxacin or ciprofloxacin).

Regarding sensitive strains, while amoxicillin and cefixime by oral route have been proposed by some authors [100], their PK/PD characteristics do not plead in favor of their use.

Recommended treatment duration is identical to that of the disseminated infections; in cases of uncomplicated joint damage, 7 days should suffice [100–101].

1.5.1.3.2. *N. meningitidis*. As is the case in any invasive meningococcal infection, initial treatment consists in intravenous 3GC, cefotaxim or ceftriaxon. Relay by IV amoxicillin can be carried out following acquisition of an IV antibiogram (MIC amoxicillin \leq 0.125 mg/l). There exists no recommendation concerning oral relay or arthritis treatment duration. That said, a 7-day treatment can be proposed, based on existing recommendations for management of meningitis [102]. If allergy, ciprofloxacin can be used (expert advice).

Recommendation 15: Neisseria (Tables 2 and 3)

-
- Initial treatment: cefotaxim or IV ceftriaxone
 - Treatment duration: 7 days
-

1.5.1.4. Septic arthritis due to other Gram-negative bacteria.

1.5.1.4.1. *Acinetobacter* spp. Septic arthritis due to *Acinetobacter* spp. is exceptional; more often than not, it is hospital-acquired. Specialized advice is systematically required.

There exist no data in the literature on the preferred antibiotic therapy for septic arthritis due to *Acinetobacter* spp. Treatment must systematically be adapted to the resistance phenotype, favoring beta-lactams with good dissemination in the joints such as cephalosporines (cefepime . . .) if the molecule is rendered sensitive, or a carbapenem (imipenem or meropenem) if the bacteria are cephalosporine-resistant.

1.5.1.4.2. *Campylobacter* spp. Septic arthritis due to *Campylobacter* spp. is a rare occurrence. Specialized advice is systematically required. This bacteria is more often responsible for reactive arthritis than for true septic arthritis. Data on septic arthritis come from case series; events generally occur in a diseased joint and under immunosuppressed conditions. *C. fetus* seems in most cases to be associated with septic arthritis, and endocarditis or an intravascular infection must be systematically sought out [103–104]. *Campylobacter* spp strains are hardly sensitive to the 3GCs and naturally resistant to the piperacillin-tazobactam association. Given the emergence of resistances, fluoroquinolones should no longer be prescribed in probabilistic treatment [105].

The first-line molecule in septic arthritis due to *Campylobacter* spp. is intravenous amoxicillin-clavulanic acid in association with gentamicin (depending on severity). If contraindicated, the alternative drug is imipenem [103–104]. After acquisition of the antibiogram, oral relay is based on a fluoroquinolone, and the alternative antibiotic is doxycylin. Very frequently prescribed for treatment of digestive infections due to *Campylobacter* spp, azithromycin has not been considered as a treatment for septic arthritis [104–105].

1.5.1.4.3. Anaerobic Gram-negative bacilli. Septic arthritis due to anaerobic Gram-negative bacilli (*Bacteroides fragilis*, *Prevotella* spp, *Fusobacterium* spp, *Porphyromonas* spp, *Veillonella* spp, *Lep-totrichia* spp . . .) is a rare occurrence. The treatment of choice is IV followed by oral metronidazole [106]. However, some anaerobic

bacteria are meronidazole-resistant, infections are often polymicrobial, and neurological tolerance toward metronidazole may limit its usefulness as long-term treatment. As for the alternatives, they must necessarily be chosen according to the antibiogram: amoxicillin, amoxicillin/clavulanic acid or clindamycin.

1.5.1.4.4. *Haemophilus* sp. Septic arthritis due to *Haemophilus* is a rare occurrence, and given their microbiological similarities, management should be modeled on treatment of enterobacteriaceae (expert opinion) [107].

1.5.1.4.5. *Aeromonas hydrophila*, *Aeromonas veronii*. Septic arthritis due to *Aeromonas* spp is a rare occurrence. It has been described in case reports and in the context of water contamination on skin wound. The active *in vitro* molecules are ciprofloxacin, levofloxacin, cotrimoxazole, ceftriaxon and cefepime. The most widely used molecules are the fluoroquinolones [108].

Recommendation 16: Other gram-negative bacteria

It is recommended to obtain an infectiologist's advice on antibiotic treatment of septic arthritis on native joint due to *Acinetobacter* spp, *Campylobacter* spp, *Haemophilus* spp, *Aeromonas* spp or anerobic bacilli.

1.6. Other bacteria

1.6.1. *Pasteurella*

Pasteurella (essentially *P. multocida*) is the 3rd infectious agent most frequently responsible for septic arthritis of the small joints, in most cases following direct inoculation by animal bite. Some native joint cases have been reported [109]. *P. multocida* is a Gram-negative coccobacillus found in the oropharyngeal flora of cats, dogs, mice and livestock. It may be indicated in cases involving contact with animals, especially biting and/or clawing. Joint damage by hematogenous dissemination most often occurs in immunosuppressed patients, elderly persons and in the event of alcoholism and/or hepatopathy. *P. multocida* produces a biofilm often necessitating prolonged antibiotic therapy and surgical treatment.

Recommendation 17: *Pasteurella*

-
- First-line amoxicillin/clavulanic acid
 - Amoxicillin or doxycylin [110] are possible following reception of antibiogram.
 - Treatment duration is 6 weeks, with the exception of small joint arthritis, for which, in the absence of osteolysis and after surgical washing, recommended duration is 2 weeks.
-

1.6.2. *Brucella*

In France, brucellosis has become a rare disease [111]. While arthritis (aside from spondylodiscitis) is reported in 15 to 30% of cases, assessment is highly uncertain [112].

There exists no recent comparative clinical trial concerning treatment of arthritis due to *Brucella*. In 2008, the WHO recom-

mended an association of streptomycin (2 weeks) + doxycyclin (6 weeks) [113].

According to a meta-analysis [114], relapses seem more frequent in treatment associating doxycyclin + rifampicin (6 weeks) than in treatment associating aminoglycoside (2 weeks) + doxycyclin (6 weeks). However, the trials were conducted a long time ago in countries marked by endemic brucellosis, often with a delayed diagnosis and without assessment of the roles of joint puncture/lavage. Moreover, risk/benefit evaluation is particularly complicated in an endemic situation, where frequency of recurrence (and absolute number) is of higher priority than the risk of aminoglycoside toxicity, whereas in unaffected countries, risk of recurrence is very low as compared to the risk of side effects from aminoglycosides.

The treatment most frequently applied in unaffected countries is a combination: doxycyclin + rifampicin (6 weeks) [115–116].

Without complications, treatment duration for brucellosis arthritis is 6 weeks [10].

Recommendation 18: Brucella

- Oral route: doxycyclin + rifampicin, for 6 weeks.
- Cotrimoxazole is a possible alternative in the event of contraindication of one of the antibiotics, as is gentamicin (for 2 weeks only)

1.6.3. *Listeria monocytogenes*

Septic arthritis on native joint due to *L. monocytogenes* is a rare occurrence. It has been reported only in clinical case studies [117–119] and in a series of 43 osteoarticular *L. monocytogenes* infections [120]. As in the other invasive *Listeria* infections, it occurs mainly in immunosuppressed patients [120–121]. Treatment for septic arthritis due to *L. monocytogenes* is largely based on amoxicillin and joint lavage. In the event of bacteremia or neurological symptoms, spinal tap in search of neuro-meningeal damage must be systematic. Intravenous gentamicin (5 days) is associated with attack treatment. In the event of allergy or contraindication to amoxicillin, the therapeutic alternative is cotrimoxazole [120–121]. By analogy with the neuro-meningeal and/or bacteremic form, intravenous treatment (amoxicillin) must continue for at least 15 days. There are not enough data in the literature to justify recommendation of linezolid in *Listeria* infections, and they do not justify recommendation of treatment duration different from that prescribed for other forms of infectious arthritis (4 weeks).

Recommendation 19: Listeria

- Initial treatment: IV amoxicillin (2 weeks) + IV gentamicin (5 days)
- Followed by oral relay: amoxicillin
- Alternative to amoxicillin: cotrimoxazole
- Total treatment duration: 4 weeks

1.6.4. *Ureaplasma* and *Mycoplasma*

Ureaplasma and *Mycoplasma genitalium* are most often associated with reactive arthritis [122], while septic arthritis due to *Ureaplasma* is a rare occurrence. *U. urealyticum* and *U. parvum* are responsible for true septic arthritis, which appears almost exclusively in immunosuppressed patients (hypogammaglobulinemia) [123–125].

Septic arthritis due to *Mycoplasma (hominis, pneumoniae)* is similarly rare [126]. It occurs primarily in an immunosuppressive context and on prosthetic devices. *Mycoplasma-Ureaplasma* coinfection has been reported.

In non-documented septic arthritis, *Ureaplasma* and/or *Mycoplasma* may be suspected in the event of immunosuppression and searched for by PCR and specific culture on synovial (joint) fluid and urogenital specimens. There exists no study dealing with relevant therapeutic management. The molecules of choice for treatment of complex *Ureaplasma* and/or *Mycoplasma* infection are doxycycline and levofloxacin [126–128]. Given (a) the preponderance of the bacterial cell wall, (b) the context in which this type of infection occurs, and (c) the data in the literature, usual treatment duration is 12 weeks.

Recommendation 20: *Ureaplasma* and *Mycoplasma*

- Initial treatment: doxycycline
- If unfavorable evolution, doxycyclin + levofloxacin bitherapy is proposed.
- Treatment duration: 12 weeks

1.6.5. *Mycobacteria*

Treatment of osteoarticular tuberculosis without material does not differ from standard treatment: quadritherapy for 2 months, followed by 4 months of biotherapy in the event of sensitive strain. Surgical treatment does not seem beneficial [129]. In resistant tuberculosis, treatment choice must be validated by a reference infectiologist or by the *Centre National de Référence* for mycobacteria.

As for atypical mycobacterial septic arthritis, it is a rare occurrence, and the available data are based on small series [130]. The most common means of contamination is trauma or direct inoculation, with 10 days to 4 months of time elapsed prior to appearance of the first symptoms. Even though innate or acquired immunosuppression can be considered as a risk factor, most patients are immunocompetent [130–131]. On average, diagnosis is determined 9 months after symptom onset (1–60 months) [129,132–133].

In 53% of cases, the initial diagnosis is erroneous, leading to inappropriate management involving unsuitable antibiotic therapy or corticoid infiltration (23% of patients). The infiltration can exacerbate the infection [129].

If the choice of initial treatment is difficult, this is partially attributable to the poor correlation, in numerous nontuberculous mycobacteria (NTM) between *in vitro* sensitivity and clinical response. Given the low prevalence of the disease, there exist no recommendations based on randomized controlled clinical trials allowing for standardized management [130,134–136]. As regards the ATS/IDSA guidelines, the indications they provide are based on only a few reported cases [137]. Association of at least 3 active molecules (including, if possible, a macrolide) is essential to treatment. The other usable molecules are: amikacin, ethambutol, the rifamycins, (in some cases) isoniazid, the β -lactams, doxycyclin, clofazimine, and the fluoroquinolones. A few randomized studies, conducted in HIV-infected patients with disseminated NTM infection, have compared azithromycin with clarithromycin; no published studies have compared the other infections. Even though clarithromycin is generally preferred, current recommendations privilege azithromycin as first-line treatment due to lower cost, fewer drug interactions, once-daily intake and better tolerance [138–139].

Duration of treatment adapted to the identified species ranges from 6 to 9 months, and it is not worthwhile to continue the treatment for more than 12 months [130,135]. In most cases, cure is achieved by means of medical and surgical management; while some published reports describe an exclusively medical or surgical approach, it is quite frequently associated with recurrence [129,139–140].

Recommendation 21: Mycobacteria

The therapeutic recommendations may be found in [Table 4](#)

1.6.6. Coxiella

Arthritis due to *Coxiella burnettii* is a rare occurrence. Forty [40] cases of relevant osteoarticular infection have been reported in the literature [141].

Osteoarticular manifestations were associated with endovascular infection in 28.6% of cases and with endocarditis 8.6% (3cases). The 35 cases of osteoarticular Q fever include: vertebral osteomyelitis [14], other osteomyelitis [10], prosthetic joint infection [7], tenosynovitis [3] and arthritis [1].

Recommendation 22 Coxiella

- Initial treatment: doxycyclin for 18 months
- Addition of hydroxychloroquine has never yielded proof of effectiveness.
- Few available clinical data on alternatives: cotrimoxazole, or doxycyclin-fluoroquinolone or rifampicin-fluoroquinolone.

1.6.7. Erysipelothrix

The at-risk populations are professions in contact with animals. Infection occurs after wounding by piercing of the skin. While bacteremia is not common, it can provoke septic arthritis or infectious endocarditis. Few cases have been reported in the literature [142–143].

At-risk populations also include elderly persons and/or those with diabetes, rheumatoid polyarthritis, immunosuppression, chronic renal insufficiency, obesity, or prolonged postoperative draining.

The number of arthritis cases may be underestimated due to the slow and arduous growth of the germ in a culture medium.

Recommendation 23: Erysipelotrix

- Initial treatment: Amoxicillin
- Alternative and/or oral relay: levofloxacin or clindamycin
- Treatment duration: 4 weeks

1.6.8. Francisella tularensis

No case of septic arthritis on native joint due to *Francisella tularensis* has been described in the literature. Fewer than ten cases of arthritis have been reported [144], all of which have involved prostheses [144–145]. It is strongly recommended to contact an expert center (CRIOAc, in France) in the event of septic arthritis caused by *Francisella tularensis*.

Recommendation 24: Francisella

- Initial treatment: oral ciprofloxacin
- Alternative: doxycyclin
- Duration: 4 weeks
- Specialized advice (CRIOAc) is indispensable.

1.7. Specific situations

1.7.1. Arthritis of the hand and wrist

The hand and the wrist are characterized by rich vascularity, enabling rapid healing of damaged tissues, and by small-sized

bones and joints, which are readily accessible in surgical procedures [146]. These characteristics probably explain why treatment of infections of the hand and wrist joints is relatively easy.

Infections of the hand and wrist joints often occur after direct inoculation. On the other hand, hematogenous infections are less frequent, occurring most often in immunosuppressed subjects and commonly affecting the wrist.

1.7.2. Microbiology

The bacteria responsible for arthritis of the hand and wrist depend largely on the circumstances in which the infection has occurred [146–147]. The most frequently encountered bacteria are *S. aureus*, beta-hemolytic streptococci, and *Pasteurella* spp. Arthritis occurring subsequent to a human bite is frequently due to *S. aureus*, to oral streptococci, to streptococcus B and, occasionally, to *Eikenella corrodens*, while *Pasteurella* bacteria (*Pasteurella* spp.) are implicated in cat and dog bites. Infections occurring following a wound entailing telluric contamination are frequently polymicrobial: *S. aureus*, Gram-negative bacilli (enterobacterial and non-fermenting), and anaerobic bacilli.

1.7.3. Treatment

Surgery is urgent and must be systematic, the objectives being to assess the lesions, to carry out microbiological sampling, and to reduce the bacterial inoculum by washing out the joint.

In the event of an animal bite, rabies risk must imperatively be assessed.

The route of administration of empirical antibiotic therapy is intravenous.

Postoperative empirical antibiotic therapy consists in the association of amoxicillin with clavulanic acid [148]. If allergy: treatment by cotrimoxazole, levofloxacin or doxycyclin is possible.

In the event of serious bodily harm with extension toward soft tissues and/or functional risk, empirical antibiotic therapy by piperacillin/tazobactam +/- aminoside is recommended.

Initial oral treatment has been reported in some studies [148–149], with favorable outcomes. It is possible in less serious cases, or subsequent to early surgery.

Antibiotic therapy is secondarily adapted to microbiological results.

Several retrospective studies [147,150] and a prospective randomized study [148] have shown that in the absence of osteolysis, a 2-week treatment suffices, following surgery on arthritis of the hand.

In the most severe cases, especially when significant osteolysis has occurred, antibiotic treatment is carried out for at least 4 weeks.

Recommendations 25: Arthritis in the hands and wrist

- It is urgently recommended to perform intraoperative lavage of the joints with microbiological sampling.
 - The route of administration of probabilistic antibiotic therapy is intravenous. Initial oral treatment is possible in less serious cases, or subsequent to early surgery.
 - Probabilistic postoperative antibiotic therapy consists in an amoxicillin/clavulanic association. If allergy: cotrimoxazole, or levofloxacin or doxycyclin.
 - In the event of serious bodily harm with extension toward soft tissue and/or functional risk: piperacillin/tazobactam +/- amikacin.
- Following surgical lavage, antibiotic therapy lasts two weeks, except in cases of osteolysis [4–184].

1.7.4. Pelvic arthritis

1.7.4.1. *Arthritis of the symphysis.* This is the most frequent form of pelvic arthritis. It can be secondary to bacteremia, trauma or surgery (obstetrical, incontinence) or radiation therapy. It can be primary in an athlete (soccer) or due to intravenous drug use [151–152].

1.7.4.2. *Sacroiliitis.* It is secondary to bacteremia or occurs in the context of local infection (bedsore), pelvic surgery, radiotherapy or the postpartum period [153].

1.7.4.3. *Microbiology.* The most frequently encountered bacteria are *S. aureus* (30%), Gram-negative bacilli, enterobacterales and non-fermenting bacilli (25%), and (rarely) anaerobic bacilli.

1.7.4.4. *Treatment.* Surgical debridement should be considered, particularly in cases of arthritis of the symphysis. Empirical antibiotic therapy should act against *S. aureus* and GNB, associating ceftriaxone or cefotaxim and clindamycin for primary arthritis, and cefepime or piperacillin/tazobactam and clindamycin or oxazolidinone (linezolid, tedizolid) for secondary arthritis.

Treatment duration must take into account clinical evolution; most often, in favorable, it continues for 4 weeks after the last debridement.

Recommendation 26: Pelvic arthritis

- Initial treatment: ceftriaxon/cefotaxim + clindamycin
- Pelvic arthritis secondary to a local pathology (bedsore, surgery), or occurring after radiation therapy: piperacillin/tazobactam + clindamycin or oxazolidinone (linezolid, tedizolid)
- Surgical debridement must be considered
- Treatment duration is determined according to clinical evolution and possible surgery.

1.7.5. Arthritis in the context of endocarditis

In fewer than 10% of cases, osteoarticular location is a septic embolic complication of infectious endocarditis (IE) [154]. The proportion of IE in an arthritis cohort has been estimated at 15% [155]. The prognosis for arthritis associated with endocarditis is relatively unfavorable [156].

Duration of antibiotic therapy is generally 6 weeks.

Recommendation 27: Arthritis and endocarditis

- Endocarditis may be suspected in any case of arthritis due to Gram-positive bacteria.
- When septic arthritis occurs in the context of endocarditis, antibiotic treatment must be based on therapeutic recommendations pertaining to endocarditis.
- Regardless of treatment duration for associated endocarditis, treatment duration for arthritis remains the same (*S. aureus* 6 semaines; other pyogens 4 to 6 weeks).

1.8. The pediatric specificities

For children, the frequency of differential diagnoses of acute arthritis differs from its frequency in adults. Septic arthritis is a frequent cause of acute arthritis and can represent up to 60% of cases, necessitating joint aspiration in children under 4 years of age [157].

Septic arthritis is a community-acquired infection generally affecting healthy children without any underlying pathology [158–159]. It often occurs subsequent to bacteremia and only rarely following direct inoculation. Its incidence is estimated at 4 to 10/100,000 children in developed countries, with the highest rate of hospitalization in children under 4 years of age. [160].

Without bacteremia, IE is not sought out in children.

