



HAL
open science

Efficacité et tolérance du triméthoprime-sulfaméthoxazole dans les infections ostéo-articulaires. Étude rétrospective sur le CHU de Montpellier

Lucas Perez

► **To cite this version:**

Lucas Perez. Efficacité et tolérance du triméthoprime-sulfaméthoxazole dans les infections ostéo-articulaires. Étude rétrospective sur le CHU de Montpellier. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02864761

HAL Id: dumas-02864761

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02864761v1>

Submitted on 11 Jun 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

Thèse

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

par

PEREZ Lucas

Le 22/05/2019

Efficacité et tolérance du triméthoprime-sulfaméthoxazole dans les infections ostéo-articulaires. Étude rétrospective sur le CHU de Montpellier

Directeur de thèse : Dr. David MORQUIN

JURY

Président : Professeur Jacques REYNES

Assesseurs :

Professeur Vincent LE MOING

Professeur François CANOVAS

Docteur David MORQUIN

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

Thèse

pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

par

PEREZ Lucas

Le 22/05/2019

Efficacité et tolérance du triméthoprim-sulfaméthoxazole dans les infections ostéo-articulaires. Étude rétrospective sur le CHU de Montpellier

Directeur de thèse : Dr. David MORQUIN

JURY

Président : Professeur Jacques REYNES

Assesseurs :

Professeur Vincent LE MOING

Professeur François CANOVAS

Docteur David MORQUIN

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs honoraires

ALLIEU Yves
ALRIC Robert
ARNAUD Bernard
ASTRUC Jacques
AUSSILLOUX Charles
AVEROUS Michel
AYRAL Guy
BAILLAT Xavier
BALDET Pierre
BALDY-MOULINIER Michel
BALMES Jean-Louis
BALMES Pierre
BANSARD Nicole
BAYLET René
BILLIARD Michel
BLARD Jean-Marie
BLAYAC Jean Pierre
BLOTMAN Francis
BONNEL François
BOUDET Charles
BOURGEOIS Jean-Marie
BRUEL Jean Michel
BUREAU Jean-Paul
BRUNEL Michel
CALLIS Albert
CANAUD Bernard
CASTELNAU Didier
CHAPTAL Paul-André
CIURANA Albert-Jean
CLOT Jacques
D'ATHIS Françoise
DEMAILLE Jacques
DESCOMPS Bernard
DIMEGLIO Alain

DUBOIS Jean Bernard
DUMAS Robert
DUMAZER Romain
ECHENNE Bernard
FABRE Serge
FREREBEAU Philippe
GALIFER René Benoît
GODLEWSKI Guilhem
GRASSET Daniel
GROLLEAU-RAOUX Robert
GUILHOU Jean-Jacques
HERTAULT Jean
HUMEAU Claude
JAFFIOL Claude
JANBON Charles
JANBON François
JARRY Daniel
JOYEUX Henri
LAFFARGUE François
LALLEMANT Jean Gabriel
LAMARQUE Jean-Louis
LAPEYRIE Henri
LESBROS Daniel
LOPEZ François Michel
LORIOT Jean
LOUBATIERES Marie
Madeleine
MAGNAN DE BORNIER
Bernard
MARY Henri
MATHIEU-DAUDE Pierre
MEYNADIER Jean
MICHEL François-Bernard
MICHEL Henri

MION Charles
MION Henri
MIRO Luis
NAVARRO Maurice
NAVRATIL Henri
OTHONIEL Jacques
PAGES Michel
PEGURET Claude
PELISSIER Jacques
POUGET Régis
PUECH Paul
PUJOL Henri
PUJOL Rémy
RABISCHONG Pierre
RAMUZ Michel
RIEU Daniel
RIOUX Jean-Antoine
ROCHFORD Henri
ROSSI Michel
ROUANET DE VIGNE
LAVIT Jean Pierre
SAINT AUBERT Bernard
SANCHO-GARNIER Héléne
SANY Jacques
SEGNARBIEUX François
SENAC Jean-Paul
SERRE Arlette
SIMON Lucien
SOLASSOL Claude
THEVENET André
VIDAL Jacques
VISIER Jean Pierre

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude
BLANC François
BOULENGER Jean-Philippe
BOURREL Gérard
BRINGER Jacques
CLAUSTRES Mireille
DAURES Jean-Pierre
DAUZAT Michel
DEDET Jean-Pierre
ELEDJAM Jean-Jacques
GUERRIER Bernard
JOURDAN Jacques

MARES Pierre
MAURY Michèle
MILLAT Bertrand
MAUDELONDE Thierry
MONNIER Louis
PREFAUT Christian
PUJOL Rémy
SULTAN Charles
TOUCHON Jacques
VOISIN Michel
ZANCA Michel

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre - Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric - Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick - Parasitologie et mycologie
BONAFE Alain - Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier - Anesthésiologie-réanimation
COLSON Pascal – Anesthésie-réanimation
COMBE Bernard - Rhumatologie
COSTA Pierre - Urologie
COTTALORDA Jérôme - Chirurgie infantile
COUBES Philippe – Neurochirurgie
COURTET Philippe – Psychiatrie d'adultes, addictologie
CRAMPETTE Louis - Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul - Biochimie et biologie moléculaire
DAVY Jean Marc - Cardiologie
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel - Anesthésiologie-réanimation
DELAPORTE Eric - Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal – Pneumologie, addictologie
DE WAZIERES Benoît - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DOMERGUE Jacques - Chirurgie générale
DUFFAU Hugues - Neurochirurgie
DUJOLS Pierre - Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
ELIAOU Jean François - Immunologie
FABRE Jean Michel - Chirurgie générale
FRAPIER Jean-Marc – Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
GUILLOT Bernard - Dermato-vénéréologie
HAMAMAH Samir-Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
HEDON Bernard-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HERISSON Christian-Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir-Anesthésiologie-réanimation
JEANDEL Claude-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier-Réanimation ; médecine d'urgence
JORGENSEN Christian-Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier-Biophysique et médecine nucléaire
LANDAIS Paul-Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention
LARREY Dominique-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEFRANT Jean-Yves-Anesthésiologie-réanimation
LE QUELLEC Alain-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
MARTY-ANE Charles - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MERCIER Jacques - Physiologie
MESSNER Patrick – Cardiologie
MONDAIN Michel – Oto-rhino-laryngologie
PELISSIER Jacques-Médecine physique et de réadaptation
RENARD Eric-Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques-Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIBSTEIN Jean-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
RIPART Jacques-Anesthésiologie-réanimation
ROUANET Philippe-Cancérologie ; radiothérapie
SCHVED Jean François-Hématologie; Transfusion
TAOUREL Patrice-Radiologie et imagerie médicale
UZIEL Alain -Oto-rhino-laryngologie
VANDE PERRE Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc-Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1^{re} classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia-Hématologie ; transfusion
AVIGNON Antoine-Nutrition
AZRIA David -Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria-Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul-Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BLANC Pierre-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric-Chirurgie digestive
BOULOT Pierre-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles -Pédiatrie
CAMU William-Neurologie
CANOVAS François-Anatomie
CARTRON Guillaume-Hématologie ; transfusion
CHAMMAS Michel-Chirurgie orthopédique et traumatologique
CHANQUES Gérald – Anesthésie-réanimation
CORBEAU Pierre-Immunologie
COSTES Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques
CYTEVAL Catherine-Radiologie et imagerie médicale
DADURE Christophe-Anesthésiologie-réanimation
DAUVILLIERS Yves-Physiologie
DE TAYRAC Renaud-Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DEMARIA Roland-Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEREURE Olivier-Dermatologie – vénéréologie
DE VOS John – Cytologie et histologie
DROUPY Stéphane -Urologie
DUCROS Anne-Neurologie
GARREL Renaud – Oto-rhino-laryngologie
HAYOT Maurice - Physiologie
KLOUCHE Kada-Réanimation ; médecine d'urgence
KOENIG Michel-Génétique moléculaire
LABAUGE Pierre- Neurologie
LAFFONT Isabelle-Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry-Cytologie et histologie
LAVIGNE Jean-Philippe – Bactériologie – virologie, hygiène hospitalière
LECLERCQ Florence-Cardiologie
LEHMANN Sylvain-Biochimie et biologie moléculaire
LE MOING Vincent – Maladies infectieuses, maladies tropicales
LUMBROSO Serge-Biochimie et Biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis-Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan -Physiologie
MEUNIER Laurent-Dermato-vénéréologie
MOREL Jacques - Rhumatologie
MORIN Denis-Pédiatrie
NAVARRO Francis-Chirurgie générale
PETIT Pierre-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PERNEY Pascal-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel - Anatomie
PUJOL Jean Louis-Pneumologie ; addictologie
PUJOL Pascal-Biologie cellulaire
PURPER-OUAKIL Diane-Pédopsychiatrie ; addictologie
QUERE Isabelle-Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
SOTTO Albert-Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TOUITOU Isabelle-Génétique
TRAN Tu-Anh-Pédiatrie
VERNHET Hélène-Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2^{ème} classe

