

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

FACULTE DE MEDECINE LYON EST

Année 2012

N°

**EFFETS INDESIRABLES LIES A L'ANTIBIOTHERAPIE AU
COURS DES SPONDYLODISCITES : COHORTE
HISTORIQUE MONOCENTRIQUE DANS UN SERVICE
HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

THESE

Présentée
A l'Université Claude Bernard Lyon 1
et soutenue publiquement le **04 octobre 2012**
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

KARSENTY Judith
née le 28/04/1984 à Besançon

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

. Président de l'Université	François-Noël GILLY
. Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	François-Noël GILLY
. Secrétaire Général	Alain HELLEU

SECTEUR SANTE

UFR DE MEDECINE LYON EST	Doyen : Jérôme ETIENNE
UFR DE MEDECINE LYON SUD – CHARLES MERIEUX	Doyen: Carole BURILLON
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES (ISPB)	Directrice : Christine VINCIGUERRA
UFR D'ODONTOLOGIE	Directeur : Denis BOURGEOIS
INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE READAPTATION	Directeur : Yves MATILLON
DEPARTEMENT DE FORMATION ET CENTRE DE RECHERCHE EN BIOLOGIE HUMAINE	Directeur : Pierre FARGE

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIES

UFR DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES	Directeur : François GIERES
UFR DE SCIENCES ET TECHNIQUES DES ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES (STAPS)	Directeur : Claude COLLIGNON
INSTITUT DES SCIENCES ET DES TECHNIQUES DE L'INGENIEUR DE LYON (ISTIL)	Directeur : Joseph LIETO
I.U.T. A	Directeur : Christian COULET
I.U.T. B	Directeur : Roger LAMARTINE
INSTITUT DES SCIENCES FINANCIERES ET ASSURANCES (ISFA)	Directeur : Jean-Claude AUGROS
I.U.F.M.	Directeur : Régis BERNARD
CPE	Directeur : Gérard PIGNAULT

Faculté de Médecine Lyon Est Claude Bernard Liste des Enseignants

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

Baulieux	Jacques	Chirurgie générale (surnombre)
Chayvialle	Jean-Alain	Gastroentérologie – hépatologie (surnombre)
Confavreux	Christian	Neurologie
Etienne	Jérôme	Bactériologie-virologie – hygiène hospitalière
Floret	Daniel	Pédiatrie (surnombre)
Froment	Jean-Claude	Radiologie et imagerie médicale (surnombre)
Mauguière	François	Neurologie
Mornex	Jean-François	Pneumologie
Peyramond	Dominique	Maladies infectieuses – maladies tropicales
Philip	Thierry	Cancérologie-radiothérapie
Raudrant	Daniel	Gynécologie
Sindou	Marc	Neurochirurgie (surnombre)
Tissot	Etienne	Chirurgie générale (surnombre)

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 1

Blay	Jean-Yves	Cancérologie-radiothérapie
Cochat	Pierre	Pédiatrie
Chatelain	Pierre	Pédiatrie
Cordier	Jean-François	Pneumologie
Guérin	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Kohler	Rémy	Chirurgie infantile
Laville	Maurice	Thérapeutique ; médecine d'urgence
Mellier	Georges	Gynécologie
Ninet	Jacques	Médecine interne – gériatrie et biologie du vieillissement
Perrin	Gilles	Neurochirurgie
Pugeat	Michel	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Revel	Didier	Radiologie et imagerie médicale
Rousset	Bernard	Biologie cellulaire
Rudigoz	René-Charles	Gynécologie
Vandenesch	François	Bactériologie-virologie – hygiène hospitalière

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Première classe

André-Fouet	Xavier	Cardiologie
Barth	Xavier	Chirurgie générale
Bastien	Olivier	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Baverel	Gabriel	Physiologie
Bérard	Jérôme	Chirurgie infantile (surnombre)
Bertrand	Yves	Pédiatrie
Beziat	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Boillot	Olivier	Chirurgie digestive
Boisson	Dominique	Médecine physique et de réadaptation (surnombre)
Borson-Chazot	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Boulez	Jean	Chirurgie générale
Bozio	André	Cardiologie (surnombre)

Breton	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chassard	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Chevalier	Philippe	Cardiologie
Claris	Olivier	Pédiatrie
Colin	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Daligand	Liliane	Médecine légale et droit de la santé (surnombre)
D'Amato	Thierry	Psychiatrie d'adultes
Delahaye	François	Cardiologie
Denis	Philippe	Ophtalmologie
Derumeaux	Geneviève	Physiologie
Descotes	Jacques	Pharmacologie fondamentale – pharmacologie clinique
Disant	François	Oto-rhino-laryngologie
Douek	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Ducerf	Christian	Chirurgie digestive
Durieu	Isabelle	Médecine interne – gériatrie et biologie du vieillissement
Fauvel	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence
Finet	Gérard	Cardiologie
Fouque	Denis	Néphrologie
Gaucherand	Pascal	Gynécologie
Gouillat	Christian	Chirurgie digestive
Guérin	Claude	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
Herzberg	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Honorat	Jérôme	Neurologie
Jegaden	Olivier	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Lachaux	Alain	Pédiatrie
Lehot	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Lermusiaux	Patrick	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Lina	Bruno	Bactériologie-virologie – hygiène hospitalière
Martin	Ambroise	Nutrition
Martin	Xavier	Urologie
Mathevet	Patrice	Gynécologie
Mertens	Patrick	Anatomie
Michallet	Mauricette	Hématologie
Mion	François	Physiologie
Miossec	Pierre	Immunologie
Morel	Yves	Biochimie et biologie moléculaire
Morelon	Emmanuel	Néphrologie
Moulin	Philippe	Nutrition
Neyret	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Nighoghossian	Norbert	Neurologie
Ninet	Jean	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Obadia	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Ovize	Michel	Physiologie
Ponchon	Thierry	Gastroentérologie - hépatologie
Rivoire	Michel	Cancérologie-radiothérapie
Rode	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Rousson	Robert-Marc	Biochimie et biologie moléculaire
Ryvlin	Philippe	Neurologie
Scoazec	Jean-Yves	Anatomie et cytologie pathologiques
Terra	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes
Thivolet-Bejui	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Thomas	Gilles	Génétique
Touraine	Jean-Louis	Néphrologie
Trouillas	Paul	Neurologie (surnombre)
Truy	Eric	Oto-rhino-laryngologie
Turjman	Francis	Radiologie et imagerie médicale
Vallée	Bernard	Anatomie
Vanhems	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Zoulim	Fabien	Gastroentérologie - hépatologie

**Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers
Seconde Classe**

Allaouchiche	Bernard	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Argaud	Laurent	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
Aubrun	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Badet	Lionel	Urologie
Berthezene	Yves	Radiologie et imagerie médicale
Braye	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructive et esthétique - brûlologie
Calender	Alain	Génétique
Chapet	Olivier	Cancérologie-radiothérapie
Chapurlat	Roland	Rhumatologie
Colombel	Marc	Urologie
Cottin	Vincent	Pneumologie
Cotton	François	Anatomie
Devouassoux	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Di Filippo	Sylvie	Cardiologie
Dubernard	Gilles	Gynécologie
Dumontet	Charles	Hématologie-transfusion
Dumortier	Jérôme	Gastroentérologie - hépatologie
Ederly	Charles	Génétique
Elchardus	Jean-Marc	Médecine légale et droit de la santé
Faure	Michel	Dermato-vénéréologie
Fourneret	Pierre	Pédopsychiatrie
Froehlich	Patrick	Oto-rhino-laryngologie
Guenot	Marc	Neurochirurgie
Gueyffier	Francois	Pharmacologie fondamentale – pharmacologie clinique
Guibaud	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Guyen	Olivier	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Janier	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
Javouhey	Etienne	Pédiatrie
Jullien	Denis	Dermato-vénéréologie
Kodjikian	Laurent	Ophthalmologie
Krolak Salmon	Pierre	Médecine interne – gériatrie et biologie du vieillissement
Lejeune	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Lina	Gérard	Bactériologie-virologie – hygiène hospitalière
Mabrut	Jean Yves	Chirurgie générale
Merle	Philippe	Gastroentérologie - hépatologie
Monneuse	Olivier	Chirurgie générale
Mure	Pierre Yves	Chirurgie infantile
Nataf	Serge	Cytologie et histologie
Négrier	Claude	Hématologie
Négrier	Marie-Sylvie	Cancérologie-radiothérapie
Nicolino	Marc	Pédiatrie
Picot	Stephane	Parasitologie et mycologie
Pignat	Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet	Gilles	Chirurgie générale
Raverot	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Richard	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
Rossetti	Yves	Physiologie
Rouvière	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
Roy	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ruffion	Alain	Urologie

Saoud	Mohamed	Psychiatrie d'adultes
Schaeffer	Laurent	Biologie cellulaire
Scheiber	Christian	Biophysique et médecine nucléaire
Schott-Pethelaz	Anne Marie	Epidémiologie
Souquet	Jean-Christophe	Gastroentérologie - hépatologie
Tilikete	Caroline	Physiologie
Trouillas	Jacqueline	Cytologie et histologie
Vukusic	Sandra	Neurologie
Wattel	Eric	Hématologie-transfusion

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Hors classe

Bui-Xuan	Bernard	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
Davezies	Philippe	Médecine et santé au travail
Germain	Michèle	Physiologie
Hadj-Aissa	Aoumeur	Physiologie
Jouvet	Anne	Anatomie et cytologie pathologiques
Le Bars	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
Lièvre	Michel	Pharmacologie fondamentale – pharmacologie clinique
Normand	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
Pharaboz-Joly	Marie-Odile	Biochimie et biologie moléculaire
Piaton	Eric	Cytologie et histologie
Rigal	Dominique	Hématologie-transfusion
Sabatini	Jean	Médecine légale et droit de la santé
Sappey-Marinier	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Timour-Chah	Quadiri	Pharmacologie fondamentale – pharmacologie clinique

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Première classe

Ader	Florence	Maladies infectieuses – maladies tropicales
Barnoud	Raphaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques
Benchaib	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
Billotey	Claire	Biophysique et médecine nucléaire
Bontemps	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Bricca	Giampiero	Pharmacologie fondamentale – pharmacologie clinique
Bringuier	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
Cellier	Colette	Anatomie et cytologie pathologiques
Chalabreysse	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
Charbotel	Barbara	Médecine et santé au travail
Chevallier-Queyron	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Collardeau Frachon	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Cozon	Gregoire	Immunologie
Doret	Muriel	Gynécologie
Dubourg	Laurence	Physiologie
Escuret	Vanessa	Bactériologie-virologie – hygiène hospitalière
Franco-Gillioen	Patricia	Physiologie
Genot	Alain	Biochimie et biologie moléculaire
Gonzalo	Philippe	Biochimie et biologie moléculaire
Hervieu	Valerie	Anatomie et cytologie pathologiques
Jarraud	Sophie	Bactériologie-virologie – hygiène hospitalière
Kolopp-Sarda	Marie Nathalie	Immunologie
Lasset	Christine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Laurent	Frederic	Bactériologie-virologie – hygiène hospitalière

Lesca	Gaetan	Génétique
Meyronet	David	Anatomie et cytologie pathologiques
Peretti	Noel	Nutrition
Persat	Florence	Parasitologie et mycologie
Pondarre	Corinne	Pédiatrie
Rabilloud	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ritouet	Danielle	Hématologie-transfusion
Ritter	Jacques	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Streichenberger	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
Tristan	Anne	Bactériologie-virologie – hygiène hospitalière
Vlaeminck-Guillem	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire
Voiglio	Eric	Anatomie
Wallon	Martine	Parasitologie et mycologie

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Seconde classe

Dargaud	Yesim	Hématologie-transfusion
Maucort Boulch	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Roman	Sabine	Physiologie
Tardy-Guidollet	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
Thibault	Hélène	Physiologie

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Seconde classe – Stagiaires

Phan	Alice	Dermato-vénérologie
Pina-Jomir	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Plotton	Ingrid	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Schluth-Bolard	Caroline	Cytologie et histologie

Professeur des Universités – Médecine Générale

Moreau	Alain
--------	-------

Professeurs associés de Médecine Générale

Zerbib	Yves
--------	------

Maîtres de Conférence associés de Médecine Générale

Figon (Ponasse)	Sophie
Flori	Marie
Lainé	Xavier
Leত্রিillard	Laurent

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Au Président du jury :

Monsieur le Professeur Christian Chidiac :

Vous nous avez fait l'honneur de présider ce jury, nous vous en remercions. Nous vous sommes très reconnaissants du temps que vous avez consacré à la relecture de notre travail. Nous sommes honorés de pouvoir travailler à vos côtés durant les deux années à venir. Veuillez trouver ici l'expression de notre grande gratitude et de tout notre respect.

Aux membres du jury :

A Monsieur le Professeur François Vandenesch :

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de juger cette thèse. Nous vous remercions de l'intérêt que vous portez à notre travail. Soyez assuré de l'expression de nos plus respectueuses considérations.

A Madame le Professeur Christiane Broussolle :

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de participer au jury de cette thèse, et ce sans aucune hésitation. Nous vous en sommes particulièrement reconnaissants. Votre bienveillance à l'égard de vos internes et vos patients ainsi que la rigueur dans l'organisation de votre service forcent notre admiration. Nous garderons un excellent souvenir de ces six derniers mois. Veuillez trouver ici l'expression de notre sincère gratitude et de notre immense respect.

A Monsieur le Docteur Tristan Ferry :

Je te remercie profondément de m'avoir proposé ce travail, de m'avoir encadrée et encouragée tout au long de sa réalisation. Je ne pensais pas venir un jour à bout de la « database », ni réussir à « dompter » SPSS... Je ne te remercierai jamais assez pour ton aide immense et ton soutien tout au long de mon cursus, particulièrement aux moments les plus difficiles. Je crois qu'on

ne peut pas trouver meilleur assistant, directeur de thèse et bientôt je l'espère professeur. Je suis très heureuse de pouvoir encore profiter de tes connaissances médicales et humaines en travaillant à tes côtés dans les années à venir.

A Monsieur le Professeur Michel TOD :

Vous nous avez fait le grand plaisir d'accepter de juger cette thèse. Vos précieuses connaissances nous seront très profitables. Veuillez trouver ici l'expression de notre sincère gratitude et de notre grand respect.

A Monsieur le Docteur Loïc BOUSSEL :

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de participer au jury de cette thèse, même si ce travail aborde peu l'aspect radiologique des spondylodiscites. Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A mes proches :

A mes parents. Vous avez toujours été là pour moi ; je mesure ma très grande chance. Merci de m'avoir toujours soutenue et encouragée. Vous qui êtes déjà passés par-là, je vous dédie ce travail.

A ma sœur Anne, qui compte beaucoup pour moi.

A Eric, merci pour ton amour et ton soutien, particulièrement ces dernières semaines. Je t'aime de tout mon cœur. A la médecine interne, cette discipline m'a tant apporté professionnellement et personnellement.

A ma très grande famille Faivre et Karsenty, à mes grand parents, mon parrain, mes oncles, mes tantes, mes cousins... en France et en Israël, à qui je pense souvent et que je ne vois malheureusement pas assez. Vous êtes toujours là pour les étapes importantes de ma vie, je vous en remercie.

A la famille Monard, au sens large, qui m'a accueillie chaleureusement.

A Delphine, Géraldine et Anne-Sophie, amies bisontines et haut-saônoises pour tous les bons moments passés ensemble. A Marion, Anne-lise et Maud sans lesquelles je ne me sentirais pas chez moi à Lyon. A Laurène, Agnès, carole et Elodie fidèles amies d'externat.

A tous les médecins qui ont participé à ma formation, et notamment aux médecins du service de maladies infectieuses de Lyon, qui m'ont beaucoup appris et m'apprendront encore. Merci au Dr Boibieux, au Dr Perpoint, au Dr Ader... A toute l'équipe médicale et paramédicale du service de maladies infectieuses de Bourg-en-Bresse, qui m'ont accompagné dans mes premiers pas d'interne. Aux médecins de Médecine Interne de Lyon. Au Dr Frédéric Laurent pour sa bibliographie attentive et bienveillante.

A tous mes amis d'internat et mes CCA de choc, aux côtés desquels j'ai beaucoup appris et surtout beaucoup ri : merci à Léo Roselmack, Jean Walsh, Anissa métisse de Nouméa (pour tes précieux conseils), Agathe the power, Tahitiflo (pour la relecture) , Florent, Solène, Safia, Lize, Marie, Gaud, Sandrine ...

A toutes les secrétaires du service de Maladies Infectieuses de l'hôpital de la Croix-Rousse (Elina, Nabila, Souafia, Karine...) pour leur aide indispensable.

A toute l'équipe soignante de Mallet, Chalier et à celle du service de Médecine Interne de la Croix Rousse, que j'ai particulièrement appréciée.

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations	15
PARTIE I : BIBLIOGRAPHIE	17
I. GENERALITES SUR LES SPONDYLODISCITES	18
I.1. DEFINITIONS	18
I.2. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	18
I.3. AGENTS INFECTIEUX RESPONSABLES DES SPONDYLODISCITES INFECTIEUSES	19
I.4. DIAGNOSTIC	20
I.4.1. DIAGNOSTIC CLINIQUE	20
I.4.2. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE	21
I.4.3. DIAGNOSTIC MICROBIOLOGIQUE	21
I.4.4. DIAGNOSTIC RADIOLOGIQUE	22
I.5. FORMES COMPLIQUEES des SPONDYLODISCITES	25
I.6. TRAITEMENT DES SPONDYLODISCITES	25
I.6.1. ANTIBIOTHERAPIE	25
I.6.1.1. CHOIX DE L'ANTIBIOTHERAPIE	25
I.6.1.2. DUREE DE L'ANTIBIOTHERAPIE	27
I.6.2. IMMOBILISATION et TRAITEMENT CHIRURGICAL	28
I.7. MORTALITE, RECHUTE et SEQUELLES FONCTIONNELLES	28
II. EFFETS INDESIRABLES DU TRAITEMENT	28
II.1. VOIE D'ADMINISTRATION DES ANTIBIOTIQUES et EFFETS INDESIRABLES	28
II.2. ANTIBIOTIQUES et EFFETS INDESIRABLES	30
II.2.1. EFFETS INDESIRABLES DES PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES UTILISES DANS LE TRAITEMENT DES INFECTIONS OSTEO-ARTICULAIRES	30
II.2.2. PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES LIES A L'ANTIBIOTHERAPIE	38
II.2.3. INCIDENCE ET FACTEURS DE RISQUE DES EFFETS INDESIRABLES LIES A L'ANTIBIOTHERAPIE AU COURS DES INFECTIONS OSTEOARTICULAIRES	44

PARTIE II : TRAVAIL PERSONNEL	43
I. INTRODUCTION	44
II. MATERIALS AND METHODS	44
II.1 STUDY DESIGN, PATIENTS AND DATA COLLECTION	44
II.2 DEFINITIONS	45
II.3 STATISTICAL ANALYSIS	46
III. RESULTS	46
PART 1: DESCRIPTION OF THE COHORT	46
1. DEMOGRAPHICS, RISK FACTORS AND PVO CHARACTERISTICS	46
2. CLINICAL AND BIOLOGICAL PRESENTATION	48
3. RADIOLOGICAL DIAGNOSIS	49
4. MICROBIOLOGICAL DIAGNOSIS	49
5. TREATMENTS AND OUTCOMES	50
PART 2: DESCRIPTION OF THE OBSERVED ADVERSE EVENTS AND ANALYSIS OF RISK FACTORS	51
1. ADVERSE EVENTS RELATED TO ANTIBIOTIC ADMINISTRATION AND RISK FACTORS	52
2. ANTIBIOTIC-RELATED ADVERSE EVENTS	53
2.1. DESCRIPTIVE ANALYSIS OF ANTIBIOTIC-RELATED COMPLICATIONS	53
2.2. DESCRIPTIVE ANALYSIS OF CAUSATIVE ANTIBIOTICS	56
2.3. RISK FACTORS FOR ANTIBIOTIC-RELATED ADVERSE EVENTS	57
IV. DISCUSSION	59
V. CONCLUSIONS	63

TABLE des MATIERES des TABLEAUX

Tableau 1. Propositions d'antibiothérapie des spondylodiscites à pyogènes selon le micro-organisme (adapté des recommandations de la SPILF)	26
Tableau 2. Adverse Reactions to Penicillins (adapté du MANDELL)	31
Tableau 3. Potential Adverse Effects of Cephalosporins (adapté du MANDELL)	32
Table 1. Demographic characteristics, underlying conditions, concomitant infections	47
Table 2. Type of complications	48
Table 3. Microbiological etiology of the 92 cases of documented PVO	50
Table 4. Adverse events related to sub-cutaneous or intravenous antibiotic use	52
Table 5. Comparison of patients treated intravenously by mean of an indwelling device with and without serious adverse event associated to central venous access	65
Table 6. Antibiotic-related adverse events	53
Table 7. Antibiotics responsible for AE	57
Table 8. Comparison of patients with and without antibiotic-related adverse event leading to its disruption or modification	67
Table 9. Factors associated with antibiotic-related adverse events leading to treatment disruption or modification (univariate and multivariate Cox analysis)	73
Table 10. Comparison of patients with and without antibiotic-related serious adverse event in total population	69
Table 11. Comparison of patients with and without antibiotic-related serious adverse event in the subpopulation of immunosuppressed patients and complicated PVO	71
Table 12. Factors associated with antibiotic-related serious adverse events in whole population (Univariate Cox analysis)	73
Table 13. Factors associated with antibiotic-related serious adverse events in the subpopulation of patients with complicated PVO (84 patients, univariate and multivariate cox analysis)	73

TABLE des MATIERES des FIGURES

Figure 1. Radiographie simple d'une spondylodiscite infectieuse	23
Figure 2. Scanner osseux et IRM d'une spondylodiscite infectieuse (séquestre osseux)	23
Figure 3. IRM d'une spondylodiscite infectieuse (abcès paravertébral)	24
Figure 4. Kaplan-Meier curve of the cumulative risk for SAE related to the central venous access.	74
Figure 5. Kaplan-Meier curves of the percentage of patients with antimicrobial-related AE leading to treatment disruption or modification according to the gender.	75
Figure 6. Kaplan-Meier curves of the percentage of patients with antimicrobial-related AE leading to treatment disruption or modification, depending on the presence of a paraspinal abscess, or not.	75
Figure 7. Kaplan-Meier curves of the percentage of patients with antimicrobial-related AE leading to treatment disruption or modification, depending on the use of a C3G, or not	76
Figure 8. Kaplan-Meier curves of the percentage of patients with antimicrobial-related AE leading to treatment disruption or modification, depending on the use of clindamycin, or not.	76
Figure 9. Kaplan-Meier curves of the percentage of patients with antimicrobial-related SAE in the subpopulation of complicated PVO or immunosuppressed patients, according to the gender.	77
Figure 10. Kaplan-Meier curves of the percentage of patients with antimicrobial-related SAE in the subpopulation of complicated PVO or immunosuppressed patients, depending on the presence of a paraspinal abscess or not	77
Figure 11. Kaplan-Meier curves of the percentage of patients with antimicrobial-related SAE in the subpopulation of complicated PVO or immunosuppressed patients, according to delay in diagnosis	78
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	79
ANNEXE : Résumé soumis à la RICAI 2012.	83

LISTE DES ABREVIATIONS

AE : *adverse event(s)*
AG : aminoglycoside
BMI : *Body Mass Index*
C3G : céphalosporine de 3^{ième} génération (injectable)
CI : *confidence interval*
CMI : concentration minimale inhibitrice
CRP : C-réactive protéine
CT : *computed tomography*
CTCAE : *common terminology criteria for adverse event*
CYP : cytochrome
DRESS syndrome : *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*
EI : événement indésirable
EIG : événement indésirable grave
Ery : érythromycine
FQ : fluoroquinolones
HR : *hazard ratio*
IC : intervalle de confiance
IOA : infection ostéo-articulaire
IQR : *interquartile range*
IV : intra-veineux
MRI : *magnetic resonance imaging*
MRSA : *meticillin resistant Staphylococcus aureus*
MSSA : *meticillin sensitive Staphylococcus aureus*
Nal : acide nalidixique
OR : *odds ratio*
OPAT : *outpatient parenteral antimicrobial therapy*
PICC : *peripherally inserted central catheter*
PO : *per os*
PVO : *pyogenic vertebral osteomyelitis*
RICAI : réunion interdisciplinaire de chimiothérapie anti-infectieuse
RF : rifampicine
SAE : *serious adverse event(s)*

LISTE DES ABREVIATIONS (suite)

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

SASM : *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline

SCNRM : staphylocoque à coagulase négative résistant à la méticilline

SCNSM : staphylocoque à coagulase négative sensible à la méticilline

SD : *standard deviation*

SDI : spondylodiscite infectieuse

SPILF : société de pathologie infectieuse de langue française

Tobra : tobramycine

UGT : *uridine diphosphate glucuronosyltransferase enzymes*

WBC : *white blood cell count*

PARTIE 1 : BIBLIOGRAPHIE

I GENERALITES SUR LES SPONDYLODISCITES INFECTIEUSES

I.1. DEFINITIONS

Le terme de spondylodiscite infectieuse (SDI) désigne une infection touchant à la fois le disque intervertébral et les corps vertébraux adjacents. Plus largement, les infections rachidiennes regroupent les spondylodiscites, les discites (atteintes discales exclusives), les spondylites (atteinte isolée du corps vertébral) et les abcès épiduraux. Les discites sont surtout observées chez l'enfant, du fait de la forte vascularisation du disque intervertébral. Les spondylites sont rares et s'observent principalement en cas d'atteinte tuberculeuse.