1.8.1. Bacteria responsible for septic arthritis

The bacteria responsible for septic arthritis differ according to a child's age [157,161]. *S. aureus* is responsible for septic arthritis at any age and is still the main pathogen in children over 5 years of age. *Kingella kingae* is the main pathogen in septic arthritis in children from 6 months to 4 years of age [162–163]. Group B streptococcus and *E. coli* are found in septic arthritis in infants less than 3 months old [164]. The other bacteria only rarely appear; in France, vaccination of infants has resulted in the disappearance of septic arthritis due to capsular type b *Haemophilus influenzae* and in pronounced reduction of pneumococcal septic arthritis [165–166]. Group A streptococcus is responsible for septic arthritis in children of all ages and is sometimes associated with signs of severity such as shock syndrome toxin [167–168]. *Salmonella* spp. causes septic arthritis in patients with sickle cell disease. Lastly, meningococcal septic arthritis only rarely occurs.

1.8.2. Antibiotic therapy for childhood osteoarticular infections (OAI): GPIP, ESPID and IDSA recommendations

Probabilistic antibiotic treatment must be initiated immediately after diagnostic joint aspiration. For children over 3 months of age without any underlying pathology, the GPIP recommends probabilistic intravenous treatment with monotherapy (1st or 2nd-generation cephalosporine or amoxicillin/clavulanic acid) targeting methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) at all ages, and *Kingella kingae*, at ages ranging from 6 months to 4 years. Likewise targeting MSSA, oxacillin or cloxacillin can be utilized in probabilistic intravenous treatment of OAI in children over 4 years old (its efficacy with regard to *K. kingae* is low) [170–171]. In children presenting septic arthritis associated with severe, life-threatening sepsis and, in certain cases, with a scarlatiniform rash suggestive of toxic shock, probabilistic antibiotic therapy combines (a) an antibiotic effectively acting on *S. aureus* and group A streptococcus and (b) an antitoxin antibiotic (clindamycin, linezolid) [170–171] (Table 5). Addition of the antitoxin may reduce expression of the gene and synthesis of the toxins implicated in these severe infections [172]. That much said, given the very rare occurrence of these events, the clinical interest of the addition of an antitoxin antibiotic has yet to be formally demonstrated.

Table 4
Antibiotic therapy for septic arthritis due to mycobacteria.

| | | ANTIBIOTIQUES | |
|--------------------------------|------------------------------------|--|---|
| Infection | | 1st-line treatment | 2nd-line treatment / alternative |
| | <i>M. tuberculosis</i> susceptible | Rifampicin 10 mg/kg PO, once a day 6 months Isoniazid 3–5 mg/kg/d PO, once a day, 6 months Ethambutol 15–20 mg/kg PO, once a day: 2 months Pyrazinamide 20–25 mg/kg/d PO, once a day, 2 months | |
| <i>MNT à croissance rapide</i> | <i>M.chelonae</i> | Azithromycin 250–500 mg*, PO, once a day AND Amikacin 10–15 mg/kg, IV/IM, once a day OR Linezolid 600 mg, PO, once or twice a day | Imipenem, Moxifloxacin, Tobramycin, Doxycycline, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Tigecycline, clarithromycin |
| | <i>M.abcessus</i> | Cefoxitin 1–2 g, IV, twice a day OR Amikacin 10–15 mg/kg, IV/IM, once a day AND Azithromycin 250–500 mg*, PO, once a day | Linezolid, Moxifloxacin, Ciprofloxacin, Imipenem, clarithromycin |
| | <i>M.fortuitum</i> | Imipenem 1000 mg, IV, 2–3 times a day AND Amikacin 10–15 mg/kg, IV/IM, once a day AND Ciprofloxacin 500–750 mg, PO, twice a day | Cefoxitin, Cotrimoxazole, Linezolid, Azithromycin, clarithromycin (if sensitive) |
| <i>MNT à croissance lente</i> | <i>M.marinum</i> ¹ | Rifampicin 10 mg/kg (max 600 mg) PO, once a day AND Ethambutol 15 mg/kg (max 1600 mg) PO, once a day AND Azithromycin 250–500 mg*, PO, once a day | Cotrimoxazole, Linezolid, Doxycycline (Sensitivity 50%), Ciprofloxacin (Sensitivity 50%), clarithromycin |
| | <i>M.kansasii</i> | Azithromycin 250–500 mg*, PO, once a day AND Rifampicin 10 mg/kg (max 600 mg) PO, once a day AND Ethambutol 15 mg/kg (max 1600 mg) PO, once a day | Moxifloxacin, Cotrimoxazole, clarithromycin |
| | <i>M.avium-intracellular</i> | Azithromycin 250–500 mg*, PO, once a day AND Rifampicin 10 mg/kg (max 600 mg) PO, once a day AND Ethambutol 15 mg/kg (max 1600 mg) PO, once a day | Clarithromycin, Amikacin |
| | <i>M.xenopi</i> | Azithromycin 250–500 mg*, PO, once a day AND Rifampicin 10 mg/kg (max 600 mg) PO, once a day AND Ethambutol 15 mg/kg (max 1600 mg) PO, once a day | Moxifloxacin, clarithromycin |
| | <i>M.malmoense</i> | Azithromycin 250–500 mg*, PO, once a day AND Rifampicin 10 mg/kg (max 600 mg) PO, once a day AND Ethambutol 15 mg/kg (max 1600 mg) PO, once a day | Moxifloxacin, Levofloxacin, clarithromycin |

* oR clarithromycin 500 mg, PO, twice a day.

PO = per os. IV = intravenous. IM = intra-muscular, NTM = non-tuberculous mycobacteria.

¹ évolution often favorable with medical treatment alone. surgical treatment could shorten antibiotic therapy duration.

In the event of favorable evolution of a septic arthritis case (normalization of temperature and reduction of pain), oral relay can be carried out from the 4th day of treatment. Oral antibiotic therapy is adapted to the identified bacteria and its antibiogram, taking into account, for the purposes of good compliance, the suitability of a given galenic form to a child's age (no capsule or tablet for children under 6 years old). Oral beta-lactams (amoxicillin/clavulanic acid, C1Gs such as cefadroxil or cefalexin) can be used as first-line treatment in childhood OAI as a relay for intravenous antibiotic therapy [169]. First-generation high-dose oral cephalosporines and clindamycin have shown proven effectiveness in clinical trials [173]. Given its satisfactory PK/PD properties with regard to MSSA [174], amoxicillin/clavulanic acid has been recommended since 2008 by the GPIP as oral relay in antibiotic therapy for undocumented OAI or MSSA [175–177]. Its drinkable suspension form and its well-accepted taste have

reinforced its role as oral relay in antibiotic therapy for MSSA or non-documented septic arthritis in the young child. As regards oral relay for MSSA septic arthritis without inducible MLSb phenotype in a child over 6 years of age, clindamycin can be used, provided that he or she is able to take capsules (Table 6).

Dosages and means of administration of the antibiotics used in treatment of childhood OAI by intravenous and oral route are summarized in Tables 7 and 8 [171,178].

In favorably evolving septic arthritis in children older than 3 months, total duration of (IV and PO) antibiotic therapy is 2 weeks [170–171,179]. The 2017 recommendations of the European Society for Pediatric Infectious Diseases (ESPID) and those of the Société d'Infectiologie Pédiatrique and the IDSA in 2021 on management of acute osteomyelitis are likewise aimed at shortening and simplifying OAI antibiotic therapy in children [159,180].

Table 5
Probabilistic antibiotic therapy for community-acquired childhood septic arthritis (and alternatives in case of beta-lactam allergy).

| Clinical situation | Bacterial epidemiology | Preferred antibiotics | Alternatives | Commentaries |
|--|--|--|--|--|
| <p>Septic arthritis in child > 3 months</p> <p>Before starting ATB (even if the child is not feverish): –2 aerobic hemocultures by single aspiration, to redo in operating theater (if surgery) Minimal volume to adapt to child's weight minimal volume 8 mL/ vial in adult) - pus evacuation (abscess, synovial fluid) Direct inoculation of pus and synovial fluid in a hemoculture vial improves the bacteriological diagnosis.</p> <p>Patient with sepsis with systemic failure/ septic shock, skin rash, suggestive of SA with toxicogenic germ</p> | <p>In priority:</p> <p><i>Staphylococcus aureus</i> (SA) <i>Kingella kingae</i> (KK) mostly between 6 months and 4 years</p> <p>More rarely:</p> <p><i>Streptococcus pyogenes</i> (SGA) <i>Streptococcus pneumoniae</i> (pneumococcus) Group A streptococcus</p> <p>S. aureus PVL + (producer of Panton Valentine leukocidin)</p> | <p>Cefazolin <u>Duration IV antibiotic therapy:</u> 3 days with oral relay of antibiotic therapy at D4 if favorable evolution</p> <p><u>Minimum total duration antibiotic therapy</u> (IV + PO): 14 days</p> <p>Cefazolin + Clindamycin +/- Vancomycin</p> <p>Duration IV and PO relay: Expert advice</p> | <p>In child 6 months – 4 years: (KK, SA, pneumococcus et SGA possible) Sulfamethoxazole trimethoprim</p> <p>or</p> <p>In child > 4 years (mainly SA) Vancomycin</p> | <p>In child > 4 years, oxa/cloxacillin can be used (<i>effective only on MSSA</i>)</p> <p>In metropolitan France, CNR SA 2022 data, children: 5% de MRSA: Higher MRSA prevalence in some countries: Mayotte, Mediterranean region including North Africa</p> <p><u>If MSSA:</u> -R clindamycin in 15% of cases (24% if MRSA) -R with SMZ + TMP in 12% of cases (13% if MRSA)</p> <p><i>Kingella kingae</i> is sensitive to beta-lactamases and SMZ + TMP but naturally resistant to clindamycin and to vancomycin</p> |
| <p>Patient with sickle cell disease</p> | <p>Salmonella sp.</p> <p>(<i>Streptococcus pneumoniae</i> and possible <i>Staphylococcus aureus</i> < s)</p> | <p>Cefotaxime</p> <p>Duration IV and PO relay: Expert advice</p> | <p>Expert advice</p> | <p>Choice of cefotaxime over ceftriaxone because: - more active on MRSA - neither biliary toxicity nor risk of hemolytic anemia No ciprofloxacin in probabilistic initial treatment</p> |
| <p>Patient < 3 months</p> | <p>Group B streptococcus <i>Staphylococcus aureus</i> <i>E. coli</i></p> | <p>Cefotaxime + Gentamicin for 48 h</p> <p>Duration IV (7to14days) and PO relay: Expert advice</p> | <p>Expert advice</p> | |

Recommendation 28 Childhood arthritis (Tables 5–8)

- Probabilistic intravenous treatment by monotherapy, as soon as aspiration is carried out
- 1st or 2nd-generation or IV amoxicillin/clavulanic acid at 3 months of age (oxacillin or cloxacillin possible from 4 years)
- If severe sepsis and/or toxic shock: add clindamycin or linezolid
- If favorable evolution, oral relay from the 4th day
- If no pathogenic agent is found, the oral relay antibiotic therapy consists in amoxicillin-clavulanic acid or cephalixin
- If identified MSSA, the oral relay antibiotic therapy consists in amoxicillin-clavulanic acid, cefalexin or cotrimoxazole in children under 6 years of age and, in children over 6 years of age, clindamycin (capsule) if MSSA sensitive to erythromycin or cefalexin.
- Total treatment duration is 2 weeks.

1.9. Monitoring of clindamycin treatment

Clindamycin is the antibiotic presenting the highest risk of induction of *Clostridioides difficile* diarrhea. While the risk is two times higher than the risk presented by fluoroquinolones, it is

intrinsically moderate, estimated at 1 episode for 1000 prescriptions [181].

Recommendation 29: Precautions to be taken in clindamycin treatment

- Patients treated by clindamycin must be warned about the risk of diarrhea.
- Diarrhea imperatively necessitates specific diagnostic and therapeutic management.

Recommendation 30: pediatric clindamycin

In France, it is recommended to render accessible the pediatric syrup form of clindamycin.

2. Version Française

2.1. Introduction

Fin 2020, la SFR (Société Française de Rhumatologie) a publié une mise à jour des recommandations de 1990 sur la prise en charge des arthrites septiques de l'adulte [1]. Ces recommandations, élaborées selon la méthodologie de la HAS, en collaboration avec la SOFCOT (Société Française de Chirurgie Orthopédique et

Table 6
adaptation of antibiotherapy for childhood septic arthritis according to the bacteria identified and its antibiogram.

| Bacteria | IV ANTIBIOTICS | | PER OS RELAY Verify susceptibility on antibiogram | |
|---|---|---|--|--|
| | 1 ^{er} CHOIX | ALTERNATIVES | 1st CHOICE | ALTERNATIVES |
| S. aureus meti S | Cefazolin or Cloxacillin | If beta-lactam allergy: Clindamycin (if SA clinda S and erythro S) | If < 6 years: Amoxicillin-Ac Clav (drinkable suspension) or Cefalexin (drinkable suspension) or Cotrimoxazole (drinkable suspension) If > 6 years: Clindamycin (capsule*) If SA clinda S and erythro S or Cefalexin (Cp) | If beta-lactam allergy: If child from 6 months to 4 years: Cotrimoxazole (drinkable suspension) If > 6 years: Clindamycin (capsule*) if SA clinda S and erythro S |
| S. aureus meti R <i>After results of rapid tests of detection of methicillin resistance and before complete antibiogram</i> | Vancomycin + Clindamycin | If renal insufficiency: Linezolid | | |
| Infectiologist's advice S. aureus meti R <i>After complete antibiogram</i> | If S. aureus clinda S and erythro S: Clindamycin | If S. aureus erythro R: Linezolid | If < 6 years: Cotrimoxazole (drinkable suspension) If > 6 years: Clindamycin* (if SA clinda and erythro S) | Rifampicin + Fusidic acid /Cotrimoxazole or Levofloxacin |
| Infectiologist's advice for adaptation | | | Amoxicillin | Ciprofloxacin Cotrimoxazole Cefalexin/ Clindamycin* |
| Kingella kingae | Amoxicillin | Cefotaxime or Ceftriaxone | Amoxicillin | Ciprofloxacin Cotrimoxazole Cefalexin/ Clindamycin* |
| Group A streptococcus | Amoxicillin (+Clindamycin if toxic shock) | Cefotaxime or Ceftriaxone | Amoxicillin | Ciprofloxacin Cotrimoxazole Cefalexin/ Clindamycin* |
| Group B streptococcus | Amoxicillin | Cefotaxime or Ceftriaxone | Amoxicillin | Ciprofloxacin Cotrimoxazole Cefalexin/ Clindamycin* |
| Pneumococcus | Amoxicillin | Cefotaxime or Ceftriaxone | Amoxicillin | Clindamycin Levofloxacin Cotrimoxazole |
| Enterobacteria (Salmonella, E. coli) | Cefotaxime | Ciprofloxacin (if nalidixic S) | Ciprofloxacin (if nalidixic acid S) | Cotrimoxazole |
| Neisseria meningitidis No identified germ | Ceftriaxone Cefazolin | Ciprofloxacin | Amoxicillin Ciprofloxacin Amoxicillin-Ac Clav or Cefalexin | Clindamycin* |

*Capsules and tablets are contraindicated in children under 6 years of age. Before prescribing capsules or tablets to a child over 6 years of age, it is necessary to make sure that he is able to swallow them.

Traumatologique) et la SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française), abordent l'ensemble des éléments permettant d'optimiser la prise en charge des arthrites septiques sur articulation native; méthodes diagnostiques, principes de la prise en charge médico-chirurgicale, rééducation précoce.

A la suite de cette recommandation, la SPILF et le GPIP (Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique) ont souhaité apporter des précisions sur les modalités du diagnostic microbiologique, sur celles du traitement antibiotique (en particulier les traitements de seconde ligne) et sur les spécificités pédiatriques. Il ne s'agit pas d'une recommandation *stricto-sensu*, mais d'une mise au point (MAP) et l'ensemble des recommandations publiées en 2020 par la SFR n'est pas remis en question.

Le champ de la MAP exclue de ce travail les arthrites postopératoires (arthrotomie ou arthroscopie) mais englobe les arthrites liées aux soins et en particulier après ponction et infiltration articulaire.

Cette MAP a été élaborée par les signataires du texte, à partir d'une recherche bibliographique portant sur des articles publiés en anglais ou en français, indexés dans PubMed.

Le texte a été examiné par le groupe des recommandations de la SPILF. Il a ensuite été soumis à un groupe de lecture multidisciplinaire, avant approbation finale.

La MAP concernant spécifiquement les enfants est développée en deuxième partie du texte.

2.2. Généralités

2.2.1. Épidémiologie

L'incidence des arthrites natives est variable en fonction de la définition utilisée, estimée entre 4 et 29/100 000 patients-années [2-5], avec un pic avant l'âge de 2 ans, et une réaugmentation progressive après 50 ans. Certains facteurs de risque sont clairement identifiés: sexe masculin, diabète, arthropathie sous-jacente, en

Table 7

Means of administration of antibiotics in childhood septic arthritis (SA) on native joint: dosages, routes of administration, frequency, particularities.


















| Antibiotic | Adaptations: renal function, weight, means of infusion | Micro-organism | Total daily reference dose | Particularities/ remarks |
|-----------------------|---|--|--|--|
| Cefazolin |  | Probabilistic antibiotic therapy for SA in child > 3 months (<i>S. aureus</i> meti-S and <i>K. kingae</i>) Targeted antibiotic therapy: <i>S. aureus</i> meti-S | IV: 150 mg/kg/d in 4 infusions | No maximum dose if normal renal function Dosages of > 8 g/24h |
| Cefotaxime |  | Probabilistic antibiotic therapy for SA in child < 3 months (<i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>E. coli</i> and <i>S. aureus</i> meti-S) in association with gentamicin. Probabilistic antibiotic therapy for SA in sickle cell disease patients (<i>Salmonella</i> sp) | IV: 200 mg/kg/d in 4 infusions IV: 300 mg/kg/d in 4 infusions | Maximum dose: 3 g/8h if weight 70-100 kg 3 g/6h if weight >100 kg |
| Gentamicin |  | Probabilistic antibiotic therapy for SA in child < 3 months (<i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>E. coli</i> and <i>S. aureus</i> meti-S) en association avec cefotaxime. | IV: 6 mg/kg/d in one infusion of 30 min by day | |
| Cloxacillin/oxacillin |  | <i>S. aureus</i> meti-S | IV: 200 mg/kg/d in 4 infusions | IV: if ≥ 12 g/d, Continuous infusion + doses |
| Amoxicillin |  | <i>Kingella kingae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> | IV: 200 mg/kg/d in 4 infusions PO: <i>Kingella kingae</i> and <i>Streptococcus pyogenes</i> : 80 mg/kg/day in 3 oral intakes <i>Streptococcus pneumoniae</i> (if MIC of amoxicillin ≤ 1 mg/L): 150 mg/kg/d in 3 oral intakes | IV: Maximum doses: 3g/6h if weight ≤ 80 kg (12 g/d) 4g/6h if weight >80 kg (16 g/d) PO: Maximum doses: 2 g/8h if weight ≤ 80 kg 3g/8h if weight >80 kg |
| Ceftriaxone |  | <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> | IV: 75 mg/kg/d in 1-2 perfusions | Maximum dose: 2 g/12h |
| Ciprofloxacin |  | <i>Salmonella</i> sp | PO: 45 mg/kg/d in 3 oral intakes | Maximum dose: 750 mg/ 12 h |
| Vancomycin |  | <i>S. aureus</i> meti-R | IV: Continuous IV after loading dose of 15 mg/kg in infusion for 1h, followed by maintenance dose of 60 mg/kg/d Or 60 mg /kg/d in 4 one-hour infusions | Hyperhydration 1500 ml/m ² /day If continuous IV: vancomycin (and creatinine) assay 24 hours before loading dose. Objective of maximum plasma concentration: 20-35 mg/L. Objective: AUC/MIC between 400 and 600. If discontinuous IV: vancomycin (and creatinine) assay 48 hours after initiation of vancomycin. Objective: residual concentration > 15-20 mg/L; maximum concentration: 20-40 mg/l Infectiologist's advice of treatment prolonged for adaptation of vancomycin according to MIC |

