



Traitement antibiotique des infections ostéoarticulaires aiguës de l'enfant

Antibiotic therapy for acute osteoarticular infections in children

¹Trifa M., ²Bouchoucha S., ¹Ben Marzouk S., ¹Trabelsi H., ²Smida M., ²Ben Ghachem M., ¹Ben Khalifa S.

¹Service d'Anesthésie Réanimation – Hôpital d'Enfants de Tunis

²Service d'Orthopédie Infantile – Hôpital d'Enfants de Tunis

CORRESPONDANCE : Dr Mehdi Trifa

Service d'Anesthésie-Réanimation. Hôpital d'Enfants de Tunis.

Bab Saadoun 1006 Tunis, Tunisie

E-mail : mehditrifa@yahoo.fr

RÉSUMÉ

L'infection ostéoarticulaire (IOA) de l'enfant est une pathologie grave pouvant mettre en jeu son pronostic fonctionnel. Elle nécessite une prise en charge médicochirurgicale rapide, associant une antibiothérapie à un éventuel drainage chirurgical. Au début et avant l'isolation du germe, l'antibiothérapie est empirique ciblant les germes les plus fréquemment retrouvés dans ces infections. La dernière décennie avait connu un changement du profil des germes infectants dans ce type d'affections. Plusieurs microorganismes peuvent être incriminés mais *Staphylococcus aureus* et *Kingella Kingae* prédominent nettement. Nous notons également l'émergence de souches communautaires de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méticilline (SARM) responsables de tableaux particulièrement sévères, en particulier aux Etats Unis. Une monothérapie empirique à base d'une céphalosporine de seconde génération ou de l'association amoxicilline-acide clavulanique serait efficace dans la grande majorité des cas. La non amélioration clinique de la symptomatologie pourrait faire suspecter une infection à SARM et donc faire remplacer cette antibiothérapie empirique par l'association glycopeptide-gentamicine. Ces dernières années ont été également marquées par une évolution des concepts en matière de la durée de cette antibiothérapie. La tendance actuelle est de prescrire une antibiothérapie plus courte dans ses deux phases parentérale et orale.

ABSTRACT

The osteoarticular infection in childhood is a serious illness that may jeopardize the functional outcome. It requires rapid medical and surgical care, combining antibiotics to a possible surgical drainage. The empiric choice of initial antibiotherapy must take into consideration the actual epidemiology of principal pathogens incriminated. The bacterial agents causing osteoarticular infections have been changing over the last decade. Currently, many micro-organisms can be incriminated, but *Staphylococcus aureus* and *Kingella kingae* markedly prevail. An increase of the rate of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) has been reported in osteo-articular infections, especially in USA. First-intention IV monotherapy based on 2nd generation cephalosporins or amoxicilline-clavulanic acid awaiting bacteriological results, would seem to be most of the time efficient. Lack of clinical improvement in symptomatology may suggest MRSA infection, in which case the empiric regimen should be replaced by one based on the association glycopeptide-gentamicine. These years were also marked by an evolution of concepts concerning the duration of antibiotic therapy. The current trend is to prescribe shorter antibiotherapy, both for intravenous and oral phases.



I. INTRODUCTION

L'infection ostéoarticulaire (IOA) de l'enfant est une pathologie grave pouvant mettre en jeu son pronostic fonctionnel, voire vital. Elle nécessite une prise en charge médicochirurgicale rapide, associant une antibiothérapie à un éventuel drainage chirurgical [1]. Cette antibiothérapie empirique doit cibler les germes les plus fréquemment retrouvés au cours de ce type d'infections. Plus l'infection survient tôt dans la vie plus le risque de séquelles est important du fait de l'invasion concomitante de la cavité articulaire voisine et des cartilages de croissance métaphysaires [2].

Le but de cette mise au point est d'établir des propositions thérapeutiques argumentées concernant le traitement antibiotique de première intention devant une infection ostéoarticulaire aigüe communautaire chez l'enfant. Cette démarche va s'appuyer essentiellement sur l'épidémiologie actuelle des microorganismes en cause des IOA et leur profil de résistance.

