



Infections périprothétiques articulaires à *Enterococcus* sp. Synthèse BiMoTEP

Dr Stéphane Klein

Journée CRIOA Grand-Est

1/10/2026

Pourquoi s'intéresser à *Enterococcus* sp.?

PTH 150 000 et PTG 110 000/an en France

Infection de prothèse dans 1,2 à 1,8% des PTG et PTH

- ➔ *Enterococcus* sp. : genre bactérien associé à 8% (2-11%) des infections de prothèse articulaire
- ➔ Théoriquement 210-420 infections/an de prothèse à *Enterococcus* sp. en France

Epidémiologie

Enterococcus sp. présente des difficultés car :

- Survie sans infection : 52-72% (*S. aureus* $\approx$ 70%)
- Taux de persistance haut : 26-32% (vs 20-25%)
- Excès de mortalité à 5 ans : 15-18%
- Pas d'antibiotique actif dans le biofilm

Associé à d'autres facteurs de mauvais pronostic :

- Polymicrobien : 50-64%
- Plus de patients avec indication traumatique
- Tardive dans le parcours : 85% ont eu une précédente intervention, la moitié pour infection

Table 4

Risk Calculator for Periprosthetic THA Joint Reinfection.

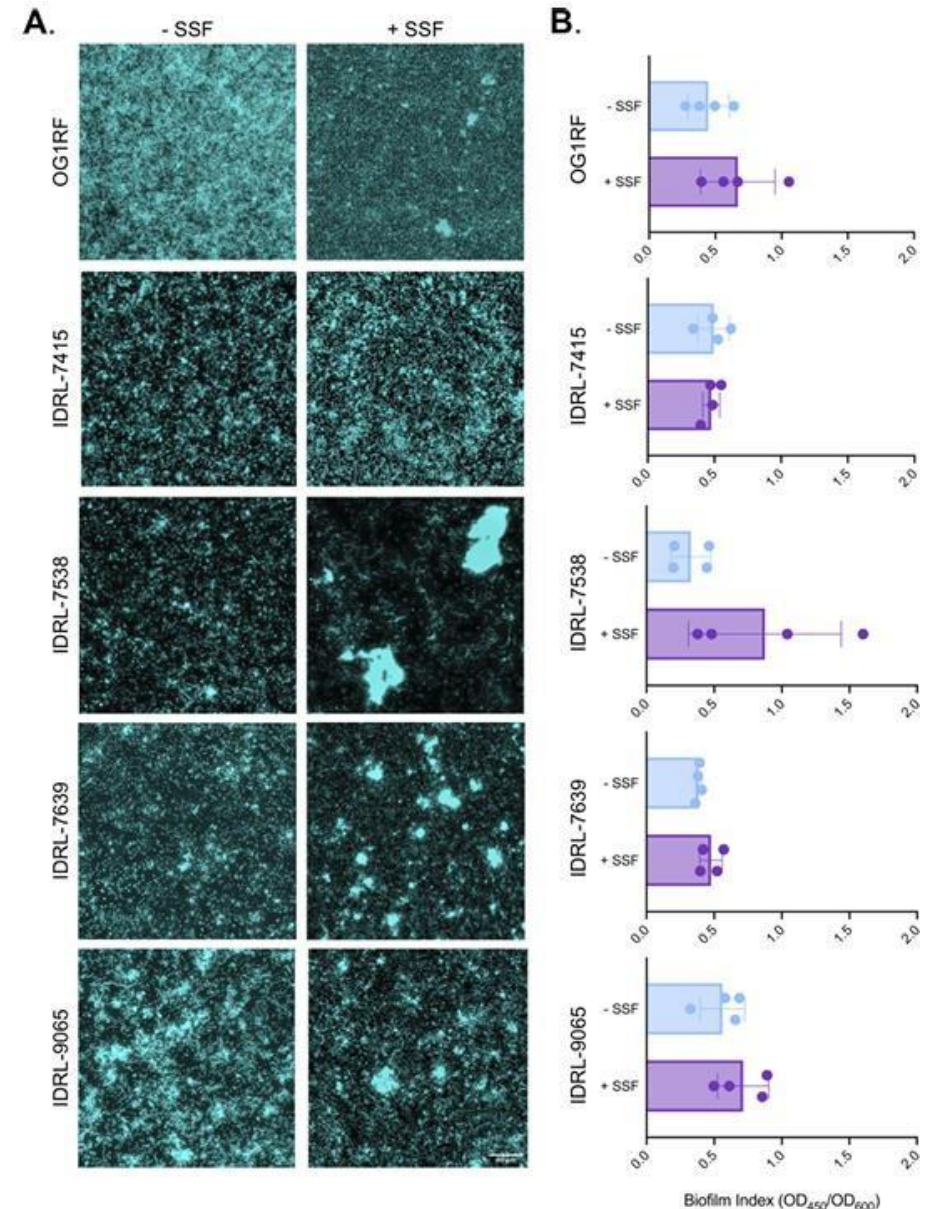
Risk Factor	Points
Patient demographics	
Extremity status 3	28
BMI >40 kg/m ²	19
BMI <15 kg/m ²	17
Male gender	9
Age over 75 y	7
Government insurance	4
Medical comorbidities	
Metastatic disease	37
Drug abuse	36
HIV/AIDS	27
Renal failure	18
Diabetes	13
Depression	12
Drinking	11
Smoking	7
Surgical factors	
Irrigation and debridement without modular component exchange during revision surgery	53
Irrigation and debridement with modular component exchange during revision surgery	46
3 prior open surgeries	44
>4 prior open surgeries	53
Microbiology	
Presence of <i>Enterococcus</i> species	20

BMI, body mass index; THA, total hip arthroplasty.

Spécificité du pathogène?

4 souches cliniques provenant d'infections de prothèse
+ 1 souche de référence venant de la cavité orale (OG1RF).

- Diversité génétique des souches
 - Phénotype de biofilm différent selon la souche
 - **Formation d'une architecture différente de biofilm si croissance avec liquide synovial chez 3 des 4 souches**
 - **Changements dans la sensibilité aux antibiotiques lorsque croissance sur milieu additionné de liquide synovial**
- ➔ Hétérogénéité dans la formation des biofilms
- ➔ Adaptation de certaines souches à l'environnement articulaire
- ➔ Explique en partie les grandes disparités cliniques?





G82: What is the optimal antimicrobial treatment for patients with orthopedic infections caused by Enterococci?

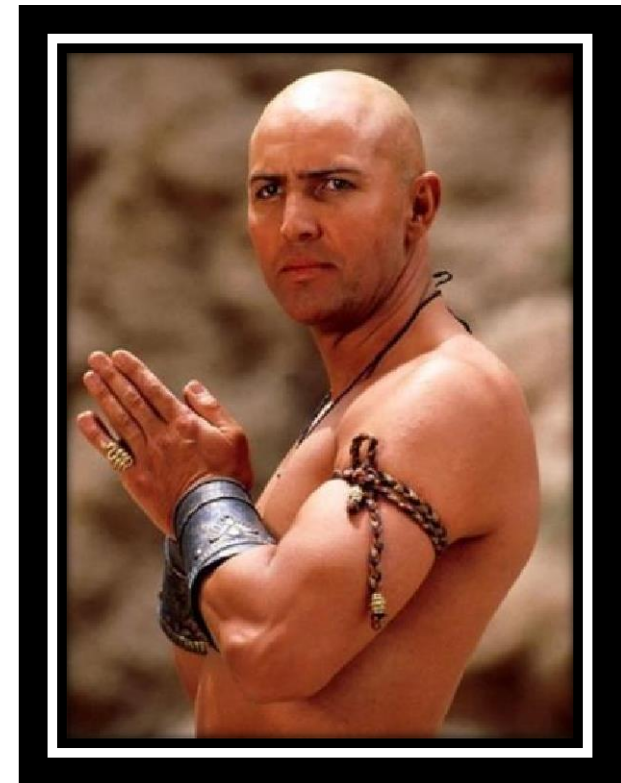
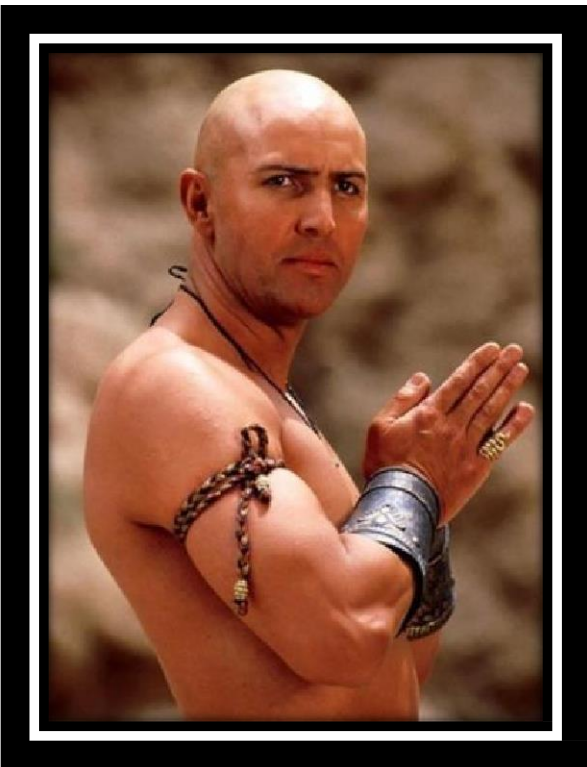
Alisina Shahi, Craig Aboltins, Kenneth Mathis, Marjan Wouthuyzen-Bakker, Staffan Tevell, Renjy Nelson, Abdullah Hammad, Seung-Hoon Baek, Belen Comeche, Cecile Ronde-Oustau

