UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1 FACULTE DE MEDECINE LYON EST

Année 2013 N°

EFFETS SECONDAIRES DE L'ANTIBIOTHERAPIE ET PRONOSTIC DES INFECTIONS OSTEO-ARTICULAIRES A *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* SENSIBLE A LA METICILLINE : COHORTE RETROSPECTIVE MONOCENTRIQUE

THESE

Présentée
à l'Université Claude Bernard Lyon 1
et soutenue publiquement le **25 septembre 2013**pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

VALOUR Florent né le 04/07/1982 à Lyon

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 : Fabien de MARCHI

UFR DE SCIENCES ET TECHNIQUES DES

ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES (STAPS) Directeur : Claude COLLIGNON

POLYTECH LYON Directeur : Pascal FOURNIER

I.U.T. Directeur : Christian COULET

INSTITUT DES SCIENCES FINANCIERES

ET ASSURANCES (ISFA) Directeur : Véronique MAUME-DESCHAMPS

I.U.F.M. Directeur : Régis BERNARD

CPE Directeur : Gérard PIGNAULT

Faculté de Médecine Lyon Est Liste des enseignants 2012/2013

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

Chayvialle Jean-Alain Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

(surnombre)

CochatPierrePédiatrieConfavreuxChristianNeurologie

Cordier Jean-François Pneumologie ; addictologie

Etienne Jérôme Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

Floret Daniel Pédiatrie

Guérin Jean-François Biologie et médecine du développement

et de la reproduction ; gynécologie médicale

Mauguière François Neurologie

Ninet Jacques Médecine interne ; gériatrie et biologie du

vieillissement ; médecine générale ; addictologie

Peyramond Dominique Maladie infectieuses ; maladies tropicales

Philip Thierry Cancérologie ; radiothérapie

Raudrant Daniel Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Rousset Bernard Biologie cellulaire

Rudigoz René-Charles Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 1

Blay Jean-Yves Cancérologie ; radiothérapie
Chatelain Pierre Pédiatrie (surnombre)
Gouillat Christian Chirurgie digestive
Kohler Rémy Chirurgie infantile

Laville Maurice Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie

Martin Xavier Urologie

Mellier Georges Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Miossec Pierre Immunologie

Mornex Jean-François Pneumologie; addictologie

Perrin Gilles Neurochirurgie

Ponchon Thierry Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie Pugeat Michel Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ;

gynécologie médicale

Revel Didier Radiologie et imagerie médicale Rivoire Michel Cancérologie ; radiothérapie

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

Borson-Chazot Françoise Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ;

gynécologie médicale

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

Colombel Marc Urologie

D'Amato Thierry Psychiatrie d'adultes ; addictologie

Delahaye François Cardiologie
Denis Philippe Ophtalmologie
Derumeaux Geneviève Physiologie

Descotes Jacques Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie

clinique ; addictologie

Disant François Oto-rhino-laryngologie

Douek Philippe Radiologie et imagerie médicale

Ducerf Christian Chirurgie digestive

Durieu Isabelle Médecine interne ; gériatrie et biologie du

vieillissement; médecine générale; addictologie

Fauvel Jean-Pierre Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie

Finet Gérard Cardiologie Fouque Denis Néphrologie

Gaucherand Pascal Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Guérin Claude Réanimation ; médecine d'urgence

Herzberg Guillaume Chirurgie orthopédique et traumatologique

Honnorat Jérôme Neurologie

Jegaden Olivier Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

Lachaux Alain Pédiatrie

Lehot Jean-Jacques Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence

Lermusiaux Patrick Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Lina Bruno Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

Martin Ambroise Nutrition
Mertens Patrick Anatomie

Michallet Mauricette Hématologie ; transfusion

Mion François Physiologie

Morel Yves Biochimie et biologie moléculaire

Morelon Emmanuel Néphrologie Moulin Philippe Nutrition

NégrierClaudeHématologie ; transfusionNégrierMarie-SylvieCancérologie ; radiothérapie

Neyret Philippe Chirurgie orthopédique et traumatologique

Nicolino Marc Pédiatrie Nighoghossian Norbert Neurologie

Ninet Jean Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Obadia Jean-François Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

Ovize Michel Physiologie

Picot Stéphane Parasitologie et mycologie

Rode Gilles Médecine physique et de réadaptation
Rousson Robert-Marc Biochimie et biologie moléculaire
Roy Pascal Biostatistiques, informatique médicale et

technologies de communication

Ryvlin Philippe Neurologie

Scheiber Christian Biophysique et médecine nucléaire Scoazec Jean-Yves Anatomie et cytologie pathologiques

Terra Jean-Louis Psychiatrie d'adultes ; addictologie Thivolet-Bejui Françoise Anatomie et cytologie pathologiques

Thomas Gilles Génétique
Tilikete Caroline Physiologie
Tourraine 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 Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Seconde Classe

Allouachiche Bernard Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence

Argaud Laurent Réanimation ; médecine d'urgence

Aubrun Frédéric Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence

Badet Lionel Urologie

Berthezene Yves Radiologie et imagerie médicale

Bessereau Jean-Louis Biologie cellulaire

Braye Fabienne Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique;

brûlologie

Calender Alain Génétique

Chapet Olivier Cancérologie ; radiothérapie

Chapurlat Roland Rhumatologie

Cottin Vincent Pneumologie ; addictologie

Cotton François Anatomie

Dalle Stéphane Dermato-vénéréologie

Devouassoux Mojgan Anatomie et cytologie pathologiques

Di Fillipo Sylvie Cardiologie

Dubernard Gil Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Dumontet Charles Hématologie ; transfusion

Dumortier Jérome Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Edery Charles Génétique

Faure Michel Dermato-vénéréologie Fourneret Pierre Pédopsychiatrie ; addictologie

Guenot Marc Neurochirurgie

Gueyffier François Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie

clinique; addictologie

Guibaud Laurent Radiologie et imagerie médicale

Guyen Olivier Chirurgie orthopédique et traumatologique Jacquin-Courtois Sophie Médecine physique et de réadaptation Biophysique et médecine nucléaire

Javouhey Etienne Pédiatrie

Jullien Denis Dermato-vénéréologie

Kodjikian Laurent Ophtalmologie

Krolak Salmon Pierre Médecine interne ; gériatrie et biologie du

vieillissement; médecine générale; addictologie

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 : addictologie

Monneuse Olivier Chirurgie générale Mure Pierre-Yves Chirurgie infantile Nataf Serge Cytologie et histologie Jean-Christian Pignat Oto-rhino-laryngologie Poncet Gilles Chirurgie générale

Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Raverot Gérald

gynécologie médicale

Réanimation: médecine d'urgence Richard Jean-Christophe

Rossetti Yves Physiologie

Radiologie et imagerie médicale Rouvière Olivier

Ruffion Alain Urologie

Psychiatrie d'adultes Saoud Mohamed Schaeffer Laurent Biologie cellulaire

Schott-Pethelaz Anne-Marie Epidémiologie, économie de la santé et prévention Souquet Jean-Christophe Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Vukusic Sandra Neurologie

Wattel Eric Hématologie ; transfusion

Professeur des Universités - Médecine Générale

Moreau Alain

Professeurs associés de Médecine Générale

Zerbib Yves

Professeurs émérites

Baulieux Jacques Chirurgie générale

Boulanger Pierre Bactériologie-virologie; hygiène hospitalière

Chazot Guy Neurologie

Daligand Liliane Médecine légale et droit de la santé Cancérologie ; radiothérapie

Droz Jean-Pierre

Fischer Georges Neurochiruraie

Froment Jean-Claude Radiologie et imagerie médicale

Gharib Claude Physiologie

Itti Roland Biophysique et médecine nucléaire Kopp Nicolas Anatomie et cytologie pathologiques

Neidhardt Jean-Pierre Anatomie

Petit Paul Anesthésiologie-réanimation; médecine d'urgence

Sindou Neurochiruraie Marc Etienne Chirurgie générale Tissot

Trepo Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie Christian

Trouillas Jacqueline Cytologie et histologie

Vedrinne Jacques Médecine légale et droit de la santé

Jean-Paul Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence Viale

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Hors classe

Bringuier Pierre-Paul Cytologie et histologie

Bui-Xuan Bernard Anesthésiologie-réanimation ; 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; addictologie

Normand Jean-Claude Médecine et santé au travail
Persat Florence Parasitologie et mycologie
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; addictologie

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 ; gynécologie médicale

Bontemps Laurence Biophysique et médecine nucléaire

Bricca Giampiero Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie

clinique; addictologie

Cellier Colette Anatomie et cytologie pathologiques Chalabreysse Lara Anatomie et cytologie pathologiques

Charbotel-Coing-Boyat Barbara Médecine et santé au travail

Chevallier-Queyron Philippe Epidémiologie, économie de la santé et prévention

Collardeau Frachon Sophie Anatomie et cytologie pathologiques

Cozon Grégoire Immunologie

Doret Muriel Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Dubourg Laurence Physiologie

Escuret Poncin Vanessa Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

Franco-Gillioen Patricia Physiologie

Genot Alain Biochimie et biologie moléculaire
Gonzalo Philippe Biochimie et biologie moléculaire
Hervieu Valérie 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 Epidémiologie, virologie ; hygiène hospitalière

Lesca Gaëtan Génétique

Maucort Boulch Delphine Biostatistiques, informatique médicale et

technologies de communication

Meyronet David Anatomie et cytologie pathologiques

Peretti Noel Nutrition

Plotton Ingrid Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ;

gynécologie médicale

Pondarre Corinne Pédiatrie

Rabilloud Muriel Biostatistiques, informatique médicale et

technologies de communication

Ritter Jacques Epidémiologie, économie de la santé et prévention

Roman Sabine Physiologie

Streichenberger Nathalie Anatomie et cytologie pathologiques
Tardy Guidollet Véronique Biochimie et biologie moléculaire

Tristan Anne Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

Vlaeminck-Guillem Virginie Biochimie et biologie moléculaire

Voiglio Eric Anatomie

Wallon Martine Parasitologie et mycologie

Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers Seconde classe

Buzluca Dargaud Yesim Hématologie ; transfusion

Charrière Sybil Nutrition

Duclos Antoine Epidémiologie, économie de la santé et prévention

Phan Alice Dermato-vénéréologie

Pina-Jomir Géraldine Biophysique et médecine nucléaire

Schluth-Bolard Caroline Cytologie et histologie

Thibault Hélène Physiologie
Venet Fabienne Immunologie

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

Farge Thierry
Figon Sophie
Flori Cognat Marie
Lainé Xavier
Letrilliart 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.

Admis 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 couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Christian Chidiac, Président du jury :

Je vous remercie de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant la présidence de cette thèse. Je suis très honoré de pouvoir travailler à vos côtés durant les années à venir. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de tout mon respect.

A Monsieur le Professeur Philippe Neyret :

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de participer au jury cette thèse, je vous en remercie. Votre expérience de la prise en charge chirurgicale des infections ostéo-articulaires enrichit grandement le jugement de ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

A Madame le Professeur Isabelle Durieu:

Merci d'avoir accepté sans hésiter de participer à ce jury. Je garde un excellent souvenir de mon semestre à Lyon Sud, de votre encadrement quotidien auprès des patients, et de votre accompagnement et confiance pour la réalisation de mon mémoire de DES. Je tenais ainsi à vous exprimer ici ma sincère gratitude, mon admiration et mon respect.

A Monsieur le Docteur Tristan Ferry, Directeur de thèse :

Tristan, je te remercie sincèrement de m'avoir accordé ta confiance pour ce travail, et de ton encadrement motivant pendant sa réalisation, et, plus largement, tout au long de mon cursus. Je suis très heureux de pouvoir continuer à travailler à tes côtés, en profitant de ta rigueur, ta grande disponibilité, tes compétences médicales et scientifiques, et tes qualités humaines. Tu m'as transmis (et bien comme il faut !) ta passion pour les IOA, et pour Drrracy l'Fôrrrt et ses habitantes ... reste à m'emmener faire les soldes chez Pepe Jeans !

A Monsieur le Docteur Frédéric Laurent :

Frédéric, merci d'avoir accepté de participer à ce jury, et de ton aide tout au long de la réalisation de ce travail. Tes compétences, ta bonne humeur et ta confiance m'accompagnent depuis plusieurs années maintenant, et j'espère encore pour longtemps, des docks de Londres à Denver, en passant par les quartiers chauds de Berlin, une couverture rouge sur les épaules.

A mes parents, pour m'avoir toujours soutenu et permis d'arriver jusqu'ici. Vous m'avez donné le goût des autres, et de la vie. Merci.

A mon frère, Thibaut. Voilà une occasion de te dire combien tu comptes pour moi. Et à Vanille, et vos loulous Nathan et Arthur.

A mes grands-mères Gigi et Mado. Ca y est !!!! Merci pour vos encouragements permanents et votre affection.

A Christiane, Jean-Etienne, Aurélie et Julien, Céline et Séverine, Marjo et Pétrus, et Romain.

A p'tite sœur Marie (pour tout ce qui s'est dit (ou pas) et fait ici, ou là ...) et Nico (bibasse-a-luya ...) ... Revenez, vous me manquez ! ... Et 'tite 'Mandine (non mais là vous exagérez hein !) et Max ... A Nellie et Monsieur Arnaud. A Véro, éminente co-directrice du Goret-Club, et Alex. A Claire, pour notre remake du clip de Thriller dans la chambre de Josette et tout ce qui en a suivi, à Eric (m'enfin minou !) ... et à *Serratia*.

Aux médecins et soignants que j'ai croisés sur la route ... Vous avez tous, chacun à votre manière, marqué ma façon d'être et d'exercer. Citons, par ordre d'apparition :

- le service de médecine interne de l'hôpital de Roanne, et en particulier Marie-France, Paola et Barry (pour avoir accompagné mes premiers pas), Vanessa et T'chelia,
- le service de médecine interne du Pr Ninet, et notamment Christelle (à la danse de la victoire),
- Pascal, Marie-Jo et Mahmoud (et tes cours sur la dialyse à 3h du matin), et tout le service de réanimation de l'hôpital de Roanne,
- mes parents réanimateurs Véro et Gaël (vous méritez bien votre canule d'or ... merci beaucoup hein!), ainsi que toute l'équipe de réanimation médicale du Pr Guérin à l'hôpital de la Croix-Rousse,
- le service de médecine interne du Centre Hospitalier Lyon Sud, et particulièrement Safia (oh my god!) et Stéphane (aux burgers du Hard Rock café de Baltimore) et au hamster, ainsi que toute l'équipe paramédicale, et notamment Chantal, ma « maman réunionnaise » (Aaah tes caris ... St Antoine de Padoue!!),
- le laboratoire de bactériologie de l'hôpital de la Croix-Rousse, et en particulier Chantal, Hélène, Jean-Philippe et Sylvestre, ainsi que Monique(s), Béa, Isabelle(s), Btissam, Martine, Toki ...
- au service de consultation du pavillon P, pour ces 6 derniers mois de bonne humeur, et notamment à Djamila, Florence, Jean-Michel, Séverine, Sandrine, Eurydice et Isabelle

Un immense merci au service des maladies infectieuses de la Croix-Rousse, vous qui m'avez connu tout petit : Monsieur Peyramond, Flo (Mme Adeeeer ;-), Thomas (c'est un peu de ta faute tout ça ... merci !), François, André, Evelyne, Marie-Paule, Fathia, Joana, Patrick, Laurent, Marie (ton sac est prêt ?), Agathe (muy bien !), Nouria, Annie, Elisabeth, et à toute l'équipe paramédicale ... Je suis fier de venir travailler à vos côtés.

A Judith (Kikush'! ... Va falloir me supporter maintenant ...) et Anissa (mais c'est beaucoup trooop!), mes MIT girls préférées, pour m'avoir passé le flambeau des MSSA et aider à compléter LA database. Ce travail n'aurait pas été possible sans votre aide.

A Elina (cette fois j'arrive ... t'as pas l'... sorti des ronces !), Nabila, Soifya, Magda, Zaineb, Marie-Claire, Nathalie et Karine, pour votre amitié, les goûters du mercredi, et votre aide indispensable dans les méandres des archives croix-roussiennes ... Je suis très heureux de venir travailler avec vous.

A mes co-internes et amis : Mathieu (et la marmotte) et tous les p'tits amis de l'internat de Roanne, Amandine, Laure, mes biologistes préférés CaPif / Adiza (aaaah ce lâché de tresses!) / Benoit / Magali, et la fine équipe Gaude (et Maurice!), Sandrine (un p'tit ragout d'tofu?), Léo Roselmack et Jean (passe et des meilleurs).

A Sophie (on s'la claque ma p'tite caillette ?!), et mes autres petits ratons de laboratoire : mini-caillette, Anaïs, Jason, Marine, Pat', Natacha, ...

Au Belved': Ia orana mes taote! ... Môman (tu es resplendissante! et non, tu n'es pas une ...), Loulou, Sticky, mon p'tit lapin: merci pour cette coloc' inoubliable ... et surtout manuia! Hiiyaah ...

Et à tous les taote du fenua et apparentés: Gnocchi (Mme la candidate! C'est désormais officiel!), Mel, MC (yo), Morgane et Serhan, Hayfa (et Pito), Laure, Marine, Seb et Love machine, Ronron, Baptiste, Emilie, Aurélie ... JC et Marion (nétwayééé, baléyééé, astikééé ...), et Doroth'. Et un merci azoté à Nono et Jérôme, aux Six Passengers, à Pipapo, Annabelle et Sane, Fluid et Eleuthera, au snack de Rangi, et à Ludo, là-bas, à Makemo.

A toute l'équipe de MDI, et notamment Isa, Sylvianne, Véro, Sophie, Caro, Séverine, ... A Erwan (merci pour ta motivation, ta bonne humeur, et tes effets de Still ... et ne sois pas chafouin hein!) et Gilles, mes taote préférés!

Et à vous tous, au bout du monde, qui m'avez accueilli et montré votre si belle façon d'être ... Maaruru roa te faari raa mai. Ua here vau ia'oe! Te mihi nei au. Araua'e!

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1 FACULTE DE MEDECINE LYON EST

Année 2013 N°

EFFETS SECONDAIRES DE L'ANTIBIOTHERAPIE ET PRONOSTIC DES INFECTIONS OSTEO-ARTICULAIRES A *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* SENSIBLE A LA METICILLINE : COHORTE RETROSPECTIVE MONOCENTRIQUE

THESE

Présentée
à l'Université Claude Bernard Lyon 1
et soutenue publiquement le **25 septembre 2013**pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

VALOUR Florent né le 04/07/1982 à Lyon

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS	
INTRODUCTION	18
PARTIE I : TRAVAIL BIBLIOGRAPHIQUE	20
Infections osteo-articulaires : Generalites	21
1. DEFINITIONS ET CLASSIFICATIONS	21
a. Localisation anatomique	21
b. Selon le mécanisme étiologique	22
c. Selon la présence de matériel orthopédique	23
d. Selon la chronologie de survenue	23
2. Epidemiologie	25
a. Données démographiques générales	25
b. Fréquence et facteurs favorisants	25
c. Morbi-mortalité	27
d. Coût	27
3. DIAGNOSTIC	28
a. Diagnostic clinique	28
b. Diagnostic biologique	29
c. Diagnostic radiologique	30
d. Diagnostic microbiologique	33
e. Diagnostic histologique	36
4. Prise en charge	36
a. Traitement chirurgical	36
b. Traitement médical	38
INTRODUCTION PARTIE I: TRAVAIL BIBLIOGRAPHIQUE INFECTIONS OSTEO-ARTICULAIRES: GENERALITES 1. DEFINITIONS ET CLASSIFICATIONS. a. Localisation anatomique. b. Selon le mécanisme étiologique c. Selon la présence de matériel orthopédique d. Selon la chronologie de survenue. 2. EPIDEMIOLOGIE. a. Données démographiques générales. b. Fréquence et facteurs favorisants. c. Morbi-mortalité. d. Coût 3. DIAGNOSTIC a. Diagnostic clinique b. Diagnostic biologique. c. Diagnostic microbiologique. d. Diagnostic microbiologique e. Diagnostic microbiologique 9. Diagnostic histologique 4. PRISE EN CHARGE. a. Traitement chirurgical b. Traitement médical SPECIFICITE DES INFECTIONS OSTEO-ARTICULAIRES A STAPHYLOCOCCUS AUREUS. 1. EPIDEMIOLOGIE. 2. PHYSIOPATHOLOGIE. a. Facteurs liés à l'hôte b. Adhérence bactérienne c. Sécrétion toxinique d. Echappement au système immunitaire e. Formation de biofilm f. Internalisation au sein des cellules osseuses	40
1. Epidemiologie	40
2. Physiopathologie	40
a. Facteurs liés à l'hôte	40
b. Adhérence bactérienne	41
c. Sécrétion toxinique	42
d. Echappement au système immunitaire	42
e. Formation de biofilm	43
f. Internalisation au sein des cellules osseuses	45

45
REUS47
52
52
53
53
54
54
54
54
55
57
58
59
60
60
60
61
61
· 62
62
62
63
64
64
64
65

ANNEXE : DONNEES DESCRIPTIVES POUR L'ENSEMBLE DE LA COHORTE	120
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	106
CONCLUSIONS	103
	90
An early referral to infectious disease specialits improves the prognosis	OF

LISTE DES ABREVIATIONS

CHU: Centre hospitalo-universitaire

CMH: Complexe majeur d'histocompatibilité

CNA: Collagen-binding adhesin

CRIOAC : Centre inter-régional pour la prise en charge des IOA complexes

CRP: C-reactive protein

DRESS: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

EI: Endocardite infectieuse

FnBP: Fibronectin-binding protein

HR: Hasard ratio

IC95%: Intervalle de confiance à 95%

IDSA: Infectious diseases society of America

IFN : Interféron
Il : Interleukine

IOA: Infection ostéo-articulaire

IPA: Infection de prothèse articulaire

ISO: Infection du site opératoire

IRM : Imagerie par résonnance magnétique

LPV: Leucocidine de Panton-Valentine

MSCRAMMs: Microbial surface components recognizing adhesive matric molecules

OR: Odds ratio

PMSI: Programme de médicalisation des systèmes d'information

PTG: Prothèse totale de genou

PTH: Prothèse totale de hanche

RAISIN : Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales

SASM : Staphylococcus aureus sensible à la méticilline

SARM : Staphylococcus aureus résistant à la méticilline

SCC*mec* : Staphylococcal cassette chromosome *mec*

SCN : Staphylococques à coagulase négative

SCV: Small colony variants

SPILF : Société de pathologie infectieuse de langue française

TNF-alpha: Tumor necrosis factor alpha

TSST-1: Toxic shock syndrome toxin 1



Les infections ostéo-articulaires (IOA) sont des infections polymorphes, potentiellement graves et coûteuses. Leurs diagnostic et prise en charge sont très hétérogènes, du fait des spécificités apportées par la diversité des sites infectés, de leurs délais d'évolution, de leurs mécanismes physiopathologiques, et de la présence ou non de matériel orthopédique [1-5]. Atteignant plus de 50 patients pour 100 000 habitants par an en France, elles sont associées à un risque d'échec thérapeutique élevé, à un taux de mortalité de près de 5%, et engendrent des séquelles impactant la qualité de vie des patients dans près de 40% des cas, malgré une prise en charge médico-chirurgicale longue et coûteuse [6]. Elle représentent ainsi un enjeu majeur de santé publique, et ont motivé la création en 2008 de 8 centres inter-régionaux de référence pour la prise en charge des IOA complexes (CRIOAC) répondant à la nécessité de faciliter la recherche clinique et fondamentale dans ce domaine, afin d'améliorer la qualité de prise en charge des personnes concernées.

Staphylococcus aureus, impliqué dans plus de 50% des cas, représente la première cause d'IOA. Du fait de ses nombreux facteurs de virulence, il est responsable d'infections particulièrement difficiles à traiter, engendrant un taux élevé de chronicisation et de rechutes. Le traitement des IOA à S. aureus nécessite donc une approche pluridisciplinaire : à la prise en charge chirurgicale presque systématique s'ajoute une double antibiothérapie prolongée, initialement intraveineuse. La durée de traitement actuellement recommandée doit être comprise entre 6 semaines et 6 mois en fonction des situations cliniques [7-9]. Cependant, en l'absence d'essai clinique randomisé évaluant la prise en charge des IOA et devant la complexité des patients recrutés par les CRIOAC, cette durée d'antibiothérapie est souvent prolongée bien au-delà, aux dépens d'un risque non négligeable de toxicité. Les IOA à S. aureus restent toutefois associées à un risque d'échec thérapeutique moyen de 20%, pouvant atteindre 80% dans les situations les plus complexes. La connaissance des facteurs associés à ces échecs de traitement paraît donc indispensable afin de cibler les patients à risque à qui proposer les prises en charge les plus agressives.

Après une présentation générale des IOA, des particularités des infections à *S. aureus*, et des effets secondaires usuels de l'antibiothérapie anti-staphylococcique, ce travail présentera une étude de cohorte rétrospective incluant 200 patients suivis pour une IOA à *S. aureus* sensible à la méticilline (SASM) dans le CRIOAC du service des maladies infectieuses et tropicales du Groupement Hospitalier Nord des Hospices Civils de Lyon entre 2001 et 2011. Cette étude rapporte les effets secondaires survenant en cours d'antibiothérapie prolongée pour IOA à SASM, et les facteurs de risque d'échec thérapeutique de ces infections.

PARTIE I TRAVAIL BIBLIOGRAPHIQUE

INFECTIONS OSTEO-ARTICULAIRES: GENERALITES

1. Définitions et classifications

Les IOA regroupent un ensemble d'entités cliniques ayant en commun l'invasion et la destruction progressive des tissus osseux et cartilagineux par des microorganismes, le plus souvent bactériens. Ces infections constituent un groupe très hétérogène de situations cliniques, classées selon leur localisation anatomique, leur délai d'évolution, le mécanisme conduisant à l'infection, et la présence ou non de matériel orthopédique [1-5, 7-9].

a. Localisation anatomique

L'arthrite septique est une infection de la cavité articulaire, le genou étant le siège le plus fréquemment impliqué [1, 3, 10]. A la phase précoce, seul le liquide articulaire est infecté. En l'absence de prise en charge rapide, une extension de l'infection à la synovie, au tissu cartilagineux, puis à l'os sous-chondral conduit à la destruction progressive de l'articulation.

L'ostéomyélite se définit par l'infection du tissu osseux médullaire et/ou cortical [2, 11]. Le processus infectieux initial aboutit à une inflammation locale qui, associée à la multiplication bactérienne, entraîne des micro-thromboses vasculaires osseuses localisées. L'évolution se fait vers la formation de séquestres, zones de tissu osseux infecté et nécrotique, caractéristiques de la chronicisation des ostéomyélites. La classification de Cierny-Mader résume les différents types d'ostéomyélites en fonction du terrain, du mécanisme de survenue, et du type d'atteinte osseuse (Figure 1), et est directement liée au pronostic de ces infections [12, 13]. En cas d'atteinte des os longs par voie hématogène, mécanisme le plus fréquemment mis en jeux chez l'enfant, les extrémités osseuses (métaphyses) sont le siège privilégié de l'infection, du fait du système de vascularisation osseuse : les artères pénétrant dans l'os au niveau diaphysaire sont distribuées jusqu'aux extrémités où elles forment des boucles vasculaires sièges d'un ralentissement du flux sanguin favorisant la greffe bactérienne.

Les **spondylodiscites** constituent une forme particulière d'ostéomyélite atteignant le disque intervertébral et les plateaux vertébraux adjacents [4]. Il s'agit de la localisation d'ostéomyélite la plus commune chez l'adulte. Le rachis lombaire est le plus fréquemment atteint, suivi des vertèbres thoraciques puis cervicales [4, 14].

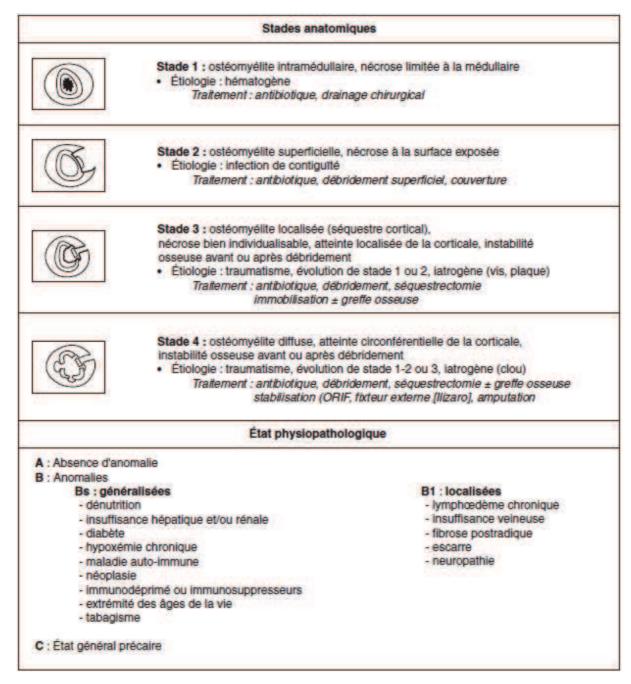


Figure 1. Classification des ostéomyélites selon Cierny-Mader. D'après [12, 13].

b. Selon le mécanisme étiologique

Les IOA peuvent résulter : i) d'un mécanisme hématogène, constituant alors une localisation septique secondaire au cours d'une bactériémie ; ii) d'une inoculation survenant lors d'un traumatisme (fracture ouverte), d'un geste invasif (ponction, infiltration) ou d'une chirurgie ; ou iii) de l'extension d'un foyer infectieux de contiguïté.

Les **IOA** hématogènes surviennent principalement chez des patients de plus de 50 ans, à l'exception des usagers de drogues intraveineuses. Les portes d'entrée cutanée, pulmonaire, dentaire et urinaire sont les plus fréquentes. Leur survenue est liée aux facteurs de risque usuels de bactériémie, incluant la présence d'un cathéter veineux central ou d'une sonde urinaire à demeure, la dialyse, l'existence d'une infection urinaire, et la drépanocytose [2]. En cas de présence d'une prothèse articulaire, le risque global de greffe septique au cours d'une bactériémie serait faible, estimé à moins de 1% [15]. Ce risque est toutefois bien plus élevé en cas de bactériémie à *Staphylococcus aureus*, alors estimé à 30-40% [16-18]. Enfin, les IOA hématogènes sont généralement mono-microbiennes, alors que les autres mécanismes étiologiques engendrent plus fréquemment des infections pluri-microbiennes.

Les **ostéites sur pied diabétique** constituent une entité à part qui ne sera pas abordée dans ce travail. En effet, leur physiopathologie, associant troubles vasculaires et nerveux, phénomènes mécaniques et infection, implique une prise en charge bien particulière [19].

c. Selon la présence de matériel orthopédique

Il peut s'agir de matériel d'ostéosynthèse périphérique ou rachidien, ou de prothèses articulaires. La présence de matériel orthopédique augmente le risque d'IOA par plusieurs mécanismes : i) l'implantation d'un matériel étranger est très rapidement suivie de sa couverture par une matrice protéique contenant notamment fibrine, fibrinogène et laminines qui favorisent l'adhésion bactérienne ; et ii) l'interaction d'un matériel étranger avec les polynucléaires neutrophiles induit un dysfonctionnement de la phagocytose, responsable d'une immunodépression locale [20]. L'inoculum de *S. aureus* nécessaire à induire une infection est ainsi divisé par plus de 100 000 en présence d'un corps étranger [2, 5, 8]. La prise en charge diagnostique et thérapeutique de ces infections sur matériel orthopédique obéit donc à des impératifs différents des IOA natives.

d. Selon la chronologie de survenue

La durée d'évolution est un facteur pronostic essentiel dans les IOA, qui sont généralement définies comme **aiguës ou chroniques**. Pour le clinicien, les IOA aiguës se présentent le plus souvent avec des signes inflammatoires locaux et généraux importants, alors que les IOA chroniques ne génèrent qu'un syndrome inflammatoire biologique peu important, l'absence

de fièvre étant alors fréquente. Les éléments associés à la chronicité au moment du diagnostic sont l'existence d'une fistule, l'importance des lésions radiologiques et la présence de séquestres osseux rendant l'éradication bactérienne difficile du fait de l'absence de diffusion des antibiotiques dans ces portions d'os avasculaires. Pour le microbiologiste, un déterminant essentiel de la chronicité est la formation de biofilm, entité dynamique constituée d'une matrice extra-cellulaire sécrétée par les bactéries et leur permettant d'adhérer fortement aux tissus de l'hôte et au matériel. Un délai de 3 à 4 semaines entre le début des signes cliniques et le diagnostic microbiologique est habituellement retenu pour distinguer les IOA aiguës et chroniques [7-9, 21].

En cas d'infection sur matériel orthopédique, et notamment sur prothèse articulaire, le délai entre la pose du matériel et l'infection permet d'orienter sur le mécanisme et l'étiologie bactérienne. En plus du caractère aigu ou chronique, on définit ainsi : i) des infections **précoces** survenant dans les 1 à 3 mois suivant la chirurgie, et où le mécanisme prédominant est l'inoculation per opératoire de germes virulents de type S. aureus ou bacilles à Gram négatif; ii) des infections du site opératoire (ISO) retardées (entre 1-3 mois et 1-2 ans suivant la chirurgie) généralement liées à des pathogènes moins virulents tels que les staphylocoques à coagulase négative (dont S. epidermidis) et Propionibacterium acnes ; et iii) les infections **tardives**, survenant au-delà de 1 à 2 ans, le plus souvent hématogènes [5, 8, 9]. D'autres classifications existent, dont celle de Tsukayama distinguant les infections de prothèse articulaire (IPA) post-opératoires précoces (< 1 mois), tardives (> 1 mois), hématogènes, et celles diagnostiquées devant la positivité de prélèvements bactériologiques lors d'un remplacement de prothèse présumée aseptique [22]. Enfin, la classification de MacPherson permet de prendre en compte le type d'infection, les comorbidités et le statut immunitaire du patient, et l'état de la plaie (Figure 2). Elle est directement liée au pronostic des IPA [23, 24].

Type d'infection

Type 1 : IOA post-opératoire précoce évoluant depuis moins de 4 semaines

Type 2 : IOA hématogène sur prothèse fonctionnelle indolore évoluant depuis moins de 4 semaines

Type 3 : Infection chronique évoluant depuis plus de 4 semaines

Etat de santé et immunité du patient

Type A : sans facteur de risque* et immunocompétent

Type B: compromis par 1 ou 2 facteurs de risque*

Type C : compromis par plus de 2 facteurs de risque* et au moins un des facteurs suivants : neutrophiles < 1000/mm³, CD4 < 100/mm³, toxicomanie intraveineuse, infection chronique active dans un autre site, hémopathie ou néoplasie

Etat local de la plaie associée

Type 1 : pas de facteur de risque local**

Type 2 : compromis par 1 ou 2 facteurs de risque locaux**

Type 3 : compromis par plus de 2 facteurs de risque locaux**

Figure 2. Classification des infections sur prothèses articulaires. D'après [23, 24].

* Facteurs de risque liés à l'hôte : âge ≥ 80 ans, dermatose chronique, lymphædème, sonde urinaire à demeure, dénutrition (albumine < 30 g/L), addiction nicotinique, diabète, cirrhose, traitement immunosuppresseur, néoplasie (évolutive avec chimiothérapie aplasiante), insuffisance respiratoire avec SpO_2 en air ambiant < 60%, insuffisance rénale nécessitant hémodialyse, pathologie inflammatoire systémique (polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé), immunodépression (HIV, syndrome d'immunodépression acquise).

** Facteurs de risque liés à la plaie : cicatrices multiples, perte de substance cutanée nécessitant un lambeau, existence d'une fistule, d'un abcès sous-cutané > 8 cm², insuffisance vasculaire, antécédents de fracture péri-articulaire, de radiothérapie locale, d'infection

2. Epidémiologie

a. Données démographiques générales

active depuis plus de 3-4 mois, de dystrophie sympathique réflexe.

Les IOA touchent majoritairement les hommes (*sex ratio* à 1.5) d'âge moyen légèrement supérieur à 60 ans. Les patients présentent des comorbidités associées dans environ 50% des cas, dont les principales sont le diabète, les ulcères cutanés chroniques artériels ou veineux, et l'obésité [6]. Pour les infections sur matériel orthopédique, le *sex ratio* est plus équilibré, et l'âge moyen plus élevé.

b. Fréquence et facteurs favorisants

En France, l'analyse des données des données du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) a permis d'évaluer l'incidence globale des IOA à 54.6 pour 100 000

habitants en 2008, avec une fréquence augmentant avec l'âge [6]. Un tiers des cas concernait une infection sur matériel orthopédique.

L'arthrite septique apparaît comme l'IOA la plus fréquente (53% des cas en France en 2008), avec une incidence annuelle estimée à 4-10 / 100 000 habitants [1, 3, 25]. Les facteurs de risque généraux d'arthrite septique comprennent un âge > 65 ans, l'existence d'une pathologie articulaire sous-jacente (notamment la polyarthrite rhumatoïde qui multiplie par 10 le risque d'arthrite septique), la présence d'une prothèse articulaire, un statut socio-économique défavorisé, la dialyse, l'utilisation de drogues intraveineuses, l'alcoolisme, le diabète, les injections intra-articulaires de corticoïdes, une chirurgie articulaire, et les pathologies cutanées (ulcères, dermatoses chroniques ...) [3, 26-30].

Les IPA représentent un problème croissant de santé publique étant donné l'augmentation constante du nombre de remplacements prothétiques du fait du vieillissement de la population et de l'augmentation de la pratique des sports à risque traumatologique. En France, plus de 100 000 prothèses totales de hanche (PTH) et 50 000 prothèses totales de genou (PTG) sont ainsi mises en place chaque année. Les projections nord-américaines prévoient une augmentation de 174% du nombre de poses de prothèses articulaires d'ici 2030 [31]. D'après le réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales (RAISIN) français, l'incidence globale des ISO pour les chirurgies de prothèses articulaires était de 0.8% (IC95% 0.5-1.1) pour la période 2006-2010 (0.4% (IC95% 0.3-0.4) pour les prothèses de genou, 0.5% (IC95% 0.5-0.6) pour les PTH, et 1.1% (IC95% 1.0-1.2) pour les prothèses partielles de hanche). Ces taux sont toutefois dépendants du contexte de mise en place du matériel, les poses de prothèse articulaire en situation de chirurgie traumatologique ayant par exemple un risque d'ISO bien plus important. Ainsi, la plupart des études françaises révèlent des incidences plus élevées, allant jusqu'à 4.3% pour les PTG dans une étude réalisée en 2002 au centre hospitalo-universitaire (CHU) d'Amiens sur une durée moyenne de suivi de 24 mois [32]. En plus des facteurs de risque généraux d'arthrite septique, les IPA sont également favorisées par un antécédent d'infection locale, la présence de comorbidités et notamment l'immunodépression (corticothérapie systémique, infection évoluée par le VIH, néoplasie), la dénutrition et l'obésité, la survenue d'une ISO superficielle, un temps opératoire prolongé (> 2h30) lors de la pose de prothèse, et une infection récente à S. aureus résistant à la méticilline (SARM) [8, 33-38]. Une chirurgie de reprise de prothèse est associée à un risque plus élevé d'IPA qu'une arthroplastie primaire, évalué à 1.5% pour la période 2006-2011 par le RAISIN. D'une façon plus générale, l'ensemble des éléments de la classification de McPherson peuvent être considérés comme facteurs de risque d'IPA (Figure 2) [23, 24].