Table 7 (continued)

| Antibiotic | Adaptations: renal function, weight, means of infusion | Micro-organism | Total daily reference dose | Particularities/ remarks |
|-------------------------|---|---|--|--|
| Linezolid |  | <i>S. aureus</i> | IV: 30 mg/kg /d in 3 infusions in < 12 years of age 20/mg/kg/d in 2 infusions in > 12 years of age | Maximum dosage: 600 mg/12h No MA for child < 18 years Maximum treatment duration: 28 days |
| Clindamycin |  | <i>S. aureus</i> clindamycine and erythromycine S | IV or PO: 40 mg/kg/d in 3 administrations | Maximum dosage IV or PO: Weight <70 kg: 600mg/ 8h - Weight > 70kg : 900 mg/ 8h Capsule (150 and 300 mg): contraindicated in < 6 years No drinkable suspension |
| Amoxicillin-clavulanate |  | <i>S. aureus</i> meti-S | PO: 80 mg/kg/d amoxicillin in 3 oral intakes | PO: amoxicillin/ clavulanate Drinkable suspension 100 mg/12.5mg /ml: one weighted dose provided by the dosing device and divided into 3 intakes/day, corresponding to dosage of 80 mg/kg/day of amoxicillin. Child ≥ 40 kg: use more adapted tablet or packet (Maximum dose: 1000 mg 3 times a day). |
| Cephalexin |  | <i>S. aureus</i> meti-S, <i>K. kingae</i> | PO: 150 mg/kg/d in 3 oral intakes | PO: Maximum doses: 2g/8h if weight ≤ 80 kg 3g/8h if weight >80 kg Drinkable suspension 250mg/5 ml and tablet 500 and 1000 mg Child < 6 years with weight > 10-15 kg: high volume of drinkable suspension; amoxicillin /clavulanic acid is preferable (drinkable suspension) |
| Rifampicin |  | Alternative for MRSA SA (in association with fusidic acid, cotrimoxazole or levofloxacin) | IV: 20 mg/kg/d in 2 slow injections (1.5 hours) PO: 20 mg/kg/d in 2 oral intakes | To be administered fasting by oral route (30 minutes before meals or 2 hours after) Drinkable suspension 100mg/5 ml and capsule 300 mg |
| Cotrimoxazole |  | Alternative for AS if <i>S. aureus</i> , <i>K. kingae</i> | IV or PO: 60 mg/kg/d of sulfamethoxazole (SMX) | Maximum dose IV or PO: 1600 mgSMX/12h Drinkable suspension 200mgSMX/5 ml, and tablets 400SMX/80 and 800SMX/160 |
| Fusidic acid |  | Alternative for MRSA SA (in association with rifadin) | PO: 60 mg/kg/d | Maximum dose: 500 mg x 3/d Drinkable suspension 250mg/5 ml and 100mg/2ml, and tablet 250 and 500 mg |
| Levofloxacin |  | Alternative for MRSA AS (in association with rifadin) | PO: < 5 years: 20 mg/kg/d in 2 oral intakes > 5 years: 10 mg/kg /d in 2 oral intakes | Drinkable suspension form (TUA) Maximum doses: 500 mg X2/d Verify absence of G6PD deficiency Drinkable suspension 25mg/ml (TUA) and divisible tablet 500 mg |

BMI: body mass index; PO = per os; IV = Intravenous; TUA = temporary use authorization

 = molecule adapted to renal function, use of the "GFR" tool recommended: <http://sitegpr.com/fr/> and STP is recommended.


 = molecule adapted to weight

Table 8

Posology, means of administration by **oral route** of the antibiotics utilized in treatment of childhood septic arthritis: The galenic form of the antibiotic prescribed must be adapted to the age and preferences of the child. No clindamycin capsule for an infant or a child under 6 years of age.

| Molécules | Product | Dosage | Posology/24 h | Nb intakes / 24 hours |
|--|--|--|---|-----------------------|
| Cefalexin | KEFORAL | Cp 500 and 1000 mg <u>Drinkable suspension 250 mg (=5 ml)</u> | C and I: 150 mg/kg Maximum dose: 6 g/d | 3 |
| Cefadroxil | ORACEFAL | Cp 1000 mg Capsule 500 mg <u>Drinkable suspension 250 and 500 mg (=5 ml)</u> | C and I: 150 mg/kg Maximum dose 6 g/d | 3 |
| Amoxicillin | CLAMOXYL | Cp 1000 mg Capsule 500 mg Sachet 125, 250 <u>Drinkable suspension 125, 250 et 500 mg (=5 ml)</u> | 150 mg/kg Maximum dose: 2 g/8h if weight ≤ 80 kg 3 g/8h if weight > 80 kg | 3 |
| Amoxicillin/clavulanic acid | AUGMENTIN | Sachet 1000 mg amoxicillin and 125 mg clavulanic acid Cp 500 amoxicillin and 62.5 mg clavulanic acid cl <u>Drinkable suspension 125, 250, 500 mg (=5 ml)</u> | 80 mg/kg/d amoxicillin (1 weight-appropriate dose 3 times a day) Maximum dose: 4500 mg/d | 3 |
| Clindamycin | DALACINE | Capsule 75, 150 et 300 mg Attention: capsule form unsuited for < 6 years | C: 40 mg/kg A: 40 mg/kg until 900 mg × 4 | 3 |
| Rifampicin in association (AAC, SMX, fusidic acid or levofloxacin) | RIFADINE | Capsule 150 and 300 mg <u>Drinkable suspension 2% (100 mg = 5 ml)</u> | C, I and A: 20 to 30 mg/kg | 2 |
| Fusidic acid (in association with Rifadin) | FUCIDINE | Cp 250 and 500 mg <u>Drinkable suspension 250 mg = 5 ml</u> <u>100 mg = 2 ml</u> | C and I: 60 mg/kg A: until 500 mg × 3 | 3 |
| Ciprofloxacin | CIFLOX (If no G6PD deficiency) Must not be taken with gastric banding (Maalox) or iron, which reduces antibiotic absorption. | Cp non-divisible 250, 500 and 750 mg <u>Drinkable suspension 500 mg/ 5 ml</u> | PO: 30 mg/kg Drepanocyte: 45 mg/kg 2 times a day Adult: 1500 to 2250 mg/d | 2–3 |
| Levofloxacin | TAVANIC To use in association (If no G6PD deficiency) | Cp divisible 500 mg Drinkable suspension 25 ml/ml (TAU for patients not able to swallow levofloxacin tablets) | 20 mg/kg < 5 years 10 mg/kg > 5 years A: 500 to 1000 mg | 2 |
| Cotrimoxazole = sulfamethoxazole (SMX) + trimethoprim (TMP) | BACTRIM (If no G6PD deficiency) Surveillance CBC-Platelet 1 time a week | Cp 800 mg SMX and 160 mg TMP (strong Bactrim) Cp 400 mg SMX et 80 mg TMP <u>Drinkable suspension: 5 ml = 100 mg SMX and 40 mg TMP</u> | C and I: 60 mg/kg SMX A: 2400 mg SMX/d | 3 |
| Doxycycline Minocycline | DOXYCYCLINE MINOCYCLINE CI < 8 years | Cp 100 mg Cp 100 mg | 4.4 mg 4 mg Maximum dose: 200 mg/d | 2 |

Underlined: Galenic suitable for infants.

C: child; I: infant; A: adolescent.

particulier la polyarthrite rhumatoïde, usage de drogues intra-veineuses [6]. Le mécanisme d'infection hémotogène est le plus fréquent, et l'arthrite est associée aux soins (inoculation directe après arthroscopie le plus souvent) dans 15 à 30% des cas chez l'adulte [5,7]. L'infection de l'articulation par contiguïté reste exceptionnelle.

Une mono-arthrite est la présentation la plus fréquente, le genou étant touché dans 50% des cas, suivi des épaules et des poignets [8], mais toutes les articulations peuvent être touchées.

Une polyarthrite bactérienne doit faire évoquer une endocardite infectieuse.

Staphylococcus aureus représente 50% des causes d'arthrites documentées chez l'enfant comme chez l'adulte, suivi chez l'adulte des streptocoques, et chez l'enfant de 6 mois à 4 ans de *Kingella kingae*. Les arthrites à bacille à Gram négatif (BGN) peuvent représenter 15 à 20% des étiologies chez l'adulte.

La létalité est estimée de 3 à 16%, avec un mauvais pronostic fonctionnel dans 1/4 des cas [5,7,9].

2.2.2. Modalités du diagnostic microbiologique

Les prélèvements microbiologiques recommandés pour le diagnostic des arthrites septiques sont la ponction de liquide articulaire et les hémocultures (tableau 1). Ces prélèvements sont à effectuer avant tout traitement antibiotique sauf en cas de sepsis avec signes de gravité ou choc septique, où la ponction articulaire ne doit pas retarder l'introduction du traitement antibiotique.

Chez l'adulte, la recherche de cristaux doit être réalisée systématiquement.

Les marqueurs biologiques comme la CRP ne sont pas indiqués pour le diagnostic de l'arthrite mais la CRP peut être utilisée comme un indicateur pour le suivi de l'efficacité du traitement.

2.2.3. Principes du traitement antibiotique

Les règles habituelles de prise en charge des infections ostéo-articulaires (IOA) doivent être suivies en coordination avec le référent antibiotiques de l'établissement. Elles concernent les éléments suivants:

- * prélèvements bactériologiques réalisés avant initiation de l'antibiothérapie ou après une fenêtre sans antibiothérapie, idéalement de 14 jours, sauf si urgence thérapeutique.

- * antibiothérapie probabiliste à adapter secondairement aux résultats bactériologiques, ou aux résultats de la biologie moléculaire du liquide articulaire, et à la tolérance des antibiotiques,

- * durée de traitement la plus courte possible,

- * suivi de la tolérance et de l'efficacité de l'antibiothérapie.

Ces règles devraient au mieux être précisées dans un référentiel d'établissement.

Une attention toute particulière doit être apportée au choix d'antibiotiques ayant une bonne diffusion ostéo-articulaire et à leur posologie, qui doit être optimisée par rapport aux paramètres pharmacocinétique/pharmacodynamie (PK/PD). De nombreux paramètres sont à prendre en compte: l'obésité, l'âge, la fonction rénale (attention aux hyper-clairances rénales), l'existence d'un fort inoculum... Lorsque des paramètres affectant l'absorption, la diffusion ou l'élimination d'un antibiotique rendent son efficacité incertaine, ou chez l'obèse, un suivi thérapeutique par dosages plasmatiques est recommandé.

Les posologies proposées dans le tableau 2 sont des fortes posologies avec un mode d'administration optimisé (continu ou discontinu) lorsqu'il s'agit de beta-lactamines intra-veineuses. Dans le tableau 2, des outils d'adaptation posologiques sont proposés afin d'adapter au mieux le traitement. Ces posologies doivent permettre de couvrir au mieux les bactéries rendues sensibles en tenant compte de la situation clinique en question. Pour les couples bactérie/ antibiotique où le rendu de l'antibiogramme est « sensible à forte posologie (SFP) » une attention particulière devra être portée dans le cas des arthrites septiques à enterobactériales. Ces situations justifient un avis infectiologique afin d'optimiser au mieux le traitement (augmentation de posologie sur la base d'un suivi thérapeutique en fonction des CMI, changement de molécule).

Dans la plupart des situations, un relais du traitement par voie orale est possible rapidement, dès que l'évolution est favorable et après négativation des hémocultures.

Il n'existe pas d'essai clinique portant sur le relais per os du traitement des arthrites septiques sur articulation native. Cependant il existe désormais un grand nombre d'études en faveur du relais per os précoce dans les IOA sur matériel à condition d'utiliser des molécules ayant une bonne biodisponibilité, une diffusion

osseuse suffisante et un profil de tolérance permettant une administration prolongée [10–13].

2.2.4. Recherche d'une endocardite [1]

La recherche d'une endocardite infectieuse doit être systématique en cas d'arthrite à *S.aureus*, à streptocoque ou à entérocoque, même en cas d'hémocultures négatives.

Une endocardite doit être évoquée en cas de souffle cardiaque associé à des hémocultures positives, de valvulopathie à risque, de polyarthrite bactérienne ou de persistance de la positivité des hémocultures sous traitement.

2.2.5. Durée de traitement

La durée de traitement est fonction des pathogènes responsables [14]. Les durées recommandées dans cette MAP ne le sont qu'en cas d'évolution favorable. En cas d'évolution défavorable il faut rechercher les causes de l'échec, avec avis spécialisé le plus souvent, et adaptation de la durée de traitement.

Recommandations 1: Durées de traitement

- *S. aureus* et *enterobacterales*: 6 semaines
- *Streptococcus* spp et autres bactéries: 4 semaines
- *Neisseria gonorrhoeae*: 7 jours
- Arthrites précoces (évolution < 4 semaines), par inoculation directe des petites articulations de la main, après un lavage chirurgical adéquat: 14 jours en l'absence d'ostéolyse.

2.2.6. Avis infectiologique

Les infections les plus compliquées (micro-organisme, terrain, évolution lente ou défavorable, échec d'une prise en charge antérieure...) doivent bénéficier de l'avis d'un infectiologue, qui permettra d'optimiser la prescription de l'antibiothérapie et plus largement la prise en charge de l'infection, éventuellement en collaboration avec un centre de référence des infections ostéo-articulaires complexes (CRIOAc).

2.3. Antibiothérapie probabiliste

2.3.1. Indication d'une antibiothérapie probabiliste:

Les données concernant l'impact d'un retard à l'introduction des antibiotiques sur le risque de séquelles fonctionnelles sont limitées à des analyses rétrospectives portant sur relativement peu de cas. Une étude portant sur 204 épisodes d'arthrites, dont 23% touchant des petites articulations, n'a pas retrouvé de lien entre la durée des symptômes avant la prise en charge et le risque d'évolution défavorable [15]. A l'inverse, une étude portant sur 109 patients atteints d'arthrites à *S. aureus* a montré que chaque jour de délai supplémentaire avant introduction des antibiotiques était associé à un OR d'évolution défavorable de 1.02 [1.002–1.04] [16].

Dans les modèles animaux d'arthrite à *S. aureus*, les lésions cartilagineuses et/ou osseuses surviennent dans la plupart des cas dans les 72 heures suivant l'inoculation [17]. Dans les modèles d'arthrite streptococcique du rat [18], la destruction articulaire est plus lente, décrite au cours de la 2^{ème} semaine suivant l'inoculation. Il n'y a pas de données décrivant la cinétique de destruction cartilagineuse et osseuse en l'absence d'antibiothérapie dans les arthrites septiques humaines.

En cas d'antibiothérapie préalable, les données permettant d'apprécier le risque de résultat négatif sont principalement issues d'études portant sur des ostéites [19] ou sur des infections de prothèses ostéo-articulaires [20]. Il existe cependant un risque théorique que la ponction articulaire ne permette pas d'identifier un pathogène. Dans les infections de prothèse ostéo-articulaire, le risque de stérilité d'un liquide de ponction diminue si celle-ci est réalisée 2 semaines après l'arrêt des antibiotiques.

En cas de signes de gravité la réalisation d'une ponction articulaire ne doit pas retarder l'introduction des antibiotiques. L'antibiothérapie probabiliste doit être débutée au plus vite. Elle comprend en première intention la céfazoline ou une pénicilline M (cloxacilline, oxacilline), associée à l'amikacine afin d'élargir le spectre vers les bacilles à Gram négatif, pendant 24 à 48 h selon l'évolution et la documentation microbiologique.

En l'absence de ces signes de gravité, l'antibiothérapie est initiée dès la réception de résultats microbiologiques positifs (examen direct, culture du liquide synovial ou hémoculture).

Lorsque la culture du liquide articulaire est stérile après 48 h d'incubation, l'incubation doit être poursuivie pour un minimum de 5 jours et au mieux 14 jours. Si l'anamnèse oriente vers une espèce bactérienne spécifique, des analyses complémentaires doivent être effectuées en accord avec le microbiologiste. Ces analyses peuvent être réalisées soit sur le liquide articulaire ponctionné initialement s'il a été conservé au laboratoire, soit sur un liquide obtenu par une nouvelle ponction articulaire, d'autant plus qu'un épanchement persiste et/ou que le patient a reçu des antibiotiques dans les jours qui ont précédé la première ponction (tableau 1). En cas de liquide articulaire stérile, une arthrite inflammatoire doit toujours être envisagée (recherche de cristaux). Elle peut être un diagnostic associé ou différentiel.

En cas de liquide stérile, si une antibiothérapie empirique a été débutée devant des signes de gravité ou un aspect purulent du liquide articulaire, le maintien du traitement initial devra être discuté, avec l'aide du référent antibiotique si besoin.

Si le liquide articulaire est d'aspect purulent mais que l'examen direct à la recherche de bactéries est négatif ou non disponible, en l'absence de microcristaux, et que l'anamnèse est compatible avec une arthrite septique communautaire, une antibiothérapie empirique doit être envisagée après avis du référent en antibiothérapie. Celle-ci doit comprendre dans son spectre les pathogènes communautaires les plus fréquents, à savoir *S. aureus* sensible à la méticilline et les streptocoques. La céfazoline ou une pénicilline M (cloxacilline, oxacilline) sont les molécules à privilégier lorsqu'une antibiothérapie empirique est prescrite. En cas d'allergie aux bêta-lactamines, on utilise la daptomycine ou à défaut un glycopeptide (vancomycine ou téicoplanine).

Le spectre antibiotique peut être élargi en cas d'orientation vers une espèce bactérienne particulière selon l'anamnèse et/ou le terrain du patient, notamment chez la personne âgée.

Recommandation 2: Antibiothérapie probabiliste

Quand débiter une antibiothérapie?:

- examen direct positif et/ou culture du liquide articulaire et/ou hémoculture positive (après avoir éliminé une contamination)
- antibiothérapie adaptée à la coloration de Gram et/ou à la culture bactérienne
- sepsis avec retentissement général ou choc septique
- antibiothérapie adaptée à la coloration de Gram et/ou à la culture bactérienne si infection documentée
- céfazoline* ou pénicilline M (cloxacilline, oxacilline), + amikacine (24–48 h)
- liquide articulaire purulent (avec examen direct négatif ou indisponible) + anamnèse compatible avec le diagnostic d'arthrite septique + avis référent antibiotique
- céfazoline* ou pénicilline M (cloxacilline, oxacilline), +/- élargissement du spectre si l'anamnèse suggère une bactérie particulière.

*En cas d'allergie aux bêta-lactamines, on utilise la daptomycine ou à défaut un glycopeptide (vancomycine ou téicoplanine)

2.4. Arthrites septiques à bactéries à Gram-positif (GP)

2.4.1. Généralités

Les pathogènes responsables d'arthrites septiques natives sont le plus souvent des bactéries à Gram positif (GP), dont jusqu'à deux tiers sont des *S. aureus* [6,21–23]. Les streptocoques (A, B, C, G, *S. pneumoniae*) sont au 2^{ème} rang. Viennent ensuite les entérocoques et enfin les staphylocoques à coagulase négative (SCoN). Ces derniers compliquent plus fréquemment les gestes invasifs articulaires, tels que les infiltrations, les arthroscopies diagnostiques ou thérapeutiques en particulier les ligamentoplasties [24–25]. *S. lugdunensis*, bien que compris dans les SCoN, a des propriétés de virulence similaires à *S. aureus* [26–27].