Response/Recommendation:

Optimal antimicrobial treatment for patients with Enterococci infections include ampicillin or ampicillin/ceftriaxone combination for ampicillin susceptible enterococcal infections, while vancomycin can serve as the first-line treatment for ampicillin resistant Enterococci or in the setting of penicillin allergy. Daptomycin and linezolid are options for vancomycin resistant Enterococci (VRE) or when vancomycin cannot be used.

Level of Evidence: Limited

Projet BiMoTEP



Bi or MonoTherapy in *Enterococcus* sp. Periprosthetic infection

Etude menée sur l'année 2025 :

- ✓ Rétrospective
- ✓ Multicentrique : Strasbourg, Besançon, Dijon, Reims, Nancy
- ✓ Observationnelle, non-interventionnelle
- ✓ Période d'inclusion : 1^{er} janvier 2018 – 31 décembre 2024

Critères d'inclusion

- ✓ Adulte
- ✓ Infection de prothèse de hanche, de genou ou d'épaule
- ✓ Critères de l'EBJIS : infection probable et certaine
- ✓ Trois prélèvements profonds minimum dont sonication
- ✓ Au moins 1 prélèvement profond à *Enterococcus* sp.
- ✓ Opéré d'un DAIR, changement en un temps ou 2 temps

Critères d'exclusion

- ✗ Non opéré
- ✗ Changement incomplet
- ✗ Résection articulaire
- ✗ Antibiothérapie suppressive décidée avant intervention
- ✗ Antibiothérapie < 14 jours
- ✗ DAIR > 28 jours après début supposé de l'infection de site opératoire ou hématogène
- ✗ Retrait consentement

Protocole

Groupes :

- ➔ Bras monothérapie : 1 seule molécule efficace ≥ 14 jours et 2 molécules actives administrées simultanément < 14 jours
- ➔ Bras bithérapie : ≥ 14 jours de traitements actifs sur entérocoque administrés simultanément
- ✓ Molécule active selon données de l'antibiogramme
- ✓ Amoxicilline + C3G sur *Enterococcus faecalis*
- ✓ Daptomycine + β -lactamine

Critères de jugement

Critère de jugement principal :

- ➔ Survie sans infection à 1 an après arrêt antibiotique
- Absence de diagnostic d'infection certaine de prothèse (EBJIS 2021)
 - Pas de reprise chirurgicale pour infection
 - Pas de traitement suppressif
 - Pas de décès

Critères de jugement

Critères de jugement secondaires :

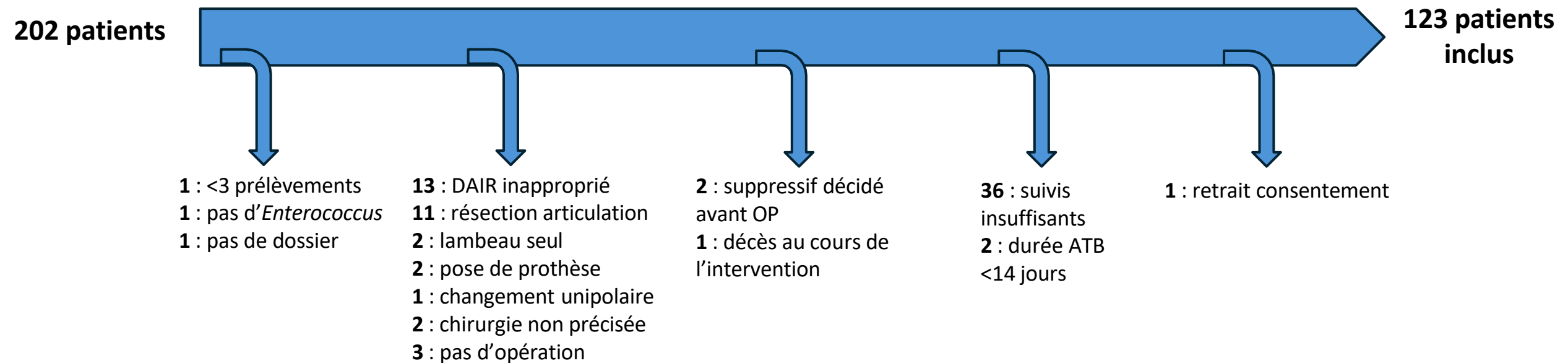
1. Taux d'éradication de l'infection à *Enterococcus* sp. durant suivi
- ~~2. Succès du traitement à 2 ans après chirurgie~~
3. Arrêt prématuré pour intolérance