ASSENAT Éric-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

BERTHET Jean-Philippe-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BOURDIN Arnaud-Pneumologie ; addictologie
CANAUD Ludovic-Chirurgie vasculaire ; Médecine Vasculaire
CAPDEVIELLE Delphine-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CAPTIER Guillaume-Anatomie
CAYLA Guillaume-Cardiologie
COLOMBO Pierre-Emmanuel-Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent-Radiologie et imagerie médicale
COULET Bertrand-Chirurgie orthopédique et traumatologique
CUVILLON Philippe-Anesthésiologie-réanimation
DAIEN Vincent-Ophthalmologie
DORANDEU Anne-Médecine légale -
DUPEYRON Arnaud-Médecine physique et de réadaptation
FAILLIE Jean-Luc – Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie
FESLER Pierre-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GAUJOUX Viala Cécile-Rhumatologie
GENEVIEVE David-Génétique
GODREUIL Sylvain-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILLAUME Sébastien-Urgences et Post urgences psychiatriques -
GUILPAIN Philippe-Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
GUIU Boris-Radiologie et imagerie médicale
HERLIN Christian – Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie
HOUEDE Nadine-Cancérologie ; radiothérapie
JACOT William-Cancérologie ; Radiothérapie
JUNG Boris-Réanimation ; médecine d'urgence
KALFA Nicolas-Chirurgie infantile
KOUYOUMDJIAN Pascal-Chirurgie orthopédique et traumatologique
LACHAUD Laurence-Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin-Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC Moglie - Néphrologie
LETOUZEY Vincent-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas - Neurologie
LOPEZ CASTROMAN Jorge-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric-Rhumatologie
MAURY Philippe-Chirurgie orthopédique et traumatologique
MILLET Ingrid-Radiologie et imagerie médicale
MORANNE Olivier-Néphrologie
NAGOT Nicolas-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NOCCA David-Chirurgie digestive
PANARO Fabrizio-Chirurgie générale
PARIS Françoise-Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PASQUIE Jean-Luc-Cardiologie
PEREZ MARTIN Antonia-Physiologie
POUDEROUX Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François-Pédiatrie
ROGER Pascal-Anatomie et cytologie pathologiques
ROSSI Jean François-Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François-Cardiologie
SEBBANE Mustapha-Anesthésiologie-réanimation
SIRVENT Nicolas-Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme-Biologie cellulaire
STOEBNER Pierre – Dermato-vénéréologie
SULTAN Ariane-Nutrition
THOUVENOT Éric-Neurologie
THURET Rodolphe-Urologie
VENAIL Frédéric-Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max-Ophthalmologie
VINCENT Denis -Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie

VINCENT Thierry-Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne-Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1^{re} classe :

COLINGE Jacques - Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes

2^{ème} classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila - Biochimie et biologie moléculaire

VISIER Laurent - Sociologie, démographie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1^{re} classe :

LAMBERT Philippe

2^{ème} classe :

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

DAVID Michel

PROFESSEUR ASSOCIE - Médecine

BESSIS Didier - Dermato-vénéréologie

MEUNIER Isabelle – Ophtalmologie

MULLER Laurent – Anesthésiologie-réanimation

PERRIGAULT Pierre-François - Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence

ROUBERTIE Agathe – Pédiatrie

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe

BOULLE Nathalie – Biologie cellulaire

CACHEUX-RATABOUL Valère-Génétique

CARRIERE Christian-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

CHARACHON Sylvie-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

FABBRO-PERAY Pascale-Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HILLAIRE-BUYS Dominique-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

GIANSILY-BLAIZOT Muriel – Hématologie, transfusion

PELLESTOR Franck-Cytologie et histologie

PUJOL Joseph-Anatomie

RICHARD Bruno-Thérapeutique ; addictologie

RISPAIL Philippe-Parasitologie et mycologie

SEGONDY Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH de 1^{re} classe

BADIOU Stéphanie-Biochimie et biologie moléculaire

BOUDOUSQ Vincent-Biophysique et médecine nucléaire

BOURGIER Céline-Cancérologie ; Radiothérapie

BRET Caroline -Hématologie biologique

COSSEE Mireille-Génétique Moléculaire

GABELLE DELOUSTAL Audrey-Neurologie

GIRARDET-BESSIS Anne-Biochimie et biologie moléculaire

LAVIGNE Géraldine-Hématologie ; transfusion

LESAGE François-Xavier – Médecine et santé au travail

MATHIEU Olivier-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas-Neuroradiologie

MOUZAT Kévin-Biochimie et biologie moléculaire

PANABIERES Catherine-Biologie cellulaire
PHILIBERT Pascal-Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RAVEL Christophe - Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris-Physiologie
STERKERS Yvon-Parasitologie et mycologie
TUAILLON Edouard-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YACHOUH Jacques-Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MCU-PH de 2^{ème} classe

BERTRAND Martin-Anatomie
DE JONG Audrey – Anesthésie-réanimation
DU THANH Aurélie-Dermato-vénéréologie
GALANAUD Jean Philippe-Médecine Vasculaire
GOUZI Farès-Physiologie
HERRERO Astrid – Chirurgie générale
JEZIORSKI Éric-Pédiatrie
KUSTER Nils-Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain-Maladies infectieuses, Maladies tropicales
MURA Thibault-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie-Psychiatrie d'adultes ; addictologie
PANTEL Alix – Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie – Thérapeutique, addictologie
SABLEWSKI Vanessa – Anatomie et cytologie pathologiques
THEVENIN-RENE Céline-Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - Médecine Générale

Maîtres de conférence de 1^{ère} classe

COSTA David

Maîtres de conférence de 2^{ème} classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice
OUDE-ENGBERINK Agnès

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES - Médecine Générale

GARCIA Marc
MILLION Elodie
PAVAGEAU Sylvain
REBOUL Marie-Catherine
SERAYET Philippe

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Maîtres de Conférences hors classe

BADIA Eric - Sciences biologiques fondamentales et cliniques

Maîtres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine - Neurosciences
BERNEX Florence - Physiologie
CHAUMONT-DUBEL Séverine - Sciences du médicament et des autres produits de santé
CHAZAL Nathalie - Biologie cellulaire
DELABY Constance - Biochimie et biologie moléculaire
GUGLIELMI Laurence - Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent - Sciences biologiques fondamentales et cliniques
LADRET Véronique - Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINE Sébastien - Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel - Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine - Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MAIMOUN Laurent - Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
MOREAUX Jérôme - Science biologiques, fondamentales et cliniques
MORITZ-GASSER Sylvie - Neurosciences

MOUTOT Gilles - Philosophie
PASSERIEUX Emilie - Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie - Histologie
TAULAN Magali - Biologie Cellulaire

PRATICIENS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

CLAIRE DAIEN-Rhumatologie
BASTIDE Sophie-Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GATINOIS Vincent-Histologie, embryologie et cytogénétique
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
SOUCHE François-Régis – Chirurgie générale
TORRE Antoine-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Remerciements

Aux membres du jury :

A Monsieur le Professeur Jacques REYNES

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury, pour votre accompagnement durant mon internat et la confiance que vous m'accordez en me permettant de peut-être bientôt rejoindre votre équipe

A Monsieur le Professeur Vincent LE MOING

Je suis honoré que vous ayez accepté de participer à mon jury de thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité et vos précieux conseils. Pouvoir travailler avec vous et bénéficier de votre sens de la pédagogie est une grande chance

Au Docteur David MORQUIN

Merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse, pour tout ton soutien et ta disponibilité. Ton investissement et ta capacité à transmettre tes connaissances sont une source d'inspiration

A Monsieur le Professeur François CANOVAS

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger au sein de ce jury. Recevez toute ma reconnaissance.

A mes chers maîtres et collègues

Au Pr. Harle et Pr. Schleinitz qui m'ont donné l'envie de faire de la médecine interne. Au Pr. Botelho-nevers et au Dr. Vernier qui m'ont fait aimer les maladies infectieuses durant mon externat.

Au service des maladies infectieuses de l'hôpital de Nîmes : Albert Sotto, Catherine Lechiche, J.M Mauboussin et Claudine Barbuat pour ces six mois avec vous et votre enseignement. Au Dr. Yatrika Koul pour ta patience et ta bonne humeur, bonne continuation sous le soleil de la Réunion.

A toute l'équipe de Beausoleil pour ce semestre qui restera un de mes meilleurs. Christophe et Sylvie vous êtes pour moi des modèles par votre humanité et votre impressionnant sens clinique. Merci à Daniel, Alain, Sophie et toute l'équipe j'ai beaucoup appris dans une superbe ambiance.

Au service des maladies infectieuses de Montpellier : La team de choc des chefs Clotilde et Nathalie. David Morquin, Alain Makinson, Corinne Merle, Flavien Bouchet et à l'ensemble de l'équipe médicale, et paramédicale pour ce que vous m'avez appris et m'avoir confirmé dans mon choix de l'inféctiologie.

Au service de médecine A pour ce semestre intense et tous ces enseignements : Diane Cerutti, Sophie Rivière, Alexandre Guilhem, Philippe Guilpain et Alain Lequellec.

A tous les chefs et séniors qui m'ont formé durant ces 5 années : Elodie Chauvet pour m'avoir accompagné dans mes premiers pas en médecine interne à Perpignan. Maurice Viala et Fanny pour cette découverte du monde de la gériatrie gardoise. Jean Sébastien, Anouk, Arnaud et toute l'équipe au top de Néphrologie. Pablo, Rémi et Christian, la réanimation de Nîmes et leur super équipe. Lucas, Yann et leurs géluses.

A Sylvain, Emmanuelle, Eve et Franciane pour ce dernier semestre en hématologie, pour m'avoir soutenu et nourri (merci thermomix) pendant que je préparais cette thèse et tout ce que vous m'avez appris

A toutes les équipes d'infirmier(e)s, aides soignant(e)s, ASH, kiné, assistantes sociales diététiciennes et secrétaires et qui m'ont accueilli à chaque nouveau semestre.