Trois différents mécanismes sont à l'origine des spondylodiscites. L'infection peut se faire par voie hématogène (lors d'une bactériémie), par inoculation directe (au cours d'une chirurgie ou d'une procédure invasive), ou par contiguïté. La contamination par voie hématogène est la plus fréquente : 60 à 80% des cas. L'infection par inoculation directe fait suite à un geste local contaminant l'espace disco-vertébral : ponction, infiltration, chirurgie rachidienne avec ou sans pose de matériel. Tout geste sur le rachis peut se compliquer d'une infection. Dans les anciennes séries (années 1990-2000), 13 à 17% des SDI sont consécutives à une inoculation directe ; dans les séries plus récentes (années 2000-2010) ce mode de contamination représente 15 à 40% des cas de SDI. Cette augmentation reflète le nombre croissant de procédures invasives rachidiennes pratiquées. Enfin, l'infection peut être secondaire à une inoculation par contiguïté, à partir d'un foyer infectieux de voisinage comme un abcès adjacent ou un anévrisme mycotique aortique. Ce mode de contamination est le moins fréquent, décrit dans environ 3% des cas (SPILF 2007).

L'infection touche le plus souvent le rachis lombaire (60 à 70%), puis le rachis dorsal (23 à 35%) et enfin le rachis cervical (5 à 15%) (D'Agostino et al. 2010). L'atteinte peut concerner un ou plusieurs étages. L'atteinte plurifocale, décrite dans 4% des cas, peut toucher des étages contigus ou distincts (Mylona et al. 2009; Gouliouris, Aliyu, et Brown 2010).

I.2. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

Les spondylodiscites sont des infections rares. Elles représentent entre 2 et 7% de la totalité des infections ostéoarticulaires (IOA) à pyogènes (Clamp et Grevitt 2009; D'Agostino et al. 2010). L'incidence des spondylodiscites infectieuses est estimée entre 5 et 24 par million de patients par an ; variant en fonction de la zone géographique étudiée et des critères d'inclusion des différentes études (Gouliouris, Aliyu, et Brown 2010). En France, l'incidence annuelle des SDI a été mesurée à partir des données du programme médical des systèmes d'information (PMSI) à 2,2/100 000 habitants en 2002 et 2,0/100 000 en 2003, soit une incidence extrapolée à 2,4/100 000 habitants

(SPILF 2007). Il existe 2 pics de fréquence, l'un dans l'enfance et le deuxième après la soixantaine. Au-delà de 20 ans, les hommes sont plus touchés que les femmes avec un *sex ratio* entre 1,5 et 3 (Cottle et Riordan 2008; SPILF 2007; Gouliouris, Aliyu, et Brown 2010). Cette incidence serait en augmentation du fait de l'allongement de la durée de vie, de l'augmentation du nombre de patients immunodéprimés, de l'augmentation de la toxicomanie intraveineuse ainsi que de l'augmentation du nombre de chirurgies vertébrales et de l'utilisation croissante de dispositifs intra-vasculaires et autres matériels implantables (Mylona et al. 2009; Lora-Tamayo et al. 2011).

Les comorbidités classiquement associées à un risque accru de spondylodiscite sont un âge avancé, un diabète, une immunodépression, une néoplasie, un alcoolisme, une cirrhose hépatique, une insuffisance rénale et l'usage de drogues intraveineuses (Cottle et Riordan 2008).

I.3. AGENTS INFECTIEUX RESPONSABLES DES SPONDYLODISCITES INFECTIEUSES

On distingue classiquement les infections à pyogènes et les infections tuberculeuses. Nous ne détaillerons ici que les agents étiologiques des infections à pyogènes (*Brucella spp* et agents fongiques exclus).

Dans la plupart des cas l'infection est monomicrobienne. Elle peut, rarement être plurimicrobienne, principalement dans un contexte de pathologie chronique sous-jacente, d'immunodépression ou en présence d'une escarre (Cottle et Riordan 2008). Dans l'étude de Hadjipavlou s'intéressant à 101 cas de spondylodiscites à pyogènes, en dehors de tout contexte chirurgical, 76 cas étaient documentés (75%). Parmi ces 76 cas, un seul microorganisme était impliqué dans 68%, deux germes dans 21% et plus de deux dans 11% des cas (Hadjipavlou et al. 2000).

Le principal germe en cause est *Staphylococcus aureus*, isolé dans environ 50% des infections rachidiennes à pyogènes (15 à 84% selon les études). Sont ensuite isolés *Streptococcus spp.* et *Enterococcus spp.* (dans 5 à 30% des cas), les bacilles à Gram négatif dont *Escherichia coli*, *Proteus spp.* et *Pseudomonas spp.* (dans 4 à 30% des cas) et enfin les germes à croissance lente (anaérobies de type *Propionibacterium acnes* ou Staphylocoques coagulase négative) responsables d'infections à bas bruit (Silber et al. 2002; Jiménez-Mejías et al. 1999; Legrand et al. 2001; SPILF 2007). Une augmentation du taux de SDI à Staphylocoques coagulase négative ou à *Propionibacterium acnes* est à prévoir du fait de l'augmentation des chirurgies rachidiennes et des matériels étrangers implantés.

La fréquence des agents infectieux responsables des SDI à pyogènes varie en fonction des facteurs favorisants, du mode de contamination, de la zone géographique et de l'âge. Ainsi, dans le cas des spondylodiscites post-opératoires, le plus fréquent des pathogènes isolé est *Staphylococcus*

aureus (17 à 33%), puis les staphylocoques coagulase négative (13 à 29%), les bacilles à Gram négatif type *Pseudomonas aeruginosa* ou *Stenotrophomonas maltophilia* (9 à 27%), les streptocoques (2 à 6%) et les anaérobies dont *Propionibacterium acnes* et *Peptostreptococcus spp.* (Silber et al. 2002; Jiménez-Mejías et al. 1999). En cas de toxicomanie intraveineuse, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas spp.* et *Staphylococcus epidermidis* sont les germes les plus fréquemment retrouvés. Chez l'immunodéprimé, le diabétique et dans les suites de procédures ou infections touchant les tractus digestif ou génito-urinaire, une infection à bacilles à Gram négatif doit être prise en compte. Les streptocoques et entérocoques sont respectivement associés à une porte d'entrée dentaire ou digestive, ou une endocardite infectieuse. Les salmonelles et *Brucella spp.* sont souvent retrouvées dans les régions de forte endémie.

En cas de spondylodiscite hématogène, la porte d'entrée infectieuse n'est mise en évidence que dans 50 à 70% des cas. L'infection initiale est le plus fréquemment une infection urinaire (10 à 20%), pulmonaire (7 à 13%), dentaire (3 à 8%), de la peau et/ou des tissus mous (2 à 3%) ou une endocardite infectieuse (2 à 6%). Les spondylodiscites par inoculation directe sont quasiment exclusivement post-opératoires et représentent en moyenne 30% de l'ensemble des spondylodiscites à pyogènes. Plus rarement la SDI fait suite à une infection de voisinage ou un anévrysme mycotique de l'aorte (inoculation secondaire) (SPILF 2007; McHenry, Easley, et Locker 2002).

La documentation microbiologique peut manquer jusque dans 40% des cas (Mylona et al. 2009; D'Agostino et al. 2010).

I.4. DIAGNOSTIC

I.4.1. DIAGNOSTIC CLINIQUE :

Les manifestations cliniques révélatrices de spondylodiscite sont la douleur ou la raideur rachidienne, la fièvre et les symptômes neurologiques. La douleur rachidienne est rapportée dans 90 à 100% des cas. Un caractère inflammatoire (douleur au repos ou nocturne) est décrit dans 50% des SDI hématogène et 90% des SDI post-opératoires. En cas de SDI post-opératoire, la douleur survient en moyenne 1 à 4 semaines après la chirurgie. La raideur rachidienne est quasi constante, mentionnée dans 97 à 100% des cas. La fièvre est présente de manière inconstante, dans environ 50% des cas (14% des cas dans une étude et jusqu'à 75% des cas dans d'autres). Elle est aussi fréquente en cas de SDI hématogène (65% des cas), qu'en cas de SDI post-opératoire (43 à 68%). Les symptômes neurologiques, regroupant les atteintes radiculaires, médullaires et de la queue de cheval sont décrit chez 34% des patients. Ils sont plus fréquents en cas d'atteinte cervicale ou thoracique (Gouliouris, Aliyu, et Brown 2010; Mylona et al. 2009; SPILF 2007).

Le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic varie entre 3,4 et 13 semaines pour les SDI hémotogènes ; 16 semaines pour les SDI post-opératoires.

I.4.2. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE :

La CRP est généralement élevée, jusque dans 95% des cas, surtout en cas de bactériémie ou quand la porte d'entrée est un foyer infectieux profond (D'Agostino et al. 2010). Une élévation de la CRP n'est cependant en aucun cas spécifique d'une spondylodiscite. Dans le cadre des lombalgies inflammatoires, la CRP peut être élevée en l'absence de spondylodiscite : rhumatisme inflammatoire, tumeurs ... Inversement, elle peut ne pas être augmentée en cas de spondylodiscite : infection d'évolution torpide, patients immunodéprimés ... (SPILF 2007). L'élévation des globules blancs est moins sensible et n'est observée que dans 38% des cas.

I.4.3. DIAGNOSTIC MICROBIOLOGIQUE :

L'identification du micro-organisme responsable de la SDI est une étape primordiale de la prise en charge. En l'absence de critère de gravité clinique, il convient de réaliser les prélèvements microbiologiques avant l'instauration de toute antibiothérapie. L'identification du micro-organisme responsable repose sur divers prélèvements : les hémocultures, la ponction-biopsie de l'espace discovertébral par voie transcutanée ou abord chirurgical, et d'autres examens selon la présentation clinico-radiologique : ponction d'abcès, prélèvements de fistules.

Les hémocultures permettent d'identifier le germe responsable dans 35 à 78% des cas. En cas de SDI post-opératoire, leur rentabilité est moindre (positivité dans 14% des cas). Les hémocultures sont le moyen le plus utile et le moins invasif pour documenter une SDI. Leur rendement augmente si elles sont pratiquées au cours des pics thermiques ou après la ponction disco-vertébrale (SPILF 2007; Mylona et al. 2009; Legrand et al. 2001).

La ponction-biopsie disco-vertébrale transcutanée est l'examen de référence pour le diagnostic microbiologique des spondylodiscites. Elle permet d'identifier le micro-organisme responsable dans 47 à 90% des cas selon les séries. Sa négativité est principalement due à une antibiothérapie préalable ou un échantillon insuffisant. Elle permet également une étude histologique pour affirmer la nature infectieuse de la spondylodiscite (SPILF 2007; Lora-Tamayo et al. 2011). La méthode optimale de réalisation d'une ponction-biopsie disco-vertébrale transcutanée a été précisée dans les recommandations françaises pour la prise des spondylodiscites infectieuses. Elle doit être réalisée dans des conditions d'asepsie chirurgicale. Idéalement est préconisée la réalisation de 4 prélèvements osseux (2 du plateau vertébral supérieur et 2 du plateau vertébral inférieur), 2 prélèvements de disque et 1 prélèvement du liquide de rinçage du disque. Trois prélèvements (2

osseux, 1 discal) doivent être adressés en microbiologie dont 1 congelé pour PCR (Polymerase Chain Reaction). Deux prélèvements doivent être adressés en anatomopathologie (1 osseux, 1 discal). Il convient de réaliser systématiquement une recherche de BAAR (Bacilles Acido-Alcool Résistants) par l'envoi de 2 prélèvements en mycobactériologie. En cas de négativité d'une première biopsie, la réalisation d'une deuxième peut être proposée (SPILF 2007).

Les prélèvements chirurgicaux sont généralement réalisés quand il existe une indication de traitement chirurgical : drainage d'un abcès, chirurgie de décompression en urgence, lavage ou dépose de matériel infecté... Ils sont à discuter en cas de ponction-biopsie disco-vertébrale négative ou en cas d'évolution défavorable malgré un traitement probabiliste.

Les recommandations de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) préconisent de réaliser :

- Deux à 3 paires hémocultures aéro-anaérobies, puis, en cas de négativité,
- Une ponction-biopsie disco-vertébrale, suivie de 2 paires hémocultures dans les 4 heures suivant le geste.

L'association des 2 permet d'obtenir une documentation microbiologique dans 72 à 78% des cas (Legrand et al. 2001). En cas de spondylodiscite post-opératoire, l'examen de référence est la biopsie disco-vertébrale, les hémocultures étant souvent négatives.

I.4.4. DIAGNOSTIC RADIOLOGIQUE :

Les radiographies standard manquent de sensibilité pour le diagnostic des spondylodiscites. Elles restent fréquemment normales durant les deux premières semaines d'évolution de la spondylodiscite. Les premières anomalies radiologiques sont tardives et apparaissent à la troisième semaine d'évolution. Selon le délai diagnostique, des anomalies sont constatées dans 50% des cas à un mois et demi d'évolution et dans 90 à 94% des cas à 3-7 mois d'évolution. La sensibilité et la spécificité des radiographies simples dans le diagnostic des SDI sont respectivement de 82 et 57%. Les anomalies décrites sont un effacement du liseré cortical d'un plateau vertébral, un pincement discal, une érosion des plateaux vertébraux adjacents en miroir et un épaissement des parties molles (Figure 1). Bien que peu sensibles, des clichés de face et profil du segment rachidien douloureux doivent être effectués, surtout afin de disposer d'un élément de référence utile pour le suivi ultérieur (Stieber, Schweitzer, et Errico 2007; Gouliouris, Aliyu, et Brown 2010; Cottle et Riordan 2008).



Figure 1 : Radiographie simple du rachis lombaire de profil d'un patient diabétique de 67 ans atteint d'une spondylodiscite infectieuse L3-L4 à *S. aureus* résistant à la méticilline, d'origine hémotogène à porte d'entrée cutanée (mal perforant plantaire).

A noter : l'effacement du liseré cortical des plateaux vertébraux, l'érosion des plateaux vertébraux adjacents en miroir et le pincement discal.

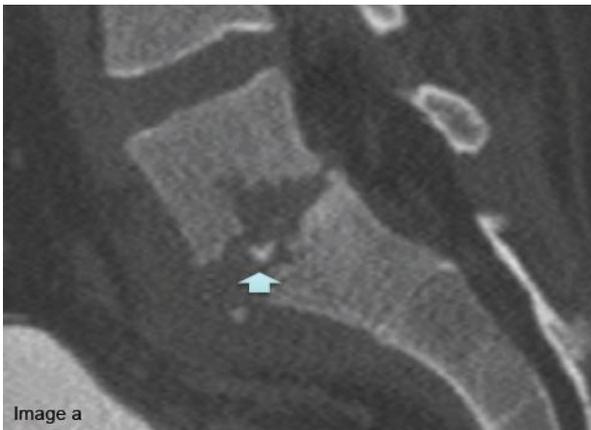


Image a



Image b

Figure 2. Patient de 25 ans, présentant une spondylodiscite infectieuse aiguë L5-S1 suite à une bactériémie à *S. aureus*. Le scanner osseux (image a) montre un séquestre osseux cortical (flèche large) ainsi qu'une destruction des plateaux vertébraux. L'IRM en séquence pondérée T1 après injection de gadolinium (image b) montre un rehaussement du disque intervertébral (étoile), une épидurite (flèche incurvée) et un rehaussement des parties molles paravertébrales. Il est difficile de détecter un séquestre osseux en IRM, mais l'œdème du corps vertébral, particulièrement de L5 dans ce cas, est évident (petite flèche).

La tomodensitométrie est plus sensible que la radiographie standard, avec des anomalies visibles dans les 2 premières semaines suivant le début des symptômes chez 50% des patients. Les anomalies observées sont une atteinte discale avec diminution de la densité du disque intervertébral, une atteinte osseuse avec géode, érosion ou séquestre osseux, une atteinte des parties molles paravertébrales ou intrarachidiennes (Figure 2). C'est l'examen le plus performant pour analyser la destruction osseuse corporeale (donc apprécier la statique rachidienne) et détecter une atteinte de l'arc postérieur. En revanche les structures neurologiques sont mal visualisées (Stieber, Schweitzer, et Errico 2007; Gouliouris, Aliyu, et Brown 2010; Cottle et Riordan 2008).

L'IRM est l'examen de référence pour les SDI avec des séquences T1, T2, STIR et injection de gadolinium. Sa sensibilité est de 96% et sa spécificité de 92%. C'est l'examen le plus performant pour diagnostiquer précocement les SDI quand les radiographies standard sont normales et les examens scintigraphiques non spécifiques. L'IRM est également l'examen le plus performant pour diagnostiquer les complications locales à type d'épidurite ou d'abcès épidual (avec ou sans compression médullaire), et à type d'abcès discal, vertébral ou paravertébral. Les anomalies typiques en cas de SDI sont un hyposignal T1 et un hypersignal T2 du disque et des corps vertébraux, réhaussés après injection de gadolinium, avec un épaississement des parties molles paravertébrales et/ou intra-canalaires. Les corticales osseuses sont effacées, le disque intervertébral est pincé avec disparition de la fente intra-discale. Les anomalies épidurales et les structures nerveuses sont bien visualisées. En cas de SDI post-opératoire, l'interprétation d'anomalies de signal est difficile, en rapport avec l'inflammation liée au geste chirurgical. Dans ce contexte, il peut être intéressant de répéter l'IRM (Stieber, Schweitzer, et Errico 2007; Gouliouris, Aliyu, et Brown 2010; Cottle et Riordan 2008).

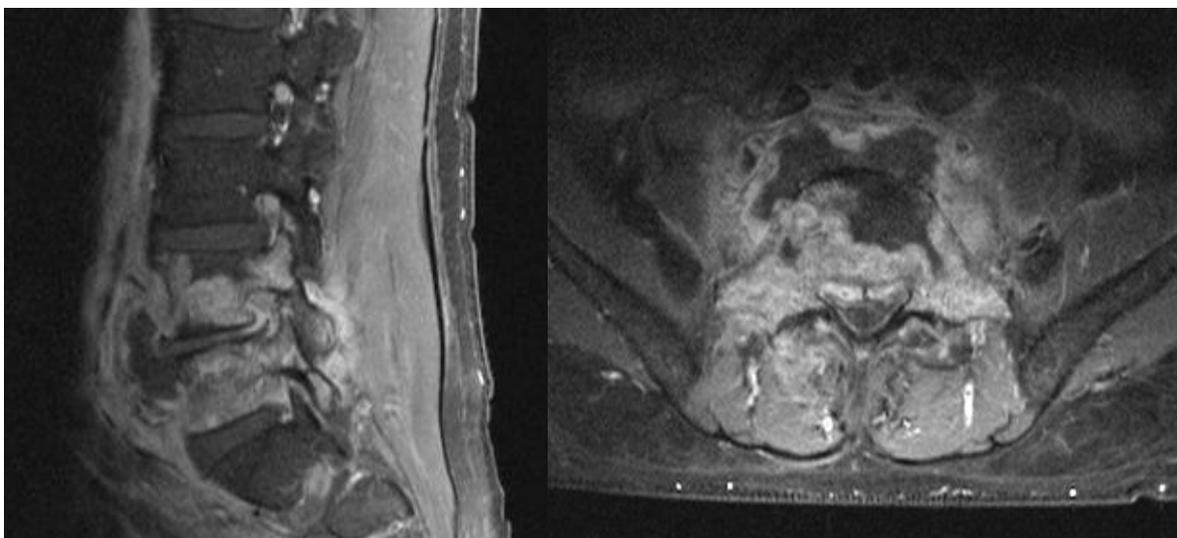


Figure 3 : IRM en séquence pondérée T1 avec injection de gadolinium montrant un volumineux abcès prévertébral.

La scintigraphie osseuse au technétium à une sensibilité de 90% chez les patients symptomatiques depuis au moins 2 jours, mais une spécificité de 75%. La scintigraphie au gallium a une sensibilité de 95%, mais une spécificité de 85%. La Tomodensitométrie par Emission de Positron (TEP) au ¹⁸FDG a une sensibilité de quasi 100% et une spécificité de 95% (Stieber, Schweitzer, et Errico 2007; Gouliouris, Aliyu, et Brown 2010; Cottle et Riordan 2008).

I.5. FORMES COMPLIQUEES DES SPONDYLODISCITES

Les formes dites compliquées de spondylodiscite sont celles pour lesquelles le taux de rechute est le plus élevé et regroupent les SDI de l'immunodéprimé, les formes abcédées (épidurite, abcès épidual, abcès intradiscal, abcès paravertébral) et les spondylodiscites sur matériel rachidien (Zimmerli 2010; Kowalski et al. 2007; McHenry, Easley, et Locker 2002; Cottle et Riordan 2008).

I.6. TRAITEMENT DES SPONDYLODISCITES

I.6.1. ANTIBIOTHERAPIE

I.6.1.1. CHOIX DE L'ANTIBIOTHERAPIE

Hors cas de sepsis sévère, l'antibiothérapie doit être adaptée aux données microbiologiques. L'antibiothérapie initiale est le plus souvent intraveineuse du fait de l'origine hématogène de la plupart des SDI, suivie ou non d'une antibiothérapie *per os*. Les molécules utilisées doivent avoir une bonne diffusion osseuse et, en cas de traitement *per os*, une bonne biodisponibilité par voie orale. Les molécules connues pour leur bonne pénétration osseuse et biodisponibilité par voie orale sont les fluoroquinolones, la rifampicine, la clindamycine et l'acide fusidique. La rifampicine aurait également l'avantage de bien pénétrer dans le biofilm et serait donc plus efficace en cas d'infection sur matériel implanté. Les β -lactamines ont une pénétration osseuse médiocre, les posologies utilisées pour le traitement des infections ostéo-articulaires sont donc élevées, d'autant plus s'il existe une collection. La nécessité d'une biantibiothérapie n'est pas formellement établie. Des études observationnelles et une revue de la littérature tendent à montrer une meilleure efficacité en cas de double antibiothérapie, pour les IOA à *S. aureus* (Gouliouris, Aliyu, et Brown 2010). Les recommandations françaises préconisent une biantibiothérapie, sauf en cas d'infection à streptocoque, qui peut être traitée par une monothérapie d'amoxicilline à forte dose (SPILF 2007). Une des antibiothérapies de choix en cas de SDI documentée à *S. aureus* sensible à la méticilline est l'association d'une fluoroquinolone à la rifampicine. Des propositions d'antibiothérapie adaptées à la microbiologie sont disponibles dans les recommandations françaises pour le traitement des SDI, et sont reproduites dans le tableau 1 (adapté des recommandations de la SPILF).

Tableau 1 : propositions d'antibiothérapie des spondylodiscites à pyogènes selon le micro-organisme			
Micro-organisme	Traitement initial	Autres propositions	Traitement d'entretien
SASM SCNSM	Pénicilline M + AG ou Céfazoline + AG ou Pénicilline M + RF	FQ + RF ou lincosamides (si éry-S) ou pristinamycine (si éry-S) + RF ou FQ ^a ou FQ + acide fusidique ^b	Idem
SARM SCNRM	Vancomycine ± acide fusidique ou RF	Céfotaxime + fosfomycine ou clindamycin (si éry-S) ou fosfomycine + RF/acide fusidique ^b ou téicoplanine + fosfomycine/RF ^b	RF + acide fusidique ou cotrimoxazole ou pristinamycine (si éry-S) ou glycopeptide ^a
<i>Enterococcus</i>	Amoxicilline + AG (sauf résistance de haut niveau)	Vancomycine ou téicoplanine + AG (sauf résistance de haut niveau)	Amoxicilline (ou selon les résultats bactériologiques)
<i>Streptococcus spp</i> <i>S. pneumoniae</i>	Amoxicilline	Clindamycine ou C3G	Clindamycine ou amoxicilline
Bacilles à gram - (sauf <i>Pseudomonas</i>) Cocci à gram -	C3G + AG C3G + FQ	FQ + fosfomycine ou AG (prudence si micro-organisme Nal-R) ^a ou imipénème + AG/FQ ^b	FQ
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidime + tobra/amikacine ou aztréonam ou Ceftazidime + ciprofloxacine	Ceftazidime + fosfomycine ^a ou imipénème + fosfomycine ou imipénème + ciprofloxacine ou tobra/amika ^a	Ciprofloxacine
Anaérobies	Clindamycine	Imipénème ^b ou céphamycine (céfoxitine, céfotétan ^b) ou imidazolé (sauf <i>Propionibactérium acnes</i>)	Clindamycine ou imidazolé (sauf <i>Propionibactérium acnes</i>)
^a Expérience peu documentée ; ^b Proposition thérapeutique théorique ; SASM : <i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méticilline ; SARM : <i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline ; SCNSM : staphylocoque à coagulase négative sensible à la méticilline ; SCNRM : staphylocoque à coagulase négative résistant à la méticilline, C3G : céphalosporine de 3 ^e génération (injectable) ; FQ : fluoroquinolone ; RF : rifampicine ; AG : aminoglycoside ; éry : érythromycine ; Nal : acide nalidixique			

Dans le cas particulier des spondylodiscites non documentées, l'antibiothérapie est à déterminer en fonction du terrain, de la porte d'entrée, du micro-organisme présumé. L'antibiothérapie est alors double. Elle doit prendre en compte les staphylocoques dorés sensibles à la méticilline et les Bacilles à Gram négatifs. En cas de contexte nosocomial, le staphylocoque doré résistant à la méticilline doit également être pris en compte (30 à 40% de SARM) (Cottle et Riordan 2008).