Les **ostéomyélites** (34% des IOA) touchent préférentiellement l'enfant, avec une incidence annuelle de 10 / 100 000 [2, 6]. Dans le cas particulier des poses de matériel d'ostéosynthèse, l'incidence des ISO est estimée à 0.6% (IC95% 0.6-0.7) (données RAISIN 2006-2010). Les facteurs favorisants des ostéomyélites ont été regroupés dans la classification de Cierny-Mader (Figure 1) [12, 13]. Les **spondylodiscites** sont plus rares (2 à 9% des IOA), avec une incidence évaluée entre 0.5 et 2.4 pour 100 000 habitants par an [4, 6, 25, 39].

c. Morbi-mortalité

En France, le taux de mortalité des patients hospitalisés pour IOA a été estimé à 4.6% en 2008, représentant plus de 1 300 décès selon les données du PMSI [6]. Dans cette même étude, les facteurs de risque indépendants de mortalité étaient représentés par un âge avancé (OR 5.1), la présence d'ulcères vasculaires (OR 1.9), et l'implication d'un staphylocoque (OR 1.3). Le taux de mortalité global des IPA a été estimé entre 1 et 2.7%. Dans le cas des spondylodiscites, une étude basée sur l'analyse des données du système médical informatisé japonais incluant 7 118 patients sur la période 2007-2010 a retrouvé un taux de mortalité de 6%, augmentant avec l'âge. Les facteurs de risque de mortalité mis en évidence étaient l'hémodialyse (OR 10.5), le diabète (OR 2.4), la cirrhose (OR 2.6), une néoplasie (OR 2.7), et l'association à une endocardite infectieuse (EI) (OR 3.2) [40].

Les IOA sont grevées d'une morbidité majeure, avec un risque de séquelles fonctionnelles évalué à 30% pour les spondylodiscites, et 40% pour les arthrites septiques [1, 41-43]. Leur impact sur la qualité de vie des patients a peu été évalué dans la littérature. Pour les prothèses articulaires, une étude australienne menée en 2008 a montré un taux global de satisfaction et de qualité de vie largement inférieur en cas d'IPA (23% de patients satisfaits du résultat) par rapport aux poses de prothèse non compliquées (80%) [44].

d. Coût

La gestion des IOA nécessite le plus souvent une approche pluridisciplinaire complexe, associant une prise en charge chirurgicale parfois lourde à une antibiothérapie prolongée initialement intraveineuse. En conséquence, ces infections nécessitent des hospitalisations

prolongées (durée moyenne de chaque hospitalisation de 17.5 jours, avec nécessité d'hospitalisations multiples dans 20% des cas), notamment en cas d'infection sur matériel orthopédique et/ou de patients avec comorbidité(s) [6]. Le coût global de prise en charge d'une IPA a été évalué entre 45 000 et 80 000 euros [45, 46]. En France, le coût total de la prise en charge des IOA est ainsi estimé à plus de 250 millions d'euros par an [6].

3. Diagnostic

a. Diagnostic clinique

Les IOA se manifestent classiquement par l'association de fièvre, de douleurs ostéoarticulaires d'horaire inflammatoire avec raideur et impotence fonctionnelle, et de signes inflammatoires locaux [1-5]. Une limitation d'amplitude articulaire, majorant l'impotence fonctionnelle induite par la douleur, est fréquente dans les arthrites septiques. En cas de mise en place récente d'une prothèse articulaire, un écoulement par la cicatrice et/ou une anomalie de cicatrisation (absence ou retard, désunion de cicatrice, nécrose) doivent faire suspecter une IPA précoce. L'abcès de Brodie représente une forme particulière d'ostéomyélite, se présentant classiquement comme une forme subaiguë d'ostéomyélite tibiale hématogène ou post-traumatique affectant des adultes jeunes. Dans le cas des spondylodiscites, le syndrome rachidien (douleur, raideur et contracture des muscles para-vertébraux) est présent dans plus de 90% des cas [4, 7, 14, 41]. Des déficits neurologiques médullaires ou radiculaires sont rapportés jusque dans 38% des cas [47]. Ils sont le plus souvent en lien avec un abcès épidural ou para-vertébral, présents chez 17% et 26% des patients respectivement [4, 14, 41].

La suspicion clinique d'IOA est difficile dans de nombreuses situations. En cas d'infection chronique, la fièvre et les signes inflammatoires locaux peuvent ainsi être absents ou limités dans près de 40% des cas. Une fistulisation du foyer infecté à la peau peut cependant alors exister, signant la chronicité de l'IOA. L'évolution peut alors se faire par des récidives d'abcès s'évacuant par le trajet fistuleux. A l'inverse, dans les suites immédiates d'une mise en place de prothèse, la présence de fièvre est peu spécifique, un pic fébrile secondaire à l'intervention pouvant survenir. En revanche, l'apparition de fièvre au-delà de 5 à 7 jours après la chirurgie devient discriminante pour la suspicion clinique d'infection précoce sur matériel orthopédique [48-50]. Enfin, l'atteinte de sites « profonds » (hanche, pelvis, rachis ...) conduit fréquemment à un retard diagnostic du fait de l'absence possible de signes inflammatoires locaux et de la difficulté à mesurer cliniquement l'épanchement articulaire.

b. Diagnostic biologique

Un **syndrome inflammatoire biologique**, associant hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et élévation de la protéine C-réactive (CRP), doit être systématiquement recherché [1-5, 7-9, 51]. L'absence de syndrome inflammatoire est toutefois possible, notamment dans les IOA chroniques [51]. L'hyperleucytose et l'élévation de la CRP sont peu contributifs en cas de suspicion d'IPA précoce, une élévation post-opératoire de CRP se normalisant en un mois pouvant être observée en l'absence de toute ISO [52]. Leur cinétique pourrait en revanche être intéressante, une réascension de la CRP ou de la leucocytose devant faire évoquer une IPA [5, 8]. Le dosage plasmatique de la procalcitonine semble décevant dans le diagnostic prédictif des IOA, notamment en cas d'IPA [53, 54]. Une étude récente a toutefois évoqué son intérêt dans le diagnostic des arthrites septiques et des ostéomyélites aiguës sans matériel, avec une sensibilité et une spécificité de 85.2% et 87.3% [55]. Son utilisation n'est actuellement pas recommandée [7-9]. Le dosage d'interleukine-6 associé à la CRP semble prometteur mais reste à évaluer dans de plus larges séries [56, 57].

L'examen cytologique et biochimique du liquide articulaire obtenu par ponction apporte une aide diagnostique importante, retrouvant habituellement un liquide « inflammatoire », exsudatif, riche en protéines (> 30 g/L) et en polynucléaires neutrophiles [8, 51, 58, 59]. Une numération leucocytaire supérieure à 50 000 / mm³ a été proposée comme discriminante quant à l'origine bactérienne d'un tableau d'arthrite aiguë, en l'absence de matériel [60, 61]. En présence d'une prothèse articulaire, le seuil retenu est inférieur : en l'absence de pathologie inflammatoire articulaire sous-jacente et à distance de la mise en place d'une prothèse de genou (au moins 6 mois), un taux de leucocytes dans le liquide articulaire supérieur à 1 700 / mm³ ou un taux de polynucléaires neutrophiles > 65% permettent de suspecter le diagnostic d'IPA avec bonne sensibilité (94% et 97%, respectivement) et spécificité (88% et 98%) [59]. Pour les IPA de hanche, une numération leucocytaire supérieure à 4 200 / mm³ dans le liquide articulaire a montré une sensibilité (84%) et une spécificité (93%) légèrement inférieures [62]. Dans la période post-opératoire, le nombre de leucocytes retenu comme discriminant doit être plus élevé, les meilleures valeurs seuil retenues dans les suites de la pose d'une PTG étant 27 800 leucocytes / mm³ ou plus de 89% de polynucléaires neutrophiles [63]. Le dosage de la CRP dans le liquide articulaire semble prometteur, de sensibilité de 70-84% et spécificité de 97-100% [64]. Le dosage de la procalcitonine dans le liquide articulaire apparaît en revanche peu contributif [65].

c. Diagnostic radiologique

Une **radiographie standard** doit être réalisée devant toute suspicion d'IOA [2, 4, 5, 7-9, 66]. Sa sensibilité varie de 43 à 75% et sa spécificité de 75 à 83%, dépendant de l'ancienneté de l'infection et du site impliqué [67]. En effet, les radiographies simples sont normales dans environ 50% des cas au moment du diagnostic. Des images lytiques, un aspect pommelé de l'os et une réaction périostée peuvent être observés après 2-3 semaines d'évolution [67, 68]. En cas d'IPA, la constatation d'un liseré d'ostéolyse péri-prothétique dans l'année suivant la pose du matériel a une sensibilité de plus de 80% pour le diagnostic de descellement septique, mais une spécificité faible (Figure 3) [69].

Dans le cadre des spondylodiscites, les radiographies simples peuvent montrer un pincement discal avec des lésions lytiques des corps vertébraux adjacents dans les formes évoluées. Les radiographies simples d'un abcès de Brodie retrouvent généralement une lésion métaphysaire unique, pouvant être accompagnée de réactions périostées (Figure 4) [70].

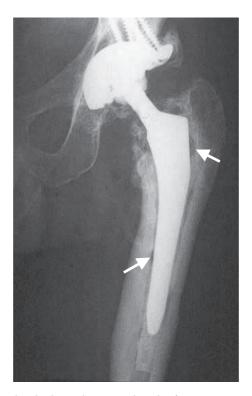


Figure 3. Radiographie simple de hanche gauche de face mettant en évidence un liseré périprothétique suspect de descellement (flèches) chez une patiente de 82 ans suspecte d'IPA chronique à SASM.

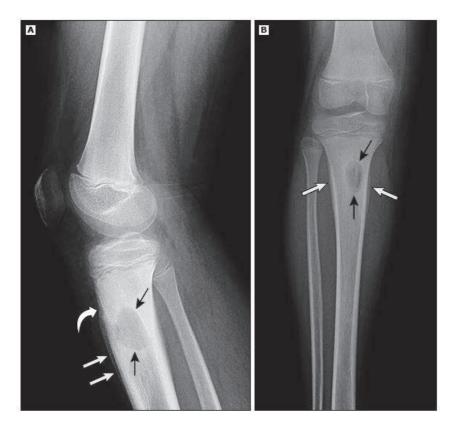


Figure 4. Radiographies simples de profil (A) et de face (B) d'un abcès de Brodie tibial droit (flèches noires) associé à une réaction périostée (flèches blanches) et à une érosion corticale (flèche blanche courbe). D'après [70].

L'**échographie** peut être utile pour diagnostiquer un épanchement articulaire ou un abcès des parties molles, et en guider la ponction [67, 68].

Le **scanner** permet une analyse fine des structures osseuses, et notamment le repérage d'éventuels séquestres [67, 68], mais peut être artéfacté par la présence de matériel. Il peut montrer des appositions périostées, des zones d'ostéolyse, et analyse les tissus mous adjacents. En cas de suspicion d'arthrite, l'absence d'épanchement articulaire au scanner à une valeur prédictive négative de 96%. Il peut enfin être utile pour guider une ponction.

L'imagerie par résonnance magnétique (IRM) reste l'examen le plus efficient pour le diagnostic des IOA, permettant une détection précoce de l'inflammation locale et d'abcès, et l'analyse des parties molles adjacentes, avec une sensibilité proche de 100% [67, 68]. Une anomalie du signal médullaire peut être repérée dès les premiers jours d'évolution de l'IOA, conférant à l'IRM une valeur prédictive négative de 100% pour l'exclusion du diagnostic d'ostéomyélite. Toutefois, sa spécificité basse, aux environs de 75%, ne permet pas de recommander son utilisation systématique dans toutes les IOA. Elle n'est recommandée en

première intention que pour les spondylodiscites, du fait de sa performance pour le diagnostic des complications neurologiques locales (Figure 5) [7, 71, 72].

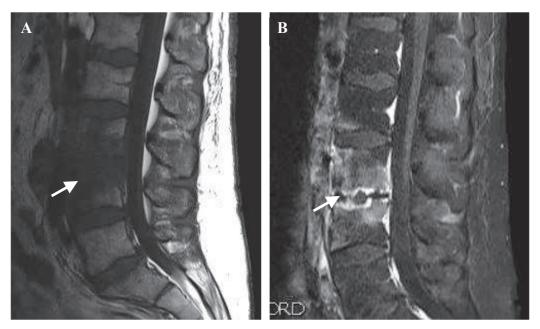


Figure 5. IRM du rachis lombaire en coupe sagittale en pondération T1 sans (A) et avec (B) injection de gadolinium chez un patient de 34 ans avec spondylodiscite L3-L4 d'inoculation après curage ganglionnaire rétro-péritonéal : hyposignal T1 rehaussé après injection avec érosion du disque L3-L4 et atteinte en miroir des corps vertébraux adjacents (flèches).

La place de l'imagerie fonctionnelle n'est pas encore bien définie. Du fait de l'émergence des nouvelles techniques d'imagerie nucléaire, la scintigraphie au gallium n'est presque plus utilisée, donnant des résultats non interprétables dans plus de 30% des cas [67]. La scintigraphie osseuse au technétium 99m garde une place en cas de contre-indication à l'IRM [67, 69, 73, 74]. Il s'agit d'un examen sensible (environ 90%) mais peu spécifique (< 50%), se positivant dans les deux jours suivant le début des symptômes. La scintigraphie aux leucocytes marqués (principalement polynucléaires marqués à l'indium 111) couplée à la scintigraphie de moelle osseuse (technétium 99m) semble offrir une meilleure spécificité dans le diagnostic des IOA, mais son accessibilité est encore difficile dans de nombreux centres. Enfin, la tomographie à émission de positons au ¹⁸F-fluorodésoxyglucose (TEP-scanner) possède une sensibilité et spécificité élevées (> 90% dans certaines études) pour le diagnostic des IOA, et notamment des spondylodiscites (Figure 6) [67, 69]. Ces examens fonctionnels sont classiquement pris en défaut en post-opératoire immédiat et donc pour le diagnostic des IPA précoces, du fait de l'inflammation tissulaire post-opératoire et induite par le matériel lui-

même [69]. Un délai d'au moins 6 mois après la pose de matériel est habituellement nécessaire pour en rendre possible l'interprétation [8].

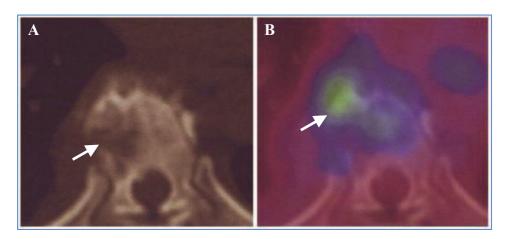


Figure 6. Scanner (A) et TEP-scanner (B) d'une spondylodiscite lombaire, retrouvant une hyperactivité métabolique en regard de l'ostéolyse vertébrale (flèche)

Enfin, une **recherche d'EI** doit être envisagée dans certains cas. En cas de spondylodiscite, l'existence d'une cardiopathie à risque ou d'une insuffisance cardiaque, la positivité des hémocultures, et les infections à cocci Gram positif doivent faire réaliser une échographie cardiaque trans-thoracique et éventuellement trans-œsophagienne [47]. En l'absence d'études similaires pour les autres types d'IOA, ces indications peuvent leur être généralisées.

d. Diagnostic microbiologique

Les **principales étiologies bactériennes** des IOA sont résumées dans le tableau I [1, 3, 14, 35, 75-77]. La répartition des agents infectieux responsables varie en fonction des facteurs favorisants, de la zone géographique, et de l'âge. Ainsi, les étiologies des IOA post-opératoires sont dominées par *S. aureus*, les staphylocoques à coagulase négative (SCN), et les bacilles Gram négatif non fermentant de type *Pseudomonas aeruginosa*. Si les staphylocoques restent la première cause d'IPA, la fréquence relative de *S. aureus* et des SCN varie beaucoup selon les études. En cas de toxicomanie intraveineuse, *S. aureus* reste le germe le plus fréquemment isolé, suivi par les SCN et *Pseudomonas* spp. Chez l'immunodéprimé, le diabétique, et au décours de procédures ou infections concernant les tractus digestif ou urinaire, les bacilles Gram négatif doivent être pris en compte. Enfin, les streptocoques et entérocoques sont respectivement associés à des portes d'entrée dentaire et digestive.

Microorganismes	Arthrite	Ostéomyélite	Spondylodiscite	IPA
Staphylocoques				50%
S. aureus	30-80%	38-67%	50% (15-84%)	25%
SARM	2-8%		3%	
SCN	4-6%	5-15%	10%	25%
Bacilles Gram négatif	7-10%		4-30%	3-6%
Streptocoques, entérocoques	10-20%		5-30%	15%
Non documenté			40%	5-15%

Tableau I. Estimation de la répartition des agents étiologiques selon le type d'IOA.

Les **hémocultures** représentent le premier moyen du diagnostic étiologique, étant positives dans environ 50% des IOA aiguës, permettant alors de ne pas réaliser de prélèvement profond si le(s) germe(s) isolé(s) est (sont) susceptible(s) d'engendrer une IOA. La positivité des hémocultures est bien sûr plus fréquente en cas de mécanisme hématogène, ainsi que dans certaines localisations telles que la clavicule, le pubis, et le rachis avec une sensibilité atteignant plus de 70% dans les spondylodiscites [78, 79]. La rentabilité des hémocultures est également supérieure au décours des prélèvements osseux invasifs lorsque ceux-ci sont réalisés, notamment dans les suites d'une ponction-biopsie disco-vertébrale [7].

En l'absence hémoculture positive, les **prélèvements bactériologiques ostéo-articulaires** doivent être réalisés, dans la mesure du possible, au moins 15 jours après l'arrêt de toute antibiothérapie [8, 9, 80]. Ils doivent être ensemencés sur divers milieux enrichis solides et liquides, conservés en culture de manière prolongée (14 jours) afin de ne pas méconnaître des germes à croissance lente [81].

Le diagnostic d'arthrite septique repose sur l'**analyse bactériologique du liquide articulaire**, dont l'examen direct et la coloration de Gram sont positifs dans environ 50% des cas, les cultures standard permettant d'augmenter cette sensibilité à près de 70% [1, 3, 82]. L'inoculation du liquide articulaire directement en flacon d'hémoculture semble augmenter la rentabilité [83, 84].

Le diagnostic étiologique des ostéomyélites repose sur l'examen bactériologique de prélèvements osseux, positifs chez plus de 80% des patients en cas de forte suspicion clinique [85-87]. La biopsie chirurgicale semble plus rentable que la ponction transcutanée à l'aiguille qui reste toutefois une alternative en l'absence de possibilité chirurgicale, à

condition de la réaliser via une zone cutanée saine et non à travers une éventuelle plaie ou fistule [86, 88, 89].

En cas d'infection sur matériel orthopédique, 5 à 6 **prélèvements** *per* **opératoires** doivent être réalisés afin d'optimiser la sensibilité de l'analyse microbiologique, atteignant alors 60 à 70% pour les cultures standard [8, 9, 58]. En cas d'ablation de matériel orthopédique, la **sonication** de la prothèse ou du matériel d'ostéosynthèse permettrait une meilleure détection des variants microcolonies (*small colony variants*, SCV) et des bactéries adhérant fortement au matériel, notamment en présence de biofilm, mais n'est actuellement pas disponible dans l'ensemble des laboratoires de bactériologie [80]. Cette technique semble également améliorer la sensibilité des cultures de prélèvements réalisés sous antibiothérapie ou après un arrêt de traitement inférieur à 14 jours [80].

L'écouvillonnage d'ulcération ou le prélèvement de fistule ne devraient plus être utilisés du fait de leur non-corrélation avec les prélèvements ostéo-articulaires profonds dans plus de 50% des cas, à l'exception de la positivité du prélèvement à *S. aureus* [89-91]. Toutefois, ce point reste débattu puisqu'une étude récente a montré que la positivité de deux prélèvements de fistule successifs positifs au même germe avait une sensibilité de 94% comparée à la biopsie chirurgicale chez 77 patients porteurs d'ostéomyélite chronique monomicrobienne. Ce chiffre diminuait à 79% en cas d'IOA polymicrobienne [92]. Cet examen n'est toutefois pas recommandé pour le diagnostic des IOA par les différentes sociétés savantes [8, 9].

Enfin, les **méthodes moléculaires** (PCR universelle ou spécifiques) peuvent aider au diagnostic étiologique en cas de culture négative, notamment en cas d'antibiothérapie préalable [93]. Il a ainsi été montré une bonne corrélation entre la PCR et les méthodes de culture usuelles en cas de spondylodiscite, ainsi qu'une meilleure sensibilité [94]. Un programme hospitalier de recherche clinique national est actuellement en cours pour évaluer à grande échelle l'intérêt de la PCR universelle et de plusieurs PCR spécifiques dans le diagnostic des IOA (PHRC PIRLA).

Au total, le diagnostic d'IOA peut être considéré si, en présence d'une suspicion clinique, au moins un prélèvement est retrouvé positif à une bactérie n'appartenant pas à la flore commensale cutanée et pour lequel la question d'une contamination du prélèvement ne se pose pas, comme *S. aureus*, une entérobactérie ou *Pseudomonas aeruginosa*. En cas de culture positive à un germe appartenant à la flore commensale comme les SCN, *Propionibacterium acnes*, ou encore une corynébactérie, la positivité de plusieurs prélèvements concordants est exigée [7-9].

e. Diagnostic histologique

Les méthodes bactériologiques doivent être complétées par une **analyse histologique** des biopsies, la présence de signes d'inflammation tissulaire et notamment de polynucléaires neutrophiles ayant une sensibilité de 43 à 100% et une spécificité de 81 à 98% pour le diagnostic d'IOA [7-9, 95, 96].

4. Prise en charge

Le traitement des IOA est particulièrement complexe, devant prendre en compte les problématiques d'efficacité, de diffusion intra-osseuse et de tolérance de l'antibiothérapie, en préservant le pronostic fonctionnel et la qualité de vie du patient. Il impose une prise en charge multidisciplinaire médico-chirurgicale longue et coûteuse.

Il n'existe pas, dans la littérature, d'étude contrôlée randomisée incluant un nombre suffisant de patients permettant de proposer un traitement standardisé des IOA. La prise en charge de ces patients se base donc sur les recommandations françaises et internationales disponibles, ainsi que sur quelques revues de la littérature visant à harmoniser les pratiques [2, 5, 7-9, 97].

a. Traitement chirurgical

La diminution de l'inoculum bactérien est un prérequis indispensable au succès de l'antibiothérapie dans les IOA. La question de l'indication chirurgicale doit donc être systématiquement posée.

La technique à utiliser dans l'arthrite septique sur articulation native n'est pas clairement établie. Bien que n'étant validée par aucune étude prospective et discutable selon de nombreuses équipes, l'évacuation du pus à l'aiguille par ponction a été proposée pour les arthrites périphériques atteignant des articulations superficielles (genou, épaule, coude, cheville, poignet) et pourrait donner les mêmes résultats qu'un lavage chirurgical [98]. Des ponctions répétées peuvent alors être réalisées en cas d'épanchement récurrent. Si le volume de liquide, le nombre de leucocytes et de polynucléaires neutrophiles décroissent à chaque ponction, l'association à une antibiothérapie efficace pourrait être le traitement de choix. En cas d'échec (persistance d'un épanchement au-delà de 7 jours), le lavage arthroscopique serait aussi efficace que l'arthrotomie, à réserver aux situations d'urgence ou associées à une

ostéomyélite [30, 99]. Un lavage chirurgical devrait également être proposé d'emblée en cas de facteur de mauvais pronostic : infection chronique ou compliquée (abcès, ostéite associée), âges extrêmes et/ou nombreuses comorbidités associées, pathologie articulaire sous-jacente, immunodépression [30].

Un geste chirurgical doit être systématique en cas d'IPA. Pour les IPA aiguës, il convient de réaliser systématiquement une arthrotomie lavage. Le succès de ce traitement dépend directement de la précocité de l'intervention par rapport au diagnostic, le taux de guérison étant d'environ 90% en cas de chirurgie dans les 10 jours suivant le début des symptômes, alors qu'il n'est plus que de 50% à 3 semaines d'évolution. Les autres facteurs prédictifs de succès thérapeutique sont l'absence de fistule, la bonne sensibilité du germe aux antibiotiques, et une CRP pré-opératoire basse (< 15 mg/L) [100-102]. Un traitement conservateur (lavage chirurgical avec débridement de l'ensemble des tissus infectés, et conservation du matériel) est donc actuellement recommandé en cas d'IPA aiguë en l'absence de fistule, si l'intégrité des tissus mous est confirmée en per opératoire, et si une antibiothérapie adaptée à bonnes biodisponibilité et diffusion osseuse est disponible. Le geste chirurgical devrait être une arthrotomie lavage, l'arthroscopie semblant dans ce cas donner de moins bons résultats [103]. Dans tous les autres cas, l'attitude optimale consiste en une ablation de la prothèse infectée. Un changement en un temps est possible en cas d'IPA documentée en pré-opératoire à un germe sur lequel on dispose d'une antibiothérapie biodisponible et à bonne diffusion osseuse (excluant les IPA à SASM sans utilisation possible de rifampicine, à SARM, à entérocoque, à bacille Gram négatif non fermentant, et à levures). L'état osseux et des tissus mous ne doivent pas nécessiter de greffe osseuse ou de geste de couverture. En l'absence de ces critères et si le patient peut subir deux interventions chirurgicales, les recommandations françaises et nordaméricaines préconisent un changement en deux temps. En cas d'IPA de genou, un espaceur imprégné d'antibiotique (gentamicine le plus souvent) est alors généralement mis en place pour limiter les rétractions tissulaires et faciliter la repose. L'utilisation de ces espaceurs est encore sujette à débat pour deux raisons : i) le risque de persistance de l'infection sur ce matériel, notamment en cas d'infection impliquant un SARM, des SCV, ou des levures ; et ii) le risque lié à la diffusion de l'antibiotique créant un gradient de concentration pouvant favoriser l'émergence de SCV et/ou de souches résistantes [5, 104, 105]. Toutefois, il n'existe actuellement pas d'étude de forte puissance dans la littérature en faveur de ces risques. Certains auteurs ont même suggéré un taux de guérison plus important lors de l'utilisation de ciments imprégnés d'antibiotiques (86% versus 59%) dans le cadre de sepsis sur PTH [106]. Le délai entre les deux temps opératoires est également discuté. Une réimplantation dans les 4 à 6 semaines sous couvert de l'antibiothérapie peut être envisagée, notamment si le germe impliqué n'est pas un SARM, un entérocoque ou un bacille Gram négatif multi-résistant. Une alternative consiste à une réimplantation 2 à 8 semaines après l'arrêt d'une antibiothérapie de 4 à 6 semaines. La négativité des prélèvements réalisés lors de la réimplantation permettra de guider l'arrêt définitif de l'antibiothérapie. Les alternatives consistent en l'ablation définitive de la prothèse avec arthrodèse, ou à l'amputation, à réserver aux situations les plus complexes et à risque d'échec élevé [8, 9].

En cas d'ostéomyélite, un débridement chirurgical doit toujours être envisagé afin de mettre à plat les lésions et de retirer les tissus nécrotiques, et notamment en présence de séquestres osseux, ou d'un abcès périosté ou des parties molles. En cas de présence de matériel d'ostéosynthèse, celui-ci doit être retiré en intégralité dès que possible, ce qui peut nécessiter, en cas d'ISO précoce, la mise en place d'un fixateur externe pour stabiliser des lésions osseuses encore non consolidées [8]. En cas de mise à plat entraînant une perte osseuse importante, le comblement se fait généralement par greffe osseuse en un ou deux temps.

Dans le cadre des **spondylodiscites**, la chirurgie est réservée aux cas de complications locales graves comme les compressions médullaires, aux abcès épiduraux ou para-vertébraux, et aux infections non contrôlées malgré une antibiothérapie adaptée. En cas d'infection rachidienne sur matériel d'ostéosynthèse, ce dernier doit être retiré dès que possible, notamment en cas d'infection retardée (> 1 mois après la pose du matériel) [4]. Au total, plus de 40% des patients atteints de spondylodiscite doivent bénéficier d'une chirurgie vertébrale [14].

b. Traitement médical

A l'inverse de la majorité des infections, la sensibilité aux antibiotiques des germes impliqués dans les IOA ne suffit pas à prédire l'efficacité du traitement. En effet, de nombreux autres paramètres physiopathologiques entrent en jeux, tels que la faible diffusion de nombreux antibiotiques dans le tissu osseux, et leur capacité à pénétrer et à rester actifs dans le biofilm bactérien [107].

Le choix des antibiotiques et la durée du traitement des IOA n'ont à ce jour été évalués par aucun essai clinique randomisé. Deux méta-analyses n'ont pu mettre en évidence d'option thérapeutique optimale pour ces infections [108, 109].

L'antibiothérapie des IOA est généralement double, initialement intraveineuse, et prolongée. Elle repose si possible sur l'utilisation de molécules à bonne diffusion osseuse. Si un traitement probabiliste peut être débuté après les prélèvements bactériologiques profonds ou en cas de sepsis sévère, il doit systématiquement prendre en compte *S. aureus*. Une biantibiothérapie est recommandée dans la plupart des cas, et semble indispensable au traitement des IOA à staphylocoque, à entérocoque, et à bacille Gram négatif non fermentant de type *Pseudomonas aeruginosa* [5].

Le traitement est initialement administré par voie intraveineuse. La durée de l'antibiothérapie parentérale n'est validée par aucune étude. Un relais *per os* peut être envisagé, généralement après deux semaines de traitement intraveineux, mais nécessite de disposer de molécules à bonnes biodisponibilité et diffusion osseuse, et parfaitement actives sur le germe isolé. Une bonne observance doit être prévisible. Dans une étude rétrospective de 2007 portant sur 72 patients atteints d'ostéomyélite à *S. aureus*, le taux d'échec était similaire en cas de relais *per os* précoce (14 jours) ou de traitement intraveineux prolongé (6 semaines). Toutefois, le développement de l'antibiothérapie parentérale à domicile reste une option de plus en plus utilisée dans les cas où un traitement *per os* n'est pas possible [110-113].

La durée totale optimale du traitement des IOA reste très débattue. Les durées habituellement rapportées dans la littérature sont de 6 à 12 semaines [2, 5, 97, 114]. Les recommandations actuelles préconisent un traitement de 6 mois pour les IPA de genou, et de 3 mois dans les autres cas, en se basant principalement sur les résultats d'un unique essai clinique randomisé incluant 33 patients porteurs d'une IPA à S. aureus [9, 115]. Les recommandations françaises préconisent une durée de traitement de 6 à 12 semaines et ce quelle que soit la situation [8]. Pour les ostéomyélites sur matériel orthopédique, la durée du traitement doit être d'au moins 6 semaines [8]. Enfin, une antibiothérapie de 6 à 12 semaines est recommandée pour les spondylodiscites [7]. Dans une étude de McHenry incluant 253 spondylodiscites, l'évolution des patients traités plus de 4 semaines était meilleure que pour un traitement court [41]. Les résultats intermédiaires d'un essai clinique randomisé français après inclusion de 359 patients porteurs d'une spondylodiscite sans matériel montrent qu'un traitement de 6 semaines est significativement non inférieur à un traitement de 12 semaines [116]. Cependant, certains auteurs ont mis en évidence une corrélation entre le taux d'échec et la durée de l'antibiothérapie [43, 117, 118]. Une étude récente incluant 139 spondylodiscites à S. aureus a notamment montré des taux d'échec de 41.7%, 25.0% et 5.6% pour des durées de traitement de 4-6, 6-8 et de plus de 8 semaines, respectivement [43]. D'autres études n'ont pas mis en évidence de différence entre un traitement de plus ou moins de 6 semaines [42].

SPECIFICITE DES INFECTIONS OSTEO-ARTICULAIRES A STAPHYLOCOCCUS AUREUS

1. Epidémiologie

Staphylococcus aureus représente la première étiologie des IOA, impliqué dans environ 50% des cas (Tableau I). Les facteurs de risque de survenue des IOA à S. aureus combinent les facteurs généraux de survenue d'IOA et ceux plus spécifiques d'infection à S. aureus incluant l'hémodialyse, la polyarthrite rhumatoïde, le diabète, et les néoplasies [119]. Il faut mentionner deux spécificités supplémentaires. Tout d'abord, en présence de matériel orthopédique, le risque de greffe septique ostéo-articulaire lors d'une bactériémie à S. aureus est bien plus élevé (30-40%) que pour les autres agents étiologiques (< 1%), possiblement du fait des nombreux facteurs de virulence de S. aureus, et notamment de ses multiples protéines d'adhérence [15-18]. Ceci explique probablement en partie la prédominance du mécanisme hématogène dans la survenue des IOA à S. aureus, et notamment des IPA [120]. Ensuite, le portage nasal permanant de S. aureus, détecté dans environ 20% de la population générale, représente un facteur de risque d'infection staphylococcique. En revanche, les porteurs intermittents (30% de la population) ont un risque infectieux équivalent à celui des sujets non colonisés [121, 122]. S'il n'est pas clairement associé au risque général de survenu d'une IOA, le portage nasal de S. aureus représente un facteur de risque bien identifié d'ISO en chirurgie orthopédique [123].

2. Physiopathologie

a. Facteurs liés à l'hôte

En dehors des facteurs de risque infectieux généraux tels que l'immunosuppression, les éléments liés à l'hôte prédisposant spécifiquement aux IOA à *S. aureus* sont peu connus et reposent principalement sur les données issues des modèles animaux développés par une équipe suédoise [124]. Ces modèles semblent confirmer les études observationnelles chez l'homme ayant montré une prévalence plus élevée des IOA en cas de présence de certains variants des gènes de cytokines, notamment des interleukines 1 et 6, et du TNF-alpha [125].

b. Adhérence bactérienne

Dans les phases précoces des IOA à *S. aureus*, l'adhérence bactérienne joue un rôle central dans la colonisation des tissus et/ou du matériel étranger. *Staphylococcus aureus* possède de nombreuses **adhésines** de surfaces appelées *microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules* (MSCRAMMs) et liant spécifiquement de nombreux composants de la matrice extra-cellulaire incluant le fibrinogène, la fibronectine, le collagène, les laminines, les sialoglycoprotéines osseuses, et le facteur de von Willebrand [126]. Parmi ces adhésines, l'adhésine liant le collagène (*collagen-binding protein*, CNA) semble jouer un rôle primordial dans les IOA [127, 128]. De même, les protéines liant la fibronectine (*fibronectin-binding proteins*, FnBP) paraissent impliquées dans les infections sur matériel orthopédique [129]. Une vaccination dirigée contre certaines de ces protéines d'adhérence pourrait même constituer un moyen de protection contre les IOA [130]. Enfin, l'adhésion bactérienne aux tissus ou au matériel étranger constitue la première étape de formation de biofilm (Figure 7).

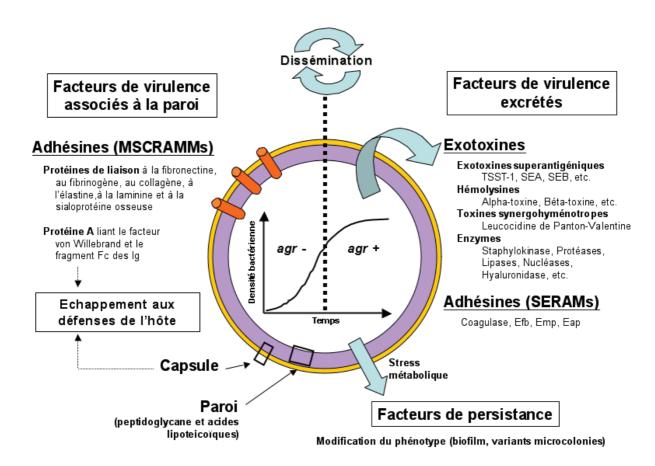


Figure 7. Facteurs de virulence exprimés à la surface ou excrétés par S. aureus en fonction de la densité bactérienne. D'après [126].

c. Sécrétion toxinique

L'infection articulaire par *S. aureus* pourrait entraîner la production d'enzymes protéolytiques par les chondrocytes telles que les collagénases ou les gélatinases, libérant une activité de lyse cartilagineuse, normalement inhibée en l'absence d'infection [126, 131].

Staphylococcus aureus peut par ailleurs sécréter de nombreuses toxines, dont les hémolysines alpha et gamma, et des toxines « super-antigéniques ». Leur rôle dans la physiopathologie des IOA, et notamment dans l'échappement au système immunitaire, a été démontré par plusieurs travaux de recherche fondamentale [132, 133] (Figure 7).

d. Echappement au système immunitaire

La capacité de *S. aureus* à échapper aux défenses de l'hôte participe à la difficulté d'éradication bactérienne au cours des IOA. De nombreux mécanismes bactériens moléculaires et phénotypiques sont impliqués.

La **protéine** A sécrétée par *S. aureus* lie la portion Fc des immunoglobulines G à la surface des polynucléaires neutrophiles, interférant ainsi avec la phagocytose. Il a ainsi été montré que la perte d'expression de cette protéine réduisait la virulence des souches staphylococciques [126, 134, 135]. Les **antigènes capsulaires polysaccharidiques** auraient également une activité d'inhibition de la phagocytose.

Certaines toxines telles que les entérotoxines ou la toxine du choc toxique staphylococcique (TSST-1) possèdent une activité dite « **super-antigénique** », induisant une puissante activation lymphocytaire T en se fixant directement aux récepteurs du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH de type II) et aux récepteurs T, entraînant une libération importante de cytokines pro-inflammatoires (II2, IFN-gamma, et TNF-alpha). Il en résulte une réaction inflammatoire systémique inappropriée, responsable d'une inhibition de la réponse immunitaire adaptative (Figure 8) [126, 136, 137].

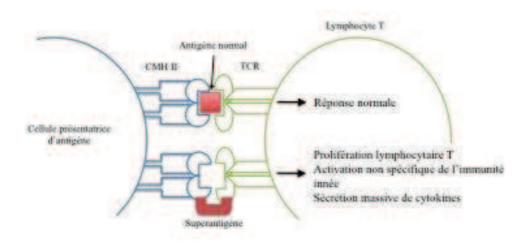


Figure 8. Schématisation du mécanisme d'action des toxines super-antigéniques.

Enfin, la **leucocidine de Panton-Valentine** (LPV), bien connue pour son implication dans des formes sévères de pneumonies nécrosantes et des infections cutanées récidivantes, semble également constituer un facteur de gravité des IOA [138]. La LPV agit en formant des pores à la surface leucocytaire entraînant la libération d'enzymes et de médiateurs inflammatoires responsables d'une nécrose tissulaire locale [139]. Les souches sécrétrices de LPV ont ainsi été associées à des formes particulièrement sévères d'IOA [140, 141].