A mes amis

A mes potes de Marseille, Margaux, Mélanie, Karthiny, Momo et Vincent bientôt papa. Une décennie que l'on se connaît et c'est toujours aussi génial de vous revoir pour des weekends, vacances, crémaillères ou 31 improvisés ! Les vuki Claires et titines et nos aventures à Mada. Cécile et Adrien maintenant remontés dans le grand nord. Olivier pour avoir tenté de m'apprendre l'harmonie en conf. et pour les Jam marseillaises. Romain entre toulouse, lisbonne, brest on a réussi à ne pas se perdre de vue.

A mes colocs,

Violaine et Ronan, un concentré de ce que produit la Bretagne de meilleur. Du Salar d'Uyuni à St Pierre que des moments géniaux avec vous. Hâte de vous retrouver pour gravir des montagnes ou pour un petit rougail. Marie, tu es toujours là pour moi, que notre amitié reste à l'image de notre première rencontre, je n'ai pas réussi à me débarrasser de toi alors je tente les DOM TOM. Anne, Guillaume et augustin vous êtes une très belle rencontre, à nos partis de Catane et nos petites visites à Aix. Simon, le fin mélomane et grand voyageur, je vous souhaite encore plein de beaux projets avec claire.

A la coloc de la comédie, Nico, Romain, chiquita, alcide, Sami et tout ceux de passages. A La découverte des vins de campagne, aux chansons de pierre guitare à la main et aux bonnes soirées passées dans ce vrai « palace »..

A la promo 2013 de médecine interne, Vincent, Pauline, Simon, John plein de bonheur à ta petite famille, Antoine tu as retourné ta veste et ça t'a bien réussi, tu vas devoir investir dans la parka, winter is coming

Et les promos suivantes qui n'ont pas démerités, Jordan ce sera un plaisir de pouvoir travailler avec toi, Philine, Emmanuel et anais, Valérian et nos soirées électro-thèse

A l'internat de Perpignan ou j'ai croisé plein de super personnes : Simon, Thibault dlf. , Elisa , Guigui, pancho, Eloise et sofiene, Julie G. , Titou, hélène et romain, ... Et l'internat de Nimes, Clarisse, Juliette et Hind mes colocs. Philippe et Marion et nos 6 mois à Doudou. Aline ton sourire, tes histoires sans chutes et aux expressions de la flèche. Chacha et ton retour dans le sud, Romain et Estelle pour les petites rando du dimanche et les bonnes soirées dégust, chacun a pris des routes bien différentes et j'espère avec beaucoup de bonheur à la clé

A mes co-internes, pour leur soutien et leur bonne humeur en toutes circonstances. Gaspard et Heloise une chouette rencontre, la Néphro avec Racim, Anais et Guillaume et ses appels de greffes, La fine équipe du mit parce qu'avec vous c'était génial, la bactério a nos petits apéro en espérant qu'on fera cette fonclette avant mon départ. Mes co-internes d'hémato merci pour tout, Ahmed et houari nos débats linguistiques et les alicafé c'était top

A max et julia, et notre rencontre à Cuba, on se retrouve bientôt dans le sud

A toute la bande « de Lyon », Tuture, Lulu et Clément, Marielle, Caro, Kevin, Nico, Iris et Antoine, Carole, Sophie et Sebastien, Nasthasia. A Marie et Solène, ce costume de fruit de mer, on ne fera jamais mieux. Des très bons moments fêtes avec vous, on remet ça a Lyon ou puymeras quand vous voulez

Au Coco fanfare club, parce que vous êtes Génial ! Pour ces 5 années à écumer les festoches, ces moments fêtes et toutes ses gommettes. A tous les bébés coco qui assureront la suite. Sans oublier Nanou toujours chaude pour le climat

A ma famille

A mes parents,
Vous m'avez toujours soutenu et encouragé. Je vous admire tous les deux, je vous remercie énormément pour tout ce que vous m'avez donné

A ma sœur Lisa et à Milla,
A notre complicité, beaucoup de moments incroyables et quelques galères traversés ensemble. Je suis très fier de toi soeurette. A Milla que je m'émerveille de voir grandir et qui a le même courage que sa mère. Je vous souhaite plein de bonheur à toutes les deux et François

A Odette et Edouard, des grands parents exceptionnels aux personnalités hors normes. J'aurai aimé que vous soyez là et je pense fort à vous

A papi Jean et mamie Ginou, pour les beaux moments passés avec vous enfants avec mes cousins, je sais que vous pensez fort à nous

A mes cousins Cécile et pierre, Mathieu et Magalie, mes oncles et tantes, avec qui j'ai partagé de si bons moments au ski, à la mer, à Puymeras, Tournay, Tarbes,...

Aux Spriets, pour leur amitié sans faille

A Christophe, mon parrain de cœur pour ces beaux moments d'enfance

A la famille de Julie, qui m'a accueilli avec tant de générosité, merci pour tous ces beaux moments

A Julie, pour ton soutien et ta patience durant la préparation de ce travail (il en fallait). J'admire ta force et ta générosité, ton esprit aventureux et libre, tu me rends heureux chaque jour. J'ai hâte de découvrir ce que la vie nous réserve. je t'aime. Ton hom

Table des matières

ABREVIATIONS :	14
1. INTRODUCTION	15
OBJECTIFS	17
2. MATERIEL ET METHODE	17
<i>Analyse statistique</i>	19
3. RESULTATS	19
3.1 CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION :	19
3.2 CARACTERISTIQUES MICROBIOLOGIQUES	22
3.3 TOLERANCE SOUS TMP/SMX :	23
3.4 DEVENIR DE LA POPULATION D'ETUDE APRES TRAITEMENT INITIAL :	25
3.5 DETAILS DES ECHECS DU TRAITEMENT INITIAL	27
4. DISCUSSION	28
COMPARAISON DES RESULTATS A LA LITTERATURE :	28
<i>Caractéristiques de la population</i> :	28
<i>Données de tolérance</i> :	28
<i>Données d'efficacité</i> :	30
<i>Cas des Infections polymicrobiennes et à BGN</i> :	31
FORCES ET LIMITATIONS DE L'ETUDE :	32
PERSPECTIVES :	32
5. CONCLUSION :	33
BIBLIOGRAPHIE	34
ANNEXE	40
ANNEXE 1	41
ANNEXE 2	43
ANNEXE 3	44
ANNEXE 4	45
ANNEXE 5	48
ANNEXE 6	49

Abréviations :

IOA : Infections ostéo-articulaires

IPOA : Infection de prothèse ostéo-articulaire

IMO : Infection de matériel d'ostéosynthèse

TMP-SMX : Triméthoprimé-sulfaméthoxazole

SA : Staphylococcus aureus

SARM : Staphylococcus aureus résistant à la méticilline

SAMS : Staphylococcus aureus sensible à la méticilline

BGN : Bacille gram négatif

PM : Polymicrobienne

1. Introduction

Les infections ostéo-articulaires (IOA) représentent un groupe hétérogène d'infections, dont le traitement nécessite des associations antibiotiques possédant une bonne diffusion dans le tissu osseux, adaptées à la résistance bactérienne, au caractère polymicrobien (PM) d'un nombre important d'infections. Ces traitements doivent souvent tenir compte de la présence de matériel étranger et de la problématique de diffusion dans le biofilm (1). La résistance bactérienne (mécicillino-résistance des Staphylocoques, résistances multiples des Bacilles gram négatifs (BGN)) dans ces infections complexes limitent les options thérapeutiques. L'optimisation de ces traitements prolongés avec des risques de toxicité non négligeables reste un enjeu (2).

De plus la prévalence des IOA augmente du fait du vieillissement de la population, des progrès faits en chirurgie orthopédique pour la prise en charge des fractures complexes et de l'implantation croissante de prothèses articulaires (3–7).

Les recommandations actuelles préconisent un traitement initial intraveineux dans les IOA sur matériel et les infections les plus sévères. Il est recommandé pour les infections à *Staphylococcus aureus* (SA) la poursuite d'une bithérapie per-os notamment avec l'association d'une quinolone et de rifampicine qui semble obtenir les meilleurs résultats et le moins de sélection de résistance (8–12). Dans les infections à BGN un relai en monothérapie de quinolone est proposé selon la sensibilité des germes identifiés (13–16).

Le triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP/SMX) ou cotrimoxazole agit par blocage séquentiel de la synthèse bactérienne d'acide folique (17). Il a longtemps été utilisé pour son large spectre incluant les BGN, les Cocci Gram positif (CGP). Son utilisation a

progressivement diminué du fait de l'apparition de résistances et de nouvelles molécules à larges spectres, pour se restreindre à des situations particulières, essentiellement sur documentation (18–20). Son efficacité dans les infections à SA, anciennement démontrée dans le cas de bactériémies et d'endocardites (21,22) a récemment été remise en question dans ces infections sévères à SARM (23,24).

Pour autant, la sensibilité des SARM au TMP/SMX reste très élevée et stable dans le temps, autour de 97% aux USA, quand celle de la clindamycine est passée de 73,2 à 70% et de 35,3 à 28,6% pour la levofloxacine entre 2010 et 2016 (25). Outre la sensibilité et une bactéricidie élevée vis-à-vis du SA, plusieurs autres éléments justifient le positionnement du TMP-SMX dans le traitement des IOA, des taux d'antibiotiques intra-osseux élevés bien au-dessus des CMI (26–29), une utilisation possible dans des infections polymicrobiennes (PM) et pour des germes multi-résistants (30). A l'opposé certains auteurs plaident contre leur utilisation dans les IOA notamment en présence de tissus nécrotiques ou en présence d'abcès, du fait du risque de résistance par la possibilité pour les bactéries de métaboliser la thymidine exogène ou encore du fait de l'interaction potentielle avec la rifampicine utilisée en association (31–33).