2.4.2. Arthrite septique à *S. Aureus*

En France métropolitaine, *S. aureus* est le plus souvent sensible à la méticilline (SAMS). La prévalence des souches résistantes à la méticilline (SARM) dépend de l'épidémiologie bactérienne de chaque pays et est évolutive au cours du temps [28]. La prévalence des arthrites septiques à SARM en France métropolitaine est de 5 à 10% mais peut atteindre 25% dans certains pays ou territoires comme les Etats Unis, Mayotte, des pays du pourtour méditerranéen dont l'Afrique du Nord [29–32].

Le rôle de *S. aureus* comme facteur de risque de mauvaise évolution est encore débattu. Deux études rétrospectives ont montré

que les infections à *S. aureus* augmentaient le risque de reprise chirurgicale (OR 4.6 [1.8–11.9]) [33] ou d'échec (OR 2.39 [1.20–4.77]) [32]. A l'inverse, une étude plus récente, elle aussi rétrospective, n'a pas trouvé d'association entre le risque d'échec de traitement et une infection à *S. aureus*, avec un OR à 0.82 (0.51–1.33) [34].

2.4.2.1. *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline (SAMS). – Traitement initial parentéral sur documentation microbiologique

La céfazoline, et les pénicillines M (oxacilline ou cloxacilline) sont les antibiotiques de référence en traitement initial des infections à SAMS: céfazoline, ou oxacilline ou cloxacilline, toutes deux impérativement par voie intraveineuse [35–36]. Il n'y a pas d'intérêt à les associer à de la gentamicine sauf en cas de sepsis avec retentissement général. Dans les cas d'allergie grave à toutes les bêta-lactamines, la daptomycine est le second choix. Cette molécule est préférée à la vancomycine ou à la téicoplanine, en raison de sa simplicité d'utilisation avec une seule injection par jour, une meilleure tolérance (pas de toxicité rénale) et l'absence de nécessité de réalisation de dosages thérapeutiques (difficulté de remboursement des dosages de téicoplanine en ambulatoire) [37]. L'utilisation de la daptomycine expose à un risque de rhabdomyolyse, qui nécessite la surveillance des CPK [38–39]. La survenue d'une pneumopathie à éosinophile, bien que rare, est l'autre effet indésirable de la daptomycine, ce qui nécessite un scanner pulmonaire en cas de signes cliniques évocateurs [40–41]. Si ce diagnostic est confirmé, la daptomycine doit être arrêtée.

Recommandation 3: SAMS traitement initial (tableau 2)

- La céfazoline I.V, ou une pénicilline M en I.V (cloxacilline, oxacilline), est le traitement initial recommandé des arthrites à SAMS
- L'association avec un aminoside n'est pas recommandée en l'absence de choc septique ou sepsis avec retentissement général
- En cas d'allergie aux bêta-lactamines, on utilise la daptomycine ou à défaut un glycopeptide (vancomycine ou téicoplanine)

- Relais oral

Il n'existe pas d'essai clinique sur le relais per os dans les arthrites septiques sur articulations natives. L'expérience clinique montre cependant que l'antibiothérapie peut être relayée par voie orale dans la plupart des cas. En cas de bactériémie à SAMS, un relais oral ne peut être envisagé qu'au vu d'une évolution favorable et après avoir éliminé une endocardite.

Le choix de la ou des molécules doit être guidé par le profil de sensibilité de la souche de *S. aureus*. En cas de souche sensible à la clindamycine et à l'érythromycine n'évoquant pas un phénotype de résistance MLSb, la clindamycine en monothérapie apparaît comme un traitement possible en première intention dans les recommandations les plus récentes, même si les données à disposition dans la littérature concernant son efficacité restent très limitées [42–46]. Si le phénotype MLSb n'est pas rendu par le laboratoire, toute souche résistante à l'érythromycine doit être considérée comme potentiellement résistante à la clindamycine. En cas de résistance à la clindamycine ou de phénotype MLSb inductible, une monothérapie par doxycycline, triméthoprime-sulfaméthoxazole (cotrimoxazole) ou oxazolidinone (linézolide, tédizolide) est possible. Ces molécules ont pour avantage une bonne pénétration dans le liquide articulaire et l'os, mais il n'y a pas de données cliniques dans les arthrites septiques [10,47–49]. Ces molécules ont des effets indésirables à surveiller: photosensibilisation sous doxycycline; interactions médicamenteuses (syndrome

sérotoninergique), polyneuropathie (traitement > 3–4 semaines), et myélotoxicité (traitement > 3–4 semaines) plus fréquents avec le linézolide qu'avec le tédizolide [50]; réactions d'hypersensibilité, myélotoxicité et élévation de la créatinine avec le cotrimoxazole, risque augmenté de colite à *C difficile* avec la clindamycine.

Afin d'épargner les fluoroquinolones et la rifampicine, celles-ci ne doivent pas être utilisées ni en première intention, ni en monothérapie (risque de développement de résistance sous traitement) [11]. Les associations fluoroquinolone/clindamycine en l'absence de de *S. aureus* MLSb inductible, ou fluoroquinolone /rifampicine ne sont pas le premier choix pour certains, en raison de leur impact sur le microbiote, même si elles sont le traitement de référence dans les infections sur implants à *S. aureus* [51]. Parmi les fluoroquinolones actives sur le staphylocoque, la lévofloxacine est à privilégier à l'ofloxacine et à la ciprofloxacine compte-tenu de sa meilleure biodisponibilité et les paramètres PK/PD, bien qu'il n'y ait pas d'essai clinique comparant ces différentes molécules [49,52]. La delafloxacine est une nouvelle fluoroquinolone qui semble avoir une meilleure activité sur les bactéries à Gram positif résistantes aux fluoroquinolones, mais en l'absence de données spécifiques sur les arthrites septiques, il n'est actuellement pas possible de la recommander en monothérapie sur le *S. aureus* [53–54].

Compte tenu de l'absence de données il n'est pas possible de privilégier une monothérapie par rapport à une association avec une fluoroquinolone, même si de nombreux experts utilisent la clindamycine orale en monothérapie dans ces circonstances.

Recommandation 4: SAMS relais oral

- Le choix de la molécule pour le relais oral est fonction de l'antibiogramme
- Une monothérapie n'est possible qu'avec certaines molécules
- La clindamycine en monothérapie est un traitement proposé en première intention en cas de sensibilité sans phénotype MLSb inductible (c'est à dire souche sensible à la clindamycine et à l'érythromycine)
- Les associations lévofloxacine/rifampicine ou lévofloxacine/clindamycine sont également possibles en première intention
- En cas de résistance à la clindamycine ou de phénotype MLSb inductible: la doxycycline, un oxazolidinone (linézolide, tédizolide), le cotrimoxazole sont possibles
- La lévofloxacine et la rifampicine sont à utiliser obligatoirement en association
- La durée totale du traitement, en l'absence de complications, est de 6 semaines

2.4.2.2. *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM). – Traitement initial parentéral sur documentation microbiologique

En cas d'infection à SARM, le traitement initial parentéral de choix est la daptomycine, en raison de sa simplicité d'emploi et d'effets indésirables moins fréquents qu'avec la vancomycine. Une revue systématique a comparé cette molécule au traitement standard, et le taux de guérison était non-inférieur [55]. Comme pour le SAMS, il convient de s'assurer que le patient ne développe pas d'effets indésirables, comme mentionnés précédemment (pneumopathie à éosinophiles, élévation des CPK).

La vancomycine reste le traitement de référence pour les infections à SARM dans de nombreux pays. Toutefois, compte-tenu des nouvelles recommandations de dosages, avec une cible AUC₂₄ de 400–600 mg/L × h selon les dernières recommandations améri-

caines [56], de ses effets indésirables plus fréquents et de la nécessité d'un accès veineux central en cas de traitement prolongé, cette molécule est d'utilisation plus complexe. La teicoplanine pourrait être une alternative à la vancomycine, du fait de sa meilleure tolérance et de sa facilité d'utilisation, mais les dosages sériques en ambulatoire ne sont pas toujours remboursés.

D'autres molécules IV peuvent être utilisées comme alternatives, mais uniquement sur avis d'expert: la dalbavancine et les céphalosporines de nouvelle génération (ceftaroline, ceftobiprole) [53–54]. Elles restent pour le moment des molécules de dernière ligne, notamment au vu de leur coût et de leur usage hospitalier [57].

- Relais oral

Le relais oral doit être guidé par le profil de sensibilité du SARM. Une monothérapie doit être privilégiée.

Les mêmes propositions que pour le SAMS s'appliquent.

Recommandation 5: SARM

- La daptomycine en monothérapie est recommandée en première intention pour le traitement initial, ou à défaut la vancomycine ou la teicoplanine
- Sur avis d'expert la dalbavancine, la ceftaroline ou le ceftobiprole sont possibles
- Le relais oral doit être guidé par le profil de sensibilité du SARM. Une monothérapie doit être privilégiée. Les mêmes propositions que pour le SAMS s'appliquent.
- La durée totale du traitement, en l'absence de complications, est de 6 semaines

2.4.2.3. *Staphylococcus à coagulase négative (SCoN)*. Le traitement est semblable aux arthrites septiques à *S. aureus*.

2.4.3. Arthrite septique à *Streptococcus spp*

Les streptocoques sont la deuxième cause d'arthrites septiques chez les adultes, après *S. aureus* [6,23,58]. Les streptocoques bêta-hémolytiques des groupes A (*S. pyogenes*), B (*S. agalactiae*), C et G (*S. dysgalactiae*) sont les plus fréquemment en cause, suivi de *S. pneumoniae* et des autres streptocoques. Contrairement au traitement des endocardites infectieuses, il n'existe pas de recommandations spécifiques selon la CMI de la pénicilline [59–60]. Par ailleurs, aucun essai comparatif sur le traitement des arthrites septiques à streptocoques n'est publié à ce jour.

2.4.3.1. *Streptococcus spp sensibles à la pénicilline*. - Traitement initial parentéral sur documentation microbiologique

La grande majorité des streptocoques est sensible à la pénicilline. L'émergence de souches résistantes est décrite pour le pneumocoque et pour les autres streptocoques alpha-hémolytiques mais est rare voire exceptionnelle pour *S. agalactiae* [61]. Par conséquent, la majorité des arthrites à streptocoque peut être traitée par de l'amoxicilline en première intention [62–64]. En cas d'allergie ne mettant pas en jeu le pronostic vital, une céphalosporine telle que la céfazoline ou le céfotaxime/ceftriaxone est une alternative. En cas d'allergie grave et prouvée aux bêta-lactamines, la daptomycine est la molécule à privilégier, la vancomycine ou la teicoplanine représentant une autre alternative [65].

- Relais oral

Le traitement de choix est l'amoxicilline. En cas d'allergie avérée aux bêta-lactamines, le traitement peut se poursuivre avec de la clindamycine en cas d'absence de phénotype MLSb. Dans le cas contraire, un oxazolidinone (linézolide, tédizolide) est à privilégier aux fluoroquinolones (y compris la lévofloxacine) afin d'épargner

cette classe d'antibiotiques. Si toutefois aucune autre molécule ne peut être administrée par voie orale, la lévofloxacine en monothérapie serait à choisir compte-tenu de sa biodisponibilité, de sa pénétration tissulaire et osseuse, et de sa prise unique facilitant l'observance des patients [49,52].

Recommandation 6: Streptocoques sensibles à la pénicilline

- L'amoxicilline est le traitement parentéral initial de première intention des arthrites streptococciques
- En cas d'allergie vraie, non grave, à l'amoxicilline: céfazoline ou ceftriaxone ou ceftaxime
- En cas d'allergie grave aux bêta-lactamines: daptomycine
- Relais oral: amoxicilline ou en cas d'allergie, clindamycine en l'absence d'un phénotype MLSb inductible (souche sensible à l'érythromycine)
- Si résistance à la clindamycine: oxazolidinone (linézolide, tédizolide)
- La durée totale du traitement, en l'absence de complications, est de 4 semaines

2.4.3.2. *Streptococcus spp résistants à la pénicilline (CMI > 0,250 mg/L)*. **Recommandation 7: Streptocoques résistant (CMI > 0,250 mg/L) à la pénicilline**

- Si sensibilité aux céphalosporines: céfotaxime ou ceftriaxone
- Si résistance aux céphalosporines: daptomycine

La daptomycine est privilégiée par rapport aux glycopeptides en raison de sa simplicité d'utilisation et de ses effets indésirables moindres (cf. plus haut). Le choix pour le relais oral est le même que pour les streptocoques sensibles à la pénicilline (en excluant l'amoxicilline).

2.4.3.3. *Arthrite septique à Enterococcus spp*. Les arthrites septiques natives à *Enterococcus spp*. ne sont pas fréquentes, et les entérocoques sont souvent isolés dans le cadre d'arthrites polymicrobiennes ou d'endocardite associée [58,66]. Il n'existe pas d'essai clinique évaluant le traitement des arthrites septiques à entérocoques et les traitements ne s'appuient que sur des avis d'experts.

2.4.3.4. *Enterococcus spp sensibles à l'ampicilline*. - Traitement initial parentéral sur documentation microbiologique

Dans les cas d'*Enterococcus spp*. sensible à l'ampicilline, le premier choix de traitement par voie intraveineuse est l'amoxicilline à forte posologie

En cas d'allergie avérée aux bêta-lactamines, les glycopeptides (vancomycine ou teicoplanine) sont le premier choix de traitement parentéral, la daptomycine étant le second choix [67]. Les données PK/PD de la daptomycine à forte posologie sur les entérocoques ne sont pas convaincantes et il existe un risque de sélection de mutants résistants sous traitement [68–70].

- Relais oral

Le relais oral de premier choix est l'amoxicilline pour les arthrites à *Enterococcus spp*. sensible à l'ampicilline.

En cas d'allergie ou d'intolérance, les oxazolidinones (linézolide, tédizolide) sont l'alternative de premier choix. En cas de contre-indication à ces molécules, la doxycycline, la lévofloxacine ou la moxifloxacine peuvent être prescrites, en monothérapie ou en

association (manque de données), mais uniquement après avis spécialisé et détermination de la CMI. La poursuite du traitement par voie parentérale pour l'intégralité de la durée du traitement est une alternative.

Recommandation 8: Entérocoques sensibles à l'amoxicilline

- Traitement initial: Amoxicilline IV à forte posologie en monothérapie.
- En cas d'allergie: vancomycine ou teicoplanine
- Relais oral: amoxicilline, ou en cas d'allergie, oxazolidinone (linézolide, tédzolide)
- La durée totale du traitement, en l'absence de complications, est de 4 semaines

2.4.3.5. *Enterococcus spp* résistant à l'ampicilline. - Traitement initial parentéral sur documentation microbiologique

Les glycopeptides (teicoplanine, vancomycine) restent le premier choix, devant la daptomycine dont l'efficacité est douteuse dans les infections à entérocoques (cf. supra). Un oxazolidinone, en début de traitement, est un choix de dernière intention, en raison de son activité bactériostatique.

- Relais oral

En cas d'arthrite septique à *Enterococcus spp.* résistant à l'ampicilline, les possibilités de relais per os sont limitées, et un oxazolidinone (linézolide, tédzolide) reste le traitement de choix. En cas d'impossibilité de prescrire ce traitement, la doxycycline, la lévofloxacine ou la moxifloxacine pourraient être envisagées, mais après avis spécialisé et détermination de la CMI.

Recommandation 9: Entérocoques résistants à l'amoxicilline

- Traitement initial: glycopeptide
- Relais oral: oxazolidinone (linézolide, tédzolide)
- Avis spécialisé obligatoire

2.4.3.6. *Enterococcus spp.* résistant à la vancomycine (ERV). **Recommandation 10: Entérocoques résistants à la vancomycine**

Avis spécialisé obligatoire

2.4.4. Arthrite septique à *Cutibacterium acnes*

Les arthrites septiques à *Cutibacterium acnes* sont le plus fréquemment retrouvées après tout type d'intervention au niveau de l'articulation de l'épaule: arthroscopie, ponction, infiltration [71].

- Traitement initial parentéral sur documentation microbiologique

C. acnes est habituellement très sensible aux pénicillines et aux céphalosporines, raison pour laquelle l'amoxicilline par voie parentérale est le traitement de premier choix.

En cas d'allergie non-grave à la pénicilline, la céfazoline ou la ceftriaxone sont une alternative thérapeutique. Toutefois, en cas d'allergie avérée aux bêta-lactamines, la clindamycine peut être utilisée par voie parentérale.

Les glycopeptides ont une activité contre cette bactérie et peuvent être envisagés dans le traitement des arthrites septiques à *C. acnes* [72-73].

La daptomycine pourrait être administrée, bien que les données sur son efficacité se limitent à des rapports de cas.

- Relais oral

L'amoxicilline est le traitement oral de première intention pour les arthrites septiques à *C. acnes*. En cas d'allergie avérée aux β-lactamines, la clindamycine et la doxycycline sont les molécules de second choix après s'être assuré de la sensibilité de la bactérie à ces antibiotiques. Enfin, le linézolide ou le tédzolide, sont également un choix acceptable en cas d'intolérance aux autres antibiotiques.

Recommandation 11: *Cutibacterium acnes*

- Traitement initial: amoxicilline IV, clindamycine IV si allergie aux bêta-lactamines et si souche sensible
- Relais oral: amoxicilline ou selon antibiogramme clindamycine ou doxycycline en cas d'allergie. Oxazolidinone (linézolide, tédzolide) en cas d'intolérance
- La durée totale du traitement, en l'absence de complications, est de 4 semaines

2.5. Arthrites septiques à bactéries à Gram négatif (GN)

Il n'existe pas d'étude ayant comparé les différentes molécules antibiotiques dans le traitement des arthrites septiques sur articulation native à bactérie à GN.

Ainsi les recommandations sont fondées sur:

- Les données de cohortes publiées
- Les études portant sur les infections ostéo-articulaires autres que les arthrites septiques sur articulation native.
- Les recommandations nationales et internationales sur la prise en charge d'autres infections ostéo-articulaires (infections disco-vertébrales, infections ostéo-articulaires sur matériel) ou d'autres infections invasives
- Le profil PK/PD des différentes molécules
- Des avis d'experts

2.5.1. Arthrites septiques à enterobacterales (tableau 2 et 3)

- Traitement IV initial sur documentation microbiologique

Considérant les données PK/PD des différentes bêta-lactamines et l'expérience clinique, les céphalosporines de 3^{ème} génération (C3G: céfotaxime, ceftriaxone) par voie IV sont le traitement de référence des arthrites septiques dues aux principales entérobacterales [10,49,74].

Les entérobacterales des groupes 3 et 4 possèdent une céphalosporinase chromosomique et sont plus à même de développer une résistance aux C3G, notamment en début de traitement d'une infection à fort inoculum [75-76]. Il est donc recommandé d'utiliser le céfépime devant une entérobactérie du groupe 3, y compris pour les souches rendues sensibles aux C3G (Traitement des BMR, <https://www.infectiologie.com/fr/diaporamas-recommandations.html>).

Pour les entérobacterales rendues « SFP », un avis infectiologique associé à un suivi thérapeutique est requis.

La contre-indication aux céphalosporines est rare, et une allergie non grave aux pénicillines ne contre-indique pas l'utilisation des céphalosporines sous surveillance médicale. En cas de contre-indication avérée (allergie grave aux pénicillines, allergie aux céphalosporines), l'aztreonam peut être utilisé en traitement d'attaque sauf en cas d'allergie à la ceftazidime [49,77] (avis d'expert);

les fluoroquinolones (lévofloxacine, ciprofloxacine) sont une alternative.