En dehors de ces phénomènes moléculaires, trois mécanismes phénotypiques ont été impliqués dans l'échappement au système immunitaire et la physiopathologie des IOA à *S. aureus* : la formation de biofilm, l'internalisation par les cellules non phagocytaires, et le phénotype SCV.

e. Formation de biofilm

Le biofilm est une organisation hétérogène de microorganismes entourés d'une matrice extracellulaire qu'ils ont eux-mêmes produite, adhérant à un support vivant ou inerte. Il permet d'implanter, de promouvoir, de structurer et de réguler la survie bactérienne dans un environnement hostile [142]. Cette communauté bactérienne possède un système de signalisation cellulaire spécifique appelé *quorum sensing*, permettant de concentrer les nutriments dans son environnement, de favoriser leur résistance au système immunitaire et à l'action des antibiotiques, et de diffuser au sein du tissu infecté et à distance (Figure 9). La faible efficacité des antibiotiques au sein du biofilm ferait intervenir plusieurs mécanismes : i) le biofilm constitue une barrière physique empêchant la diffusion des antibiotiques vers les bactéries ; ii) certaines enzymes matricielles sont capables de les inactiver ; et iii) le biofilm

est le siège d'une division et d'un métabolisme bactériens ralentis, pouvant aboutir à une différenciation de certaines bactéries vers le phénotype de SCV [143]. La capacité à former un biofilm est donc considérée comme un facteur de virulence majeur de nombreux microorganismes, et notamment les staphylocoques, et serait en partie responsable de la chronicisation des IOA, en particulier des infections sur matériel orthopédique [144-147].

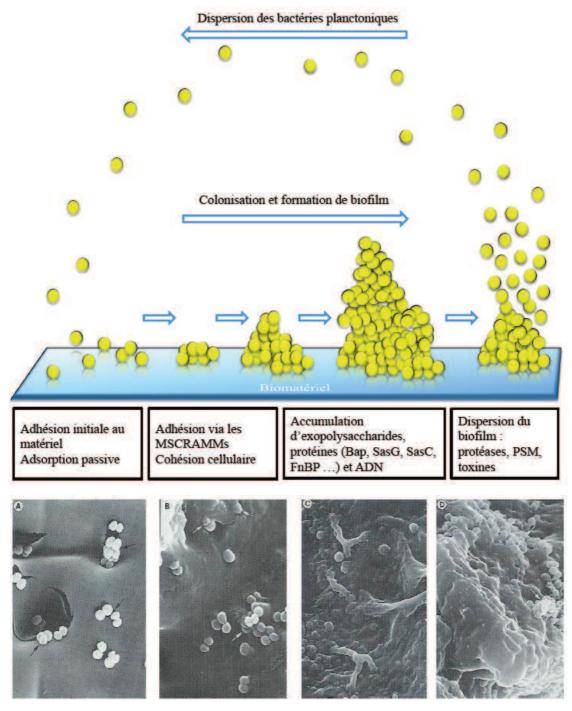


Figure 9. Schéma et photographies en microscopie électronique de la formation de biofilm sur matériel. D'après [148, 149].

f. Internalisation au sein des cellules osseuses

Il a été démontré *in vivo* et *in vitro* que *S. aureus* pouvait être internalisé puis persister dans les ostéoblastes, cellules non phagocytaires spécialisées dans l'apposition osseuse (Figure 10) [104, 150, 151]. Les staphylocoques ainsi internalisés pourraient constituer un sanctuaire bactérien à l'origine des récidives et de la chronicité des IOA [152, 153]. De plus, l'internalisation par les cellules non phagocytaires pourrait être un des mécanismes responsable de l'émergence des SCV [154].

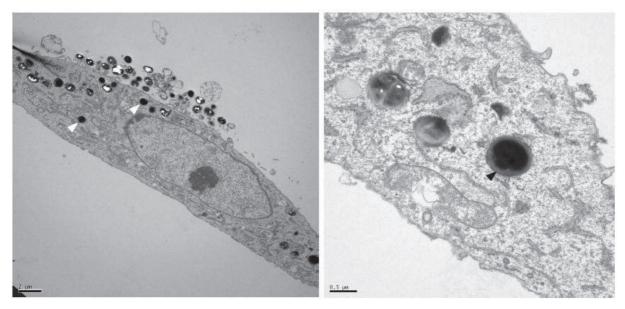


Figure 10. Photographie en microscopie électronique de S. aureus intra-cellulaires après infection ex vivo de lignées ostéoblastiques MG63. Photographie C. Dupieux.

g. Small colony variants

Les SCV constituent une évolution phénotypique résultant de l'adaptation des populations bactériennes à de mauvaises conditions de survie, retrouvées notamment dans les IOA chroniques (baisse des ressources du fait de la faible vascularisation du tissu osseux infecté, stress induit par la réponse immunitaire et le traitement) [155]. Leur émergence pourrait faire suite : i) à l'internalisation de *S. aureus* par des cellules non phagocytaires, et notamment par les ostéoblastes [154] ; ii) à la vie bactérienne au sein du biofilm ; et/ou iii) à leur sélection par l'utilisation de gentamicine, notamment au sein des ciments aux antibiotiques utilisés après ablation d'une prothèse articulaire [104, 105]. Le phénotype SCV a été associé à la chronicité et aux récidives des IOA à *S. aureus* [156].

La vitesse de croissante lente des SCV et leur faible activité métabolique réduisent leur sensibilité à certains antibiotiques. Ces phénotypes bactériens sont également caractérisés par une capacité d'adhésion augmentée et une production de biofilm accélérée.

Du fait de leur croissance lente, les SCV sont moins bien détectés en culture, et ont donc une prévalence probablement sous-estimée en pratique clinique. La sonication du matériel orthopédique facilite leur mise en évidence (Figure 11) [80].

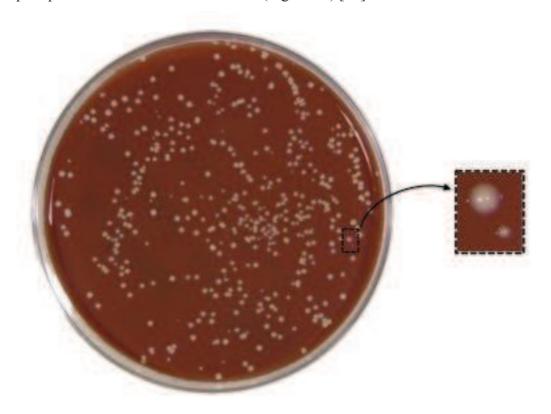


Figure 11. Small colony variants (SCV)

Mise en culture sur gélose au sang du produit de sonication de la PTG d'une patiente de 80 ans présentant une infection chronique sur matériel. Les SCV n'avaient pas été détectés en culture standard avant sonication. Photographie C. Piffaut.

3. Diagnostic

La présentation clinique, biologique et radiologique des IOA à *S. aureus* ne diffère pas des autres étiologies.

En l'absence d'antibiothérapie préalable, le diagnostic microbiologique des IOA à *S. aureus* ne pose généralement pas de problème. Il faut toutefois noter que la fréquente implication du biofilm et des SCV peut rendre difficile l'isolement bactérien, ces variants phénotypiques

présentant une croissance lente en culture. Dans le cas des infections sur matériel, la sonication prendrait ici tout son intérêt [80].

La positivité d'un prélèvement de fistule à *S. aureus* pourrait constituer la seule situation où cet examen serait rentable. En revanche, sa valeur prédictive négative est mauvaise [90]. Le prélèvement de fistule n'est donc actuellement pas recommandé dans le diagnostic des IOA. De nombreuses méthodes moléculaires sont maintenant évaluées dans le diagnostic des IOA à *S. aureus*. Des PCR « maison » spécifiques ont été mises au point pour la détection de *S. aureus* dans les prélèvements ostéo-articulaires [157]. Des kits commerciaux tels que le GeneXpert MRSA/SA SSTI sont actuellement disponibles, pouvant détecter simultanément la présence de *S. aureus* et la résistance à la méticilline directement sur les prélèvements, et ce en moins d'une heure [158].

4. Antibiothérapie des infections ostéo-articulaires à Staphylococcus aureus

La **pénicilline** G ne fait actuellement plus partie des armes thérapeutiques contre S. aureus. En effet, son utilisation au début des années 1940 a conduit à l'apparition, une dizaine d'années plus tard, de souches résistantes à la pénicilline en lien avec la production d'une pénicillinase plasmidique. Cette enzyme a rapidement diffusé dans la population des staphylocoques et est actuellement portée par plus de 90% des souches. Pour faire face à la diffusion de ces souches de S. aureus sécrétrices de pénicillinase, la méticilline a été introduite en Europe en 1959-1960, l'oxacilline et la cloxacilline constituant encore actuellement l'antibiothérapie de référence des infections à SASM. A noter que les autorités de santé françaises ont récemment émis une réserve quant à l'utilisation des pénicillines M par voie orale : seule la cloxacilline garde l'autorisation de mise sur le marché, et uniquement dans le cadre des infections peu sévères de la peau et des tissus mous. Dans le cas des IOA, ces molécules doivent donc uniquement être utilisées par voie intraveineuse. La diffusion intra-osseuse des pénicillines est médiocre, les concentrations intra-tissulaires représentant moins de 20% des concentrations plasmatiques, rendant nécessaire l'utilisation de posologies élevées [159]. La ceftriaxone a été introduite dans les options thérapeutiques des IPA à SASM dans les récentes recommandations de la société nord-américaine de maladies infectieuses, cette décision étant basée sur quelques études observationnelles rétrospectives montrant de bons résultats [110, 112, 160-162]. Sa longue demi-vie autorise une seule injection par jour et facilité donc son utilisation en ambulatoire.

Les premières souches de SARM sont apparues un an après l'introduction des pénicillines M.

La résistance à la méticilline passe par l'acquisition du gène *mecA*, porté par la cassette chromosomique SCC*mec* et codant une protéine de liaison aux pénicillines (PLP) modifiée, la PLP2A, présentant une très faible affinité pour les béta-lactamines. Elle confère ainsi une résistance à l'ensemble des béta-lactamines, à l'exception des nouvelles céphalosporines antistaphylococciques comme la ceftaroline [163, 164]. Les souches de SARM représentent actuellement 20.1% des isolats de *S. aureus* en France [165]. Les facteurs de risque d'acquisition de SARM comprennent une hospitalisation récente, la vie en collectivité (établissements de soin de long séjour, milieu carcéral ou militaire, partage de matériel de sport ou de toilette), une antibiothérapie récente, l'infection par le VIH, l'utilisation de drogues intraveineuses, l'hémodialyse, et le diabète [166]. Enfin, bien que la résistance à la méticilline soit historiquement associée aux infections nosocomiales, des clones de SARM émergent actuellement en milieu communautaire [167]. Les facteurs de risque pour expliquer leur acquisition ne sont pas encore connus.

Les glycopeptides, représentés par la vancomycine et la téicoplanine, constituent l'antibiothérapie parentérale de choix dans le traitement des SARM mais font preuve d'une bactéricidie lente et leur diffusion intra-osseuse est similaire à celle des pénicillines avec, semble-t-il, une meilleure diffusion de la téicoplanine [159]. Leur utilisation en cas de SASM doit donc être évitée. En effet, elle a été identifiée comme facteur de risque d'échec du traitement et de persistance des bactériémies à SASM [168, 169]. L'impact de l'utilisation des glycopeptides dans d'autres infections à SASM a peu été étudié. Dans une étude incluant 246 patients porteurs d'une IOA à S. aureus (dont 237 SASM et 9 SARM), le taux d'échec était significativement plus élevé chez les patients traités par vancomycine (53%) que ceux recevant une pénicilline M (28.6%, p=0.03), l'utilisation d'un glycopeptide étant retenue par les auteurs comme un facteur de risque d'échec du traitement des IOA à SASM (OR 2.8; IC95% 0.99-7.2; p=0.058) [170]. Les alternatives aux glycopeptides sont représentées par le linézolide, la daptomycine, la tigécycline et les nouvelles céphalosporines antistaphylococciques, dont la maîtrise de l'utilisation dans le traitement des IOA est encore limitée [163, 164]. L'expérience du linézolide dans le traitement des IOA repose sur quelques séries de cas reportant un taux moyen de succès thérapeutique supérieur à 80% en monothérapie ou en association, notamment avec la rifampicine. Sa biodisponibilité de 100% permet une utilisation per os, mais l'incidence élevée d'effets secondaires hématologiques et neurologiques impose théoriquement une durée de traitement inférieure à 4 semaines. Une étude a toutefois suggéré un taux d'hématotoxicité similaire entre linézolide et vancomycine [171]. Un taux de succès similaire a été retrouvé dans quelques séries de cas utilisant la **daptomycine** dans les IOA [172, 173]. La place des nouvelles céphalosporines à activité antistaphylococciques comme la **ceftaroline** n'est actuellement pas évaluée [163, 164].

Les associations à base de rifampicine sont connues pour leur excellente activité sur les bactéries à croissante lente et/ou productrices de biofilm [115, 143]. L'importante implication du biofilm dans les IOA à staphylocoque, notamment en présence de matériel orthopédique, a donc amené certains experts à recommander l'utilisation préférentielle de rifampicine, notamment en cas de rétention du matériel [2, 5, 9, 97, 115, 143]. L'association aux fluoroquinolones semble particulièrement intéressante du fait de la bonne biodisponibilité de ces deux molécules, de leur bonne diffusion osseuse, et de leur capacité d'action sur les staphylocoques internalisés dans les ostéoblastes ou implantés dans un biofilm [115, 159, 174-178]. En cas d'impossibilité d'utiliser les fluoroquinolones, l'association de la rifampicine avec d'autres anti-staphylococciques per os ont montré de bons résultats, notamment avec l'acide fusidique, le cotrimoxazole, ou le linézolide [178-182]. A noter que l'intérêt de la clindamycine dans le traitement des IOA à S. aureus pourrait être limité par son interaction avec la rifampicine. Les bons résultats de cette association mentionnés dans la littérature sont contrebalancés par la constatation de concentrations plasmatiques de clindamycine basses, imposant la réalisation de dosages plasmatiques réguliers [8, 183]. Une seule étude a évalué la **pristinamycine** dans le traitement des IOA, ne permettant pas de la retenir dans les recommandations thérapeutiques actuelles [184]. Enfin, la fosfomycine est caractérisée par une bonne pénétration osseuse [159]. Son utilisation dans les IOA à staphylocoque semble intéressante, notamment pour les formes pédiatriques d'ostéomyélites, et en association avec une céphalosporine de troisième génération [185].

En pratique, les recommandations françaises et internationales préconisent une double antibiothérapie initialement intraveineuse. Comme dans le cas général, la durée du traitement intraveineux peut être limitée à 2 semaines, mais doit être prolongée 4 à 6 semaines en cas d'IPA à *S. aureus* si on ne peut pas utiliser de rifampicine et/ou si le matériel n'a pas été retiré en totalité. Les molécules et posologies recommandées par les différentes sociétés savantes sont présentées dans les tableaux II et III [7-9]. Certaines combinaisons d'antibiotiques *per os* pourraient être utilisées d'emblée dans certaines situations. Ainsi, une étude incluant 50 patients porteurs d'une ostéomyélite chronique à SASM traitée par débridement chirurgical suivi d'une antibiothérapie a montré que l'association rifampicine-cotrimoxazole *per os* était aussi efficace qu'une pénicilline M intraveineuse [181]. L'association rifampicine-linézolide aurait une efficacité comparable [179].

	Molécules	Posologies	Voie	Durée
Spondylodiscites SPILF 2007	Oxacilline ou Cloxacilline +/- Gentamicine	150 mg/kg/j 3-4 mg/kg/j	IV IV	Durée de traitement IV : absence de recommandation
	OU Fluoroquinolone Ofloxacine ou Ciprofloxacine + Autre anti-staphylococcique Rifampicine	3 x 200 mg/j 2-3 x 400 mg/j 15-20 mg/kg/j	IV, PO IV, PO IV, PO	
	ou Acide fusidique ou Clindamycine	3 x 500 mg/j 1 800 - 2 400 mg/j	IV, PO IV, PO	
Infections sur matériel orthopédique SPILF 2009	Oxacilline ou Cloxacilline ou Céfazoline ou Clindamycine ou Vancomycine ou Téicoplanine) + Gentamicine ou Rifampicine	100-200 mg/kg/j 60-80 mg/kg/j 3-4 x 600 mg/j 40-60 mg/kg/j 12 mg/kg/12h 3-5j puis 12 mg/kg/j 3-4 mg/kg/j 20 mg/kg/j	IV IV, PO IVSE IV, IM, SC IV IV, PO	Durée de traitement IV : 2 semaines
Infections sur de prothèse articulaire IDSA 2012	(Oxacilline ou Cloxacilline ou cefazoline) + Rifampicine	1.5-2 g / 4-6h 1-2 g / 8h 2 x 300-450 mg/j	IV IV PO	
	Alternatives: Vancomycine ou Daptomycine ou Linézolide ou Ceftriaxone	15 mg/kg/12h 6 mg/kg/24h 600 mg/12h 1-2 g / j	IV IV IV, PO IV	

	Molécules	Posologies	Voie	Durée
Spondylodiscites SPILF 2007	Fluoroquinolone Ofloxacine ou Ciprofloxacine + Autre anti-staphylococcique Rifampicine ou Acide fusidique ou Clindamycine	3 x 200 mg/j 2-3 x 400 mg/j 15-20 mg/kg/j 3 x 500 mg/j 3-4 x 600 mg/j	PO PO PO PO PO	Durée totale de traitement : 6 à 12 semaines
Infections sur matériel orthopédique SPILF 2009	Rifampicine + Ofloxacine ou Péfloxacine ou Ciprofloxacine ou Lévofloxacine ou Acide fusidique ou Clindamycine ou Cotrimoxazole OU Acide fusidique Ofloxacine ou Péfloxacine ou Ciprofloxacine ou Lévofloxacine ou Lévofloxacine ou Clindamycine	20 mg/kg/j 2-3 x 200 mg/j 2 x 400 mg/j 2-3 x 750 mg/j 1 x 500-750 mg/j 3 x 500 mg/j 3-4 x 600 mg/j 3 200 / 640 mg/j 3 x 500 mg/j 2-3 x 200 mg/j 2 x 400 mg/j 2 x 400 mg/j 1 x 500-750 mg/j 1 x 500-750 mg/j 3-4 x 600 mg/j	PO PO PO PO PO PO PO PO PO PO PO PO	Durée totale de traitement : au moins 6 semaines
Infections de prothèse articulaire IDSA 2012	Rifampicine + Ciprofloxacine ou Lévofloxacine Alternatives : cotrimoxazole, minocycline, doxycycline, céphalexine, dicloxacilline	2 x 300-450 mg/j	PO PO PO	Si changement en 2 temps, durée totale de 4-6 semaines Sinon : durée totale de 3 (PTH) à 6 (autres prothèses) mois

TOLERANCE DE L'ANTIBIOTHERAPIE ANTI-STAPHYLOCOCCIQUE

1. Effets secondaires en cours d'antibiothérapie

Les antibiotiques représentent une des premières classes médicamenteuses pourvoyeuses d'effets secondaires. L'utilisation de bithérapies prolongées et à fortes doses dans le traitement des IOA ne peut que majorer cette incidence, même si peu d'études sont disponibles dans la littérature sur ce sujet. Il est clairement établi que les associations d'antibiotiques sont responsables d'une augmentation du risque de toxicité [186]. Il convient d'être particulièrement vigilant en cas de comorbidité associée, et notamment d'insuffisance rénale ou hépatique, et d'obésité [187, 188].

Quatre des études incluses dans la méta-analyse de la Cochrane sur l'antibiothérapie des ostéomyélites (regroupant 176 patients) mentionnaient les effets secondaires des traitements, survenant dans 5% des cas. La différence observée en terme d'incidence d'effets secondaires graves chez les patients recevant une antibiothérapie *per os* (4.8%) ou intraveineuse (15.5%) n'était pas significative [109]. Des taux d'incidence plus élevés ont cependant été observés dans d'autres études. Dans une série de 129 patients traités pendant 205 +/- 200 jours dont 133 +/- 100 jours par voie intraveineuse pour une IOA, 16% présentaient un effet secondaire [189]. Dans une étude rétrospective incluant 99 spondylodiscites traitées pour une durée moyenne de 33 semaines, 49% des patients ont présenté au moins un effet secondaire nécessitant l'arrêt ou la modification du traitement [118]. Enfin, l'antibiothérapie prolongée de 130 IPA à *S. aureus* (SASM et SARM) engendrerait 34.6% d'effets secondaires [190].

Les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés sont les éruptions cutanées, les troubles digestifs, les désordres hématologiques, et la néphrotoxicité [113, 118, 189].

Dans le cadre de l'antibiothérapie parentérale ambulatoire, les facteurs de risque de survenue d'effets secondaires étaient une durée de traitement prolongée, et l'utilisation de béta-lactamines ou de glycopeptides [189, 191]. Dans la série de spondylodiscites suivies dans notre centre décrite par J. Karsenty, les facteurs de risque de survenue d'effets indésirables étaient le sexe féminin, l'existence d'une maladie de système, la présence d'un abcès paravertébral, et l'utilisation de céphalosporines de troisième génération injectables ou de clindamycine [118].

Enfin, une équipe américaine a évalué l'impact d'une prescription d'antibiotiques standardisée selon un protocole informatisé construit à partir des recommandations internationales et de l'avis des référents locaux en antibiothérapie. Au-delà de son efficacité

sur la réduction de la quantité d'antibiotiques prescrits et du coût des anti-infectieux, cette démarche a permis une réduction de 30% de la survenue d'effets secondaires liés à l'antibiothérapie [192]. Les autres études évaluant l'impact écologique et économique d'une intervention spécialisée plus conventionnelle (équipe mobile d'infectiologie par exemple) n'incluent pas dans leur analyse la survenue des effets secondaires. Elles concluent toutefois à une diminution significative de la durée et du coût de l'antibiothérapie [193, 194].

a. Manifestations cutanées

Vingt-huit pour cent des réactions cutanées médicamenteuses graves sont liées à une antibiothérapie [195], et près de 2% des antibiothérapies sont interrompues précocement du fait de la survenue d'un rash cutané [113]. Les molécules les plus incriminées sont les pénicillines, les céphalosporines et les sulfamides antimicrobiens [196].

Les effets secondaires dermatologiques sont de gravité variable, allant de l'éruption isolée (rash morbilliforme ou maculo-papuleux) à des atteintes mettant en jeu le pronostic vital (syndromes de Stevens-Johnson ou de Lyell, nécrose épidermique toxique, pustulose exanthématique aiguë généralisée et DRESS syndrome). Il s'agit le plus souvent de réactions d'hypersensibilité retardée de type IV médiées par les lymphocytes T, survenant entre le 4^{ème} et le 21^{ème} jour suivant l'introduction du traitement. Un dysfonctionnement immunitaire et certains facteurs génétiques augmentent le risque de réaction cutanée médicamenteuse : l'infection par le VIH, la transplantation médullaire, le lupus érythémateux disséminé, et certains allèles du système HLA [196].

b. Troubles digestifs

Les manifestations gastro-intestinales à type de nausées, vomissements, diarrhées ou douleurs abdominales sont fréquentes et habituellement bénignes. Une diarrhée est ainsi observée chez 3 à 10% des patients recevant une antibiothérapie, et conduit à son interruption chez 0.9% des malades [113, 191].

Les colites à *Clostridium difficile* sont favorisées par toute prise d'antibiotiques, mais les molécules les plus incriminées sont, par ordre de fréquence, la clindamycine, les céphalosporines de troisième génération, et les pénicillines (et notamment celles à large spectre). Les autres facteurs de risque sont représentés par l'hospitalisation et un âge supérieur à 65 ans [197].

c. Neutropénie

Cinq à 35% des antibiothérapies se compliquent d'une neutropénie liée à une toxicité directe sur les polynucléaires neutrophiles ou impliquant un mécanisme immuno-allergique [191].

d. Néphrotoxicité

La toxicité rénale des antibiotiques représente 7 à 34% des étiologies des insuffisances rénales organiques en service de néphrologie, se traduisant par une insuffisance rénale aiguë à diurèse conservée dans 80% des cas. Elle est réversible à l'arrêt du traitement chez 75% des patients. Les molécules les plus incriminées sont les aminosides (70% des cas) et les glycopeptides, le plus souvent par nécrose tubulaire aiguë. La plupart des autres antibiotiques peuvent être responsables d'insuffisance rénale par néphrite interstitielle immuno-allergique. D'exceptionnels cas de glomérulopathies prolifératives endo- et extra-capillaires ont été observés.

Dans 90% des cas, il existe un facteur de risque associé de néphrotoxicité : âge avancé, insuffisance rénale chronique pré-existante, surdosage en antibiotique, insuffisance cardiaque, hypovolémie, association à d'autres néphrotoxiques, ou diabète [198, 199].

2. Analyse de toxicité par classe d'anti-staphylococcique

a. Pénicillines M

Les principaux effets secondaires des béta-lactamines sont les **réactions d'hypersensibilité** immédiate médiées par les immunoglobulines E (0.004-0.4%) ou tardive (4-8%) [200-202]. Des **troubles digestifs** (nausées, vomissements, diarrhées) ont été décrits chez 2 à 5% des patients recevant des béta-lactamines mais semblent moins fréquents avec les pénicillines M. Les **désordres hématologiques** sont également fréquents, incluant neutropénies (1-4%), thrombopénies (3%), et anémies hémolytiques (rares). Les pénicillines anti-staphylococciques semblent particulièrement associées au risque de neutropénie, notamment en cas d'utilisation de fortes posologies, atteignant alors jusqu'à 15% des patients. Les neutropénies surviennent généralement après 10 jours de traitement, le taux de neutrophiles remontant généralement quelques jours après l'arrêt du traitement. Elles sont compliquées d'une infection dans 2 à 4% des cas [203].

Des **hépatites cytolytiques** surviennent chez 1 à 4% des patients.

Une **insuffisance rénale aiguë** par néphrite interstitielle immuno-allergique liée aux bétalactamines est rare (< 1%), mais semble plus fréquente avec les pénicillines antistaphylococciques, notamment lors d'utilisation de doses élevées [202].

Enfin, la **neurotoxicité**, notamment les crises convulsives, est rare avec les pénicillines antistaphylococciques. Elle semble plus fréquente chez les personnes âgées, en cas d'antécédent de comitialité, et lors d'utilisation de posologies élevées et d'insuffisance rénale du fait du risque d'accumulation de l'antibiotique [204].

b. Glycopeptides

Les principales études rapportant une forte incidence de toxicité liée à la vancomycine sont anciennes, et peuvent être biaisées par l'utilisation des premières formulations du médicament contenant de nombreuses impuretés. Les études plus récentes rapportent toutefois une incidence de survenue d'effets secondaires proche de 25% [205-207].

L'incidence de la **néphrotoxicité** de la vancomycine est évaluée à environ 5% (0-12%) dans les études les plus récentes [205, 208, 209]. Les facteurs de risque identifiés sont une forte exposition (posologies supérieures à 30 mg/kg/j, concentrations sériques supérieures à 15 mg/L, durée de traitement supérieure à 14 jours), l'administration discontinue (risque relatif de 0.63 si administration continue), l'utilisation concomitante d'autres néphrotoxiques et notamment d'aminosides (incidence augmentée à 15-35%), l'obésité, et son utilisation en unité de soins continus ou de réanimation [205, 209, 210]. Il s'agit le plus souvent d'une néphrite tubulo-interstitielle liée au stress oxydatif induit par l'accumulation intra-cellulaire de la molécule, survenant dans les 4 à 8 jours suivant le début de la vancomycine, et réversible dans 70% des cas à l'arrêt du traitement.

La vancomycine est également pourvoyeuse d'**ototoxicité** habituellement réversible, avec une incidence pouvant atteindre 12% en cas d'utilisation de fortes posologies, et notamment chez les sujets âgés [211]. Des vertiges et acouphènes ont également été décrits, et pourraient être précurseurs d'une baisse des capacités auditives. Il faut noter que l'implication des glycopeptides dans la survenue de toxicité auditive est débattue pour plusieurs raisons : i) aucun modèle animal n'a pu confirmer la toxicité auditive de la vancomycine ; ii) les cas rapportés sont presque tous en lien avec des taux plasmatiques très élevés, même si la relation entre taux plasmatique et ototoxicité reste incertaine ; iii) la plupart des études sur le sujet sont

biaisées par l'utilisation concomitante d'aminosides ; et iv) l'incidence de la toxicité auditive a diminué dans les suites de l'utilisation de préparation purifiées de vancomycine [211, 212].

Une **réaction cutanée** liée à la perfusion de vancomycine (« red-man » ou « red-neck syndrome ») représente l'effet secondaire le plus fréquent (3-13% des patients). Il s'agit le plus souvent d'une libération non spécifique d'histamine, liée à l'activation directe des mastocytes par la vancomycine (et non à un mécanisme immuno-allergique), favorisée par l'utilisation d'autres agents histamino-libérateurs (opiacés, produits de contraste iodés, ciprofloxacine, rifampicine ou amphotéricine B). Le « red-man syndrome » se manifeste par un rash érythémateux et/ou un prurit siégeant sur le visage, le cou et le tronc, parfois associé à un angio-œdème ou à une hypotension artérielle. Il est associé à des perfusions rapides (< 30 min) de fortes doses (> 500 mg) de vancomycine [213]. De réelles réactions allergiques médiées par les immunoglobulines E ont été décrites mais sont plus rares, allant du simple rash cutané localisé à des réactions plus sévères (Stevens-Johnson, DRESS, choc anaphylactique). Les autres formes d'hypersensibilité sont exceptionnelles (dermatose bulleuse linéaire à IgA, nécrolyse épidermique, vascularite leucocytoclasique ...).

La vancomycine est par ailleurs **veinotoxique**, induisant des veinites dans 3 à 30% des utilisations. Cette incidence semble pouvoir être réduite par l'utilisation de préparations plus diluées et injectées lentement. Des thromboses veineuses superficielles sont observées dans 3 à 14% des cas, justifiant l'utilisation d'une voie d'abord veineuse centrale en cas de traitement prolongé. Les thromboses sur cathéter veineux central sont plus rares (3%).

Une **neutropénie** réversible à l'arrêt du traitement est observée dans 2 à 12% des prescriptions de vancomycine, et est associée aux durées d'antibiothérapie prolongées, survenant généralement au-delà de 7 jours de traitement. Elle est habituellement résolutive en 2 à 5 jours après arrêt du traitement. Il ne semble pas exister de corrélation entre la survenue de neutropénie et le taux sérique de vancomycine [214]. Il peut exister une réactivité croisée avec la téicoplanine mais elle n'est pas systématique. Une thrombopénie peut également survenir dans 5 à 12% des utilisations. Ces troubles hématologiques sont le plus souvent d'origine immuno-allergique.

Enfin, des **troubles digestifs** sont possibles (nausées, vomissements, diarrhées). Une cytolyse hépatique modérée et transitoire est rapportée dans 1 à 9% des cas, le plus souvent en association avec une réaction générale de type DRESS [215].

La nature des effets secondaires de la téicoplanine est identique, mais leur incidence semble significativement plus faible qu'avec la vancomycine [207, 216]. Elle a été évaluée à 10%

dans une étude incluant 112 épisodes d'IOA à SARM traitées par téicoplanine [217]. Si la principale toxicité est cutanée, avec survenue d'un rash érythémateux ou maculo-papuleux chez 6 à 7% des patients, la téicoplanine n'induit pas de « red-man syndrome ». La toxicité rénale semble significativement moins fréquente qu'avec la vancomycine [207, 216]. Elle est favorisée par des posologies élevées (> 10-12 mg/kg/j). Les réactions croisées avec la vancomycine ne sont pas systématiques.

c. Aminosides

Le principal effet secondaire des aminosides est représenté par une **néphrotoxicité** le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement, survenant chez 5 à 25% des patients dans la plupart des études [200, 201, 218]. Son mécanisme est complexe, faisant notamment intervenir une atteinte directe des cellules tubulaires. Les facteurs de risque de toxicité rénale sont une forte exposition (traitement antérieur récent par aminoside, utilisation de fortes posologies, administration en plusieurs injections par jour, et durée supérieure 3 jours), le type de molécule utilisée (toxicité de la gentamicine supérieure à celle de la tobramycine), un âge avancé, une insuffisance rénale pré-existante, une hépatopathie associée, et l'utilisation concomitante d'autres néphrotoxiques dont les glycopeptides et les béta-lactamines [218-220]. De nombreuses prédispositions génétiques ont par ailleurs été décrites. Un suivi régulier des taux résiduels plasmatiques permet de réduire l'incidence de cette toxicité.

Il peut également survenir une **ototoxicité**, pouvant être liée à deux mécanismes distincts. Une atteinte vestibulaire survient dans 0 à 20% des cas, avec une amélioration fonctionnelle à l'arrêt du traitement par compensation proprioceptive et/ou régénération des cellules ciliées vestibulaires. A l'inverse, l'atteinte cochléaire, survenant dans 3 à 14% des cas, est décrite comme irréversible. Une incidence allant jusqu'à 70% a été observée en cas de réalisation systématique d'un audiogramme, suggérant une fréquence importante des formes paucisymptomatiques. Les facteurs de risque d'ototoxicité sont une durée de traitement prolongée, une dose cumulée importante, le type d'aminoside reçu (néomycine > gentamicine > amikacine > nétilmicine), l'administration concomitante de diurétiques de l'anse ou de vancomycine, et l'existence d'une insuffisance rénale.

Enfin, d'exceptionnels **blocs neuro-musculaires** ont été décrits, survenant préférentiellement chez des patients ayant une anomalie pré-existante de la jonction neuro-musculaire pathologique ou iatrogène. Cet effet secondaire est rapidement réversible après administration de gluconate de calcium [200, 201].

d. Rifampicine

La plupart des données disponibles sur les effets secondaires induits par la rifampicine proviennent d'études de son utilisation dans la tuberculose. S'ils sont fréquents, ces effets indésirables n'imposent son interruption que dans 1.9% des cas, et le plus souvent de manière injustifiée [200, 201, 221].

Les **troubles gastro-intestinaux** représentent l'effet secondaire conduisant le plus souvent à un arrêt de traitement ou à une adaptation posologique [221]. Dans une étude prospective incluant 30 patients traités par rifampicine pour une IOA, ils survenaient dans près de 30% des cas, sans relation avec la dose plasmatique [222].

La rifampicine peut induire une **hépatite cytolytique** d'intensité restant le plus souvent modérée, avec une fréquence estimée à 1.1% en l'absence d'administration concomitante d'autres hépatotoxiques (et notamment d'isoniazide). Cette cytolyse hépatique est le plus souvent spontanément régressive, même si le traitement est poursuivi. Des cas de cytolyse sévère ont été décrits en association avec l'isoniazide (1.2 à 13% des cas). Les facteurs de risque de cytolyse hépatique sont l'existence d'une hépatopathie chronique sous-jacente, une consommation éthylique excessive, et la prise d'autres médicaments hépatotoxiques. A noter que l'association de la rifampicine avec une béta-lactamine ou la vancomycine a montré une augmentation du risque de toxicité hépatique [223]. Il ne semble pas exister de relation entre l'hépatotoxicité et la dose utilisée [222].

La rifampicine présente également une **toxicité hématologique**. Une thrombopénie ou une neutropénie modérées sont possibles, réversibles à l'arrêt du traitement, ne nécessitant pas d'adaptation posologique. En revanche, une anémie hémolytique ou une thrombopénie profonde d'origine immunologique peuvent survenir dans les heures suivant la prise, le plus souvent en cas d'administrations intermittentes ou de réintroduction, imposant alors l'arrêt du traitement et contre-indiquant sa réintroduction.

La survenue de rash maculo-papuleux ou de **réactions d'hypersensibilité** (urticaire, érythème diffus) est fréquente. Ils conduisent le plus souvent à un arrêt prématuré du traitement, alors qu'ils sont le plus souvent spontanément résolutifs en poursuivant les administrations de rifampicine. De rares cas de syndrome de Lyell et de choc anaphylactique ont été rapportés. Il est parfois noté une réaction pseudo-grippale secondaire à la prise. Il existe de rares cas de lupus induit par la rifampicine.

Des cas de **toxicité rénale** par nécrose tubulaire ou néphrite interstitielle aiguës ont été observés, avec récupération de la fonction rénale en quelques semaines à l'arrêt du traitement.

Enfin, la rifampicine est fréquemment impliquée dans des **interactions médicamenteuses** de par son effet inducteur enzymatique [223].

e. Fluoroquinolones

La principale toxicité des fluoroquinolones est **digestive**, atteignant 2 à 20% des patients (anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales et, moins fréquemment, diarrhées ou colite à *Clostridium difficile*) [200, 201, 224].

Une **cytolyse hépatique** survient chez 1 à 3% des patients, ne nécessitant pas d'arrêt du traitement. D'exceptionnels cas d'hépatite fulminante ont été décrits sous moxifloxacine. Les quinolones ont par ailleurs été impliquées dans de rares cas d'hypo et d'hyperglycémie (< 2%), favorisées par un âge avancé et des troubles pré-existants de la régulation de l'équilibre glycémique, notamment le diabète.

Des **désordres neuro-psychiatriques** (céphalées, insomnie, anxiété, troubles de l'humeur et, plus rarement, hallucinations, délire, convulsions) surviennent dans 1 à 11% des cas.

Une **réaction allergique** modérée, notamment cutanée, survient chez 0.4 à 2.8% des patients. Les fièvres médicamenteuses, angio-œdèmes, urticaires, vascularites, maladies sériques et réactions anaphylactiques sont exceptionnelles. La photosensibilisation est rare.

Une **toxicité rénale** a été décrite, principalement par néphropathie interstitielle.

Les **complications musculo-tendineuses** surviennent lors de 15% des utilisations environ, touchant le plus souvent le tendon d'Achille. Elles débutent en moyenne après 2 semaines d'utilisation, mais parfois au décours du traitement, et jusqu'à 2 mois après l'interruption. Leurs facteurs de risque sont un âge supérieur 60 ans et l'administration concomitante de corticoïdes. Certaines molécules (lévofloxacine et péfloxacine) sont plus fréquemment impliquées.

Des **troubles du rythme**, principalement à type de torsades de pointe, ont été rapportés du fait d'un allongement de l'espace QT à l'électrocardiogramme traduisant le blocage des canaux potassiques par les fluoroquinolones, responsable d'un retard à la repolarisation cardiaque. Le risque est majoré en cas de co-administration d'autres médicaments allongeant le QT, de cardiomyopathie, de bradycardie, d'hypokaliémie et d'hypophosphorémie. La molécule ayant l'effet le plus marqué sur le QT est la moxifloxacine.

Enfin, des cas de leucopénie ou d'éosinophilie surviennent chez moins de 1% des patients.

A noter qu'un traitement prolongé (> 4 semaines) par lévofloxacine à fortes doses (750-1000 mg/jour) dans les IOA a rapporté une bonne tolérance, avec toutefois 22.6% de douleurs musculo-tendineuses [177].

f. Fosfomycine

Les effets secondaires les plus fréquents sont l'hypokaliémie et la surcharge hydrosodée, pouvant aggraver une hypertension artérielle ou une insuffisance cardiaque.