Les données concernant l'efficacité du TMP/SMX dans les IOA concernent essentiellement les infections à SA avec des taux de guérison entre 45 et 96% (34,35). Dans cette indication il existe un bénéfice de l'association avec la rifampicine permettant une réduction du taux d'échec de 23% par rapport à une monothérapie de TMP/SMX (24).

Il n'existe pas ou peu de données de la littérature sur l'utilisation du TMP/SMX en dehors des infections monomicrobiennes à SA, or celles-ci ne représentent que 45% des infections documentées sur matériel prothétique (36).

Sur le plan de la tolérance les effets indésirables attribués au TMP/SMX en monothérapie essentiellement digestifs et cutanés, surviennent chez 5 à 20% des

patients traités selon l'indication et la posologie mais entraînent l'arrêt du traitement dans plus de 60% des cas (37–39) . De rares tableaux gravissimes ont été décrits comme des syndromes de Lyell ou de défaillance multi-viscérales (40,41).

Là encore, la littérature fournit très peu de données de tolérance dans les traitements de longues durées et à forte posologie comme dans les IOA (42). Enfin il existe très peu de données permettant de comparer entre elles les différentes associations comportant du TMP/SMX dans les IOA sur le plan de la tolérance comme de l'efficacité (38,43).

Ce besoin de mieux définir les situations cliniques ou les "anciennes" molécules peuvent être utilisées reste un sujet d'actualité majeur (24,44,45). Il existe un enjeu écologique et économique non négligeable à une meilleure gestion de ces molécules à visée d'épargne de nouvelles thérapeutiques onéreuses (46,47).

Objectifs

L'objectif de cette étude était d'évaluer de façon rétrospective à la fois l'efficacité et la tolérance du TMP/SMX prescrit seul ou en association après avis d'un infectiologue dans le cadre d'une prise en charge pluridisciplinaire des infections ostéo-articulaires documentées.

2. Matériel et méthode

Tous les dossiers des patients d'âge > 16 ans ayant reçu un avis de l'équipe d'infectiologie transversale du CHU de Montpellier entre janvier 2013 et mai 2018 pour une arthrite septique ou une infection ostéo-articulaire (ostéite du pied diabétique, ostéite chronique, infection péri-prothétique, infection de contiguïté, infection péri-opératoire ou sur matériel d'ostéosynthèse (IMO)) avec préconisation d'un traitement par TMP/SMX (Bactrim® ou Cotrimoxazole) seul ou en association ont été étudiés.

Tous les patients ayant réellement reçu du TMP/SMX suite à l'avis de l'équipe d'infectiologie ont été inclus dans l'étude pour analyser la tolérance du traitement.

Pour l'analyse d'efficacité, nous avons sélectionné les patients ayant reçu au moins 15 jours de traitement par TMP/SMX, pour une IOA documentée (soit par ponction articulaire soit par la culture de prélèvements multiples (≥ 2) au bloc opératoire de tissus osseux ou péri-prothétique) et pour lesquels les données de suivi étaient disponibles à 6 mois après la fin de traitement, à 1 an pour les infections péri-prothétiques et IMO.

Les arthrites septiques natives ont été séparées de l'analyse d'efficacité pour leurs particularités thérapeutiques et pronostics en dehors du spectre des autres IOA. (détail annexe 4).

Le recueil de données concernait les données démographiques (Age, sexe, IMC (Kg/m^2)), les comorbidités ainsi que le score de Charlson (annexe 5), le type d'infection, son ancienneté, l'existence d'un matériel orthopédique laissé en place (prothèse de hanche, prothèse de genou, prothèse de coude, matériel d'ostéosynthèse), et les interventions réalisées dans les 6 mois, mais aussi les caractéristiques de l'antibiothérapie (type d'association, durée prescrite et durée de traitement effective, posologie) et de la prise en charge chirurgicale (lavage et retrait des pièces mobiles, changement du matériel en un ou deux temps, retrait du matériel, couverture par lambeau ou greffe de peau), la survenue d'effets indésirables, leur nature et les conséquences sur la gestion du traitement. L'atteinte rénale était définie par une élévation de la créatinine d'au moins 20% par rapport au chiffre de base du patient, sachant que le TMP/SMX peut entraîner de fait une modification de la réabsorption de la créatinine plasmatique et donc son élévation d'environ $10 \mu\text{mol/L}$ (48,49).

Les signes cliniques évocateur d'IOA étaient la fièvre, des douleurs au niveau de l'articulation concernée, un épanchement articulaire et/ou pour les infections péri-prothétiques un descellement prothétique ou la présence d'une fistule en rapport avec l'articulation. Les propositions thérapeutiques des infectiologues étaient argumentées par les résistances des micro-organismes identifiés, les interactions médicamenteuses prévisibles, et les intolérances ou allergies connues du patient, en accord avec les recommandations de la SPILF 2009.

L'échec thérapeutique était défini par : la persistance ou la récurrence de signes infectieux (Écoulement, fistulisation, descellement), la nécessité d'une intervention chirurgicale (changement ou ablation du matériel prothétique, arthrolyse, amputation), d'un traitement de sauvetage ou le décès de cause infectieuse du patient. Le délai de survenue, la documentation microbiologique de la rechute ainsi que le type de reprise chirurgicale ont été pris en compte dans le recueil et l'analyse.

Analyse statistique

Les variables quantitatives ont été analysées avec moyenne (écart type) et médiane (Quartile à 25-75). Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentages et effectifs.

La distribution dans le temps des échecs et de la survenue d'une intolérance a été réalisée par la méthode de Kaplan-meier. Les variables qualitatives et quantitatives ont été comparées par test de Fischer ou test de Chi 2 selon l'effectif, en analyse univariée par le logiciel GMRC et BiostatTGV.

3. Résultats

3.1 Caractéristiques de la population :

Sur 206 dossiers analysés pour l'inclusion, 131 patients avaient réellement reçu un traitement par TMP/SMX pour une IOA et 89 patients ont reçu ce traitement plus de 15 jours. Les détails des motifs d'exclusion pour l'analyse de la tolérance et de l'efficacité sont précisés dans la figure 1.

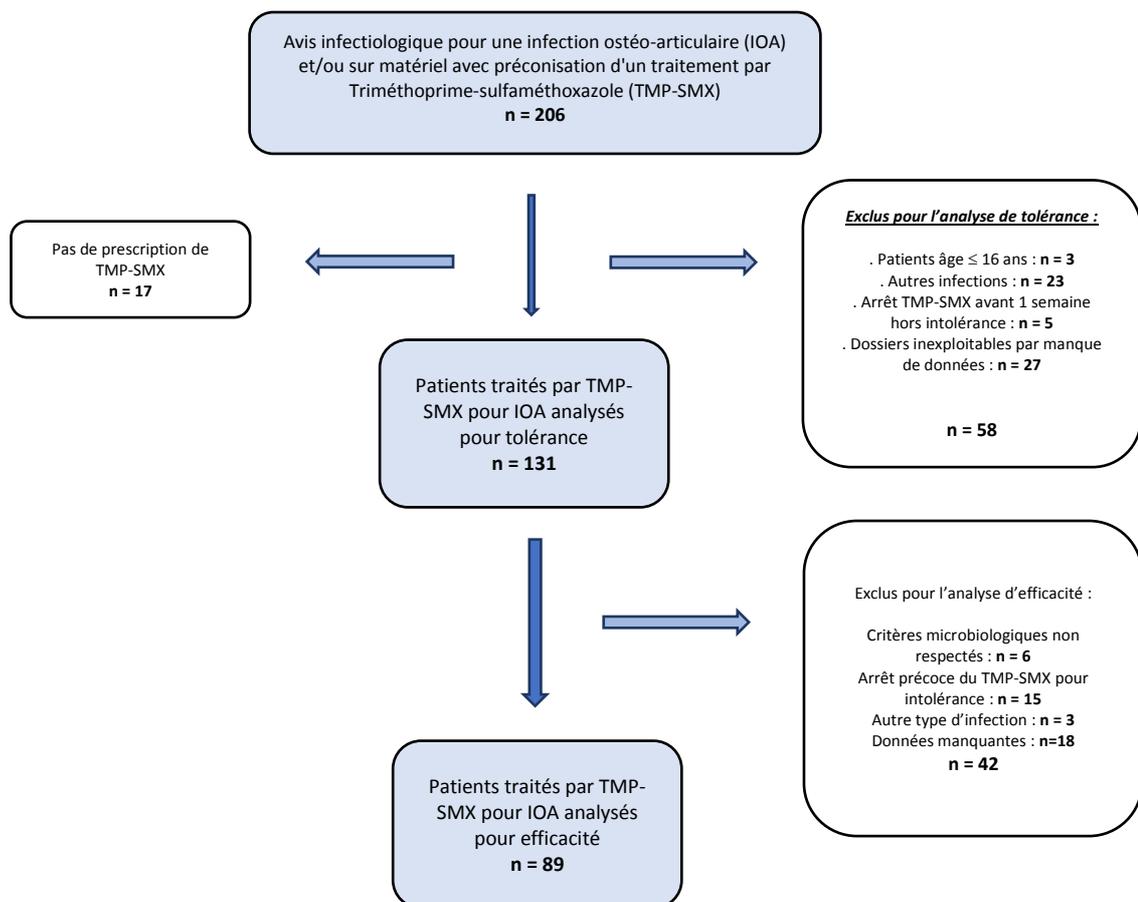


Figure 1 : Diagramme de flux de la cohorte

Les caractéristiques de la population étudiées pour l'analyse de tolérance (n= 131) et d'efficacité (n=89) sont présentées dans le tableau 1. Il n'y avait pas de différences notables entre les deux sous populations sur les critères démographiques.