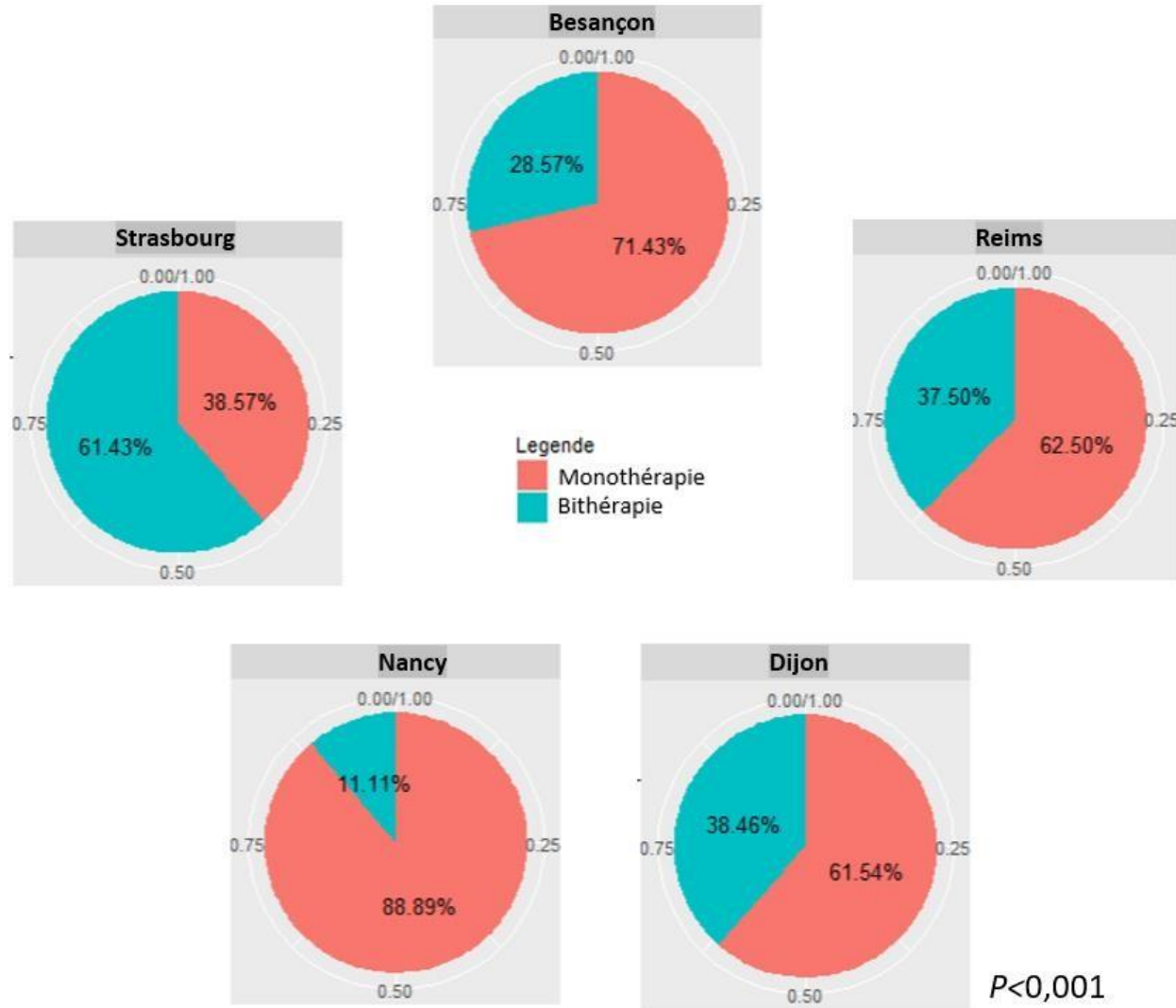
Méthodes statistiques

- Comparaisons v qualitatives : Chi2 lorsqu'approprié sinon test de Fisher
- Comparaison v quantitatives : test de Mann-Whitney
- Analyse par régression logistique univariée
- Analyse par régression multivariée des variables avec $p < 0,2$

Significativité si $p \leq 0,05$

Diagramme de flux





Caractéristiques des patients

Caractéristiques des patients	Bithérapie (n=57)	Monothérapie (n=53)	Total (n=110)	p-value
Sexe masculin	32 (56.1)	32 (49.5)	64 (52)	0.35
Âge (DS)	70.5 ± 9	71.9 ± 11.3	71.2 ± 10.3	NS
IMC, kg/m ² , mean (DS)	31.8 ± 6.8	29.8 ± 6.2	30.2 ± 6.6	0.04
ASA score ≥ 2	54 (94.7)	64 (97)	118 (96)	0.90
Diabète	17 (29.8)	22 (33.3)	39 (31.7)	0.83
Tabagisme actif	8 (14)	10 (15.2)	18 (14.6)	0.82
Cirrhose	2 (3.5)	1 (1.5)	3 (2.4)	NS
Insuffisance rénale chronique	8 (14)	16 (24.2)	24 (19.5)	0.15
Cancer actif	0	10 (15.1)	10 (8.1)	<0.001
Polyarthrite rhumatoïde	2 (3.5)	5 (7.6)	7 (5.7)	0.45
Immunosuppression	3 (5.3)	11 (16.7)	14 (11.4)	0.05
Anticoagulation	18 (31.6)	24 (36.4)	42 (34.1)	0.58
Prothèse				0.69
PTH	33 (57.9)	41 (62.1)	74 (60.2)	
PTG	21 (36.8)	21 (31.8)	42 (34.1)	
PTE	1 (1.8)	0	1 (0.8)	
Hémiarthroplastie	2 (3.5)	4 (6.1)	6 (4.9)	
Antécédent d'infection	35 (61.4)	23 (34.8)	58 (47.1)	<0.01

Caractéristiques cliniques de l'infection

Signes cliniques et paracliniques	Bithérapie (n=57)	Monothérapie (n=53)	Total (n=110)	p-value
Fistule	19 (33.3)	26 (39.4)	45 (36.6)	0.49
Descellement de prothèse	6 (10.5)	3 (4.5)	9 (7.3)	0.30
CRP	78.7 ± 88.3	102 ± 99.6	91.8 ± 88.4	0.12
Albumine sérique	27.7 ± 6.8	28.2 ± 7.8	27.9 ± 7.2	NS
Hémoculture + à <i>Enterococcus</i> sp.	3 (5.3)	4 (6.1)	7 (5.7)	NS
Hémoculture + à une autre bactérie	1 (1.7)	2 (3)	3 (2.4)	NS
Ponction articulaire positive	14 (2.5)	9 (13.6)	23 (18.7)	NS
Type d'infection				0.79
Infection précoce	32 (56.1)	33 (50)	65 (52.8)	
Infection chronique tardive	23 (40.3)	27 (40.9)	50 (40.7)	
Infection aigüe tardive	2 (3.5)	4 (6)	6 (4.9)	
Infection post-opératoire ISO	50 (87.7)	55 (83.3)	105 (85.4)	0.77
Polymicrobien	42 (73.7)	46 (69.7)	88 (71.5)	0.63
Endocardite infectieuse	4 (7)	0	4 (3.3)	0.03
Autre localisation infectieuse	0	1 (1.5)	1 (0.8)	NS

Caractéristiques microbiologiques de l'infection

Espèce <i>Enterococcus</i> spp.	Bithérapie (n=57)	Monothérapie (n=53)	Total (n=110)	p-value
<i>Enterococcus faecalis</i>	48 (84.2)	60 (90.9)	108 (87.8)	0.26
<i>Enterococcus faecium</i>	8 (14)	5 (7.6)	13 (10.6)	0.25
ERG	0	0	0	NS
<i>E. faecalis</i> et <i>E. faecium</i>	1 (1.7)	0	1 (4.3)	NS
<i>Enterococcus avium</i>	1 (1.7)	1 (1.5)	2 (1.6)	NS
Coinfection				
<i>Staphylococcus</i> sp.	26 (45.6)	26 (39.4)	52 (42.3)	0.49
<i>Staphylococcus aureus</i>	13 (22.8)	18 (27.3)	31 (25.2)	0.57
Staphylocoque à coagulase négative	19 (33.3)	10 (15.2)	29 (23.6)	0.02
<i>Streptococcus</i> sp.	1 (1.7)	6 (9.1)	7 (5.7)	0.12
Enterobacterales	20 (35.1)	24 (36.4)	44 (35.8)	0.88
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 (7)	10 (15.1)	14 (11.4)	0.16
Corynébactérie	6 (10.5)	3 (2.4)	9 (7.3)	0.30
<i>Candida</i> sp.	4 (7)	1 (1.5)	5 (4.1)	0.18
Anaérobies	20 (35.1)	23 (34.8)	43 (35)	0.98

Traitement

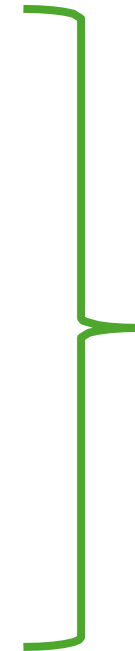
Chirurgical :

- DAIR : 45,5%
- Changement : 54,6% (94% de 1 temps)

Antibiotique :