La fosfomycine est également responsable de troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, épigastralgies) dans 1 à 9% des utilisations, d'éruptions cutanées, de réactions locales au site d'injection, de cytolyse hépatique, et de désordres hématologiques (thrombopénie, neutropénie) [200, 201, 225].

g. Acide fusidique

L'acide fusidique peut être responsable d'hépatites cholestatiques généralement réversibles à l'arrêt du traitement, plus fréquentes lors de l'administration par voie intraveineuse (17%) que par voie orale (6%). L'utilisation de la voie veineuse a également été associée à un sur-risque de thromboses veineuses superficielles. Des cytopénies immuno-induites, d'exceptionnelles réactions allergiques cutanées, et des troubles digestifs modérés (nausées, vomissements, diarrhées, épigastralgies) ont également été décrits [200, 201].

h. Clindamycine

La clindamycine serait un des antibiotiques le plus pourvoyeur d'effets secondaires [200, 201], dont les plus fréquents sont les **réactions allergiques** (rash, fièvre, érythème polymorphe) et les **troubles gastro-intestinaux**, avec notamment un risque de diarrhée dans 20% des cas. La clindamycine serait l'antibiotique associé à la prévalence de colite pseudomembraneuse à *Clostridium difficile* la plus élevée, évaluée entre 0.01 et 10% des prescriptions [197].

Une élévation modérée des transaminases est fréquente, surtout en cas d'administration parentérale. Des cas d'hépatite aiguë sévère ont été décrits.

Une toxicité hématologique (anémie, thrombopénie, neutropénie) est possible.

Enfin, il peut rarement survenir des réactions locales irritatives au site d'administration.

i. Cotrimoxazole

Les **manifestations cutanées** sont les plus fréquentes, principalement à type d'éruptions maculo-papuleuses, même si des réactions plus sévères sont décrites (érythème polymorphe, érythème pigmenté fixe, syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell) [200, 201].

Les **troubles digestifs** sont également fréquents : nausées, vomissements, diarrhées, colite pseudo-membraneuse, et pancréatite (principalement chez l'immunodéprimé). Des perturbations du bilan hépatique peuvent survenir (cholestase, plus rarement cytolyse).

Une **hématotoxicité** immuno-allergique ou centrale a été rapportée.

Des **troubles métaboliques** sont possibles : néphropathie interstitielle, crystallurie, hyperkaliémie, hyponatrémie, et hypoglycémie ont été rapportés.

Des **anomalies neuro-musculaires** sont beaucoup plus rare : arthromyalgies, neuropathies périphériques, méningites aseptiques, convulsions ou uvéites.

j. Linézolide

Les principaux effets secondaires du linézolide incluent une **hématotoxicité** par atteinte médullaire en lien avec une utilisation prolongée (50% des patients en cas d'utilisation de plus de 10 jours) et des **neuropathies périphériques** [200, 201].

Quelques études ont rapporté la tolérance d'un traitement prolongée par linézolide dans les IOA, dans lesquelles l'incidence des effets secondaires hématologiques était relativement faible, variant entre 4 et 10% [226-228]. Toutefois, aucun dosage plasmatique n'a été réalisé dans ces études, ne pouvant écarter de faibles taux plasmatiques de linézolide, notamment en cas d'effet inducteur enzymatique de la rifampicine à laquelle le linézolide était fréquemment associé. Une diminution de 30% de l'aire sous la courbe concentration-temps a été observée dans une étude pharmacologique de cette association [229]. Les autres effets secondaires observés lors de ces utilisations prolongées incluaient des troubles gastro-intestinaux (10%), des candidoses cutanéo-muqueuses (8%), et des cas de neuropathie périphérique irréversible, avec une incidence allant jusqu'à 10% [228].

PRONOSTIC DES INFECTIONS OSTEO-ARTICULAIRES A STAPHYLOCOCCUS AUREUS

1. Importance du problème

Les IOA à *S. aureus* sont classiquement associées à un taux d'échec thérapeutique élevé, responsable d'infections chroniques et récidivantes associées à une morbidité importante. Cependant, ce taux d'échec thérapeutique et les facteurs de risque de chronicité et de récidive sont difficilement évaluables, du fait de la grande diversité des formes cliniques d'IOA à *S. aureus*. La majorité des études disponibles concernent les IPA, et incluent des populations de patients très hétérogènes.

Le taux d'échec de traitement est globalement estimé à 20-30% dans les ostéomyélites, et à 0-16% dans les spondylodiscites [41, 42]. En cas d'IPA à *S. aureus*, le risque d'échec est de 0 à 20% en cas de formes aiguës relevant d'un traitement conservateur, mais peut atteindre 86% si une rétention de prothèse est proposée en dehors des recommandations (i.e. présence d'une fistule, non intégrité des tissus mous péri-prothétiques, et/ou durée d'évolution supérieure à 3 semaines). En cas d'indication adaptée de changement de prothèse en un ou deux temps, le taux d'échec varie entre 0 et 14% [5].

Le taux de mortalité au cours des arthrites septiques et spondylodiscites est évalué entre 2 et 11%, principalement du fait de sepsis sévères et de chocs septiques au cours des formes bactériémiques.

Enfin, le risque de séquelles fonctionnelles est estimé à près de 40% en cas d'arthrite septique, quel qu'en soit l'agent étiologique [1, 41, 42]. En cas de spondylodiscite à SASM, un taux de séquelles de 32.3% a récemment été rapporté [43].

2. Facteurs bactériens

Dans le cadre des infections sur articulation native ou des IPA, plusieurs études ont suggéré que l'implication de *S. aureus* pourrait être en elle-même un facteur de risque d'échec thérapeutique, avec un OR de 12 en comparaison à l'ensemble des autres étiologies, et de 3 en comparaison aux SCN [176, 230-232]. Certains fonds génétiques bactériens pourraient être plus virulents et associés à des échecs plus fréquents, comme le SARM ST228 [190]. La résistance aux antibiotiques, et en particulier de *S. aureus* à la méticilline, a été associée à un risque d'échec plus élevé des IPA et des spondylodiscites staphylococciques [43, 174, 233,

234]. Ces données n'ont cependant pas été confirmées par l'analyse de cohorte dédiée aux IPA à *S. aureus* réalisée dans notre centre [190].

Les trois principaux mécanismes physiopathologiques phénotypiques impliqués dans les IOA à S. aureus sont classiquement associés aux risques d'échec et de chronicité, en se basant principalement sur des études observationnelles ou de recherche fondamentale. La formation de biofilm a ainsi été associée à la chronicité des IOA à S. aureus dans de nombreuses études [146, 147]. De même, le phénotype SCV est fréquemment mis en évidence dans les formes chroniques ou récurrentes d'IOA. Ainsi, dans une étude incluant 5 patients en échec de traitement d'une IPA à SASM, les auteurs insistent sur la nécessité d'une recherche active de SCV dans une telle situation, et suggèrent alors une prise en charge chirurgicale en deux temps sans mise en place d'espaceur [104]. Enfin, l'internalisation au sein des cellules osseuses, observée en microscopie électronique chez des patients atteints d'ostéite chronique, est actuellement considérée comme un mécanisme de récurrence des IOA à S. aureus, menant à la constitution d'un réservoir bactérien pouvant être à l'origine des récidives [151-153]. Ainsi, l'étude de l'interaction avec les cellules osseuses de 95 souches de SASM isolées de patients inclus dans notre travail a montré que le taux d'internalisation dans les ostéoblastes était fortement corrélé au délai d'évolution des IOA [235], confirmant les données observées pour les SARM [236].

3. Facteurs liés à l'hôte et à l'infection

D'une manière générale, un nombre important de comorbidités a été associé à un risque d'échec plus élevé dans de nombreuses études [21, 231]. Dans une cohorte rétrospective incluant 98 épisodes d'IPA à *S. aureus*, Senneville a ainsi mis en évidence qu'un score ASA ≤ 2 était un facteur indépendant associé à une rémission (OR 6.87 ; p=0.04) [21]. Les comorbidités trouvées associées à un sur-risque d'échec thérapeutique dans des études isolées sont un âge avancé, le diabète, l'obésité (IPA à SARM), l'immunosuppression, et les pathologies cardiaques (IPA à SARM) [22, 237, 238]. Un âge supérieur à 65 ans a été associé à un sur-risque de séquelles dans les spondylodiscites (SASM et SARM) [43].

En cas d'IPA à *S. aureus*, les facteurs de risque d'échec liés à l'infection sont l'implication d'une PTG, la chronicité de l'IOA, la présence d'une fistule, une hypotension artérielle à l'admission, un important syndrome inflammatoire initial, une atteinte importante des tissus mous péri-prothétiques, et un inoculum bactérien important (positivité de l'ensemble des

prélèvements *per* opératoires, positivité des prélèvements de liquides de redons en postopératoire) [101, 231, 234, 237, 239-242].

En cas de spondylodiscite (tous germes confondus), les rechutes sont plus fréquentes en cas de bactériémie persistante, de présence d'une fistule productive ou d'un abcès para-vertébral [41]. Le taux d'échec a été décrit comme plus important en cas d'EI associée dans une étude observationnelle [47]. Une atteinte épidurale a été associée à un sur-risque de séquelles [43].

4. Facteurs liés à la prise en charge

a. Facteurs généraux

La précocité de prise en charge influence directement le devenir des patients atteints d'une IOA. Il a ainsi été démontré qu'un délai de traitement supérieur à 7 jours suivant le début des symptômes était un facteur pronostic de la prise en charge des arthrites septiques. Concernant les IPA à *S. aureus*, une prise en charge chirurgicale retardée constitue également un facteur de risque d'échec. Dans les formes aiguës, un débridement chirurgical plus de 2 jours après le début des symptômes a été associé à un risque d'échec multiplié par 4 par rapport à une chirurgie très précoce [101, 243]. Ce bénéfice d'une prise en charge précoce a également été démontré dans le cadre des spondylodiscites [39, 41].

b. Traitement chirurgical

Une étude de 2008 portant sur 68 épisodes d'IPA (tous germes confondus) a montré qu'un traitement chirurgical non conforme aux recommandations était associé à un risque d'échec thérapeutique multiplié par 2.3 [244]. Ces données ont récemment été confirmées par une série rétrospective incluant 130 patients de notre centre, montrant une réduction significative du risque d'échec du traitement des IPA à *S. aureus* (SASM ou SARM) de 44% en cas de prise en charge chirurgicale conforme aux recommandations [190]. En cas de rétention de prothèse, le taux d'échec passe ainsi de 0-18% à 32-86% si tous les critères indiquant un traitement conservateur ne sont pas réunis (i.e. durée d'évolution inférieure 3 semaines, absence de fistule, et bon état des tissus mous péri-prothétiques). Un traitement chirurgical conservateur voire un changement de prothèse en un temps pourraient même être associés à un risque d'échec plus élevé pour les IPA à *S. aureus*, y compris en cas d'infection aiguë [234, 237, 241, 245, 246]. Toutefois, une étude récente réalisée chez 20 patients répondant

strictement aux indications actuelles de traitement conservateur a montré un taux de succès de 91% en cas d'IPA à SARM, sous réserve d'une sensibilisation du patient à l'importante de l'observance de l'antibiothérapie et d'un traitement prolongé (durée médiane de 12 mois) [180]. La nature de l'acte chirurgical prend alors toute son importance, un débridement arthroscopique étant associé à un risque d'échec plus important qu'un lavage par arthrotomie [176].

c. Antibiothérapie

Les facteurs de risque d'échec liés à l'antibiothérapie des IOA à staphylocoque sont peu connus, du fait de l'absence d'étude randomisée sur le sujet. D'une façon générale, une antibiothérapie inadaptée multiplie par 3.5 le risque d'échec thérapeutique dans les IPA (tous germes confondus) [244]. L'utilisation d'une mono-antibiothérapie semble défavorable, notamment en cas d'IPA à SARM [246]. Une antibiothérapie probabiliste inadaptée augmente le risque d'échec [21, 241]. En particulier, l'utilisation de glycopeptides pourrait être associée à un sur-risque de récidive en cas d'ostéomyélite à SASM [170]. A l'inverse, l'utilisation de rifampicine est un point particulièrement important dans la prise en charge des IOA, notamment sur matériel, probablement du fait de son activité « anti-biofilm ». Une bithérapie par rifampicine et fluoroquinolone était ainsi un facteur indépendant associé à une rémission dans la cohorte rétrospective décrite par Senneville en 2011 (OR 0.4; p=0.01) [21].

Une durée de traitement insuffisante semble également constituer un facteur de risque d'échec. Dans le cadre des IPA précoces à *S. aureus*, une durée de traitement inférieure à 3 mois a ainsi été associée à un sur-risque d'échec dans une étude récente incluant 147 patients [241]. Pour les spondylodiscites, le taux d'échec semble inversement proportionnel à la durée du traitement, même si ce point est discuté par certains auteurs [117]. Une durée de traitement supérieure à 8 semaines était ainsi le seul facteur associé au succès thérapeutique dans une étude publiée en 2005 [247]. Cette donnée a récemment été confirmée dans une série de 139 spondylodiscites staphylococciques, une durée totale de traitement inférieure à 8 semaines étant indépendamment associée à un échec thérapeutique, avec un risque multiplié par 4 (SASM et SARM confondus) [43]. Dans cette même étude, le taux d'échec thérapeutique des spondylodiscites à SARM semblait dépendant de la durée totale de traitement (taux d'échec de 41.7%, 25.0% et 5.6% pour des durées de 4-6 semaines, 6-8 semaines et ≥ 8 semaines, respectivement) et de la durée d'antibiothérapie parentérale (taux d'échec de 30.0%, 22.2% et 3.7% pour des durée de traitement intraveineux < 6 semaines, de 6-8 semaines et ≥ 8

semaines, respectivement). Ces corrélations n'étaient toutefois pas retrouvées pour les spondylodiscites à SASM.

Enfin, l'impact d'un avis spécialisé en infectiologie a été évalué dans plusieurs études. Cellesci mettent en évidence un bénéfice en termes de précocité d'adaptation du traitement probabiliste aux résultats bactériologiques, de posologies et de durées de traitement [193, 194]. Du fait d'une faible puissance, ces études ne parviennent cependant pas à mettre en évidence d'effet de l'avis spécialisé sur la proportion d'échecs de traitement et de récidives. Le taux d'échec thérapeutique passe toutefois de 25 à 18% dans les suites de l'instauration d'une réunion de concertation pluridisciplinaire dans l'étude de Bauer et al [194].

PARTIE II TRAVAIL PERSONNEL

Le travail personnel a consisté en une étude rétrospective des cas d'IOA à *S. aureus* pris en charge dans le service des maladies infectieuses des Hospices Civils de Lyon entre 2001 et 2011. Les objectifs étaient : i) de décrire les effets secondaires liés à l'antibiothérapie prolongée des IOA et leurs facteurs de risque, et ii) d'identifier les facteurs de risque d'échec du traitement.

Les différentes formes cliniques d'IOA, et notamment la présence ou non de matériel orthopédique, imposant des prises en charges chirurgicale et médicale très différentes, l'analyse des facteurs de risque d'échec thérapeutique présentée dans ce travail ne concerne que les patients porteurs d'une IOA sans matériel orthopédique, population peu représentée dans la littérature. Les facteurs pronostics des infections de prothèse articulaire et de matériel d'ostéosynthèse feront l'objet d'une analyse ultérieure.

Ce travail est présenté sous la forme de deux articles scientifiques rédigés en anglais, ayant chacun une section bibliographie indépendante.

ANTIBIOTIC-RELATED SEVERE ADVERSE EVENTS DURING TREATMENT OF METHICILLIN-SUSCEPTIBLE *Staphylococcus aureus* bone and joint infection

Florent Valour^{1,2}, Judith Karsenty¹, Anissa Bouaziz¹, Florence Ader^{1,2}, Michel Tod³, Sébastien Lustig⁴, Frédéric Laurent^{2,5,6}, René Ecochard⁷, Christian Chidiac^{1,2}, and Tristan Ferry^{1,2}, on behalf of the Lyon BJI study group[#]

- 1: Service des maladies infectieuses et tropicales, Groupement Hospitalier Nord, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
- 2: Université Claude Bernard Lyon 1, INSERM U1111, International Center for Research in Infectious diseases, Lyon, France
- 3: Pharmacie hospitalière et pharmacovigilance, Groupement Hospitalier Nord, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
- 4: Chirurgie orthopédique, Groupement Hospitalier Nord, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
- 5: Laboratoire de bactériologie, Groupement Hospitalier Nord, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
- 6 : Centre National de Référence des Staphylocoques, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France
- 7: Service de biostatistiques, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

Running title: Safety of antimicrobial therapy in MSSA BJI

Lyon Bone and Joint Infection Study Group: Physicians — Florence Ader, François Biron, André Boibieux, Anissa Bouaziz, Evelyne Braun, Christian Chidiac, Fatiha Daoud, Tristan Ferry, Judith Karsenty, Johanna Lippman, Patrick Miailhes, Thomas Perpoint, Dominique Peyramond, Marie-Paule Vallat, Florent Valour; Surgeons — Cédric Barrey, Pierre Breton, Fabien Boucher, Romain Desmarchelier, Michel-Henry Fessy, Olivier Guyen, Christophe Lienhart, Sébastien Lustig, Alain-Ali Mojallal, Philippe Neyret, Franck Trouillet, Gualter Vaz; Microbiologists — Frédéric Laurent, Jean-Philippe Rasigade, François Vandenesch; Nuclear Medicine — Emmanuel Deshayes, Francesco Giammarile, Marc Janier, Isabelle Morelec; PK/PD specialists — Marie-Claude Gagnieu, Sylvain Goutelle, Michel Tod; Clinical Research Assistant — Marion Martinez

ABSTRACT

Introduction: Prolonged antimicrobial therapy is recommended in methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) bone and joint infection (BJI), but its safety and risk factors for severe adverse events (SAE) in clinical practice are unknown.

Material and methods: Retrospective cohort study (2001-2011) analysing antimicrobial-related SAE in patients with MSSA BJI admitted in a reference regional centre. SAE were defined according to Common Terminology Criteria for Adverse Events. Kaplan-Meier curves and stepwise binary logistic regression were used to determine risk factors for the occurrence of antimicrobial-related SAE.

Results: 200 patients (male 62%; age 60.8 (IQR 45.5-74.2)) with acute (66%) or chronic arthritis (7.5%), osteomyelitis (9.5%), spondylodiscitis (16%), or orthopaedic device-related infections (67%) received anti-staphylococcal therapy for 26.6 weeks (IQR 16.8-37.8).

38 SAE occurred in 30 patients (15%) in a delay 34 days (IQR 14.75-60.5), including 10 hematologic reactions, 9 cutaneo-mucosal reactions, 6 acute renal injuries, 4 hypokalaemia, and 4 cholestatic hepatitis. The most frequently implicated antimicrobials were anti-staphylococcal penicillins (ASP) (13 SAE/145 patients), fluoroquinolones (12/187), glycopeptides (9/101), and rifampin (7/107). Only age (OR=1.479 for 10-year increase; 95%CI 1.116-1.960; p=0.006) appeared to be independent risk factors for SAE. In patients receiving ASP or rifampin, daily dose (OR 1.028; 95%CI 1.006-1.051, p=0.014) and obesity (OR 8.991; 95%CI 1.453-55.627; p=0.018) were associated with occurrence of SAE, respectively.

Conclusion: The high rate of SAE and their risk factors highlighted the importance of the management and follow-up of BJI, with a particular attention to be paid in elderly, especially for ASP dosages, and in rifampin dose adjustment in obese patients.

Keywords: Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*; bone and joint infection; antimicrobial safety; adverse events.

INTRODUCTION

Bone and joint infections (BJI), including septic arthritis, osteomyelitis, and orthopedic device-related infections (ODI), constitute difficult-to-treat clinical entities, leading to chronic evolution and frequent relapse [1-4]. Staphylococcus aureus is the leading cause of BJI, accounting for approximately 50% of cases, and is particularly associated with treatment failure, due to its various virulence factors, including its great ability to form biofilms [5-7]. These concerns have led to recommend a prolonged antimicrobial course in S. aureus BJI, frequently in combination to avoid acquisition of drug resistance, and initially administrated intravenously and at high dosages [8-10]. It is well known that prolonged antimicrobial combinations are associated with an increased toxicity risk [11], but only limited and conflicting data are found in the literature concerning the prevalence and predictive factors for antimicrobial-related adverse events (AE) occurring during treatment of BJI in the literature. A recent meta-analysis concluded to a prevalence of 5% [12], but this incidence can be more important, reaching rates as high as 50% of patients included in some studies [13, 14]. We aimed to describe the occurrence and risk factor for antimicrobial-related AE in retrospective cohort study including patients admitted in a regional reference center with methicillinsusceptible S. aureus (MSSA) BJI.

MATERIALS AND METHODS

Ethical statements: This study received the approval of the French South-East ethics committee with the reference number CAL2011-021. In accordance with the French legislation, written informed patient consent was not required for any part of the study.

Inclusion criteria and data collection: All patients with MSSA BJI followed-up in our institution between 2001 and 2011 were enrolled in a retrospective cohort study. Patients with diabetic foot- and decubitus ulcer-related BJI were excluded, because of the particular pathophysiology, proceeding by contiguity with bone exposition, and implicating diabetic-associated vascular disease and peripheral neuropathy, leading to a specific management of these infections. For each patient, data were collected from medical records, nursing charts and biological software in an anonymous standardized case report form.

Definitions: BJI diagnosis was based upon the existence of clinical and biological evidences of infection, and at least one reliable bacteriological sample positive for MSSA (i.e., percutaneous joint fluid aspiration, surgical sample, and/or blood culture). BJI were classified according to: i) the existence of orthopedic implant (i.e. osteosynthesis materiel, joint prosthesis, or external fixator); and ii) the time from initiation of symptoms of infection to diagnosis, defining acute (infection lasting for ≤ 4 weeks) and chronic infections.

The Charlson comorbidity index was calculated as previously described [15]. Immunosuppression was defined as: i) steroid therapy > 10 mg of prednisone per day or equivalent; ii) immunosuppressive drug during the two last months before BJI onset; or iii) chemotherapy or radiotherapy.

Every adverse event (AE) occurring during follow-up were notified and classified according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, National Cancer Institute 2003). Severe adverse events (SAE) corresponded to CTCAE grade 3-5. The accountability of the antimicrobial agents in AE occurrence was left to the clinician appreciation, with the help of a pharmacovigilance specialist in doubtful cases. Analyzed risk factors for SAE included age, a Charlson comorbidity index ≥ 2 , obesity (BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$) and denutrition (BMI $< 18 \text{ kg/m}^2$), BJI type, mechanism and presentation (i.e. acute or chronic, fever, fistula, abscess, biological inflammatory syndrome), delay from diagnosis to infectious disease specialist referral, and the antibiotic administration characteristics (route, duration, doses).

Statistical analysis: Descriptive statistics were used to estimate the frequencies of the study variables, described as effectives (%) for dichotomous variables, and medians (interquartile range (IQR)) for continuous values. For the percentage calculation of each variable, the number of missing values was excluded from the denominator. Non-parametric statistical methods were used to compare the study groups (Khi2, Fisher exact test, Mann-Whitney U test), as appropriate. Kaplan-Meier curves were compared between groups using the log-rank test. Stepwise binary logistic regression was used to determine risk factors for the first antimicrobial-related SAE. After checking variables for interactions, variables with medical meaning and p values obtained in univariate analysis < 0.15 were included in the final multivariate model, adopting a ratio of 10 events per independent variable to avoid overfitting. A value of p < 0.05 was taken as significant. All analyses were performed using SPSS software version 17.0 (SPSS, Chicago, IL).

RESULTS

Two hundred and eleven patients with MSSA BJI were identified. After excluding diabetic foot (n=3) and decubitus ulcer (n=1) related BJI and medical records with insufficient data (n=7), 200 patients were included in the analysis.

Demographic characteristics, underlying conditions and BJI presentation: There were 124 male (62%). Median age was 60.8 years (IQR 45.5-74.2), with 103 patients (51.5%) aged over 60 year-old. Mean Charlson comorbidity index was ≥ 2 in 61 patients (30.5%). Patient comorbidities are detailed in table 1.

There were 15 native joint infections (7.5%), 19 osteomyelitis (9.5%), 32 spondylodiscitis (16%), and 134 orthopedic device infections (67%). Orthopedic device infections included 76 PJI (consisting in 41 hip, 32 knee, 2 shoulder, and 1 ankle implants). The median delay from symptoms to diagnosis was 1.3 weeks (IQR 0.3-7.2), defining 66 (33%) chronic BJI. Laboratory testing disclosed an inflammatory syndrome in 188 patients (94%), with a median maximal plasmatic C-reactive protein (CRP) level of 162.0 mg/L (IQR 80.0-298.9), and a white blood cell count of 10,810 /mm³ (IQR 8,200-14,300). Blood cultures were positive for MSSA in 70 of the 111 (63.1%) patients in whom they were realized, including primitive bacteremia with bone and joint metastatic septic focus, and bacteremia resulting from BJI itself. Infection was considered as haematogenous by clinician in 74 cases (37%).

Treatments and outcomes: All but 12 patients were hospitalized, with an initial mean duration stay of 3.4 weeks (IQR 1.6-7.0). A surgical treatment was performed in 164 cases (82%), consisting in an orthopedic implant removal in 84 patients (65.6%), considered as total in 70 cases (52.2%). The advice of an infectious disease specialist was taken in all cases with a median delay from microbiological diagnosis of 1.0 week (IQR 0.0-3.0). Antibiotic therapy total duration was of 26.6 weeks (IQR 16.8-37.8). All patients received a combination therapy, for a median duration of 24.6 weeks (IQR 14.1-31.1). Intravenous route was used in 182 patients (91%) for a median duration of 7.4 weeks (IQR 4.9-14.4). Clinical outcome was favorable in 117 cases (59.7%), with a median follow-up of 85.0 weeks (IQR 49.0-154.4). Treatment failure rate was higher for ODI (p<0.001) (table 1).

Description of antimicrobial-related adverse events and analysis of risk factors: Ninety patients (45%) presented at least one antimicrobial-related AE. Because of a declaration bias

on mild side effects (grade 1-2) due to the retrospective nature of the study, only the 38 SAE recorded in 30 patients (15%) were analyzed. They corresponded to 10 hematologic disorders (8 neutrophil count decreases including 3 febrile neutropenia, 1 pancytopenia and 1 anemia), 9 allergic reactions (5 generalized maculo-papular rashes, 3 Stevens-Johnson syndromes, and 1 anaphylactic shock), 6 acute renal injuries, 4 hypokalemia, 4 hepatic disorders (3 cholestatic hepatitis and 1 acute hepatic failure), 3 upper digestive tract disorders (2 severe vomiting and 1 duodenal ulcer), and 3 nervous system disorders (1 cognitive disturbance and 1 ototoxicity) (table 2). They included 27 grade 3, 10 grade 4 and 1 grade 5 SAE. The most frequently involved antimicrobials were anti-staphylococcal penicillin (n=13), fluoroquinolones (n=12), glycopeptides (n=9), and rifampin (n=7) (table 4). In 14 cases (46.7%), these SAE could not be attributed to a unique molecule. They occurred 34.0 days (IQR 14.75-60.5) after the initiation of the involved antimicrobial(s), during initial hospitalization stay (n=23), in rehabilitation center (n=11), or after patients were discharged home (n=4). Eighteen patients (60%) were admitted to hospital or had a prolonged initial hospital stay due to the occurrence of SAE, with a median duration stay of 8.0 days (IQR 4.0-29.0), leading to an increase in initial hospitalization stay (p=0.003). Thirty SAE (78.9%) led to treatment disruption. In other cases consisting in acute renal failures or hypokalemia, a dose adjustment, hydration and/or potassium supplementation were started. SAE resolved in all but two cases: one patient with acute renal failure due to an anti-staphylococcal penicillin with aminoglycoside regiment progressed to chronic renal failure, and one patient died from acute renal failure occurring while receiving a combination therapy of ofloxacin and pristinamycin (80 year-old man with a Charlson comorbidity index of 6 and preexisting chronic renal failure).

In univariate analysis, age (OR=1.451 for a 10-year increase in age; 95%IC 1.134-1.857; p=0.003) and haematogenous mechanism (OR=2.207; 95%IC 1.007-4.835; p=0.048) were significantly associated with the occurrence of antimicrobial-related SAE (table 3). Clinically relevant and non-interacting factors with a p value < 0.15 in the univariate model were including in multivariate analysis, which pinpointed age (OR=1.383 for 10-year increase; 95%IC 1.075-1.775; p=0.011) as the only independent risk factor for anti-staphylococcal therapy toxicity (table 3, figure 1).

Anti-staphylococcal penicillin-related severe adverse events (table 4, figure 2): One hundred and forty five patients (72.5%) received intravenous anti-staphylococcal penicillin at a median daily dose of 146.3 mg/kg (IQR 131.6-171.4) for 44.0 days (IQR 22.0-64.0). Sixty-six patients (45.5%) received a daily dose over 150 mg/kg, including 6 considered as

overdosed (> 200 mg/kg/day). The 13 SAE detailed in table 4 occurred in a median time from anti-staphylococcal penicillin initiation of 23.0 days (IQR 5.0-52.0). Of note, another antimicrobial known to be nephrotoxic (i.e aminoglycoside and/or glycopeptide) was associated with the antistaphylococcal penicillin in the 4 observed cases of acute renal failure. In univariate analysis, non-interacting factors associated with SAE occurrence were age (OR 1.652 for a 10-year increase in age; 95%CI 1.116-2.446; p=0.012), hematogenous mechanism (OR 8.198; 95%CI 1.746-38.483; p=0.008), and daily dose (OR 1.016; CI95% 0.998-1.034; p=0.087). All these factors were found to be independently associated with the occurrence of anti-staphylococcal penicillin-related SAE in multivariate analysis, with OR of 1.817 (95%CI 1.170-2.820; p=0.008), 5.927 (95%CI 1.039-33.811; p=0.045), and 1.028 (95%CI 1.006-1.051, p=0.014), respectively. Fistula, which was detected as a protective factor in univariate analysis (OR 0.132; 95%CI 0.017-1.049; p=0.056) was not significantly associated with risk of SAE in the final model.

Glycopeptide-related severe adverse events (table 4): Glycopeptides were used in 102 patients (51%) for 66.0 days (SD 186.7; IQR 6.3-48.0), mostly as empirical therapy before definitive bacteriological diagnosis (n=33, 32.4%), the total duration being ≤ 15 days in all these cases. Other reasons to use glycopeptides were a previous allergic reaction to other antistaphylococcal antibiotics (n=28, 27.5%), a polymicrobial infection (n=23, 22.5%), and a difficult venous access (n=13, 12.7%). The administrated molecule was teicoplanin (n=63, 61.8%) or vancomycin (n=39, 38.2%) at the mediane dose of 5.6 mg/kg/day (IQR 4.7-6.7) and 25.6 mg/kg/day (IQR 23.2-32.0), respectively. Nine SAE (8.8%) occurred with a median delay of 20.0 days (IQR 2.0-20.0). Of note, 5 "allergic reactions" were reported as patients presented a diffuse cutaneous rash, which could correspond to a vancomycin-induced nonspecific histamine release ("red-man syndrome"). In univariate logistic regression model, only age tended to be associated with glycopeptide-related SAE (OR 1.388; 95%CI 0.901-2.139; p=0.137). Baseline renal function, estimated by glomerular filtration rate (Cockcroft and Gault formula) was not associated with glycopeptide-related SAE (OR 1.008; 95%CI 0.996-1.021; p=0.205).

Fluoroquinolone-related severe adverse events (table 4, figure 3): One hundred and eighty seven patients (93.5%) received fluoroquinolones for a median duration of 112.5 days (IQR 65.8-184.5). The main used molecule was ofloxacin (n=167, 89.3%), mainly at the dose of 2x200 mg/day (n=96, 57.5%) or 3x200 mg/day (n=58, 34.7%), leading to a median daily dose

of 400.0 mg (IQR 400-600). Ten SAE occurred with a median delay of 20.0 days (IQR 12.5-49.25). In univariate analysis, factors associated with fluoroquinolone-related SAE were age (OR 1.445; 95%CI 0.960-2.174; p=0.078), a Charlson score \geq 2 (OR 2.804; 95%CI 0.750-10.489), hepatopathy (OR 14.500; 95%CI 2.116-99.344; p=0.006). None of these variables was significantly associated with SAE in the final multivariate model.

Rifampin-related SAE (table 4, figure 4): Rifampin was prescribed in 107 patients (53.5%) for 101.0 days (IQR 39.5-187.5). Rifampin was mainly used at the dose of 600 (n=60, 56.1%) or 900 (n=23, 21.5%) mg twice a day, leading to a median daily dose of 18.8 mg/kg (IQR 16.2-21.2). Seven SAE occurred in a delay of 20.0 days (IQR 20.0-24.5) and were associated with female sex (OR 4.257; 95%CI 0.786-23.054; p=0.093) and obesity (OR 12.969; 95%CI 2.311-72.783; p=0.004). After multivariate analysis, only obesity was found to be independently associated with rifampin-related SAE, with an OR of 8.991 (95%CI 1.453-55.627; p=0.018). Indeed, weigh of patients suffering from a rifampin-induced SAE (90.0 kg (IQR 44.0-104.0)) was significantly higher than those receiving rifampin without SAE (71.5 (IQR 63.0-81.6), p=0.016). Rifampin daily dose was significantly higher in obese patients (1,500 mg; IQR 1,200-1,800) compared to normal-weight patients (1,200 mg; 1,200-1,500; p=0.021) but did not appear to be directly linked to the occurrence of SAE in the regression model analysis.

DISCUSSION

This retrospective cohort study of 200 patients with MSSA BJI provides the largest published data regarding tolerance of prolonged antimicrobial use in BJI. Demographic characteristics of patients and clinical presentation of BJI were similar to usually described, with a male predominance and a median age of 60 year-old [1-4, 16, 17]. The main difference between our study and the current recommendations or recent published data was a longer duration of treatment, justified by the high rate of difficult-to-treat BJI, i.e. infections occurring in debilitated patients, presence of bacteremia (> 60%), sinus tract or local abscess (39%) and, for orthopedic device infection, and a high rate of incomplete device removal (48%) or a delayed surgical management [6, 18-20], in addition to being caused by *S. aureus* which is known to be an independent risk factor of treatment failure [6, 7]. The complicated nature of the included BJI was confirmed by the high rate of treatment failure (40%), despite prolonged antimicrobial combination therapy.

Our results pinpointed a high rate of SAE (15% of patients), consistent with the few other data existing in the literature. In the Cochrane meta-analysis run in 2009, which included four studies reporting data regarding antimicrobial-related AE in 176 patients, the global incidence rate of AE was 5%, but reached 15.5% in patients receiving intravenous antibiotics [12]. A similar antimicrobial-related toxicity rate was observed in the study of Pulcini et al. including 129 patients receiving an antimicrobial course of 205+/-200 days comprising 133+/-100 days of intravenous therapy, with 18 patients (16%) experiencing antimicrobial-related adverse events [14].

These antimicrobial-related SAE led to a treatment disruption in most cases. Although our study failed to disclose any difference in terms of therapeutic success, treatment interruption could adversely affect the outcome of patients due to the use of less suitable molecules, or to an earlier switch to oral therapy. In addition, the occurrence of AE led to the patient hospitalization in 60% of cases for a median duration of one week, resulting in an increase in the overall cost of care.

Severe AE occurrence was independently associated with age and prolonged treatment duration. If age and underlying conditions of patients could not be modified, these results stressed on the need to develop clinical trials aiming to reduce treatment duration of these infections. Although our results failed to link the occurrence of SAE with an early referral to infectious disease specialist, an early interaction between surgeons, microbiologists, and infectious disease clinicians could help to reduce the incidence of antimicrobial-related SAE, in addition to be cost-efficient regarding the improvement of antibiotic therapy quality in BJI [21, 22]. For instance, Pestotnik et al. showed a decrease by 30% in the incidence of AE after the application of a computer-assisted antimicrobial prescription support based on clinician recommendations [23].

Beta-lactams, and especially antistaphylococcal penicillin, were the most frequent antimicrobials involved in SAE occurrence, for which the daily dose appeared to be an independent risk factor. Allergic reactions (i.e. mucocutaneous events) were unexpectedly low (n=3), but data collection and the CTAE classification did not allow specifying the mechanism of the other observed AE. Antistaphylococcal penicillins are well known to induce allergic interstitial nephritis characterized by an acute and often severe renal failure, and dose-dependent hypersensitivity hepatitis [24-26], which can correspond to the acute renal failures (n=4) and hepatobiliary disorders (n=2) observed in our series. Hematologic reactions (n=7) are also frequently immune-mediated, and can consist in neutropenia, hemolytic anemia, or acute thrombopenia [25, 27].

Concerning rifampin, obesity was retained as the only independent risk factor for SAE incidence. If rifampin daily dose was not linked with SAE, it appeared to be significantly higher in obese patients, probably due to a weight-guided dose adjustment. Little is known about the use of antimicrobial, and especially rifampin, in obese patients in whom drug pharmacokinetic may greatly vary due to differences in tissue distribution, protein binding, metabolism, and clearance of antimicrobials [28]. The rifampin dose adjustment in obese patients may benefit to use the ideal body weight instead of a total weight, as described for many antimicrobials [29, 30].

Some limitations of our study should be addressed. Its retrospective observational design resulted in a reporting bias with a risk of underestimation of minor AE. We tried to minimize this risk by studying only SAE. Another pitfall lied in the lack of information about the other medications associated to antimicrobial therapy, as polymedication is a well-known risk factor for drug AE [31]. In the same way, the heterogenicity of patient management and the frequent modifications of antimicrobial regiments during treatment prevented us to analyze the risk of SAE associated with antibiotic associations, which concerned all patients. Although a recent meta-analysis failed to disclose any difference in term of AE occurrence between different antimicrobial regiments during treatment of osteomyelitis [12], more powerful studies are needed.

CONCLUSION

In conclusion, the SAE rate was high (15%) in this cohort of patients with complicated MSSA BJI requiring long-term antimicrobial therapy. Clinician should be aware of the risk of SAE in elderly and debilitated patients, notably for antistaphylococcal penicillin dosages, and in rifampin dose adjustment in obese patients. These findings warrant the development of studies aiming to reduce the antimicrobial treatment length in BJI.

Table 1. Demographic characteristics, underlying conditions and BJI presentation.

BJI: bone and joint infection; ODI: orthopaedic device infection; NA: not applicable. Results are presented as effectives (%), and median (IQR) for continuous variables. Non-parametric statistical methods were used to compare groups (Khi2, Fisher exact test, Mann-Whitney U test, as appropriate. * Significant difference, compared to acute BJI (p<0.05); # Significant difference, compared to native BJI (p<0.05).