	Variables	Population totale (n=131)	Population ayant reçu > 15 jours de TMP-SMX (n=89)
Démographie	Age (années) (Moy, min-max)	58,8 (17-97)	57,9 (17-97)
	Sexe (Homme) (%)	74,05	78,2
	IMC (kg/m ²) (Moy, min-max)	26,28 (10,7-60,5)	26,29 (10,7-55)
Type d'infection	Arthrite septique (N, %)	6 (4,6)	0
	Osteite pied diabétique (N, %)	22 (16,8)	10 (11,2)
	Osteite chronique (N, %)	30 (22,9)	20 (22,5)
	Infection de prothèse articulaire (N, %)	18 (13,7)	13 (14,6)
	infections sur matériel d'ostéosynthèse (N, %)	38 (29)	33 (37,1)
	Autres (N, %)	17 (13)	13 (14,6)
	Association antibiotique	TMP/SMX seul (N, %)	3 (2,3)
TMP/SMX et Rifampicine (N, %)		40 (30,5)	24 (30)
TMP/SMX et Quinolone (N, %)		56 (42,8)	41 (47,1)
TMP/SMX et Clindamycine (N, %)		17 (13)	12 (13,5)
Autres (N, %)		15 (11,5)	11 (12,4)
Comorbidités	Score de charlson (Moy, min-max)	1,54 (0-9)	1,34 (0-9)
Recul	Recul médian (Médiane, Q25-75)	480 (300-730)	540 (365-730)

Tableau 1 : Caractéristiques de la population de l'étude

Sur les 131 cas étudiés, l'âge moyen était de 58,8 ans, avec près de 74% d'hommes. Les patients avaient un IMC entre 18 et 25 kg/m² dans 51% des cas, 5,6% étaient dénutris (<18kg/m²) et 21% des patients étaient obèses (IMC > 30 kg/m²) (annexe 1). Dans notre population les patients présentaient des comorbidités importantes, 50% avaient un score de Charlson supérieur ou égal à 1 et 22% avaient un score ≥ 3 (17% dans la sous population avec analyse de l'efficacité).

La majorité des infections étaient des IOA sur matériel avec 43% (n=56/131), parmi les infections péri-prothétiques, les prothèses totales de hanches étaient majoritaires 11/18 soit 61% (annexe 1). Seulement 45% (10/22) des ostéites du pied diabétique ont pu être incluses dans l'analyse d'efficacité notamment de par le faible nombre d'infections bien documentées dans cette situation. La répartition des infections et régimes

antibiotiques « autres » sont détaillés en annexe 1. La durée moyenne de traitement per os était de 49,3 jours +/- 7,15 (min – max : 15-210 jours).

Parmi les 89 patients ayant reçu > 15 jours de TMP/SMX, 14 patients (16%) n'ont pas eu de traitements intraveineux (IV). Un relai per os précoce a été effectué avant 2 semaines pour 44% des patients (11% avec durée inférieure à 7 jours) ce qui correspond à une proportion importante de patients avec absence de traitement IV ou de durée courte (60% des patients) (figure 2). Il n'y avait pas de différence dans le taux d'échec thérapeutique entre les relais avant ou après 2 semaines de traitement IV (28,3 et 28,5% respectivement) ($p = 1,0$, OR = 0,99 , IC à 95% (0,3671 ; 2,767)) (annexe 4).

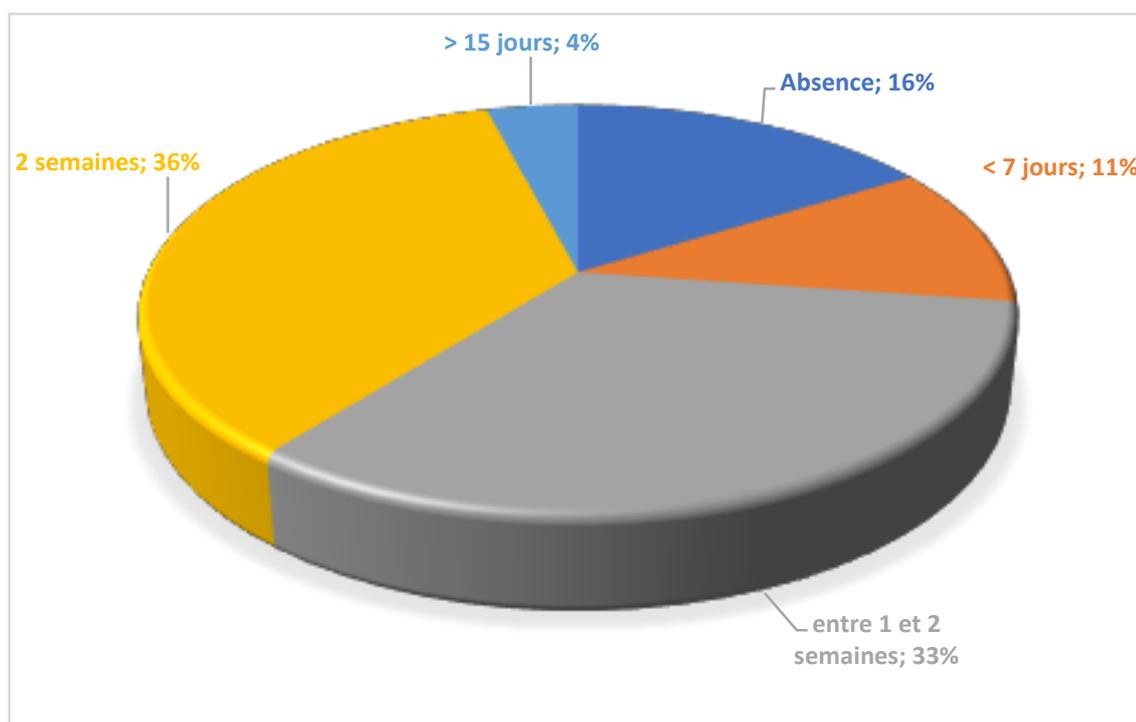


Figure 2 : Durée d'antibiothérapie intraveineuse avant relai per os (n=88) (Information manquante pour un patient)

La durée moyenne d'hospitalisation était de 21,3 jours +/- 4,4 jours (min – max, 1 - 90).

3.2 Caractéristiques microbiologiques

La répartition des populations bactériennes responsables de l'infection chez les 89 patients évaluables pour le devenir sous traitement est représentée dans la figure 3. On

retrouvait une majorité d'infections monomicrobiennes à *Staphylococcus aureus* (n=34) dont 47% étaient résistants à la méticilline. Les infections monomicrobiennes à BGN étaient plus rares, 14,6% des patients. Trente-trois infections étaient polymicrobiennes avec une prépondérance d'infections comprenant des BGN (29/33) (annexe 2).

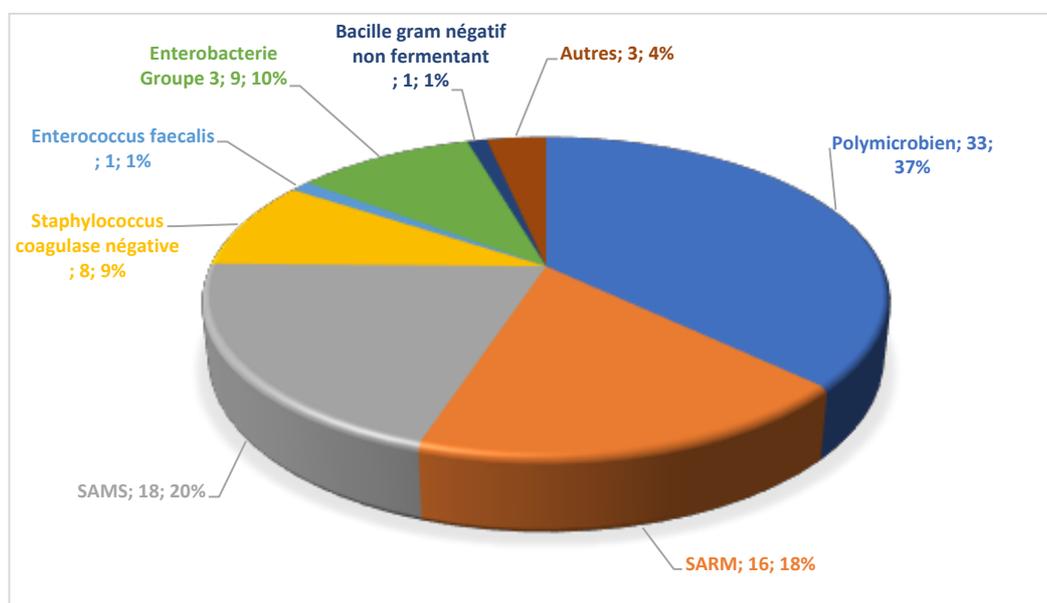


Figure 3 : Répartition microbiologique chez les patients traités plus de 15 jours par association comportant TMP-SMX (n=89)

Enterobacter cloacae avec 16 patients était le germe le plus souvent retrouvé dans les infections à BGN.

Une analyse de la proportion des SARM en fonction des années de recueil, retrouvait une proportion relativement faible entre 2014 et 2016 et une tendance à l'augmentation des cas entre 2017 et 2018 avec 11/18 (annexe 2).