I.6.1.2. DUREE DE L'ANTIBIOTHERAPIE

Aucun consensus concernant la durée optimale de l'antibiothérapie dans les spondylodiscites à pyogènes n'est disponible à ce jour. Aucune étude prospective, randomisée, contrôlée concernant ce point n'est publiée. Les experts conseillent une antibiothérapie de 4 à 6 semaines, allant jusqu'à 3 mois. Les durées moyennes de traitement des SDI rapportées dans la littérature varient du simple au triple, allant de $54,8 \pm 19$ jours à $178,8 \pm 85,8$ jours (Legrand et al. 2001). Les paramètres influençant la durée de l'antibiothérapie sont un âge avancé, la présence de signes neurologiques, une bactériémie ou une infection à *Staphylococcus aureus*. Dans l'étude de McHenry et al. regroupant 253 patients atteints de SDI, les patients traités plus de 4 semaines (n=227) ont une meilleure évolution que ceux traités moins de 4 semaines (n=22) (McHenry, Easley, et Locker 2002). Une étude observationnelle a comparé les taux de guérison, rechute et décès des patients traités 6 semaines ou moins (n=36) et ceux traités plus de 6 semaines (n=84) et n'a pas mis en évidence de différence significative (Roblot et al. 2007).

Des recommandations françaises sont disponibles (SPILF 2007). L'antibiothérapie proposée est de 4 à 6 semaines par voie intraveineuse, cette durée pouvant être raccourcie en cas de micro-organisme sensible à des antibiotiques ayant une biodisponibilité par voie orale satisfaisante et une bonne diffusion osseuse. La durée totale optimale de traitement n'est pas définie, mais il ne semble pas exister de justification à prolonger l'antibiothérapie au-delà de 6 semaines. Aucune recommandation américaine ou anglaise n'est définie.

Certains auteurs, anglais, suisses ou français, proposent des recommandations basées sur une analyse critique de la littérature disponible : Cottle et Riordan, Zimmerli et Grados (Cottle et Riordan 2008; Zimmerli 2010; Grados et al. 2007). Celles-ci sont synthétisées dans le tableau ci-dessous. Seul Zimmerli préconise des durées de traitement différentes en cas de formes compliquées.

Auteurs	Durée proposée en cas de spondylodiscite simple	Durée proposée en cas de spondylodiscite compliquée ou sur matériel
Cottle and Riordan	6 semaines IV + 6 semaines PO	6 semaines IV + 6 semaines PO
Zimmerli	6 semaines	> 6 semaines et jusqu'à disparition des abcès si ceux-ci n'ont pas été drainés
Grados et al	12 semaines dont 2 à 3 semaines IV	12 semaines dont 2 à 3 semaines IV

I.6.2. IMMOBILISATION et TRAITEMENT CHIRURGICAL

La plupart des auteurs conseillent une immobilisation, soit par repos au lit strict, soit par un corset rigide. La durée du repos au lit strict varie de 2 à 4 semaines, et le port du corset est généralement recommandé pendant 3 mois (SPILF 2007; Cottle et Riordan 2008).

Le traitement antibiotique seul est souvent suffisant en cas de SDI aiguë hématogène. Dans certaines études, la chirurgie est nécessaire dans 48% des cas de SDI. Les indications chirurgicales sont le drainage d'un abcès (21%), la décompression en urgence (13%) et la stabilisation rachidienne (23%) (Mylona et al. 2009). En cas de SDI sur matériel, un traitement chirurgical est recommandé : un lavage-parage en cas d'infection aiguë (délai entre la chirurgie et les premiers symptômes < 30 jours) et une ablation du matériel en cas d'infection tardive (délai entre la chirurgie et les premiers symptômes > 30 jours) (Kowalski et al. 2007). Une chirurgie peut être exceptionnellement nécessaire pour la réalisation de biopsies à visée diagnostique.

I.7. MORTALITE, RECHUTE et SEQUELLES FONCTIONNELLES

La mortalité en cas de spondylodiscite est estimée entre 2 et 11%. Le taux de rechute varie de 0 et 16% dans les différentes études (Roblot et al. 2007; McHenry, Easley, et Locker 2002). La rechute survient habituellement dans les 6 mois à 1 an suivant l'arrêt de l'antibiothérapie. Elle est plus fréquente chez les patients immunodéprimés (Cottle et Riordan 2008). Les facteurs de risque de rechute sont une bactériémie persistante, la présence d'une fistule productive et d'un abcès paravertébral (McHenry, Easley, et Locker 2002). La durée de l'antibiothérapie semble corrélée au taux de rechute : un traitement de 4, 6, 8 ou 12 semaines était respectivement associé un pourcentage de rechute de plus de 14%, 10%, plus de 15% et 3.9% (Grados et al. 2007). Un tiers des patients environ souffre de séquelles fonctionnelles (entre 15 et 60%), principalement des douleurs dorsales résiduelles, ou des déficits neurologiques. La présence d'un déficit neurologique, un délai diagnostique important et une spondylodiscite nosocomiale sont prédictifs de séquelles fonctionnelles.

II. EFFETS INDESIRABLES DU TRAITEMENT

II.1. VOIE D'ADMINISTRATION DES ANTIBIOTIQUES et EFFETS INDESIRABLES

L'antibiothérapie initiale en cas d'infection ostéo-articulaire est quasi constamment intraveineuse, cela est d'autant plus justifié pour les SDI du fait de leur mécanisme hématogène prépondérant. La voie intraveineuse peut également être nécessaire en cas de germe résistant ou d'allergie à des molécules disponibles par voie orale. En cas d'antibiothérapie intraveineuse

prolongée un dispositif intraveineux central est fréquemment mis en place : voie veineuse centrale, voie veineuse centrale tunnelisée, PICC line (*Peripherally Inserted Central Catheter*) et plus rarement chambre implantable (Tice 2001). La prise en charge de ces patients peut alors se faire en intra-hospitalier ou en ambulatoire (*Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy* : OPAT). Plusieurs études ont montrées que la prise en charge ambulatoire était aussi efficace avec des coûts réduits et une meilleure qualité de vie pour les patients (Tice 2001; A. D. Tice et al. 2004; Bernard et al. 2001). Les effets indésirables attribuables au mode d'administration des antibiotiques et ceux strictement attribuables aux antibiotiques ont été particulièrement étudiés dans ce domaine pour s'assurer de l'innocuité d'une telle prise en charge.

La nécessité d'une voie d'abord veineuse centrale expose cependant à des complications qui peuvent être immédiates lors de la pose du dispositif intraveineux ou différées. Les complications observées lors de la pose du cathéter central (*immediate procedural complications*) sont les pneumothorax, les ponctions artérielles, les hématomes, rarement les embolies gazeuses, les hémothorax ou hémopéricardes et les trajets aberrants. Leur risque de survenue varie en fonction du site d'insertion du cathéter, de l'opérateur et du mode opératoire (Lennon et al. 2012). Pour ce qui est des complications différées liées à l'usage du cathéter veineux central, les plus fréquentes sont les complications infectieuses (infection locale sur le trajet de la voie veineuse centrale ou bactériémie à point de départ du cathéter) et thrombotiques (chimiques ou mécaniques) (Leroy et al. 2012). Les autres complications regroupent les complications mécaniques liées à l'usage de l'accès veineux central : extravasation, occlusion, extériorisation ou arrachage, moins graves mais cependant non dépourvues de morbi-mortalité et responsables d'importants surcoûts. A plus long terme on observe des sténoses vasculaires (Ge et al. 2012; Hamilton et Foxcroft 2007; Barr, Semple, et Seaton 2012). La fréquence des effets indésirables liés aux dispositifs intraveineux a été étudiée principalement dans le domaine de l'oncologie, cependant l'utilisation en thérapeutique anti-infectieuse est très différente, plus prolongée et continue (infusion sur 24 heures). Elle varie entre 0,5 à 4.1 /1 000 cathéter-jour (Barr, Semple, et Seaton 2012; Pulcini et al. 2008).

Dans le domaine de la thérapeutique anti-infectieuse 0 à 20% des patients présentent un événement indésirable lié à la pose ou l'utilisation d'un dispositif intraveineux central. Bernard et al. dans une étude prospective a étudié les effets indésirables survenant chez 39 patients bénéficiant d'une antibiothérapie parentérale sur dispositif intraveineux en ambulatoire (OPAT) et n'a rapporté aucune complication liée au dispositif intraveineux (Bernard et al. 2001). Hoffman-Terry et al. ont colligé, de manière rétrospective, tous les événements indésirables survenus au cours d'une antibiothérapie parentérale ambulatoire chez 269 patients, en majorité traités pour une infection ostéo-articulaire, pendant une durée moyenne de 40 jours. Ils rapportent un taux de complication

chez les patients porteur d'un cathéter veineux central autour de 10% (11% des patients porteurs d'une voie veineuse centrale classique et 9% des patients porteurs de PICC line) (Hoffman-Terry et al. 1999). L'étude de Barr et al. a retrouvé une infection de cathéter central dans 2.3% et une autre complication dans 14.6% des cas (Barr, Semple, et Seaton 2012). L'étude de Pulcini et al., incluant 129 patients traités pour une infection ostéo-articulaire en ambulatoire et par voie intraveineuse sur cathéter veineux central, rapporte des complications liées aux dispositifs intraveineux chez 21% des patients, dont 12% d'infections, soit un nombre de complications liées au dispositif intraveineux estimé à 1,97/1 000 cathéter-jours, dont un nombre d'infections estimé à 0,96/1 000 cathéter-jours (Pulcini et al. 2008). Le taux de complications liées aux voies veineuses centrales varie grandement en fonction de l'antibiotique administré (glycopeptides et flucloxacilline plus à risque), du type de dispositif et de sa durée d'utilisation (Pulcini et al. 2008; Barr, Semple, et Seaton 2012).

II.2. ANTIBIOTIQUES et EFFETS INDESIRABLES

La définition de l'effet indésirable selon l'Organisation Mondiale de la Santé est : « une réponse nocive et non désirée à un médicament, qui survient aux doses habituellement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ». L'effet indésirable résulte des propriétés du médicament, de la réponse immunitaire, de facteurs génétiques individuels ou familiaux et des comorbidités du patient ainsi que d'autres facteurs comme les interactions médicamenteuses (Soldin et Mattison 2009).

II.2.1. EFFETS INDESIRABLES DES PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES UTILISES DANS LE TRAITEMENT DES INFECTIONS OSTEO-ARTICULAIRES

Les antibiotiques sont bien connus comme pourvoyeurs d'effets secondaires. Ce risque est majoré dans le cas du traitement des infections ostéo-articulaires du fait des posologies élevées, des durées prolongées et de la fréquence des antibiotiothérapies. Leurs principaux effets indésirables sont détaillés ici par molécules ou familles de molécules.

Les β -lactamines : Les pénicillines ont comme principal effet indésirable des réactions d'hypersensibilité, allant du simple rash cutané au choc anaphylactique. L'ensemble des effets indésirables et leur fréquence de survenue figure dans le tableau 2 : « *Adverse Reactions to Penicillins* ».

Les inhibiteurs des β -lactamases (clavulanate, sulbactam) sont responsables principalement de diarrhée et de nausée dont la survenue est dose dépendante.

Les céphalosporines ont un profil de tolérance plutôt favorable. Comme pour les pénicillines les réactions les plus fréquentes sont des réactions d'hypersensibilité présentées dans le tableau 3 : « *Potential Adverse Effects of Cephalosporins* », mais dont la fréquence est moindre. Un rash cutané survient chez 1 à 7% des patients. La fréquence des allergies croisées entre pénicillines et céphalosporines varie selon les molécules, mais est globalement estimée à 3%.

Les carbapénèmes sont généralement bien tolérés et tous partagent le même profil de toxicité. La survenue d'un rash cutané, d'une urticaire, ou d'une hypersensibilité immédiate ou retardée ont été décrites. Il existe possiblement des réactions croisées avec les pénicillines. Des manifestations digestives sont possibles, principalement nausées, vomissements et diarrhées, peu observées en pratique clinique. Tous les carbapénèmes, mais principalement l'imipenème, peuvent être responsables de convulsions ou d'un tableau d'encéphalopathie. Ces manifestations s'observent le plus souvent en cas de surdosage, mais également exceptionnellement à dose thérapeutique (Vidal 2012; Mandell, Bennett, et Dolin 2010).

Tableau 2 : Adverse Reactions to Penicillins (adapté du MANDELL)*

Type of Reaction	Frequency (%)	Occurs Most Frequently With*
Allergic		
IgE antibody	0.004-0.4	Penicillin G
Anaphylaxis		
Early urticaria (<72 h)		
Cytotoxic antibody	Rare	Penicillin G
Hemolytic anemia		
Antigen-antibody complex disease	Rare	Penicillin G
Serum sickness		
Delayed hypersensitivity	4-8	Ampicillin
Contact dermatitis		
Idiopathic	4-8	Ampicillin
Skin rash		
Fever		
Late-onset urticaria		
Gastrointestinal	2-5	
Diarrhea	2-5	Ampicillin
Enterocolitis	<1	Ampicillin

Type of Reaction	Frequency (%)	Occurs Most Frequently With*
Hematologic		
Hemolytic anemia	Rare	Penicillin G
Neutropenia	1-4	Penicillin G, nafcillin, oxacillin, piperacillin
Platelet dysfunction	3	Ticarcillin
Hepatic		
Elevated serum aspartate transaminase level	1-4	Flucloxacillin, nafcillin, oxacillin
Electrolyte disturbance		
Sodium overload	Variable	Ticarcillin
Hypokalemia	Variable	Ticarcillin
Hyperkalemia—acute	Rare	Penicillin G
Neurologic		
Seizures	Rare	Penicillin G
Bizarre sensations		Procaine penicillin
Renal		
Interstitial nephritis	<1	Any penicillin

* All the reactions can occur with any of the penicillins

Tableau 3: Potential Adverse Effects of Cephalosporins (adapté du MANDELL)*

Effect Type	Specific Effect	Frequency (%)
Hypersensitivity	Rash	1-3
	Urticaria	<1
	Serum sickness	<1
	Anaphylaxis	0.01
Gastrointestinal	Diarrhea	1-19
	Nausea/vomiting	1-6
	Transient transaminase elevation	1-7
	Biliary sludge	20-46*
Hematologic	Eosinophilia	1-10
	Neutropenia	<1
	Thrombocytopenia	<1-3
	Hypoprothrombinemia	<1

Effect Type	Specific Effect	Frequency (%)
	Impaired platelet aggregation	<1
	Hemolytic anemia	<1
Renal	Interstitial nephritis	<1
Central nervous system	Seizures	<1
	Encephalopathy	<1
False-positive laboratory result	Coombs positive	3
	Glucosuria	Rare
	Serum creatinine	Rare
Other	Drug fever	Rare
	Disulfiram-like reaction ^[†]	Rare
	Superinfection	Rare
	Phlebitis	Rare

* Ceftriaxone †Cephalosporins with thiomethyl tetrazole ring (MTT) side chain.

Les glycopeptides :

La vancomycine est responsable d'ototoxicité, estimée à 12% des cas pour des traitements à fortes doses, survenant plus fréquemment chez les personnes âgées. La perte auditive est généralement réversible à l'arrêt du traitement. Des vertiges et acouphènes ont également été rarement décrits, parfois précurseurs d'une baisse de l'audition.

La toxicité néphrologique, classiquement décrite dès les débuts de l'utilisation de la vancomycine, est en partie liée aux impuretés du produit, et semble être moins fréquente selon de récentes études : 0 à 12% en cas d'administration isolée. Les facteurs de risque de survenue d'une insuffisance rénale sont : des concentrations sériques de vancomycine supérieures ou égales à 15 mg/L, l'utilisation concomitante de produits néphrotoxiques et une durée de traitement prolongée. En cas de co-administration avec un aminoside, le taux d'insuffisance rénale rapporté est de 14 à plus de 20%.

Les réactions liées à la perfusion de vancomycine sont les plus fréquentes. La survenue durant la perfusion d'un rash érythémateux ou d'un prurit du visage, du cou et du tronc avec ou sans angio-œdème ou hypotension associée (appelé *red-neck* ou *red-man syndrome*), a été rapportée avec une fréquence variant de 3,4 à 11,2%. Des phlébites superficielles au site de perfusion sont observées dans 3 à 14% des cas, justifiant une administration sur voie veineuse centrale en cas de traitement prolongé.

Une neutropénie peut s'observer dans 2% et jusqu'à 13% des traitements par vancomycine, surtout pour des durées prolongées. La neutropénie se corrige habituellement spontanément après l'arrêt de la vancomycine. Il existe une réactivité croisée avec la téicoplanine. L'atteinte des autres lignées est également rapportée : anémie, thrombopénie, pancytopenie ou hyperéosinophilie.

La prévalence des éruptions maculopapuleuses sous vancomycine est estimée à 3%. Des réactions plus sévères comme l'érythème polymorphe, la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), la dermatose bulleuse à dépôt linéaire d'IgA et le syndrome de Stevens-Johnson ont été rarement décrits. Les troubles digestifs (nausées, vomissements et diarrhées) sont possibles.

La téicoplanine : les taux décrits d'effets indésirables et de néphrotoxicité sont plus faibles que pour la vancomycine. Le principal effet secondaire sous téicoplanine est la survenue de rash maculopapuleux ou érythémateux chez 6 à 7% des patients, principalement pour des doses supérieures à 12mg/kg/j. Les réactions croisées avec la vancomycine sont possibles mais non systématiques. Le *red-man syndrome* n'est pas observé avec la téicoplanine. L'ototoxicité est rare. Une thrombopénie peut être observée comme pour la vancomycine ; l'hyperéosinophilie ou la neutropénie sont plus inhabituelles (Vidal 2012; Mandell, Bennett, et Dolin 2010).

Les aminosides : les aminosides sont responsables de néphrotoxicité (0 à 50%), d'ototoxicité (cochléaire : 0 à 62% et vestibulaire : 0 à 19%) et de bloc neuromusculaire (de manière exceptionnelle).

Les aminosides ne provoquent que rarement des réactions allergiques ou des réactions locales aux sites d'injection ; ils ne sont que peu hépatotoxiques, rarement photosensibilisants et n'ont une action sur l'hématopoïèse ou la coagulation que très rarement.

La toxicité rénale des aminosides est de mécanisme complexe et non complètement élucidé, par atteinte des cellules tubulaires notamment. Elle est rapportée de manière hétérogène dans 0 à 50% des patients, mais survient dans 5 à 25% dans la plupart des études. La néphrotoxicité se traduit par une diminution du débit de filtration glomérulaire, rarement il existe une oligoanurie avec nécessité de dialyse. Le plus souvent, on observe une récupération de la fonction rénale après l'arrêt des aminosides. La toxicité des aminosides varie selon les molécules utilisées : la néomycine est la plus néphrotoxique et la tobramycine la moins. Le risque de néphrotoxicité est majoré en cas de traitement antérieur par aminoside récent, de traitement de plus de 3 jours avec de fortes doses et d'injections pluriquotidiennes. Le monitoring des taux résiduels d'aminoside est important pour la prévention de la néphrotoxicité. Les autres facteurs de risque associés à la néphrotoxicité sont : un âge avancé, une néphropathie préexistante, une hépatopathie associée, une hypovolémie ou

hypotension, l'utilisation concomitante de traitements néphrotoxiques (vancomycine, amphotéricine B, furosémide ...) et l'injection de produit de contraste iodé.

L'ototoxicité peut être uni ou bilatérale. L'atteinte est soit cochléaire soit vestibulaire, rarement les deux. Elle est, de plus, indépendante de la néphrotoxicité. L'atteinte cochléaire est généralement irréversible et peut survenir dans les jours ou semaines après l'arrêt du traitement par aminoside. L'incidence globale de l'atteinte cochléaire varie de 3 à 14%, mais peut atteindre 69% si l'audiogramme est contrôlé de manière systématique en l'absence de symptôme ressenti. Les facteurs de risque d'ototoxicité sont la durée du traitement par aminoside, les doses cumulées, le type d'aminoside reçu (néomycine>gentamicine>amikacine>nétilmycine), l'administration concomitante de diurétiques de l'anse ou de vancomycine et l'existence d'une insuffisance rénale. La prévalence de l'atteinte vestibulaire est difficile à estimer, elle semble varier entre 4 et 6% selon une étude. En cas d'atteinte vestibulaire une amélioration fonctionnelle est notée dans environ 50% des cas par compensation proprioceptive ou régénération des cellules ciliées vestibulaires.

Les blocs neuromusculaires sont exceptionnellement décrits chez des patients souffrant d'une pathologie ou recevant des traitements interférents avec la transmission neuromusculaire. Les manifestations cliniques sont une insuffisance respiratoire par faiblesse musculaire, une paralysie flasque et une mydriase bilatérale. Les réflexes ostéotendineux sont absents, faibles ou présents. Le bloc est rapidement réversible après administration de gluconate de calcium (Vidal 2012; Mandell, Bennett, et Dolin 2010).

La fosfomycine est responsable de troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées et épigastralgies), d'éruptions cutanées et de réactions locales au site d'injection (douleur, phlébite superficielle). Parmi les anomalies biologiques sont principalement observées des hypokaliémies, des cytolyses hépatiques, des neutropénies, des thrombopénies et des éosinophilies. En raison de sa forte teneur en sodium la fosfomycine peut être responsable d'hypertension artérielle et de tableaux d'insuffisance cardiaque. La prévalence des effets indésirables observés est de 38%. Les plus fréquents sont : une hypokaliémie, une insuffisance cardiaque, une hypertension (Florent et al. 2011; Vidal 2012).

L'acide fusidique cause des troubles digestifs modérés : douleurs épigastriques, vomissements et diarrhées. Des ictères dont la fréquence varie selon la voie d'administration (6% par voie orale et 17% par voie intraveineuse) sont décrits, réversibles à l'arrêt du traitement ou à la diminution de la posologie. De rares cas d'agranulocytose, anémie et thrombopénie immuno-médiée ont été décrits. Les réactions allergiques de type éruption cutanée sont exceptionnelles (Vidal 2012).

La rifampicine est responsable de multiples effets secondaires, cependant elle n'est arrêtée que dans 1,9% des cas du fait de la survenue d'un effet secondaire et le plus souvent de manière injustifié. Parmi les effets indésirables on note principalement des troubles gastrointestinaux de type nausées, vomissements, douleurs abdominales et diarrhées souvent responsables d'un arrêt ou d'une adaptation posologique de la rifampicine. De rare cas de colites pseudomembraneuses ont été décrits.

Une élévation modérée des transaminases est possible. Sa fréquence varie selon les populations étudiées de 0,6 à 2,7% avec une moyenne estimée à 1,1% en dehors de toute co-administration notamment d'isoniazide. Les facteurs de risque de cytolysé hépatique sont une hépatopathie chronique, une consommation excessive d'alcool et la prise concomitante de médicaments hépatotoxiques. Le plus souvent l'élévation modérée des transaminases est spontanément résolutive bien que la rifampicine soit poursuivie. Des cas de cytolysé sévère ont été également décrits mais en association avec l'isoniazide (1,2 à 13% des cas).

La rifampicine peut être responsable d'une toxicité hématologique. Une thrombopénie ou une leuconéutropénie modérées sont possibles, résolutive à l'arrêt du traitement, sans nécessité d'adaptation posologique. Parfois une anémie hémolytique ou une thrombopénie profonde de mécanisme immunologique peuvent s'observer, le plus souvent pour des administrations intermittentes ou en cas de réintroduction. La réaction survient dans les heures suivant l'administration de rifampicine. La rifampicine doit alors être arrêtée et sa réintroduction n'est pas recommandée.

Les effets indésirables cutanés à type de rash maculopapuleux ou réactions d'hypersensibilité (urticaire, érythème diffus) sont fréquents. Bien que souvent responsables d'arrêt de traitement les effets indésirables cutanés sont souvent spontanément résolutifs malgré la poursuite de la rifampicine. Quelques cas isolés de syndrome de Lyell ont été rapportés.