	Total	Chronic BJI	ODI
	(n=200)	(n=66)	(n=134)
Demographic characteristics			
Sex (male)	124 (62%)	46 (69.7%)	82 (61.2%)
Age (years)	60.8 (45.5-74.2)	55.8 (42.0-72.2)	60.8 (44.5-75.3)
Comorbidity			
Charlson score	0.0(0.0-2.0)	0.0(0.0-2.0)	0.0 (0.0-2.0)
Obesity (BMI > 30)	39 (20%)	6 (9.4%)*	26 (20.0%)
Denutrition (BMI < 18)	9 (4.6%)	6 (9.4%)	6 (4.6%)
Diabetes	27 (13.5%)	8 (12.1%)	16 (11.9%)
Immunodepression	23 (11.5%)	4 (6.1%)	15 (11.2%)
Chronic nephropathy	28 (14%)	9 (13.6%)	18 (13.4%)
Chronic hepatopathy	5 (2.5%)	0 (0%)	3 (2.2%)
Chronic pulmonary disease	30 (15%)	5 (7.6%)*	18 (13.4%)
Chronic heart failure	23 (11.5%)	4 (6.1%)	18 (13.4%)
Chronic inflammatory disease	24 (12%)	6 (9.1%)	17 (12.7%)
Neoplasm, hemopathy	21 (10.5%)	5 (7.6%)	14 (10.4%)
Dementia	7 (3.5%)	1 (1.5%)	6 (4.5%)
BJI type	•	, ,	, , ,
Arthritis	15 (7.5%)	2 (3.0%)	NA
Osteomyelitis	19 (9.5%)	16 (24.2%)*	NA
SDI	32 (16%)	10 (15.2%)	NA
Orthopedic device infection	134 (67%)	38 (57.6%)	NA
Joint prosthesis	76 (56.7%)	17 (44.7%)*	76 (56.7%)
Osteosynthesis	48 (35.8%)	20 (52.6%)	48 (35.8%)
Vertebral osteosynthesis	10 (7.5%)	1 (2.6%)	10 (7.5%)
BJI mechanism		/	/
Haematogenous (for clinician)	74 (37%)	15 (22.7%)*	34 (25.4%)#
Inoculation	121 (60.5%)	48 (72.7%)*	99 (73.9%)#
Contiguity	5 (2.5%)	3 (4.5%)	1 (0.7%)
BJI diagnosis		/	/
Fever	125 (62.5%)	20 (30.3%)*	82 (61.2%)
Fistula	86 (43.4%)	42 (63.6%)*	68 (50.7%)#
Abscess	78 (39%)	25 (37.9%)	45 (33.6%)#
Chronic BJI (> 4 weeks)	66 (33%)	NA	38 (28.4%)#
Polymicrobial BJI	31 (15.5%)	15 (22.7%)	21 (15.7%)
Biological inflammatory syndrome	188 (94%)	59 (89.4%)	130 (97.0%)#
Positive blood culture	70/111 (63.1%)	8/23 (34.8%)*	35/65 (53.8%)#
Initial hospitalization (weeks)	3.4 (1.6-7.0)	2.0 (1.0-3.9)*	2.9 (1.5-6.0)
Surgical treatment	164 (82%)	54 (81.8%)	127 (94.8%)#
Antibiotic use	101 (02/0)	C 1 (01.070)	227 (21.070)
Delay to specialist referral (weeks)	1.0 (0.0-3.0)	0.0 (-0.3-3.0)*	1.1 (0.0-2.8)
Total treatment duration (weeks)	26.6 (16.8-37.8)	24.7 (17.7-40.5)	26.0 (15.6-37.6)
i.v.treatment	182 (91%)	57 (86.4%)	123 (91.8%)
i.v.treatment duration (weeks)	7.4 (4.9-14.4)	7.1 (4.6-14.7)	7.4 (4.7-14.7)
Antimicrobial combinaison therapy	200 (100%)	66 (100%)	134 (100%)
Combinaison therapy duration (weeks)	24.6 (14.1-31.1)	22.2 (14.2-31.0)	23.0 (13.7-31.0)
Outcome Outcome	27.0 (17.1-31.1)	22.2 (17.2-31.0)	23.0 (13.7-31.0)
Favorable clinical outcome	117 (59.7%)	41 (62.1%)	68 (51.9%)#
ravorable chinear dutcome	11/(37./70)	71 (UZ.170)	00 (31.770)

Table 2. Description of the 38 SAE occurring in 30 patients during antimicrobial course.

SAE, severe adverse event; GGT: gamma glutamyl transpeptidases. Results are presented as effectives (%), and median (IQR) for continuous variables.

Type of SAE	Subtype of SAE	Grade	Involved antimicrobials	Time from treatment initiation (days)
Hematologic disorders (n=10)	Neutrophil count decrease (n=5)	Grade 3 (n=5)	Betalactams (n=7)	26.0 (13.25-35.0)
	Febrile neutropenia (n=3)	Grade 4 (n=5)	Fluoroquinolones (n=1)	
	Anemia (n=1)		Glycopeptides (n=1)	
	Pancytopenia (n=1)		Fosfomycin (n=1)	
			Linezolid (n=1)	
Allergic reactions (n=9)	Maculo-papular rash (n=5)	Grade 3 (n=5)	Glycopeptides (n=5)	20.0 (11.0-22.0)
	Stevens-Johnson syndrome (n=3)	Grade 4 (n=4)	Fluoroquinolones (n=6)	
	Anaphylactic shock (n=1)		Rifampin (n=4)	
			Betalactams (n=3)	
			Macrolid group (n=1)	
Renal disorders (n=6)	Acute kidney injury (n=6)	Grade 3 (n=4)	Betalactams (n=4)	2.0 (1.25-7.25)
		Grade 4 (n=1)	Aminoglycosides (n=4)	
		Grade 5 (n=1)	Fluoroquinolones (n=4)	
			Glycopeptides (n=3)	
			Macrolid group (n=1)	
Metabolic disorders (n=4)	Hypokaliemia (n=4)	Grade 3 (n=4)	Fosfomycin (n=4)	21.0 (15.75-21.0)
Hepatobiliary disorders (n=4)	Blood bilirubin increase (n=2)	Grade 3 (n=4)	Betalactams (n=3)	43.5 (18.0-65.75
	Blood GGT increase (n=1)		Rifampin (n=1)	
	Hepatic failure (n=1)		Fluoroquinolones (n=1)	
			Fucidic acid (n=1)	
			Cotrimoxazole (n=1)	
Gastrointestinal disorders (n=3)	Vomiting (n=2)	Grade 3 (n=3)	Rifampin (n=2)	7.0 (4.0-86.0)
` '	Duodenal ulcer (n=1)		Macrolid group (n=1)	
Nervous system disorders (n=2)	Cognitive disturbance (n=1)	Grade 3 (n=2)	Betalactams (n=1)	7.0 (4.5-9.5)
-	Ototoxicity (n=1)		Fosfomycin (n=1)	

Table 3. Risk factor analysis for antimicrobial-related severe adverse events.

BJI: bone and joint infection; PJI: prosthetic joint infection; OR: Odds ratio; 95%CI: 95% confidence interval; i.v.: intravenous; NC: not calculable.

#: for a 10 years-increased in age

Results are presented as effectives (%), and medians (IQR) for continuous variables. Risk factors were assessed using a logistic binary regression model. Non-interacting variables with a p value < 0.15 in univariate analysis were included in the final model.

				Univariate analysis		Multivariate analys	is
	SAE (n=30)	No SAE (n=170)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Demographic characteristics							
Sex (male)	15 (50%)	109 (64.1%)	0.142	0.560 (0.256-1.222)	0.145	0.678 (0.300-1.533)	0.350
Age (year)	67.4 (62.1-80.1)	57.4 (43.6-72.5)	0.001	1.451 (1.134-1.857)#	0.003	1.382 (1.075-1.775)#	0.011
Age > 60 year-old	24 (80%)	79 (46.5%)	< 0.001	,		,	
Comorbidity							
Charlson score ≥ 2	10 (33.3%)	51 (30.0%)	0.714	1.167 (0.510-2.667)	0.715		
Obesity (BMI > 30)	8 (26.7%)	31 (18.8%)	0.283	1.572 (0.640-3.860)	0.324		
Denutrition (BMI < 18)	1 (3.3%)	8 (4.7%)	0.885	0.677 (0.082-5.617)	0.718		
Diabetes	3 (10%)	24 (14.1%)	0.749	0.676 (0.190-2.403)	0.545		
Immunodepression	4 (13.3%)	19 (11.2%)	0.975	1.223 (0.385-3.884)	0.733		
Nephropathy	5 (16.7%)	23 (13.5%)	0.865	1.278 (0.445-3.675)	0.649		
Hepatopathy	2 (6.7%)	3 (1.8%)	0.341	3.976 (0.636-24.872)	0.140	2.791 (0.429-18.147)	0.283
Chronic pulmonary disease	8 (26.7%)	22 (12.9%)	0.052	2.446 (0.970-6.168)	0.058		
Chronic heart failure	4 (13.3%)	19 (11.2%)	0.975	1.223 (0.385-3.884)	0.733		
Chronic inflammatory disease	4 (13.3%)	20 (11.8%)	0.950	1.154 (0.365-3.649)	0.808		
Neoplasm, hemopathy	3 (10%)	18 (10.6%)	0.821	0.938 (0.259-3.405)	0.923		
Dementia	0 (0%)	7 (4.1%)	0.522	NC	NC		
BJI type							
Arthritis	3 (10%)	12 (70.6%)	0.852	1.463 (0.387-5.528)	0.575		
Osteomyelitis	3 (10%)	16 (9.4%)	0.813	1.069 (0.292-3.921)	0.919		
SDI	6 (20%)	26 (15.3%)	0.705	1.385 (0.516-3.716)	0.518		
Orthopedic device infection	18 (60%)	116 (68.2%)	0.377	0.698 (0.314-1.552)	0.378		
Prosthesis joint infection	15 (50%)	61 (35.9%)	0.142				
Osteosynthesis	1 (3.3%)	43 (25.3%)	0.015				
Vertebral osteosynthesis	2 (6.7%)	8 (4.7%)	1.000				
External fixator	0 (0%)	3 (1.8%)	0.933				
Other	0 (0%)	1 (0.6%)	0.356				

				Univariate analysis		Multivariate analysis	
	SAE	No SAE		OD (050/ CD		OD (050/ CD	
	(n=30)	(n=170)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
BJI mechanism							
Haematogenous (for clinician)	16 (53.3%)	58 (34.1%)	0.044	2.207 (1.007-4.835)	0.048	1.372 (0.554-3.400)	0.494
Inoculation	13 (43.3%)	108 (63.5%)	0.037	0.439 (0.200-0.964)	0.040		
Contiguity	1 (3.3%)	4 (2.4%)	0.751	1.431 (0.154-13.262)	0.752		
BJI diagnosis							
Fever	23 (76.7%)	102 (60%)	0.082	2.190 (0.891-5.388)	0.088		
Fistula	8 (26.7%)	78 (46.4%)	0.050	0.429 (0.181-1.017)	0.055	0.366 (0.233-1.710)	0.0.366
Abscess	11 (36.7%)	67 (39.4%)	0.776	0.890 (0.398-1.988)	0.776		
Chronic BJI (> 4 weeks)	8 (26.7%)	58 (34.1%)	0.424	0.702 (0.294-1.675)	0.425		
Polymicrobial BJI	6 (20%)	25 (14.7%)	0.642	1.450 (0.539-3.903)	0.462		
Biological inflammatory syndrome	29 (96.7%)	159 (93.5%)	0.802	2.006 (0.249-16.140)	0.513		
Positive blood culture	14/21 (66.7%)	56/90 (62.2%)	0.704	1.214 (0.446-3.309)	0.704		
Initial hospitalization (weeks)	7.1 (3.4-9.3)	3.0 (1.6-5.9)	0.003				
Surgical treatment	24 (80.0%)	139 (81.8%)	0.818	0.892 (0.336-2.367)	0.819		
Antibiotic use							
Delay from diagnosis to specialist referral (weeks)	0.6 (0.0-1.6)	1.0 (0.0-3.3)	0.226	1.002 (0.998-1.006)	0.282		
i.v.treatment	29 (96.7%)	153 (90%)	0.406	3.222 (0.413-25.167)	0.265		
Bitherapy	30 (100%)	170 (100%)	NC	NC	NC		
Outcome							
Favorable clinical outcome	18 (60%)	99 (59.6%)	0.856				

Table 4. Description of the SAE observed for the main used antimicrobials.

Results are expressed as effectives (n), and median (IQR) time from treatment initiation to SAE.

SAE, severe adverse event; ASP: antistaphylococcal penicillin.

Antimicrobials	Type of SAE	Grade	Time from treatment
			initiation (days)
Betalactams (n=17)	Hematologic disorders (n=7)	Grade 3 (n=13)	28.0 (7.0-63.0)
ASP (n=13)	Acute kidney injuries (n=4)	Grade 4 (n=4)	
Others (n=4)	Allergic reactions (n=3)		
	Hepatobiliary disorders (n=2)		
	Cognitive disturbance (n=1)		
Fluoroquinolones (n=10)	Allergic reactions (n=6)	Grade 3 (n=3)	20.0 (12.5-49.25)
	Acute kidney injuries (n=2)	Grade 4 (n=6)	
	Hematologic disorders (n=1)	Grade 5 (n=1)	
	Hepatobiliary disorders (n=1)		
Glycopeptides (n=9)	Allergic reactions (n=5)	Grade 3 (n=5)	20.0 (2.0-20.0)
	Acute kidney injuries (n=3)	Grade 4 (n=3)	
	Hematologic disorders (n=1)		
Rifampin (n=7)	Allergic reactions (n=4)	Grade 4 (n=3)	20.0 (20.0-24.5)
	Vomiting (n=2)	Grade 3 (n=4)	
	Blood bilirubin increase (n=1)		

Figure 1. Kaplan-Meier curves for the cumulative risk of antimicrobial-related severe adverse events (SAE) for all patients (panel A), and according to age (panel B), BJI mechanism (panel C) and the presence of a sinus tract (panel D).

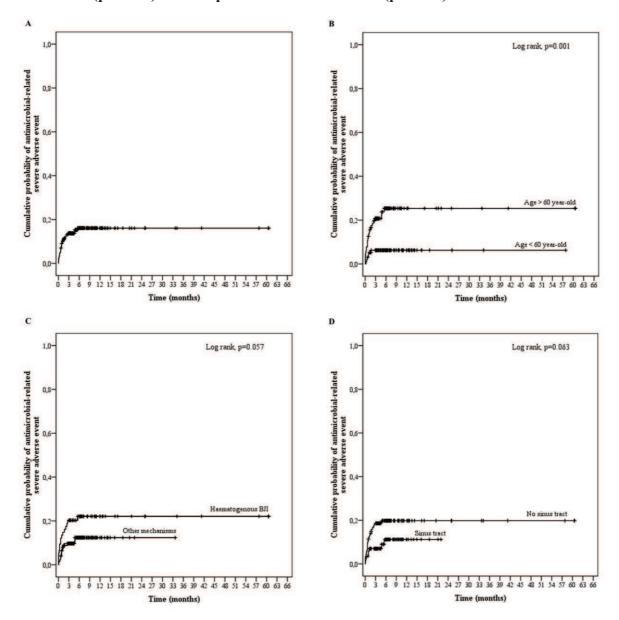


Figure 2. Kaplan-Meier curves for the cumulative risk of antistaphylococcal penicillinrelated severe adverse events (SAE) according to age (panel B), BJI mechanism (panel C), the presence of a sinus tract, and the daily dose (panel D).

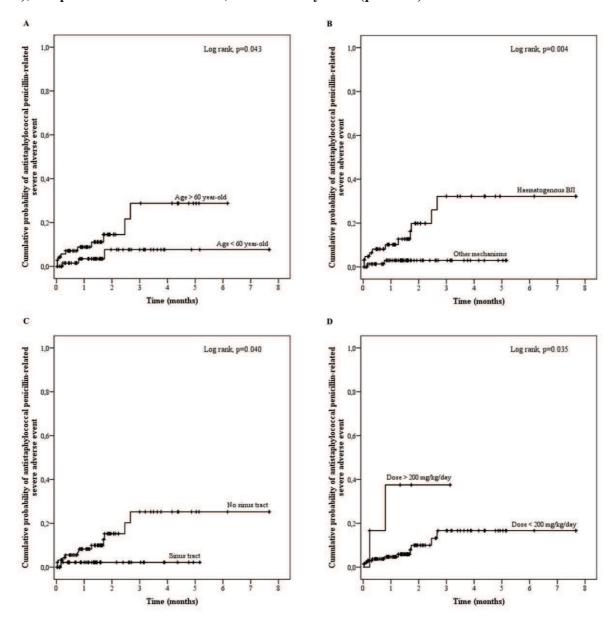


Figure 3. Kaplan-Meier curves for the cumulative risk of fluoroquinolone-related severe adverse events (SAE) according to age (panel A) and the existence of a chronic hepatic disease (panel B).

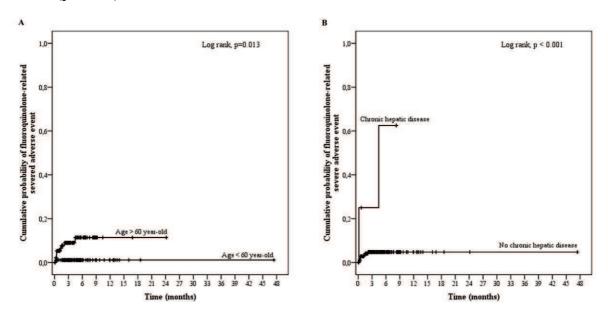
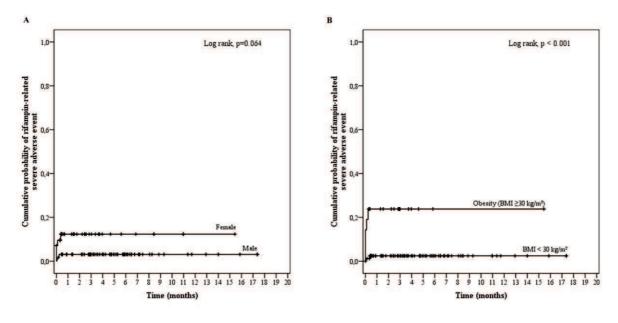


Figure 4. Kaplan-Meier curves for the cumulative risk of rifampin-related severe adverse events (SAE) according to the sex (panel A) and the body mass index (BMI) (panel B).



REFERENCES

- 1. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. Lancet 2004;364:369-79
- 2. Mathews CJ, Weston VC, Jones A, Field M, Coakley G. Bacterial septic arthritis in adults. *Lancet* 2010;375:846-55
- 3. Zimmerli W. Clinical practice. Vertebral osteomyelitis. N Engl J Med 2010;362:1022-9
- 4. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med* 2004;351:1645-54
- 5. Brady RA, Leid JG, Calhoun JH, Costerton JW, Shirtliff ME. Osteomyelitis and the role of biofilms in chronic infection. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2008;52:13-22
- 6. Byren I, Bejon P, Atkins BL, Angus B, Masters S, McLardy-Smith P, *et al.* One hundred and twelve infected arthroplasties treated with 'DAIR' (debridement, antibiotics and implant retention): antibiotic duration and outcome. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:1264-71
- 7. Lee J, Kang CI, Lee JH, Joung M, Moon S, Wi YM, *et al.* Risk factors for treatment failure in patients with prosthetic joint infections. *J Hosp Infect* 2010;75:273-6
- 8. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, *et al.* Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2013;56:e1-e25
- 9. Primary infectious spondylitis, and following intradiscal procedure, without prothesis. Recommendations. *Med Mal Infect* 2007;37:573-83
- 10. Recommendations for clinical practice. Osteo-articular infection therapy according to materials used (prosthesis, implants, osteosynthesis). *Med Mal Infect* 2009;39:745-74
- 11. Hagihara M, Crandon JL, Nicolau DP. The efficacy and safety of antibiotic combination therapy for infections caused by Gram-positive and Gram-negative organisms. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11:221-33
- 12. Conterno LO, da Silva Filho CR. Antibiotics for treating chronic osteomyelitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD004439
- 13. Hoffman-Terry ML, Fraimow HS, Fox TR, Swift BG, Wolf JE. Adverse effects of outpatient parenteral antibiotic therapy. *Am J Med* 1999;106:44-9
- 14. Pulcini C, Couadau T, Bernard E, Lorthat-Jacob A, Bauer T, Cua E, *et al.* Adverse effects of parenteral antimicrobial therapy for chronic bone infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:1227-32
- 15. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994;47:1245-51
- 16. Grammatico-Guillon L, Baron S, Gettner S, Lecuyer AI, Gaborit C, Rosset P, *et al.* Bone and joint infections in hospitalized patients in France, 2008: clinical and economic outcomes. *J Hosp Infect* 2012;82:40-8
- 17. Stengel D, Bauwens K, Sehouli J, Ekkernkamp A, Porzsolt F. Systematic review and metaanalysis of antibiotic therapy for bone and joint infections. *Lancet Infect Dis* 2001;1:175-88
- 18. Brandt CM, Sistrunk WW, Duffy MC, Hanssen AD, Steckelberg JM, Ilstrup DM, *et al.* Staphylococcus aureus prosthetic joint infection treated with debridement and prosthesis retention. *Clin Infect Dis* 1997;24:914-9
- 19. Marculescu CE, Berbari EF, Hanssen AD, Steckelberg JM, Harmsen SW, Mandrekar JN, *et al.* Outcome of prosthetic joint infections treated with debridement and retention of components. *Clin Infect Dis* 2006;42:471-8

- 20. Senneville E, Joulie D, Legout L, Valette M, Dezeque H, Beltrand E, *et al.* Outcome and predictors of treatment failure in total hip/knee prosthetic joint infections due to Staphylococcus aureus. *Clin Infect Dis* 2011;53:334-40
- 21. Bauer S, Bouldouyre MA, Oufella A, Palmari P, Bakir R, Fabreguettes A, *et al.* Impact of a multidisciplinary staff meeting on the quality of antibiotherapy prescription for bone and joint infections in orthopedic surgery. *Med Mal Infect* 2012;42:603-7
- 22. Uckay I, Vernaz-Hegi N, Harbarth S, Stern R, Legout L, Vauthey L, *et al.* Activity and impact on antibiotic use and costs of a dedicated infectious diseases consultant on a septic orthopaedic unit. *J Infect* 2009;58:205-12
- 23. Pestotnik SL, Classen DC, Evans RS, Burke JP. Implementing antibiotic practice guidelines through computer-assisted decision support: clinical and financial outcomes. *Ann Intern Med* 1996;124:884-90
- 24. Onorato IM, Axelrod JL. Hepatitis from intravenous high-dose oxacillin therapy: findings in an adult inpatient population. *Ann Intern Med* 1978;89:497-500
- 25. Lagace-Wiens P, Rubinstein E. Adverse reactions to beta-lactam antimicrobials. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11:381-99
- 26. Ditlove J, Weidmann P, Bernstein M, Massry SG. Methicillin nephritis. *Medicine (Baltimore)* 1977;56:483-91
- 27. Olaison L, Belin L, Hogevik H, Alestig K. Incidence of beta-lactam-induced delayed hypersensitivity and neutropenia during treatment of infective endocarditis. *Arch Intern Med* 1999;159:607-15
- 28. Pai MP, Bearden DT. Antimicrobial dosing considerations in obese adult patients. *Pharmacotherapy* 2007;27:1081-91
- 29. Wurtz R, Itokazu G, Rodvold K. Antimicrobial dosing in obese patients. *Clin Infect Dis* 1997;25:112-8
- 30. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Adjustment of dosing of antimicrobial agents for bodyweight in adults. *Lancet* 2010;375:248-51
- 31. Dequito AB, Mol PG, van Doormaal JE, Zaal RJ, van den Bemt PM, Haaijer-Ruskamp FM, *et al.* Preventable and non-preventable adverse drug events in hospitalized patients: a prospective chart review in the Netherlands. *Drug Saf* 2011;34:1089-100

AN EARLY REFERRAL TO INFECTIOUS DISEASE SPECIALITS IMPROVES THE PROGNOSIS OF METHICILLIN-SUSCEPTIBLE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* NATIVE BONE AND JOINT INFECTION

Florent Valour^{1,2,*}, Anissa Bouaziz¹, Judith Karsenty¹, Florence Ader^{1,2}, Sébastien Lustig³, Frédéric Laurent^{2,4}, Christian Chidiac^{1,2}, and Tristan Ferry^{1,2}, on behalf of the Lyon BJI study group[#]

- 1: Service des maladies infectieuses et tropicales, Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Nord, Lyon, France
- 2: Université Claude Bernard Lyon 1, INSERM U1111, International Center for Research in Infectious diseases, Lyon, France
- 3: Chirurgie orthopédique, Hospices Civils de Lyon, Groupement Hospitalier Nord, Lyon, France
- 4: Laboratoire de bactériologie, Centre National de Référence des Staphylocoques, Hospices Civils de Lyon, France

Running title: Risk factor for native MSSA BJI treatment failure

Lyon Bone and Joint Infection Study Group: Physicians — Florence Ader, François Biron, André Boibieux, Anissa Bouaziz, Evelyne Braun, Christian Chidiac, Fatiha Daoud, Tristan Ferry, Judith Karsenty, Johanna Lippman, Patrick Miailhes, Thomas Perpoint, Dominique Peyramond, Marie-Paule Vallat, Florent Valour; Surgeons — Cédric Barrey, Pierre Breton, Fabien Boucher, Romain Desmarchelier, Michel-Henry Fessy, Olivier Guyen, Christophe Lienhart, Sébastien Lustig, Alain-Ali Mojallal, Philippe Neyret, Franck Trouillet, Gualter Vaz; Microbiologists — Frédéric Laurent, Jean-Philippe Rasigade, François Vandenesch; Nuclear Medicine — Emmanuel Deshayes, Francesco Giammarile, Marc Janier, Isabelle Morelec; PK/PD specialists — Marie-Claude Gagnieu, Sylvain Goutelle, Michel Tod; Clinical Research Assistant — Marion Martinez

ABSTRACT

Determinants for treatment failure were determined in a retrospective cohort of 66 patients with native methicillin-susceptible *S. aureus* bone and joint infection. The presence of clinical evidence for chronic infection (sinus tract) and a delayed referral to an infectious disease specialist were independent predictors of unfavorable outcome (24.2%).

Keywords: Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*; Bone and joint infection; Treatment failure

INTRODUCTION

Bone and joint infections (BJI) constitute difficult-to-treat clinical entities, known to be associated to significant morbidity and mortality rates. Most of the current literature on BJI concerns orthopedic device infections and/or methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA). However, native infections represent the most frequent clinical form of BJI, accounting for approximately 70% of cases, and are mainly caused by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) [1]. With a respective incidence of 4-10, 10 and 2.4 per 100,000 person-year, septic arthritis, osteomyelitis and vertebral osteomyelitis are associated with a mortality rate of 2-10%, and a risk of permanent loss of joint function of 40% [2, 3]. It has recently been shown that the setting of a systematic infectious disease specialist consultation in a septic orthopedic surgery unit allows a better adjustment of empirical antimicrobial therapy [4]. However, risk factors for treatment failure have poorly been studied. We addressed this question in a retrospective cohort study.

PATIENT AND METHODS

All patients with native MSSA BJI (i.e clinical evidences of infection and at least one reliable bacteriological sample positive for MSSA including percutaneous joint fluid aspiration, surgical sample, and/or blood culture) were enrolled in a monocentric retrospective cohort study (2001-2011), excluding patients with diabetic foot- and decubitus ulcer-related BJI because of the specific management of these infections. The time from initiation of symptoms of infection to diagnosis defined acute (infection lasting for ≤ 4 weeks) and chronic infections. The modified Charlson comorbidity index was calculated as previously described [5]. Immunosuppression was defined as: i) steroid therapy > 10 mg of prednisone per day or equivalent; ii) immunosuppressive drug during the two last months before BJI onset; or iii) chemotherapy or radiotherapy. Treatment failure included i) persisting infection under appropriate antimicrobial therapy; and/or ii) relapse after antimicrobial therapy disruption. Data were collected from medical records, nursing charts and biological software in an anonymous standardized case report form. Frequencies of the study variables were described as effectives (%) for dichotomous variables, and medians (interquartile range (IQR)) for continuous values. For the percentage calculation of each variable, the number of missing values was excluded from the denominator. Non-parametric statistical methods were used to compare the study groups (Khi2, Fisher exact test, Mann-Whitney U test), as appropriate. Kaplan-Meier curves were compared between groups using the log-rank test. Stepwise binary logistic regression was used to determine risk factors for treatment failure. After checking variables for interactions, variables with medical meaning and p values obtained in univariate analysis < 0.15 were included in the final multivariate model. A value of p < 0.05 was taken as significant. All analyses were performed using SPSS software version 17.0 (SPSS, Chicago, IL).

This study received the approval of the French South-East ethics committee with the reference number CAL2011-21. In accordance with the French legislation, written informed patient consent was not required for any part of the study.

RESULTS

After exclusion of 4 diabetic foot- or decubitus ulcer-related infections and 7 patients with numerous missing values, 66 patients were enrolled in the analysis (42 males, 63.6%), with a median age of 61.2 years (IQR 45.9-71.9). Demographic characteristics, comorbidities and BJI presentation are summarized in table 1. Of note, 61 (92.4%) of included BJI were considered as difficult-to-treat, including chronic BJI (n=28, 42.4%), local abscess (n=33, 50.0%), sinus tract (n=18, 27.3%), bacteremia (n=35, 53.0%) and/or associated infective endocarditis (n=4, 6.1%). A surgical management was performed in 37 cases (56.1%). All patients received antimicrobial therapy for 27.1 (16.9-36.11) weeks, initially administrated intravenously in 59 patients (89.4%) for 7.1 (4.9-11.7) weeks.

Treatment failure was observed in 16 cases (24.2%) during a median follow-up period of 63.3 (44.7-103.1) weeks: i) 13 patients (19.7%) with persistent infection including 9 patients requiring new surgery performed in a delay of 11.6 weeks (IQR 5.3-25.6) after antimicrobial treatment initiation; ii) one relapse occurring 13.7 weeks after treatment disruption; and iii) 2 super-infections (one with *S. epidermidis*, and one with *E. faecalis* and *S. intermedius*). Final evolution was favorable in 12 of the 16 patients with initial treatment failure. Three patients had to be amputated. Five patients (7.6%) died during follow-up, without sepsis-related death. Of note, one fatal pulmonary embolism linked with prolonged bed rest occurred. At the end of follow-up, 24 patients (38.1%) presented functional sequels, consisting in chronic pain and/or loss of function.

Patients presenting a treatment failure did not differ from those with favorable outcome regarding their baseline characteristics, with the exception of a higher prevalence of diabetes (37.5% vs 10%, p=0.018) and a higher number of patients presenting a modified Charlson

comorbidity index > 2 (75.0% vs 44.0%, p=0.044). There was no difference between the two groups regarding the use of the main administered antimicrobials (table 2). The delay from diagnosis to infectious disease specialist advice tended to have been higher for patients with treatment failure (6.3 days (0.7-91.0), p=0.445), and especially for those with persistent infection (7.7 days (0.4-161.0), p=0.217) than for patients with favorable outcome. In univariate analysis, diabetes (Odd ratio (OR) 5.4, 95% confidence interval (95%CI) 1.372-21.260, p=0.016), osteomyelitis (OR 3.545, 95%CI 1.082-11.615, p=0.037), and a prolonged delay for infectious disease specialist referral (i.e. consultation or hospitalization which may have been preceded by telephonic advice; OR 1.102, 95%CI 1.003-1.211, p= 0.043) were associated with treatment failure (table 1, figure 1). Non-interacting and clinically relevant factors included in the multivariate logistic regression model were a modified Charlson comorbidity index > 2 (OR 3.322, 95%CI 0.753-14.661, p=0.113), the existence of a sinus tract (OR 5.300, 95%CI 1.166-24.103, p=0.031), a delayed referral to infectious disease specialist (OR 1.134, 95% CI 1.013-1.271, p=0.029), and a decreased in CRP level at 1 month < 75% (OR 3.183, 95%CI 0.727-13.936, p=0.124).

DISCUSSION

In this retrospective cohort study including patients with native MSSA BJI, we pinpointed an important rate of unfavorable outcome, including a treatment failure rate reaching one quarter of patients and high proportion of functional sequels. These results should be interpreted in light of the high prevalence of difficult-to-treat infections enrolled in the study, due to the particular recruitment of our institution, a reference center for the management of complex BJI. Moreover, the implication of S. aureus is known to be associated with a poorer outcome of native and device-associated septic arthritis [6-8]. However, these findings are consistent with the few available data in the literature [2, 9]. In this particular patient population requiring long-term antimicrobial therapy, independent risk factors for treatment were the presence of a sinus tract and a delayed referral to infectious disease specialist. Fistula has already been associated with poor outcome in prosthetic-joint infection and vertebral osteomyelitis [10, 11]. Our findings confirmed that this clinical evidence for chronic infection is associated with treatment failure of native BJI. Diabetes was associated with a higher risk of treatment failure in univariate analysis but was excluded from the final model because the parameter was included in the Charlson comorbidity score calculation. However, it is a wellknown risk factor for treatment failure [12]. The impact of a referral to infectious disease specialist has been evaluated in several studies, which showed a benefit in terms of early adaptation of the initial empirical therapy after bacteriological results, and regarding dosages and duration of antimicrobials [4, 13]. However, these series failed to highlight an improvement of BJI outcome. Nevertheless, Bauer and colleagues showed a decrease from 25 to 18% of treatment failure rate after the instauration of a weekly multidisciplinary staff meeting in their institution, even if this difference was not significant [13].

Some studies had found other determinants of poor outcome in native BJI, including advanced age, a raised white cell count at presentation, the presence of an abscess, a delayed initiation of antimicrobial treatment, a pre-existing joint disease which may delay diagnosis [8, 11, 14-16]. We failed to found any association between outcome and the nature of antimicrobial therapy, and especially with the use of glycopeptides used as empirical therapy, for polymicrobial infection, or in patients with beta-lactam allergy. Indeed, vancomycin therapy has been associated with a poor outcome in MSSA bacteremia, due to its slow bactericidal activity [17, 18]. One study including a majority of MSSA native osteomyelitis also suggested that vancomycin-treated infections were nearly three-times more likely to recur [19]. Contrary to prosthetic-joint infections, the use of rifampin did not appear as a protective factor in our study, possibly because of the less important implication of biofilm in absence of orthopedic device. Finally, if the optimal treatment duration of BJI is unknown, a longer antimicrobial therapy did not appear as a protective factor. Prolonged antimicrobial therapy observed in our study is partly explained by the complicated nature of the included BJI. Another explanation lies in the retrospective nature of the study, which included patients in a 10-year period. Even in the absence of controlled randomized trial, the absence of evidence regarding the benefit of prolonged treatment lead to progressively decrease treatment duration in our population, without increasing failure rate over years (data not shown). Prospective controlled studies are needed to confirm the feasibility of shorter treatments. However, some studies had suggested that reducing treatment duration was associated with an increased risk of treatment failure, notably in vertebral osteomyelitis [20]. In conclusion, MSSA native BJI are associated with a high rate of treatment failure and sequel, despite the use of prolonged antimicrobial therapy. A multidisciplinary approach is required, with an early referral to infectious disease specialist, especially in debilitated patients or in presence of a sinus tract.

Table 1. Characteristics of patients with native methicillin-susceptible *Staphylococcus* aureus (MSSA) native bone and joint infection (BJI), comparison of patients with favourable outcome and treatment failure, and risk factors for treatment failure (univariate logistic regression).

Results are presented as n (%) for dichotomic variables compared using Chi-square or Fisher exact tests, and median (interquartile range) for continuous variables, compared using Mann-Whitney U-test. Risk factors for treatment failure were assessed using logistic binary regression.