L'usage des autres bêta-lactamines (amoxicilline pour *E. coli*, amoxicilline/acide clavulanique, céfuroxime) est moins répandu. Cependant, compte tenu des propriétés PK/PD de ces dernières [49,78–80] il paraît légitime de les proposer en seconde intention en traitement IV à forte dose en cas d'arthrite septique à entérobactérie sensible [22,81–82].

- Relais oral

Les fluoroquinolones sont les molécules de référence pour le relais per os du traitement des infections ostéo-articulaires à entérobactéries sensibles [11,83]. Les trois principales fluoroquinolones utilisables sont l'ofloxacine, la lévofloxacine et la ciprofloxacine, mais il n'existe aucun essai clinique les comparant entre elles. La lévofloxacine a l'avantage d'une activité intrinsèque supérieure à celle de l'ofloxacine sur les entérobactéries. Sa biodisponibilité est supérieure aux autres, sa diffusion est meilleure que celle de l'ofloxacine, et similaire à celle de la ciprofloxacine [49,52]. Enfin, une seule prise par jour est suffisante, favorisant l'observance. Mais en raison d'un spectre plus large (bactéries à Gram positif, mycobactéries, anaérobies) elle a un impact sur le microbiote potentiellement plus important. Il n'existe pas de différence significative en termes de survenue d'évènements indésirables [52]. Compte tenu de la variabilité pharmacocinétique inter-individuelle des fluoroquinolones, leur dosage est recommandé (idéalement évaluation de l'ASC/CMI) dans le cadre des infections ostéo-articulaires, ce d'autant plus qu'il existe des facteurs influençant la pharmacocinétique en général [84–87].

En raison de sa prise unique (favorisant l'observance) et de son profil PK/PD, la lévofloxacine est positionnée en première intention pour le relais oral des arthrites septiques à entérobactéries (avis d'expert).

En cas de résistance ou de contre-indication aux fluoroquinolones, les alternatives possibles sont la poursuite d'un traitement IV (ceftriaxone ou céfotaxime) ou, en cas de sensibilité *in vitro*, l'amoxicilline, l'amoxicilline/acide clavulanique ou le cotrimoxazole [51,88–89] (avis d'experts). L'avis d'un référent antibiotique est indispensable ici car les données rapportant leur utilisation concernent surtout les autres pathologies ostéo-articulaires.

Recommandation 12: Enterobacterales (tableaux 2 et 3)

- Traitement initial: céphalosporine de 3^{ème} génération IV
- En cas d'enterobactériale du groupe III ou IV: céfépime IV
- Relais oral: lévofloxacine si sensible, si résistance avis spécialisé
- La durée totale du traitement, en l'absence de complications, est de 6 semaines

2.5.2. Enterobacterales sécrétrices de BLSE (E-BLSE) ou productrices de carbapénémase

Le traitement de référence des infections à E-BLSE repose sur l'utilisation d'un carbapénème: méropénème ou imipénème [76,90–91]. D'autres molécules sont actives *in vitro* et peuvent être utilisées comme alternatives pour le traitement de relais mais l'absence de données dans la littérature ne permet pas de les positionner préférentiellement. Un recours à un avis spécialisé est donc nécessaire lorsque la souche bactérienne isolée n'est pas sensible aux fluoroquinolones ou qu'il existe une contre-indication à leur utilisation.

En dehors de quelques « case reports », la littérature est encore plus pauvre en ce qui concerne les arthrites à entérobactéries productrices de carbapénémase. Dans le contexte de bactéries multi-résistantes (E-BLSE et/ ou carbapénémase) et en l'absence de possibilité d'utiliser les fluoroquinolones en 1^{ère} ligne (résistance et/ ou contre-indication), il est recommandé de prendre l'avis d'un CRIOAc en lien avec le microbiologiste et l'infectiologue référent du site (Traitement des BMR, <https://www.infectiologie.com/fr/diaporamas-recommandations.html>)

Recommandation 13 Enterobacterales productrices de BLSE ou de carbapénémase

Il est recommandé de prendre un avis infectiologique pour le traitement d'une arthrite septique sur articulation native à enterobactériale résistante (BLSE et/ou carbapénémase).

2.5.2.1. Arthrites septiques à *Pseudomonas aeruginosa*. Les céphalosporines intraveineuses actives vis-à-vis de *Pseudomonas aeruginosa* (céfépime, ceftazidime) en monothérapie sont les antibiotiques de choix dans le traitement initial des arthrites septiques à *P. aeruginosa*. Ces dernières semblent avoir une meilleure diffusion osseuse que la pipéracilline/tazobactam ou les carbapénèmes [50,92]. Enfin, le mécanisme d'efflux actif naturel MexAB-OprM de *P. aeruginosa*, qui peut être surexprimé, entraîne une diminution de sensibilité à l'aztréonam, à la ticarcilline mais aussi à la pipéracilline. En cas d'allergie aux céphalosporines un avis spécialisé est nécessaire [49,77].

L'intérêt de l'utilisation d'une association d'antibiotiques a été mis en avant dans le traitement des infections graves à *P. aeruginosa*, notamment en cas de neutropénie fébrile et de sepsis/choc septique, dans les premiers jours d'antibiothérapie avant l'obtention de l'antibiogramme; le bénéfice est lié à la plus grande probabilité d'avoir au moins un antibiotique efficace sur la souche de *P. aeruginosa* isolée, dans un contexte épidémiologique où les résistances sont croissantes [93–96].

Un effet synergique *in vitro* a pu être observé entre différentes bêta-lactamines et autres molécules anti-pyocyaniques: ceftazidime ou céfépime + amikacine [97]; ceftazidime + lévofloxacine [98], pipéracilline/tazobactam + lévofloxacine [99].

En pratique clinique cependant, le bénéfice de la bithérapie reste théorique et non validé sur des preuves quand l'antibiogramme est disponible.

Relais oral:

Du fait d'un arsenal thérapeutique limité pour le relais oral, et du risque de surexpression des mécanismes de résistance naturelle du *P. aeruginosa*, le relais per os ne doit s'envisager qu'une fois le contrôle de l'infection assuré (synovite contrôlée par des ponctions itératives et/ou après synovectomie chirurgicale) et après un minimum de 14 jours de traitement par bêta-lactamine intraveineux (avis d'expert). Compte-tenu de sa bonne biodisponibilité orale, de sa diffusion osseuse supérieure à 30 % [48] et de l'expérience clinique acquise, la ciprofloxacine représente la molécule de choix pour le relais per os de l'antibiothérapie des arthrites septiques à *P. aeruginosa*, à forte posologie (750 mg × 2/j). L'utilisation de la lévofloxacine peut être envisagée après avis d'expert, notamment en cas d'arthrite septique polymicrobienne nécessitant une activité anti bactérie à Gram positif. En cas de souche résistante à la ciprofloxacine, un traitement intraveineux par bêta-lactamine en monothérapie est indiqué pendant la totalité du traitement.

Compte tenu de la variabilité inter-individuelle pharmacocinétique des fluoroquinolones, leur dosage est recommandé

(idéalement évaluation de l'ASC/CMI) dans le cadre des infections ostéo-articulaires, d'autant plus qu'il existe des facteurs influençant la pharmacocinétique en général (rifampicine, surpoids, insuffisance rénale, âge) [84–87].

Recommandation 14: *Pseudomonas* (tableaux 2 et 3)

- Traitement intra-veineux (IV) initial sur documentation microbiologique.
- Traitement antibiotique initial: ceftazidime ou céfépime si articulation native à *Pseudomonas aeruginosa*.
- Relais oral du traitement antibiotique d'une arthrite septique sur articulation native à *Pseudomonas aeruginosa* seulement une fois le contrôle de l'infection assuré et après un minimum de 14 jours de traitement par bêta-lactamine intraveineuse. La molécule de première intention est la ciprofloxacine.
- Il est recommandé de prendre un avis auprès du CRIOAc, en concertation avec le microbiologiste et l'infectiologue référent en cas de résistance acquise de *P. aeruginosa*

2.5.3. Arthrites septiques à *Neisseria*

2.5.3.1. *N. Gonorrhoeae*. En traitement d'attaque, l'antibiothérapie de référence repose sur l'utilisation d'une C3G par voie intraveineuse, céfotaxime ou ceftriaxone. Après obtention de l'antibiogramme, le relais oral utilise de préférence une fluoroquinolone (lévofloxacine ou ciprofloxacine).

L'amoxicilline et le céfixime par voie orale pour les souches sensibles sont proposés par certains auteurs [100] mais leurs caractéristiques PK/PD n'incitent pas à les utiliser.

La durée de traitement recommandée est identique à celle des infections disséminées: une durée de 7 jours est suffisante pour les atteintes articulaires non compliquées [100–101].

2.5.3.2. *N. Meningitidis*. Comme pour toute infection invasive à méningocoque, le traitement initial repose sur l'utilisation d'une C3G par voie intraveineuse, céfotaxime ou ceftriaxone. Un relais par l'amoxicilline IV peut être effectué après obtention de l'antibiogramme (CMI amoxicilline $\leq 0,125$ mg/l). Il n'existe pas de recommandation concernant le relais oral ou la durée de traitement des arthrites. Une durée de 7 jours peut être proposée en se référant aux recommandations de prise en charge des méningites [102]. En cas d'allergie, la ciprofloxacine peut être utilisée (avis d'expert).

Recommandation 15: *Neisseria* (tableaux 2 et 3)

- Traitement initial: céfotaxime ou ceftriaxone IV
- Durée de traitement: 7 jours

2.5.4. Arthrites septiques à autres bactéries à Gram négatif

2.5.4.1. *Acinetobacter* sp.. Les arthrites septiques à *Acinetobacter* spp. sont exceptionnelles, le plus souvent dans un contexte nosocomial. Un avis spécialisé est systématiquement requis.

Il n'existe pas de données dans la littérature sur l'antibiothérapie de choix dans les arthrites septiques à *Acinetobacter* spp. Le traitement doit être systématiquement adapté au phénotype de résistance en privilégiant les bêta-lactamines à bonne diffusion articulaire comme les céphalosporines de type céfépime si la molécule est rendue sensible, ou un carbapénème (imipénème ou méropénème) si elle est résistante aux céphalosporines.

2.5.4.2. *Campylobacter* spp.. Les arthrites septiques à *Campylobacter* spp. sont rares. Un avis spécialisé est requis systématiquement. Cette bactérie est plus souvent responsable d'arthrites réactionnelles que d'arthrites septiques vraies. Les données sur les arthrites septiques reposent sur des séries et des cas rapportés. Elles surviennent préférentiellement sur articulation pathologique et terrain immunodéprimé. *C.fetus* semble être plus souvent associé aux arthrites septiques et la recherche d'une endocardite ou d'une infection intravasculaire doit être systématique [103–104]. Les souches de *Campylobacter* spp. sont peu sensibles aux C3G et naturellement résistantes à l'association pipéracilline-tazobactam. Du fait de l'émergence de résistances, les fluoroquinolones ne doivent plus être prescrites en traitement probabiliste [105].

La molécule de première intention en cas d'arthrites septiques à *Campylobacter* spp. est l'amoxicilline-acide clavulanique par voie iv en association à la gentamicine en cas de critère de gravité. En cas de contre-indication, l'alternative est l'imipénème [103–104]. Après obtention de l'antibiogramme, le relais oral repose sur une fluoroquinolone. L'alternative est la doxycycline. L'azithromycine, très fréquemment utilisée pour le traitement des infections digestives à *Campylobacter* spp. n'est pas décrite comme traitement des arthrites septiques [104–105].

2.5.4.3. Anaérobies à Gram négatif. Les arthrites septiques dues aux bactéries anaérobies à Gram négatif (*Bacteroides fragilis*, *Prevotella* spp, *Fusobacterium* spp, *Porphyromonas* spp, *Veillonella* spp, *Lep-totrichia* spp...) sont rares. Le traitement de choix est le métronidazole IV puis per os [106]. Cependant, certaines bactéries anaérobies sont résistantes au métronidazole, ces infections sont souvent plurimicrobiennes et la tolérance neurologique du métronidazole limite parfois son utilisation en traitement prolongé. Les alternatives doivent être obligatoirement choisies en fonction de l'antibiogramme: amoxicilline, amoxicilline/acide clavulanique ou clindamycine.

2.5.4.4. *Haemophilus* sp.. Les arthrites septiques à *Haemophilus* sont rares, et leur prise en charge peut être calquée sur celle des arthrites à enterobacterales compte-tenu de leurs similitudes notamment sur le plan microbiologique (avis d'expert) [107].

2.5.4.5. *Aeromonas hydrophila*, *Aeromonas veronii*. Les arthrites septiques à *Aeromonas* spp sont rares. Elles sont décrites dans des « case reports » et dans des contextes de contamination hydrique sur plaie cutanée. Les molécules actives *in vitro* sont la ciprofloxacine, la lévofloxacine, le cotrimoxazole, la ceftriaxone, le céfépime. Les molécules les plus utilisées sont les fluoroquinolones [108].

Recommandation 16: Autres bacilles à Gram négatif

Il est recommandé de prendre un avis infectiologique pour le traitement antibiotique d'une arthrite septique sur articulation native à *Acinetobacter* spp, *Campylobacter* spp, *Haemophilus* spp, *Aeromonas* spp ou à bactérie anaérobie.

2.6. Autres bactéries

2.6.1. *Pasteurella*

Pasteurella (essentiellement *P. multocida*) est le 3^{ème} agent infectieux responsable d'arthrites septiques des petites articulations (le plus souvent à la suite d'une inoculation directe par morsure). Quelques cas ont été rapportés sur articulation native [109]. *P. multocida* est un coccobacille à Gram négatif retrouvé dans la flore oro-

pharyngée des chats, chiens, souris et du bétail. Il faut l'évoquer en cas de contacts avec les animaux, surtout si morsure et/ou griffure. L'atteinte articulaire par diffusion hématogène survient le plus souvent chez des patients immunodéprimés, des sujets âgés et sur terrain d'alcoolisme chronique et d'hépatopathie. *P. multocida* produit un biofilm, nécessitant souvent une antibiothérapie prolongée et un traitement chirurgical.

Recommandation 17: Pasteurella

- Amoxicilline/acide clavulanique en première intention.
- Amoxicilline ou doxycycline [110] sont possibles après réception de l'antibiogramme.
- La durée du traitement est de 6 semaines à l'exception des arthrites des petites articulations pour lesquelles la durée recommandée est de 2 semaines, en l'absence d'ostéolyse et après lavage chirurgical.

2.6.2. Brucella

Les cas de brucellose en France sont devenus rares [111]. Les arthrites (hors spondylodiscites) sont rapportées dans 15 à 30 % des cas, mais cette évaluation est très incertaine [112].

Il n'existe aucun essai clinique comparatif récent concernant le traitement des arthrites à *Brucella*. En 2008, l'OMS recommandait une association de streptomycine (2semaines) + doxycycline (6semaines) [113].

D'après une méta-analyse [114] il semblerait que des rechutes soient plus fréquentes en cas de traitement associant doxycycline + rifampicine 6 semaines plutôt que aminoglycoside (2semaines) + doxycycline (6semaines). Il s'agit cependant d'essais anciens, menés dans les pays d'endémie brucellienne, avec un probable retard au diagnostic et sans évaluation du rôle des ponctions/lavages articulaires. De plus l'évaluation du bénéfice/risque est différente en situation d'endémie où la fréquence des rechutes (et leur nombre absolu) prime sur le risque de la toxicité des aminosides, alors que dans un pays indemne, le risque de rechute est très faible par rapport au risque d'effets secondaires des aminoglycosides.

Le traitement actuellement le plus souvent appliqué dans les pays dits indemnes est la combinaison doxycycline + rifampicine 6 semaines [115–116].

La durée du traitement des arthrites brucéliennes est, en l'absence de complications, de 6 semaines [10].

Recommandation 18: Brucella

- Voie orale: doxycycline + rifampicine, pendant 6 semaines.
- Le cotrimoxazole est une alternative possible en cas de contre-indication de l'un ou l'autre des antibiotiques précédents, de même que la gentamicine (uniquement pendant 2 semaines)

2.6.3. Listeria monocytogenes

Les arthrites septiques sur articulation native à *L. monocytogenes* sont exceptionnelles. Elles sont décrites uniquement dans des cas cliniques [117–119] et dans une série de 43 infections ostéo-articulaires à *L. monocytogenes* [120]. Comme pour les autres infections invasives à *Listeria*, elles surviennent majoritairement chez des patients immunodéprimés [120–121]. Le traitement des arthrites septiques à *L. monocytogenes* repose sur l'amoxicilline et le lavage articulaire. En cas de bactériémie ou de symptômes neurologiques, la réalisation d'une ponction lombaire à la recherche d'une atteinte neuro-méningée doit être systématique. La gentamicine IV 5 jours doit être associée en traitement d'attaque. En cas d'allergie ou de contre-indication à l'amoxicilline, l'alternative

thérapeutique est le cotrimoxazole [120–121]. Par analogie avec la forme neuroméningée et/ ou bactériémique, le traitement intra-veineux (amoxicilline) devra être poursuivi au moins 15 jours. Il n'existe pas assez de données dans la littérature pour préconiser l'utilisation du linézolide dans les infections à *Listeria*. Il n'y a pas de donnée disponible pour préconiser une durée de traitement différente des autres arthrites infectieuses, soit 4 semaines de traitement.

Recommandation 19: Listeria

- Traitement initial: Amoxicilline 2 semaines IV + gentamicine IV pendant 5 jours
- Puis relais PO: amoxicilline
- Alternative à l'amoxicilline: cotrimoxazole
- Durée totale du traitement: 4 semaines

2.6.4. Ureaplasma et Mycoplasma

Ureaplasma et *Mycoplasma genitalium* sont le plus souvent associés aux arthrites réactionnelles [122] et les arthrites septiques à *Ureaplasma* sont rares. *U. urealyticum* et *U. parvum* sont responsables d'arthrites septiques vraies qui surviennent quasi-exclusivement chez les patients immunodéprimés (hypogammaglobulinémie) [123–125].

De la même manière, les arthrites septiques à *Mycoplasma (hominis, pneumoniae)* sont rares [126]. Elles surviennent principalement sur terrain immunodéprimé et sur matériel prothétique. La coinfection *Mycoplasma-Ureaplasma* est décrite.

Devant une arthrite septique non documentée, *Ureaplasma* et/ ou *Mycoplasma* doivent être évoqués en cas d'immunodépression et recherchés par PCR et culture spécifique sur liquide articulaire et prélèvement urogénital. Il n'existe pas d'étude portant sur la prise en charge thérapeutique. Les molécules de choix pour traiter une infection complexe à *Ureaplasma* et/ou *Mycoplasma* sont la doxycycline et la lévofloxacine [126–128]. Compte tenu de l'association de la bactérie aux cellules (collée à la paroi cellulaire), du terrain sur lequel survient ce type d'infection et des données de la littérature, la durée de traitement le plus souvent proposée est de 12 semaines.

Recommandation 20: Ureaplasma et Mycoplasma

- Traitement initial: doxycycline
- En cas d'évolution défavorable la bithérapie
- doxycycline + lévofloxacine est proposée.
- La durée de traitement est de 12 semaines.

2.6.5. Mycobactéries

Le traitement de la tuberculose ostéo-articulaire sans matériel ne diffère pas du traitement standard, à savoir une quadrithérapie pendant 2 mois puis 4 mois de bithérapie en cas de souche sensible. Le traitement chirurgical ne semble pas apporter de bénéfice [129]. En cas de tuberculose résistante, le choix du traitement devra être validé par un référent infectiologue ou le Centre National de Référence pour les mycobactéries.