3.3 Tolérance sous TMP/SMX :

La posologie utilisée de TMP/SMX était de 40 mg/kg/jour de sulfaméthoxazole et 8 mg/kg/jour de triméthoprime (correspondant à 3 ou 4 comprimés « forte » /jour) pour la majorité des patients (36 et 40% respectivement), il n'a pas été noté de différence en termes d'EI entre les différentes posologies (p=0,21). L'information sur la posologie

exacte était manquante pour 12% des patients. Un seul patient a présenté une cytopénie liée à une carence en folates, celui-ci n'avait pas reçu de supplémentation.

46 patients (35,1%) sur les 131 étudiés ont présenté des effets indésirables (EI) attribuable au TMP/SMX et 33 (25%) ont dû arrêter leur traitement. Les EI étaient digestifs (vomissements, diarrhée, douleur abdominale) dans 19% des cas (n=25), cutanés dans

	TMP/SMX et Rifampicine (n=40)	IT (n, %)	TMP/SMX et Quinolone (n=56)	IT (n, %)	TMP/SMX et Clindamycine (n=17)	IT (n, %)	Autres (n=15)	IT (n, %)	Tout traitements (n=131)	IT (n, %)	
Cutané, (n)	3	3/3	5	4/5	1	1/1	2	2/2	11	10/11	p=0,90
Symptômes digestifs, (n)	12	6/12	8	7/8	1	0	4	2/4	25	15/25	p=0,15
Insuffisance rénale, (n)	2	2/2	2	1/2	2	2/2	0	0	6	5/6	p=0,55
Autres, (n)	0	0	2	2/2	0	0	2	1/2	4	3/4	p=0,17
Tout effets indésirables (n, %)	17 (42,5)	11/17 (64,7)	17 (30,4)	14/17 (82,3)	4 (23,5)	3/4 (75)	8 (53,3)	5/8 (62,5)	46 (35)	33/46 (71,7)	p=0,21

Tableau 3 : Répartition des effets indésirables selon l'association utilisée ; **IT** (interruption de traitement), (Comparaison statistique entre EI et type de régime antibiotique avec valeur de p)

8,4% des cas (n=11) et rénaux dans 4,6% des cas (n=6). Le taux d'arrêt lors de la survenue d'EI était de 33/46 soit 71,7%.

L'association TMP/SMX et quinolone semblait mieux tolérée (30,4% d' EI) que l'association TMP/SMX et rifampicine (42,5% d'EI) mais cette différence n'était pas significative (p=0,49 , OR : 1,39 IC à 95% (0,59-3,31)). On retrouvait une proportion d'arrêt de traitement après intolérance de 82% pour l'association TMP/SMX et quinolone contre 65% en association avec la rifampicine. Le délai moyen d'apparition des troubles digestifs sous traitement était de 16,8 jours, pour les atteintes cutanées en moyenne 16,5 jours, rénales à 23,5 jours et autres 17,8 jours.

	Mediane (Q25-75)	Moyenne
TMP/SMX + Rifampicine (n=17/40)	14 (5,5-21)	17,43
et Quinolone (n=17/56)	15 (7-30)	18,88
et Clindamycine (n=4/17)	12 (7,5-14,5)	10,67
Autres (n=9/15)	19 (5-30,5)	19

Tableau 4 : Délai médian et moyen de survenue d'une intolérance en fonction de l'association

Le délai de survenue d'un EI lié au traitement semblait plus court avec l'association TMP/SMX et clindamycine avec 12 jours en médiane, sous réserve que l'effectif était faible dans cette association. Le délai de survenue semblait plus court avec l'association comprenant de la rifampicine qu'avec une quinolone (annexe 3).

3.4 Devenir de la population d'étude après traitement initial :

Parmi les 89 patients étudiés pour l'analyse de l'efficacité le taux global de succès thérapeutique était de 73%.

Le taux de succès était élevé dans les infections polymicrobiennes avec 76% de succès, dans les infections à *Staphylococcus aureus* le taux de succès était de 62,5% pour les SAMS et 66,7% pour les SARM.

Les infections sur matériel (IMO et IPOA) ont été traitées avec succès dans 73% des cas. Une intervention chirurgicale dans les 6 mois pour les infections sur matériels était significativement liée à un risque supérieur d'échec ($p=0,01$, OR à 3,3 ; IC 95% (1,1-9,98)).

Les ostéites du pied diabétique montraient un taux de succès de 58,3%, inférieur par rapport aux autres IOA.

L'association TMP/SMX et clindamycine montrait un des taux d'efficacité les plus faibles (66,67% de succès) et l'association TMP/SMX et rifampicine le plus élevé (75% de succès) ($p=0,7$, OR 1,48 IC 95% (0,24-8,52)).

		succès (n, %)	
Tout patients (n=89)		65/89 (73)	
Type d'infection	Pied diabétique	7/12 (58,3)	
	Osteite chronique	16/20 (80)	
	Infection de prothèse articulaire	9/13 (69,2)	
	infections sur matériel d'ostéosynthèse	24/33 (72,7)	
	Autres	9/13 (69,2)	ns
Association antibiotique	TMS/SMX	1/1 (100)	
	TMP/SMX et Rifampicine	18/24 (75)	
	TMP/SMC et Quinolone	28/41 (68,3)	
	TMP/SMX et Clindamycine	8/12 (66,7)	
	Autres	10/11 (91)	ns
Microbiologie	Polymicrobien	25/33 (75,8)	
	Bacilles gram négatifs	6/10 (60)	
	SAMS	10/16 (62,5)	
	SARM	12/18 (66,7)	
	SCN	6/8 (100)	
	Autres	4/4 (100)	ns
Alternative thérapeutique possible		25/40 (62,5)	
Absence d'alternative thérapeutique		40/49 (81,6)	$p=0,04$ *
Traitement IV préalable		54/74 (73)	
Traitement IV absent		11/14 (78)	ns
Patients avec effets indésirables		20/24 (83,3)	
Absence d'effet indésirable		45/65 (69,2)	ns

Tableau 5 : Détail du devenir des patients de la cohorte étudiée pour évaluation de l'efficacité (Comparaison statistique par sous-groupe avec valeur de p ; ns : $p>0,05$; * : résultat significatif $p<0,05$)

Lorsque le TMP/SMX était utilisé sans alternatives thérapeutiques possibles (n= 49) , le taux de succès était bon (81,6% ; n=40/49).

Dans ces situations le choix du TMP/SMX s'est fait essentiellement en raison de résistances bactériennes aux autres traitements per os (n=31), parfois associées à un risque d'interactions médicamenteuses ou à un antécédent d'allergie.

Justification à l'absence d'autres traitements possibles	Total (n)	succès (n)	echec (n)
Résistance bactérienne	31	27	4
et interaction médicamenteuse	1	1	0
et allergie	5	4	1
Interaction Médicamenteuse	7	5	2
Allergie	5	4	1
Autres	1	0	1

Tableau 6 : Détail des situations limitant les possibilités d'alternatives thérapeutiques

Quatre patients ayant eu l'expérience d'un arrêt précoce du TMP/SMX ont poursuivi un traitement par quinolone en monothérapie sans rechute ou ré-intervention, parmi eux deux infections sur matériel.

3.5 Détails des échecs du traitement initial

Sur les 24 échecs thérapeutiques recensés pour 89 patients, le délai médian entre l'arrêt des antibiotiques et l'évènement marquant l'échec thérapeutique était de 90 jours (Q25-75 ; 52,5-190). Le délai était plus court dans les infections sur prothèse articulaire avec 45 jours (Q25-75 ; 26,25-67,5).

Seize des vingt quatres échecs thérapeutiques ont pu être documentés, il n'a pas été mis en évidence dans notre étude d'émergence de résistance au TMP-SMX chez ces

patients. Les échecs lors d'infections de prothèse articulaire étaient essentiellement des récurrences au même germe (n=3/4).

On note une proportion d'échecs plus importante (32,7%) chez les patients ayant reçu moins de 30 jours de traitements per os dans les infections sur matériel (annexe 4).

4. Discussion

Dans notre étude 35% des patients ayant initié un traitement par TMP/SMX pour IOA ont présenté une intolérance, celle-ci entraînant une interruption de traitement chez 25% des patients. Parmi les 89 patients remplissant les critères pour l'analyse du devenir, le succès global était de 73%. Un taux de succès élevé était retrouvé dans les infections polymicrobiennes avec 76%, les IMO avec 73%. Pour les IOA traités par TMP/SMX en l'absence d'autre alternative optimale le taux de succès était de 81,6 %.

Comparaison des résultats à la littérature :

Caractéristiques de la population :

Dans notre étude la proportion de SARM était élevée autour de 47%, concordante avec les données de la littérature ou elle représente entre 45 et 50% des infections sur matériel (36). Selon une étude américaine la proportion des SARM était en baisse au cours des dernières années mais restait autour de 42% (25). Notre cohorte comportait un nombre important d'infections à BGN et polymicrobiennes (48,3%), comparativement aux autres études ayant étudié le TMP/SMX dans les IOA (pour lesquelles IOA à BGN et/ou polymicrobiennes sont inférieurs à 30% des cas rapportés) (34,42).