II. MICROORGANISMES EN CAUSE

Dans les années 1960-90, l'épidémiologie des infections ostéoarticulaires était dominée par trois types d'agents bactériens : les staphylocoques dorés, les streptocoques et *Haemophilus influenzae* type b [3]. Les années 2000 ont connu un changement du profil des germes infectants dans ce type d'affections. Les infections à pneumocoques et surtout l'*Haemophilus* et se sont raréfiées grâce à la vaccination [4, 5]. Par son tropisme osseux important, *Staphylococcus aureus* (SA) reste omniprésent quel que soit l'âge de l'enfant [6, 7]. Dans une étude que nous avons récemment publiée et qui s'est intéressée au profil microbiologique des IOA chez l'enfant, SA méticilline sensible était le germe le plus fréquemment isolé (60% des cas) [8]. L'incidence des IOA à *Kingella Kingae* (KK), cocco-bacille à Gram négatif théoriquement connu comme germe saprophyte du tractus oro-pharyngé et des voies respiratoires chez l'enfant, a nettement augmenté ces dernières années. Il est même devenu le premier germe responsable des arthrites septiques chez le nourrisson [9,10]. Dans une large série française ayant inclus les enfants admis pour IOA, SA a été isolé chez 25 patients (29%), alors que KK a été retrouvé chez 39 enfants (45%) [11]. Sa présence est beaucoup plus rare après l'âge de 3 ans [12, 13]. Ce germe, reconnu responsable d'infections évoluant généralement sans complication sous traitement, est très sensible aux principales b-lactamines. Les hémocultures sont rarement une aide au diagnostic en cas d'IOA à KK [14]. Sa mise en évidence est facilitée par la mise en culture systématique des liquides articulaires dans des flacons d'hémoculture [11, 14-17]. Si la culture est négative, l'utilisation de la Polymerase Chain Reaction (PCR) universelle qui consiste à amplifier le gène qui code pour l'ARNr 16S a amélioré le rendement des techniques microbiologique pour la détection de ce pathogène [17]. On note l'absence de KK parmi les germes isolés dans notre étude malgré l'inoculation immédiate d'une partie du prélèvement per opératoire dans un flacon d'hé-

culture et le respect de la durée d'incubation de 15 jours au BactAlert (bioMérieux) [8]. En fait, le diagnostic microbiologique des infections ostéoarticulaires s'est basé uniquement sur la culture, technique dont le rendement est médiocre pour l'isolement de cette bactérie.

La dernière décennie a été marquée également par l'émergence de souches communautaires de SA résistantes à la méticilline (SARM) responsable de tableaux particulièrement sévères [18-20]. Ce germe est plus fréquemment responsable d'ostéomyélites que d'arthrites septiques [21]. Il possède des gènes responsables de la production de différentes exotoxines. Ces gènes incluent ceux codant pour la toxine de Panton-Valentine (PVL) [22]. Les IOA dues à SA sécréteurs de PVL sont associées à une évolution locale plus sévère, une réponse inflammatoire plus intense, une bactériémie, un risque accru de localisations multiples et des complications plus fréquentes, en particulier thromboemboliques [23-26].

Certains micro-organismes sont préférentiellement isolés dans un contexte particulier. On peut citer la classique association drépanocytose/ostéomyélite à *Salmonelle*. Dans la tranche d'âge 0-3 mois, sont surtout isolées les bactéries des infections materno-fœtales. *Haemophilus influenzae* b peut toucher le nouveau-né non protégé par les anticorps de sa mère. Dans cette tranche d'âge, la présence du SA est surtout due à une contamination iatrogénique (cathéters ombilicaux, voies périphériques, ventilation mécanique, ponctions pour micro prélèvements) [9, 27].