Les arthrites septiques à mycobactéries atypiques (MNT) sont rares et les données disponibles reposent sur de courtes séries [130]. Le mode de contamination le plus commun est un traumatisme ou une inoculation directe, avec entre 10 jours et 4 mois d'intervalle libre avant l'apparition des premiers symptômes. Bien que l'immunodépression innée ou acquise puisse être considérée comme un facteur de risque, les patients sont majoritairement immunocompétents [130–131]. Le diagnostic est fait en moyenne 9 mois après le début des symptômes (1–60mois) [129,132–133].

Dans 53% des cas le diagnostic initial est erroné, conduisant à une prise en charge inappropriée par une antibiothérapie inadaptée ou une infiltration de corticoïdes (pour 23% des patients). Cette infiltration peut être responsable d'une exacerbation de l'infection [129].

Le choix du traitement optimal est difficile, en partie à cause de la mauvaise corrélation entre la sensibilité *in vitro* et la réponse clinique pour de nombreuses MNT. Du fait de la prévalence faible, il n'existe pas de recommandations fondées sur des essais cliniques randomisés contrôlés permettant de proposer une prise en charge uniformisée [130,134–136]. L'ATS/IDSA fournit des indications qui reposent seulement sur quelques cas rapportés [137]. Il faut un traitement associant au minimum 3 molécules actives, dont un macrolide si possible. Les autres molécules pouvant être utilisées sont l'amikacine, l'éthambutol, les rifamycines, parfois l'isoniazide, les β -lactamines, la doxycycline, la clofazimine, les fluoroquinolones. Quelques études randomisées, mais réalisées chez des patients infectés par le VIH avec une atteinte disséminée à MNT, comparent l'azithromycine à la clarithromycine. Il n'y a pas d'études les comparant dans les autres atteintes. Bien que la clarithromycine soit préférentiellement utilisée, les recommandations s'orientent actuellement vers l'azithromycine en première ligne (moindre coût, moins d'interactions médicamenteuses, prise unique journalière et meilleure tolérance) [138–139].

La durée de traitement adaptée à l'espèce identifiée est de 6 à 9 mois. Il n'existe pas de bénéfice à poursuivre le traitement au-delà de 12 mois [130,135]. La guérison est obtenue, le plus souvent, par une prise en charge médico chirurgicale. Il existe quelques cas décrits de traitement médical ou chirurgical exclusif, cependant plus souvent associés à une rechute [129,139–140].

Recommandation 21: Mycobactéries

Les thérapeutiques recommandées figurent dans le tableau 4

2.6.6. *Coxiella*

L'arthrite à *Coxiella burnetii* est rare. La littérature rapporte une quarantaine de cas d'infections ostéo-articulaires [141].

Les manifestations ostéo-articulaires étaient liées à une infection endovasculaire dans 28,6 % et à une endocardite dans trois cas (8,6 %). Parmi les 35 cas de fièvre Q ostéo-articulaire, ont été décrits 14 ostéomyélites vertébrales, 10 ostéomyélites autres, 7 infections de prothèses articulaires, 3 ténosynovites et une arthrite.

Recommandation 22 *Coxiella*

- Traitement initial: doxycycline pendant 18 mois
- L'adjonction d'hydroxychloroquine n'a jamais fait la preuve de son efficacité
- Peu de données cliniques disponibles en alternative: cotrimoxazole, ou doxycycline-fluoroquinolone ou rifampicine-fluoroquinolone.

2.6.7. *Erysipelothrix*

Les populations à risques sont les professions en contact avec les animaux. L'infection survient après blessures par effraction cutanée. La bactériémie est rare, mais elle peut provoquer une arthrite septique ou une endocardite infectieuse. Il y a très peu de cas rapportés dans la littérature [142–143].

Les terrains à risqué sont le sujet âgé, diabète, polyarthrite rhumatoïde, immunodépression, insuffisance rénale chronique, obésité, drainage post-opératoire prolongé.

Le nombre de cas d'arthrite est possiblement sous-estimé du fait de la croissance lente et difficile du germe sur milieu de culture.

Recommandation 23: *Erysipelotrix*

- Traitement initial: Amoxicilline
- Alternative et/ou relai PO: lévofloxacine ou clindamycine.
- Durée du traitement: 4 semaines

2.6.8. *Francisella tularensis*

Aucun cas d'arthrite septique à *Francisella tularensis* sur articulation native n'a été décrit dans la littérature. Il y a moins de 10 cas rapportés d'arthrites [144] et ils sont exclusivement sur prothèse [144–145]. Il est fortement recommandé de prendre un contact auprès de son CRIOAC de référence en cas d'arthrite septique à *Francisella tularensis*.

Recommandation 24: *Francisella*

- Traitement initial: ciprofloxacine per os
- Alternative: doxycycline
- Durée: 4 semaines.
- Un avis spécialisé (CRIOAC) est indispensable

2.7. Situations particulières

2.7.1. Arthrites de la main et du poignet

La main et le poignet sont caractérisés par une vascularisation riche (permettant une cicatrisation rapide des tissus lésés), et par des os et articulations de petite taille, facilement accessibles aux gestes chirurgicaux [146]. Ces caractéristiques expliquent probablement le fait que le traitement des infections des articulations de la main et du poignet soit relativement facile.

Les infections des articulations des mains et poignet surviennent le plus souvent après inoculation directe. Les infections hémotogènes sont plus rares, survenant plus souvent chez les sujets immunodéprimés et affectant plus fréquemment le poignet.

2.7.1.1. Microbiologie. Les bactéries responsables des arthrites de la main et du poignet dépendent des circonstances de survenue de l'infection [146–147]. Les bactéries les plus fréquemment rencontrées sont *S. aureus*, les streptocoques bêta-hémolytiques et *Pasteurella* spp. Les arthrites survenant à la suite d'une morsure humaine sont plus fréquemment dues à *S. aureus*, aux streptocoques oraux, au streptocoque B, et occasionnellement à *Eikenella corrodens*, tandis que les pasteurelles (*Pasteurella* spp.) sont impliquées dans les morsures de chats et de chiens. Les infections survenant à la suite d'une blessure avec contamination tellurique sont fréquemment polymicrobiennes, avec le plus souvent *S. aureus*, des bacilles à Gram négatif (enterobacterales et non fermentants), des anaérobies.

2.7.1.2. Traitement. Un geste chirurgical est urgent et doit être systématique, afin d'établir un bilan lésionnel, d'effectuer des prélèvements microbiologiques, et de diminuer l'inoculum bactérien en lavant l'articulation.

En cas de morsure par animal, il faut impérativement évaluer le risque rabique.

La voie d'administration de l'antibiothérapie empirique est intraveineuse.

L'antibiothérapie empirique post-opératoire est l'association d'amoxicilline et d'acide clavulanique [148]. En cas d'allergie: un traitement par cotrimoxazole, lévofloxacine ou doxycycline est possible.

En cas d'atteinte grave avec extension vers les parties molles et/ou risque fonctionnel, une antibiothérapie empirique par pipéracilline/tazobactam +/- aminoside est recommandée.

Un traitement oral d'emblée a été rapporté dans quelques études [148–149] avec de bons résultats. Il est possible dans les cas les moins graves, qui ont été traités précocement par chirurgie.

L'antibiothérapie est secondairement adaptée aux résultats microbiologiques.

Plusieurs études rétrospectives [147,150] et une étude prospective randomisée [148] ont montré qu'un traitement de 2 semaines était suffisant dans les arthrites de la main opérées, en l'absence d'ostéolyse.

Dans les cas les plus graves, notamment lorsqu'il y a une ostéolyse significative, le traitement antibiotique est poursuivi pendant 4 semaines minimum.

Recommandations 25: Arthrites de la main et du poignet

- Il est recommandé de faire un lavage articulaire chirurgical en urgence avec prélèvements microbiologiques.
- La voie d'administration de l'antibiothérapie probabiliste est intraveineuse. Un traitement oral d'emblée est possible dans les cas les moins graves, si la chirurgie a été précoce.
- L'antibiothérapie probabiliste post-opératoire est l'association amoxicilline/ acide clavulanique. En cas d'allergie: cotrimoxazole, ou lévofloxacine ou doxycycline.
- En cas d'atteinte grave avec extension vers les parties molles et/ou risque fonctionnel: pipéracilline/tazobactam +/- amikacine.
- La durée d'antibiothérapie est de deux semaines, si lavage chirurgical, sauf en cas d'ostéolyse (traitement antibiotique de 4 semaines).

2.7.1.3. Arthrites du pelvis.

2.7.1.3.1. *Arthrite de la symphyse.* Il s'agit de la plus fréquente des arthrites du pelvis. Elle peut être secondaire à des bactériémies, à des traumatismes, à une chirurgie (obstétricale, chirurgie de l'incontinence), ou une radiothérapie. Elle peut être primitive chez le sportif (football) ou le toxicomane intra-veineux [151–152].

2.7.1.3.2. *Sacro-iliite.* Elle est secondaire à une bactériémie ou survient dans le contexte d'une infection locale (escarre), d'une chirurgie pelvienne, d'une radiothérapie ou dans le post-partum [153].

2.7.1.3.3. *Microbiologie.* Les bactéries les plus fréquentes sont *S. aureus* dans 30% des cas, des bacilles à Gram négatif, enterobacterales et non fermentants dans 25% des cas, et de rares anaérobies.

2.7.1.3.4. *Traitement.* Un débridement chirurgical doit être discuté, notamment pour les arthrites qui concernent la symphyse. L'antibiothérapie empirique doit être active vis-à-vis du *S. aureus* et des BGN et associe ceftriaxone ou céfotaxime et clindamycine pour les arthrites primitives, céfépime ou pipéracilline/tazobactam et clindamycine ou oxazolidinone (linézolide, tédzolide) pour les arthrites secondaires.

La durée de traitement doit prendre en compte l'évolution et est le plus souvent de 4 semaines après le dernier débridement en cas d'évolution favorable.

Recommandation 26: Arthrites pelviennes

- Traitement initial: ceftriaxone/céfotaxime + clindamycine
- Arthrites du bassin secondaires à une pathologie locale (escarre, chirurgie) ou survenant après radiothérapie: pipéracilline/tazobactam + clindamycine ou oxazolidinone (linézolide, tédzolide)
- Un débridement chirurgical doit être discuté
- La durée doit être discutée en fonction de l'évolution et d'une éventuelle chirurgie

2.7.1.4. *Arthrite dans le cadre d'une endocardite.* Les localisations ostéoarticulaires sont une complication embolique septique de l'endocardite infectieuse (EI) dans moins de 10 % des cas [154]. La proportion d'EI au sein d'une cohorte d'arthrite a été estimée à 15 % [155]. Le pronostic des arthrites associées aux endocardites est moins favorable [156].

Une antibiothérapie d'une durée de 6 semaines est le plus souvent réalisée.

Recommandation 27: Arthrite et endocardite

- Une endocardite doit être recherchée devant toute arthrite à bactérie à Gram positif
- Lorsqu'une arthrite septique survient dans le cadre d'une endocardite, le traitement antibiotique doit reposer sur les recommandations thérapeutiques de l'endocardite.
- Quelque soit la durée du traitement d'une endocardite associée, la durée du traitement de l'arthrite n'est pas modifiée (*S. aureus* 6 semaines, autres pyogènes 4 à 6 semaines).

2.8. Les particularités pédiatriques

Chez l'enfant, la fréquence respective des diagnostics différentiels de l'arthrite aiguë est différente de celle de l'adulte. Les arthrites septiques sont une cause fréquente d'arthrite aiguë et peuvent représenter jusqu'à 60 % des arthrites aiguës nécessitant une ponction articulaire chez les enfants de moins de 4 ans [157].

Les arthrites septiques sont des infections communautaires touchant très majoritairement l'enfant sain sans pathologie sous-jacente [158–159]. Elles font le plus souvent suite à une bactériémie et rarement à une inoculation directe. Leur incidence est évaluée entre 4 et 10 cas pour 100 000 enfants dans les pays développés avec le plus fort taux d'hospitalisation chez les enfants avant l'âge de 4 ans [160].

Sans bactériémie, l'EI n'est pas recherchée chez l'enfant.

2.8.1. Bactéries responsables des arthrites septiques.

Les bactéries responsables des arthrites septiques diffèrent en fonction de l'âge de l'enfant [157,161]. *S. aureus* est responsable d'arthrites septiques à tout âge et reste la bactérie majoritaire des arthrites septiques de l'enfant âgé de plus de 5 ans. *Kingella kingae* est la bactérie majoritaire des arthrites septiques de l'enfant entre l'âge de 6 mois à 4 ans [162–163]. Le streptocoque de groupe B et *E. coli* sont retrouvés dans les arthrites septiques des nourrissons âgés de moins de 3 mois [164]. Les autres bactéries sont plus rares: la vaccination des nourrissons a entraîné en France la dis-

parition des arthrites septiques à *Haemophilus influenzae* capsulé de type b et la diminution importante des arthrites septiques à pneumocoque [165–166]. Le streptocoque du groupe A est responsable d'arthrites septiques chez des enfants de tout âge et est parfois associé à des signes de gravité tels que la présence d'un syndrome de choc toxique [167–168]. Les *Salmonella* spp. sont responsables d'arthrites septiques chez le patient drépanocytaire. Enfin, les arthrites septiques à méningocoque sont exceptionnelles.

2.8.2. Antibiothérapie des infections ostéo-articulaires (IOA) de l'enfant: Les recommandations du GPIP, de l'ESPID et de l'IDSA

Le traitement antibiotique probabiliste doit être initié immédiatement après la ponction articulaire à visée diagnostique. Les propositions du GPIP recommandent, chez l'enfant âgé de plus de 3 mois sans pathologie sous-jacente, un traitement intraveineux probabiliste avec une monothérapie (céphalosporine de 1ère ou de seconde génération ou amoxicilline/acide clavulanique) ciblant *S. aureus* sensible à la méticilline (SAMS), à tout âge et *Kingella kingae*, entre l'âge de 6 mois à 4 ans. L'oxacilline ou la cloxacilline, ciblant le SAMS, peuvent être utilisées pour le traitement intraveineux probabiliste des IOA de l'enfant seulement après 4 ans car son efficacité sur *K. kingae* est faible [170–171]. Chez les enfants présentant une arthrite septique associée à un sepsis grave avec un risque vital et parfois un rash scarlatiniforme, évocateur de choc toxique, l'antibiothérapie probabiliste combine un antibiotique efficace à la fois sur *S. aureus* et sur le streptocoque du groupe A et un antibiotique à action anti-toxinique (clindamycine, linézolide) [170–171] (Tableau 5). L'ajout de l'anti-toxinique pourrait réduire l'expression du gène et la synthèse des toxines impliquées dans la gravité de ces infections [172]. Compte-tenu de la rareté de ces circonstances, l'intérêt clinique de l'adjonction d'un antibiotique anti-toxinique n'est cependant pas formellement démontré.

En cas d'évolution favorable de l'arthrite septique (normalisation de la température et diminution nette des douleurs), le relais oral de l'antibiothérapie peut être effectué dès le 4ème jour de traitement. L'antibiothérapie orale est adaptée à la bactérie identifiée et à son antibiogramme, en tenant compte, pour une bonne observance du traitement, de la galénique qui doit être adaptée à l'âge de l'enfant (pas de gélule ni de comprimé avant l'âge de 6 ans). Les bêta-lactamines orales (amoxicilline/acide clavulanique, C1G telles que cefadroxil ou cefalexine) peuvent être utilisées en première intention dans les IOA de l'enfant, en relais de l'antibiothérapie intraveineuse [169]. Les céphalosporines de 1ère génération par voie orale à forte posologie et la clindamycine ont fait la preuve de leur efficacité dans des essais cliniques [173]. L'amoxicilline/acide clavulanique du fait de ses propriétés PK/PD satisfaisantes sur le SAMS [174] a été recommandé par le GPIP depuis 2008 pour l'antibiothérapie orale de relais des IOA non documentées ou à SAMS [175–177]. La forme suspension buvable et son goût bien accepté en font l'antibiothérapie orale de relais des arthrites septiques à SAMS ou non documentées du jeune enfant. Pour le relais oral d'une arthrite septique à SAMS (sans phénotype MLSb inductible) chez un enfant de plus de 6 ans, la clindamycine peut être utilisée sous réserve qu'il soit capable de prendre des gélules (Tableau 6).

Les posologies et modes d'administration des antibiotiques utilisés pour le traitement des IOA de l'enfant par voie intraveineuse et par voie orale sont résumées dans les tableaux 7 et 8 [171,178].

Dans les arthrites septiques des enfants âgés de plus de 3 mois d'évolution favorable, la durée totale de l'antibiothérapie (IV et PO) est de 2 semaines [170–171,179]. Les recommandations de la Société Européenne d'Infectiologie Pédiatrique (ESPID) publiées en 2017 et les recommandations de la Société d'Infectiologie Pédiatrique et de l'IDSA sur la prise en charge de l'ostéomyélite aiguë de l'enfant de 2021 vont également dans le sens d'une simplification et d'un raccourcissement de l'antibiothérapie des IOA de l'enfant [159,180].

Recommandation 28 Arthrites de l'enfant (tableaux 5, 6, 7, 8)

- Traitement probabiliste intraveineux par monothérapie, dès la ponction réalisée
- Céphalosporine de 1° ou 2° génération ou amoxicilline/acide clavulanique IV à partir de l'âge de 3 mois (oxacilline ou cloxacilline possible à partir de 4 ans)
- Si sepsis grave et/ou choc toxique: ajouter clindamycine ou linézolide
- Relais oral au 4° jour si évolution favorable
- Si aucun agent pathogène n'est retrouvé, l'antibiothérapie orale de relais est l'amoxicilline-acide clavulanique ou la cefalexine
- Si SAMS identifié, l'antibiothérapie orale de relais est l'amoxicilline-acide clavulanique, la cefalexine ou le cotrimoxazole chez l'enfant de moins de 6 ans et, chez l'enfant de plus de 6 ans, la clindamycine (gélule) si SAMS sensible à l'érythromycine ou la cefalexine.
- La durée totale du traitement est de 2 semaines

2.9. Surveillance du traitement par la clindamycine

La clindamycine est l'antibiotique ayant le risque le plus élevé d'induction de diarrhées à *Clostridioïdes difficile*. Le risque est environ le double de celui engendré par les fluoroquinolones. Il est cependant intrinsèquement modéré, estimé à environ 1 épisode pour 1000 prescriptions [181].

Recommandation 29: Précautions en cas de traitement par clindamycine

- Les malades traités par clindamycine doivent être prévenus du risque de survenue de diarrhée
- Une diarrhée nécessite impérativement une prise en charge diagnostique et thérapeutique spécifique.

Recommandation 30: clindamycine pédiatrique

Il est recommandé de mettre à disposition en France la forme sirop pédiatrique de la clindamycine

Ethical statement

None – No application.

Authors' contributions

All authors contributed equally to the bibliographic search and initial writing. J.P. Stahl, R. Gauzit, P. Pavese and Ph. Lesprit carried out the synthesis and final writing. E. Canoui reviewed and developed some tables.

Funding

This update was totally funded by SPILF (Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française).

Disclosure of interest

Disclosures are available upon request at c.cheneau@infectiologie.com. No author had a conflict of interest in the field of bone and joint infections.

Acknowledgement

Dr Virginie Baltes for her help on mycobacterial infections.