Une toxicité rénale est possible, de type nécrose tubulaire aiguë ou néphrite interstitielle aiguë, dont le pronostic est bon : récupération en quelques semaines chez la majorité des patients.

Des réactions d'anaphylaxie, des lupus induits et des réactions pseudo-grippales peuvent être observés. Enfin, la rifampicine est un inducteur enzymatique et peut par ce biais être responsable d'interactions médicamenteuses et d'effets indésirables (Vidal 2012; Mandell, Bennett, et Dolin 2010).

Les fluoroquinolones (péfloxaciné, ofloxaciné, ciprofloxacine, lévofloxacine et moxifloxacine) : les troubles digestifs sont l'effet indésirable le plus fréquent, touchant 3 à 17% des patients. Parmi les

troubles digestifs, l'anorexie, les nausées et vomissements ainsi que les douleurs abdominales sont courants. La diarrhée est moins fréquente, de même que la survenue des colites pseudomembraneuses à *Clostridium difficile*. Les perturbations du bilan hépatique à type d'élévation modérée des transaminases sont fréquentes (chez 1 à 3% des patients) et ne nécessitent pas l'arrêt des quinolones. La survenue d'une altération de la fonction hépatique est rare. De rares cas d'hépatites fulminantes ont été rapportés sous moxifloxacine.

En second par ordre de fréquence de survenue, viennent les troubles neurologiques, chez 0,9 à 11% des patients, de type céphalée, insomnie, anxiété, changement d'humeur. Cependant, les hallucinations, l'accès délirant et les crises convulsives sont rares.

Les réactions allergiques et cutanées surviennent chez 0,4 à 2,8% des patients. Les fièvres médicamenteuses, l'urticaire, l'angio-œdème, les vascularites, les maladies sériques et les réactions anaphylactoïdes sont inhabituelles. La photosensibilité est peu fréquente. Les néphropathies interstitielles aiguës sont rares.

Les tendinopathies et ruptures tendineuses sont peu fréquentes mais ont fait l'objet de communications en matière de pharmacovigilance. Les patients les plus à risque sont les patients âgés (> 60 ans), les patients recevant des corticoïdes et les patients transplantés. Le tendon d'Achille est le plus touché. L'atteinte tendineuse peut s'observer au décours ou dans les suites du traitement par quinolone.

Les quinolones peuvent bloquer les canaux potassiques et retarder la repolarisation cardiaque ce qui se traduit par un allongement de l'espace QT à l'électrocardiogramme. L'allongement du QT prédispose aux arythmies ventriculaires telles que les torsades de pointes. Le risque est majoré en cas d'utilisation d'autres médicaments allongeant le QT, en cas de cardiomyopathie, de bradycardie, d'hypokaliémie et d'hypophosphorémie. La moxifloxacine est responsable d'un allongement du QT plus important que la ciprofloxacine ou la levofloxacine.

Une leucopénie ou une éosinophilie est observée chez moins de 1% des patients (Vidal 2012; Mandell, Bennett, et Dolin 2010).

La clindamycine serait un des antibiotiques les plus pourvoyeurs d'effets indésirables. Les événements observés sont des réactions allergiques : rash, fièvre et rarement érythème polymorphe ou anaphylaxie, et les troubles digestifs, en premier lieu la diarrhée observée chez 20% des patients, le plus souvent en cas de traitement par voie orale que parentérale. Une colite pseudomembraneuse est observée chez 0,01 à 10% des patients traités par clindamycine ; rapporté au volume des

prescriptions, c'est l'antibiotique le plus pourvoyeur de colite pseudomembraneuse (devant les céphalosporines et les fluoroquinolones).

Une élévation modérée des transaminases est fréquente surtout en cas d'utilisation parentérale, cependant de rares cas d'hépatopathie sévère ont été décrits.

Neutropénie, leucopénie et thrombopénie sont décrites. Les réactions locales irritatives au site d'administration sont rares (Vidal 2012; Mandell, Bennett, et Dolin 2010).

La pristinamycine est principalement responsable de troubles digestifs : vomissements, diarrhées et épigastralgies. Des cas de colites pseudomembraneuses ont été documentés sous pristinamycine. Des atteintes cutanées de type pustulose exanthématique aiguë généralisée sont décrites, et très rarement des purpuras vasculaires, des syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell. Les manifestations immunoallergiques générales (urticaire, œdème de Quincke et choc anaphylactique) sont rares (Vidal 2012).

Le sulfaméthoxazole-triméthoprim : les réactions les plus fréquentes sont les manifestations cutanées. La majeure partie des éruptions sont maculopapuleuses, prurigineuses. Elles sont rapidement réversibles à l'arrêt du traitement. Plus rarement, comme d'autres sulfamides, le sulfaméthoxazole-triméthoprim est responsable d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell, ou d'érythème pigmenté fixe.

Par ordre de fréquence, on répertorie ensuite les troubles digestifs : nausées, vomissements, épigastralgies, diarrhées, colites pseudomembraneuses et pancréatites (principalement chez les patients immunodéprimés), puis les anomalies hépatiques (cholestase et plus rarement cytolyse) ; les troubles hématologiques immunoallergiques ou par toxicité médullaire (thrombopénie, neutropénie et anémie) et la toxicité néphrologique (néphropathie interstitielle, cristallurie). Rarement, sont observés des troubles neurologiques (neuropathies périphériques, méningites aseptiques, convulsions et exceptionnelles uvéites), des troubles métaboliques (hyperkaliémie, hyponatrémie et hypoglycémie) et des arthromyalgies (Vidal 2012).

II.2.2. PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES LIES A L'ANTIBIOTHERAPIE

Les principaux types d'effets indésirables (EI) rencontrés sous antibiotique sont les éruptions cutanées, les troubles digestifs, la toxicité hématologique avec en premier lieu les neutropénies, et la néphrotoxicité (A. D. Tice et al. 2004).

Les éruptions cutanées : pratiquement tout médicament peut être responsable d'une éruption cutanée. L'atteinte cutanée fait partie des effets indésirables médicamenteux les plus fréquents.

Parmi les éruptions cutanées médicamenteuses graves, 28% sont dues aux antibiotiques (Zaraa et al. 2011)(Zaraa), en premier lieu les pénicillines, les céphalosporines et les sulfamides antimicrobiens (Stern 2012). Jusqu'à 2% des antibiothérapies sont interrompues précocement du fait de la survenue d'un rash cutané (A. D. Tice et al. 2004). Les réactions cutanées peuvent aller de la simple éruption isolée (rash morbilliforme ou maculopapuleux) à une atteinte sévère mettant en jeu le pronostic vital (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, pustulose exanthématique aiguë généralisée et DRESS syndrome [Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms]). Ces réactions sont des réactions d'hypersensibilité retardée de type IV médiées par les lymphocytes T. Un dysfonctionnement immunitaire ou des facteurs génétiques modifient le risque de réaction cutanée médicamenteuse : les patients infectés par le VIH, transplantés médullaires ou atteints de lupus érythémateux disséminé ont un haut risque de développer une réaction cutanée médicamenteuse (Stern 2012). Certains allèles HLA confèrent un risque élevé de réaction d'hypersensibilité. La réaction est alors le plus souvent sévère et le type de réaction, le médicament responsable et le groupe ethnique touché sont généralement spécifiques. Une éruption cutanée survient habituellement entre le 4^{ème} et le 21^{ème} jour après le début du traitement responsable. Cependant des réactions peuvent survenir plus tardivement, notamment le DRESS syndrome. Habituellement l'éruption disparaît en une semaine après l'arrêt du traitement en cause ; ce délai peut être prolongé en cas de molécule à demi-vie longue. En cas d'éruption cutanée sous traitement médicamenteux il est important de : décrire l'éruption (distribution, type de lésion élémentaire, atteinte des muqueuses ...), rechercher d'autres signes ou symptômes associés, préciser le délai entre le début du traitement mis en cause et le début des symptômes, détailler l'historique des différentes thérapeutiques reçues par le patient et rechercher un terrain prédisposant. Le but d'une telle évaluation est de déterminer si l'éruption est bien d'origine médicamenteuse, si l'éruption est le premier signe d'une réaction sévère, définir quel médicament est responsable et doit être arrêté, et préciser si le médicament peut être réintroduit ou non. Les signes ou symptômes devant faire craindre une réaction d'hypersensibilité sévère sont : une atteinte muqueuse, la présence de bulles, un œdème ou érythème du visage, de la fièvre > 38,5°C et des adénopathies. Des recommandations américaines et anglaises sur le diagnostic et la prise en charge des réactions cutanées médicamenteuses sont disponibles (Drake et al. 1996; Joint Task Force on Practice Parameters 2010; Mirakian et al. 2009).

Les troubles digestifs regroupent principalement les nausées, vomissements, la diarrhée et les douleurs abdominales. C'est un des événements indésirables le plus fréquent des antibiotiques : par exemple une diarrhée survient chez 3 à 10% des patients recevant une antibiothérapie (Hoffman-Terry et al. 1999), mais cet effet indésirable est souvent non grave. En revanche les troubles digestifs

ont souvent pour conséquence un arrêt prématuré de l'antibiothérapie en cause. Les nausées et la diarrhée sont responsables d'arrêt prématuré de 0,88% des antibiothérapies dans l'étude de Tice et al portant sur 10 302 antibiothérapies intraveineuses (A. D. Tice et al. 2004).

Les neutropénies sont décrites avec de nombreux médicaments, dont les antibiotiques. Cinq à 35% des antibiothérapies se compliquent de neutropénie (Hoffman-Terry et al. 1999). Le mécanisme n'est pas clair, la plupart des cas ont été attribués soit à une toxicité directe de la molécule sur les polynucléaires neutrophiles, soit un mécanisme immuno-allergique. La neutropénie a largement été rapportée chez les patients traités par β -lactamines (pénicillines ou céphalosporines) et dans une moindre mesure chez les patients traités par glycopeptides. Sous β -lactamine à forte posologie jusqu'à 15% des patients présentent une neutropénie. Il existe une association avec la durée du traitement, la neutropénie survenant chez des patients traités depuis 10 jours ou plus. La neutropénie se complique d'infection secondaire dans seulement 2 à 4% des cas, le taux de neutrophiles remontant généralement quelques jours après l'arrêt de la β -lactamine (Olaison et al. 1999). Sous glycopeptide, 0,88 à 12% des patients présentent une neutropénie, 2 à 12% sous vancomycine et 0,88 à 11,1% sous téicoplanine. Une réactivité croisée est possible mais non systématique. La neutropénie survient habituellement après 7 jours de traitement et est résolutive en 2 à 5 jours après l'arrêt du traitement. Il n'existe pas de corrélation entre les taux sériques et la toxicité hématologique (Hsiao et al. 2007). La neutropénie est également décrite en cas d'utilisation du sulfaméthoxazole-triméthoprime, de la rifampicine, de l'acide fusidique, d'aminoside, des fluoroquinolones ou de la fosfomycine (Vidal 2012).

La néphrotoxicité des antibiotiques se traduit le plus souvent par une insuffisance rénale aiguë à diurèse conservée dans 80% des cas. Le plus souvent cette insuffisance rénale aiguë est réversible (dans 75% des cas environ). Les antibiotiques représentent 7 à 34% des étiologies des insuffisances rénales organiques en service de néphrologie. Les antibiotiques les plus incriminés sont les aminosides (70% des cas) et les glycopeptides, qui sont responsables de nécrose tubulaire aiguë. Les autres antibiotiques responsables d'insuffisance rénale aiguë sont les pénicillines, les sulfamides antibactériens, la rifampicine, la colistine par mécanisme immunoallergique. En cas de néphropathie tubulo-interstitielle aiguë, des symptômes systémiques allergiques peuvent être présents (fièvre, prurit, éruption cutanée ...). Exceptionnellement une glomérulonéphrite proliférative endo et extra-capillaire peut s'observer. Dans une étude s'étant spécifiquement intéressée aux insuffisances rénales aiguës liées aux antibiotiques, 90% des patients ayant présenté une insuffisance rénale aiguë avaient au moins un facteur de risque de néphrotoxicité (Ben Dhia et al. 1999). Les facteurs de risque sont un âge avancé, une insuffisance rénale chronique préexistante, un surdosage en antibiotique, une insuffisance cardiaque, une hypovolémie, une association à des médicaments néphrotoxiques et

un diabète. La présence d'un de ces facteurs de risque doit rendre le clinicien vigilant pour dépister précocement la néphrotoxicité liée aux antibiotiques (Ben Dhia et al. 1999; Pannu et Nadim 2008).

II.2.3. INCIDENCE ET FACTEURS DE RISQUE DES EFFETS INDESIRABLES LIES A L'ANTIBIOTHERAPIE AU COURS DES INFECTIONS OSTEOARTICULAIRES

L'incidence et les facteurs de risque de survenue des effets indésirables, graves ou non, liés à une antibiothérapie prolongée pour une infection ostéo-articulaire (IOA) sont mal connus. Peu d'études ont systématiquement notifié la survenue des événements indésirables au cours d'une antibiothérapie prolongée pour IOA et aucune étude prospective sur ce point n'est, à notre connaissance, disponible. Dans la méta-analyse de la Cochrane sur l'antibiothérapie dans le traitement des ostéomyélites, sur les 8 études incluses, 4 mentionnaient les effets indésirables de l'antibiothérapie (soit 176 patients). En cas d'antibiothérapie per os, 4.8% des patients présentaient un événement indésirable grave ou un EI suffisamment grave pour conduire à l'arrêt du traitement contre 15.5% des patients traités par antibiotiques intraveineux ; sans que cette différence soit statistiquement significative (Conterno et da Silva Filho 2009). Bouaziz et al. dans une étude rétrospective portant sur 130 patients atteints d'IOA sur matériel à *S. aureus* mentionnent 34,6% d'effets indésirables sans précision sur leur type ou leur gravité (Bouaziz 2011). Plus de données sont disponibles sur les EI et EIG liés au traitement des IOA en ambulatoire (OPAT) (A. Tice 2001; Hoffman-Terry et al. 1999; Pulcini et al. 2008). De manière générale, les études rétrospectives sur le sujet mentionnent des taux d'événements indésirables variant de 5% (Conterno et da Silva Filho 2009) à 34,6% (Bouaziz 2011).

Les effets indésirables observés le plus souvent sont les réactions allergiques (dont les rashes cutanés), les troubles digestifs, les troubles hématologiques et la néphrotoxicité. Chez les patients recevant une antibiothérapie au long cours dans le cadre d'une OPAT, Hoffman-Terry et al. constatent une leucopénie, une neutropénie, une thrombocytopénie et une hyperéosinophilie dans 16%, 7%, 4% et 12% des cas, respectivement. L'anomalie hématologique survient en moyenne après un mois de thérapie, le plus souvent par β -lactamine. Huit pour cent des patients ont présenté une altération de la fonction rénale, 7% de la diarrhée et 4% une éruption cutanée. La diarrhée et les éruptions cutanées étaient toutes deux majoritairement observées en cas de traitement par β -lactamine. Même si l'antibiotique le plus utilisé était la vancomycine, les β -lactamines étaient la classe médicamenteuse la plus prescrite (Hoffman-Terry et al. 1999). L'étude de Pulcini et al. a recensé tous les effets indésirables liés à l'antibiothérapie intraveineuse chez 129 patients traités pour une IOA et rapportent un taux événements indésirables de 16%, principalement des réactions allergiques, une néphrotoxicité, une neutropénie et une ototoxicité (Pulcini et al. 2008).

Les facteurs de risque associés à la survenue des effets indésirables en cas d'OPAT sont une durée prolongée de l'antibiothérapie (des données suggèrent que la fréquence de la toxicité rénale, vestibulaire et la neutropénie augmentent avec la durée de l'antibiothérapie) et l'utilisation de certaines molécules : les β -lactamines ou les glycopeptides (Hoffman-Terry et al. 1999; Pulcini et al. 2008). L'antibiothérapie est stoppée prématurément dans 3 à 10% des cas (A. D. Tice et al. 2004).

La quasi-totalité des grandes séries de spondylodiscites (Legrand et al. 2001; McHenry, Easley, et Locker 2002; D'Agostino et al. 2010) ne mentionnent pas les événements indésirables liés à la prise en charge thérapeutique.

Davantage d'études prospectives, parfois randomisées (Lorent et al. 2011) sont disponibles pour ce qui est des effets indésirables sous traitements antituberculeux. Les facteurs de risque associés aux événements indésirables sont alors un âge avancé, un sexe féminin et une infection par le VIH. Les facteurs de risques spécifiquement associés à une toxicité hépatique sont une dénutrition, une pathologie hépatique pré-existante, des facteurs génétiques, l'utilisation concomitante d'autres médicaments et une consommation d'alcool.

PARTIE 2 : TRAVAIL PERSONNEL

Le travail personnel a consisté en une étude rétrospective des cas de spondylodiscites infectieuses à pyogènes prises en charge dans le service de maladies infectieuses des Hospices Civils de Lyon de 2007 à 2010. Le but était de préciser la durée d'antibiothérapie, ses modalités ainsi que de notifier les effets indésirables observés au cours de l'antibiothérapie et d'identifier les facteurs de risques associés à leur survenue. Afin de faciliter la valorisation de ce travail, il est rapporté ci-dessous en anglais. Un résumé, portant sur une partie de ce travail a été réalisé pour le prochain congrès de la Réunion Interdisciplinaire de Chimiothérapie Anti-infectieuse (RICAI) et est présenté en annexe.

I. INTRODUCTION

Pyogenic Vertebral Osteomyelitis (PVO) or spondylodiscitis is associated with significant morbidity including decreased functional status, neurological deficits, risk of recurrence and prolonged antimicrobial therapy. If the diagnosis procedure is well defined, there are few guidelines concerning the antimicrobial therapy, particularly its duration. French guidelines and Zimmerli et al. suggest a duration of 6 weeks which could be prolonged to 3 month, in case of local complications (SPILF 2007; Zimmerli 2010). Recent retrospective studies suggest that there is no difference of cure rate between short- vs. long- course antibiotic therapy (> 6 weeks vs < 6 weeks) (Roblot et al. 2007). However, these studies have strong limitations, as many patients without complications might have a shorter course of antibiotic therapy.

In the tertiary care center of Hospices Civils de Lyon, which is a referral center for the treatment of bone and joint infections, the duration of antimicrobial therapy during spondylodiscitis is most often longer than the French guidelines (3 to 6 month, even long term suppressive antibiotic therapy in some cases), as most of patients had complications.

Few data are available in the literature about occurrence of antibiotic-related adverse events during the treatment of spondylodiscitis. The aim of the present study was to: 1) describe the adverse events observed during the course of antimicrobial therapy and; 2) identify potentials risks factors for their occurrence.

II. MATERIALS AND METHODS

II.1 STUDY DESIGN, PATIENTS AND DATA COLLECTION

All patients, who received a diagnosis of spondylodiscitis with treatment and follow up scheduled in the Infectious Disease Unit of the teaching hospital of Croix-Rousse (Lyon, France), between

January 2007 and December 2010, were included in this retrospective cohort study. The database of the administrative coding system was used to identify the patients. Patients with decubitus ulcers, facet joint infection or epidural abscess with no involvement of intervertebral disc or vertebral stroma, and cases due to *Mycobacterium tuberculosis*, *Brucella spp.* or fungus were not included.

Data were collected from medical reports, nursing charts and biological software in a standardized data collection tool.

II.2 DEFINITIONS

The diagnosis of spondylodiscitis was made on clinical, biological, microbiological and radiological grounds, with patients fulfilling the following criteria:

- Clinical symptoms suggestive of spondylodiscitis: back pain, neurological deficits, local inflammation and/or laboratory abnormalities (white blood cell count and/or C-reactive protein (CRP) increased), AND
- Abnormal imaging features (magnetic resonance imaging [MRI] or computed tomography [CT]) compatible with or specific of spinal infection, AND
- Isolation of the causative microorganism from blood culture, percutaneous ponction or chirurgial samples of intervertebral disk, vertebral stroma or abscess OR histologic pattern of infection OR improvement in response to antimicrobial therapy.

Distinction was made between community acquired spondylodiscitis and nosocomial spondylodiscitis. Nosocomial spondylodiscitis including: post-operative spondylodiscitis with or without material, and spondylodiscitis acquired during a previous hospitalization or after 48h of hospital stay. Post-operatives and non-post-operatives PVO were classified as acute or subacute infection whether the diagnosis was made within the 30 days after the onset of symptoms or after. This cut off was defined according to the definitions of Kowalski and al. for spinal implant infection (Kowalski et al. 2007) and Senneville and al. for prosthetic bone and joint infections (Senneville et al. 2011). In spinal implant infection, time to infection was defined as time from implantation of the hardware to clinical onset of infection, and was categorized into early (≤ 3 months after implantation), delayed (> 3 to < 24 months after implantation) and late (≥ 24 months after implantation) infection (Zimmerli, Trampuz, et Ochsner 2004; Senneville et al. 2011). Spondylodiscitis were classified as simple or complicated, with complicated spondylodiscitis defined by the presence of spinal implant, abscess or epiduritis.

The Charlson comorbidity index was calculated as described in the original article (Charlson et al. 1987). Immunosuppression was defined as: 1) steroid therapy ≥ 20 mg of prednisone per day or

immunosuppressive drug during the last 2 months before PVO onset; 2) chemotherapy or radiotherapy; 3) neoplastic disease within 5 years before PVO. Obesity was defined as a body mass index (BMI) > 30.

Treatment failure was defined as: 1) death directly attributed to the infection or its treatment; 2) suspicion of relapse or superinfection (recurrence of clinical symptoms and/or imaging worsening); 3) confirmed relapse (microbiological evidence of infection to the same microorganism at the same site); and 4) confirmed superinfection (microbiological evidence of infection to another microorganism at the same site) during or after completion of antimicrobial therapy.

Every adverse event (AE) mentioned in medical reports were notified and classified according to the CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Event (National Cancer Institute 2003). Distinction was made between adverse event (grade 1-2) and serious adverse event (grade 3-4). The accountability of the antimicrobial agents in the occurrence of AE was left to the clinician appreciation.

II.3 STATISTICAL ANALYSIS

All analyses were performed with SPSS software version 15.0 (SPSS, Chicago, IL). Comparisons among categorical variables were performed using Chi-square test or Fisher's exact test, as appropriate. For the percentage calculation of each variable, the number of missing values was excluded from the denominator. For continuous variables, the t-test was used. Kaplan-Meier curves were compared between groups by using the log-rank test. We performed Cox proportional hazards model to assess independent risk factors for AE. Variable with p -value <0.15 were included in the multivariate model. To avoid overfitting, a ratio of 10 events per independent variable was adopted. The model was validated by testing the proportional hazards assumption.

A p -value < 0.05 was considered statistically significant.

III. RESULTS

PART 1: DESCRIPTION OF THE COHORT

1. DEMOGRAPHICS, RISK FACTORS AND PVO CHARACTERISTICS

The study included 99 patients, 59 males (59,6%) and 40 females (40,4%) of a mean age of $61 \pm 15,6$ years (range, 21-94 years). Mean time from symptoms onset to diagnosis was 32 ± 64 days. Demographic characteristics, underlying conditions and concomitant infections are presented in table 1.

Table 1: Demographic characteristics, underlying conditions, concomitant infections

Demographic characteristics	
Age (mean ± SD)	61 (15,56)
Male sex (n, %)	59 (60)
Weight (mean ± SD)	70,4 (15,14)
BMI (mean ± SD)	24,65 (5,55)
Underlying conditions	
Charlson comorbidity index (mean ± SD)	1,82 (2,16)
Combined Charlson comorbidity index (mean ± SD)	3,64 (2,96)
Obesity (n, %)	14 (14)
Diabetes mellitus (n, %)	13 (13)
Immunosuppression (n, %)	18 (18)
Dementia (n, %)	5 (5)
Malignant solid tumor (n, %)	26 (26)
Leukemia / malignant lymphoma (n, %)	10 (10)
Connective tissue disease/auto-immune disorder (n, %)	5 (5)
Intravenous drug use (n, %)	1 (1)
History of Allergic reaction to antibiotics (n, %)	11 (11)
History of PVO (n, %)	6 (6)
History of spinal surgery (n, %)	29 (29)
Presence of spinal implant (n, %)	20 (20)
Previous documented bacteremia (within the year) (n, %)	11 (11)
Concomitant infections	
Endocarditis ¹ / vascular graft infection	8 (8) / 1 (1)
Arthritis ^{2,3}	14 (14)
Endocarditis + arthritis	3 (3)

¹ **1 prosthetic valve, 2 pacemaker, 5 native valve**

² **7 prosthetic joint implant, 7 osteoarthritis**

³ **≥ 2 sites of osteomyelitis n = 4**

Fifty-two patients (53%) developed community-acquired spondylodiscitis, 47 nosocomial spondylodiscitis (47%) of which 25 presented post-surgical spondylodiscitis (17 with and 8 without spinal implant). Among spinal implant infections, time to infection was classified as early (n=11), delayed (n=3) and late infection (n=3).