BJI: bone and joint infection; BMI: body mass index; CRP: C-reactive protein; i.v: intravenous; MSSA: methicillin-susceptible Staphylococcus aureus; OR: Odd ratio; WBC: white blood cells; 95%CI: 95% confidence interval

Dial Code Code de de de Cil	T (1 (. (C)	Treatment failure	Favorable outcome		Univariate analysis	
Risk factor for treatment failure	Total (n=66)	(n=16)	(n=50)	p	OR (95% CI)	p
Demographic characteristics						
Sex (male)	42 (63.6%)	10 (62.5%)	32 (64.0%)	0.913	0.938 (0.292-3.006)	0.938
Age (years)	61.2 (45.9-71.9)	61.2 (48.5-69.6)	60.4 (43.5-76.5)	0.828	1.119 (0.820-1.525)*	0.479
Comorbidity						
Modified Charlson score	3.0 (0.0-5.0)	4.0 (2.5-5.0)	2.0 (0.0-4.0)	0.163	1.093 (0.907-1.318)	0.351
Modified Charlson score > 2	34 (51.5%)	12 (75.0%)	22 (44.0%)	0.044	3.818 (1.081-13.486)	0.037
Obesity (BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$)	13 (20.0%)	3 (20.0%)	10 (20.0%)	1.000	1.000 (0.236-4.231)	1.000
Denutrition (BMI $\leq 18 \text{ kg/m}^2$)	3 (4.6%)	1 (6.7%)	2 (4.0%)	1.000	1.714 (0.145-20.332)	0.669
Diabetes	11 (16.7%)	6 (37.5%)	5 (10.0%)	0.018	5.400 (1.372-21.260)	0.016
Immunodepression	8 (12.1%)	3 (18.8%)	5 (10.0%)	0.390	2.077 (0.437-9.871)	0.358
Nephropathy	10 (15.2%)	3 (18.8%)	7 (14.0%)	0.695	1.418 (0.320-6.277)	0.646
Hepatopathy	2 (3.0%)	2 (12.5%)	0 (0%)	0.056	NC	NC
Chronic pulmonary disease	12 (18.2%)	4 (25.0%)	8 (16.0%)	0.465	1.750 (0.449-6.825)	0.420
Chronic heart failure	5 (7.6%)	0 (0%)	5 (10.0%)	0.325	NC	NC
Chronic inflammatory disease	7 (10.6%)	2 (12.5%)	5 (10.0%)	1.000	1.286 (0.224-7.370)	0.778
Neoplasm, hemopathy	7 (10.6%)	1 (6.3%)	6 (12.0%)	0.674	0.489 (0.054-4.397)	0.523
Dementia	1 (1.5%)	1 (6.3%)	0 (0%)	0.242	NC	NC
BJI type						
Arthritis	15 (22.7%)	3 (18.8%)	12 (24.0%)	0.747	0.731 (0.178-3.003)	0.731
Osteomyelitis	19 (28.8%)	8 (50.0%)	11 (22.0%)	0.054	3.545 (1.082-11.615)	0.037
Vertebral osteomyelitis	32 (48.5%)	5 (31.3%)	27 (54.0%)	0.195	0.387 (0.117-1.279)	0.120
BJI mechanis m						
Haematogenous	40 (60.6%)	8 (50.0%)	32 (64.0%)	0.480	0.563 (0.180-1.754)	0.321
Inoculation	22 (33.3%)	7 (43.8%)	15 (30.0%)	0.475	1.815 (0.570-5.779)	0.313
Contiguity	4 (6.1%)	1 (6.3%)	3 (6.0%)	1.000	1.044 (0.101-10.806)	0.971

D' 1 C 4 C 4 4 4 C 1	T-4-1 (- (6)	Treatment failure	Favorable outcome		Univariate analy	sis
Risk factor for treatment failure	Total (n=66)	(n=16)	(n=50)	p	OR (95% CI)	p
BJI diagnosis						
Fever	43 (65.2%)	10 (62.5%)	33 (66.0%)	1.000	0.859 (0.267-2.764)	0.798
Fistula	18 (27.3%)	7 (43.8%)	11 (22.0%)	0.112	2.758 (0.836-9.092)	0.096
Abscess	33 (50.0%)	7 (43.8%)	26 (52.0%)	0.775	0.718 (0.231-2.229)	0.566
Chronic BJI (evolution > 4 weeks)	28 (42.4%)	8 (50.0%)	20 (40.0%)	0.680	1.500 (0.484-4.651)	0.483
Delay from symptoms to diagnosis (weeks)	2.1 (0.0-10.3)	2.6 (0.0-34.4)	2.1 (0.5-9.8)	0.905	1.026 (0.996-1.057)	0.095
Polymicrobial BJI	10 (15.2%)	3 (18.8%)	7 (14.0%)	0.695	1.418 (0.320-6.277)	0.646
Infective endocarditis	4 (6.1%)	0 (0%)	4 (8.0%)	0.565	NC	NC
Biological inflammatory syndrome	58 (87.9%)	16 (100%)	42 (84.0%)	0.183	NC	NC
Maximal CRP value (mg/L)	152.7 (52.0-317.8)	145.0 (75.3-317.3)	154.7 (52.0-325.9)	0.994	1.000 (0.996-1.004)	0.931
Maximal WBC count value (/mm³)	10,200 (7,720-14,920)	11,000 (10,200-16,280)	9,710 (7,350-14,770)	0.100	1.058 (0.961-1.164)	0.251
Maximal neutrophil count value (/mm³)	7,600 (5,200-11,970)	9,300 (6,740-13,470)	7,380 (5,200-11,400)	0.292	1.056 (0.957-1.165)	0.277
Chronic sepsis on pathological examination	9/21 (47.4%)	2/3 (66.7%)	7/16 (43.8%)	0.582	2.571 (0.192-34.473)	0.476
Surgical treatment	37 (56.1%)	11 (68.8%)	26 (52.0%)	0.377	2.031 (0.615-6.701)	0.245
Delay from symptoms to surgery (days)	3 (0-12.5)	0 (0-9)	4 (0-12)	0.402	0.999 (0.994-1.004)	0.632
Antibiotic use						
Delay from diagnosis to specialist referral (days)	4.9 (0.0-23.1)	6.3 (0.7-91.0)	4.9 (0.0-18.5)	0.445	1.102 (1.003-1.211)	0.043
i.v.treatment	59 (89.4%)	13 (81.3%)	46 (92.0%)	0.347	0.377 (0.075-1.901)	0.237
i.v.treatment duration (weeks)	7.1 (4.9-11.7)	9.1 (5.3-16.4)	7.0 (4.6-9.4)	0.297	1.037 (0.986-1.091)	0.156
Bitherapy	66 (100%)	16 (100%)	50 (100%)	1.000	NC	NC
Bitherapy duration (weeks)	25.6 (15.0-32.1)	27.0 (17.4-38.5)	25.1 (15.1-31.1)	0.533	1.016 (0.983-1.050)	0.345
Initial anti-staphylococcal bitherapy	53 (81.5%)	12 (75.0%)	41 (83.7%)	0.719	0.585 (0.150-2.285)	0.441
Initial anti-MSSA bitherapy	40 (61.5%)	8 (50.0%)	32 (65.3%)	0.480	0.531 (0.169-1.666)	0.278
Biological follow-up						
1 month CRP level	13.0 (3.6-36.0)	13.3 (7.4-70.4)	11.0 (3.2-31.9)	0.296	1.006 (0.994-1.018)	0.315
Decrease in CRP level at 1 month < 50%	9 (13.8%)	4 (26.7%)	5 (10.0%)	0.204	3.273 (0.752-14.245)	0.114
1 month CRP level $\leq 10 \text{ mg/L}$	29 (44.6%)	5 (33.3%)	24 (48.0%)	0.377	0.542 (0.162-1.814)	0.320

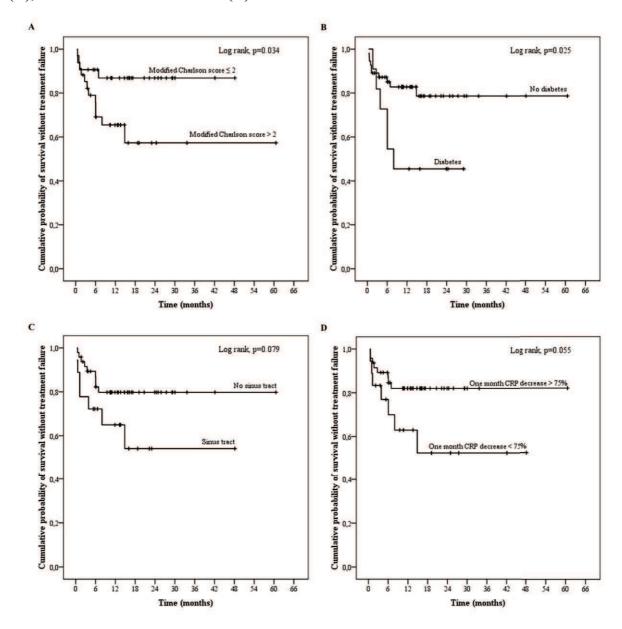
Table 2. Main antimicrobial used in the 66 included patients with native methicillinsusceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) native bone and joint infection (BJI).

Differences between the two groups were assessed using Chi-square test or Fisher exact test for dichotomic variables, and Mann-Whitney U-test for continuous variables.

i.v: intravenous

	All patients	Treatment failure	Favorable outcome	p
	(n=66)	(n=16)	(n=50)	_
i.v anti-staphylococcal penicillin	49 (74.2%)	11 (68.8%)	38 (76.0%)	0.743
Dose (mg/kg/day)	144.6 (133.3-169.0)	141.2 (133.3-150.0)	144.9 (133.6-172.7)	0.606
Duration (weeks)	6.0 (3.0-8.0)	6.7 (4.1-12.2)	5.2 (2.7-7.4)	0.250
Glycopeptides	25 (37.9%)	7 (43.8%)	18 (36.0%)	0.768
Vancomycine,	10 (15.2%)	1 (6.3%)	9 (18.0%)	0.430
Dose (mg/kg/day)	26.0 (20.3-30.5)	25	27.0 (19.2-31.3)	NC
Teicoplanin	22 (33.3%)	6 (37.5%)	16 (32.0%)	0.764
Dose (mg/kg/day)	5.7 (4.1-7.0)	7.2 (5.4-8.4)	5.2 (3.9-6.5)	0.197
Duration	3.4 (2.6-7.6)	3.4 (1.9-16.1)	3.9 (2.8-6.7)	0.832
Aminoglycosides	38 (57.6%)	9 (56.3%)	29 (58.0%)	1.000
Rifampin	36 (54.5%)	9 (56.3%)	27 (54.0%)	1.000
Dose (mg/kg/day)	18.8 (14.6-21.2)	18.0 (14.6-21.4)	18.8 (15.2-20.8)	0.841
Duration (weeks)	20.3 (2.7-34.6)	27.5 (11.8-53.1)	16.0 (2.7-25.3)	0.334
Fluoroquinolones	62 (93.9%)	15 (93.8%)	47 (94.0%)	1.000
Ofloxacin dose (mg/kg/day)	6.7 (5.8-7.5)	7.1 (6.3-7.5)	6.35 (5.7-7.3)	0.240
Duration (weeks)	14.6 (8.0-27.6)	17.0 (10.9-31.9)	14.6 (7.6-24.4)	0.397
Macrolid group	46 (69.7%)	10 (62.5%)	36 (72.0%)	0.538
Clindamycin	17 (25.8%)	6 (37.5%)	11 (22.0%)	0.324
Pristinamycin	33 (50.0%)	5 (31.3%)	28 (56.0%)	0.150
Linezolid	6 (9.1%)	1 (6.3%)	5 (10.0%)	1.000
Fucidic acid	4 (6.1%)	1 (6.3%)	3 (6.0%)	1.000
Fosfomycin	13 (19.7%)	4 (25.0%)	9 (18.0%)	0.719
Cotrimoxazole	2 (3.0%)	1 (6.3%)	1 (2.0%)	0.429

Figure 1. Kaplan-Meier curves for the cumulative risk of treatment failure according to the modified Charlson comorbidity index (A), the presence of diabetes (B) or sinus tract (C), and the 1-month CRP level (D).



REFERENCES

- 1. Grammatico-Guillon L, Baron S, Gettner S, Lecuyer AI, Gaborit C, Rosset P, *et al.* Bone and joint infections in hospitalized patients in France, 2008: clinical and economic outcomes. *J Hosp Infect* 2012;82:40-8
- 2. Garcia-Arias M, Balsa A, Mola EM. Septic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011;25:407-21
- 3. Mathews CJ, Weston VC, Jones A, Field M, Coakley G. Bacterial septic arthritis in adults. *Lancet* 2010;375:846-55
- 4. Uckay I, Vernaz-Hegi N, Harbarth S, Stern R, Legout L, Vauthey L, *et al.* Activity and impact on antibiotic use and costs of a dedicated infectious diseases consultant on a septic orthopaedic unit. *J Infect* 2009;58:205-12
- 5. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994;47:1245-51
- 6. Azzam KA, Seeley M, Ghanem E, Austin MS, Purtill JJ, Parvizi J. Irrigation and debridement in the management of prosthetic joint infection: traditional indications revisited. *J Arthroplasty* 2010;25:1022-7
- 7. Byren I, Bejon P, Atkins BL, Angus B, Masters S, McLardy-Smith P, *et al.* One hundred and twelve infected arthroplasties treated with 'DAIR' (debridement, antibiotics and implant retention): antibiotic duration and outcome. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:1264-71
- 8. Dubost JJ, Fis I, Denis P, Lopitaux R, Soubrier M, Ristori JM, *et al.* Polyarticular septic arthritis. *Medicine (Baltimore)* 1993;72:296-310
- 9. Weston VC, Jones AC, Bradbury N, Fawthrop F, Doherty M. Clinical features and outcome of septic arthritis in a single UK Health District 1982-1991. *Ann Rheum Dis* 1999;58:214-9
- 10. Marculescu CE, Berbari EF, Hanssen AD, Steckelberg JM, Harmsen SW, Mandrekar JN, *et al.* Outcome of prosthetic joint infections treated with debridement and retention of components. *Clin Infect Dis* 2006;42:471-8
- 11. McHenry MC, Easley KA, Locker GA. Vertebral osteomyelitis: long-term outcome for 253 patients from 7 Cleveland-area hospitals. *Clin Infect Dis* 2002;34:1342-50
- 12. Gomez J, Rodriguez M, Banos V, Martinez L, Claver MA, Ruiz J, *et al.* Orthopedic implant infection: prognostic factors and influence of long-term antibiotic treatment on evolution. Prospective study, 1992-1999. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21:232-6
- 13. Bauer S, Bouldouyre MA, Oufella A, Palmari P, Bakir R, Fabreguettes A, *et al.* Impact of a multidisciplinary staff meeting on the quality of antibiotherapy prescription for bone and joint infections in orthopedic surgery. *Med Mal Infect* 2012;42:603-7
- 14. D'Agostino C, Scorzolini L, Massetti AP, Carnevalini M, d'Ettorre G, Venditti M, *et al.* A sevenyear prospective study on spondylodiscitis: epidemiological and microbiological features. *Infection* 2010;38:102-7
- 15. Gupta MN, Sturrock RD, Field M. A prospective 2-year study of 75 patients with adult-onset septic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:24-30
- 16. Tarkowski A. Infection and musculoskeletal conditions: Infectious arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:1029-44
- 17. Chang FY, Peacock JE, Jr., Musher DM, Triplett P, MacDonald BB, Mylotte JM, *et al.* Staphylococcus aureus bacteremia: recurrence and the impact of antibiotic treatment in a prospective multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:333-9

- 18. Kim SH, Kim KH, Kim HB, Kim NJ, Kim EC, Oh MD, *et al.* Outcome of vancomycin treatment in patients with methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:192-7
- 19. Tice AD, Hoaglund PA, Shoultz DA. Risk factors and treatment outcomes in osteomyelitis. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:1261-8
- 20. Priest DH, Peacock JE, Jr. Hematogenous vertebral osteomyelitis due to Staphylococcus aureus in the adult: clinical features and therapeutic outcomes. *South Med J* 2005;98:854-62



Cette étude de cohorte rétrospective monocentrique incluait les patients pris en charge pour une infection ostéo-articulaire (IOA) à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline (SASM) entre 2001 et 2011 dans le service de maladies infectieuses des Hospices Civils de Lyon, centre inter-régional de référence pour la prise en charges des IOA complexes.

Nos objectifs étaient : i) de décrire les effets secondaires liés à l'antibiothérapie prolongée des IOA et d'en rechercher les déterminants, et ii) d'identifier les facteurs de risque d'échec de traitement dans la sous-population des patients ayant une IOA native (sans matériel), peu étudiée dans la littérature. Les facteurs pronostics des infections de prothèse articulaire et de matériel d'ostéosynthèse feront l'objet d'une analyse ultérieure.

Deux cent patients ont été inclus (124 hommes (62.0%), âge médian 60.8 ans (45.5-74.2)), porteurs d'une arthrite (n=15, 7.5%), d'une ostéite (n=19, 9.5%), d'une spondylodiscite (n=32, 16.0%), ou d'une infection sur matériel orthopédique (n=134, 67.0%), aiguës (n=134, 67.0%) ou chroniques. Après une prise en charge chirurgicale dans 164 cas (82.0%), ces patients ont reçu une antibiothérapie de durée médiane de 26.6 semaines (16.8-37.8), dont 7.4 semaines (4.9-14.4) par voie intraveineuse. Cette durée de traitement prolongée était justifiée par la forte représentation d'IOA difficiles à traiter, incluant des patients avec lourdes comorbidités (47.0% ayant un score de Charlson modifié > 2), fréquemment bactériémiques (63.1%), présentant une fistule (43.4%) et/ou un abcès (39.0%), ou bénéficiant d'une prise en charge chirurgicale conservatrice en cas d'infection sur matériel orthopédique (48.0%).

Trente-huit effets secondaire graves (grade 3 à 4 de la classification CTCAE) liés à l'antibiothérapie ont été relevés chez 30 patients (15.0%) dans un délai médian de 34 jours (14.8-60.5) après initiation de l'antibiothérapie concernée, comprenant 10 troubles hématologiques, 9 réactions cutanéo-muqueuses, 6 insuffisances rénales aiguës, 4 hypokaliémies, et 4 hépatites cholestatiques. Les antibiotiques les plus fréquemment incriminés étaient les pénicillines M (13 effets secondaires pour 143 patients), les fluoroquinolones (12/187), les glycopeptides (9/101), et la rifampicine (7/107). En analyse multivariée, seul l'âge (OR 1.382 par tranche de 10 ans, p=0.011) apparaissait comme facteur de risque indépendant d'effet secondaire grave aux anti-staphylococciques. L'analyse des facteurs de risque de toxicité spécifiques à chaque antibiotique a mis en avant la posologie de pénicilline M (OR 1.028, p=0.014) et l'obésité pour la rifampicine (OR 8.991, p=0.018).

Malgré cette antibiothérapie prolongée, 83 patients ont présenté une persistance de l'infection avec parfois nécessité de reprise chirurgicale, une récidive après arrêt du traitement, ou une super-infection, représentant un taux d'échec thérapeutique de 41.5% sur une durée de suivi

de 85.0 semaines (49.0-154.4). Ce taux était inférieur pour la sous-population des 66 patients avec IOA native, atteignant toutefois 24.2% soit 16 échecs. Chez ces patients, la survenue d'un échec thérapeutique était influencée par la présence de comorbidités, la chronicité, la présence d'une fistule, un recours retardé à une consultation spécialisé, et un retard à la baisse de la CRP. En analyse multivariée, l'existence d'une fistule (OR 5.300, p=0.031) et une consultation retardée avec un infectiologue (OR 1.134, p=0.029) étaient significativement associées à un sur-risque d'échec thérapeutique.

Au total, une prise en charge médicale précoce par un infectiologue est essentielle au cours des IOA complexes à SASM pour optimiser précocement l'antibiothérapie, prévenir et détecter au plus tôt les toxicités éventuelles des anti-staphylococciques, et améliorer le pronostic.

Le Président de la thèse,

Vu et permis d'imprimer

yon, le 9- MULT 2013

1 O JUIL. 2013

LYON

Vu : Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Jérôme ENENNEST

FACULTÉ DE MÉDECINE

Lyon-Est

Vu : Pour Le Président de l'Université

Le Président du Comité de Coordination

des Etudes Médicales,

Professeur François-Noël GILLY



- 1. Garcia-Arias M, Balsa A, Mola EM. Septic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011;25:407-21
- 2. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet* 2004;364:369-79
- 3. Mathews CJ, Weston VC, Jones A, Field M, Coakley G. Bacterial septic arthritis in adults. *Lancet* 2010;375:846-55
- 4. Zimmerli W. Clinical practice. Vertebral osteomyelitis. N Engl J Med 2010;362:1022-9
- 5. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med* 2004;351:1645-54
- 6. Grammatico-Guillon L, Baron S, Gettner S, Lecuyer AI, Gaborit C, Rosset P, *et al.* Bone and joint infections in hospitalized patients in France, 2008: clinical and economic outcomes. *J Hosp Infect* 2012;82:40-8
- 7. Primary infectious spondylitis, and following intradiscal procedure, without prothesis. Recommendations. *Med Mal Infect* 2007;37:573-83
- 8. Clinical practice recommendations. Osteoarticular infections on materials (prosthesis, implant, osteosynthesis. *Med Mal Infect* 2009;39:815-63
- 9. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, *et al.* Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2013;56:e1-e25
- 10. Tarkowski A. Infection and musculoskeletal conditions: Infectious arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:1029-44
- 11. Calhoun JH, Manring MM, Shirtliff M. Osteomyelitis of the long bones. *Semin Plast Surg* 2009;23:59-72
- 12. Mader JT, Shirtliff M, Calhoun JH. Staging and staging application in osteomyelitis. *Clin Infect Dis* 1997;25:1303-9
- 13. Cierny G, Mader JT, Penninck JJ. A clinical staging system for adult osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res* 2003;7-24
- 14. Mylona E, Samarkos M, Kakalou E, Fanourgiakis P, Skoutelis A. Pyogenic vertebral osteomyelitis: a systematic review of clinical characteristics. *Semin Arthritis Rheum* 2009;39:10-7
- 15. Ainscow DA, Denham RA. The risk of haematogenous infection in total joint replacements. *J Bone Joint Surg Br* 1984;66:580-2
- 16. Murdoch DR, Roberts SA, Fowler Jr VG, Jr., Shah MA, Taylor SL, Morris AJ, *et al.* Infection of orthopedic prostheses after Staphylococcus aureus bacteremia. *Clin Infect Dis* 2001;32:647-9
- 17. Lalani T, Chu VH, Grussemeyer CA, Reed SD, Bolognesi MP, Friedman JY, *et al.* Clinical outcomes and costs among patients with Staphylococcus aureus bacteremia and orthopedic device infections. *Scand J Infect Dis* 2008;40:973-7
- 18. Sendi P, Banderet F, Graber P, Zimmerli W. Periprosthetic joint infection following Staphylococcus aureus bacteremia. *J Infect* 2011;63:17-22
- 19. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, Pile JC, Peters EJ, Armstrong DG, *et al.* 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis* 2012;54:e132-73
- 20. Zimmerli W, Sendi P. Pathogenesis of implant-associated infection: the role of the host. *Semin Immunopathol* 2011;33:295-306
- 21. Senneville E, Joulie D, Legout L, Valette M, Dezeque H, Beltrand E, *et al.* Outcome and predictors of treatment failure in total hip/knee prosthetic joint infections due to Staphylococcus aureus. *Clin Infect Dis* 2011;53:334-40
- 22. Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo RB. Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections. *J Bone Joint Surg Am* 1996;78:512-23

- 23. McPherson EJ, Tontz W, Jr., Patzakis M, Woodsome C, Holtom P, Norris L, *et al.* Outcome of infected total knee utilizing a staging system for prosthetic joint infection. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 1999;28:161-5
- 24. McPherson EJ, Woodson C, Holtom P, Roidis N, Shufelt C, Patzakis M. Periprosthetic total hip infection: outcomes using a staging system. *Clin Orthop Relat Res* 2002;8-15
- 25. Grammatico L, Baron S, Rusch E, Lepage B, Surer N, Desenclos JC, *et al.* Epidemiology of vertebral osteomyelitis (VO) in France: analysis of hospital-discharge data 2002-2003. *Epidemiol Infect* 2008;136:653-60
- 26. Al-Nammari SS, Gulati V, Patel R, Bejjanki N, Wright M. Septic arthritis in haemodialysis patients: a seven-year multi-centre review. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2008;16:54-7
- 27. Geirsson AJ, Statkevicius S, Vikingsson A. Septic arthritis in Iceland 1990-2002: increasing incidence due to iatrogenic infections. *Ann Rheum Dis* 2008;67:638-43
- 28. Kaandorp CJ, Van Schaardenburg D, Krijnen P, Habbema JD, van de Laar MA. Risk factors for septic arthritis in patients with joint disease. A prospective study. *Arthritis Rheum* 1995;38:1819-25
- 29. Urquhart DM, Hanna FS, Brennan SL, Wluka AE, Leder K, Cameron PA, *et al.* Incidence and risk factors for deep surgical site infection after primary total hip arthroplasty: a systematic review. *J Arthroplasty* 2010;25:1216-22 e1-3
- 30. Shirtliff ME, Mader JT. Acute septic arthritis. Clin Microbiol Rev 2002;15:527-44
- 31. Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89:780-5
- 32. Eveillard M, Mertl P, Tramier B, Eb F. Effectiveness of gentamicin-impregnated cement in the prevention of deep wound infection after primary total knee arthroplasty. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:778-80
- 33. Huddleston JI, Wang Y, Uquillas C, Herndon JH, Maloney WJ. Age and obesity are risk factors for adverse events after total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2012;470:490-6
- 34. Ong KL, Kurtz SM, Lau E, Bozic KJ, Berry DJ, Parvizi J. Prosthetic joint infection risk after total hip arthroplasty in the Medicare population. *J Arthroplasty* 2009;24:105-9
- 35. Peel TN, Dowsey MM, Daffy JR, Stanley PA, Choong PF, Buising KL. Risk factors for prosthetic hip and knee infections according to arthroplasty site. *J Hosp Infect* 2011;79:129-33
- 36. Zimmerli W. Infection and musculoskeletal conditions: Prosthetic-joint-associated infections. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:1045-63
- 37. Kurtz SM, Ong KL, Lau E, Bozic KJ, Berry D, Parvizi J. Prosthetic joint infection risk after TKA in the Medicare population. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:52-6
- 38. Namba RS, Inacio MC, Paxton EW. Risk factors associated with deep surgical site infections after primary total knee arthroplasty: an analysis of 56,216 knees. *J Bone Joint Surg Am* 2013;95:775-82
- 39. D'Agostino C, Scorzolini L, Massetti AP, Carnevalini M, d'Ettorre G, Venditti M, *et al.* A seven-year prospective study on spondylodiscitis: epidemiological and microbiological features. *Infection* 2010;38:102-7
- 40. Akiyama T, Chikuda H, Yasunaga H, Horiguchi H, Fushimi K, Saita K. Incidence and risk factors for mortality of vertebral osteomyelitis: a retrospective analysis using the Japanese diagnosis procedure combination database. *BMJ Open* 2013;3:
- 41. McHenry MC, Easley KA, Locker GA. Vertebral osteomyelitis: long-term outcome for 253 patients from 7 Cleveland-area hospitals. *Clin Infect Dis* 2002;34:1342-50
- 42. Roblot F, Besnier JM, Juhel L, Vidal C, Ragot S, Bastides F, *et al.* Optimal duration of antibiotic therapy in vertebral osteomyelitis. *Semin Arthritis Rheum* 2007;36:269-77

- 43. Park KH, Chong YP, Kim SH, Lee SO, Choi SH, Lee MS, *et al.* Clinical characteristics and therapeutic outcomes of hematogenous vertebral osteomyelitis caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *J Infect* 2013;
- 44. Cahill JL, Shadbolt B, Scarvell JM, Smith PN. Quality of life after infection in total joint replacement. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2008;16:58-65
- 45. Bozic KJ, Ries MD. The impact of infection after total hip arthroplasty on hospital and surgeon resource utilization. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87:1746-51
- 46. Parvizi J, Pawasarat IM, Azzam KA, Joshi A, Hansen EN, Bozic KJ. Periprosthetic joint infection: the economic impact of methicillin-resistant infections. *J Arthroplasty* 2010;25:103-7
- 47. Pigrau C, Almirante B, Flores X, Falco V, Rodriguez D, Gasser I, *et al.* Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis and endocarditis: incidence, risk factors, and outcome. *Am J Med* 2005;118:1287
- 48. Czaplicki AP, Borger JE, Politi JR, Chambers BT, Taylor BC. Evaluation of postoperative fever and leukocytosis in patients after total hip and knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2011;26:1387-9
- 49. Uckay I, Agostinho A, Stern R, Bernard L, Hoffmeyer P, Wyssa B. Occurrence of fever in the first postoperative week does not help to diagnose infection in clean orthopaedic surgery. *Int Orthop* 2011;35:1257-60
- 50. Ghosh S, Charity RM, Haidar SG, Singh BK. Pyrexia following total knee replacement. *Knee* 2006;13:324-7
- 51. Bernard L, Lubbeke A, Stern R, Bru JP, Feron JM, Peyramond D, *et al.* Value of preoperative investigations in diagnosing prosthetic joint infection: retrospective cohort study and literature review. *Scand J Infect Dis* 2004;36:410-6
- 52. Honsawek S, Deepaisarnsakul B, Tanavalee A, Sakdinakiattikoon M, Ngarmukos S, Preativatanyou K, *et al.* Relationship of serum IL-6, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, and knee skin temperature after total knee arthroplasty: a prospective study. *Int Orthop* 2011;35:31-5
- 53. Hugle T, Schuetz P, Mueller B, Laifer G, Tyndall A, Regenass S, *et al.* Serum procalcitonin for discrimination between septic and non-septic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:453-6
- 54. Uckay I, Garzoni C, Ferry T, Harbarth S, Stern R, Assal M, *et al.* Postoperative serum procalcitonin and C-reactive protein levels in patients with orthopedic infections. *Swiss Med Wkly* 2010;140:w13124
- 55. Maharajan K, Patro DK, Menon J, Hariharan AP, Parija SC, Poduval M, *et al.* Serum Procalcitonin is a sensitive and specific marker in the diagnosis of septic arthritis and acute osteomyelitis. *J Orthop Surg Res* 2013;8:19
- 56. Bottner F, Wegner A, Winkelmann W, Becker K, Erren M, Gotze C. Interleukin-6, procalcitonin and TNF-alpha: markers of peri-prosthetic infection following total joint replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89:94-9
- 57. Buttaro MA, Tanoira I, Comba F, Piccaluga F. Combining C-reactive protein and interleukin-6 may be useful to detect periprosthetic hip infection. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:3263-7
- 58. Health Protection Agency. Investigations of prosthetic joint infection samples. *National Standard Method BSOP* 2009;44:
- 59. Trampuz A, Hanssen AD, Osmon DR, Mandrekar J, Steckelberg JM, Patel R. Synovial fluid leukocyte count and differential for the diagnosis of prosthetic knee infection. *Am J Med* 2004;117:556-62
- 60. Li SF, Cassidy C, Chang C, Gharib S, Torres J. Diagnostic utility of laboratory tests in septic arthritis. *Emerg Med J* 2007;24:75-7
- 61. Margaretten ME, Kohlwes J, Moore D, Bent S. Does this adult patient have septic arthritis? *Jama* 2007;297:1478-88

- 62. Schinsky MF, Della Valle CJ, Sporer SM, Paprosky WG. Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2008;90:1869-75
- 63. Bedair H, Ting N, Jacovides C, Saxena A, Moric M, Parvizi J, *et al.* The Mark Coventry Award: diagnosis of early postoperative TKA infection using synovial fluid analysis. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469:34-40
- 64. Jacovides CL, Parvizi J, Adeli B, Jung KA. Molecular markers for diagnosis of periprosthetic joint infection. *J Arthroplasty* 2011;26:99-103 e1
- 65. Martinot M, Sordet C, Soubrier M, Puechal X, Saraux A, Liote F, *et al.* Diagnostic value of serum and synovial procalcitonin in acute arthritis: a prospective study of 42 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:303-10
- 66. Parvizi J, Della Valle CJ. AAOS Clinical Practice Guideline: diagnosis and treatment of periprosthetic joint infections of the hip and knee. *J Am Acad Orthop Surg* 2010;18:771-2
- 67. Palestro CJ, Love C, Miller TT. Infection and musculoskeletal conditions: Imaging of musculoskeletal infections. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20:1197-218
- 68. Santiago Restrepo C, Gimenez CR, McCarthy K. Imaging of osteomyelitis and musculoskeletal soft tissue infections: current concepts. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:89-109
- 69. Stumpe KD, Notzli HP, Zanetti M, Kamel EM, Hany TF, Gorres GW, *et al.* FDG PET for differentiation of infection and aseptic loosening in total hip replacements: comparison with conventional radiography and three-phase bone scintigraphy. *Radiology* 2004;231:333-41
- 70. Abdulhadi MA, White AM, Pollock AN. Brodie abscess. Pediatr Emerg Care 2012;28:1249-51
- 71. An HS, Seldomridge JA. Spinal infections: diagnostic tests and imaging studies. *Clin Orthop Relat Res* 2006;444:27-33
- 72. Carragee EJ. The clinical use of magnetic resonance imaging in pyogenic vertebral osteomyelitis. *Spine (Phila Pa 1976)* 1997;22:780-5
- 73. Mudun A, Unal S, Aktay R, Akmehmet S, Cantez S. Tc-99m nanocolloid and Tc-99m MDP three-phase bone imaging in osteomyelitis and septic arthritis. A comparative study. *Clin Nucl Med* 1995;20:772-8
- 74. Tumeh SS, Tohmeh AG. Nuclear medicine techniques in septic arthritis and osteomyelitis. *Rheum Dis Clin North Am* 1991;17:559-83
- 75. Bhavan KP, Marschall J, Olsen MA, Fraser VJ, Wright NM, Warren DK. The epidemiology of hematogenous vertebral osteomyelitis: a cohort study in a tertiary care hospital. *BMC Infect Dis* 2010;10:158
- 76. Clerc O, Prod'hom G, Greub G, Zanetti G, Senn L. Adult native septic arthritis: a review of 10 years of experience and lessons for empirical antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:1168-73
- 77. Dubost JJ, Soubrier M, De Champs C, Ristori JM, Bussiere JL, Sauvezie B. No changes in the distribution of organisms responsible for septic arthritis over a 20 year period. *Ann Rheum Dis* 2002;61:267-9
- 78. Waldvogel FA, Medoff G, Swartz MN. Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects. *N Engl J Med* 1970;282:198-206
- 79. Nolla JM, Ariza J, Gomez-Vaquero C, Fiter J, Bermejo J, Valverde J, *et al.* Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis in nondrug users. *Semin Arthritis Rheum* 2002;31:271-8
- 80. Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR, *et al.* Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *N Engl J Med* 2007;357:654-63
- 81. Schafer P, Fink B, Sandow D, Margull A, Berger I, Frommelt L. Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy. *Clin Infect Dis* 2008;47:1403-9

- 82. Weston VC, Jones AC, Bradbury N, Fawthrop F, Doherty M. Clinical features and outcome of septic arthritis in a single UK Health District 1982-1991. *Ann Rheum Dis* 1999;58:214-9
- 83. von Essen R, Holtta A. Improved method of isolating bacteria from joint fluids by the use of blood culture bottles. *Ann Rheum Dis* 1986;45:454-7
- 84. Font-Vizcarra L, Garcia S, Martinez-Pastor JC, Sierra JM, Soriano A. Blood culture flasks for culturing synovial fluid in prosthetic joint infections. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468:2238-43
- 85. White LM, Schweitzer ME, Deely DM, Gannon F. Study of osteomyelitis: utility of combined histologic and microbiologic evaluation of percutaneous biopsy samples. *Radiology* 1995;197:840-2
- 86. Howard CB, Einhorn M, Dagan R, Yagupski P, Porat S. Fine-needle bone biopsy to diagnose osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Br* 1994;76:311-4
- 87. Jacobson IV, Sieling WL. Microbiology of secondary osteomyelitis. Value of bone biopsy. *S Afr Med J* 1987;72:476-7
- 88. Marschall J, Bhavan KP, Olsen MA, Fraser VJ, Wright NM, Warren DK. The impact of prebiopsy antibiotics on pathogen recovery in hematogenous vertebral osteomyelitis. *Clin Infect Dis* 2011;52:867-72
- 89. Perry CR, Pearson RL, Miller GA. Accuracy of cultures of material from swabbing of the superficial aspect of the wound and needle biopsy in the preoperative assessment of osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Am* 1991;73:745-9
- 90. Mackowiak PA, Jones SR, Smith JW. Diagnostic value of sinus-tract cultures in chronic osteomyelitis. *Jama* 1978;239:2772-5
- 91. Zuluaga AF, Galvis W, Jaimes F, Vesga O. Lack of microbiological concordance between bone and non-bone specimens in chronic osteomyelitis: an observational study. *BMC Infect Dis* 2002:2:8
- 92. Bernard L, Uckay I, Vuagnat A, Assal M, Stern R, Rohner P, *et al.* Two consecutive deep sinus tract cultures predict the pathogen of osteomyelitis. *Int J Infect Dis* 2010;14:e390-3
- 93. Fenollar F, Levy PY, Raoult D. Usefulness of broad-range PCR for the diagnosis of osteoarticular infections. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:463-70
- 94. Lecouvet F, Irenge L, Vandercam B, Nzeusseu A, Hamels S, Gala JL. The etiologic diagnosis of infectious discitis is improved by amplification-based DNA analysis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2985-94
- 95. Bori G, Soriano A, Garcia S, Mallofre C, Riba J, Mensa J. Usefulness of histological analysis for predicting the presence of microorganisms at the time of reimplantation after hip resection arthroplasty for the treatment of infection. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89:1232-7
- 96. Pandey R, Drakoulakis E, Athanasou NA. An assessment of the histological criteria used to diagnose infection in hip revision arthroplasty tissues. *J Clin Pathol* 1999;52:118-23
- 97. Trampuz A, Zimmerli W. Diagnosis and treatment of implant-associated septic arthritis and osteomyelitis. *Curr Infect Dis Rep* 2008;10:394-403
- 98. Goldenberg DL, Brandt KD, Cohen AS, Cathcart ES. Treatment of septic arthritis: comparison of needle aspiration and surgery as initial modes of joint drainage. *Arthritis Rheum* 1975;18:83-90
- 99. Goldenberg DL, Cohen AS. Acute infectious arthritis. A review of patients with nongonococcal joint infections (with emphasis on therapy and prognosis). *Am J Med* 1976;60:369-77
- 100. Laffer RR, Graber P, Ochsner PE, Zimmerli W. Outcome of prosthetic knee-associated infection: evaluation of 40 consecutive episodes at a single centre. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:433-9

- 101. Marculescu CE, Berbari EF, Hanssen AD, Steckelberg JM, Harmsen SW, Mandrekar JN, *et al.* Outcome of prosthetic joint infections treated with debridement and retention of components. *Clin Infect Dis* 2006;42:471-8
- 102. Martinez-Pastor JC, Munoz-Mahamud E, Vilchez F, Garcia-Ramiro S, Bori G, Sierra J, *et al.* Outcome of acute prosthetic joint infections due to gram-negative bacilli treated with open debridement and retention of the prosthesis. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:4772-7
- 103. Waldman BJ, Hostin E, Mont MA, Hungerford DS. Infected total knee arthroplasty treated by arthroscopic irrigation and debridement. *J Arthroplasty* 2000;15:430-6
- 104. Sendi P, Rohrbach M, Graber P, Frei R, Ochsner PE, Zimmerli W. Staphylococcus aureus small colony variants in prosthetic joint infection. *Clin Infect Dis* 2006;43:961-7
- 105. von Eiff C, Bettin D, Proctor RA, Rolauffs B, Lindner N, Winkelmann W, et al. Recovery of small colony variants of Staphylococcus aureus following gentamicin bead placement for osteomyelitis. Clin Infect Dis 1997;25:1250-1
- 106. Langlais F. Can we improve the results of revision arthroplasty for infected total hip replacement? *J Bone Joint Surg Br* 2003;85:637-40
- 107. Zimmerli W, Frei R, Widmer AF, Rajacic Z. Microbiological tests to predict treatment outcome in experimental device-related infections due to Staphylococcus aureus. *J Antimicrob Chemother* 1994;33:959-67
- 108. Stengel D, Bauwens K, Sehouli J, Ekkernkamp A, Porzsolt F. Systematic review and metaanalysis of antibiotic therapy for bone and joint infections. *Lancet Infect Dis* 2001;1:175-88
- 109. Conterno LO, da Silva Filho CR. Antibiotics for treating chronic osteomyelitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD004439
- 110. Esposito S, Leone S, Noviello S, Ianniello F, Fiore M, Russo M, *et al.* Outpatient parenteral antibiotic therapy for bone and joint infections: an italian multicenter study. *J Chemother* 2007;19:417-22
- 111. Osmon DR, Berbari EF. Outpatient intravenous antimicrobial therapy for the practicing orthopaedic surgeon. *Clin Orthop Relat Res* 2002;80-6
- 112. Tice AD, Hoaglund PA, Shoultz DA. Outcomes of osteomyelitis among patients treated with outpatient parenteral antimicrobial therapy. *Am J Med* 2003;114:723-8
- 113. Tice AD, Rehm SJ, Dalovisio JR, Bradley JS, Martinelli LP, Graham DR, *et al.* Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy. IDSA guidelines. *Clin Infect Dis* 2004;38:1651-72
- 114. Lazzarini L, Lipsky BA, Mader JT. Antibiotic treatment of osteomyelitis: what have we learned from 30 years of clinical trials? *Int J Infect Dis* 2005;9:127-38
- 115. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. *Jama* 1998;279:1537-41
- 116. Bernard L. Durée de traitement des spondylodiscites (PHRC DTS). *Journées Nationales d'Infectiologie* 2013;
- 117. Grados F, Lescure FX, Senneville E, Flipo RM, Schmit JL, Fardellone P. Suggestions for managing pyogenic (non-tuberculous) discitis in adults. *Joint Bone Spine* 2007;74:133-9
- 118. Karsenty J. Effets indésirables liés à l'antibiothérapie au cours des spondylodiscites : cohorte historique monocentrique dans un service hospitalo-universitaire Thèse de médecine. 2012;
- 119. Jacobsson G, Dashti S, Wahlberg T, Andersson R. The epidemiology of and risk factors for invasive Staphylococcus aureus infections in western Sweden. *Scand J Infect Dis* 2007;39:6-13
- 120. Sendi P, Banderet F, Graber P, Zimmerli W. Clinical comparison between exogenous and haematogenous periprosthetic joint infections caused by Staphylococcus aureus. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:1098-100