References

- Couderc M, Bart G, Coiffier G, Godot S, Seror R, Jean-Marc Ziza JM, et al. 2020 French recommendations on the management of septic arthritis in an adult native joint. *Joint Bone Spine* 2020;87:538–47.
- Grammatico-Guillon L, Baron S, Gettner S, Lecuyer AI, Gaborit C, Rosset P, et al. Bone and joint infections in hospitalized patients in France, 2008: clinical and economic outcomes. *J Hosp Infect* 2012;82:40–8.
- Mathews CJ, Weston VC, Jones A, Field M, Coakley G. Bacterial septic arthritis in adults. *Lancet* 2010;375:846–55.
- Horowitz DL, Katzap E, Horowitz S, Barilla-LaBarca ML. Am Fam Physician. Approach to septic arthritis 2011;84:653–60.
- Gunnlaugsdóttir SL, Erlendsdóttir H, Helgason KO, Geirsson ÁJ, Thors V, Guðmundsson S, et al. Native joint infections in Iceland 2003–2017: an increase in postarthroscopic infections. *Ann Rheum Dis* 2022;81:132–9.
- Ross JJ, Ard KL, Carlile N. Septic Arthritis and the Opioid Epidemic: 1465 Cases of Culture-Positive Native Joint Septic Arthritis From 1990–2018. *Open Forum Infect Dis* 2020;7:ofaa089.
- Kennedy N, Chambers ST, Nolan I, Gallagher K, Werno A, Browne M, et al. Native Joint Septic Arthritis: Epidemiology, Clinical Features, and Microbiological Causes in a New Zealand Population. *J Rheumatol* 2015;42:2392–7.
- Hassan AS, Rao A, Manadan AM, Block JA, Ja. Peripheral Bacterial Septic Arthritis: Review of Diagnosis and Management. *J Clin Rheumatol* 2017;23:435–42.
- McBride S, Mowbray J, Caughey W, Wong E, Luey C, Siddiqui A, et al. Management, and Outcomes of Large and Small Native Joint Septic Arthritis in Adults. *Clin Infect Dis* 2020;70:271–9.
- Stengel D, Bauwens K, Sehoul J, Ekernkamp A, Porzolt F. Systematic review and meta-analysis of antibiotic therapy for bone and joint infections. *Lancet Infect Dis* 2001;1:175–88.
- Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;279:1537–41.
- Li HK, Rombach I, Zambellas R, Walker AS, McNally MA, Atkins BL, et al. Oral versus Intravenous Antibiotics for Bone and Joint Infection. *N Engl J Med* 2019;380:425–36.
- Coehlo A, Robineau O, Titecat M, Blondiaux N, Dezeque H, Patoz P, et al. Fully oral targeted antibiotic therapy for Gram-positive cocci-related periprosthetic joint infections: a real-life before and after study. *J Antimicrob Chemother* 2021 Oct 11;76(11):3033–6.
- Gauzit R, Castan B, Bonnet E, Bru JP, Cohen R, Diamantis S, et al. Anti-infectious treatment duration: the SPILF and GPIP French guidelines and recommendations. *Infect Dis Now* 2021;51:114–39.
- Lauper N, Davat M, Gjika E, Müller C, Belaieff W, Pittet D, et al. Native septic arthritis is not an immediate surgical emergency. *J Infect* 2018;77:47–53.
- Ferrand J, El Samad Y, Brunschweiler B, Grados F, Dehamchia-Rehailia N, Séjourne A, et al. Morbimortality in adult patients with septic arthritis: a three-year hospital-based study. *BMC Infect Dis* 2016;16:239. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1540-0>.
- Bremell T, Abdelnour A, Tarkowski A. Histopathological and serological progression of experimental *Staphylococcus aureus* arthritis. *Infect Immun* 1992;60:2976–85.
- Spitznagel J, Goodrum K, Warejcka D. Rat arthritis due to whole group B streptococci. Clinical and histopathologic features compared with groups A and D. *Am J Pathol* 1983;112:37–47.
- Crisologo PA, La Fontaine Wukich J, Wukich DK, Kim PJ, Oz OK, Lavery LA. The Effect of Withholding Antibiotics Prior to Bone Biopsy in Patients With Suspected Osteomyelitis: A Meta-analysis of the Literature. *Wounds* 2019;31:205–12.
- Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR, et al. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med* 2007;357:654–63.
- Arieli MM, Fowler ML, Lieber SB, Shmerling RH, Paz Z. The profile of the causative organisms which lead to septic arthritis of native joints over the last two decades in a single tertiary medical center in the east coast of the United States. *Int J Clin Pract* 2021;75:e15003.
- Clerc O, Prod'homme G, Greub G, Zanetti G, Senn L. Adult native septic arthritis: a review of 10 years of experience and lessons for empirical antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:1168–73.
- Dubost JJ, Couderc M, Tatar Z, Tournadre A, Lopez J, Mathieu S, et al. Three-decade trends in the distribution of organisms causing septic arthritis in native joints: single-center study of 374 cases. *Joint Bone Spine* 2014;81:438–40.
- Heilmann C, Ziebuhr W, Becker K. Are coagulase-negative staphylococci virulent? *Clin Microbiol Infect* 2019;25:1071–80.
- Wang C, Lee YH, Siebold R. Recommendations for the management of septic arthritis after ACL reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2014;22:2136–44.
- Babu E, Oropello J. *Staphylococcus lugdunensis*: the coagulase-negative staphylococcus you don't want to ignore. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011;9:901–7.
- Douiri N, Hansmann Y, Lefebvre N, Riegel P, Martin M, Baldeyrou M, et al. *Staphylococcus lugdunensis*: a virulent pathogen causing bone and joint infections. *Clin Microbiol Infect* 2016;22:747–8.
- <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-EARS-Net-2020.pdf>.
- <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2022-2020-data>.
- Sweet MC, Sheena GJ, Liu S, Fisk FE, Lynch JR, Muh SJ. Clinical Characteristics and Long-term Outcomes After Septic Arthritis of the Native Glenohumeral Joint: A 20-Year Retrospective Review. *Orthopedics* 2019;42. e118 e23.
- Vassallo C, Borg AA, Farrugia D, Mercieca C. The Epidemiology and Outcomes of Septic Arthritis in the Maltese Islands: A Hospital-Based Retrospective Cohort Study. *Mediterr J Rheumatol* 2020;31:195–205.
- Maneiro JR, Souto A, Cervantes EC, Mera A, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Predictors of treatment failure and mortality in native septic arthritis. *Clin Rheumatol* 2015;34:1961–7.
- Hunter JG, Gross JM, Dahl JD, Amsdell SL, Gorczyca JT. Risk factors for failure of a single surgical debridement in adults with acute septic arthritis. *J Bone Joint Surg Am* 2015;97:558–64.
- McBride S, Mowbray J, Caughey W, Wong E, Luey C, Siddiqui A, et al. Epidemiology, Management, and Outcomes of Large and Small Native Joint Septic Arthritis in Adults. *Clin Infect Dis* 2020;70:271–9.
- Loubet P, Burdet C, Vindrios W, Grall N, Wolff M, Yazdanpanah Y, et al. Cefazolin versus anti-staphylococcal penicillins for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteraemia: a narrative review. *Clin Microbiol Infect* 2018;24:125–32.
- Paul M, Zemer-Wassercug N, Talker O, Lishtzinsky Y, Lev B, Samra Z, et al. Are all beta-lactams similarly effective in the treatment of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* bacteraemia? *Clin Microbiol Infect* 2011;17:1581–6.
- Shrestha NK, Mason P, Gordon SM, Neuner E, Nutter B, O'Rourke C, et al. Adverse events, healthcare interventions and healthcare utilization during home infusion therapy with daptomycin and vancomycin: a propensity score-matched cohort study. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:1407–15.
- Bhavani SM, Rubino CM, Ambrose PG, Drusano GL. Daptomycin exposure and the probability of elevations in the creatine phosphokinase level: data from a randomized trial of patients with bacteremia and endocarditis. *Clin Infect Dis* 2010;50:1568–74.
- Dare RK, Tewell C, Harris B, Wright PW, Van Driest SL, Farber-Eger E, et al. Effect of Statin Coadministration on the Risk of Daptomycin-Associated Myopathy. *Clin Infect Dis* 2018;67:1356–63.
- Kim PW, Sorbello AF, Wassel RT, Pham TM, Tønning JM, Nambiar S. Eosinophilic pneumonia in patients treated with daptomycin: review of the literature and US FDA adverse event reporting system reports. *Drug Saf* 2012;2012(35):447–57.
- Soldevila-Boixader L, Villanueva B, Ulldemolins M, Benavent E, Padullas E, Ribera A. Risk Factors of Daptomycin-Induced Eosinophilic Pneumonia in a Population with Osteoarticular Infection. *Antibiotics* 2021;10:446. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10040446>.
- Courjon J, Demonchy E, Cua E, Bernard E, Roger PM. Efficacy and safety of clindamycin-based treatment for bone and joint infections: a cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017;36:2513–8.
- Kouijzer IJE, van Leerdam EJ, Gompelman M, Tuinte RAM, Aarntzen E, Berrevoets MAH, et al. Intravenous to Oral Switch in Complicated *Staphylococcus aureus* Bacteremia Without Endovascular Infection: A Retrospective Single-Center Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2021;73:895–8.
- Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011;52:e18–55.

- [45] Desoutter S, Cottier J-P, Ghout I, Issartel B, Dinh A, Martin A, et al. Susceptibility Pattern of Microorganisms Isolated by Percutaneous Needle Biopsy in Nonbacteremic Pyogenic Vertebral Osteomyelitis. *Antimicrob Ag Chemother* 2015;59:7700–6.
- [46] Ravn C, Neyt J, Benito N, Abreu MA, Achermann Y, Bozhkova S, et al. Guideline for management of septic arthritis in native joints (SANJO). *J Bone Joint Infect* 2023;8:29–37.
- [47] Falagas ME, Siempos II, Papagelopoulos PJ, Vardakas KZ. Linezolid for the treatment of adults with bone and joint infections. *Int J Antimicrob Agents* 2007;29(3):233–9.
- [48] Landersdorfer CB, Bulitta JB, Kinzig M, Holzgrabe U, Sorgel F. Penetration of antibacterials into bone: pharmacokinetic, pharmacodynamic and bioanalytical considerations. *Clin Pharmacokinet* 2009;48:89–124.
- [49] Thabit AK, Fatani DF, Bamakhrama MS, Barnawi OA, Basudan LO, Alhejaili SF. Antibiotic penetration into bone and joints: An updated review. *Int J Infect Dis* 2019;81:128–36.
- [50] Douros A, Grabowski K, Stahlmann R. Drug–drug interactions and safety of linezolid, tedizolid, and other oxazolidinones. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015;11:1849–59.
- [51] Osmon DR, Barbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Executive summary: diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2013;56:1–10.
- [52] Chidiac C. Update on a proper use of systemic fluoroquinolones in adult patients (ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin). *Med Mal Infect* 2015;45:348–73.
- [53] Bassetti M, Labate L, Melchio M, Robba C, Battagliani D, Ball L, et al. Current pharmacotherapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) pneumonia. *Expert Opin Pharmacother* 2022;23:361–75.
- [54] Bloem A, Bax HI, Yusuf E, Verkaik NJ. New-Generation Antibiotics for Treatment of Gram-Positive Infections: A Review with Focus on Endocarditis and Osteomyelitis. *J Clin Med* 2021;2021(10):1743. <https://doi.org/10.3390/jcm10081743>. PMID: 33920526. PMCID: PMC8074169.
- [55] Telles JP, Cieslinski J, Tuon FF. Daptomycin to bone and joint infections and prosthesis joint infections: a systematic review. *Braz J Infect Dis* 2019;23(3):191–6.
- [56] Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. Therapeutic Monitoring of Vancomycin for Serious Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Infections: A Revised Consensus Guideline and Review by the American Society of Health-system Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis* 2020;71:1361–4.
- [57] Pham TT, Mabrut E, Cocharon P, Chardon P, Serrier H, Valour F, et al. Cost of off-label antibiotic therapy for bone and joint infections: a 6-year prospective monocentric observational cohort study in a referral centre for management of complex osteo-articular infections. *J Bone Jt Infect* 2021;6:337–46.
- [58] Lotz H, Strahm C, Zdravkovic V, Jost B, Albrich WC. Septic arthritis due to streptococci and enterococci in native joints: a 13 year retrospective study. *Infection* 2019;47:761–70.
- [59] Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler Jr VG, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2015;132:1435–86.
- [60] Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J* 2015;36:3075–128.
- [61] Raad J, Peacock Jr JE. Septic arthritis in the adult caused by *Streptococcus pneumoniae*: a report of 4 cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2004;34:559–69.
- [62] Garcia-Pais MJ, Rabunal R, Armesto V, Lopez-Reboiro M, Garcia-Garrote F, Coira, et al. *Streptococcus bovis* septic arthritis and osteomyelitis: A report of 21 cases and a literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2016;45:738–46.
- [63] Hyams C, Amin-Chowdhury Z, Fry NK, North P, Finn A, Judge A, et al. *Streptococcus pneumoniae* septic arthritis in adults in Bristol and Bath, United Kingdom, 2006–2018: a 13-year retrospective observational cohort study. *Emerg Microbes Infect* 2021;10:1369–77.
- [64] Phoompoung P, Pirogard N, Leelaporn A, Angkasekwinai N. Incidence of invasive Group B *Streptococcus* (iGBS) infections and the factors associated with iGBS mortality in adults during 2013–2017: a retrospective study at Thailand's largest national tertiary referral center. *Ann Med* 2021;53(1):715–21.
- [65] Sader HS, Flamm RK, Farrell DJ, Jones RN. Daptomycin activity against uncommonly isolated streptococcal and other gram-positive species groups. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:6378–80.
- [66] Raymond NJ, Henry J, Warkowski KA. Enterococcal arthritis: case report and review. *Clin Infect Dis* 1995;21:516–22.
- [67] Miller WR, Murray BE, Rice LB, Arias CA. Resistance in Vancomycin-Resistant Enterococci. *Infect Dis Clin North Am* 2020;34:751–71.
- [68] Echeverria-Esnal D, Sorli L, Prim N, Martin-Ontiyuelo C, Horcajada JP, Grau S. Daptomycin versus Glycopeptides for the Treatment of *Enterococcus faecium* Bacteremia: A Cohort Study. *Antibiotics* 2021;10:716. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10060716>.
- [69] Patel R, Gallagher JC. Vancomycin-resistant enterococcal bacteremia pharmacotherapy. *Ann Pharmacother* 2015;49:69–85.
- [70] Turnidge J, Kahlmeter G, Canton R, MacGowan A, Giske CG. Daptomycin in the treatment of enterococcal bloodstream infections and endocarditis: a EUCAST position paper. *Clin Microbiol Infect* 2020;26:1039–43.
- [71] Kadler BK, Mehta SS, Funk L (). Propionibacterium acnes infection after shoulder surgery. *Int J Shoulder Surg* 2015;9:139–44.
- [72] Achermann Y, Goldstein EJ, Coenye T, Shirliff ME. Propionibacterium acnes: from commensal to opportunistic biofilm-associated implant pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2014;27:419–40.
- [73] Aubin GG, Portillo ME, Trampuz A, Corvec S. Propionibacterium acnes, an emerging pathogen: from acne to implant-infections, from phylotype to resistance. *Med Mal Infect* 2014;44:241–50.
- [74] Coiffier G, Albert JD. Is ceftriaxone 2 g once daily a valid treatment option for osteoarticular infections due to *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, and Gram-negative rods? *Joint Bone Spine* 2014;81:200–2.
- [75] Mizrahi A, Delerue T, Morel H, Le Monnier A, Carbonnelle E, Pilmis B, Zahar JR, on behalf the Saint-Joseph/Avicenna Study Group. Infections caused by naturally AmpC-producing Enterobacteriaceae: Can we use third-generation cephalosporins? A narrative review. *Int J Antimicrob Agents* 2020;55:105834. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.10.015>.
- [76] Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC β -lactamase-Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant Acinetobacter baumannii, and Stenotrophomonas maltophilia Infections. *Clin Infect Dis* 2022;74:2089–114.
- [77] Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bircher AJ, Brockow K, Caubet JC, et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams an EAACI position paper. *Allergy* 2020 Jun;75(6):1300–15.
- [78] Hedström SA, Lidgren L, Nilsson-Ehle I. Cefuroxime in acute septic arthritis. *Scand J Infect Dis* 1984;16(1):79–82. <https://doi.org/10.3109/00365548409068412>. PMID: 6695158.
- [79] Schwameis R, Syré S, Marhofer D, Appelt A, Burau D, Sarahrudi K, et al. Pharmacokinetics of Cefuroxime in Synovial Fluid. *Antimicrob Agents Chemother* 2017 Sep 22;61(10):e00992–e1017.
- [80] Somekh E, Heifetz L, Dan M, Poch F, Hafeli H, Tanai A. Penetration and bactericidal activity of cefixime in synovial fluid. *Antimicrob Agents Chemother* 1996 May;40(5):1198–200.
- [81] Elsisy JG, Liu JN, Wilton PJ, Nwachuku I, Gowd AK, Amin NH. Bacterial Septic Arthritis of the Adult Native Knee Joint: A Review. *JBJS Rev* 2020 Jan;8(1):e0059. PMID: 31899698.
- [82] Shirliff ME, Mader JT. Acute septic arthritis. *Clin Microbiol Rev* 2002 Oct;15(4):527–44.
- [83] Bernard L, Dinh A, Ghout I, Simo D, Zeller V, Issartel B, et al. Duration of Treatment for Spondylodiscitis (DTS) study group. Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial. *Lancet* 2015 Mar 7;385(9971):875–82.
- [84] Eloy G, Lebeaux D, Launay M, Fernandez-Gerlinger MP, Billaud E, Douez E, et al. Influence of Renal Function and Age on the Pharmacokinetics of Levofloxacin in Patients with Bone and Joint Infections. *Antibiotics* 2020;9:401. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9070401>. PMID: 32664317.
- [85] Cojutti PG, Ramos-Martin V, Schiavon I, Rossi P, Baraldo M, Hope W, et al. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Levofloxacin in Acutely Hospitalized Older Patients with Various Degrees of Renal Function. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61:e02134–10216.
- [86] Zahr N, Urien S, Aubry A, Chauvin C, Comets E, Llopis B, et al. Ciprofloxacin population pharmacokinetics during long-term treatment of osteoarticular infections. *J Antimicrob Chemother* 2021;76:2906–13.
- [87] Canoui E, Kerneis S, Morand P, Enser M, Gauzit R, Eyrolle L, et al. Oral levofloxacin: population pharmacokinetics model and pharmacodynamics study in bone and joint infections. *J Antimicrob Chemother* 2022;77:1344–52.
- [88] Deconinck L, Dinh A, Nich C, Tritz T, Matt M, Senard O, et al. Efficacy of cotrimoxazole (Sulfamethoxazole-Trimethoprim) as a salvage therapy for the treatment of bone and joint infections (BJIs). *PLoS One* 2019;14(10):e0224106. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224106>.
- [89] Barbari EF, Kanj SS, Kowalski TJ, Darouiche RO, Widmer AF, Schmitt SK, et al. 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in Adults. *Clin Infect Dis* 2015;61:859–63.
- [90] https://www.has-sante.fr/jcms/c_2968915/fr/antibiotherapie-des-infections-a-enterobacteries-et-a-pseudomonas-aeruginosa-chez-l-adulte-place-des-carbapenemes-et-de-leurs-alternatives.
- [91] Paul M, Carrara E, Retamar P, Tängdén T, Bitterman R, Bonomo RA, et al. European Society of clinical microbiology and infectious diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by Multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by ESICM -European Society of intensive care Medicine). *Clin Microbiol Infect* 2021;28:521–47.
- [92] Legout L, Senneville E, Stern R, Yazdanpanah Y, Savage C, Roussel-Delvallez M, et al. Treatment of bone and joint infections caused by Gram-negative bacilli with a cefepime-fluoroquinolone combination. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:1030–3.
- [93] Kang C-I, Kim S-H, Choe Y-J, Kim H-B, Park S-W, Choe Y-J, et al. Pseudomonas aeruginosa bacteremia: risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2003;37:745–51.
- [94] Lodise TP, Kwa Patel N, Graves AJ, Furuno JP, Graffunder E, et al. Predictors of 30-day mortality among patients with *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream

- infections: impact of delayed appropriate antibiotic selection. *Antimicrob Ag Chemother* 2007;51:3510–5.
- [95] Tschudin-Sutter T. Combination therapy for treatment of *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections. *PLOS ONE* 2018;13(9):e0203295.
- [96] Traugott KA, Echevarria K, Maxwell P, Green K, Lewis JS. Monotherapy or combination therapy? The *Pseudomonas aeruginosa* conundrum. *Pharmacotherapy* 2011;31:598–608.
- [97] Bantar C, Di Chiara M, Nicola F, Relloso S, Smayevsky J. Comparative in vitro bactericidal activity between cefepime and ceftazidime, alone and associated with amikacin, against carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000;37:41–4.
- [98] Piccolli L, Guerrini M, Felici A, Marchetti F. In vitro and in vivo synergy of levofloxacin or amikacin both in combination with ceftazidime against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Chemother* 2005;17:355–60.
- [99] Rizvi M, Ahmad J, Khan F, Shukla I, Malik A, Sami H. Synergy of drug combinations in treating multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Australas Med J* 2015;8:1–6.
- [100] Rice PA. Gonococcal arthritis (disseminated gonococcal infection). *Infect Dis Clin North Am* 2005;19:853–61.
- [101] Bardin T. Gonococcal arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;17:201–8.
- [102] Hoen B, Varon E, de Debrucker T, Fantin B, Grimprel E, Wolff M, et al. Management of acute community-acquired bacterial meningitis (excluding newborns). Long version with arguments. *Med Mal Infect* 2019;49:405–41.
- [103] Pacanowski J, Lalande V, Lacombe K, Boudraa C, Lesprit P, Legrand P, et al. CAMPYL Study Group. *Campylobacter* bacteremia: clinical features and factors associated with fatal outcome. *Clin Infect Dis* 2008;47:790–6.
- [104] Rollot K, Albert JD, Werner S, Tattevin P, Cozic I, Perdriger A, et al. *Campylobacter* fetus septic arthritis revealing a malignancy. *Joint Bone Spine* 2004;71:63–5.
- [105] Munier AL, Leflon-Guibout V. Infections à *Campylobacter* : tableaux cliniques, prise en charge diagnostique et thérapeutique. *J Anti-infect* 2016;18(4):169–76.
- [106] Nolla JM, Murillo O, Narvaez J, Vaquero CG, Lora-Tamayo J, Pedrero S, et al. Pyogenic arthritis of native joints due to *Bacteroides fragilis*: Case report and review of the literature. *Medicine* 2016;95:e3962.
- [107] Cobo F, Jiménez G, Rodríguez-Granger J, Sampedro A, Aliaga-Martínez L, Navarro-Marí JM. Clinical and microbiological findings of septic arthritis caused by *Haemophilus parainfluenzae*. *Med Mal Infect* 2017;47:526–31.
- [108] Ko WC, Chiang SR, Lee HC, Tang HJ, Wang YY, Chuang YC. In vitro and in vivo activities of fluoroquinolones against *Aeromonas hydrophila*. *Antimicrob Ag Chemother* 2003;47:2217–22.
- [109] Honnorat E, Seng P, Savini H, Pinelli PO, Simon F, Stein A. Prosthetic joint infection caused by *Pasteurella multocida*: a case series and review of literature. *BMC Infect Dis* 2016;16:435. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1763-0>. PMID: 27544345; PMCID: PMC4992566.
- [110] Zahirovic S, Siddique F. A Tale of Two Thumbs, a Dog, and a Wooden Table. *Arthritis Care Res* 2017;69:912–4. <http://www.santepubliquefrance.fr/>. Consulté le 04/09/2021.
- [111] Esmailnejad-Ganji SM, Esmailnejad-Ganji SMR. Osteoarticular manifestations of human brucellosis: A review. *World J Orthop* 2019;10:54–62.
- [112] Corbel MJ. Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization & World Organisation for Animal Health. *Brucellosis in humans and animals*. World Health Organization; 2006.
- [113] Skalsky K, Yahav D, Bishara J, Pitlik S, Leibovici L, Paul M. Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J* 2008;336:701–4. <https://www.cdc.gov/brucellosis/treatment/index.html>. Viewed on 04/09/2021.
- [114] <https://www.cdc.gov/brucellosis/treatment/index.html>. Viewed on 04/09/2021.
- [115] <https://www.cdc.gov/brucellosis/treatment/index.html>. Viewed on 04/09/2021.
- [116] <https://www.cdc.gov/brucellosis/treatment/index.html>. Viewed on 04/09/2021.
- [117] Schett G, Herak P, Graninger W, Smolen JS, Aringer M. *Listeria*-associated arthritis in a patient undergoing etanercept therapy: case report and review of the literature. *J Clin Microbiol* 2005;43:2537–41.
- [118] Mereghetti L, van der Mee-Marquet N, Laudat P, Loulergue J, Jeannou J, Audurier A. *Listeria monocytogenes* septic arthritis in a natural joint: report of a case and review. *Clin Microb Infect* 1998;4:165–8.
- [119] Del Pozo JL, de la Garza RG, de Rada PD, Ornilla E, Yuste JR. *Listeria monocytogenes* septic arthritis in a patient treated with mycophenolate mofetil for polyarteritis nodosa: a case report and review of the literature. *Int J Infect Dis* 2013;17:e132–3.
- [120] Charlier C, Leclercq A, Cazenave B, Desplaces N, Travier L, Cantinelli T, et al. *Listeria monocytogenes*-associated joint and bone infections: a study of 43 consecutive cases. *Clin Infect Dis* 2012;54:240–8.
- [121] Charlier C, Perrodeau É, Leclercq A, Cazenave B, Pilmis B, Henry B, et al. Clinical features and prognostic factors of listeriosis: the MONALISA national prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2017;17:510–9.
- [122] Butrimiene I, Ranceva J, Griskevicius A. Potential triggering infections of reactive arthritis. *Scand J Rheumatol* 2006;35:459–62.
- [123] Lemoine L, Le Brun C, Maillot F, Thorey C, Boucaud A, Lemaignan A, et al. *Ureaplasma parvum* arthritis: a case report of *U. parvum* septic arthritis following contralateral reactive arthritis in an immunosuppressed patient. *BMC Infect Dis* 2021;21:1117. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06733-0>. PMID: 34715803; PMCID: PMC8556906.
- [124] Harold R, Simon GL, Akslerod H, Siegel MO, Roberts A. *Ureaplasma* septic polyarthritis in a young woman with neuromyelitis optica receiving rituximab. *BMJ Case Rep* 2021;14:e237916.
- [125] Verhagen I, Oudenhoven H, van Welzen B, Kwok WY. *Ureaplasma parvum* bacterial arthritis of the elbow in a patient with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Rheumatology* 2021;60. e17 e8.
- [126] Chen Y, Huang Z, Fang X, Li W, Yang B, Zhang W. Diagnosis and treatment of mycoplasmal septic arthritis: a systematic review. *Int Orthop* 2020;44:199–213.
- [127] Asif AA, Roy M, Ahmad S. Rare case of *Ureaplasma parvum* septic arthritis in an immunocompetent patient. *BMJ Case Rep* 2020;13:e236396.
- [128] Goulenok TM, Bialek S, Gaudart S, Bébéar C, Fantin B. *Ureaplasma urealyticum* destructive septic arthritis in a patient with systemic lupus erythematosus after rituximab therapy. *Joint Bone Spine* 2011;78:323–4.
- [129] Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2016;63. e147 e95.
- [130] Zenone T, Boibieux A, Tigaud S, Fredenucci JF, Vincent V, Chidiac C, et al. Nontuberculous mycobacterial tenosynovitis: a review. *Scand J Infect Dis* 1999;31:221–8.
- [131] Balagué N, Uçkay I, Vostrel P, Hinrikson H, Van Aaken I, Beaulieu JY. Nontuberculous mycobacterial infections of the hand. *Chir Main* 2015;34:18–23.
- [132] Yano K, Yoshida T, Minoda Y, Horiki M, Denno K, Yoneda M, et al. Clinical outcome of the chronic flexor tenosynovitis in the hand caused by nontuberculous mycobacterium treated by extensive tenosynovectomy and drugs. *J Plast Surg Hand Surg* 2013;47:434–7.
- [133] van Mechelen M, van der Hilst J, Gysens IC, Messiaen P. Mycobacterial skin and soft tissue infections: TB or not TB? *Neth J Med* 2018;76:269–74.
- [134] Lopez M, Croley J, Murphy KD. Atypical Mycobacterial Infections of the Upper Extremity: Becoming More Atypical? *Hand* 2017;12:188–92.
- [135] Sharma SK, Upadhyay V. Epidemiology, diagnosis & treatment of nontuberculous mycobacterial diseases. *Indian J Med Res* 2020;152:185–226.
- [136] Shulha JA, Escalante P, Wilson JW. Pharmacotherapy Approaches in Nontuberculous Mycobacteria Infections. *Mayo Clin Proc* 2019;94:1567–81.
- [137] Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:367–416.
- [138] Rubinstein E. Comparative safety of the different macrolides. *Int J Antimicrob Agents* 2001;18(Suppl. 1):S71–6.
- [139] Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ, Andrejak C, et al. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. *Clin Infect Dis* 2020;71:905–13.
- [140] Gunther SF, Elliott RC, Brand RL, Adams JP. Experience with atypical mycobacterial infection in the deep structures of the hand. *J Hand Surg Am* 1977;2:90–6.
- [141] Merigier E, Sunder A, Elsendoorn A, Canoui E, Rammaert B, Million M, et al. Osteoarticular manifestations of Q fever: a case series and literature review. *Clin Microbiol Infect* 2018;24:912–3.
- [142] Alawdah LS, Campbell JN, Pollock N, Watnick PI. Erysipelothrix rhusiopathiae Suppurative Arthritis in a 12-year-old Boy After an Unusual Fresh Water Exposure. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:431–3.
- [143] Allianatos PG, Tilentzoglou AC, Koutsoukou AD. Septic arthritis caused by *Erysipelothrix rhusiopathiae* infection after arthroscopically assisted anterior cruciate ligament reconstruction. *Arthroscopy* 2003;19:E26.
- [144] Chrdle A, Trnka T, Musil D, Fucente SF, Bode P, Keller PM, et al. *Francisella tularensis* Periprosthetic Joint Infections Diagnosed with Growth in Cultures. *J Clin Microbiol* 2019;57:e00339–e419.
- [145] Azua EN, Voss LA. Tularemia in a Prosthetic Joint Infection. *Orthopedics* 2020;43. e54 e6.
- [146] Sendi P, Kaempfen A, Uçkay I, Meier R. Bone and joint infections of the hand. *Clin Microb Infect* 2020;26:848–56.
- [147] Meier R, Wirth T, Hahn F, Vögelin E, Sendi P. Pyogenic Arthritis of the Fingers and the Wrist: Can We Shorten Antimicrobial Treatment Duration? *Open forum Infect Dis* 2017. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx058>.
- [148] Gijka E, Beaulieu JY, Vakalopoulos K, Gauthier M, Bouvet C, Gonzalez A, et al. Two weeks versus four weeks of antibiotic therapy after surgical drainage for native joint bacterial arthritis: a prospective, randomised, noninferiority trial. *Ann Rheum Dis* 2019;78:1114–21.
- [149] Stevenson J, Anderson IWR. Hand Infections: An Audit of 160 Infections Treated in an Accident and Emergency Department. *J Hand Surg* 1993;18:115–8.
- [150] Dellinger EP, Wertz MJ, Miller SD, Coyle MB. Hand infections. Bacteriology and treatment: a prospective study. *Arch Surg* 1988;123:745–50.
- [151] Ross JJ, Hu LT. Septic arthritis of the pubic symphysis: review of 100 cases. *Medicine* 2003;82:340–5.
- [152] Choi H, McCartney M, Best TM. Treatment of osteitis pubis and osteomyelitis of the pubic symphysis in athletes: a systematic review. *Br J Sports Med* 2011;45:57–64.
- [153] Hermet M, Minichiello E, Flipo RM, Dubost JJ, Allanore Y, Ziza JM, et al. Infectious sacroiliitis: a retrospective, multicentre study of 39 adults. *BMC Infect Dis* 2012;12:305. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-305>. PMID: 23153120; PMCID: PMC3519695.

- [154] Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, Doco-Lecompte T, Chirouze C, Jung B, et al. Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis* 2012;54:1230–9.
- [155] Murillo O, Grau I, Gomez-Junyent J, Cabrera C, Ribera A, Tubau F, et al. Endocarditis associated with vertebral osteomyelitis and septic arthritis of the axial skeleton. *Infection* 2018;46:245–51.
- [156] Maneiro JR, Souto A, Cervantes EC, Mera A, Carmona L, Gomez-Reino JJ. Predictors of treatment failure and mortality in native septic arthritis. *Clin Rheumatol* 2015;34:1961–7.
- [157] Aupiais C, Ilharreborde B, Doit C, Blachier A, Desmarest M, Job-Deslandre C, et al. Aetiology of arthritis in hospitalized children: an observational study. *Arch Dis Child* 2015;100:742–7.
- [158] Grimpel E, Cohen R. Epidemiology and physiopathology of osteoarticular infections in children (newborn except). *Arch Pediatr* 2007;14(Suppl 2):S81–5.
- [159] Saavedra-Lazano J, Falup-Pecurariu O, Faust SN, Girschick H, Hartwig N, Kaplan S, et al. Bone and joint infections. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:788–99.
- [160] Laurent E, Petit L, Maakaroun-Vermesse Z, Bernard L, Odent T, Grammatico-Guillon L. National epidemiological study reveals longer paediatric bone and joint infection stays for infants and in general hospitals. *Acta Paediatr* 2018;107:1270–5.
- [161] Klosterman MM, Villani MC, Hamilton EC, Copley LA. Primary Septic Arthritis in Children Demonstrates Presumed and Confirmed Varieties Which Require Age-specific Evaluation and Treatment Strategies. *J Pediatr Orthop* 2022;42:e27–33.
- [162] Al-Qwbani M, Jiang N, Yu B. *Kingella kingae*-Associated Pediatric Osteoarticular Infections: An Overview of 566 Reported Cases. *Clin Pediatr* 2016;55:1328–37.
- [163] Yagupsky P. *Kingella kingae*: carriage, transmission, and disease. *Clin Microbiol Rev* 2015;28:54–79.
- [164] Mediamolle N, Mallet C, Aupiais C, Doit C, Ntika S, Vialle R, et al. Bone and joint infections in infants under three months of age. *Acta Paediatr* 2019;108:933–9.
- [165] Olarte L, Lin PL, Barson WJ, Romero JR, Tan TQ, Givner LB, et al. Invasive pneumococcal infections in children following transplantation in the pneumococcal conjugate vaccine era. *Pediatr Infect Dis J* 2017;36:1201–4.
- [166] Lemaitre C, Ferroni A, Doit C, Vu-Thien H, Glorion C, Raymond J, et al. Pediatric osteoarticular infections caused by *Streptococcus pneumoniae* before and after the introduction of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:2773–81.
- [167] Bidet P, Courroux C, Salgueiro C, Carol A, Mariani-Kurkdjian P, Bonacorsi S, et al. Molecular epidemiology of the sil streptococcal invasive locus in group A streptococci causing invasive infection in French children. *J Clin Microbiol* 2007;45:2002–4.
- [168] Villalón P, Sáez-Nieto JA, Rubio-López V, Medina-Pascual MJ, Garrido N, Carrasco G, et al. Invasive streptococcus pyogenes disease in Spain: a microbiological and epidemiological study covering the period 2007–2019. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021;40:2295–303.
- [169] Grimpel E, Lorrot M, Haas H, Pinquier D, Parez N, Ferroni A, et al. Osteoarticular infections: therapeutic proposals of the Paediatric Infectious Diseases Group of the French Society of Paediatrics (GPIP). *Arch Pediatr* 2008;15:S74–80.
- [170] Lorrot M, Gillet Y, Gras Le Guen C, Launay E, Cohen R, Grimpel E. Antibiotic therapy of bone and joint infections in children: proposals of the French Pediatric Infectious Disease Group. *Arch Pediatr* 2017;24:S36–41.
- [171] Stevens DL, Ma Y, Salmi DB, McIndoo E, Wallace RJ, Bryant AE. Impact of antibiotics on expression of virulence-associated exotoxin genes in methicillin-sensitive and methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 2007;195:202–11.
- [172] Peltola H, Pääkkönen M, Kallio P, Kallio MJ. OM-SA Study Group Clindamycin vs. first-generation cephalosporins for acute osteoarticular infections of childhood—a prospective quasi-randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:582–9.
- [173] Cohen R, Grimpel E. Pharmacocinétique et pharmacodynamique sériques des antibiotiques utilisés dans les infections ostéo-articulaires de l'enfant. *Arch Pediatr* 2007. S122 S6.
- [174] Lemoine A, Baudin F, Vialle R, Grimpel E. Traitement et évolution des infections ostéo-articulaires aiguës communautaires chez les enfants bien portants : Une étude rétrospective monocentrique de 64 patients. *Arch Pediatr* 2016;23:1124–34.
- [175] Filleron A, Laurens ME, Marin G, Marchandin H, Prodhomme O, Alkar F, et al. Short-course antibiotic treatment of bone and joint infections in children: a retrospective study at Montpellier University Hospital from 2009 to 2013. *J Antimicrob Chemother* 2019;74:3579–87.
- [176] Bréhin C, Claudet I, Dubois D, Sales de Gauzy J, Vial J, Chaix Y, et al. Assessing the management of pediatric bone and joint infections according to French guidelines. *Med Mal Infect* 2020;50:515–9.
- [177] Red Book 2018–2021. Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st Edition. American Academy of Pediatrics Ed.
- [178] Lorrot M, Ilharreborde B, Vitoux C, Le Henaff L, Sebag G, Pennecot G, et al. *Arch Pediatr* 2011;18:1016–8.
- [179] Woods CR, Bradley JS, Chatterjee A, Copley LA, Robinson J, Kronman MP, et al. Clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America: 2021 guidelines on diagnosis and management of acute hematogenous osteomyelitis in pediatrics. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2021;10:801–44.
- [180] Lorrot M, Gillet Y, Gras Le Guen C, Launay E, Cohen R, Grimpel E. Antibiotic therapy of bone and joint infections in children: proposals of the French Pediatric Infectious Disease Group. *Arch Pediatr* 2017;24(12S):S36–41.
- [181] Zhang J, Chen L, Gomez-Simmonds A, Yin MT, Freedberg DE. Antibiotic-Specific Risk for Community-Acquired *Clostridioides difficile* Infection in the United States from 2008 to 2020. *Antimicrob Ag Chemother* 2022. <https://doi.org/10.1128/aac.01129-22>.
- [182] Longuet P, Lecapitaine AL, Cassard B, Batista R, Gauzit R, Lesprit P, et al. Preparing and administering injectable antibiotics: How to avoid playing God. *Med Mal Infect* 2016;46:242–68.
- [183] Diamantis S, Dawudi Y, Cassard B, Longuet P, Lesprit P, Gauzit R. Home intravenous antibiotherapy and the proper use of elastomeric pumps: Systematic review of the literature and proposals for improved use. *Infect Dis Now* 2021;51:39–49.
- [184] Diamantis S, Longuet P, Lesprit P, Gauzit R. Terms of use of outpatient parenteral antibiotic therapy. *Infect Dis Now* 2021;51:14–38.