Seventy-one of 99 PVO were haematogenous (72%), 22 were consecutive to direct inoculation (22%) and 6 to secondary inoculation (6%). The source of infection was documented in 71 of 99

patients (72%): 31 skin and soft tissue (post-surgical PVO included), 22 endocarditis or vascular indwelling device, 9 urinary tract, 5 oral cavity, 2 pulmonary tract and 2 gastrointestinal tract infections.

Infection affected mostly the lumbosacral tract: (n=63, 64%), followed by thoracic tract (n=37, 37%) and cervical tract (n=20, 20%). Junctions were involved in 30 cases (30%). Infection of a single vertebral level was noted in 68 cases (69%) and multiple vertebral levels in 31 cases (31%). The multifocal involvement was continuous in 22 cases and skipping in 9 cases. Spondylitis was observed in 3 cases, always associated to a spondylodiscitis at another level.

The spondylodiscitis were considered as simple in 19 cases (19%), and complicated in 80 patients (81%). Types of complications are presented in table 2.

Table 2: Type of complications	n (percentage)	Total
Spinal implant		
In place before infection	17 (17)	99
Placed during acute phase of infection*	3 (3)	99
Epiduritis	57 (66)	87 ¹
Epidural abscess	9 (11)	85 ¹
Disk-space abscess	21 (25)	85 ¹
Paraspinal abscess	36 (36)	99 ²
Iliopsoas abscess	9 (9)	99 ²

¹ The presence of epiduritis, epidural or disk-space abscess was assessed by either MRI or CT. In the case where only a CT was available, only the presence of epiduritis, epidural or disk-space abscess was recorded.

² The presence of paravertebral or iliopsoas abscess was assessed by imaging (MRI or CT) or per operative ascertainment.

* In 2 cases, spinal implant for spinal stabilization, in 1 case cement (vertebroplasty made for vertebral fracture presumed osteoporotic but which turned out to be infectious).

2. CLINICAL AND BIOLOGICAL PRESENTATION

Eighty-six patients (87%) presented with back pain, 70 (71%) with fever (temperature > 38°C) and 31 (31%) with neurological symptoms. The observed neurological symptoms were: impaired motor strength in 12 cases (39%), sensory loss in 10 cases (32%), radicular pain in 27 cases (87%) and genitourinary sphincter disorders in 11 cases (36%). Spinal kyphosis was observed in 7 patients (7%). Eight patients (8%) presented initial septic shock. Among the 25 patients with post-operative spondylodiscitis, 16 presented wound erythema (64%) and 15 wound drainage (60%).

Ninety-four patients (95%) presented a biological inflammatory syndrome. The mean maximal CRP was 190.16 ± 126.45 mg/L and the mean maximal WBC was 14.17 ± 9.82 G/L.

3. RADIOLOGICAL DIAGNOSIS

Plain radiography was made in all patients, but results were almost never mentioned in medical reports. Magnetic Resonance Imaging (MRI) was obtained in 82 patients (83%), and show characteristic findings in 68 (83%). Computed Tomography (CT) scan was made in 63 patients (64%) and radionuclide imaging in 44 (44%). ¹⁸F-FDG Positron Emission Tomography (¹⁸F-FDG PET) was performed at least one time in the follow up of 39 patients (39%).

4. MICROBIOLOGICAL DIAGNOSIS

Microbiologic diagnosis was obtained by mean of: blood cultures, percutaneous CT-guided vertebral biopsies, abscess puncture, surgical samples or sample made at another infected site

- Blood cultures, performed in 85 patients (86%) and positive in 63 (74%). In case of post-operative PVO blood cultures were made in only 15 of the 25 patients (60%), and 10 were positive (66,6%).
- Twenty patients underwent 21 percutaneous CT-guided vertebral biopsies. Among these 20 patients, 12 had negative blood cultures, 6 had blood cultures positive to low virulence microorganisms, 1 undergo percutaneous CT-guided vertebral biopsy before the results of blood cultures and 1 undergo percutaneous CT-guided vertebral biopsy despite the identification of the causative microorganism was made by mean of blood cultures. Fourteen of these percutaneous CT-guided vertebral biopsies were positive (67%). Only one patient underwent 2 biopsies, the second was positive. Four patients (19%) previously received antimicrobial agent, in 3 cases the antimicrobial agents were discontinued for 6 to 15 days before the biopsy.
- Three patients underwent an abscess puncture. Samples were positive in no cases. A period of 15 antibiotic free days was observed in 1 patient.
- Sample made at another infected site led to microbiological diagnosis in one patient.
- Surgical samples were obtained in 32 patients (32%). The surgery was always part of the treatment. Twenty-eight samples (87%) were positive despite preceding antibiotic use in 13 cases (41%).

These investigations identified the causative microorganism in 92 of 99 patients (93%). No microbiological diagnosis was made in 7 cases (3 of these 7 patients did not undergo percutaneous CT-guided vertebral biopsy for medical reasons). Among the documented PVO, 75 (82%) were

monomicrobial. Polymicrobial infection was observed in 17 cases (19%), for which the number of microorganisms varied between 2 and 6. Details of microbiologic documentation are presented in table 3.

Microorganism	n
Gram-positives	64
<i>Staphylococcus spp.</i>	48
<i>S. aureus</i> ¹	38
Coagulase negative staphylococci	10
<i>Streptococcus spp.</i>	12
<i>S. agalactiae</i> + others	9
<i>S. bovis</i>	3
<i>Enterococcus spp.</i>	4
Gram-negatives	9
<i>Enterobacteriaceae</i> ²	5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4
<i>Corynebacterium spp.</i>	1
Others ³	1
Polymicrobism	17

¹ MSSA: 33 and MRSA: 5

² *E. coli*: 4 and *K. pneumoniae*: 1

³ *Rothia dentocariosa*

5. TREATMENTS AND OUTCOMES

Ninety-seven patients (98%) received antimicrobial therapy adapted to the French recommendations (at least 3 month). One patient died after 4 days of appropriate treatment and one was lost to follow-up after 15 days of treatment. The mean duration of antibiotic therapy was 229 ± 176.38 days (range, 4-994 days). All patients received intravenous antimicrobial therapy, for a mean duration of 97 ± 84 days (range, 4-513 days). Duration of intravenous antibiotic therapy was longer than 4 weeks in 89% of patients. Seventy-five patients (76%) were given oral antibiotics after intravenous antibiotics, for a mean duration of 131 ± 173 days (range, 1-920). Combination of antibiotics was used in 95 patients (96%), for a mean duration of 178.65 ± 150.40 days (range, 2-994 days). The used antibiotics were: β -lactams, prescribed in 87 patients (penicillin IV=61, 3rd generation cephalosporin=31, amoxicillin PO=19, carbapenem=13, piperacillin-tazobactam=12, ceftazidime=4, penicillin M PO=5, cefazolin=1), fluoroquinolones in 62 patients, glycopeptide in 54 patients

(teicoplanin=36 and vancomycin=35), aminoglycosid in 54 patients, pristinamycin in 45 patients, rifampin in 44 patients, fosfomicin in 26 patients and clindamycin in 22 patients. The other prescribed antimicrobial agents were: fusidic acid (n=10), trimethoprim-sulfamethoxazole (n=7), metronidazole (n=7), linezolid (n=3), tetracycline (n=2) and colistin, tigecycline, erythromycin (n=1).

Surgical treatment was performed in 32 patients (32%). It consisted in: abscess drainage (n=21), laminectomy for progressive neurologic deficit (n=8), surgical debridement (n=10), spinal implant removal (n=7) and resection of contiguous infected aortic aneurysm (n=1). Bracing was used in 89 patients (90%) and bed rest in 67 (68%).

Mean length of stay in hospital was 45 days \pm 40 days. Mean follow-up time after diagnosis was 419 \pm 305 days.

Four treatment failures were recorded: 2 patients died (1 because of sepsis and 1 because of antibiotic-related SAE), 2 patients experimented relapse. These 2 patients were treated for spinal implant infections, without hardware removal; the first to *S. epidermidis* and the second, polymicrobial, to *S. aureus*, *A. Baumannii* and *E. cloacae*. One presented a relapse to the same microorganism 63 days after antibiotic withdrawal and the other presented an infection to another microorganism 752 days after antibiotic withdrawal. Four patients were lost to follow-up (after 15, 128, 213 and 406 days of treatment) and 2 patients died despite a favorable evolution of the PVO due to other cause, before treatment discontinuation. Sequelae were observed in 39 patients (39%), firstly residual mechanical back pain.

PART 2: DESCRIPTION OF THE OBSERVED ADVERSE EVENTS AND ANALYSIS OF RISK FACTORS

Every adverse event mentioned in medical reports for in and outpatients were notified and classified according to the CTCAE (National Cancer Institute 2003). Distinction was made between adverse event (AE): grade 1-2 and serious adverse event (SAE): grade 3-4. The accountability of the antimicrobial agents in the occurrence of AE was left to the clinician appreciation. Adverse events are divided into: 1) adverse events associated to antibiotic administration; and 2) antibiotic-related adverse events (i.e. toxicity).

Seventy-six patients (77%) presented an AE and 29 (29%) presented a SAE, all causes included.

1. ADVERSE EVENTS RELATED TO ANTIBIOTIC ADMINISTRATION AND RISK FACTORS

All 99 patients received intravenous antibiotics. 76 patients (77%) had at least 1 central venous catheter for antibiotic administration. For these patients, mean number of ports implanted per patient was 1.64 ± 1.13 (range 1-6). No PICC lines were used. In the other 23 patients, antibiotics were administered subcutaneously or by mean of peripheral venous catheter. Thirty-one patients (31%) presented 44 AE related to central venous catheter: 38 grade 1-2 AE (86%) and 6 grade 3 AE (14%). Two additional AE were related to subcutaneous injections: 1 grade 1-2 AE and 1 grade 3. No grade 4 or death related to the administration condition was recorded. AE related antibiotic administration route are detailed in table 4.

Table 4: Adverse events related to sub-cutaneous or intravenous antibiotic use (type and sub-type of AE was defined according the CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Event)

Type of AE	Sub-type of AE	n (total = 46)	Grade
Administration site conditions	Injection site reaction	2	Grade 1-2 : 1
			Grade 3-4 : 1
Infections and infestations	Catheter related infection	8	Grade 1-2 : 3
			Grade 3-4 : 5
Mechanical complications	Vascular access complication ¹	33	Grade 1-2 : 33
			Grade 3-4 : 0
Perioperative complications	Pneumothorax	3	Grade 1-2 : 2
			Grade 3-4 : 1

¹ inflammation: 12, ripped device: 10, device broken: 2, migration of the tip of the catheter: 4, device blockage 4, device malposition 1

Serious adverse events consisted in catheter related infection (n=5), pneumothorax (n=1) and abscess at the injection site (n=1). Catheter related infections were due to *K. pneumoniae* (n=1), *S. maltophilia* (n=1), *Achromobacter spp* (n=1), *Candida albicans* (n=1). In one patient the sepsis remained undocumented. Mean time between the start of intravenous antibiotic and the SAE onset was 34.5 days (Interquartile range [IQR] 9.75-82.75).

Among patients with indwelling devices, 6 presented a SAE (8%). Risk factors analysis for SAE in this sub-population of patients (n=76) revealed no predictors. Comparison of the patients with and without central venous access related SAE is presented in table 5. SAE occur mostly in the 30 first days of intravenous treatment, as showed in figure 3. The cumulative risk for developing a SAE

related to the central venous access was of 13% at 82 days (figure 4), beyond 82 days the risk was stable, maybe due to systematic central venous catheter replacement in case of non-serious adverse events, like insertion site inflammation.

2. ANTIBIOTIC-RELATED ADVERSE EVENTS

Sixty-six patients (67%) presented 107 AE related to antibiotic use. Among the 107 antibiotic-related AE, 82 were grade 1-2 adverse events (77%) and 24 were SAE (22%). Mean time between antibiotic start and onset of the first AE was 31 days (IQR 18.5-66 days). Mean time between antibiotic start and onset of the first SAE was 27.5 days (IQR 14.5-48 days). Multiple AE were observed in 31 patients (47%). One death related to antibiotic use was to deplore (vancomycin-induced acute renal injury with need for hemofiltration in reanimation).

2.1. DESCRIPTIVE ANALYSIS OF ANTIBIOTIC-RELATED COMPLICATIONS

List of all antibiotic-related complications observed is presented in table 6, classified according to the CTCAE (type and sub-type of AE).

Table 6: Antibiotic-related adverse events (type and sub-type of AE was defined according the CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Event)

Type of AE	Sub type of AE	n (total = 107)	Grade
Gastrointestinal disorders	Nausea / Vomiting (n=16)	24	Grade 1 : 15
	Diarrhea (n=9)		Grade 2 : 9
	Abdominal pain (n=3)		Grade 3 : 0
			Grade 4 : 0
Investigations	Neutrophil count decreased (n=10)	23	Grade 1 : 7
	Cytolysis / Cholestasis (n=6 / 6)		Grade 2 : 6
	Thrombopenia (n=1)		Grade 3 : 6
			Grade 4 : 4
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash maculopapular (n=15)	21	Grade 1 : 1
	Pruritus (n=4)		Grade 2 : 14
	DRESS syndrome (n=3)		Grade 3 : 6
			Grade 4 : 0

Table 6 (continued): Antibiotic-related adverse events

Type of AE	Sub type of AE	n	Grade
Renal disorders	Creatinine increased (n=6)	10	Grade 1 : 2
	Acute renal injury (n=4)		Grade 2 : 4
			Grade 3 : 3
			Grade 4 : 1
Musculoskeletal disorders	Arthromyalgia (n=4)	8	Grade 1 : 2
	Tendinopathy (pain) (n=4)		Grade 2 : 6
			Grade 3 : 0
Infections and infestations	Mycosis (n=4)	6	Grade 4 : 0
	<i>Clostridium difficile</i> colitis (n=2)		Grade 1 : 0
			Grade 2 : 6
			Grade 3 : 0
Nervous system disorders	Seizure (n=3)	5	Grade 4 : 0
	Neuralgia (n=1)		Grade 1 : 1
	Peripheral sensory neuropathy (n=1)		Grade 2 : 4
			Grade 3 : 0
Metabolism and nutrition disorders	Hypokalemia	4	Grade 4 : 0
			Grade 1 : 0
			Grade 2 : 1
			Grade 3 : 1
General disorders	Allergic reaction	2	Grade 4 : 2
			Grade 1 : 0
			Grade 2 : 1
			Grade 3 : 1
Cardiac disorders	Atrial fibrillation (n=1)	2	Grade 4 : 0
	Cardiac arrest (n=1)		Grade 1 : 0
			Grade 2 : 1
			Grade 3 : 0
Blood and lymphatic system disorders	Anemia	1	Grade 4 : 1
			Grade 1 : 0
			Grade 2 : 1
			Grade 3 : 0
Ear disorders	Tinnitus	1	Grade 4 : 0
			Grade 1 : 0
			Grade 2 : 1
			Grade 3 : 0
			Grade 4 : 0

Gastrointestinal disorders

Of all antibiotic course administered, 24 (24%) were complicated by gastrointestinal side effects, including nausea, vomiting, diarrhea and abdominal pain. The responsible antibiotic were pristinamycin (n=9), rifampin (n=6), fluoroquinolones (n=2) and trimethoprim-sulfamethoxazole (n=1) for nausea and vomiting; and pristinamycin (n=6), rifampin (n=2), fluoroquinolones (n=2) and trimethoprim-sulfamethoxazole (n=1) for diarrhea. Time between antibiotic initiation and the onset of symptoms range from 1 to 64 days for nausea and vomiting and 1 to 50 days for diarrhea. None of these AE was serious but the symptoms have led to therapeutic disruption in 14 patients (58%).

Investigations (biologic perturbation)

The first biologic anomaly recorded was neutrophil count decreased in 10 patients (10%). Nadir of neutrophil count was inferior to $500/\text{mm}^3$ in 4 patients (40%). Antibiotics thought to be responsible were penicillin-M (n=3), amoxicillin (n=1), ceftriaxone (n=1), piperacillin (n=1), fosfomycin (n=2), trimethoprim-sulfamethoxazole (n=1), fluoroquinolones (n=1) and teicoplanin (n=1). In 6 cases (60%), a β lactam was suspected. Time between antibiotic start and the onset of symptoms range from 3 to 52 days. In all cases the antimicrobial agent presumed responsible was discontinued. No patient experienced febrile neutropenia or infection. Granulocyte colony-stimulating factor was used in 2 patients.

Cytolysis and cholestasis were noted in 12 patients (12%) and were frequently associated. These abnormalities were asymptomatic in all cases. Mild cholestasis and cytolysis are probably largely underestimated.

Skin and subcutaneous tissue disorders

Twenty-one patients (21%) developed skin and subcutaneous tissue disorders. Eighteen patients (18%) presented an eruption. Ten (55.5%) presented an isolated maculopapular rash and 8 (44.5%) presented associated systemic symptoms: 3 presented a DRESS syndrome, 3 presented fever ($>38^\circ\text{C}$) and eosinophilia, 1 presented fever and 1 eosinophilia. Time between antibiotic start and the onset of eruption range from 3 to 95 days. The thought causative antibiotics were: clindamycin (n=5), oxacillin (n=4), rifampin (n=4), teicoplanin (n=4), piperacillin (n=2), imipenem (n=2), amoxicillin (n=1), vancomycin (n=1) and ciprofloxacin (n=1). More than one antimicrobial agent was implicated in 5 cases. The antibiotics presumed responsible were discontinued in all cases.

Renal disorders

Ten patients (10%) experienced renal disorders: 4 acute renal injury (grade 3-4) and 6 serum creatinine level increase (grade 1-2). Only 1 patient required hemofiltration. Time between antibiotic start and the onset of renal disorder range from 6 to 20 days. Antibiotics responsible for renal impairment were gentamicin (n=6), vancomycin (n=4), piperacillin-tazobactam (n=1), teicoplanin (n=1) and trimethoprim-sulfamethoxazole (n=1). In 2 cases more than 1 antibiotic was thought to be responsible for the renal impairment. In 7 patients, gentamicin and/or glycopeptide residual were too high.

Metabolism and nutrition disorders

Four patients (4%) presented deep hypokalemia (3 to 2.4 mmol/L), due to fosfomicin (n=3) and high dose oxacillin (n=1). Hypokalemia was observed early in the course of the antibiotic therapy: time between the antibiotic start and the onset of symptoms ranged from 1 to 19 days. In one patient, hypokalemia was responsible for atrial fibrillation and cardiac arrest. In no cases the responsible antimicrobial agent was discontinued.

Musculoskeletal disorders

Arthromyalgia and tendinopathy were noted in 8 patients (8%). All Musculoskeletal disorders were observed during treatment with fluoroquinolone (ofloxacin=7 and levofloxacin=1). Antimicrobial agents were disrupted in 7 cases (87.5%). Time between antibiotic start and the onset of symptoms range from 1 to 181 days.

Infection and infestation

Mycoses were surprisingly rare, in relation with the bias inherent to retrospective study. We observed 2 *Clostridium difficile* colitis. One patient was receiving meronem for 10 days and the other clindamycin for 95 days.

2.2. DESCRIPTIVE ANALYSIS OF CAUSATIVE ANTIBIOTICS

Among the 107 recorded antibiotic-related AE, a single molecule was thought to be responsible in 89 cases (83%). At least two antibiotics were supposed to be implicated in 18 cases (17%). The antibiotics responsible for AE in the subgroup of cases where only one antimicrobial agent was suspected are detailed in table 7. The more frequently causative antibiotics were β -lactams, fluoroquinolones, pristinamycin and rifampin.

Table 7: Antibiotics responsible for AE

Antibiotic class	Antibiotic	n
β-lactams	Any β-lactams	24
	Oxacillin / Cloxacillin	5 / 3
	Amoxicillin	5
	Ceftriaxone	3
	Piperacillin	3
	Tazocillin	1
	Cefotaxim	1
	Ceftazidim	1
	Imipenem	1
	Meropenem	1
Fluoroquinolones	Any fluoroquinolones	15
	Ofloxacin	10
	Pefloxacin	2
	Levofloxacin	2
	Ciprofloxacin	1
MLS	Any MLS	15
	Pristinamycin	12
	Clindamycin	3
Rifampicin	Rifampin	11
Glycopeptide	Any glycopeptide	8
	Vancomycin	4
	Teicoplanin	4
Fosfomicin	Fosfomicin	6
Aminoglycoside	Gentamicin	5
Sulfamethoxazole-trimethoprim	Sulfamethoxazole-trimethoprim	2
Azole	Any azole	2
	Metronidazole	1
	Ornidazole	1
Oxazolidinone	Linezolid	1

2.3. RISK FACTORS FOR ANTIBIOTIC-RELATED ADVERSE EVENTS

We firstly determined risk factors for antibiotic-related AE that led to antibiotic disruption or modification (table 8). In univariate and multivariate analysis (table 9), 4 factors were independent predictors of antimicrobial-related AE leading to treatment disruption or modification: female sex

(Hazard ratio [HR], 1.849; 95% Confidence Interval [95% CI], 1.044-3.276; $p=0.035$), a connective tissue disease or auto-immune disorder (HR, 4.526; 95% CI, 1.713-11.961; $p=0.002$), clindamycin use (HR, 3.331; 95% CI, 1.256-4.327; $p=0.007$) and intravenous third (3rd) generation cephalosporin use (HR, 2.123; 95% CI, 1.196-3.771; $p=0.010$). The Kaplan-Meier curves showed a higher risk of antimicrobial-related AE leading to treatment disruption or modification in women (log-rank test, $p=0.010$) (figure 5), when clindamycin was used (log-rank test, $p=0.006$) (figure 6) and when 3rd generation cephalosporins were used (log-rank test, $p=0.012$) (figure 7).

In patients that underwent an antibiotic-related SAE, we performed an analysis in whole population and in the subpopulation of immunosuppressed patients or complicated forms of PVO. Patients with and without antimicrobial-related SAE in total population and in the subpopulation of immunosuppressed patients or complicated forms of PVO are compared in table 10 and 11. In whole population and in univariate analysis (table 12), only one variable was predictor of antimicrobial-related SAE: the presence of a paraspinal abscess. The Kaplan-Meier curves showed a higher risk of antimicrobial-related SAE for patient with a paraspinal abscess (figure 8). In the subpopulation of immunosuppressed patients or complicated forms of PVO (table 13), the univariate analysis showed 2 predictors of antimicrobial-related SAE: a subacute infection ($p=0.017$) and the presence of paraspinal abscess (0.044); and 1 protection factor of antimicrobial-related SAE: a one site limited infection ($p=0,049$). The female sex tended to be predictive of SAE, but did not reached significance ($p=0.068$). The diagnosis of PVO was made after a mean duration of 25 days in patients that present antimicrobial-related SAE, while it was made after 10 days in patients without antimicrobial-related SAE. The presence of a paraspinal abscess and the extension of the infection (1 site infection versus multi-site infection) appeared to be interdependent. A multivariate analysis was performed including 3 variables and all 3 appeared to be independent risks factor for antimicrobial-related SAE: female sex (HR, 2.710; 95% CI, 1.104-6.689; $p=0.030$), presence of paraspinal abscess (HR, 2.574; 95% CI, 1.039-6.378; $p=0,041$) and subacute infection (HR, 3.029; 95% CI, 1.155-7.941; $p=0,024$). The Kaplan-Meier curves showed no difference in antimicrobial-related SAE according to the gender (log-rank test, $p=0.060$), but a higher risk of antimicrobial-related SAE for patient with a paraspinal abscess and subacute infection (log-rank test, $p=0.037$ and $p=0.012$) (figure 9, 10 and 11).

Whatever the studied population, no specific antibiotic was predictive of SAE. The duration of antimicrobial therapy never appeared to be at risk for AE or SAE in our study.

IV. DISCUSSION

In this retrospective cohort of 99 PVO, the characteristics of patients (sex and underlying conditions) and characteristics of the infection (clinical presentation and radiological findings) were quite similar to the previously published data (Mylona et al. 2009; Gouliouris, Aliyu, et Brown 2010). Microbiological documentation was in accordance with the literature except for the higher proportion of coagulase negative *Staphylococcus*, probably due to the important numbers of post-operative spondylodiscitis and indwelling device infection. The major difference was the duration of antimicrobial treatment (mean 33 ± 25 weeks), longer than current recommendations and published data. During this prolonged antibiotic therapy, forty-nine patients (49%) presented an AE leading to antimicrobial disruption or modification. In a Cox model analysis, independent risk factors were female sex ($p=0.035$, HR 1.849, IC 95% 1.044-3.276), an underlying connective-tissue disease or autoimmune disorder ($p=0.002$, HR 4.526, IC 95% 1.713-11.961), the use of IV 3rd generation cephalosporin ($p=0.010$, HR 2.123, IC 95% 1.196-3.771) and the use of clindamycin ($p=0.007$, HR 2.331, IC 95% 1.256-4.327). Twenty-four patients (24%) presented an antimicrobial-related SAE. The only risk factor in total population was the presence of a paraspinal abscess ($p=0.029$, HR 2.453, IC 95% 1.097-5.481). In the subpopulation of immunosuppressed patients and/or complicated PVO, risk factors for SAE to antibiotics were: female sex ($p=0.030$, HR 2.717, IC 95% 1.104-6.689), a subacute PVO ($p=0.024$, HR 3.029, IC 95% 1.155-7.941) and the presence of a paraspinal abscess ($p=0.041$, HR 2.574, IC 95% 1.039-6.378). Among patients with indwelling devices, 8% present a SAE. No predictor was found.