- 121. Wertheim HF, Melles DC, Vos MC, van Leeuwen W, van Belkum A, Verbrugh HA, *et al.* The role of nasal carriage in Staphylococcus aureus infections. *Lancet Infect Dis* 2005;5:751-62
- 122. van Belkum A, Verkaik NJ, de Vogel CP, Boelens HA, Verveer J, Nouwen JL, *et al.* Reclassification of Staphylococcus aureus nasal carriage types. *J Infect Dis* 2009;199:1820-6
- 123. Berthelot P, Grattard F, Cazorla C, Passot JP, Fayard JP, Meley R, *et al.* Is nasal carriage of Staphylococcus aureus the main acquisition pathway for surgical-site infection in orthopaedic surgery? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29:373-82
- 124. Hultgren OH, Svensson L, Tarkowski A. Critical role of signaling through IL-1 receptor for development of arthritis and sepsis during Staphylococcus aureus infection. *J Immunol* 2002;168:5207-12
- 125. Stahelova A, Mrazek F, Smizansky M, Petrek M, Gallo J. Variation in the IL1B, TNF and IL6 genes and individual susceptibility to prosthetic joint infection. *BMC Immunol* 2012;13:25
- 126. Ferry T, Perpoint T, Vandenesch F, Etienne J. Virulence determinants in Staphylococcus aureus and their involvement in clinical syndromes. *Curr Infect Dis Rep* 2005;7:420-8
- 127. Xu Y, Rivas JM, Brown EL, Liang X, Hook M. Virulence potential of the staphylococcal adhesin CNA in experimental arthritis is determined by its affinity for collagen. *J Infect Dis* 2004;189:2323-33
- 128. Elasri MO, Thomas JR, Skinner RA, Blevins JS, Beenken KE, Nelson CL, *et al.* Staphylococcus aureus collagen adhesin contributes to the pathogenesis of osteomyelitis. *Bone* 2002;30:275-80
- 129. Buck AW, Fowler VG, Jr., Yongsunthon R, Liu J, DiBartola AC, Que YA, *et al.* Bonds between fibronectin and fibronectin-binding proteins on Staphylococcus aureus and Lactococcus lactis. *Langmuir* 2010;26:10764-70
- 130. Josefsson E, Hartford O, O'Brien L, Patti JM, Foster T. Protection against experimental Staphylococcus aureus arthritis by vaccination with clumping factor A, a novel virulence determinant. *J Infect Dis* 2001;184:1572-80
- 131. Williams RJ, 3rd, Smith RL, Schurman DJ. Septic arthritis. Staphylococcal induction of chondrocyte proteolytic activity. *Arthritis Rheum* 1990;33:533-41
- 132. Nilsson IM, Hartford O, Foster T, Tarkowski A. Alpha-toxin and gamma-toxin jointly promote Staphylococcus aureus virulence in murine septic arthritis. *Infect Immun* 1999;67:1045-9
- 133. Bremell T, Tarkowski A. Preferential induction of septic arthritis and mortality by superantigen-producing staphylococci. *Infect Immun* 1995;63:4185-7
- 134. Greenberg DP, Bayer AS, Cheung AL, Ward JI. Protective efficacy of protein A-specific antibody against bacteremic infection due to Staphylococcus aureus in an infant rat model. *Infect Immun* 1989;57:1113-8
- 135. Gemmell CG, Goutcher SC, Reid R, Sturrock RD. Role of certain virulence factors in a murine model of Staphylococcus aureus arthritis. *J Med Microbiol* 1997;46:208-13
- 136. Littlewood-Evans AJ, Hattenberger MR, Luscher C, Pataki A, Zak O, O'Reilly T. Local expression of tumor necrosis factor alpha in an experimental model of acute osteomyelitis in rats. *Infect Immun* 1997;65:3438-43
- 137. Schlievert PM. Role of superantigens in human disease. J Infect Dis 1993;167:997-1002
- 138. Gillet Y, Issartel B, Vanhems P, Fournet JC, Lina G, Bes M, *et al.* Association between Staphylococcus aureus strains carrying gene for Panton-Valentine leukocidin and highly lethal necrotising pneumonia in young immunocompetent patients. *Lancet* 2002;359:753-9
- 139. Labandeira-Rey M, Couzon F, Boisset S, Brown EL, Bes M, Benito Y, *et al.* Staphylococcus aureus Panton-Valentine leukocidin causes necrotizing pneumonia. *Science* 2007;315:1130-3

- 140. Gillet Y, Dohin B, Dumitrescu O, Lina G, Vandenesch F, Etienne J, *et al.* [Osteoarticular infections with staphylococcus aureus secreting Panton-Valentine leucocidin]. *Arch Pediatr* 2007;14 Suppl 2:S102-7
- 141. Bocchini CE, Hulten KG, Mason EO, Jr., Gonzalez BE, Hammerman WA, Kaplan SL. Panton-Valentine leukocidin genes are associated with enhanced inflammatory response and local disease in acute hematogenous Staphylococcus aureus osteomyelitis in children. *Pediatrics* 2006;117:433-40
- 142. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 1999;284:1318-22
- 143. Saginur R, Stdenis M, Ferris W, Aaron SD, Chan F, Lee C, *et al.* Multiple combination bactericidal testing of staphylococcal biofilms from implant-associated infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:55-61
- 144. Agarwal A, Singh KP, Jain A. Medical significance and management of staphylococcal biofilm. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2010;58:147-60
- 145. Hall-Stoodley L, Stoodley P. Evolving concepts in biofilm infections. *Cell Microbiol* 2009;11:1034-43
- 146. Brady RA, Leid JG, Calhoun JH, Costerton JW, Shirtliff ME. Osteomyelitis and the role of biofilms in chronic infection. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2008;52:13-22
- 147. Sanchez CJ, Jr., Mende K, Beckius ML, Akers KS, Romano DR, Wenke JC, *et al.* Biofilm formation by clinical isolates and the implications in chronic infections. *BMC Infect Dis* 2013;13:47
- 148. Arciola CR, Campoccia D, Speziale P, Montanaro L, Costerton JW. Biofilm formation in Staphylococcus implant infections. A review of molecular mechanisms and implications for biofilm-resistant materials. *Biomaterials* 2012;33:5967-82
- 149. Olson ME, Ruseska I, Costerton JW. Colonization of n-butyl-2-cyanoacrylate tissue adhesive by Staphylococcus epidermidis. *J Biomed Mater Res* 1988;22:485-95
- 150. Hudson MC, Ramp WK, Nicholson NC, Williams AS, Nousiainen MT. Internalization of Staphylococcus aureus by cultured osteoblasts. *Microb Pathog* 1995;19:409-19
- 151. Bosse MJ, Gruber HE, Ramp WK. Internalization of bacteria by osteoblasts in a patient with recurrent, long-term osteomyelitis. A case report. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87:1343-7
- 152. Ellington JK, Harris M, Hudson MC, Vishin S, Webb LX, Sherertz R. Intracellular Staphylococcus aureus and antibiotic resistance: implications for treatment of staphylococcal osteomyelitis. *J Orthop Res* 2006;24:87-93
- 153. Ellington JK, Harris M, Webb L, Smith B, Smith T, Tan K, *et al.* Intracellular Staphylococcus aureus. A mechanism for the indolence of osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Br* 2003;85:918-21
- 154. Tuchscherr L, Heitmann V, Hussain M, Viemann D, Roth J, von Eiff C, *et al.* Staphylococcus aureus small-colony variants are adapted phenotypes for intracellular persistence. *J Infect Dis* 2010;202:1031-40
- 155. von Eiff C, Peters G, Becker K. The small colony variant (SCV) concept -- the role of staphylococcal SCVs in persistent infections. *Injury* 2006;37 Suppl 2:S26-33
- 156. Proctor RA, van Langevelde P, Kristjansson M, Maslow JN, Arbeit RD. Persistent and relapsing infections associated with small-colony variants of Staphylococcus aureus. *Clin Infect Dis* 1995;20:95-102
- 157. Kobayashi N, Bauer TW, Sakai H, Togawa D, Lieberman IH, Fujishiro T, *et al.* The use of newly developed real-time PCR for the rapid identification of bacteria in culture-negative osteomyelitis. *Joint Bone Spine* 2006;73:745-7

- 158. Dubouix-Bourandy A, de Ladoucette A, Pietri V, Mehdi N, Benzaquen D, Guinand R, *et al.* Direct detection of Staphylococcus osteoarticular infections by use of Xpert MRSA/SA SSTI real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2011;49:4225-30
- 159. Landersdorfer CB, Bulitta JB, Kinzig M, Holzgrabe U, Sorgel F. Penetration of antibacterials into bone: pharmacokinetic, pharmacodynamic and bioanalytical considerations. *Clin Pharmacokinet* 2009;48:89-124
- 160. Guglielmo BJ, Luber AD, Paletta D, Jr., Jacobs RA. Ceftriaxone therapy for staphylococcal osteomyelitis: a review. *Clin Infect Dis* 2000;30:205-7
- 161. Wynn M, Dalovisio JR, Tice AD, Jiang X. Evaluation of the efficacy and safety of outpatient parenteral antimicrobial therapy for infections with methicillin-sensitive Staphylococcus aureus. *South Med J* 2005;98:590-5
- 162. Wieland BW, Marcantoni JR, Bommarito KM, Warren DK, Marschall J. A retrospective comparison of ceftriaxone versus oxacillin for osteoarticular infections due to methicillin-susceptible Staphylococcus aureus. *Clin Infect Dis* 2012;54:585-90
- 163. Moenster RP, Linneman TW, Call WB, Kay CL, McEvoy TA, Sanders JL. The potential role of newer gram-positive antibiotics in the setting of osteomyelitis of adults. *J Clin Pharm Ther* 2013;38:89-96
- 164. Senneville E, Nguyen S. Current pharmacotherapy options for osteomyelitis: convergences, divergences and lessons to be drawn. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:723-34
- 165. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveilance in Europe Surveillance report 2011. 2012;
- 166. Shorr AF. Epidemiology of staphylococcal resistance. Clin Infect Dis 2007;45 Suppl 3:S171-6
- 167. Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, Lina G, Nimmo GR, Heffernan H, *et al.* Community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus carrying Panton-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis* 2003;9:978-84
- 168. Chang FY, Peacock JE, Jr., Musher DM, Triplett P, MacDonald BB, Mylotte JM, *et al.* Staphylococcus aureus bacteremia: recurrence and the impact of antibiotic treatment in a prospective multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:333-9
- 169. Kim SH, Kim KH, Kim HB, Kim NJ, Kim EC, Oh MD, *et al.* Outcome of vancomycin treatment in patients with methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:192-7
- 170. Tice AD, Hoaglund PA, Shoultz DA. Risk factors and treatment outcomes in osteomyelitis. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:1261-8
- 171. Rao N, Ziran BH, Wagener MM, Santa ER, Yu VL. Similar hematologic effects of long-term linezolid and vancomycin therapy in a prospective observational study of patients with orthopedic infections. *Clin Infect Dis* 2004;38:1058-64
- 172. Falagas ME, Giannopoulou KP, Ntziora F, Papagelopoulos PJ. Daptomycin for treatment of patients with bone and joint infections: a systematic review of the clinical evidence. *Int J Antimicrob Agents* 2007;30:202-9
- 173. John AK, Baldoni D, Haschke M, Rentsch K, Schaerli P, Zimmerli W, et al. Efficacy of daptomycin in implant-associated infection due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus: importance of combination with rifampin. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:2719-24
- 174. Barberan J, Aguilar L, Carroquino G, Gimenez MJ, Sanchez B, Martinez D, *et al.* Conservative treatment of staphylococcal prosthetic joint infections in elderly patients. *Am J Med* 2006;119:993 e7-10
- 175. Berdal JE, Skramm I, Mowinckel P, Gulbrandsen P, Bjornholt JV. Use of rifampicin and ciprofloxacin combination therapy after surgical debridement in the treatment of early manifestation prosthetic joint infections. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:843-5

- 176. Byren I, Bejon P, Atkins BL, Angus B, Masters S, McLardy-Smith P, *et al.* One hundred and twelve infected arthroplasties treated with 'DAIR' (debridement, antibiotics and implant retention): antibiotic duration and outcome. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:1264-71
- 177. Senneville E, Poissy J, Legout L, Dehecq C, Loiez C, Valette M, *et al.* Safety of prolonged high-dose levofloxacin therapy for bone infections. *J Chemother* 2007;19:688-93
- 178. Drancourt M, Stein A, Argenson JN, Roiron R, Groulier P, Raoult D. Oral treatment of Staphylococcus spp. infected orthopaedic implants with fusidic acid or ofloxacin in combination with rifampicin. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:235-40
- 179. Nguyen S, Pasquet A, Legout L, Beltrand E, Dubreuil L, Migaud H, *et al.* Efficacy and tolerance of rifampicin-linezolid compared with rifampicin-cotrimoxazole combinations in prolonged oral therapy for bone and joint infections. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:1163-9
- 180. Aboltins CA, Page MA, Buising KL, Jenney AW, Daffy JR, Choong PF, *et al.* Treatment of staphylococcal prosthetic joint infections with debridement, prosthesis retention and oral rifampicin and fusidic acid. *Clin Microbiol Infect* 2007;13:586-91
- 181. Euba G, Murillo O, Fernandez-Sabe N, Mascaro J, Cabo J, Perez A, *et al.* Long-term follow-up trial of oral rifampin-cotrimoxazole combination versus intravenous cloxacillin in treatment of chronic staphylococcal osteomyelitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:2672-6
- 182. Sanchez C, Matamala A, Salavert M, Cuchi E, Pons M, Angles F, *et al.* Cotrimoxazole plus rifampicin in the treatment of staphylococcal osteoarticular infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997;15:10-3
- 183. Zeller V, Dzeing-Ella A, Kitzis MD, Ziza JM, Mamoudy P, Desplaces N. Continuous clindamycin infusion, an innovative approach to treating bone and joint infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:88-92
- 184. Ng J, Gosbell IB. Successful oral pristinamycin therapy for osteoarticular infections due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) and other Staphylococcus spp. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:1008-12
- 185. Corti N, Sennhauser FH, Stauffer UG, Nadal D. Fosfomycin for the initial treatment of acute haematogenous osteomyelitis. *Arch Dis Child* 2003;88:512-6
- 186. Hagihara M, Crandon JL, Nicolau DP. The efficacy and safety of antibiotic combination therapy for infections caused by Gram-positive and Gram-negative organisms. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11:221-33
- 187. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Adjustment of dosing of antimicrobial agents for bodyweight in adults. *Lancet* 2010;375:248-51
- 188. Wurtz R, Itokazu G, Rodvold K. Antimicrobial dosing in obese patients. *Clin Infect Dis* 1997;25:112-8
- 189. Pulcini C, Couadau T, Bernard E, Lorthat-Jacob A, Bauer T, Cua E, *et al.* Adverse effects of parenteral antimicrobial therapy for chronic bone infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:1227-32
- 190. Bouaziz A. Facteurs de risque d'échec du traitement dans les infections sur prothèse articulaire à Staphylococcus aureus Thèse de médecine. *Université Claude Bernard Lyon 1* 2011;
- 191. Hoffman-Terry ML, Fraimow HS, Fox TR, Swift BG, Wolf JE. Adverse effects of outpatient parenteral antibiotic therapy. *Am J Med* 1999;106:44-9
- 192. Pestotnik SL, Classen DC, Evans RS, Burke JP. Implementing antibiotic practice guidelines through computer-assisted decision support: clinical and financial outcomes. *Ann Intern Med* 1996;124:884-90
- 193. Uckay I, Vernaz-Hegi N, Harbarth S, Stern R, Legout L, Vauthey L, *et al.* Activity and impact on antibiotic use and costs of a dedicated infectious diseases consultant on a septic orthopaedic unit. *J Infect* 2009;58:205-12

- 194. Bauer S, Bouldouyre MA, Oufella A, Palmari P, Bakir R, Fabreguettes A, *et al.* Impact of a multidisciplinary staff meeting on the quality of antibiotherapy prescription for bone and joint infections in orthopedic surgery. *Med Mal Infect* 2012;42:603-7
- 195. Zaraa I, Jones M, Trojjet S, Cheikh Rouhou R, El Euch D, Mokni M, *et al.* Severe adverse cutaneous drug eruptions: epidemiological and clinical features. *Int J Dermatol* 2011;50:877-80
- 196. Stern RS. Clinical practice. Exanthematous drug eruptions. N Engl J Med 2012;366:2492-501
- 197. Bartlett JG. Historical perspectives on studies of Clostridium difficile and C. difficile infection. *Clin Infect Dis* 2008;46 Suppl 1:S4-11
- 198. Ben Dhia N, Abbés M, Chakroun M, Frih A, Bouraoui S, Achour A, *et al.* Insuffisance rénale aiguë aux antibiotiques. *Med Mal Infect* 1999;29:411-4
- 199. Pannu N, Nadim MK. An overview of drug-induced acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008;36:S216-23
- 200. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases 7th. edition (2010); Churchill Livingstone/Elsevier; Philadelphia
- 201. Vidal: Le dictionnaire 88ème. edition (2012); Vidal;
- 202. Lagace-Wiens P, Rubinstein E. Adverse reactions to beta-lactam antimicrobials. *Expert Opin Drug Saf* 2012;11:381-99
- 203. Olaison L, Belin L, Hogevik H, Alestig K. Incidence of beta-lactam-induced delayed hypersensitivity and neutropenia during treatment of infective endocarditis. *Arch Intern Med* 1999;159:607-15
- 204. Barrons RW, Murray KM, Richey RM. Populations at risk for penicillin-induced seizures. *Ann Pharmacother* 1992;26:26-9
- 205. Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammadpour A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68:1243-55
- 206. Marinho DS, Huf G, Ferreira BL, Castro H, Rodrigues CR, de Sousa VP, *et al.* The study of vancomycin use and its adverse reactions associated to patients of a Brazilian university hospital. *BMC Res Notes* 2011;4:236
- 207. Finch RG, Eliopoulos GM. Safety and efficacy of glycopeptide antibiotics. *J Antimicrob Chemother* 2005;55 Suppl 2:ii5-13
- 208. Gupta A, Biyani M, Khaira A. Vancomycin nephrotoxicity: myths and facts. *Neth J Med* 2011;69:379-83
- 209. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R, Jr., Craig W, Billeter M, *et al.* Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:82-98
- 210. Cataldo MA, Tacconelli E, Grilli E, Pea F, Petrosillo N. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin for the treatment of Gram-positive infections: systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:17-24
- 211. Forouzesh A, Moise PA, Sakoulas G. Vancomycin ototoxicity: a reevaluation in an era of increasing doses. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:483-6
- 212. Bailie GR, Neal D. Vancomycin ototoxicity and nephrotoxicity. A review. *Med Toxicol Adverse Drug Exp* 1988;3:376-86
- 213. Wallace MR, Mascola JR, Oldfield EC, 3rd. Red man syndrome: incidence, etiology, and prophylaxis. *J Infect Dis* 1991;164:1180-5
- 214. Black E, Lau TT, Ensom MH. Vancomycin-induced neutropenia: is it dose- or duration-related? *Ann Pharmacother* 2011;45:629-38

- 215. Chen Y, Yang XY, Zeckel M, Killian C, Hornbuckle K, Regev A, *et al.* Risk of hepatic events in patients treated with vancomycin in clinical studies: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2011;34:73-82
- 216. Svetitsky S, Leibovici L, Paul M. Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin: systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:4069-79
- 217. Dacquet V. Treatment of bone and joint infection with teicoplanin: a retrospective analysis of 50 cases. *Int J Antimicrob Agents* 1996;7:49-51
- 218. Bertino JS, Jr., Booker LA, Franck PA, Jenkins PL, Franck KR, Nafziger AN. Incidence of and significant risk factors for aminoglycoside-associated nephrotoxicity in patients dosed by using individualized pharmacokinetic monitoring. *J Infect Dis* 1993;167:173-9
- 219. Falagas ME, Matthaiou DK, Bliziotis IA. The role of aminoglycosides in combination with a beta-lactam for the treatment of bacterial endocarditis: a meta-analysis of comparative trials. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:639-47
- 220. Goetz MB, Sayers J. Nephrotoxicity of vancomycin and aminoglycoside therapy separately and in combination. *J Antimicrob Chemother* 1993;32:325-34
- 221. Cook SV, Fujiwara PI, Frieden TR. Rates and risk factors for discontinuation of rifampicin. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4:118-22
- 222. Roblot F, Besnier JM, Giraudeau B, Simonnard N, Jonville-Bera AP, Coipeau P, *et al.* Lack of association between rifampicin plasma concentration and treatment-related side effects in osteoarticular infections. *Fundam Clin Pharmacol* 2007;21:363-9
- 223. Riedel DJ, Weekes E, Forrest GN. Addition of rifampin to standard therapy for treatment of native valve infective endocarditis caused by Staphylococcus aureus. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:2463-7
- 224. Owens RC, Jr., Ambrose PG. Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 2005;41 Suppl 2:S144-57
- 225. Florent A, Chichmanian RM, Cua E, Pulcini C. Adverse events associated with intravenous fosfomycin. *Int J Antimicrob Agents* 2011;37:82-3
- 226. Soriano A, Gomez J, Gomez L, Azanza JR, Perez R, Romero F, *et al.* Efficacy and tolerability of prolonged linezolid therapy in the treatment of orthopedic implant infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26:353-6
- 227. Gomez J, Canovas E, Banos V, Martinez L, Garcia E, Hernandez-Torres A, *et al.* Linezolid plus rifampin as a salvage therapy in prosthetic joint infections treated without removing the implant. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:4308-10
- 228. Senneville E, Legout L, Valette M, Yazdanpanah Y, Beltrand E, Caillaux M, *et al.* Effectiveness and tolerability of prolonged linezolid treatment for chronic osteomyelitis: a retrospective study. *Clin Ther* 2006;28:1155-63
- 229. Gebhart BC, Barker BC, Markewitz BA. Decreased serum linezolid levels in a critically ill patient receiving concomitant linezolid and rifampin. *Pharmacotherapy* 2007;27:476-9
- 230. Lee J, Kang CI, Lee JH, Joung M, Moon S, Wi YM, *et al.* Risk factors for treatment failure in patients with prosthetic joint infections. *J Hosp Infect* 2010;75:273-6
- 231. Azzam KA, Seeley M, Ghanem E, Austin MS, Purtill JJ, Parvizi J. Irrigation and debridement in the management of prosthetic joint infection: traditional indications revisited. *J Arthroplasty* 2010;25:1022-7
- 232. Deirmengian C, Greenbaum J, Stern J, Braffman M, Lotke PA, Booth RE, Jr., et al. Open debridement of acute gram-positive infections after total knee arthroplasty. Clin Orthop Relat Res 2003;129-34

- 233. Kilgus DJ, Howe DJ, Strang A. Results of periprosthetic hip and knee infections caused by resistant bacteria. *Clin Orthop Relat Res* 2002;116-24
- 234. Salgado CD, Dash S, Cantey JR, Marculescu CE. Higher risk of failure of methicillin-resistant Staphylococcus aureus prosthetic joint infections. *Clin Orthop Relat Res* 2007;461:48-53
- 235. Valour F, Rasigade JP, Trouillet S, Bouaziz A, Meugnier H, Lustig S, *et al.* Methicillin-susceptible Staphylococcus aureus bone and joint infections: chronic evolution is associated with bacterial ability to invade and persist with bone cells. 22nd ECCMID (2012) London, UK
- 236. Rasigade JP, Trouillet S, Lhoste Y, Ferry T, Tigaud S, Etienne J, *et al.* Hospital and community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus differ greatly in their ability to invade bone cells, persist intracellularly and induce cell damage. 20th ECCMID (2010) Vienne, Austria
- 237. Parvizi J, Azzam K, Ghanem E, Austin MS, Rothman RH. Periprosthetic infection due to resistant staphylococci: serious problems on the horizon. *Clin Orthop Relat Res* 2009;467:1732-9
- 238. Borden LS, Gearen PF. Infected total knee arthroplasty. A protocol for management. *J Arthroplasty* 1987;2:27-36
- 239. Bernard L, Pron B, Vuagnat A, Gleizes V, Signoret F, Denormandie P, *et al.* The value of suction drainage fluid culture during aseptic and septic orthopedic surgery: a prospective study of 901 patients. *Clin Infect Dis* 2002;34:46-9
- 240. Bouaziz A, Uckay I, Lustig S, Boibieux A, Laurent F, Lew D, *et al.* Microbiological markers suggesting high inoculum size at time of surgery are risk factors for relapse in patients with Staphylococcus aureus prosthetic joint infection. *J Infect* 2012;65:582-4
- 241. Peel TN, Cheng AC, Choong PF, Buising KL. Early onset prosthetic hip and knee joint infection: treatment and outcomes in Victoria, Australia. *J Hosp Infect* 2012;82:248-53
- 242. Vilchez F, Martinez-Pastor JC, Garcia-Ramiro S, Bori G, Macule F, Sierra J, *et al.* Outcome and predictors of treatment failure in early post-surgical prosthetic joint infections due to Staphylococcus aureus treated with debridement. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:439-44
- 243. Brandt CM, Sistrunk WW, Duffy MC, Hanssen AD, Steckelberg JM, Ilstrup DM, *et al.* Staphylococcus aureus prosthetic joint infection treated with debridement and prosthesis retention. *Clin Infect Dis* 1997;24:914-9
- 244. Betsch BY, Eggli S, Siebenrock KA, Tauber MG, Muhlemann K. Treatment of joint prosthesis infection in accordance with current recommendations improves outcome. *Clin Infect Dis* 2008;46:1221-6
- 245. Bradbury T, Fehring TK, Taunton M, Hanssen A, Azzam K, Parvizi J, *et al.* The fate of acute methicillin-resistant Staphylococcus aureus periprosthetic knee infections treated by open debridement and retention of components. *J Arthroplasty* 2009;24:101-4
- 246. Ferry T, Uckay I, Vaudaux P, Francois P, Schrenzel J, Harbarth S, *et al.* Risk factors for treatment failure in orthopedic device-related methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29:171-80
- 247. Priest DH, Peacock JE, Jr. Hematogenous vertebral osteomyelitis due to Staphylococcus aureus in the adult: clinical features and therapeutic outcomes. *South Med J* 2005;98:854-62

ANNEXE Données descriptives pour l'ensemble de la cohorte

	Total	Native bone and joint infection				Orthopedic device infection			
	n=200	Total Arthritis		Osteomyelitis	VO	Total	PJI	Osteosynthesis infection	
		n=66	n=15	n=19	n=32	n=134	n=76	n=54	
Demographic characteristics									
Sex (male)	124 (62.0%)	42 (63.6%)	6 (40.0%)	16 (84.2%)	20 (62.5%)	82 (61.2%)	40 (52.6%)	38 (70.4%)	
Age (year)	60.8 (45.5-74.2)	61.2 (45.9-71.9)	60.8 (46.6-70.2)	62.2 (44.5-72.2)	61.3 (46.5-71.2)	59.5 (45.5-74.6)	63.8 (57.3-79.1)	48.0 (29.5-58.8)	
Age > 60 years	103 (51.5%)	36 (54.5%)	8 (83.3%)	11 (57.9%)	17 (53.1%)	67 (50.0%)	53 (69.7%)	13 (24.1%)	
Comorbidities									
CCI	0.0 (0.0-2.0)	1.0 (0.0-2.0)	1.0 (0.5-2.0)	0.0 (0.0-2.0)	1.0 (0.0-2.0)	0.0 (0.0-2.0)	0.5 (0.0-2.0)	0.0 (0.0-1.0)	
Modified CCI	2.0 (0.0-5.0)	3.0 (0.0-5.0)	3.0 (1.0-5.0)	4.0 (0.0-4.5)	2.0 (0.8-4.3)	2.0 (1.0-4.0)	3.0 (2.0-5.0)	1.0 (0.0-2.8)	
Modified CCI > 2	94 (47.0%)	34 (51.5%)	9 (60.0%)	10 (52.6%)	15 (46.9%)	60 (44.8%)	44 (57.9%)	15 (27.8%)	
Weight (kg)	74.0 (62.0-85.0)	74.0 (62.0-85.0)	79.0 (52.5-92.5)	72.0 (58.0-84.5)	74.0 (63.8-84.3)	72.5 (62.0-85.0)	75.0 (63.8-85.0)	70.5 (61.0-79.5)	
BMI (kg/m²)	25.5 (22.1-29.0)	25.0 (21.6-28.3)	26.7 (22.0-34.4)	25.2 (21.3-26.9)	24.7 (22.6-29.7)	25.6 (22.2-29.2)	26.1 (24.0-29.6)	23.9 (21.2-27.5)	
Obesity (BMI > 30)	39 (20.0%)	13 (20.0%)	6 (40.0%)	0 (0%)	7 (21.9%)	26 (20.0%)	20 (26.7%)	6 (11.8%)	
Denutrition (BMI < 18)	9 (4.6%)	3 (4.6%)	1 (6.7%)	1 (5.6%)	1 (3.1%)	6 (4.6%)	3 (4.0%)	3 (5.9%)	
Diabetes	27 (13.5%)	11 (16.7%)	3 (20.0%)	3 (15.8%)	5 (15.6%)	16 (11.9%)	11 (14.5%)	4 (7.4%)	
Incl. type 1 diabetes	2 (7.4%)	1 (9.1%)	1 (33.3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (6.3%)	0 (0%)	1 (25.0%)	
Incl. type 2 diabetes	25 (92.6%)	10 (90.9%)	2 (66.6%)	3 (100%)	5 (100%)	15 (93.8%)	11 (100%)	3 (75.0%)	
Incl. diabetes related end-organ damage	14 (51.9%)	6 (54.5%)	0 (0%)	1 (33.3%)	5 (100%)	8 (50.0%)	8 (72.7%)	0 (0%)	
Immunosuppression	23 (11.5%)	8 (12.1%)	3 (20.0%)	1 (5.3%)	4 (12.5%)	15 (11.2%)	13 (17.1%)	2 (3.7%)	
Incl. HIV-chronic infection	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Incl. corticosteroids	15 (65.2%)	3 (37.5%)	2 (66.6%)	0 (0%)	1 (25.0%)	12 (80.0%)	10 (76.9%)	2 (100%)	
Incl. methotrexate	8 (34.8%)	4 (50.0%)	2 (66.6%)	0 (0%)	2 (50.0%)	4 (26.7%)	4 (30.8%)	0 (0%)	
Incl. anti-TNF drugs	8 (34.8%)	3 (37.5%)	2 (66.6%)	0 (0%)	1 (25.0%)	5 (33.3%)	5 (38.5%)	0 (0%)	
Incl. other immunosuppressive drugs	3 (13.3%)	1 (12.5%)	1 (33.3%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (13.3%)	2 (15.4%)	0 (0%)	
Incl. asplenia / splenectomy	1 (4.3%)	1 (12.5%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Chronic renal disease	28 (14.0%)	10 (15.2%)	3 (20.0%)	4 (21.1%)	3 (9.4%)	18 (13.4%)	12 (15.8%)	5 (9.3%)	
Baseline creatinin (µmol/L, all patients)	69.0 (57.3-78.0)	65.8 (56.0-77.8)	56.0 (49.0-71.5)	72.0 (62.5-79.5)	67.0 (58.3-77.3)	69.5 (58.0-78.0)	67.0 (55.5-75.8)	70.0 (59.0-78.0)	
Baseline GFR (mL/min, all patients)	103.0 (76.0-132.0)	106.0 (77.0-140.0)	112.0 (81.0-180.0)			102.5 (76.0-127.5)	94.5 (73.8-121.0)	110.0 (83.5-139.3)	
Baseline creatinin (µmol/L, CRD)	83.5 (70.8-100)	83.0 (58.4-98.5)	56.0 (56.0-66.0)	79.8 (61.6-97.0)	100 (95.0-101.0)	82.5 (72.3-98.3)	79.0 (72.0-95.0)	91.0 (76.0-100.0)	
Baseline GFR (mL/min, CRD)				48.5 (45.5-49.3)	54.0 (49.5-57.0)				
	50.0 (44.5-56.0)	49.5 (45.8-55.5)	56.0 (50.0-56.0)			55.0 (42.0-56.0)	55.0 (43.5-56.0)	55.0 (48.0-56.0)	
Chronic hepatic disease	5 (2.5%)	2 (3.0%)	2 (13.3%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (2.2%)	2 (2.6%)	1 (1.9%)	
Incl. severe fibrosis / cirrhosis	4 (80.0%)	1 (50.0%)	1 (50.0%)	NA	NA	3 (100%)	2 (100%)	1 (100%)	
Incl. portal hypertension	2 (40.0%)	0 (0%)	0 (0%)	NA	NA	2 (66.7%)	1 (50.0%)	1 (100%)	
Incl. chronic hepatic failure	2 (40.0%)	1 (50.0%)	1 (50.0%)	NA	NA	1 (33.3%)	1 (50.0%)	0 (0%)	
Chronic pulmonary disease	30 (15.0%)	12 (18.2%)	4 (26.7%)	1 (5.3%)	7 (21.9%)	18 (13.4%)	13 (17.1%)	5 (9.3%)	
Congestive heart failure	23 (11.5%)	5 (7.6%)	1 (6.7%)	1 (5.3%)	3 (9.4%)	18 (13.4%)	13 (17.1%)	5 (9.3%)	
Coronary artery disease	18 (9.0%)	9 (13.6%)	0 (0%)	2 (10.5%)	7 (21.9%)	9 (6.7%)	7 (9.2%)	2 (3.7%)	
Cerebrovascular disease, stroke	7 (3.5%)	3 (4.5%)	0 (0%)	2 (10.5%)	1 (3.1%)	4 (3.0%)	2 (2.6%)	2 (3.7%)	
Hemiplegia	1 (0.5%)	1 (1.5%)	0 (0%)	1 (5.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Peripheral artery disease	19 (9.5%)	10 (15.2%)	1 (6.7%)	5 (26.3%)	4 (12.5%)	9 (6.7%)	4 (5.3%)	4 (7.4%)	
Solid tumor	15 (7.5%)	6 (9.1%)	3 (20.0%)	0 (0%)	3 (9.4%)	9 (6.7%)	4 (5.3%)	5 (9.3%)	
Incl. metastatic cancer	4 (28.6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (44.4%)	3 (75.0%)	1 (20.0%)	
Leukemia (acute or chronic)	2 (1.0%)	1 (1.5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3.1%)	1 (0.7%)	0 (0%)	1 (1.9%)	
Lymphoma	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Dementia	7 (3.5%)	1 (1.5%)	0 (0%)	1 (5.3%)	0 (0%)	6 (4.5%)	2 (2.6%)	4 (7.4%)	
Connective tissue disease	24 (12.0%)	7 (10.6%)	5 (33.3%)	0 (0%)	2 (6.3%)	17 (12.7%)	12 (15.8%)	5 (9.3%)	
Incl. rheumatoid arthritis	14 (58.3%)	3 (42.9%)	2 (40.0%)	0 (0%)	1 (50.0%)	11 (64.7%)	10 (83.3%)	1 (20.0%)	
Peptic ulcer disease	16 (8.0%)	5 (7.6%)	1 (6.7%)	1 (5.3%)	3 (9.4%)	11 (8.2%)	8 (10.5%)	3 (5.6%)	
Tobacco consumption	54 (27.0%)	23 (34.8%)	4 (26.7%)	9 (47.4%)	8 (25.0%)	31 (23.1%)	9 (11.8%)	22 (40.7%)	
Alcohol abuse	32 (16.0%)	13 (19.7%)	6 (40.0%)	4 (21.1%)	5 (15.6%)	19 (14.2%)	5 (6.6%)	14 (25.9%)	
Allergic reaction to antimicrobials	21 (10.6%)	10 (15.2%)	4 (26.7%)	3 (15.8%)	3 (9.4%)	11 (8.3%)	5 (6.7%)	6 (11.1%)	
Non-septic surgery before MSSA BJI	60 (30.0%)	2 (3.0%)	0 (0%)	2 (10.6%)	0 (0%)	58 (43.3%)	37 (48.7%)	21 (38.9%)	
Septic surgery before MSSA sepsis	20 (10.0%)	7 (10.6%)	0 (0%)	6 (31.6%)	1 (3.1%)	13 (9.7%)	7 (9.2%)	6 (11.1%)	