- Durée antibiothérapie : $68,6 \pm 31$ jours

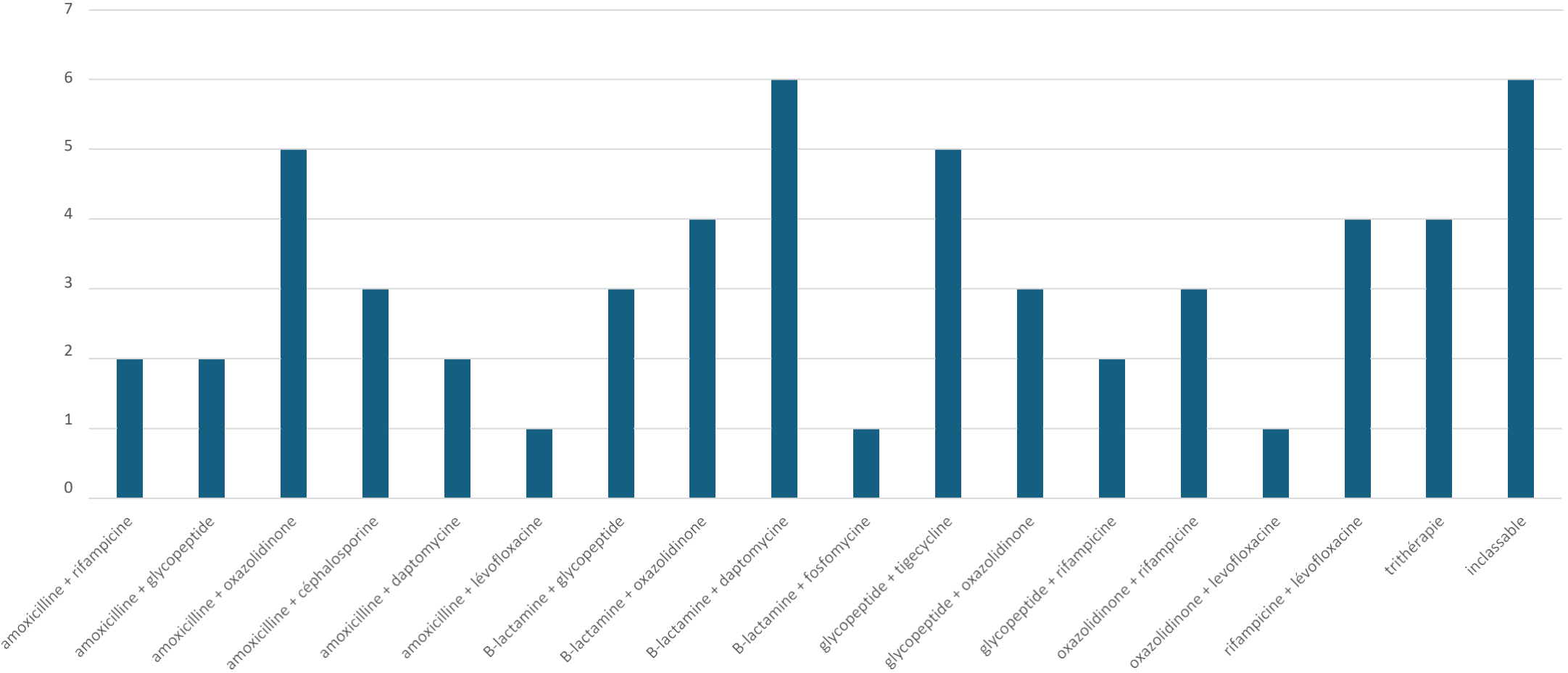
Suivi median : 2 ans (IQR : 1,1-3,5)



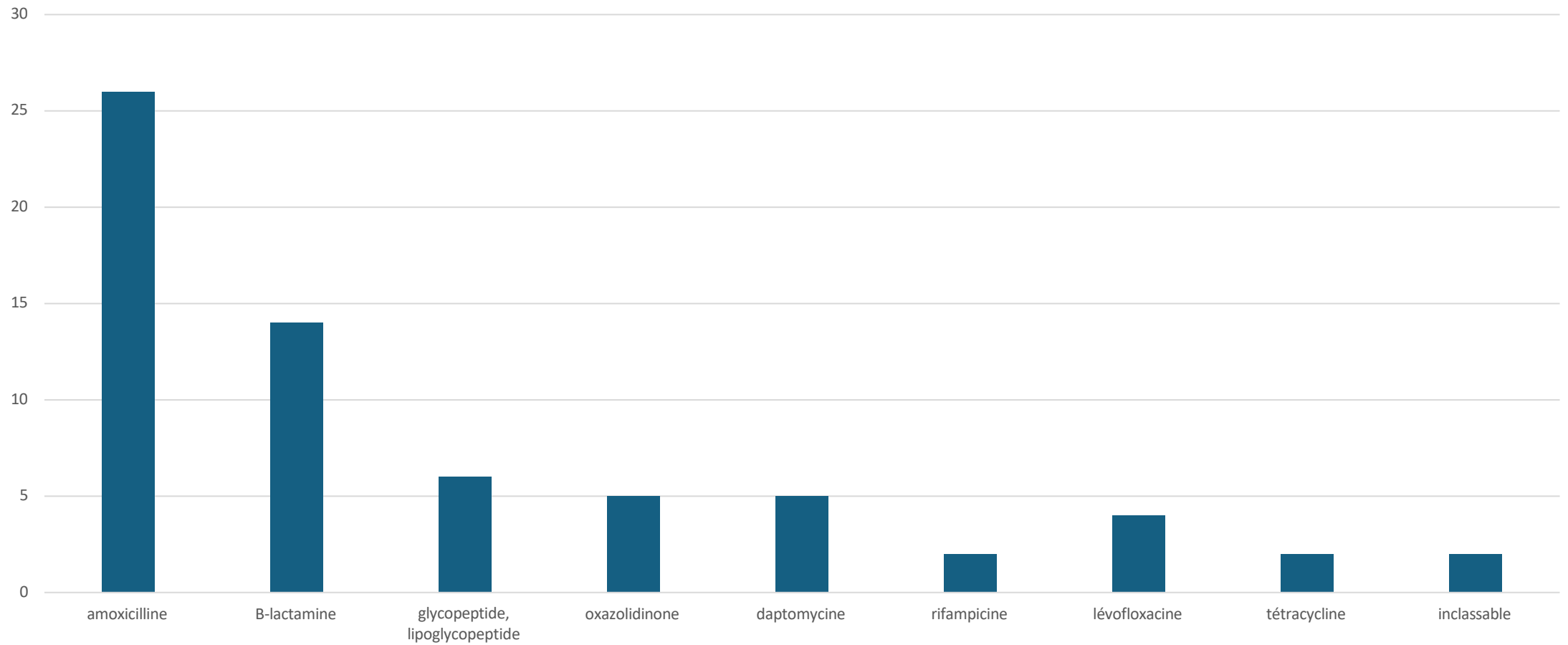
**Pas de différence entre les
2 bras**

Patients ayant eu au moins une dose de rifampicine (souche sensible) : 16 vs 2

Type bithérapie (14 jours)



Antibiothérapie en monothérapie



Survie sans infection à un an

Survie sans infection à 1 an : 54,5%

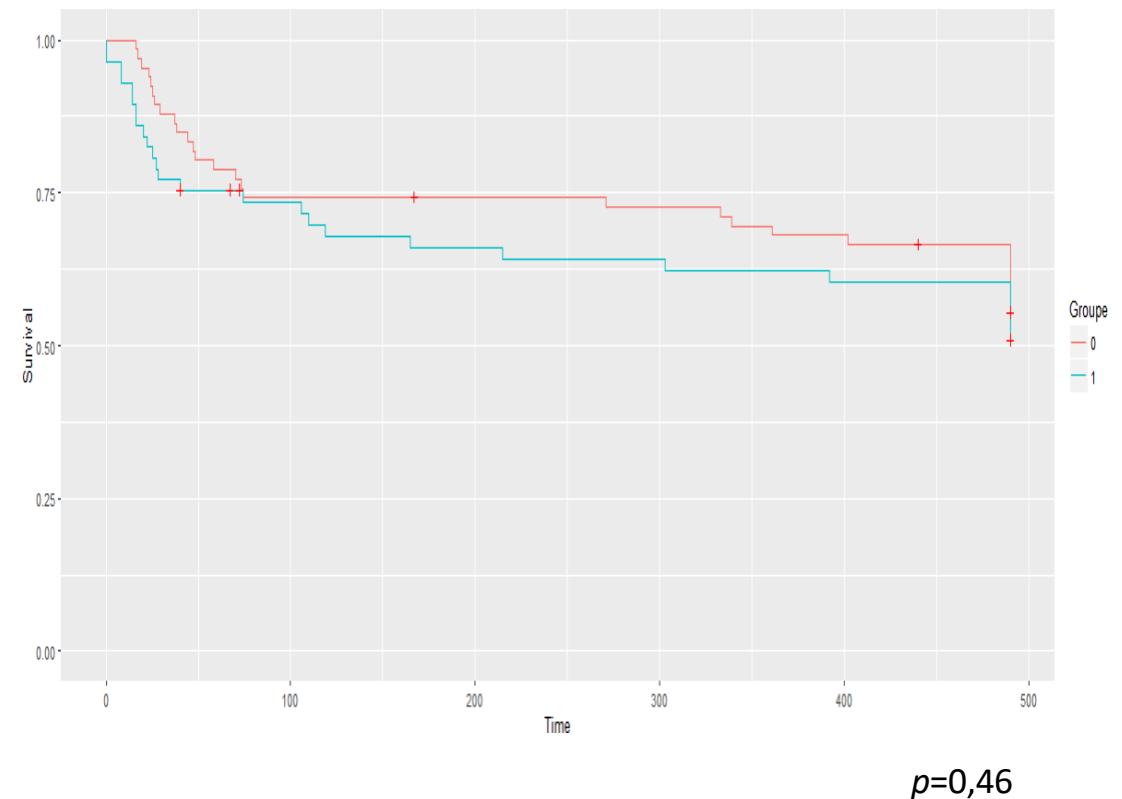
Pas de différence taux d'échec entre bi- et monothérapie : 52,6 vs 56,1% (NS)