In our cohort, the female sex was associated to antimicrobial-related AE which is consistent with existing published data (Lorent et al. 2011; Dequito et al. 2011). Females have nearly 2-fold greater risk for developing drug AE, and these adverse events are more serious (Soldin, Chung, et Mattison 2011; Anderson 2008). A female over-risk for AE is not only observed with anti-microbial agent but also with non-steroidal anti-inflammatory drug (Ward, Archambault, et Mersfelder 2010), antipsychotics (Aichhorn et al. 2007) or chemotherapy (Wang et Huang 2007) for example. The explanation of such a difference is multifactorial. Women take different drugs, as they suffer from different disease. They also take a greater amount of medication (total number of prescription two times higher in women) (Rodenburg, Stricker, et Visser 2011). Women are more frequently overdosed than men (pharmacokinetics) and are more sensitive to drugs than men (pharmacodynamics). Physiological characteristics like bodyweight or body surface area are different in men and women, while only one drug posology is usually used. Drug absorption, distribution, metabolism and elimination are influenced by gender. Particularly, women have a lower drug clearance and a smaller volume of distribution. Their renal clearance is decreased (lower glomerular

filtration), and the activity of the cytochrome P450 (CYP) and uridine diphosphate glucuronosyltransferase enzymes (UGT) is different in comparison with men. Females have a lower activity of CYP1A2, CYP2E1 and UGT, higher activity of CYP3A4, CYP2A6 and CYP2B6, and identical activity of CYP2C9 and CYP2D6. Moreover sex hormones have an impact on drug-metabolizing pathways. The antimicrobial agents known to be influenced by gender are: rifampicin (increased absorption in women), cefotaxime (lower clearance in women), fluoroquinolones (lower volume of distribution and lower clearance in women) and metronidazole (increased clearance in women) (Soldin, Chung, et Mattison 2011). There are still many gaps in comprehension of sex differences in pharmacology. At the minimum, it is important to take into account weight, size, age and comorbidities in determining the appropriate drug regimen for men and females. Having a connective-tissue disease or an auto-immune disorder (rheumatoid arthritis, ANCA-associated vasculitis and anti-MAG associated neuropathy in our cohort) appeared to be a risk factor for developing antibiotic-related AE (serious or non-serious), independently of being a woman. This result has to be interpreted with caution regarding the few number of patient suffering from connective-tissue disease or auto-immune disorder in our cohort (n=5), but has already been described in the literature. HIV patients, particularly those with low CD4, bone marrow transplant recipient and patients with systemic lupus erythematosus are at risk of drug side effects (Lorent et al. 2011; Stern 2012). Immune status probably plays an important role in the pathophysiology of drug side effects and allergic reactions. However the sub-group of immunosuppressed patients does not present more antimicrobial related adverse effects in our cohort. In previous published data, paraspinal abscess, a longer time to diagnosis (subacute evolution), neurologic compromise, hospital acquired PVO, recurrent bacteremia, and chronic draining sinuses are associated with relapse or adverse outcome of PVO (McHenry, Easley, et Locker 2002). The first 2 parameters (paraspinal abscess and subacute evolution) were predictors of SAE in multivariate analysis in subpopulation group of immunosuppressed patients and complicated forms of PVO in our cohort. Patients with delayed diagnosis or paraspinal abscess may have been treated with higher antibiotic posology and for a longer duration. This could indirectly explain that these 2 factors are at risk for SAE; with no confirmation: the duration of antimicrobial therapy did not appear to be a risk factor for AE in uni or multivariate analysis, unlike some studies (Pulcini et al. 2008; Hoffman-Terry et al. 1999; Barr, Semple, et Seaton 2012).

The latter described predictors are linked to the patient itself and the infection, and therefore could not be modified. The only 2 antibiotics associated with non-serious AE but responsible for antibiotic modification were IV 3rd generation cephalosporin and clindamycin. Third generation cephalosporin were responsible for biologic perturbation (cytolysis, cholestasis and neutropenia).

Clindamycin was almost exclusively responsible of skin rash, and no gastrointestinal disorder (nausea or vomiting) was noted.

Thirty-one patients (31%) presented an AE related to antibiotic administration route. Most of them (86%) were not serious. Patients with a central venous catheter experienced a SAE in 8%. Almost all the SAE were catheter-related infections. Surprisingly no thrombosis was found in our cohort, although it appears to be a frequent cause of AE related to central venous access (Pulcini et al. 2008). The frequency of AE related to intravenous administration is in accordance with previous studies (0 to 20%) (Bernard et al. 2001; Pulcini et al. 2008; Hoffman-Terry et al. 1999). The analysis of the sub-group of patients presenting SAE related to a central venous access does not find any risk factors for their occurrence (neither intravenous antibiotic therapy duration nor specific antimicrobial agent like previously described) (Pulcini et al. 2008; Barr, Semple, et Seaton 2012). The small numbers of SAE is probably the explanation. In our study, we were unable to compare the risk of complication for each type of catheter (central venous catheter, tunneled central venous catheter, PICC lines or totally implantable ports) and its site of insertion (subclavian, internal jugular and femoral). Some studies mentioned a lower rate of complication with PICC lines (versus central venous catheters) (Hoffman-Terry et al. 1999; Barr, Semple, et Seaton 2012). According to the Cochrane meta-analysis the subclavian site of insertion is the less risky (less catheter colonization and less thrombotic complication) (Ge et al. 2012).

Limitations of our study include the retrospective observational design, with a risk of reporting bias and underestimation of minor adverse events (like complications at the site of subcutaneous antibiotic administration, immediate procedural-related complications, mild biologic disturbance...) However we tried to reduce these potential biases by only studying the predictors for SAE and AE leading to a modification in the antibiotic regimen. Another pitfall is the lack of information on concomitant medications prescribed during antimicrobial therapy (polymedication is a well-known risk factor for drug adverse event (Dequito et al. 2011)) and the extreme difficulty to study risk of antimicrobial associations (some more at risk?) considering the great variability of combination of antibiotics directly linked to the heterogeneity of causative microorganism. One meta-analysis compared different antimicrobial regimens in treatment of osteomyelitis (parenteral plus oral versus parenteral only; 2 oral antibiotics and 2 parenteral antibiotics) and showed no difference in remission and adverse event rates (Conterno et da Silva Filho 2009), but concerned few patients.

To our best knowledge, our study is the first to describe all AE observed during the course of long-term intravenous and oral antimicrobial therapy for the treatment of PVO. The length of antibacterial agent regimen was of 33 weeks \pm 25, whereas most recommendations for treatment

duration of PVO suggests 6 weeks, and does not exceed 12 weeks. Moreover the rate of antibiotic combinations (96%) was very important, despite no randomized trials have clearly established the need for a dual antimicrobial therapy in osteomyelitis (except for specific cases of *Staphylococcus aureus* infections in low sample-sized study). An explanation to the heaviness of the prescribed antibacterial therapy is the important number of complicated PVO: immunosuppressed patients, spinal implant infection, multiple site infections and epiduritis, epidural, disk-space, paraspinal or iliopsoas abscesses. In these conditions, the rate of treatment failure in our cohort was low (4%), especially for complicated forms. This should be balanced by the morbidity and mortality associated with long course antimicrobial therapy. On this point, we reported a higher rate of global AE (67%), AE leading to treatment modification (49%) and SAE (24%), than the previously published data. The complications rate during a long course antimicrobial therapy for bone and joint infections available in the literature vary from 5 to 34,6% (Conterno et da Silva Filho 2009; Hoffman-Terry et al. 1999; A. Tice 2001), but most studies recorded AE only during intravenous antimicrobial therapy (associated or not to an oral regimen), as they focused on the OPAT population. AE attributed to exclusive oral antibiotics in the treatment of osteomyelitis are rarely mentioned and it is a point of controversy whether it is less or more predictive for AE compared to intravenous antibiotics.

In conclusion, our cohort population involved many complicated forms of the PVO. The antimicrobial treatment duration was longer than current recommendations and the rate of treatment failure very low. In return, the rate of AE was very important. The risk factors for AE were more associated to the infection (presence of paraspinal abscess and subacute infection) and specific populations. This highlights the fact that duration of antimicrobial therapy should probably be tailored by the presence of an abscess, the delay in diagnosis and the patient underlying conditions, as proposed by some authors (Zimmerli 2010). For the subpopulation of patients who probably require a longer duration of treatment and women, clinician must be particularly vigilant to AE.

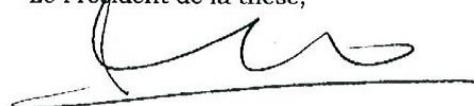
V. CONCLUSIONS

Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique incluant tous les patients pris en charge pour une spondylodiscite infectieuse (SDI) à pyogène entre 2007 et 2010 dans le service de maladies infectieuses de la Croix Rouse des Hospices Civils de Lyon. L'objectif était d'une part de décrire les caractéristiques cliniques, microbiologiques et la prise en charge thérapeutique de ces patients, d'autre part de recenser tous les effets indésirables (EI) liés à l'antibiothérapie et à son mode d'administration pour en étudier les facteurs de risque.

Quatre-vingt-dix-neuf patients (40 femmes et 59 hommes) ont été inclus, dont 80 présentaient une forme compliquée. La durée moyenne d'antibiothérapie était de 33 ± 25 semaines. Tous les patients ont reçu une antibiothérapie intraveineuse initiale, d'une durée moyenne de 14 ± 12 semaines, et la majorité a reçu une bithérapie (96%). Quatre échecs thérapeutiques (4%) ont été observés, dont un décès secondaire à un effet indésirable grave (EIG) lié à l'antibiothérapie. Quarante-neuf patients (49%) ont présenté un EI non grave conduisant à l'arrêt ou la modification de l'antibiothérapie en cours. En analyse multivariée (modèle de Cox), les facteurs de risque indépendants étaient : le sexe féminin (HR, 1,849 ; IC 95%, 1,044-3,276 ; $p = 0,035$), la présence d'une maladie de système (HR, 4,526 ; IC 95%, 1,713-11,961 ; $p = 0,002$), l'utilisation de C3G IV (HR, 2,123 ; IC 95%, 1,196-3,771 ; $p = 0,010$) et de clindamycine (HR, 2,331 ; IC 95%, 1,256-4,327 ; $p = 0,007$). Vingt-quatre patients (24%) ont présenté un EIG lié à l'antibiothérapie. En analyse univariée, le seul facteur de risque était la présence d'un abcès paravertébral. Parmi les patients présentant une forme compliquée, les facteurs de risque indépendamment associés à la survenue d'un EIG lié à l'antibiothérapie étaient, en analyse multivariée : le sexe féminin (HR, 2,717 ; IC 95%, 1,104-6,689 ; $p = 0,030$), une infection subaiguë (HR, 3,029 ; IC 95%, 1,155-7,941 ; $p = 0,024$), et la présence d'un abcès paravertébral (HR, 2,574 ; IC 95%, 1,039-6,378 ; $p = 0,041$). Un délai diagnostique important et une atteinte infectieuse compliquée d'abcès semblaient influencer la survenue des événements indésirables graves. Aucun antibiotique n'était associé à la survenue d'un EIG. Six des 76 patients porteurs d'une voie veineuse centrale (8%) ont présenté un EIG lié à celle-ci. L'analyse de ce sous-groupe de patient n'a pas permis d'identifier de facteur de risque de survenue d'EIG.

Au total, notre cohorte comporte de nombreuses formes compliquées de SDI, justifiant une antibiothérapie lourde et prolongée. Le taux d'échec thérapeutique est peu élevé (seulement 4%), au prix d'une importante toxicité, aboutissant souvent à une interruption ou un changement de traitement. Les facteurs de risque de survenue d'EIG retrouvés sont davantage liés au terrain et à la présentation clinique, qu'à un antibiotique en particulier. Au cours du traitement des SDI, il faut être particulièrement vigilant quant à la survenue d'un EIG, surtout chez les femmes et en cas de forme compliquée ou d'évolution subaiguë.

P^r. G. CHAMBERLAIN
Le Président de la thèse,



Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 03. SEP. 2012

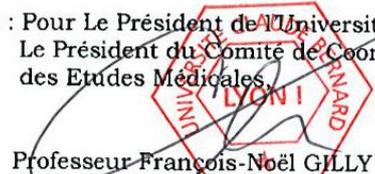
15 SEP. 2012

VU : Le Doyen de la Faculté de Médecine
Lyon-Est



Professeur Jérôme ETIENNE

Vu : Pour Le Président de l'Université
Le Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales.



Professeur François-Noël GILLY

Table 5: Comparison of patients treated intravenously by mean of an indwelling device with and without serious adverse event associated to central venous access (CVA)

Characteristic (n, %)	Patients with serious adverse event associated to CVA (n=6)	Patients without serious adverse event associated to CVA (n=70)	Total n=76	p-value
Demographic characteristics				
Age (median, IQR)	55.5 (42-70.5)	60 (49-70)	60 (47.5-70)	0.570
Male sex	42 (60)	4 (67)	46 (61)	1
Weigth (median, IQR)	79.5 (60-100)	67.5 (57-79)	69 (60-80)	0.087
BMI (median, IQR)	21 (20-28)	23 (20-27)	23 (20-27)	0.623
Underlying conditions				
Charlson comorbidity index (mean ± SD)	1 ± 1.55	1.79 ± 2.08	1.72 ± 2.05	0.397
Combined Charlson comorbidity index (mean ± SD)	2.17 ± 1.94	3.49 ± 2.89	3.38 ± 2.84	0.278
Obesity	0 (0)	10 (14)	10 (13)	1
Diabetes mellitus	0 (0)	9 (13)	9 (12)	1
Immunosuppression	1 (17)	13 (19)	14 (18)	1
Dementia	1 (17)	1 (1)	2 (3)	0.153
Malignant solid tumor	0 (0)	20 (29)	20 (26)	0.331
Leukemia / Malignant lymphoma	1 (17)	6 (9)	7 (9)	0.452
Chronic pulmonary disease	1 (17)	19 (27)	20 (26)	1
Liver disease	0 (0)	4 (6)	4 (5)	1
Connective-tissue disease	0 (0)	5 (5)	5 (5)	1
Intravenous drug use	0 (0)	1 (1)	1 (1)	1
Previous allergic reaction to antibiotics	1 (17)	9 (11)	10 (13)	0.584
History of spinal surgery	3 (50)	18 (26)	21 (28)	0.338
History of spinal implant	2 (33)	14 (20)	16(21)	0.600
Spondylodiscitis characteristics				
Post-surgical spondylodiscitis	3 (50)	15 (21)	18 (24)	0.141
Spinal implant infection	2 (33)	12 (17)	14 (18)	0.304
Subacute PVO (> 1 month)	2 (33)	35 (50)	37 (49)	0.675
Acute PVO (< 1 month)	4 (67)	36 (51)	40 (53)	0.677
Direct inoculation	3 (50)	13 (19)	16 (21)	0.104
Haematogenous spread	3 (50)	51 (73)	54 (71)	0.348
Contiguous inoculation	0 (0)	6 (9)	6 (8)	1
Hospital acquired PVO	5 (83)	32 (46)	37 (49)	0.103
Community acquired PVO	1 (17)	38 (54)	39 (51)	0.103
Complicated PVO	6 (100)	55 (79)	61 (80)	0.592
1 site of infection	4 (67)	48 (69)	52 (68)	1
Multiple sites, contiguous	2 (33)	15 (21)	17 (22)	0.611
Multiple sites, skipping	0 (0)	7 (10)	7 (9)	1
Epiduritis	4 (80)	37 (61)	41 (62)	0.642
Disk-space abscess	2 (50)	14 (23)	16 (25)	0.258
Epidural abscess	0 (0)	6 (10)	6 (9)	1
Paraspinal abscess	4 (67)	26 (37)	30 (40)	0.205

Table 5 (continued): Comparison of patients treated intravenously by mean of an indwelling device with and without serious adverse event associated to central venous access (CVA)

Characteristic (N, %)	Patients with SAE associated to CVA (n=6)	Patients without SAE associated CVA (n=70)	Total n = 76	p-value
Iliopsoas abscess	0 (0)	7 (10)	7 (9)	1
Neurologic symptoms	2 (33)	22 (31)	24 (32)	1
Microbiological data				
<i>Staphylococcus aureus</i>	5 (83)	33 (47)	38 (50)	0.200
Gram negative bacilli	1 (17)	8 (11)	9 (12)	0.544
Resistant strain	3 (50)	13 (20)	16 (23)	0.123
Polymicrobial infection	1 (17)	13 (20)	14 (20)	1
No documentation	0 (0)	5 (7)	5 (7)	1
Positive blood culture	5 (83)	44 (73)	49 (74)	1
Positive disco-vertebral biopsy	1 (100)	9 (69)	10 (71)	1
Positive surgical samples	1 (100)	22 (79)	23 (79)	1
Treatment				
Brace	5 (83)	64 (91)	69 (91)	0.452
Rest	5 (83)	46 (66)	51 (67)	0.657
Surgical treatment				
Abscess drainage	1 (17)	26 (37)	27 (36)	0.413
Laminectomy	0 (0)	7 (10)	7 (9)	1
Surgical debridement, implant retention	1 (17)	8 (10)	9 (10)	0.499
Implant removal	0 (0)	6 (9)	6 (8)	1
Antimicrobial treatment				
Total duration of antibiotics*	166 (105.5-236)	191.5 (141-244)	190 (138-243)	0.497
Duration of intravenous antibiotics*	80 (49-170)	69 (47-105.5)	71,5 (47-106.5)	0.916
Duration of oral antibiotics*	54.5 (0-143)	104 (1-160.5)	98 (0-159)	0.464
Combination of antibiotics	6 (100)	67 (96)	73 (96)	1
Duration of combination of antibiotics*	103 (77.5-166)	179 (104-227)	175 (97.5-224)	0.197
Prolonged antimicrobial treatment (>3 months)	3 (50)	48 (70)	51 (689)	0.377
Penicillin (IV)	2 (33)	46 (66)	48 (63)	0.185
Glycopeptide	4 (67)	39 (56)	43 (57)	0.692
Vancomycin	2 (33)	27 (39)	29 (38)	1
Teicoplanin	4 (67)	25 (36)	29 (38)	0.194
Aminoglycosid	4 (67)	41 (59)	45 (59)	1
3 rd generation cephalosporin (IV)	1 (17)	19 (27)	20 (26)	1
Fosfomicin	2 (33)	23 (33)	25 (33)	1
Adverse events				
Multiple antibiotic-related AE	1 (17)	23 (33)	24 (32)	0.658
Antibiotic-related SAE	2 (33)	19 (27)	21 (28)	0.666
Antibiotic-related AE leading to its disruption or modification	4 (67)	35 (50)	39 (51)	0.675
Follow-up duration	260 (80.5-577)	360.5 (192.5-621)	356.5 (186-675)	0.309

*(median, IQR)

Table 8: Comparison of patients with and without antibiotic-related adverse event leading to its disruption or modification

Characteristic (n, %)	Patients with antibiotic- related AE, leading to its disruption or modification (n=49)	Patients without antibiotic- related AE, leading to its disruption or modification (n=50)	Total n = 99	p-value
Demographic characteristics				
Age (median, IQR)	62 (55.5-74)	62 (46,5-70)	62 (50-72)	0.396
Male sex	23 (47)	36 (72)	59 (60)	0.011
Weighth (median, IQR)	70 (62-80)	65 (55-80)	68 (60-80)	0.610
BMI (median, IQR)	25 (22-28)	22 (20-26)	23 (21-27)	0.268
Underlying conditions				
Charlson comorbidity index (mean ± SD)	1.63 ± 1.89	2.00 ± 2.41	1.82 ± 2.16	0.401
Combined Charlson comorbidity index (mean ± SD)	3.63 ± 2.69	3.64 ± 3.23	3.64 ± 2.96	0.990
Obesity	7 (14)	7 (14)	14 (14)	0.967
Diabetes mellitus	7 (14)	6 (12)	13 (13)	0.736
Immunosuppression	11 (22)	7 (14)	18 (18)	0.276
Dementia	1 (2)	4 (8)	5 (5)	0.362
Malignant solid tumor	14 (29)	12 (24)	26 (26)	0.605
Leukemia / Malignant lymphoma	5 (10)	5 (10)	10 (10)	1
Chronic pulmonary disease	9 (18)	16 (32)	25 (25)	0.119
Liver disease	5 (10)	1 (2)	6 (6)	0.112
Connective tissue disease	5 (10)	0 (0)	5 (5)	0.027
Intravenous drug use	0 (0)	1 (2)	1 (1)	1
Previous allergic reaction to antibiotics	7 (14)	4 (8)	11 (11)	0.357
History of spinal surgery	12 (25)	17 (34)	29 (29)	0.299
History of spinal implant	6 (12)	14 (18)	20 (20)	0.051
Spondylodiscitis characteristics				
Post-surgical spondylodiscitis	11 (22)	14 (28)	25 (25)	0.525
Spinal implant infection	6 (13)	11 (22)	17 (17)	0.241
Subacute PVO (> 1 months)	21 (43)	23 (46)	44 (44)	0.753
Acute PVO (< 1 months)	28 (57)	28 (56)	56 (57)	0.909
Direct inoculation	11 (22)	11 (22)	22 (22)	0.957
Haematogenous spread	36 (74)	35 (70)	71 (72)	0.702
Contiguous inoculation	2 (4)	4 (8)	6 (6)	0.678
Hospital acquired PVO	5 (83)	41 (44)	46 (47)	0.094
Community acquired PVO	29 (59)	24 (48)	53 (54)	0.265
Complicated PVO	40 (82)	40 (80)	80 (81)	0.837
Epiduritis	29 (64)	28 (67)	57 (66)	0.827
Disk-space abscess	12 (27)	9 (23)	21 (25)	0.657
Epidural abscess	4 (9)	5 (13)	9 (11)	0.729
Paraspinal abscess	21 (43)	15 (30)	36 (36)	0.184
Iliopsoas abscess	5 (10)	4 (8)	9 (9)	0.741
1 site of infection	32 (65)	36 (72)	68 (69)	0.473
Multiple sites, contiguous	12 (25)	10 (20)	22 (22)	0.635
Multiple sites, skipping	5 (10)	4 (8)	9 (9)	0.741

Table 8 (continued): Comparison of patients with and without antibiotic-related adverse event leading to its disruption or modification

Characteristic (n, %)	Patients with antibiotic- related AE (n=49)	Patients without antibiotic- related AE (n=50)	Total n = 99	p-value
Neurologic symptoms	17 (35)	14 (28)	31 (31)	0.473
Microbiological data				
<i>Staphylococcus. aureus</i>	21 (43)	22 (44)	43 (43)	0.909
Gram negative bacilli				
Resistant strain	9 (20)	9 (20)	18 (20)	1
Polymicrobial infection	7 (15)	10 (22)	17 (19)	0.420
No documentation	3 (6)	4 (8)	7 (7)	1
Positive blood culture	33 (77)	30 (71)	63 (74)	0.576
Positive disco-vertebral biopsy	8 (89)	6 (55)	14 (70)	0.157
Positive surgical samples	13 (87)	15 (75)	28 (80)	0.672
Treatment				
Rest	38 (78)	29 (58)	67 (68)	0.038
Brace	46 (94)	43 (86)	89 (90)	0.318
Surgical treatment				
Abscess drainage	14 (29)	18 (36)	32 (32)	0.429
Laminectomy	11 (22)	11 (22)	22 (22)	0.957
Laminectomy	5 (10)	3 (6)	8 (8)	0.487
Surgical debridement, implant retention	3 (6)	6 (12)	9 (9)	0.487
Implant removal	2 (4)	5 (10)	7 (7)	0.436
Antimicrobial treatment				
Total duration of antibiotics*	191 (139.5-328.5)	186 (108-227)	189 (121-243)	0.041
Duration of intravenous antibiotics*	81 (50-116)	53 (36.5-108)	69 (46-114)	0.632
Duration of oral antibiotics*	95 (12.5-163.5)	88 (0-153)	95 (0-156)	0.065
Combination of antibiotics	48 (98)	47 (94)	95 (96)	0.617
Duration of combination of antibiotics*	163.5 (97-205)	174 (78-224)	166 (86-217)	0.651
Prolonged antimicrobial treatment (> 3months)	33 (67)	35 (71)	68 (69)	0.661
Penicillin (IV)	27 (55)	32 (64)	59 (60)	0.367
Glycopeptide	31 (63)	23 (46)	54 (55)	0.085
Vancomycin	20 (41)	15 (30)	35 (35)	0.260
Teicoplanin	22 (45)	14 (28)	36 (36)	0.081
Aminoglycosid	29 (59)	25 (50)	54 (55)	0.359
3 rd generation cephalosporin (IV)	22 (45)	9 (18)	31 (31)	0.004
Fosfomycin	16 (33)	10 (20)	26 (26)	0.153
Fluoroquinolone	34 (69)	28 (56)	62 (63)	0.169
Pristinamycin	27 (55)	18 (36)	45 (46)	0.056
Clindamycin	16 (33)	6 (12)	22 (22)	0.013
Rifampin	24 (49)	20 (40)	44 (44)	0.369
Fusidic acid	7 (14)	3 (6)	10 (10)	0.200
Trimethoprim-sulfamethoxazole	5 (10)	2 (4)	7 (8)	0.269
Follow-up duration	379 (185.5-634)	275 (194-580)	352 (194-617)	0.271