III. QUELLE ANTIBIOTHÉRAPIE EMPIRIQUE

Le choix de cette antibiothérapie de première intention doit tenir compte de l'épidémiologie bactérienne et des profils de sensibilité des microorganismes en cause sus détaillés. Plusieurs protocoles thérapeutiques ont été publiés au cours de la dernière décennie [24, 28, 29]. Le Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique de la Société Française de Pédiatrie avait récemment publié des recommandations pour la prescription d'une antibiothérapie probabiliste devant une infection ostéoarticulaire communautaire aigüe chez l'enfant [4]. Les auteurs proposent une monothérapie au choix à base de :

- Cloxacilline : 150 à 200 mg/kg/j en 4 injections par 24h
- ou de céfamandole : 150 mg/kg/j en 4 injections par 24h
- ou de céfuroxime : 75 mg/kg/j en 3 injections par 24h
- ou de l'association amoxicilline- acide clavulanique : 150 mg/kg/j en 4 injections par 24h.

Selon ces mêmes recommandations, une bithérapie n'est indiquée qu'en cas de d'IOA acquise en milieu hospitalier ou en cas d'infection à staphylocoque méticilline résistant. La gentamicine pourrait alors être associée pendant les premiers jours [24].

Cette antibiothérapie probabiliste proposée par les experts français n'avait pas tenu compte des souches communautaires de SARM. En effet, SA isolé au cours des IOA aiguës chez l'enfant est souvent sensible à la méticilline dans les séries européennes [3, 30]. Ceci est également le cas en Tunisie comme le montre l'étude menée à l'hôpital



d'enfants de Tunis et qui avait montré que seulement 13% des SA responsables des IOA sont résistantes à la méticilline [8]. L'incidence des IOA à SARM est cependant beaucoup plus élevée dans les séries nord américaines. MARTINEZ-AGUILAR [25] qui s'est intéressé aux IOA à SA d'origine communautaire, avait rapporté que sur les 59 souches isolées 31 étaient résistantes à la méticilline (52%). ARNOLD [19], dont l'étude concernait toutes les IOA survenues aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte, rapporte un taux d'infection à SARM de 75% parmi les souches isolées. Ceci a poussé certains auteurs américains à établir des facteurs de risque d'infection à SARM, à savoir un écouvillonnage nasal positif à ce germe, des antécédents personnels ou familiaux d'infection à SARM, les enfants pratiquant certaines activités où il y a un contact cutané important (sports de lutte par exemple) et la notion de consultation de centres médicaux ou d'hospitalisation récente [31]. L'existence de tels facteurs de risque chez des enfants se présentant dans un tableau d'IOA serait une indication à prescrire une antibiothérapie empirique visant le SARM.

En dehors de SARM et de *Klebsiella pneumoniae* sécrétant de b-lactamases à spectre élargi (BLSE) retrouvé exclusivement chez des nouveau-nés ayant séjourné en milieu de réanimation dans les jours qui avaient précédé leur admission, tous les autres microorganismes isolés dans notre série étaient sensibles aux céphalosporines de 2ème génération alors que 91% étaient sensibles à l'association amoxicilline- acide clavulanique [8]. En tenant compte de ces données, une antibiothérapie de première intention par voie intraveineuse à base d'une céphalosporine de 2ème génération semble être adaptée au profil des germes isolés chez nos enfants en dehors des nouveau-nés ayant séjourné dans des unités de réanimation, en attendant les résultats bactériologiques. L'association amoxicilline- acide clavulanique peut également être prescrite en première intention sous réserve que ça soit la forme pédiatrique la moins dosée en acide clavulanique (flacon 500 mg amoxicilline 50 mg d'acide clavulanique) [4]. La non amélioration clinique de la symptomatologie pourrait faire suspecter une infection à SARM et donc faire remplacer cette antibiothérapie empirique par l'association glycopeptide-gentamicine. Si la fréquence des souches de SARM augmente encore plus en Tunisie, il faudra définir le pourcentage de résistance à partir duquel nous devrions modifier notre antibiothérapie probabiliste.