	Total	Native bone and joint infection				Orthopedic device	Orthopedic device infection			
	n=200	Total	Arthritis Osteomyelitis		VO	Total	PJI	Osteosynthesis infection		
		n=66	n=15	n=19	n=32	n=134	n=76	n=54		
BJI types										
Arthritis	15 (7.5%)	15 (22.7%)	NA	NA	NA	NA	NA	NA		
Osteomyelitis	19 (9.5%)	19 (28.8%)	NA	NA	NA	NA	NA	NA		
VO	32 (16.0%)	32 (48.5%)	NA	NA	NA	NA	NA	NA		
ODI	134 (67.0%)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA		
РЛ	76 (38.0%)	NA	NA	NA	NA	76 (56.7%)	NA	NA		
Total knee arthroplasty	41 (20.5%)	NA	NA	NA	NA	32 (42.1%)	32 (42.1%)	NA		
Total hip arthroplasty	32 (16.0%)	NA	NA	NA	NA	41 (53.9%)	41 (53.9%)	NA		
Prosthesis with cement	36 (18.0%)	NA	NA	NA	NA	36 (47.4%)	36 (47.4%)	NA		
Osteosynthesis infection	44 (22.0%)	NA	NA	NA	NA	44 (32.8%)	NA	NA		
Vertebral ODI	10 (5.0%)	NA	NA	NA	NA	10 (7.5%)	NA	10 (18.5%)		
OD implantation										
Emergency of OD implantation	NA	NA	NA	NA	NA	40 (30.3%)	9 (12.2%)	31 (57.4%)		
Complicated OD implantation (< 30 d)	NA	NA	NA	NA	NA	39 (29.1%)	23 (30.3%)	16 (29.6%)		
Incl. hematoma	NA	NA	NA	NA	NA	14 (35.9%)	8 (34.8%)	6 (37.5%)		
Incl. SSTI	NA	NA	NA	NA	NA	25 (64.1%)	14 (60.9%)	11 (68.8%)		
Incl. dislocation	NA	NA	NA	NA	NA	4 (10.3%)	4 (17.4%)	0 (0%)		
Non-septic surgery before OD implantation	NA	NA	NA	NA	NA	41 (30.6%)	25 (32.9%)	16 (29.6%)		
Non-septic surgery after OD implantation	NA	NA	NA	NA	NA	17 (12.7%)	12 (15.8%)	5 (9.3%)		
3JI characteristics										
Evolution delay (w)	1.3 (0.3-6.7)	2.1 (0.0-10.3)	1.3 (0.6-2.4)	3.0 (1.1-5.2)	0.8 (0.0-5.3)	1.0 (0.3-4.7)	0.6 (0.3-2.4)	1.8 (0.6-10.8)		
Chronic BJI (> 4 w)	66 (33.0%)	28 (42.4%)	2 (13.3%)	16 (84.2%)	10 (31.3%)	38 (28.4%)	17 (22.4%)	19 (35.2%)		
Delay from OD implantation (w)	NA	NA	NA	NA	NA	13.8 (3.0-167.9)	46.2 (3.1-388.3)	7.1 (3.1-21.8)		
Early ODI (0-3 months)	NA	NA	NA	NA	NA	66 (49.3%)	29 (38.2%)	34 (63.0%)		
Delayed ODI (4-24 months)	NA	NA	NA	NA	NA	29 (21.6%)	14 (18.4%)	15 (27.8%)		
Tardive ODI (> 24 months)	NA	NA	NA	NA	NA	39 (29.1%)	33 (43.4%)	5 (9.3%)		
BJI mechanism						` /	, ,	,		
Haematogenous	74 (37.0%)	40 (60.6%)	9 (60.0%)	4 (21.1%)	27 (84.4%)	34 (25.4%)	32 (42.1%)	1 (1.9%)		
Inoculation	121 (60.5%)	22 (33.3%)	6 (40.0%)	12 (63.2%)	4 (12.5%)	99 (73.9%)	43 (56.6%)	53 (98.1%)		
Contiguity	5 (2.5%)	4 (6.1%)	0 (0%)	3 (15.8%)	1 (3.1%)	1 (0.7%)	1 (1.3%)	0 (0%)		
Polymicrobial infection	31 (15.5%)	10 (15.2%)	1 (6.7%)	6 (31.6%)	3 (9.4%)	21 (15.7%)	13 (17.1%)	8 (14.8%)		
Incl. other staphylococci	9 (29.0%)	3 (30.0%)	0 (0%)	3 (50.0%)	1 (33.3%)	6 (28.6%)	3 (23.1%)	3 (37.5%)		
Incl. streptococci, enterococci	12 (38.7%)	5 (50.0%)	0 (0%)	3 (50.0%)	1 (33.3%)	7 (33.3%)	5 (38.5%)	2 (25.0%)		
Incl. Enterobacteriaceae	9 (29.0%)	3 (30.0%)	0 (0%)	3 (50.0%)	0 (0%)	6 (28.6%)	4 (30.8%)	2 (25.0%)		
Incl. Pseudomonas aeruginosa	4 (12.9%)	1 (10.0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (33.3%)	3 (14.3%)	2 (15.4%)	1 (12.5%)		
Incl. Propionibacterium acnes	4 (12.9%)	1 (10.0%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (14.3%)	3 (23.1%)	0 (0%)		
BJI clinical diagnosis	. (12.570)	1 (10.070)	1 (10070)	0 (070)	0 (070)	3 (11.370)	3 (23.170)	0 (070)		
Fever	125 (62.5%)	43 (65.2%)	11 (73.3%)	6 (31.6%)	26 (81.3%)	82 (61.2%)	51 (67.1%)	29 (53.7%)		
Local inflammation	123 (61.5%)	26 (39.4%)	12 (80.0%)	12 (63.2%)	2 (6.3%)	97 (72.4%)	52 (68.4%)	41 (75.9%)		
Pain	168 (84.0%)	53 (80.3%)	15 (100%)	12 (63.2%)	26 (81.3%)	115 (85.8%)	65 (85.5%)	46 (85.2%)		
Local warmness	93 (46.5%)	20 (30.3%)	11 (73.3%)	8 (42.1%)	1 (3.1%)	73 (54.5%)	45 (59.2%)	24 (44.4%)		
Erythema Erythema	111 (55.5%)	26 (39.4%)	12 (80.0%)	13 (68.4%)	1 (3.1%)	85 (63.4%)	44 (59.9%)	37 (68.5%)		
Sinus tract	86 (43.0%)	18 (27.3%)	2 (13.3%)	13 (68.4%)	3 (9.4%)	68 (50.7%)	25 (32.9%)	40 (74.1%)		
Abscess	78 (39.0%)	33 (50.0%)	2 (13.3%)	10 (52.6%)	21 (65.6%)	45 (33.6%)	19 (25.0%)	25 (46.3%)		
Neurological complication	78 (39.0%) NA	NA	2 (13.3%) NA	NA	12 (40.0%)	43 (33.0%) NA	NA	1 (10.0%)		
Associated infective endocarditis	NA 8 (4.0%)	NA 4 (6.1%)	NA 0 (0%)	NA 0 (0%)	4 (12.5%)	NA 4 (3.0%)	NA 3 (3.9%)	1 (10.0%) 1 (1.9%)		

	Total	Native bone and jo	int infection			Orthopedic device infection			
	n=200	Total	Arthritis	Osteomyelitis	VO	Total	PJI	Osteosynthesis infection	
		n=66	n=15	n=19	n=32	n=134	n=76	n=54	
BJI biological diagnosis									
Biological inflammatory syndrome	188 (94.0%)	58 (87.9%)	13 (86.7%)	14 (73.7%)	31 (96.9%)	130 (97.0%)	75 (98.7%)	51 (94.4%)	
Initial CRP-level (mg/L)	99.5 (24.8-220.0)	102.5 (14.0-228.0)	228.0 (32.2-279.5)	14.8 (5.4-114.5)	117.5 (47.9-229.5)	97.6 (31.1-216.0)	103.0 (38.4-222.0)	80.6 (24.0-177.3)	
Maximal CRP-level (mg/l)	162.0 (80.0-299.2)	152.7 (52.0-317.8)	239.4 (124.5-334.9)	52.3 (11.0-148.1)	167.5 (99.6-330.3)	166.0 (88.3-264.7)	179.2 (110.0-300.0)	146.0 (42.4-219.5)	
Initial WBC count (G/L)	9.8 (7.7-13.0)	9.6 (7.5-14.3)	9.8 (7.5-15.3)	8.3 (7.3-10.8)	11.3 (7.6-14.9)	9.8 (7.9-12.6)	9.5 (8.0-11.9)	10.7 (6.9-13.4)	
Maximal WBC count (G/L)	10.8 (8.2-14.3)	10.2 (7.7-14.9)	10.8 (8.9-15.3)	8.5 (7.5-11.7)	11.3 (7.8-15.5)	11.0 (8.4-13.7)	10.0 (8.6-13.5)	11.4 (8.0-13.8)	
Initial neutrophil count (G/L)	7.3 (5.3-10.2)	7.1 (4.9-11.0)	7.6 (4.9-13.4)	5.2 (4.2-7.9)	8.8 (5.5-11.2)	7.3 (5.8-10.0)	7.0 (5.9-9.0)	7.7 (4.8-10.1)	
Maximal neutrophil count (G/L)	8.3 (5.8-11.4)	7.6 (5.2-12.0)	8.2 (6.5-13.4)	5.6 (4.2-8.8)	9.3 (5.5-11.8)	8.7 (6.0-11.3)	8.2 (6.2-11.1)	8.7 (5.6-10.6)	
Microbiology									
Total number of samples (excluding BC)	4 (2-6)	1 (0-4)	2 (1-4.5)	3 (2-4)	0.5 (0.0-1.5)	4.5 (3.0-6.0)	5.0 (3.0-7.0)	4.0 (3.0-5.0)	
Culture-positive samples (%)	100 (89.6-100)	100 (66.7-100)	100 (100-100)	83.3 (50.0-100)	100 (82.5-100)	100 (100-100)	100 (81.3-100)	100 (100-100)	
100% culture-positive samples	126 (74.1%)	31 (66.0%)	12 (80.0%)	8 (50.0%)	11 (68.8%)	95 (77.2%)	47 (69.1%)	44 (86.3%)	
Positive blood culture	70/111 (63.1%)	35/46 (76.1%)	8/10 (80.0%)	3/8 (37.5%)	24/28 (85.7%)	35/65 (53.8%)	25/46 (54.3%)	8/17 (47.1%)	
Positive synovial fluid culture	61/72 (84.7%)	12/15 (80.0%)	11/13 (84.6%)	NA	NA	49/57 (86.0%)	43/51 (84.3%)	4/4 (100%)	
Positive bone sample culture	98/103 (95.1%)	22/23 (95.7%)	4/5 (80.0%)	11/11 (100%)	7/7 (100%)	76/80 (95.0%)	39/43 (90.7%)	35/35 (100%)	
Susceptibility profile									
Penicillin resistance	173 (88.7%)	54 (84.4%)	11 (73.3%)	16 (88.9%)	27 (87.1%)	119 (90.8%)	65 (87.8%)	50 (94.3%)	
Erythromycin resistance	31 (15.6%)	7 (10.6%)	4 (26.7%)	1 (5.3%)	2 (6.3%)	24 (18.0%)	15 (20.0%)	8 (14.8%)	
Lincomycin resistance	6 (3.0%)	1 (1.5%)	0 (0%)	1 (5.3%)	0 (0%)	5 (3.8%)	3 (4.0%)	2 (3.7%)	
Pristinamycin resistance	4 (2.0%)	1 (1.5%)	0 (0%)	1 (5.3%)	0 (0%)	3 (2.3%)	1 (1.3%)	2 (3.7%)	
Rifampin resistance	7 (3.5%)	2 (3.0%)	0 (0%)	1 (5.3%)	1 (3.1%)	5 (3.7%)	4 (5.3%)	1 (1.9%)	
Fluoroquinolone resistance	3 (1.5%)	1 (1.5%)	0 (0%)	1 (5.3%)	0 (0%)	2 (1.5%)	2 (2.6%)	0 (0%)	
Fosfomycin resistance	3 (1.7%)	1 (1.7%)	0 (0%)	1 (5.3%)	0 (0%)	2 (1.7%)	2 (2.6%)	0 (0%)	
Tetracyclin resistance	3 (1.9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (2.9%)	1 (1.7%)	2 (3.7%)	
Cotrimoxazole resistance	2 (1.0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1.5%)	1 (1.3%)	1 (1.9%)	
Fusidic acid resistance	6 (3.0%)	3 (4.5%)	0 (0%)	1 (5.3%)	2 (6.3%)	3 (2.2%)	1 (1.3%)	2 (3.7%)	
Gentamicin resistance	2 (1.0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1.5%)	2 (2.7%)	0 (0%)	
Pathological examination	93 (46.5%)	21 (31.8%)	7 (46.7%)	7 (36.8%)	7 (21.9%)	72 (53.7%)	48 (63.2%)	23 (42.6%)	
Incl. histological sepsis	82 (88.2%)	19 (90.5%)	6 (85.7%)	6 (85.7%)	7 (100%)	63 (87.5%)	45 (87.5%)	20 (87.0%)	
Incl. histological chronic sepsis	30 (32.3%)	9 (42.9%)	0 (0%)	6 (85.7%)	3 (42.9%)	21 (33.3%)	14 (33.3%)	6 (30.0%)	
Initial hospitalization	188 (94.0%)	63 (95.5%)	15 (100%)	18 (94.7%)	30 (93.8%)	125 (93.3%)	75 (98.7%)	50 (92.6%)	
Hospital stay duration (d)	24.0 (11.3-50.0)	27.0 (14.0-53.0)	27.0 (21.0-35.5)	11.5 (3.3-23.3)	33.0 (24.0-62.8)	21.0 (11.0-43.0)	28.0 (18.0-64.3)	13.5 (7.0-21.3)	
Surgical management	164 (82.0%)	37 (56.1%)	9 (60.0%)	15 (78.9%)	13 (40.6%)	126 (94.0%)	70 (92.1%)	53 (98.1%)	
Delay from symptoms to surgery (d)	0.0 (0.0-7.0)	3.0 (0.0-12.5)	7.0 (0.0-23.0)	0.0 (0.0-5.0)	5.5 (1.8-17.8)	0.0 (0.0-4.0)	0.0 (0.0-11.0)	0.0 (0.0-0.0)	
Damaged soft tissues	127 (77.4%)	31 (86.1%)	5 (55.6%)	14 (93.3%)	12 (92.3%)	96 (75.0%)	49 (69.0%)	45 (84.9%)	
OD removal	NA	NA	NA	NA	NA	65 (48.5%)	23 (30.3%)	39 (72.2%)	
OD complete removal	NA	NA	NA	NA	NA	53 (39.6%)	16 (21.1%)	34 (63.0%)	
One-stage OD exchange	NA	NA	NA	NA	NA	7 (9.0%)	6 (7.9%)	NA	
Two-stage OD exchange	NA	NA	NA	NA	NA	15 (19.2%)	15 (19.7%)	NA	
Reimplantation delay (w)	NA	NA	NA	NA	NA	11.6 (8.8-13.9)	11.6 (8.8-13.9)	NA	
Drainage fluid examination	77 (47.2%)	5 (13.5%)	5 (55.6%)	0 (0%)	0 (0%)	72 (56.3%)	51 (71.8%)	20 (37.7%)	
Incl. culture-positive	37 (48.1%)	0 (0%)	0 (0%)	NA	NA	37 (51.4%)	26 (51.0%)	10 (50.0%)	

	Total	Native bone and joi	nt infection		Orthopedic device infection			
	n=200	Total	Arthritis	Osteomyelitis	VO	Total	PJI	Osteosynthesis infection
		n=66	n=15	n=19	n=32	n=134	n=76	n=54
dical management								
Delay for infect. dis. referral (w)	1.0 (0.0-3.0)	0.7 (0.0-3.3)	0.1 (0.1-0.6)	1.1 (0.0-3.9)	1.0 (0.1-5.0)	1.1 (0.0-2.9)	1.1 (0.1-2.3)	0.6 (0.0-3.2)
Delay from symptoms to treatment (w)	1.8 (0.4-10.1)	2.4 (0.5-10.5)	1.3 (0.7-2.4)	23.1 (9.2-37.2)	1.0 (0.1-6.0)	1.4 (0.4-8.7)	1.0 (0.4-4.3)	2.2 (0.7-10.8)
Total treatment duration (w)	26.6 (16.8-37.6)	27.3 (17.1-36.1)	25.4 (15.2-34.5)	20.9 (12.5-30.4)	28.6 (26.0-43.9)	26.1 (16.3-37.9)	27.3 (19.0-44.9)	23.7 (14.4-31.0)
Intravenous treatment	182 (91.0%)	59 (89.4%)	12 (80.0%)	15 (78.9%)	32 (100%)	123 (91.8%)	73 (96.1%)	48 (88.9%)
i.v treatment duration (w)	7.4 (4.9-14.4)	7.1 (4.9-11.7)	6.1 (3.2-13.2)	6.0 (4.7-9.0)	7.3 (6.1-13.5)	7.6 (4.8-17.0)	12.0 (7.3-20.0)	5.9 (2.9-6.9)
Combined therapy	200 (100%)	66 (100%)	15 (100%)	19 (100%)	32 (100%)	134 (100%)	76 (100%)	54 (100%)
Combination duration (w)	24.6 (14.1-31.0)	25.6 (15.0-32.1)	22.4 (15.1-34.5)	18.0 (10.1-27.5)	27.2 (22.3-33.3)	23.9 (14.0-31.0)	24.6 (15.1-40.7)	19.6 (13.1-28.3)
Antimicrobial interruption	37 (18.5%)	13 (19.7%)	4 (26.7%)	3 (15.8%)	6 (18.8%)	24 (17.9%)	16 (21.1%)	7 (13.0%)
Interruption duration (w)	1.9 (0.9-2.6)	1.0 (0.7-1.6)	0.9 (0.7-1.4)	2.4 (2.0-7.9)	0.8 (0.5-1.3)	2.1 (1.6-3.3)	2.1 (1.5-2.7)	2.8 (2.1-4.9)
Initial antistaphylococcal combination	165 (82.9%)	53 (81.5%)	11 (78.6%)	15 (78.9%)	27 (84.4%)	112 (83.6%)	65 (85.5ù)	46 (85.2%)
Initial anti-MSSA combination	104 (52.3%)	40 (61.5%)	9 (64.3%)	12 (63.2%)	19 (59.4%)	64 (47.8%)	39 (51.3%)	24 (44.4%)
Antistaphylococcal penicillins	145 (72.5%)	49 (74.2%)	10 (66.7%)	10 (52.6%)	29 (90.6%)	96 (71.6%)	59 (77.6%)	32 (64.8%)
Dose (g/d)	12.0 (9.0-12.0)	12.0 (9.0-12.0)	12.0 (12.0-12.0)	12.0 (12.0-12.0)	12.0 (9.0-12.0)	12.0 (9.0-12.0)	12.0 (9.5-12.0)	12.0 (9.0-12.0)
Dose (mg/kg/d)	146.3 (131.6-171.4)	144.6 (133.3-169.0)	140.5 (128.1-173.5)	138.8 (133.7-182.3)	146.3 (134.3-162.2)	150.0 (128.1-171.4)	146.3 (131.0-166.7)	160.0 (127.7-180.9)
Total duration (w)	6.3 (3.1-9.2)	6.0 (3.0-8.0)	3.1 (1.8-6.1)	6.0 (3.3-8.0)	6.4 (3.7-8.1)	6.3 (3.8-10.9)	7.3 (5.1-16.6)	5.7 (2.0-6.8)
Glycopeptides	102 (51.0%)	25 (37.9%)	5 (33.3%)	5 (26.3%)	15 (46.9%)	77 (57.5%)	49 (64.5%)	28 (51.9%)
Incl. empirical therapy	33 (32.4%)	4 (16.0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (26.7%)	29 (37.7%)	18 (36.7%)	11 (39.3%)
Incl. polymicrobial BJI	23 (22.5%)	5 (20.0%)	1 (20.0%)	3 (60.0%)	1 (6.7%)	18 (23.4%)	15 (30.6%)	3 (10.7%)
Incl. betalactam intol	28 (27.5%)	12 (48.0%)	4 (80.0%)	2 (40.0%)	6 (40.0%)	16 (20.8%)	9 (18.4%)	7 (25.0%)
Incl. SC administation	13 (12.7%)	4 (16.0%)	0 (0%)	1 (20.0%)	3 (20.0%)	9 (11.7%)	6 (12.2%)	3 (10.7%)
Total duration (w)	3.3 (0.9-6.9)	3.4 (2.6-7.6)	3.3 (3.3-5.0)	6.0 (3.4-6.3)	3.3 (2.0-8.4)	3.0 (0.7-6.6)	3.4 (0.9-9.7)	2.2 (0.6-4.8)
GP > 15 d	63 (61.8%)	20 (30.3%)	5 (33.3%)	4 (21.1%)	11 (34.4%)	43 (32.1%)	29 (38.2%)	28 (51.9%)
Vancomycin	56 (28.0%)	10 (15.2%)	2 (13.3%)	0 (0%)	8 (25.0%)	46 (34.3%)	35 (46.1%)	11 (20.4%)
Initial dose (g/d)	2.0 (2.0-2.0)	2.0 (2.0-2.0)	2.0	NA	2.0 (2.0-2.0)	2.0 (2.0-2.0)	2.0 (2.0-2.0)	2.0 (2.0-2.0)
Initial dose (g/d)	25.6 (23.2-32.0)	26.0 (20.3-30.5)	19.2	NA	27.6 (24.6-33.2)	25.6 (23.3-32.3)	25.5 (22.6-32.1)	26.0 (25.5-32.5%)
Teicoplanin	70 (35.0%)	22 (33.3%)	5 (33.3%)	5 (26.3%)	12 (37.5%)	48 (35.8%)	29 (38.2%)	19 (35.2%)
Initial dose (mg/d)	400 (400-400)	400 (400-400)	400 (400-400)	400 (400-400)	400 (400-400)	400 (400-400)	400 (400-400)	400 (400-400)
Initial dose (mg/kg/d)	5.6 (4.7-6.7)	5.7 (4.1-7.0)	4.8 (3.8-6.5)	6.3 (4.9-7.1)	5.7 (4.5-6.8)	5.6 (5.0-6.7)	5.4 (4.7-6.5)	5.7 (5.5-6.9)
Aminoglycosides	97 (48.5%)	38 (57.6%)	11 (73.3%)	4 (21.1%)	23 (71.9%)	59 (44.0%)	41 (53.9%)	16 (29.6%)
Incl. gentamicin	91 (93.8%)	36 (94.7%)	11 (73.3%)	4 (21.1%)	21 (91.3%)	55 (93.2%)	39 (95.1%)	15 (93.8%)
_					` /		` /	
Gentamicin dose (mg/d)	240 (200-300)	240 (200-305)	200 (180-300)	195 (172.5-270)	240 (220-320)	220 (200-280)	220 (200-280)	220 (200-285)
Gentamicin dose (mg/kg/d)	3.1 (2.9-3.6)	3.2 (3.0-3.8)	3.1 (2.9-3.5)	3.3 (3.2-4.2)	3.2 (3.0-4.6)	3.1 (2.9-3.6)	3.2 (2.9-3.6)	3.0 (2.9-3.1)
Total duration (d)	4.0 (3.0-7.0)	7.0 (4.0-10.8)	6.0 (6.0-8.0)	11.5 (6.3-16.0)	7.0 (3.5-10.5)	3.0 (3.0-5.0)	3.0 (3.0-5.0)	4.0 (2.8-5.0)
Fluoroquinolones	187 (93.5%)	62 (93.9%)	15 (100%)	16 (84.2%)	31 (96.9%)	125 (93.3%)	70 (92.1%)	51 (94.4%)
Incl. ofloxacin	168 (89.8%)	56 (90.3%)	15 (100%)	16 (100%)	25 (80.6%)	111 (88.8%)	60 (85.7%)	47 (92.2%)
Incl. ofloxacin 400 mg/d	96 (57.1%)	30 (53.6%)	8 (53.3%)	8 (50.0%)	15 (60.0%)	66 (59.5%)	38 (63.3%)	27 (57.4%)
Incl. ofloxacin 600 mg/d	58 (34.5%)	22 (39.3%)	7 (46.7%)	7 (43.8%)	8 (32.0%)	36 (32.4%)	18 (30.0%)	16 (34.0%)
Total duration (w)	16.1 (9.4-26.4)	14.6 (8.0-27.6)	13.1 (8.9-27.3)	13.1 (7.1-21.0)	15.1 (9.5-28.1)	17.1 (9.7-26.0)	18.4 (11.1-26.6)	16.2 (8.7-24.2)
Rifampin	107 (53.5%)	36 (54.5%)	9 (60.0%)	8 (42.1%)	19 (59.4%)	71 (53.0%)	39 (51.3%)	30 (55.6%)
Dose (g/d)	1.2 (1.2-1.5)	1.2 (1.2-1.275)	1.2 (1.2-1.2)	1.2 (1.1-1.6)	1.2 (1.2-1.2)	1.2 (1.2-1.7)	1.2 (1.2-1.8)	1.2 (1.2-1.5)
Dose (mg/kg/d)	18.8 (16.2-21.2)	18.8 (14.5-21.2)	22.6 (12.6-23.1)	19.7 (15.4-21.2)	17.4 (14.8-19.0)	18.8 (16.7-20.7)	18.8 (16.6-20.9)	18.8 (16.8-20.6)
Total duration (w)	14.4 (5.6-26.8)	20.4 (2.9-35.0)	15.6 (3.0-25.3)	22.6 (14.3-40.7)	22.3 (2.3-31.1)	12.9 (6.1-25.7)	12.1 (3.9-25.6)	12.9 (9.4-24.4)
Pristinamycin	102 (51.0%)	33 (50.0%)	7 (46.7%)	8 (42.1%)	18 (56.3%)	69 (51.5%)	38 (50.0%)	29 (53.7%)
Dose (g/d)	3.0 (3.0-3.5)	3.0 (3.0-3.0)	3.5 (3.0-4.0)	3.0 (2.9-3.0)	3.0 (3.0-3.4)	3.0 (3.0-3.9)	3.0 (3.0-3.8)	3.0 (3.0-4.0)
Dose (mg/kg/d)	45.5 (40.3-49.2)	46.9 (39.0-50.0)	42.2 (38.5-49.5)	45.5 (37.1-54.4)	46.9 (41.3-49.6)	44.3 (40.6-49.0)	44.4 (40.8-48.8)	45.5 (41.7-49.2)
Total duration (w)	17.0 (8.1-26.9)	16.8 (7.0-25.7)	20.3 (14.1-25.7)	8.0 (3.4-24.0)	18.4 (12.0-25.7)	17.0 (9.1-28.6)	20.4 (11.6-37.6)	15.2 (7.6-22.7)
Clindamycin	45 (22.5%)	17 (25.8%)	2 (13.3%)	7 (36.8%)	8 (25.0%)	28 (20.9%)	19 (25.0%)	8 (14.8%)
Dose (g/d)	2.4 (1.8-2.4)	2.4 (1.8-2.4)	1.8 / 2.7	1.8 (1.8-2.4)	2.4 (1.8-2.4)	2.4 (1.8-2.4)	2.4 (1.8-2.4)	1.8 (1.8-2.4)
Dose (mg/kg/d)	29.3 (25.7-32.7)	27.0 (22.5-29.5)	22.5 / 34.6	25.7 (22.2-27.1)	28.6 (26.9-30.2)	31.2 (26.7-35.4)	30.4 (24.0-32.4)	33.4 (29.3-37.6)
Total duration (w)	14.3 (7.4-21.4)	14.1 (5.4-23.3)	ND	14.4 (7.4-30.3)	13.9 (4.6-16.6)	14.9 (8.1-20.6)	13.6 (7.4-15.8)	19.6 (11.8-24.3)

	Total	Native bone and joint infection				Orthopedic device infection			
	n=200	Total	Arthritis	Osteomyelitis	VO	Total PJI		Osteosynthesis infection	
		n=66	n=15	n=19	n=32	n=134	n=76	n=54	
Cotrimoxazole	8 (4.0%)	2 (3.0%)	0 (0%)	1 (5.3%)	1 (3.1%)	6 (4.5%)	6 (7.9%)	0 (0%)	
Daily dose (mg/d)	1.6 (1.5-1.8)	1.6	NA	1.6	1.6	1.6 (1.3-2.2)	1.6 (1.3-2.2)	NA	
Daily dose (mg/kg/d)	25.8 (19.9-31.8)	NA	NA	34.8	25.0	23.5 (19.1-29.7)	23.5 (19.1-29.7)	NA	
Total duration (w)	13.0 (6.5-22.1)	6.5 (4.0-9.0)	NA	11.4	1.6	20.9 (13.0-23.4)	20.9 (13.0-23.4)	NA	
Fosfomycin	31 (15.5%)	13 (19.7%)	2 (13.3%)	1 (5.3%)	10 (31.3%)	18 (13.4)	12 (15.8%)	5 (9.3%)	
Daily dose (g/d)	12	12	12	8	12	12.0 (12.0-12.0)	12.0 (12.0-12.0)	12.0 (12.0-12.0)	
Daily dose (mg/kg/d)	150 (140.4-188.3)	150 (115.4-190.5)	115.4	173.9	159.5 (142.5-190.5)	153.9 (141.2-181.8)	150 (141.2-170.9)	169.0 (139.5-190.5)	
Total duration (w)	6.9 (1.9-13.9)	7.9 (3.3-20.6)	20.6	3.3	7.4 (3.4-14.5)	6.1 (0.9-8.3)	7.1 (1.3-10.5)	0.9 (0.4-5.9)	
Fusidic acid	20 (10.0%)	4 (6.1%)	0 (0%)	1 (5.3%)	3 (9.4%)	16 (11.9%)	13 (17.1%)	1 (1.9%)	
Daily dose (g/d)	1.5 (1.5-1.5)	1.5 (1.3-1.5)	NA	1.5	1.5 (1.13-1.5)	1.5 (1.5-1.5)	1.5 (1.5-1.5)	1.5	
Daily dose (mg/kg/d)	21.7 (17.4-29.0)	20.8 (15.4-26.1)	NA	25.0	16.7 (14.2-23.0)	21.7 (19.4-29.3)	21.7 (20.0-28.8)	30.6	
Total duration (w)	5.3 (2.4-9.9)	6.6 (3.4-10.6)	NA	2.6	9.6 (6.6-11.6)	5.3 (1.7-9.9)	6.0 (4.6-10.3)	1.6	
Linezolid	9 (4.5%)	6 (9.1%)	2 (13.3%)	2 (10.5%)	2 (6.3%)	3 (2.2%)	3 (3.9%)	0 (0%)	
Daily dose (mg/d)	1200	1200	1200	1200	1200	1.2 (0.9-1.2)	1.2 (0.9-1.2)	NA	
Daily dose (mg/kg/d)	13.5 (11.5-17.1)	12.5 (11.5-13.5)	11.5	26.1 / 13.5	11.5 / 13.5	17.1 (15.2-17.9)	17.1 (15.2-17.9)	NA	
Total duration (w)	0.9 (0.8-3.2)	0.9 (0.6-0.9)	0.9	0.6 / 4.3	0.6 / 0.9	3.6 (3.2-3.9)	3.6 (3.2-3.9)	NA	
dverse events	(***)	(***)				()	()		
Vascular access-related AE	25 (13.7%)	10 (16.9%)	0 (0%)	2 (13.3%)	8 (25.0%)	15 (12.2%)	10 (13.7%)	5 (10.4%)	
Incl. thrombosis	11 (44.0%)	3 (30.0%)	NA	2 (100%)	1 (12.5%)	8 (53.3%)	5 (50.0%)	3 (60.0%)	
Incl. infection	12 (48.0%)	6 (60.0%)	NA	0 (0%)	6 (75.0%)	6 (40.0%)	4 (40.0%)	2 (40.0%)	
Incl. mechanical complication	2 (8.0%)	1 (10.0%)	NA	0 (0%)	1 (12.5%)	1 (6.7%)	1 (10.0%)	0 (0%)	
Incl. SAE	4 (16.0%)	2 (20.0%)	NA	1 (50.0%)	1 (12.5%)	2 (13.3%)	1 (10.0%)	1 (20.0%)	
Antimicrobial-related AE	90 (45.0%)	32 (48.5%)	6 (40.0%)	7 (36.8%)	19 (59.4%)	58 (43.3%)	41 (53.9%)	15 (27.8%)	
Incl. SAE	30 (33.3%)	12 (37.5%)	3 (50.0%)	3 (42.9%)	6 (31.6%)	18 (31.0%)	15 (30.6%)	3 (20.0%)	
ollow-up and outcome	30 (33.370)	12 (37.070)	3 (20.070)	3 (12.570)	0 (31.070)	10 (31.070)	15 (30.070)	3 (20.070)	
Follow-up duration (w)	85.0 (49.0-152.0)	63.3 (44.7-103.1)	51.1 (44.7-72.6)	58.1 (25.6-112.9)	68.9 (52.0-107.4)	108.0 (53.7-184.7)	133.6 (71.9-188.3)	77 4 (45 8-145 4)	
Biological follow-up	05.0 (15.0 152.0)	03.3 (1.1.7 103.1)	01.1 (1.1.7 72.0)	20.1 (20.0 112.)	00.5 (52.0 107.1)	100.0 (55.7 10 1.7)	133.0 (71.5 100.3)	77.1 (10.0 1.0.1)	
1-month CRP (mg/L)	13.9 (3.6-39.0)	13.0 (3.6-36.0)	13.6 (7.4-46.6)	4.3 (3.0-11.6)	21.5 (6.8-58.7)	15.3 (3.9-58.7)	25.0 (8.0-56.8)	4.6 (3.0-15.9)	
1-month CRP decrease (%)	-87.4 (73.2-95.3)	-85.8 (71.0-95.0)	-86.1 (78.6-93.3)	-78.5 (21.3-95.3)	-89.0 (69.5-94.3)	-88.4 (79.4-95.8)	-87.2 (77.0-94.3)	-92.8 (84.2-97.9)	
CRP normalization delay (w)	6.9 (3.3-11.6)	6.6 (3.5-10.1)	4.4 (1.8-7.3)	6.4 (4.6-9.1)	7.6 (4.4-11.4)	7.1 (3.2-11.9)	10.7 (4.4-16.5)	3.9 (1.9-9.6)	
Treatment failure	83 (41.5%)	16 (24.2%)	3 (20.0%)	8 (42.1%)	5 (15.6%)	64 (47.8%)	46 (60.5%)	16 (29.6%)	
MSSA-related treatment failure	61 (30.5%)	12 (18.2%)	3 (20.0%)	5 (26.3%)	4 (12.5%)	49 (36.6%)	31 (40.8%)	16 (29.6%)	
Persistent infection	49 (24.9%)	13 (19.7%)	3 (20.0%)	6 (31.6%)	4 (12.5%)	36 (26.9%)	28 (36.8%)	7 (13.5%)	
Relapse	22 (11.3%)	1 (1.5%)	0 (0%)	1 (5.3%)	0 (0%)	21 (15.7%)	11 (14.7%)	9 (17.3%)	
Need for second surgery	67 (33.8%)	9 (13.6%)	2 (13.3%)	7 (36.8%)	0 (0%)	58 (43.3%)	41 (53.9%)	13 (24.5%)	
Amputation	6 (3.0%)	, ,	0 (0%)	3 (15.8%)	0 (0%) NA	3 (2.2%)	` /	2 (3.8%)	
Death		3 (4.5%)	` ′	, ,			1 (1.3%)	1 /	
	19 (9.6%)	5 (7.6%)	1 (6.7%)	1 (5.3%)	3 (9.4%)	14 (10.4%)	11 (14.5%)	2 (3.8%)	
BJI-related death	3 (1.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1.5%)	2 (2.6%)	0 (0%)	
Bacteriological sample control	88 (44.0%)	15 (22.7%)	3 (20.0%)	8 (42.1%)	5 (15.6%)	73 (54.5%)	51 (67.1%)	19 (35.2%)	
Microbiological failure	40 (20.0%)	5 (7.6%)	1 (6.7%)	3 (15.8%)	1 (20.0%)	35 (26.1%)	41 (53.9%)	13 (24.1%)	
Superinfection	26 (13.0%)	2 (3.0%)	0 (0%)	2 (10.5%)	0 (0%)	24 (17.9%)	19 (46.3%)	5 (9.3%)	
Incl. other staphylococci	15 (57.7%)	1 (50.0%)	NA	1 (50.0%)	NA	14 (58.3%)	13 (31.7%)	2 (40.0%)	
Incl. Streptococci, enterococci	7 (26.9%)	1 (50.0%)	NA	1 (50.0%)	NA	6 (25.0%)	3 (7.3%)	3 (60.0%)	
Incl. Enterobacteriaceae	4 (15.4%)	0 (0%)	NA	0 (0%)	NA	4 (16.7%)	3 (7.3%)	1 20.0%)	
Incl. Stenotrophomonas spp	1 (3.8%)	0 (0%)	NA	0 (0%)	NA	1 (4.2%)	1 (2.4%)	0 (0%)	
Incl. P. acnes	2 (7.7%)	0 (0%)	NA	0 (0%)	NA	2 (8.3%)	2 (4.9%)	0 (0%)	
Incl. C. albicans	1 (3.8%)	0 (0%)	NA	0 (0%)	NA	1 (4.2%)	1 (2.4%)	0 (0%)	
Long-term functional loss	92 (48.7%)	24 (38.1%)	6 (46.2%)	8 (44.4%)	10 (31.3%)	68 (54.0%)	45 (64.3%)	23 (44.2%)	

VALOUR Florent : Effets secondaires de l'antibiothérapie et pronostic des infections ostéoarticulaires à *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline : cohorte rétrospective monocentrique

Nbr f. 125, ill. 16, tab. 9 Th Méd : Lyon 2013 n°

Résumé:

Staphylococcus aureus représente le premier agent étiologique des infections ostéo-articulaires (IOA), engendrant des infections particulièrement difficiles à traiter. Les objectifs de cette étude étaient i) de décrire les effets secondaires de l'antibiothérapie prolongée des IOA à *S. aureus*, et ii) d'évaluer les facteurs de risque d'échec thérapeutique des infections sans matériel orthopédique.

Deux cent patients ont été inclus (124 hommes (62.0%), âge médian 60.8 ans (45.5-74.2)), porteurs d'une arthrite (n=15, 7.5%), ostéite (n=19, 9.5%), spondylodiscite (n=32, 16.0%), ou d'une infection sur matériel orthopédique (n=134, 67.0%), aiguës (n=134, 67.0%) ou chroniques. Après prise en charge chirurgicale dans 164 cas (82.0%), ces patients ont reçu une antibiothérapie pendant 26.6 semaines (16.8-37.8), dont 7.4 semaines (4.9-14.4) par voie intraveineuse. Ce traitement prolongé était justifié par la forte représentation d'IOA difficiles à traiter, incluant des patients avec lourdes comorbidités (47.0% ayant un score de Charlson modifié > 2), fréquemment bactériémiques (63.1%), présentant une fistule (43.4%) et/ou un abcès (39.0%), ou bénéficiant d'une prise en charge chirurgicale conservatrice en cas d'infection sur matériel orthopédique (48.0%).

Trente-huit effets secondaire graves liés à l'antibiothérapie ont été relevés chez 30 patients (15.0%), comprenant 10 troubles hématologiques, 9 réactions cutanéo-muqueuses, 6 insuffisances rénales aiguës, 4 hypokaliémies, et 4 hépatites cholestatiques. Les antibiotiques les plus fréquemment incriminés étaient les pénicillines M (13/143 patients), les quinolones (12/187), les glycopeptides (9/101), et la rifampicine (7/107). En analyse multivariée, seul l'âge (OR 1.382 par tranche de 10 ans, p=0.011) apparaissait comme facteur de risque indépendant d'effet secondaire grave aux antistaphylococciques. L'analyse des facteurs de risque de toxicité spécifiques à chaque antibiotique a mis en avant la posologie de pénicilline M (OR 1.028, p=0.014) et l'obésité pour la rifampicine (OR 8.991, p=0.018).

Malgré cette antibiothérapie prolongée, 83 patients ont présenté un échec thérapeutique (41.5%) sur une durée de suivi de 85.0 semaines (49.0-154.4). Ce taux était inférieur pour la sous-population des 66 patients avec IOA native, atteignant tout de même 24.2%, chez qui la survenue d'un échec était influencée par les comorbidités, la chronicité, la présence d'une fistule, un recours retardé à une consultation spécialisé, et un retard de négativation de la CRP. En analyse multivariée, l'existence d'une fistule (OR 5.300, p=0.031) et une consultation retardée avec un infectiologue (OR 1.134, p=0.029) était significativement associées à un sur-risque d'échec thérapeutique.

Au total, malgré une antibiothérapie prolongée assortie d'un taux élevé d'effets secondaires, les IOA complexes à MSSA sont associées à un fort taux d'échec thérapeutique. Une prise en charge spécialisée précoce paraît primordiale, en étant vigilent aux toxicités médicamenteuses chez les sujets polypathologiques, et en particulier aux doses de pénicillines utilisées, et à l'adaptation posologique de rifampicine chez les patients obèses.

MOTS CLES : Infection ostéo-articulaire, *Staphylococcus aureus*, Toxicité des médicaments, Echec thérapeutique, Facteurs de risque

<u>JURY</u>: Président: Monsieur le Professeur Christian Chidiac

Membres: Monsieur le Professeur Philippe Neyret

Madame le Professeur Isabelle Durieu

Monsieur le Docteur Tristan Ferry (Directeur)

Membre invité : Monsieur le Docteur Frédéric Laurent

DATE DE SOUTENANCE: Mercredi 25 septembre 2013

Adresse de l'auteur : 1 rue Joséphin Soulary, 69004 Lyon – florent.valour@chu-lyon.fr