Données de tolérance :

Dans la littérature, la tolérance du TMP/SMX semble dépendre de la posologie, de la durée de traitement mais également des antibiotiques utilisés en association. Ainsi dans une étude de Nguyen et al. comparant le TMP/SMX forte et faible posologie prescrit dans une large population d'infections peau et tissu mou sans dépasser 21 jours de traitement, la proportion d'EI était respectivement de 13% et 5% respectivement (50). La majorité de nos patients étaient traités par de fortes posologies de TMP/SMX, mais nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre la survenue d'une intolérance et la posologie utilisée. L'étude de Stein et al. sur le TMP/SMX en monothérapie dans des IOA (n=39) montrait un taux d'interruption de 20% (36). Notre étude ne permet pas d'analyser la tolérance du TMP/SMX seul du fait du nombre de patients en monothérapie mais les données de la littérature montrent donc une proportion plus faible d'intolérance sous TMP/SMX en monothérapie en comparaison aux associations.

Le délai médian de survenue des EI était de 17 j (écart type 53,5) mais 25% des EI observés sont survenus après 42 jours de traitement ce qui suggère que la surveillance doit être prolongée pendant la totalité du traitement.

Concernant les différentes associations possibles nous montrons que certaines semblent mieux tolérées sans que ces différences ne soit significatives.

La plupart des données de la littérature concernent uniquement l'association TMP/SMX et rifampicine, pour laquelle on retrouve 46,4% d'EI avec 46% d'interruption de traitement (42). Comparativement dans l'étude de Senneville et al. pour l'association levofloxacine et rifampicine, le taux d'EI attribuable à la rifampicine était de 31,5% et de 8,4% avec la levofloxacine (51). Dans le cas de traitements prolongés par linezolide le taux d'EI était de 51,5% (52), 35% des patients sous linezolide ont interrompu leur

traitement en raison d'une intolérance ; dont 10% avec des neuropathies périphériques non réversibles (52).

Dans notre étude l'association TMP/SMX - rifampicine présentait un taux d'EI de 42,5% tandis que les associations TMP/SMX - quinolone et TMP/SMX - clindamycine semblaient mieux tolérées.

Nos données montrent que les associations comprenant du TMP/SMX sans rifampicine présentent un taux d'EI acceptable et comparable avec les autres associations étudiées pour des durées prolongées. Enfin la survenue d'un EI ne semble pas diminuer le taux de succès.

Sur le plan de la tolérance, le TMP/SMX a donc toute sa place dans l'armada thérapeutique, avec des EI justifiant une surveillance rapprochée mais le plus souvent réversibles.

Données d'efficacité :

En premier lieu dans les Infections à SA nous retrouvons des résultats comparables avec les données de la littérature. Stein et al retrouvait un taux de succès de 66,7% dans des cas d'infections péri-prothétiques à SARM traité par TMP/SMX en monothérapie (36). Des taux plus élevés ont été retrouvés dans l'étude de Sanchez et al. avec un taux de succès à 96,4% pour l'association TMP/SMX et rifampicine en relai d'une antibiothérapie IV prolongée (moyenne 18 jours). Une part importante de ces infections (10/28) étaient des ostéomyélites de contiguïté sans matériel (53). Dans la cohorte de Nguyen et al. le groupe TMP-SMX et rifampicine présentait un taux de succès de 78,6%. Les infections étaient monomicrobiennes à SA dans 60% des cas (42). Dans l'étude de Harbarth et al., différents types d'infections à SARM ont été étudiées pour comparer l'efficacité de l'association TMP/SMX et rifampicine versus linezolide monothérapie. Le taux global de succès dans le sous-groupe des IOA (n=16)

était de 86% et 56% respectivement (54). Concernant les IMO, Trampuz et al. retrouvaient un taux de succès de 86% dans des infections à CGP traitées par association quinolone et rifampicine (55).

Dans notre cohorte, les IOA sur matériel étaient majoritaires et une association comportant de la rifampicine n'avait pu être utilisée que dans 50% des cas pour des raisons de résistances ou d'interactions médicamenteuses prévisibles, témoignant de l'intérêt d'étudier les autres combinaisons sans rifampicine. Nos données suggèrent une bonne efficacité des associations comportant des quinolones ou de la clindamycine respectivement 68,4 et 66,7% de succès.

Cas des Infections polymicrobiennes et à BGN :

Les IMO représentent une grande partie de notre effectif, avec 19 infections à BGN ou polymicrobiennes et un taux de succès de 73,7%. Les IOA documentées à BGN et polymicrobiennes ont selon Wimmer et al. un moins bon pronostic et des taux de succès plus faibles que les infections à SA (56).

La littérature supportant la possibilité d'un traitement par quinolone en monothérapie dans les IOA notamment sur matériel, montre une efficacité variable entre 50 et 80% (57,58). Dans l'étude de Grossi et al. pour des infections péri-prothétiques à BGN le taux de succès était de 78,9%, cependant la proportion d'infections précoces était très importante (56,6%) et associées à une antibiothérapie IV initiale prolongée 36 jours en moyenne (14-90) pouvant expliquer des résultats supérieurs à ceux d'autres études (59). Dans notre cohorte les associations ne comportant pas de quinolone permettaient d'obtenir 80% (16/20) de succès dans les infections à BGN et polymicrobiennes.

Notre étude permet de positionner le TMP/SMX comme une alternative intéressante pour des IOA PM ou à BGN particulièrement difficiles à traiter avec une efficacité

importante même en dehors de l'utilisation de quinolone en association. L'efficacité du TMP/SMX en monothérapie n'a pas pu être étudiée dans notre cohorte du fait d'un seul patient sous ce régime.

Forces et limitations de l'étude :

A notre connaissance notre étude comporte un des effectifs les plus importants de patients traités par TMP/SMX en association pour une IOA.

Une importante littérature s'est intéressée aux EI survenant sous TMP-SMX mais peu dans le cadre de traitements prolongés et à forte posologie (50,60–62). Notre étude suggère un suivi rapproché des patients et ce pendant toute la durée du traitement. La survenue d'une manifestation d'intolérance ne semble pas affecter le devenir global du patient et ne devrait pas freiner à l'utilisation bien monitorée du TMP/SMX.

Les limites à notre étude sont nombreuses, elles concernent le caractère rétrospectif du recueil et l'hétérogénéité des infections étudiées, le faible effectif des sous-groupes n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative. Il existe un biais de recrutement du fait d'une entrée des patients dans l'étude par les avis infectiologiques qui écarte potentiellement les situations les plus simples. Néanmoins cela correspond à des données de vie réelle portant sur des infections toujours documentées et des traitements à priori adaptés, sur des indications reconnues.

Perspectives :

Les résultats intéressants dans les situations d'infections PM et à BGN et à germes multirésistants en vie réelle doivent faire l'objet d'études prospectives pour être confirmés. Concernant les infections sur matériel d'ostéosynthèse celles-ci sont moins

étudiées dans la littérature en comparaison aux infections péri-prothétiques et dans ces situations le TMP/SMX semble être un traitement de choix du relai per os. La durée optimale de l'antibiothérapie intraveineuse dans ces différents types d'IOA doit être évaluée et standardisée dans les études qui viseront à comparer les meilleures options thérapeutiques de relais per os. Enfin des études complémentaires sur l'impact du taux de thymidine (Augmenté en présence de quantités importantes de tissus infectés) sur l'efficacité du TMP/SMX doivent être menées pour identifier les situations où il doit être évité et favoriser son utilisation sécuritaire dans des indications bien documentées.

5. Conclusion :

Nous pensons que notre étude permet de mieux préciser le rôle du TMP/SMX dans les IOA et les associations dans lesquelles son efficacité et son profil de tolérance semblent le meilleur.

Premièrement ce traitement présente un taux d'EI important mais dans un ordre de grandeur comparable aux autres associations ou traitements per os utilisés dans cette indication. Des différences notables entre les combinaisons existent, avec des taux d'EI qui semblent plus élevés en association avec la rifampicine. Un délai très variable de survenue d'EI était retrouvé dans notre cohorte, imposant de monitorer la tolérance chez nos patients durant l'ensemble du traitement.

Sur le plan thérapeutique, les taux de succès dans notre étude semblent acceptables par rapport aux données de la littérature concernant les infections à SA. La proportion importante d'IOA à BGN et polymicrobiennes dans notre cohorte avec 72% de succès permet de positionner légitimement le TMP/SMX comme une alternative intéressante dans cette situation.

Enfin, le taux élevé de succès retrouvé dans les situations avec absence d'alternative thérapeutique de premier choix en fait un traitement tout à fait légitime dans le relai per os des IOA à germe multi-résistant en accord avec les recommandations actuelles de la SPILF.

Bibliographie

1. Williams I, Venables WA, Lloyd D, Paul F, Critchley I. The effects of adherence to silicone surfaces on antibiotic susceptibility in *Staphylococcus aureus*. *Microbiol Read Engl*. 1997 Jul;143 (Pt 7):2407–13.
2. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet Lond Engl*. 2004 Jul 24;364(9431):369–79.
3. Conterno LO, da Silva Filho CR. Antibiotics for treating chronic osteomyelitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3):CD004439.
4. [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-dispositifs-medicaux-implantables/Surveillance-des-protheses-de-hanche/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-dispositifs-medicaux-implantables/Surveillance-des-protheses-de-hanche/(offset)/1).
5. 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 Apr;89(4):780–5.
6. Ramsey SD, Newton K, Blough D, McCulloch DK, Sandhu N, Reiber GE, et al. Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 1999 Mar;22(3):382–7.
7. Renz N, Feihl S, Dlaska CE, Schütz MA, Trampuz A. [Osteosynthesis-associated infections : Epidemiology, definition and diagnosis]. *Unfallchirurg*. 2017 Jun;120(6):454–60.
8. 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 May 20;279(19):1537–41.
9. Berdal J-E, Skråmm I, Mowinckel P, Gulbrandsen P, Bjørnholt JV. Use of rifampicin and ciprofloxacin combination therapy after surgical debridement in the treatment of early manifestation prosthetic joint infections. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2005 Oct;11(10):843–5.
10. Murillo O, Pachón ME, Euba G, Verdaguer R, Tubau F, Cabellos C, et al. Antagonistic Effect of Rifampin on the Efficacy of High-Dose Levofloxacin in Staphylococcal Experimental Foreign-Body Infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008 Oct;52(10):3681–6.
11. Lora-Tamayo J, Euba G, Cobo J, Horcajada JP, Soriano A, Sandoval E, et al. Short-

versus long-duration levofloxacin plus rifampicin for acute staphylococcal prosthetic joint infection managed with implant retention: a randomised clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2016 Sep;48(3):310–6.