*(median, IQR)

Table 10: Comparison of patients with and without antibiotic-related serious adverse event in whole population

Characteristic (n, %)	Patients with serious adverse event associated to antimicrobial therapy (n=24)	Patients without serious adverse event associated to antimicrobial therapy (n=75)	Total n = 99	p-value
Demographic characteristics				
Age (median, IQR)	61.5 (51-71,5)	63 (49-73)	62 (50-72)	0.347
Male sex	11 (46)	48 (64)	59 (60)	0.114
Weight (median, IQR)	72 (62-80)	67 (60-80)	68 (60-80)	0.902
BMI (median, IQR)	24.5 (22-27)	23 (20-27)	23 (21-27)	0.731
Underlying conditions				
Charlson comorbidity index (mean ± SD)	1.50 ± 2.15	1.92 ± 2,167	1.82 ± 2.16	0.411
Combined Charlson comorbidity index (mean ± SD)	3.13 ± 2.46	3.80 ± 3.10	3.64 ± 2.96	0.333
Obesity	2 (8)	12 (16)	14 (14)	0.348
Diabetes mellitus	1 (4)	12 (16)	13 (13)	0.179
Immunosuppression	6 (25)	12 (16)	18 (18)	0.320
Dementia	0 (0)	5 (7)	5 (5)	0.194
Malignant solid tumor	8 (33)	18 (24)	26 (26)	0.366
Leukemia / Malignant lymphoma	1 (4)	9 (12)	10 (10)	0.443
Chronic pulmonary disease	2 (8)	23 (31)	25 (25)	0.032
Liver disease	2 (8)	4 (5)	6 (6)	0.630
Connective tissue disease	2 (8)	3 (4)	5 (5)	0.592
Intravenous drug use	1 (4)	0 (0)	1 (1)	0.242
Previous allergic reaction to antibiotics	4 (17)	7 (9)	11 (11)	0.454
History of spinal surgery	7 (29)	22 (29)	29 (29)	0.988
History of spinal implant	5 (21)	15 (20)	20 (20)	1
Spondylodiscitis characteristics				
Post-surgical spondylodiscitis	6 (25)	19 (25)	25 (25)	0.974
Spinal implant infection	4 (17)	13 (18)	17 (17)	1
Subacute PVO (> 1 months)	15 (63)	29 (39)	44 (44)	0.041
Acute PVO (< 1 months)	10 (42)	46 (61)	56 (57)	0.091
Direct inoculation	6 (25)	16 (21)	22 (22)	0.707
Haematogenous spread	17 (71)	54 (72)	71 (72)	0.912
Contiguous inoculation	1 (4)	5 (7)	6 (6)	1
Hospital acquired PVO	12 (50)	34 (45)	46 (47)	0.690
Community acquired PVO	12 (50)	41 (55)	53 (54)	0.690
Complicated PVO	20 (83)	60 (80)	80 (81)	1
Epiduritis	13 (62)	44 (67)	57 (66)	0.689
Disk-space abscess	8 (38)	13 (20)	21 (25)	0.101
Paravertebral abscess	13 (54)	23 (31)	36 (36)	0.037
Iliopsoas abscess	2 (8)	7 (9)	9 (9)	1
Epidural abscess	1 (5)	8 (13)	9 (11)	0.441
1 site of infection	13 (54)	55 (73)	68 (69)	0.078
Multiple sites, contiguous	8 (33)	14 (19)	22 (22)	0.133
Multiple sites, skipping	3 (13)	6 (8)	9 (9)	0.684
Neurologic symptoms	8 (33)	23 (31)	31 (31)	0.806

Table 10 (continued): Comparison of patients with and without antibiotic-related serious adverse event in whole population

Characteristic (n, %)	Patients with serious adverse event associated to antimicrobial therapy (n=24)	Patients without serious adverse event associated to antimicrobial therapy (n=75)	Total n = 99	p-value
Microbiological data				
<i>Staphylococcus. aureus</i>	11 (46)	32 (43)	43 (43)	0.785
Gram negative bacilli	6 (25)	8 (11)	14 (14)	0.079
Resistant strain	5 (21)	13 (19)	18 (20)	1
Polymicrobial infection	3 (13)	14 (21)	17 (19)	0.544
No documentation	0 (0)	7 (9)	7 (7)	0.190
Positive blood culture	18 (90)	45 (69)	63 (74)	0.082
Positive disco-vertebral biopsy	4 (100)	10 (63)	14 (70)	0.267
Positive surgical samples	7 (70)	21 (84)	28 (80)	0.381
Treatment				
Rest	20 (83)	47 (63)	67 (68)	0.080
Brace	23 (96)	66 (88)	89 (90)	0.443
Surgical treatment				
Abscess drainage	6 (25)	16 (21)	22 (22)	0.707
Laminectomy	2 (8)	6 (8)	8 (8)	1
Surgical debridement, implant retention	2 (8)	7 (9)	9 (9)	1
Implant removal	1 (4)	6 (8)	7 (7)	1
Antimicrobial treatment				
Total duration of antibiotics*	208 (176-364.5)	178 (114-236)	189 (121-243)	0.055
Duration of intravenous antibiotics*	92 (56-178)	59 (42-105)	69 (46-114)	0.127
Duration of oral antibiotics*	122 (0-272)	85 (0-156)	95 (0-156)	0.236
Combination of antibiotics	24 (100)	71 (95)	95 (96)	0.569
Duration of combination of antibiotics*	188 (103-222)	153 (78-210)	166 (86-217)	0.214
Prolonged antimicrobial treatment	17 (71)	51 (69)	68 (69)	0.860
Penicillin (IV)	14 (58)	45 (60)	59 (60)	0.885
Glycopeptide	13 (54)	41 (55)	54 (55)	0.966
Vancomycin	8 (33)	27 (36)	35 (35)	0.812
Teicoplanin	10 (42)	26 (35)	36 (36)	0.535
Aminoglycosid	16 (67)	38 (51)	54 (55)	0.171
3 rd generation cephalosporin (IV)	7 (29)	24 (32)	31 (31)	0.794
Fosfomycin	9 (38)	17 (23)	26 (26)	0.151
Fluoroquinolone	15 (63)	47 (63)	62 (63)	0.988
Pristinamycin	10 (42)	35 (47)	45 (46)	0.669
Clindamycin	6 (25)	16 (21)	22 (22)	0.707
Rifampin	13 (54)	31 (41)	44 (44)	0.271
Trimethoprim-sulfamethoxazole	2 (8)	5 (7)	7 (7)	0.675
Amoxicillin (PO)	2 (8)	15 (20)	17 (17)	0.230
Fusidic-acid	3 (13)	7 (9)	10 (10)	0.701
Follow-up duration	552 (183.5-710.5)	335 (196-546)	352 (194-617)	0.166

*(median, IQR)

Table 11: Comparison of patients with and without antibiotic-related serious adverse event in population of immunosuppressed patient and complicated PVO

Characteristic (n, %)	Patients with serious adverse event associated to antimicrobial therapy (n=20)	Patients without serious adverse event associated to antimicrobial therapy (n=64)	Total n=84	p-value
Demographic characteristics				
Age (median, IQR)	62.5 (53-72.5)	63.5 (53-76)	63 (53-72)	0.620
Male sex	8 (40)	41 (64)	49 (58)	0.057
Weight (median, IQR)	68.5 (62-80)	67 (60-81.5)	67.5 (60-80)	0.819
BMI (median, IQR)	24 (22-27)	23 (20-28)	23 (20-27)	0.981
Underlying conditions				
Charlson comorbidity index (mean ± SD)	1.65 ± 2.30	2.05 ± 2.25	1.95 ± 2.25	0.495
Combined Charlson comorbidity index (mean ± SD)	3.40 ± 2.48	4.00 ± 3.20	3.86 ± 3.04	0.444
Obesity	1 (5)	12 (19)	13 (16)	0.175
Diabetes mellitus	1 (5)	12 (19)	13 (16)	0.175
Immunosuppression	6 (30)	12 (19)	18 (21)	0.285
Malignant solid tumor	8 (40)	15 (23)	23 (27)	0.147
Leukemia / Malignant lymphoma	1 (5)	9 (14)	10 (12)	0.439
Connective-tissue disease	2 (10)	3 (5)	5 (6)	0.381
Spondylodiscitis characteristics				
Subacute PVO (> 1 months)	14 (70)	23 (36)	37 (44)	0.007
Acute PVO (< 1 months)	7 (35)	41 (64)	48 (57)	0.022
1 site of infection	10 (50)	47 (73)	57 (68)	0.050
Epiduritis	13 (72)	44 (77)	57 (76)	0.754
Epidural abscess	1 (6)	8 (15)	9 (12)	0.437
Disk-space abscess	7 (39)	13 (24)	20 (27)	0.208
Paraspinal abscess	12(60)	23 (36)	35 (42)	0.057
Iliopsoas abscess	2 (10)	7 (11)	9 (11)	1
Microbiological data				
<i>Staphylococcus. aureus</i>	9 (45)	30 (47)	39 (46)	0.883
Gram negative bacilli	6 (30)	7 (11)	13 (16)	0.040
Treatment				
Rest	18 (90)	41 (64)	59 (70)	0.028
Brace	19 (95)	57 (89)	76 (91)	0.673
Surgical treatment				
Abscess drainage	8 (40)	21 (33)	29 (35)	0.555
Antimicrobial treatment				
Total duration of antibiotics*	208 (176-365)	180 (118-243)	192 (130-256)	0.125
Duration of intravenous antibiotics*	99 (53-200)	65 (44-109)	73 (47-143)	0.145
Duration of oral antibiotics*	116 (0-272)	83 (0-161)	92 (0-161)	0.453
Combination of antibiotics	20 (100)	60 (94)	80 (95)	0.568
Duration of combination of antibiotics*	188 (129-226)	170.5 (93.5-233)	175 (100-226)	0.310
Prolonged antimicrobial treatment	14 (70)	45 (71)	59 (71)	0.902
Penicillin (IV)	11 (55)	37 (58)	48 (57)	0.824

Table 11 (continued): Comparison of patients with and without antibiotic-related serious adverse event in population of immunosuppressed patient and complicated PVO

Characteristic (n, %)	Patients with serious adverse event associated to antimicrobial therapy (n=20)	Patients without serious adverse event associated to antimicrobial therapy (n=64)	Total n=84	p-value
Glycopeptide	12 (60)	33 (52)	45 (54)	0.509
Vancomycin	7 (35)	21 (33)	28 (33)	0.856
Teicoplanin	9 (45)	22 (34)	31 (37)	0.390
Aminoglycosid	13 (65)	30 (47)	43 (51)	0.203
3 rd generation cephalosporin (IV)	7 (35)	23 (36)	30 (36)	0.939
Fosfomycin	9 (45)	16 (25)	25 (30)	0.088
Fluoroquinolone	12 (60)	43 (67)	55 (66)	0.555
Pristinamycin	8 (40)	28 (44)	36 (43)	0.767
Clindamycin	6 (30)	13 (30)	19 (23)	0.366
Rifampin	10 (50)	30 (47)	40 (48)	0.807
Trimethoprim-sulfamethoxazole	2 (10)	5 (8)	7 (8)	0.669
Amoxicillin (PO)	2 (19)	12 (10)	14 (17)	0.502
Fusidic-acid	3 (15)	6 (9)	9 (11)	0.439
Follow-up duration	553 (194-685)	357 (211-569)	367 (200-615)	0.244

*(median, IQR)

Table 9: Factors associated with antibiotic-related adverse events leading to treatment disruption or modification (univariate and multivariate Cox analysis)

Variable	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95% IC	p-value	HR	95% IC	p-value
Female sex	2.051	1.169-3.597	0.012	1.849	1.044-3.276	0.035
Connective-tissue disease	4.004	1.566-10.236	0.040	4.526	1.713-11.961	0.002
Antimicrobial therapy duration	1.001	1.000-1.002	0.198			
IV 3 rd generation cephalosporins use	2.025	1.150-3.566	0.014	2.123	1.196-3.771	0.010
Clindamycin use	2.246	1.233-4.091	0.008	2.331	1.256-4.327	0.007
Pristinamycin use	1.695	0.962-2.987	0.068			

Table 12: Factors associated with antibiotic-related serious adverse events in whole population (Univariate Cox analysis)

Variable	HR	95% IC	p-value
Female Sex	1.829	0.819-4.083	0.141
Chronic pulmonary disease	0.236	0.055-1.004	0.051
Subacute infection	2.191	0.959-5.010	0.063
Gram negative bacilli infection	2.023	0.802-5.099	0.163
1 site of infection	0.485	0.217-1.083	0.077
Antimicrobial therapy duration	1.001	1.000-1.003	0.129
Fosfomycin use	1.823	0.797-4.194	0.155
Aminoglycosid use	1.794	0.768-4.194	0.177
Paraspinal abscess	2.453	1.097-5.481	0.029

Table 13: Factors associated with antibiotic-related serious adverse events in the sub-population of patients with complicated PVO (84 patients, univariate and multivariate cox analysis)

Variable	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95% CI	p-value	HR	95% CI	p-value
Female sex	2.302	0.941-5.635	0.068	2.71	1.104-6.689	0.030
Peripheral vascular disease	0.039	0.000-9.737	0.250			
Subacute infection	3.205	1.230-8.351	0.017	3.029	1.155-7.941	0.024
Gram negative bacilli infection	2.338	0.898-6.090	0.082			
Paraspinal abscess	2.507	1.023-6.140	0.044	2.574	1.039-6.378	0.041
Previous hospitalisation	3.962	0.530-29.606	0.180			
Fosfomycin use	2.178	0.902-5.259	0.084			
1 site of infection	0.414	0.172-0.996	0.049			

Figure 4. Kaplan-Meier curves of the cumulative risk for SAE related to the central venous access.

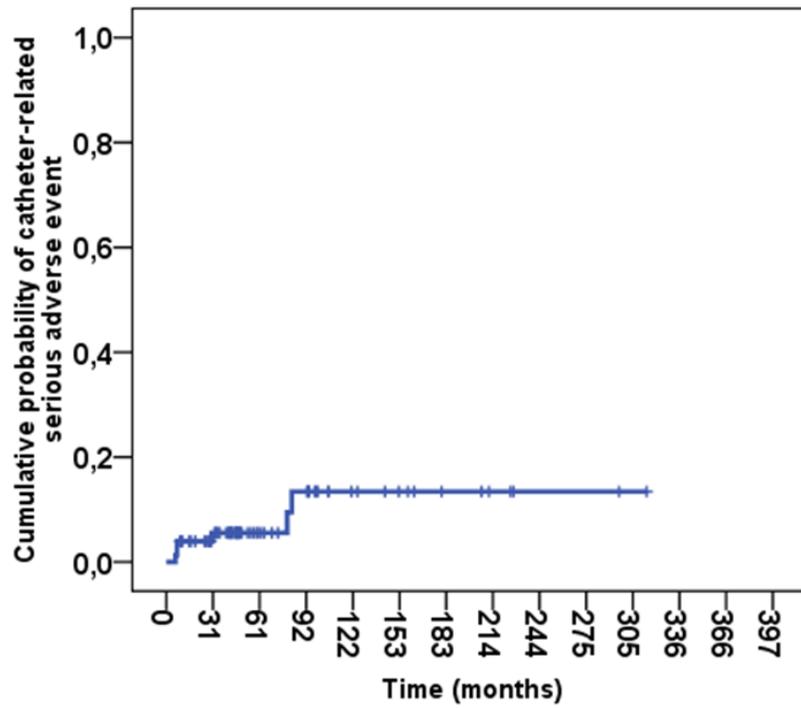


Figure 5. Kaplan-Meier curves of the percentage of patients with antimicrobial-related AE leading to treatment disruption or modification according to the gender.

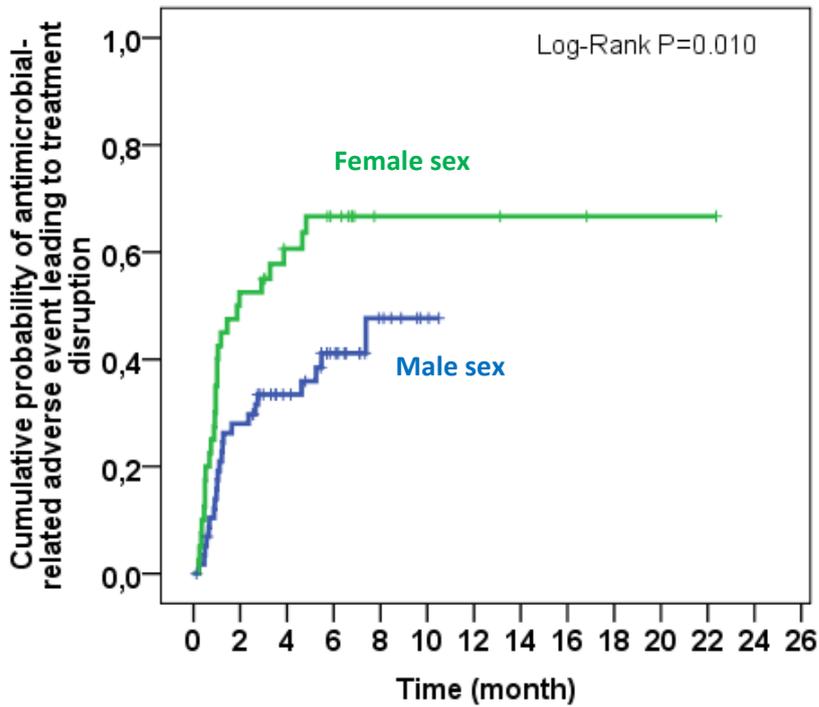


Figure 6. Kaplan-Meier curves of the percentage of patients with antimicrobial-related AE leading to treatment disruption or modification, depending on the presence of a paraspinal abscess, or not.

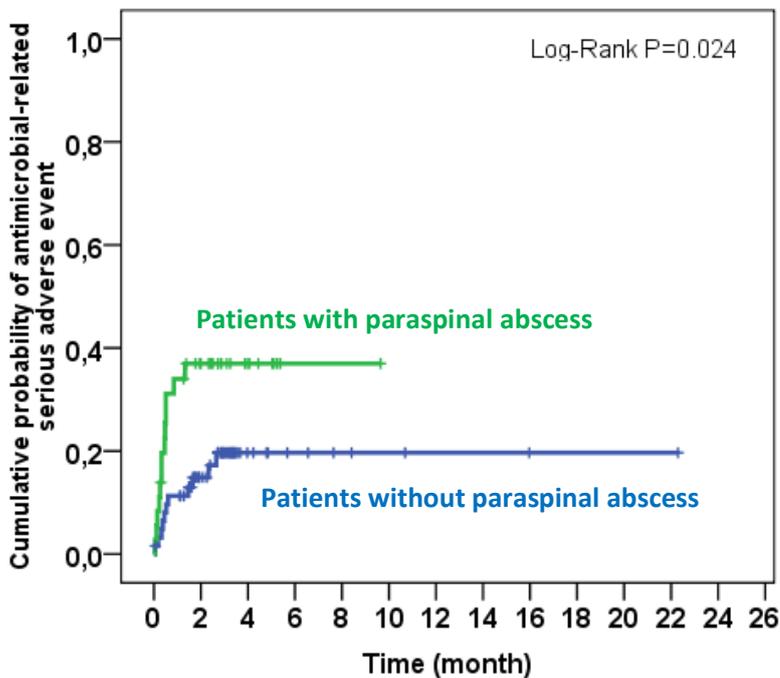


Figure 7. Kaplan-Meier curves of the percentage of patients with antimicrobial-related AE leading to treatment disruption or modification, depending on the use of a C3G, or not.

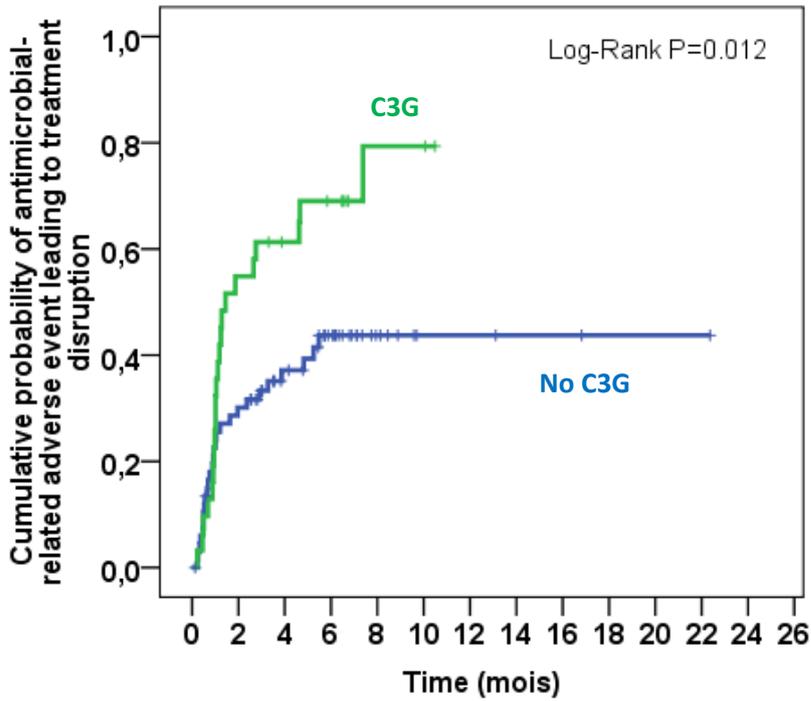


Figure 8. Kaplan-Meier curves of the percentage of patients with antimicrobial-related AE leading to treatment disruption or modification, depending on the use of clindamycin, or not.

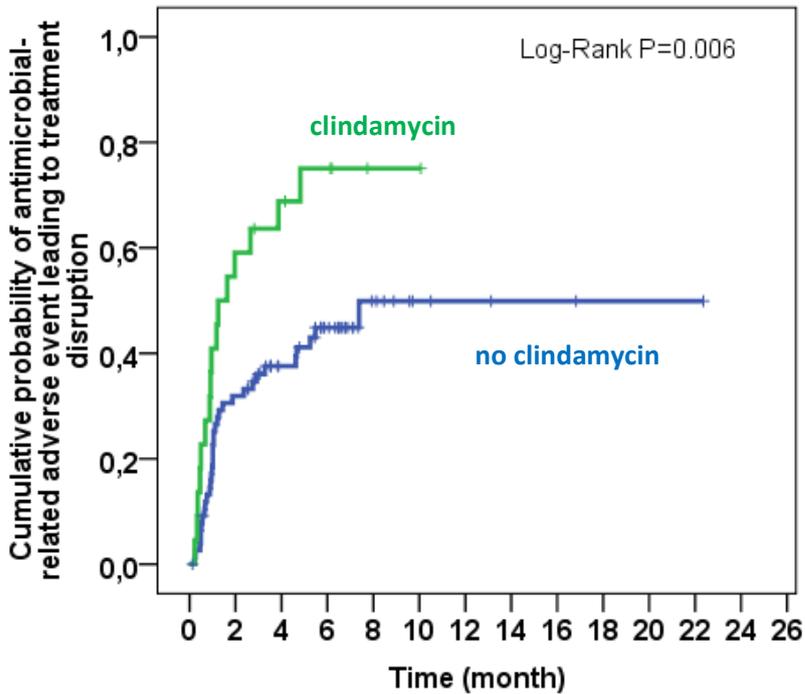


Figure 9. Kaplan-Meier curves of the percentage of patients with antimicrobial-related SAE in the subpopulation of complicated PVO or immunosuppressed patients, according to the gender.