Association à la survie (univarié) :

- Traitement par amoxicilline ($p=0,01$)
- Exposition à la rifampicine ($p=0,03$)

Association à l'échec (univarié) :

- Niveau d'albumine ($p=0,03$)
- DAIR (limite significativité $p=0,07$)



Analyse multivariée

Caracteristiques	OR	95% CI	<i>p-value</i>
Durée antibiotique	0.99	0.97, 1.01	0.2
Amoxicilline			
Non	—	—	
Oui	0.45	0.16, 1.25	0.13
Exposition rifampicine			
Non	—	—	
Oui	0.32	0.06, 1.33	0.14
Allergie			
Non	—	—	
Oui	1.56	0.31, 8.75	0.6
Type de chirurgie			
Changement en 1 temps	—	—	
Changement en 2 temps	0.59	0.09, 3.81	0.6
DAIR	0.38	0.01, 11.7	0.5
Lignes d'antibiotiques	1.20	0.93, 1.57	0.2
Abreviations: CI = Confidence Interval, OR = Odds Ratio			

Critères secondaires

20 échecs à la même souche d'*Enterococcus* spp. (/120 dossiers) :

- Pas de différence sur l'échec microbiologique
- 20,6% d'échec si pas d'amoxicilline, 11,6% avec ($p=0,16$)
- 14,8% d'échec si glyco ou lipoglycopeptide contre 20,2% ($p=0,36$)
- 20,4% d'échec sans rifampicine, 5,6% avec ($p=0,19$)

Effets secondaires : 31,6% si bithérapie vs 12,1% ($p=0,03$)

Limites de l'étude

- Caractère rétrospectif : nombreuses données manquantes
 - ✓ Tests antibiotique manquants ++ (rifampicine, FQ, daptomycine)
 - ✓ Influence dénutrition?
- Hétérogénéité des traitements
- Traitement à double entrée : chirurgie et antibiothérapie
- **Maitrise difficile des facteurs de confusion**
- Biais de sélection : exclusion des patients les plus graves et pour lequel il existe un défaut de suivi
- Critère de jugement à un an probablement insuffisant

Comment traiter une infection de prothèse à entérocoque en 2026 (hors résistance) ?

Plusieurs niveaux de traitement :

✓ Stratégie chirurgicale :

- Efficacité des stratégies avec conservation de matériel?
- Changement en 1 ou 2 temps?
- Timing entre les 2 temps?
- Quid des ciments additionnés d'antibiotiques?

✓ Stratégie médicale :

- Quels antibiotiques?
- Parentéral ou *per os*? Durée de l'administration parentérale?
- Plusieurs antibiotiques ou un seul?

Comment traiter une infection de prothèse à entérocoque en 2026 (hors résistance) ?

Plusieurs niveaux de traitement :

✓ Stratégie chirurgicale :

- Efficacité des stratégies avec conservation de matériel?
- Changement en 1 ou 2 temps?
- Timing entre les 2 temps?
- Quid des ciments additionnés d'antibiotiques?

✓ Stratégie médicale :

- Quels antibiotiques?
- Parentéral ou *per os*? Durée de l'administration parentérale?
- Plusieurs antibiotiques ou un seul?

Traitement chirurgical

Lavage-synovectomie et maintien des implants

- ✓ Etudes toutes rétrospectives mono et multicentriques
- ✓ Taux de succès allant de :
 - 66-100% séries monocentriques,
 - 39-47% dans séries multicentriques
- ✓ Importance de l'adéquation de l'antibiothérapie à la bactérie retrouvée

Facteurs confondants

- Etudes contradictions dans le succès des infections polymicrobiennes
- Suivi parfois insuffisant (1 an)
- Pas d'exploration spécifique de l'impact du changement des pièces mobiles

Changement de prothèse

Infection ayant été considérée comme difficile à traiter

➔ Changement en un temps classiquement contre-indiqué

Mais :

- Pas d'étude 1 temps vs 2 temps face à face
- Les plus grosses séries montrent un meilleur succès du un temps vs 2 temps sans significativité
- Infection traitée tardivement par rapport à la pose : meilleur pronostic?
- Biais de sélection

Ciment chargé d'antibiotique

- Aucune étude clinique étudiant spécifiquement l'impact sur la prévention ou le traitement sur *Enterococcus* sp.
- Etude *in vitro* et sur modèle animal invertébré avec *E. faecalis* :

- PALACOS
- PALACOS genta
- COPAL G+V
- COPAL G+C

⊖ inhibition *in vitro*



Modèle *in vivo*

- PALACOS
- PALACOS genta
- COPAL G+C
- COPAL G+V



Traitement médical

Efficacité selon antibiotique

- Etudes regardant l'effet des antibiotiques dans l'infection osseuse ou de prothèse sont rares
- Il n'y a aucune étude comparative entre 2 antibiotiques face à face dans les infections de prothèse à entérocoque

PubMed®

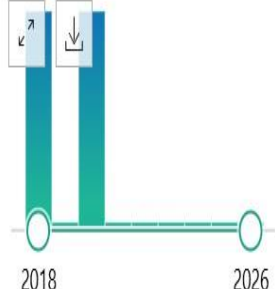
ampicillin enterococcus PJI

Advanced Create alert Create RSS User Guide

Save Email Send to Sort by: Best match Display options

MY CUSTOM FILTERS
Edit custom filters

RESULTS BY YEAR



PUBLICATION DATE

☐ 1 year
☐ 5 years
☐ 10 years
☐ Custom Range

TEXT AVAILABILITY

2 results

1 of 1

☐ Evaluating the microbial pattern of periprosthetic joint infections of the hip and knee.
1
Cite Rosteius T, Jansen O, Fehmer T, Baecker H, Citak M, Schildhauer TA, Geßmann J.
J Med Microbiol. 2018 Nov;67(11):1608-1613. doi: 10.1099/jmm.0.000835. Epub 2018 Sep 12.
PMID: 30207518
The aim of this study is to identify the causative pathogens responsible for **PJI**, evaluate temporal trends concerning the pathogen pattern and identify potential risk factors for **PJI**. ...Staphylococcus aureus (MSSA), methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis ...

☐ Successful treatment of a prosthetic hip infection due to **Enterococcus faecalis** with sequential dosing of oritavancin and prosthesis preservation without prosthetic joint surgical manipulation.
2
Cite Nguyen JP, Contreras BX, Sierra-Hoffman M, Saddler K, Stevens ML, Castro-Lainez MT, Knox B, Deliz RJ.
IDCases. 2020 Sep 5;22:e00949. doi: 10.1016/j.idcr.2020.e00949. eCollection 2020.
PMID: 32983892 **Free PMC article.**
A patient with a prosthetic joint infection (**PJI**) complicated with deep surgical site infection due to vancomycin-susceptible **Enterococcus faecalis**. The initial treatment consisted of 10 days with daptomycin plus **ampicillin**. The hip prosthesis was retained and

Choix d'un antibiotique

Se basant sur :

- Données *in vitro*
 - Extrapolation de l'efficacité par rapport à d'autres infections graves
 - Pénétration osseuse
 - Atteinte des bactéries contenues dans la biofilm
- ➔ Pénicillines (aminopénicilline) est le traitement unanimement admis

Administration et durée du traitement

- Une seule étude suggère une augmentation de la durée à 12 semaines
- Il n'y a aucune étude démontrant l'intérêt d'un traitement parentéral vs oral
- Aucun timing de relais per os ne peut être donné sur la base des données scientifiques

Avis d'experts : durée β -lactamine IV ➔ 2 semaines

Posologie?