IV. DURÉE DE L'ANTIBIOTHÉRAPIE

Les dernières années ont été marquées par une évolution des concepts en matière de la durée du traitement antibiotique au cours des IOA chez l'enfant. Bien qu'il n'existe toujours pas de consensus ou de recommandations valides, la démarche actuelle vise de plus en plus à réduire les durées d'hospitalisation, et par conséquent, les risques d'infection liés aux soins et les coûts. Elle conduit à envisager des traitements dont la phase initiale intraveineuse est raccourcie (ne dépassant pas une semaine), suivie d'un relais oral précoce de deux à quatre semaines

permettant une prise en charge ambulatoire [32-35]. La conduite d'un tel protocole sous entend que l'enfant n'a pas de tares sous jacentes, qu'il s'agit d'une IOA communautaire non compliquée et que l'évolution clinico-biologique est favorable au cours de la première semaine de traitement antibiotique [36]. Parce que les IOA à SARM ont tendance à être sévères, une antibiothérapie plus prolongée avec surveillance plus fréquente de marqueurs inflammatoires est parfois nécessaire pour obtenir une guérison sans séquelles.

Plusieurs molécules ont été proposées pour effectuer le relai par voie orale. L'oxacilline, dont la concentration sérique et osseuse après administration orale est faible et est à l'origine d'échecs cliniques, ne devrait plus être prescrite dans cette indication [37, 38]. Grâce à leur bonne diffusion articulaire et osseuse, les céphalosporines de seconde génération peuvent être utilisées pour le relais oral de l'antibiothérapie intraveineuse [3]. Plusieurs études ont montré la bonne efficacité clinique de la clindamycine, grâce à son excellente biodisponibilité, dans le relai par voie orale des IOA de l'enfant [24, 39-41]. La rifampicine a également une très bonne diffusion articulaire et osseuse mais cette molécule ne doit pas être utilisée en monothérapie à cause du risque de développement de résistance du SA vis-à-vis de cette molécule [42, 43]. Peu d'études se sont intéressées à l'association amoxicilline-acide clavulanique dans cette indication. Elle pourrait être prescrite en relais oral grâce à sa bonne diffusion dans le liquide synovial. Cependant, les concentrations obtenues dans l'os spongieux sont plus modestes compromettant l'efficacité de cet antibiotique sur des germes sensibles à CMI basse [44-45].

V. CONCLUSION

Les IOA de l'enfant restent fréquentes en Tunisie. Le diagnostic microbiologique est une étape désormais indispensable pour proposer un schéma thérapeutique optimal permettant un traitement adapté. Les dernières années ont été marquées par un changement de l'épidémiologie des microorganismes en cause dans ce type d'infections et de leur profil de sensibilité aux antibiotiques et par une évolution des concepts en matière de la durée de cette antibiothérapie (plus courte dans ses deux phases parentérale et orale). SA et Kk sont actuellement les microorganismes les plus fréquemment isolés dans les IOA chez l'enfant. Une monothérapie empirique à base d'une céphalosporine de seconde génération ou de l'association amoxicilline- acide clavulanique (sous réserve que ça soit la forme pédiatrique la moins dosée en acide clavulanique) serait efficace dans la grande majorité des cas. Nous assistons par ailleurs, en particulier aux Etats Unis, à l'émergence de souches communautaires de SARM responsables de tableaux d'IOA particulièrement graves, associées à un risque élevé de complications systémiques et thromboembolique. Ce type d'infection nécessiterait une bithérapie et une durée d'antibiotiques plus prolongée.