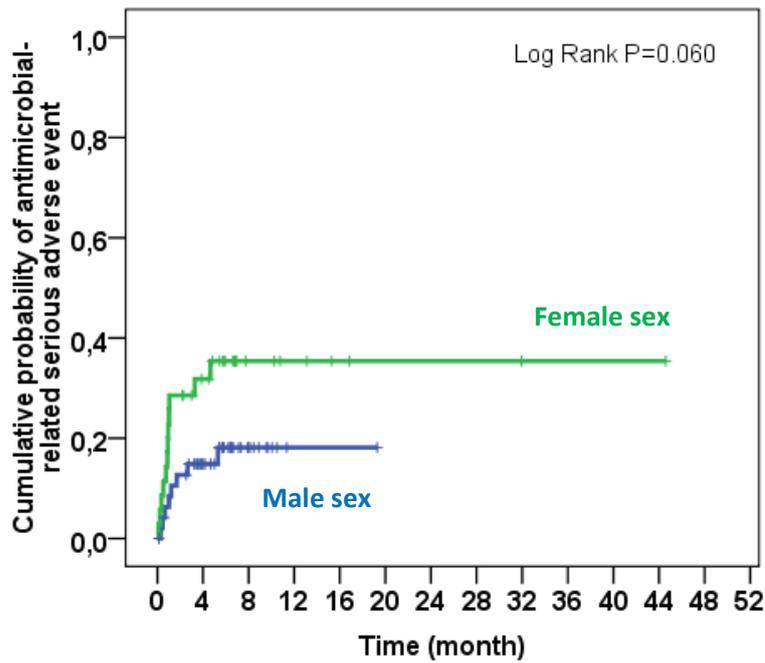


Figure 10. Kaplan-Meier curves of the percentage of patients with antimicrobial-related SAE in the subpopulation of complicated PVO or immunosuppressed patients, depending on the presence of a paraspinal abscess or not.

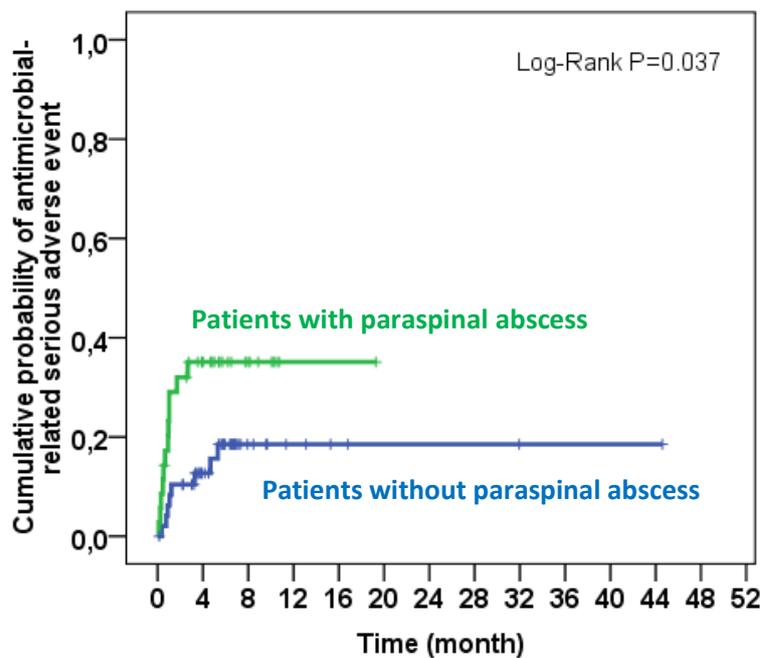
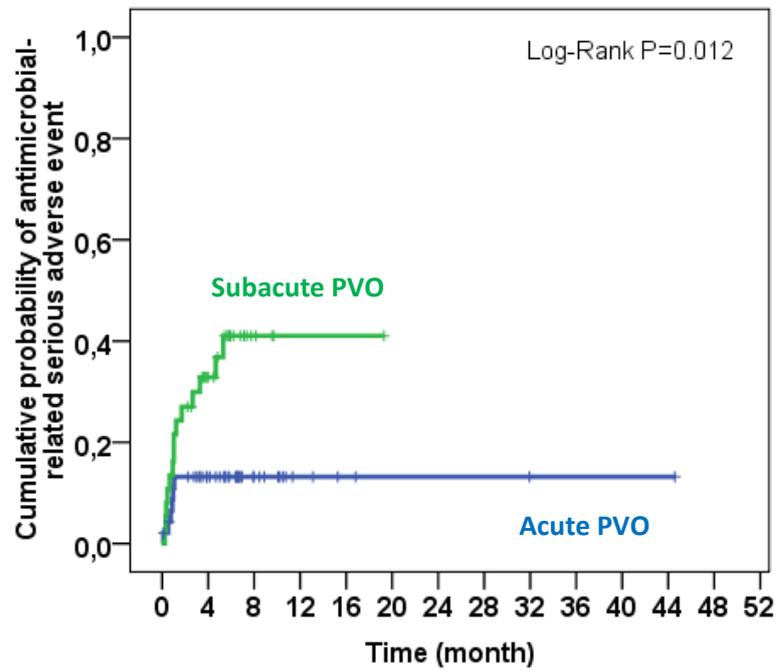


Figure 11. Kaplan-Meier curves of the percentage of patients with antimicrobial-related SAE in the subpopulation of complicated PVO or immunosuppressed patients, according to delay in diagnosis



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Aichhorn, W, A B Whitworth, E M Weiss, H Hinterhuber, et J Marksteiner. 2007. « [Differences between men and women in side effects of second-generation antipsychotics] ». *Der Nervenarzt* 78 (1) (janvier): 45-52. doi:10.1007/s00115-006-2112-0.
- Anderson, Gail D. 2008. « Gender differences in pharmacological response ». *International review of neurobiology* 83: 1-10. doi:10.1016/S0074-7742(08)00001-9.
- Barr, D A, L Semple, et R A Seaton. 2012. « Self-administration of outpatient parenteral antibiotic therapy and risk of catheter-related adverse events: a retrospective cohort study ». *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology* (avril 12). doi:10.1007/s10096-012-1604-z. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22526869>.
- Ben Dhia, N., M. Abbés, M. Chakroun, A. Frih, S. Bouraoui, A. Achour, S. Mahjoub, N. Bouzouaia, et M. Elmay. 1999. « Insuffisance rénale aiguë aux antibiotiques ». *Médecine et Maladies Infectieuses* 29 (6) (juin): 411-414. doi:10.1016/S0399-077X(99)80049-3.
- Bernard, L, El-Hajj, B Pron, A Lotthé, V Gleizes, F Signoret, P Denormandie, J L Gaillard, et C Perronne. 2001. « Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) for the treatment of osteomyelitis: evaluation of efficacy, tolerance and cost ». *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* 26 (6) (décembre): 445-451.
- Bouaziz, Anissa. 2011. « Facteurs de risque d'échec du traitement dans les infections sur prothèse articulaire à staphylococcus aureus ». Thèse de médecine.
- Charlson, M E, P Pompei, K L Ales, et C R MacKenzie. 1987. « A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation ». *Journal of chronic diseases* 40 (5): 373-383.
- Clamp, Jonathan A., et Michael P. Grevitt. 2009. « Spinal infections ». *Surgery (Oxford)* 27 (7) (juillet): 306-310. doi:10.1016/j.mpsur.2009.04.017.
- Conterno, Lucieni O, et Carlos Rodrigues da Silva Filho. 2009. « Antibiotics for treating chronic osteomyelitis in adults ». *Cochrane database of systematic reviews (Online)* (3): CD004439. doi:10.1002/14651858.CD004439.pub2.
- Cottle, Lucy, et Terry Riordan. 2008. « Infectious spondylodiscitis ». *The Journal of infection* 56 (6) (juin): 401-412. doi:10.1016/j.jinf.2008.02.005.
- D'Agostino, C, L Scorzoloni, A P Massetti, M Carnevalini, G d' Ettore, M Venditti, V Vullo, et G B Orsi. 2010. « A seven-year prospective study on spondylodiscitis: epidemiological and microbiological features ». *Infection* 38 (2) (avril): 102-107. doi:10.1007/s15010-009-9340-8.
- Dequito, Aileen B, Peter G M Mol, Jasperien E van Doormaal, Rianne J Zaal, Patricia M L A van den Bemt, Flora M Haaijer-Ruskamp, et Jos G W Kosterink. 2011. « Preventable and non-preventable adverse drug events in hospitalized patients: a prospective chart review in the Netherlands ». *Drug safety: an international journal of medical toxicology and drug experience* 34 (11) (novembre 1): 1089-1100. doi:10.2165/11592030-000000000-00000.
- Drake, L A, S M Dinehart, E R Farmer, R W Goltz, G F Graham, M K Hordinsky, C W Lewis, et al. 1996. « Guidelines of care for cutaneous adverse drug reactions. American Academy of Dermatology ». *Journal of the American Academy of Dermatology* 35 (3 Pt 1) (septembre): 458-461.
- Florent, Amélie, Rose-Marie Chichmanian, Eric Cua, et Céline Pulcini. 2011. « Adverse events associated with intravenous fosfomycin ». *International journal of antimicrobial agents* 37 (1) (janvier): 82-83. doi:10.1016/j.ijantimicag.2010.09.002.

- Ge, Xiaoli, Rodrigo Cavallazzi, Chunbo Li, Shu Ming Pan, Ying Wei Wang, et Fei-Long Wang. 2012. « Central venous access sites for the prevention of venous thrombosis, stenosis and infection ». *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 3: CD004084. doi:10.1002/14651858.CD004084.pub3.
- Gouliouris, Theodore, Sani H Aliyu, et Nicholas M Brown. 2010. « Spondylodiscitis: update on diagnosis and management ». *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 65 Suppl 3 (novembre): iii11-24. doi:10.1093/jac/dkq303.
- Grados, Franck, François Xavier Lescure, Eric Senneville, René Marc Flipo, Jean Luc Schmit, et Patrice Fardellone. 2007. « Suggestions for managing pyogenic (non-tuberculous) discitis in adults ». *Joint, bone, spine: revue du rhumatisme* 74 (2) (mars): 133-139. doi:10.1016/j.jbspin.2006.11.002.
- Hadjipavlou, A G, J T Mader, J T Necessary, et A J Muffoletto. 2000. « Hematogenous pyogenic spinal infections and their surgical management ». *Spine* 25 (13) (juillet 1): 1668-1679.
- Hoffman-Terry, M L, H S Fraimow, T R Fox, B G Swift, et J E Wolf. 1999. « Adverse effects of outpatient parenteral antibiotic therapy ». *The American journal of medicine* 106 (1) (janvier): 44-49.
- Hsiao, Shu-Hwa, Chia-Ming Chang, Jui-Chen Tsai, Chia-Yin Lin, Li-Hsiang Liao, Wen-Liang Lin, et Ta-Jen Wu. 2007. « Glycopeptide-induced neutropenia: cross-reactivity between vancomycin and teicoplanin ». *The Annals of pharmacotherapy* 41 (5) (mai): 891-894. doi:10.1345/aph.1H633.
- Jiménez-Mejías, M E, J de Dios Colmenero, F J Sánchez-Lora, J Palomino-Nicás, J M Reguera, J García de la Heras, M A García-Ordoñez, et J Pachón. 1999. « Postoperative spondylodiskitis: etiology, clinical findings, prognosis, and comparison with nonoperative pyogenic spondylodiskitis ». *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 29 (2) (août): 339-345. doi:10.1086/520212.
- Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy. 2010. « Drug allergy: an updated practice parameter ». *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 105 (4) (octobre): 259-273. doi:10.1016/j.anai.2010.08.002.
- Kowalski, Todd J, Elie F Berbari, Paul M Huddleston, James M Steckelberg, Jayawant N Mandrekar, et Douglas R Osmon. 2007. « The management and outcome of spinal implant infections: contemporary retrospective cohort study ». *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 44 (7) (avril 1): 913-920. doi:10.1086/512194.
- Legrand, E, R M Flipo, P Guggenbuhl, C Masson, J F Maillefert, M Soubrier, E Noël, et al. 2001. « Management of nontuberculous infectious discitis. treatments used in 110 patients admitted to 12 teaching hospitals in France ». *Joint, bone, spine: revue du rhumatisme* 68 (6) (décembre): 504-509.
- Lennon, M, N N Zaw, D M Pöpping, et M Wenk. 2012. « Procedural Complications of Central Venous Catheter Insertion ». *Minerva anesthesiologica* (juin 14). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22699699>.
- Leroy, Sandrine, Pierre Piquet, Christian Chidiac, et Tristan Ferry. 2012. « Extensive thrombophlebitis with gas associated with continuous infusion of vancomycin through a central venous catheter ». *BMJ case reports* 2012. doi:10.1136/bcr-2012-006347. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22669879>.
- Lora-Tamayo, Jaime, Gorane Euba, José A. Narváez, Oscar Murillo, Ricard Verdager, Beatriz Sobrino, Javier Narváez, Joan M. Nolla, et Javier Ariza. 2011. « Changing Trends in the Epidemiology of Pyogenic Vertebral Osteomyelitis: The Impact of Cases with No Microbiologic Diagnosis ». *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 41 (2) (octobre): 247-255. doi:10.1016/j.semarthrit.2011.04.002.
- Lorent, Natalie, Osee Sebatunzi, Gloria Mukeshimana, Jef Van den Ende, et Joannes Clerinx. 2011. « Incidence and risk factors of serious adverse events during antituberculous treatment in Rwanda: a prospective cohort study ». *PloS one* 6 (5): e19566. doi:10.1371/journal.pone.0019566.

- Mandell, Gerald L, John E Bennett, et Raphael Dolin. 2010. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone/Elsevier.
- McHenry, Martin C, Kirk A Easley, et Geri A Locker. 2002. « Vertebral osteomyelitis: long-term outcome for 253 patients from 7 Cleveland-area hospitals ». *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 34 (10) (mai 15): 1342-1350. doi:10.1086/340102.
- Mirakian, R, P W Ewan, S R Durham, L J F Youlten, P Dugué, P S Friedmann, J S English, P A J Huber, et S M Nasser. 2009. « BSACI guidelines for the management of drug allergy ». *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 39 (1) (janvier): 43-61. doi:10.1111/j.1365-2222.2008.03155.x.
- Mylona, E., M. Samarkos, E. Kakalou, P. Fanourgiakis, et A. Skoutelis. 2009. « Pyogenic Vertebral Osteomyelitis: A Systematic Review of Clinical Characteristics ». *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 39 (1) (août): 10-17. doi:10.1016/j.semarthrit.2008.03.002.
- National Cancer Institute. 2003. « Cancer therapy evaluation program common terminology criteria for adverse events, version 3.0. »
- Olaison, L, L Belin, H Hogevis, et K Alestig. 1999. « Incidence of beta-lactam-induced delayed hypersensitivity and neutropenia during treatment of infective endocarditis ». *Archives of internal medicine* 159 (6) (mars 22): 607-615.
- Pannu, Neesh, et Mitra K Nadim. 2008. « An overview of drug-induced acute kidney injury ». *Critical care medicine* 36 (4 Suppl) (avril): S216-223. doi:10.1097/CCM.0b013e318168e375.
- Pulcini, C, T Couadau, E Bernard, A Lorthat-Jacob, T Bauer, E Cua, V Mondain, R-M Chichmanian, P Dellamonica, et P-M Roger. 2008. « Adverse effects of parenteral antimicrobial therapy for chronic bone infections ». *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology* 27 (12) (décembre): 1227-1232. doi:10.1007/s10096-008-0570-y.
- Roblot, F, J M Besnier, L Juhel, C Vidal, S Ragot, F Bastides, G Le Moal, et al. 2007. « Optimal duration of antibiotic therapy in vertebral osteomyelitis ». *Seminars in arthritis and rheumatism* 36 (5) (avril): 269-277. doi:10.1016/j.semarthrit.2006.09.004.
- Rodenburg, Eline M, Bruno H Ch Stricker, et Loes E Visser. 2011. « Sex-related differences in hospital admissions attributed to adverse drug reactions in the Netherlands ». *British journal of clinical pharmacology* 71 (1) (janvier): 95-104. doi:10.1111/j.1365-2125.2010.03811.x.
- Senneville, Eric, Donatienne Joulie, Laurence Legout, Michel Valette, Hervé Dezèque, Eric Beltrand, Bernadette Roselè, et al. 2011. « Outcome and Predictors of Treatment Failure in Total Hip/Knee Prosthetic Joint Infections Due to Staphylococcus Aureus ». *Clinical Infectious Diseases* 53 (4) (août 15): 334-340. doi:10.1093/cid/cir402.
- Silber, Jeff S, D Greg Anderson, Alexander R Vaccaro, Paul A Anderson, et Paul McCormick. 2002. « Management of postprocedural discitis ». *The spine journal: official journal of the North American Spine Society* 2 (4) (août): 279-287.
- Soldin, Offie P, Sarah H Chung, et Donald R Mattison. 2011. « Sex differences in drug disposition ». *Journal of biomedicine & biotechnology* 2011: 187103. doi:10.1155/2011/187103.
- Soldin, Offie P, et Donald R Mattison. 2009. « Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics ». *Clinical pharmacokinetics* 48 (3): 143-157. doi:10.2165/00003088-200948030-00001.
- SPILF. 2007. « [Primary infectious spondylitis, and following intradiscal procedure, without prosthesis. Recommendations] ». *Médecine et maladies infectieuses* 37 (9) (septembre): 573-583.
- Stern, Robert S. 2012. « Clinical practice. Exanthematous drug eruptions ». *The New England journal of medicine* 366 (26) (juin 28): 2492-2501. doi:10.1056/NEJMcp1104080.
- Stieber, Jonathan R., Mark E. Schweitzer, et Thomas J. Errico. 2007. « The Imaging of Spinal Infections ». *Seminars in Spine Surgery* 19 (2) (juin): 106-112. doi:10.1053/j.semss.2007.04.005.

- Tice, A. 2001. « The use of outpatient parenteral antimicrobial therapy in the management of osteomyelitis: data from the Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy Outcomes Registries ». *Chemotherapy* 47 Suppl 1: 5-16.
- Tice, Alan D., Susan J. Rehm, Joseph R. Dalovisio, John S. Bradley, Lawrence P. Martinelli, Donald R. Graham, R. Brooks Gainer, Mark J. Kunkel, Robert W. Yancey, et David N. Williams. 2004. « Practice Guidelines for Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy ». *Clinical Infectious Diseases* 38 (12) (juin 15): 1651-1671. doi:10.1086/420939.
- Vidal. 2012. *Vidal 2012 : Le Dictionnaire*. 88e éd. Vidal.
- Wang, Jeffrey, et Ying Huang. 2007. « Pharmacogenomics of sex difference in chemotherapeutic toxicity ». *Current drug discovery technologies* 4 (1) (juin): 59-68.
- Ward, Kristina E, Raoul Archambault, et Tracey L Mersfelder. 2010. « Severe adverse skin reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs: A review of the literature ». *American journal of health-system pharmacy: AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists* 67 (3) (février 1): 206-213. doi:10.2146/ajhp080603.
- Zaraa, Inès, Meriem Jones, Sondes Trojjet, Rym Cheikh Rouhou, Dalenda El Euch, Mourad Mokni, et Amel Ben Osman. 2011. « Severe adverse cutaneous drug eruptions: epidemiological and clinical features ». *International journal of dermatology* 50 (7) (juillet): 877-880. doi:10.1111/j.1365-4632.2010.04785.x.
- Zimmerli, Werner. 2010. « Clinical practice. Vertebral osteomyelitis ». *The New England journal of medicine* 362 (11) (mars 18): 1022-1029. doi:10.1056/NEJMcp0910753.
- Zimmerli, Werner, Andrej Trampuz, et Peter E Ochsner. 2004. « Prosthetic-joint infections ». *The New England journal of medicine* 351 (16) (octobre 14): 1645-1654. doi:10.1056/NEJMra040181.

Evènements indésirables liés à l'antibiothérapie au cours des spondylodiscites infectieuses compliquées à pyogènes

J. Karsenty, T. Perpoint, F. Ader, A. Boibieux, C. Barrey, C. Chidiac, T. Ferry, Lyon BJI Study group

Objectif de l'étude : Décrire les événements indésirables (EI) liés à l'antibiothérapie au cours du traitement des spondylodiscites (SDI) compliquées à pyogènes et d'étudier leurs facteurs de risque.

Méthodes : Etude rétrospective incluant les patients présentant une SDI compliquée (immunodépression, complications locales à types d'abcès ou d'épidurite, présence de matériel) pris en charge dans le service de maladie infectieuse de la Croix Rousse (Hospices Civils de Lyon) entre 2007 et 2010. Recueil de tous les EI, dont les graves (EIG) selon la classification Common Terminology Criteria for Adverse Events 4.0. Analyse uni puis multivariée par modèle de Cox.

Résultats : Trente-cinq femmes et 49 hommes, ont reçus une antibiothérapie d'une durée moyenne de 33 ± 24 semaines. Tous les patients ont reçus une antibiothérapie intraveineuse initiale, d'une durée moyenne de 15 ± 13 semaines et 95% une bithérapie. Quatre échecs thérapeutiques (5%) ont été observés, dont un décès lié à un EIG de l'antibiothérapie. Quarante-trois patients (51%) ont présenté un EI conduisant à une modification de l'antibiothérapie et 20 patients (24%) ont présenté un EIG. Les facteurs de risque indépendants de survenue d'EIG étaient le sexe féminin (HR, 2.717 ; IC 95%, 1.104-6.689 ; $p=0.030$), une infection subaiguë évoluant depuis plus de 1 mois (HR, 3.029 ; IC 95%, 1.155-7.941 ; $p=0.024$) et la présence d'un abcès paravertébral (HR, 2.574 ; IC 95%, 1.039-6.378 ; $p=0.041$). Aucun antibiotique n'était associé à la survenue d'EIG.

Conclusion : Les formes compliquées de SDI de notre cohorte ont justifié une antibiothérapie lourde et prolongée. Le taux d'échec thérapeutique est bas (5%), au prix d'une importante toxicité. Les facteurs de risques d'EIG retrouvés sont davantage liés au terrain et la présentation clinique, qu'à un antibiotique en particulier. Au cours du traitement des SDI compliquées, il faut être particulièrement vigilant quant à la survenue d'EIG, surtout chez les femmes, en cas d'évolution subaiguë ou d'abcès paravertébral.

KARSENTY Judith : Effets indésirables liés à l'antibiothérapie au cours des spondylodiscites : cohorte historique, monocentrique dans un service hospitalo-universitaire.

Nbr f. 83, ill. 11, tab. 16, Th. Méd : Lyon 2012 n°

Résumé :

Les spondylodiscites infectieuses sont associées à une importante morbi-mortalité. Leur traitement, principalement la durée de l'antibiothérapie fait débat. Certaines formes compliquées (spondylodiscite de l'immunodéprimé, spondylodiscite sur matériel et spondylodiscite avec abcès) relèvent d'un traitement prolongé, non dénué d'effets indésirables. Le but de cette étude était de recenser les événements indésirables liés au traitement des spondylodiscites et de déterminer les facteurs de risque de leur survenue.

Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique chez tous les patients pris en charge entre 2007 et 2010 pour une spondylodiscite à pyogènes (n=99) dans le service de Maladies Infectieuses des Hospices Civils de Lyon.

Quarante femmes et 59 hommes, ont reçus une antibiothérapie d'une durée moyenne de 33 semaines. Tous les patients ont reçus une antibiothérapie intraveineuse initiale et 96% une bithérapie. Quatre échecs thérapeutiques (4%) ont été observés, dont un décès lié à un effet indésirable grave de l'antibiothérapie. Quarante-neuf pourcent des patients ont présenté un effet indésirable lié à l'antibiothérapie, justifiant son arrêt ou sa modification. Les facteurs de risque de survenue d'un effet indésirable lié à l'antibiothérapie étaient le sexe féminin, la présence d'une maladie de système et l'utilisation de C3G injectable ou de clindamycine. Parmi les événements indésirables, la moitié était grave et la présence d'un abcès paravertébral était un facteur de risque d'effet indésirable grave. Dans la sous-population des patients immunodéprimés ou avec une forme abcédée (84 patients), les facteurs de risque d'effets indésirables graves étaient le sexe féminin, une infection évoluant depuis plus d'un mois et la présence d'un abcès paravertébral. Aucun antibiotique n'était spécifiquement associé à la survenue d'effets indésirables.

Au total, au prix d'une importante toxicité, le taux d'échec thérapeutique est bas (4%) dans notre série. Les facteurs de risque d'effets indésirables sont davantage liés au terrain et à la présentation clinique, qu'à un antibiotique en particulier. Au cours du traitement des spondylodiscites compliquées, il faut être particulièrement vigilant quant à la survenue d'effets indésirables, surtout chez les femmes, en cas d'évolution subaiguë ou de forme compliquée avec abcès paravertébral.

MOTS CLES : Spondylodiscite, antibiotiques, événement indésirable

JURY : Président : Monsieur le Professeur Christian Chidiac
Membres : Monsieur le Professeur François Vandenesch
Madame le Professeur Christiane Broussolle
Monsieur le Docteur Tristan Ferry (Directeur)
Membres invités : Monsieur le Professeur Michel Tod
Monsieur le Docteur Loïc Bousset

DATE DE SOUTENANCE : Jeudi 04 octobre 2012

Adresse de l'auteur : 10, rue du Professeur Renaut, 69008 LYON