Pays Bas

Amoxicilline 750mg x 3
pour les infections de
prothèses articulaires¹



Espagne

Amoxicilline 1g x 3 pour
les infections de prothèses
articulaires³



États-Unis

Amoxicilline per os
non recommandée
(dans les infections disco-
vertébrale et les infections
de prothèse articulaires)^{4,5}

Questionnaire envoyé en 2025 via SPILF et réseau CRIOA :
95% d'infectiologue, ¼ PH, 57% de membre d'un CRIOA

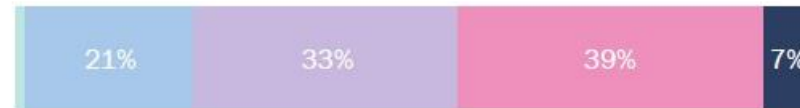
3 g/j 6 g/j 8 g/j 9 g/j ≥12 g/j



CAS 3 Infection aiguë de PTG ancienne,
lavage et changement des pièces mobiles
– 74 ans, 90 kg (n = 88)



63 %
monothérapie
(65 / 103)



CAS 4 Infection chronique de PTH,
changement en 1 temps – 79 ans, 75 kg
(n = 90)



64 %
monothérapie
(66 / 103)



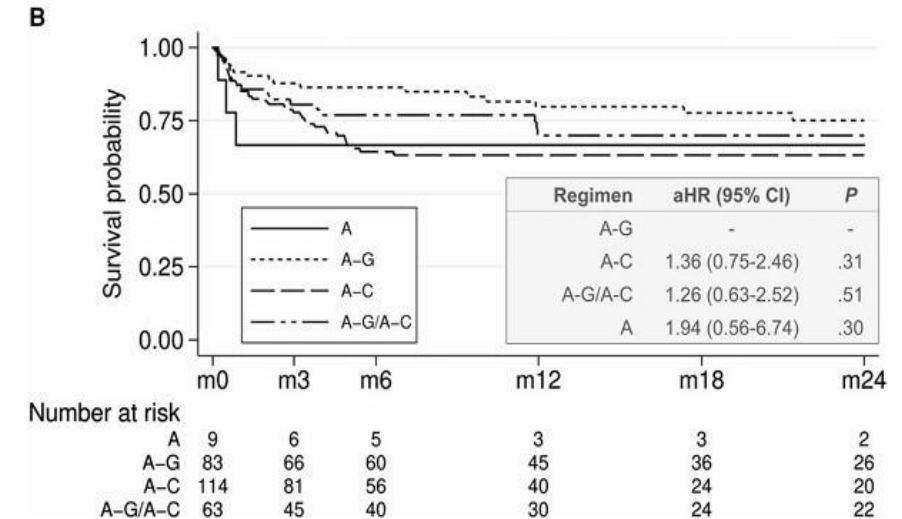
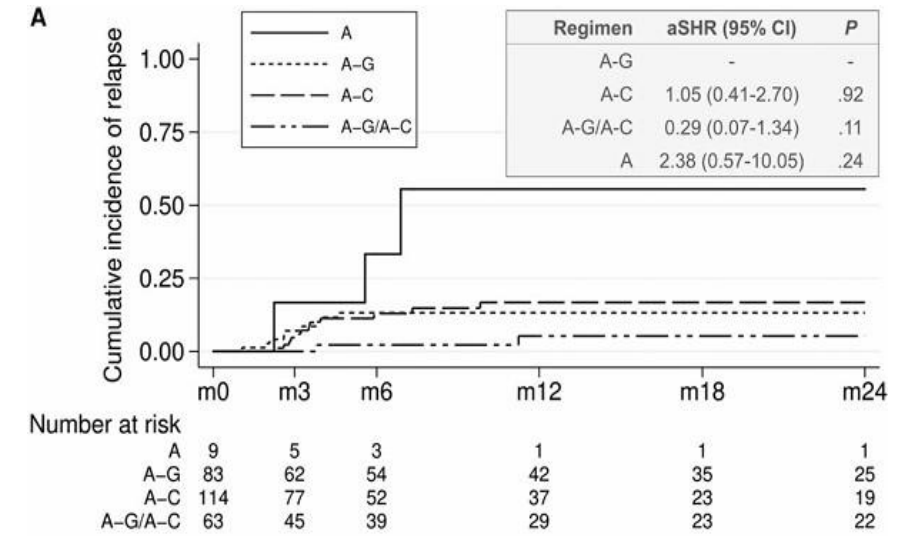
2 font mieux qu'1?

Apports d'autres infections

Plusieurs modèles et études observationnelles dans l'EI allant dans le sens de la bithérapie

Etude EFEMER : multicentrique française

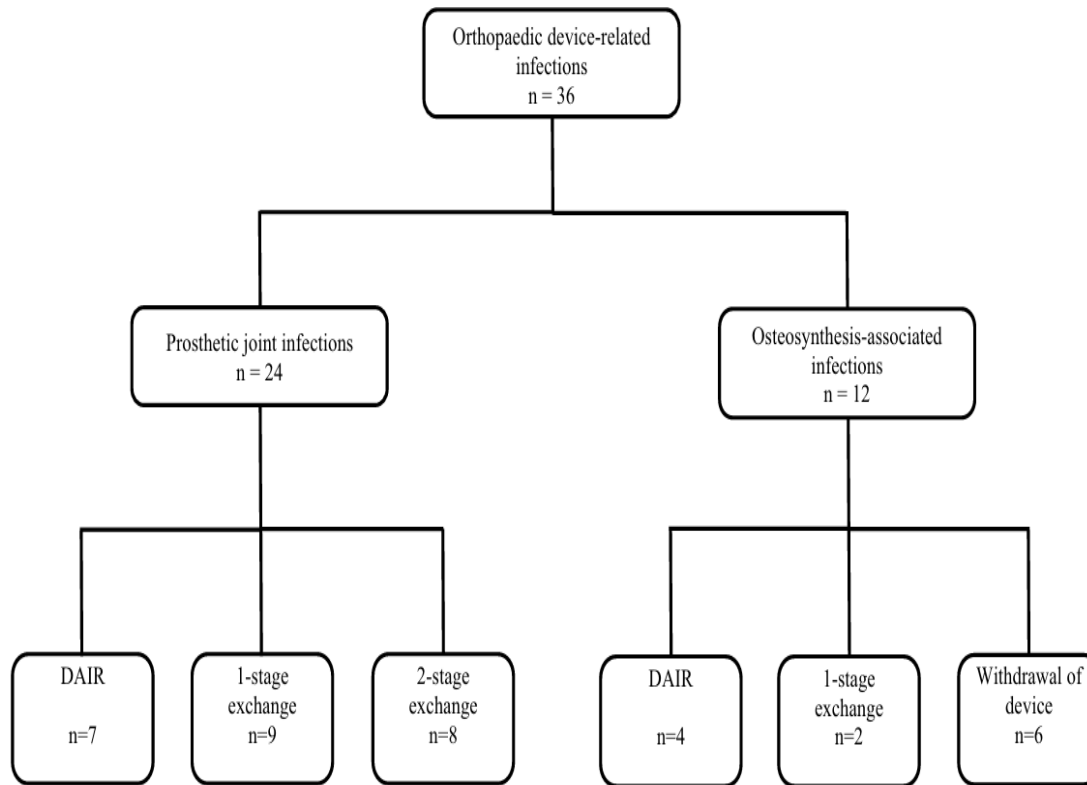
- 279 patients avec endocardite
- 64% A+C, 52% A+G, Amox seul 3%
- Groupe amox seule : plus jeune, moins comorbide, plus de valve native



2 font mieux qu'1?

Interest in the combination of antimicrobial therapy for orthopaedic device-related infections due to *Enterococcus* spp.

Charles Maurille^{1,2} · Jocelyn Michon¹ · Christophe Isnard^{2,3} · Goulven Rochcongar⁴ · Renaud Verdon^{1,2} · Aurélie Baldoli¹



- ➔ Infection polymicrobienne : 64%
- ➔ Bithérapie : 53%
- ➔ Diabète : 10%
- ➔ Suivi disponible sur 29 patients
- ➔ Taux de succès à 1 an après chir de 67%, 59% à 2 ans
- ➔ Pas d'échec à entérocoque
- ➔ Pas d'intérêt de la bithérapie