VI. RÉFÉRENCES

- 1) De Boeck H. Osteomyelitis and septic arthritis in children. *Acta Orthop Belg* 2005; 71:505-15.
- 2) Grimprel E., Cohen R. L'épidémiologie et physiopathologie des infections ostéoarticulaires chez l'enfant (nouveau-né exclu). *Arch Pediatr* 2007; 14:S81-S85.
- 3) Grimprel E., Lorrot M., Haas H et al. Infections ostéoarticulaires: études cliniques. *Arch Pediatr* 2008; 15:S68-S73.
- 4) Grimprel E., Lorrot M., Haas H., Pinquier D., Parez N., Ferroni A., Cohen R. Infections ostéoarticulaires : propositions thérapeutiques du Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP) de la Société Française de Pédiatrie. *Arch Pediatr* 2008; 15:S74-S80.
- 5) Poehling K.A., Talbot TR, Griffin MR et al. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2006;295 :1668-74
- 6) Goergens E.D., McEvoy A., Watson M., et al. Acute osteomyelitis and septic arthritis in children. *J Paediatr Child Health* 2005; 41:59-62.
- 7) Hambleton S., Berendt A.R. Bone and joint infections in children. *Adv Exp Med Biol* 2004; 549:47-62.
- 8) Trifa M., Bouchoucha S., Smaoui H. et al. Microbiological profile of childhood hematogenous osteoarticular infections. *Orthop Traumatol Surg Res* 2010 (Article in Press).
- 9) Ferroni A. Epidémiologie et diagnostic bactériologique des infections ostéoarticulaires aigües de l'enfant. *Arch Pediatr* 2007; 14:S91-6.
- 10) Cohen R., Grimprel E. Infections ostéoarticulaires de l'enfant : état des lieux et perspectives. *Arch Pediatr* 2007; 14:S79-80.
- 11) Chometon S., Benito Y., Chaker M., et al. Specific real-time polymerase chain reaction places *Kingella kingae* as the most common cause of osteoarticular infections in young children. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:377-81.
- 12) Rasmont Q., Yombi J.C., Van Der Linden D., Docquier P.L. Osteoarticular infections in Belgian children: A survey of clinical, biological, radiological and microbiological data. *Acta Orthop Belg* 2008; 74:374-85.
- 13) Moylett E.H., Rossmann S.N., Epps H.R., Demmler G.J. Importance of *Kingella kingae* as a pediatric pathogen in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:263-5.
- 14) Moumile K., Merckx J., Glorion C., Berche P., Ferroni A. Osteoarticular infections caused by *Kingella kingae* in children: contribution of polymerase chain reaction to the microbiologic diagnosis. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:837-9.
- 15) Moumile K., Merckx J., Glorion C., Pouliquen J.C., Berche P., Ferroni A. Bacterial aetiology of acute osteoarticular infections in children. *Acta Paediatr* 2005; 94: 419-22.
- 16) Verdier I., Gayet-Ageron A., Ploton C., et al. Contribution of a broad range polymerase chain reaction to the diagnosis of osteoarticular infections caused by *Kingella kingae*: description of twenty-four recent pediatric diagnoses. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:692-6.
- 17) Rosey A.L., Abachin E., Quesnes G., et al. Development of a broadrange 16S rDNA real-time PCR for the diagnosis of septic arthritis in children. *J Microbiol Methods* 2007; 68:88-93.
- 18) Gorwitz R.J. A review of community associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:1-7.
- 19) Arnold S.R., Elias D., Buckingham S.C. et al. Changing patterns of acute hematogenous osteomyelitis and septic arthritis: emergence of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Pediatr Orthop* 2006; 26:703-8.
- 20) Mishaan A.M., Mason E.O.J., Martinez-Aguilar G. et al. Emergence of a predominant clone of community-acquired *Staphylococcus aureus* among children in Houston, Texas. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:201-6.
- 21) Kaplan S.L., Hulten K.G., Gonzalez B.E. et al. Three-year surveillance of community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in children. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1785-91.
- 22) Raymond J., Bergeret M. Résistance aux antibiotiques des *Staphylococcus aureus* responsables d'infections ostéoarticulaires. *Arch Pediatr* 2007; 14:S97-101.
- 23) Bocchini C.E., Hulten K.G., Mason E.O. J., Gonzalez B.E., Hammerman W.A., Kaplan S.L. Panton-Valentine leukocidin genes are associated with enhanced inflammatory response and local disease in acute hematogenous *Staphylococcus aureus* osteomyelitis in children. *Pediatrics* 2006; 117:433-40.