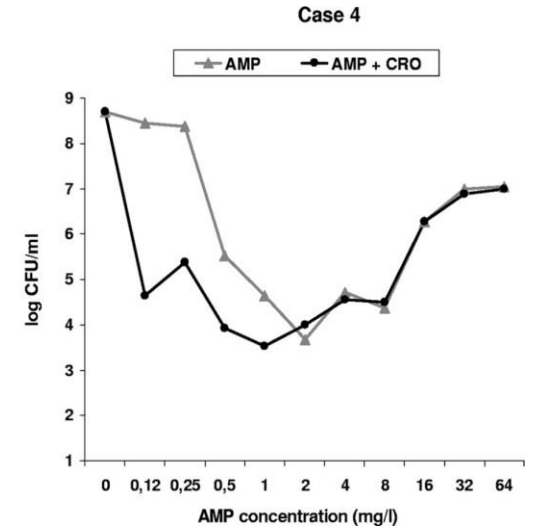
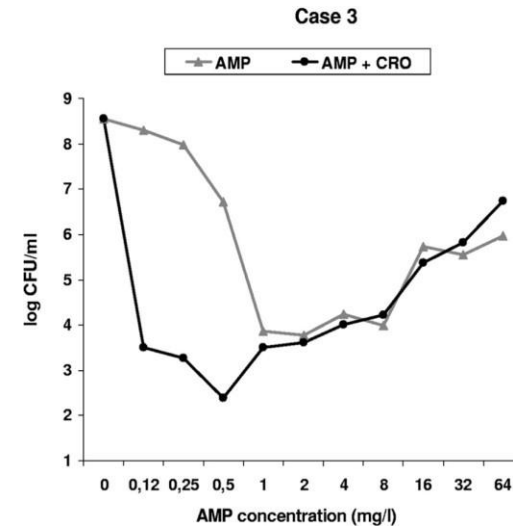
Fig. 1 Flowchart of the study

Bithérapie « nouvelle »

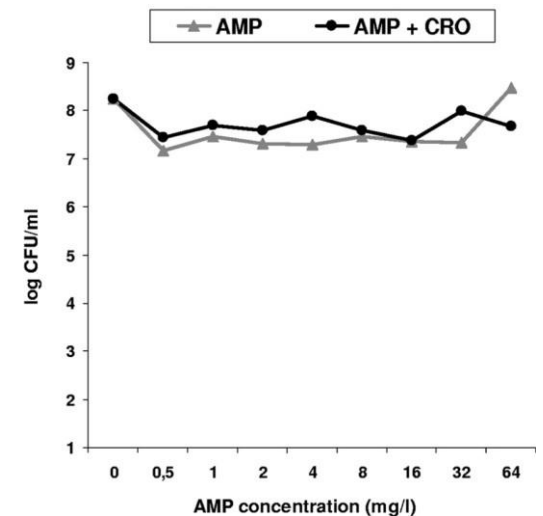
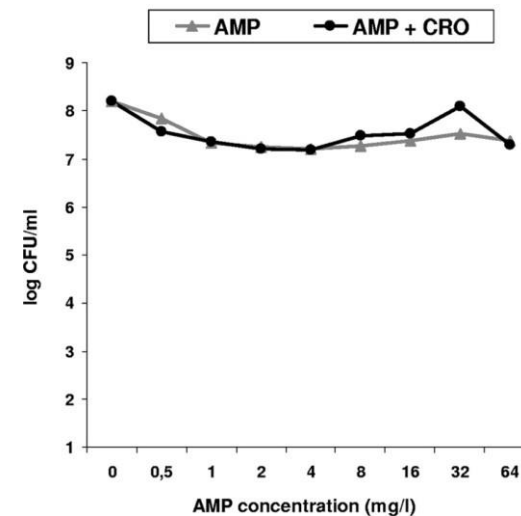
➔ Aminopénicilline + C3G

Etude espagnole avec infections en orthopédie

- Monocentrique, rétrospective, non comparative
- 11 patients ont eu AMX+CRO (médiane 24j)
- 6 polymicrobiennes (Enterobacterales)
- 8 infections sur matériel (3 IPOA, 3 rachis, 2 OS), 3 sur os natif
- Rétention du matériel : 6/8
- 8/11 succès à 21 mois (IQR : 14-36)
- 1 échec par persistance (IPOA)



Bactéries croissance rapide



Bactéries phase stationnaire

Bithérapie « nouvelle »

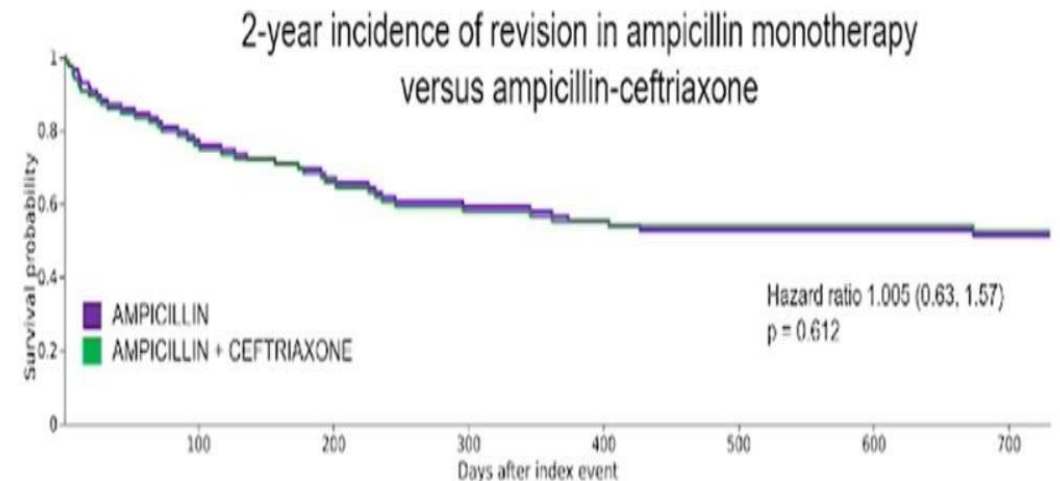
➔ Aminopénicilline + C3G

Etude américaine sur registre :

- IPOA à *E. faecalis* traité par DAIR
- 260 patients sous AMX+C3G vs 88 sous AMX seul
- Succès à 2 ans : identique

Primary Outcome Revision at 2 years

Beth Israel Lahey Health
New England Baptist Hospital



Revision Free Survival at 2 years:

Ampicillin	51.18%
Ampicillin + Ceftriaxone	52.35%

Bithérapie qu'on a envie d'extrapoler

➔ Ajout rifampicine

2 études rétrospectives dont une multicentrique :

✓ Monocentrique suédoise observationnelle :

- 55 patients : majorité de DAIR
- Succès à un an : maintien prothèse sans signe inflammatoire
- Majorité d'*E. faecalis*, infection polymicrobienne : 2/3
- **Succès 67%**
- Guérison 8/8 avec rifampicine (mais il y avait 10 patients au départ...)

✓ Multicentrique européenne :

- 203 patients : 1/2 DAIR, 1/3 C2T
- *E. faecalis* 90%
- 178 analysables avec **succès à 1 an : 56%**
- Augmentation taux de succès si rifampicine dans infection précoce ($p=0.04$)

Bithérapie qu'on a envie d'extrapoler

➔ Ajout rifampicine

- Potentialité non confirmée *in vitro* : études contradictoires
- Développement de résistance sur bithérapie amoxicilline
- Possible gain sur bithérapie avec ciprofloxacine ou linézolide mais peu convaincant

➤ Etude de 61 souches d'*E. faecalis*, 9 d'*E. faecium* provenant d'infections de prothèse

➔ pas d'activité sur les bactéries contenues dans le biofilm

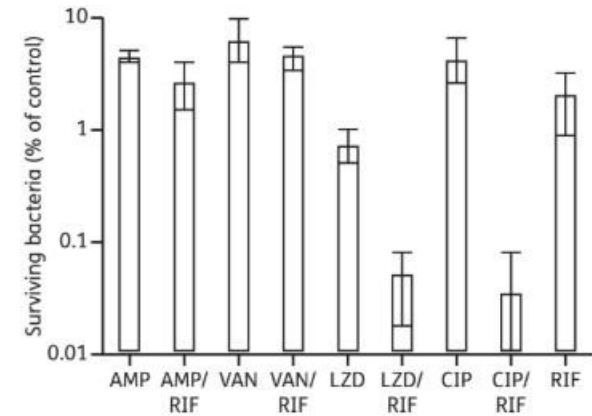


Figure 4. Beads of bone cement with biofilm of *E. faecalis* isolate ed9 were exposed to antibiotics at a concentration of 8 mg/L, alone and in combinations, for 8 h. Bars represent ratio between cfus in biofilm on cement beads exposed to antibiotics and cfus in biofilm not exposed to antibiotics (see legend to Figure 1 for abbreviations).

Messages à emmener chez soi

- La bithérapie dans les infections à entérocoques : à l'heure actuelle c'est non
 - Pas de gain sur l'efficacité
 - Plus d'effet secondaire
- Piste de la rifampicine à explorer

Un grand merci pour votre
participation!



oxazolidinone

- Pas d'étude clinique sur efficacité
- Toxicité hématologique du LINEZOLIDE sur les traitements longs
- Pas d'étude spécifique sur le TEDIZOLIDE

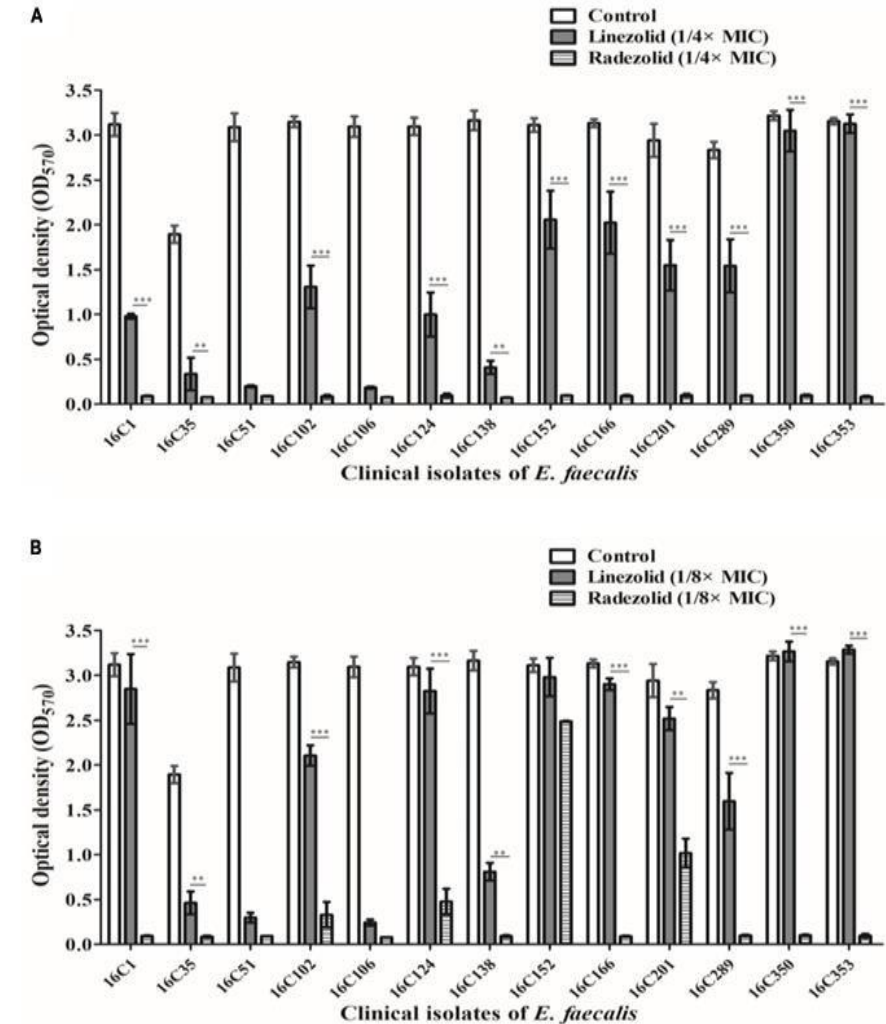


FIGURE 4 | Sub-minimum inhibitory concentrations (MICs) (1/4 or 1/8×) of radezolide (RZD) and linezolid (LZD) inhibited *E. faecalis* biofilm formation. The 13 *E. faecalis* clinical isolates were treated with RZD or LZD at 1/4× (A) or 1/8× (B) their MICs for 24 h, and then biofilm biomass was determined by crystal violet staining. Data represent the average of three independent experiments (mean ± SD). ***P* < 0.01, ****P* < 0.001 (Student's *t*-test).

Autres options ergonomiques

Glycopeptide : teicoplanine

- 1 étude monocentrique
- 14 patients (médiane 40 mois)
dont 13 *E. faecalis*
- Succès du traitement 11/14
(79%) dont 67% dans DAIR

Lipoglycopeptide : dalbavancine et oritavancine

- Etudes observationnelles
 - ✓ Effectifs noyés dans les staphylocoques
 - ✓ Faibles effectifs
 - ✓ Études sur ATB suppressive
- Oritavancine : ERG, mauvais signal avec échec 4/6 patients (traitement suppressif)

Bithérapie « classique »

➔ Ajout gentamicine

- Etude rétrospective monocentrique américaine
 - Infection monomicrobienne à *Enterococcus* sp.
 - β -lactamine ou glycopeptide $\pm$ gentamicine
 - 47 patients entre 1969 et 1999
 - Succès à 2 ans de 82% :
 - ✓ 88% monothérapie
 - ✓ 72% bithérapie
- } Pas de différence ($p=0.1$)
- Plus d'effets secondaires groupe bithérapie : surdité et insuffisance rénale
 - 46% de résection arthroplastique!!! 10% de DAIR
 - Patients plus âgés dans groupe monothérapie

Bithérapie « surprenante »

➔ Daptomycine + β -lactamine

Etudes *in vitro* :

- Action synergique entre les 2 (y compris avec des β -lactamines non active sur entérocoque)
- Activité sur bactéries contenues dans le biofilm

Etudes cliniques :

- Pas de série spécifique sur les infections de prothèse

Table 1. Standard and Biofilm Minimum Inhibitory Concentrations (mg/L).

Strain	MIC (mg/L)								
	DAP	AMP	CRO	FOF	RIF	DAP + AMP	DAP + CRO	DAP + FOF	DAP + RIF
<i>E. faecalis</i>									
R6981	2	512	>1024	64	0.0156	0.125	0.125	0.5	0.5
R7808	2	>64	>1024	64	<0.0078	0.25	1	0.5	0.25
R6797	1	2	>64	64	2	0.25	1	0.0625	0.5
R6798	1	1	>64	64	2	0.25	0.5	<0.016	1
R6799	2	2	>64	64	2	0.25	1	0.0625	0.5
<i>E. faecium</i>									
8019	4	4	32	64	0.5	0.125	0.0625	1	0.5
5938	32	16	64	64	0.0625	0.0625	<0.031	8	8
R1026	1	32	>64	>64	<0.0156	0.5	1	0.125	0.25
R1027	2	32	>64	64	4	1	1	0.25	0.25
R1028	4	32	>64	>64	32	1	1	0.5	0.015
Biofilm MIC (mg/L)									
Strain	DAP	AMP	CRO	FOF	RIF	DAP + AMP	DAP + CRO	DAP + FOF	DAP + RIF
<i>E. faecalis</i>									
R6981	4	>64	>64	>64	0.03125	0.25	0.5	0.25	0.25
R7808	4	>64	>64	>64	0.0156	0.25	1	0.5	0.5
R6797	8	>64	>64	>64	2	1	4	1	8
R6798	8	>64	>64	>64	2	2	4	2	8
R6799	8	>64	>64	>64	1	2	4	1	8
<i>E. faecium</i>									
8019	16	>64	>64	>64	1	1	2	0.5	2
5938	64	>64	>64	>64	0.25	4	8	8	16
R1026	8	64	>64	32	0.0156	1	1	1	0.25
R1027	2	64	>64	32	<0.031	1	1	1	0.25
R1028	8	>64	>64	>64	>64	1	1	1	0.5

DAP: daptomycin; AMP: ampicillin; CRO: ceftriaxone; FOF: fosfomycin; RIF: rifampin.

L'ovni : l'ajout de fosfomycine

- Etudes spécifiques *in vitro* sur *E. faecalis* et *E. faecium*
 - Pas ou peu d'activité lorsque seul
 - Synergie *in vitro* avec daptomycine et linézolide
 - Action sur bactéries dans biofilm mature
- Modèle animal de cage
 - Eradication *E. faecalis* sur 43% des animaux lorsque donné seul
 - Meilleur taux que rifampicine en comparaison
 - Pas d'intérêt à la combinaison rifampicine + fosfomycine

L'ovni : l'ajout de fosfomycine

Etude monocentrique allemande de 75 patients

Suivi disponible pour 66 patients

✓ 2 temps 57%,

✓ 50% polymicrobien

- Eradication 83,7% à 3 ans, 67,5% survie sans infection
- Traitement associant 2 antibiotiques : 80% bithérapie : amox + genta > fosfomycine > daptomycine
- Pas de différence bithérapie ($p=0,21$) ou durée longue par rapport durée courte
- Pas de différence d'outcome si mono ou polymicrobien
- **95% de succès clinique si ajout de fosfomycine**