- 24) Kaplan S.L. Osteomyelitis in children. *Infect Dis Clin North Am* 2005; 19:787-97.
- 25) Martínez-Aguilar G., Avalos-Mishaan A., Hulten K., Hammerman W., Mason E.O. J., Kaplan S.L. Community-acquired, methicillin-resistant and methicillin susceptible *Staphylococcus aureus* musculoskeletal infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:701-6.
- 26) Bouchoucha S., Benghachame F., Trifa M. et al. Deep venous thrombosis associated with acute hematogenous osteomyelitis in children. *Orthop Traumatol Surg Res* 2010 Sept 9 [Epub ahead of print]
- 27) Kocher M.S., Lee B., Dolan M., Weinberg J., Shulman S.T. Pediatric orthopedic infections: early detection and treatment. *Pediatr Ann* 2006; 35:112-22.
- 28) Gutierrez K. Bone and joint infections in children. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52:779-94.
- 29) Lazzarini L., Lipsky B.A., Mader J.T. Antibiotic treatment of osteomyelitis: what have we learned from 30 years of clinical trials? *Int J Infect Dis* 2005; 9:127-38.
- 30) Timsit S., Pannier S., Glorion C., Chéron G. Infections bactériennes ostéoarticulaires du nourrisson et de l'enfant : expérience sur un an. *Arch Pediatr* 2005; 12:16-22.
- 31) Saphyakhajon P., Joshi A.Y., Huskins W.C., Henry N.K., Boyce T.G. Empiric antibiotic therapy for acute osteoarticular infections with suspected methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or *Kingella*. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:765-7
- 32) Le Saux N., Howard A., Barrowman N.J., Gaboury I., Sampson M., Moher D. Shorter courses of parenteral antibiotic therapy do not appear to influence response rates for children with acute hematogenous osteomyelitis: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2002; 2:16.
- 33) Bachur R., Pagon Z. Success of short-course parenteral antibiotic therapy for acute osteomyelitis of childhood. *Clin Pediatr* 2007; 46:30-5.
- 34) Jagodzinski N.A., Kanwar R., Graham K., Bache C.E. Prospective evaluation of a shortened regimen of treatment for acute osteomyelitis and septic arthritis in children. *J Pediatr Orthop* 2009; 29:518-25.
- 35) Zaoutis T., Localio A.R., Leckerman K., Saddlemire S., Bertoch D., Keren R. Prolonged intravenous therapy versus early transition to oral antimicrobial therapy for acute osteomyelitis in children. *Pediatrics* 2009; 123:636-42.
- 36) Vinod M.B., Matussek J., Curtis N., Graham H.K., Carapetis J.R. Duration of antibiotics in children with osteomyelitis and septic arthritis. *J Pediatr Child Health* 2002; 38:363-7.
- 37) Nelson J.D., Bucholz R.W., Kusmiesz H., Shelton S. Benefits and risks of sequential parenteral-oral cephalosporin therapy for suppurative bone and joint infections. *J Pediatr Orth* 1982; 2:255-62.
- 38) Green J.H. Cloxacillin in treatment of acute osteomyelitis. *Br Med J* 1967; 2:414-6.
- 39) Martínez-Aguilar G., Hammerman W.A., Mason E.O.J., Kaplan S.L. Clindamycin treatment of invasive infections caused by community-acquired, methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:593-8.
- 40) Feigin R.D., Pickering L.K., Anderson D., Keeney R.E., Shackelford P.G. Clindamycin treatment of osteomyelitis and septic arthritis in children. *Pediatrics* 1975; 55:213-23.
- 41) Rodriguez W., Ross S., Khan W., McKay D., Moskowitz P. Clindamycin in the treatment of osteomyelitis in children: a report of 29 cases. *Am J Dis Child* 1977; 131:1088-93.
- 42) Trujillo S.H., Alvarez M.R., Rodriguez B.A. et al. Rifampicin and penicillins in the treatment of hematogenous osteomyelitis in children (spanish). *Antioquia Med* 1974; 24:443-53.
- 43) Cluzel R.A., Lopitiaux R., Sirot J., Rampon S. Rifampicin in the treatment of osteoarticular infections due to staphylococci. *J Antimicrob Chemother* 1984; 13 (Suppl C):23-9.
- 44) Nussinovich M., Shalit I., Einhorn M. et al. Amoxicillin-clavulanate versus standard antibiotic therapy for the treatment of septic arthritis and osteomyelitis. *Pediatrics and Related Topics* 1997; 36:73-82.
- 45) Todd P.A., Benfield P. Amoxicillin/clavulanic acid. An update of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1990; 39:264-307.