12. Tschudin-Sutter S, Frei R, Dangel M, Jakob M, Balmelli C, Schaefer DJ, et al. Validation of a treatment algorithm for orthopaedic implant-related infections with device-retention-results from a prospective observational cohort study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2016 May;22(5):457.e1-9.

13. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2013 Jan;56(1):e1–25.

14. la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT), Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP), Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR), Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (SOFECOT), Société Française d'Hygiène Hospitalière (SFHH), et al. [Clinical practice recommendations. Osteoarticular infections on materials (prosthesis, implant, osteosynthesis)]. *Med Mal Infect*. 2009 Nov;39(11):815–63.

15. Ariza J, Cobo J, Baraia-Etxaburu J, Benito N, Bori G, Cabo J, et al. Executive summary of management of prosthetic joint infections. Clinical practice guidelines by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017 Mar;35(3):189–95.

16. San Juan R, Garcia-Reyne A, Caba P, Chaves F, Resines C, Llanos F, et al. Safety and efficacy of moxifloxacin monotherapy for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 Dec;54(12):5161–6.

17. Huovinen P, Sundström L, Swedberg G, Sköld O. Trimethoprim and sulfonamide resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995 Feb;39(2):279–89.

18. Huovinen P. Resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2001 Jun 1;32(11):1608–14.

19. Masters PA, O'Bryan TA, Zurlo J, Miller DQ, Joshi N. Trimethoprim-sulfamethoxazole revisited. *Arch Intern Med*. 2003 Feb 24;163(4):402–10.

20. Markowitz N, Quinn EL, Saravolatz LD. Trimethoprim-sulfamethoxazole compared with vancomycin for the treatment of *Staphylococcus aureus* infection. *Ann Intern Med*. 1992 Sep 1;117(5):390–8.

21. Campbell ML, Marchaim D, Pogue JM, Sunkara B, Bheemreddy S, Bathina P, et al. Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections with a minimal inhibitory concentration of 2 µg/mL to vancomycin: old (trimethoprim/sulfamethoxazole) versus new (daptomycin or linezolid) agents. *Ann Pharmacother*. 2012 Dec;46(12):1587–97.

22. Casalta J-P, Zaratzian C, Hubert S, Thuny F, Gouriet F, Habib G, et al. Treatment of *Staphylococcus aureus* endocarditis with high doses of trimethoprim/sulfamethoxazole and

clindamycin-Preliminary report. *Int J Antimicrob Agents*. 2013 Aug;42(2):190–1.

23. Paul M, Bishara J, Yahav D, Goldberg E, Neuberger A, Ghanem-Zoubi N, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus vancomycin for severe infections caused by methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: randomised controlled trial. *BMJ*. 2015 May 14;350:h2219.
24. Harbarth S. Trimethoprim-sulfamethoxazole monotherapy should not be used for treatment of severe methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Evid Based Med*. 2015 Aug;20(4):140.
25. Sader HS, Mendes RE, Streit JM, Flamm RK. Antimicrobial Susceptibility Trends among *Staphylococcus aureus* Isolates from U.S. Hospitals: Results from 7 Years of the Ceftaroline (AWARE) Surveillance Program, 2010 to 2016. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(9).
26. Kaka AS, Rueda AM, Shelburne SA, Hulten K, Hamill RJ, Musher DM. Bactericidal activity of orally available agents against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother*. 2006 Sep;58(3):680–3.
27. Landersdorfer CB, Bulitta JB, Kinzig M, Holzgrabe U, Sörgel F. Penetration of antibacterials into bone: pharmacokinetic, pharmacodynamic and bioanalytical considerations. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(2):89–124.
28. Stein GE, Throckmorton JK, Scharmen AE, Weiss WJ, Prokai L, Smith CL, et al. Tissue penetration and antimicrobial activity of standard- and high-dose trimethoprim/sulfamethoxazole and linezolid in patients with diabetic foot infection. *J Antimicrob Chemother*. 2013 Dec;68(12):2852–8.
29. Thabit AK, Fatani DF, Bamakhrama MS, Barnawi OA, Basudan LO, Alhejaili SF. Antibiotic penetration into bone and joints: An updated review. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2019 Feb 14;81:128–36.
30. Goldberg E, Bishara J. Contemporary unconventional clinical use of co-trimoxazole. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2012 Jan;18(1):8–17.
31. Harvey RJ. Antagonistic interaction of rifampicin and trimethoprim. *J Antimicrob Chemother*. 1978 Jul;4(4):315–27.
32. Proctor RA. Role of folate antagonists in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2008 Feb 15;46(4):584–93.
33. El Haj C, Murillo O, Ribera A, Lloberas N, Gómez-Junyent J, Tubau F, et al. Evaluation of linezolid or cotrimoxazole in combination with rifampicin as alternative oral treatments based on an in vitro pharmacodynamic model of staphylococcal biofilm. *Int J Antimicrob Agents*. 2018 Jan 25;
34. Saengnipanthkul S, Pongvivat T, Mahaisavariya B, Laupattarakasem W. Co-trimoxazole in the treatment of chronic osteomyelitis. *J Med Assoc Thail Chotmaihet Thangphaet*. 1988 Apr;71(4):186–91.

35. Jemni L, Hmouda H, Letaief A. Efficacy of trimethoprim-sulfamethoxazole against clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a report from Tunisia. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1994 Jul;19(1):202–3.
36. Stein A, Bataille JF, Drancourt M, Curvale G, Argenson JN, Groulier P, et al. Ambulatory treatment of multidrug-resistant *Staphylococcus*-infected orthopedic implants with high-dose oral co-trimoxazole (trimethoprim-sulfamethoxazole). *Antimicrob Agents Chemother*. 1998 Dec;42(12):3086–91.
37. Gentry CA, Nguyen AT. An evaluation of hyperkalemia and serum creatinine elevation associated with different dosage levels of outpatient trimethoprim-sulfamethoxazole with and without concomitant medications. *Ann Pharmacother*. 2013 Dec;47(12):1618–26.
38. Valour F, Karsenty J, Bouaziz A, Ader F, Tod M, Lustig S, et al. Antimicrobial-related severe adverse events during treatment of bone and joint infection due to methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(2):746–55.
39. Courjon J, Pulcini C, Cua E, Risso K, Guillouet F, Bernard E, et al. Antibiotics-related adverse events in the infectious diseases department of a French teaching hospital: a prospective study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2013 Dec;32(12):1611–6.
40. Lee JSO, Owshalimpur D, Schofield C. Trimethoprim/sulfamethoxazole induced multiorgan dysfunction. *BMJ Case Rep*. 2012 Dec 18;2012.
41. Jose A, Cramer AK, Davar K, Gutierrez G. A case of drug-induced lupus erythematosus secondary to trimethoprim/sulfamethoxazole presenting with pleural effusions and pericardial tamponade. *Lupus*. 2017 Mar;26(3):316–9.
42. 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 Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2009 Dec;15(12):1163–9.
43. Fíca A, Lamas C, Olivares F, Ramírez D, Soto A, Porte L, et al. [Cotrimoxazole in bone-related infections: toxicity and clinical and economic impact]. *Rev Chil Infectologia Organo Of Soc Chil Infectologia*. 2015 Dec;32(6):609–17.
44. Zayyad H, Eliakim-Raz N, Leibovici L, Paul M. Revival of old antibiotics: needs, the state of evidence and expectations. *Int J Antimicrob Agents*. 2017 May;49(5):536–41.
45. Seng P, Amrane S, Million M, Stein A. Old antimicrobials and Gram-positive cocci through the example of infective endocarditis and bone and joint infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2017 May;49(5):558–64.
46. von Dach E, Morel CM, Murthy A, Pagani L, Macedo-Vinas M, Olearo F, et al. Comparing the cost-effectiveness of linezolid to trimethoprim/sulfamethoxazole plus rifampicin for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection: a healthcare system perspective. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2017 Sep;23(9):659–66.
47. Jugun K, Vaudaux P, Garbino J, Pagani L, Hoffmeyer P, Lew D, et al. The safety and

efficacy of high-dose daptomycin combined with rifampicin for the treatment of Gram-positive osteoarticular infections. *Int Orthop*. 2013 Jul;37(7):1375–80.

48. Naderer O, Nafziger AN, Bertino JS. Effects of moderate-dose versus high-dose trimethoprim on serum creatinine and creatinine clearance and adverse reactions. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997 Nov;41(11):2466–70.

49. Roy MT, First MR, Myre SA, Cacini W. Effect of co-trimoxazole and sulfamethoxazole on serum creatinine in normal subjects. *Ther Drug Monit*. 1982;4(1):77–9.

50. Nguyen AT, Gentry CA, Furrh RZ. A comparison of adverse drug reactions between high- and standard-dose trimethoprim-sulfamethoxazole in the ambulatory setting. *Curr Drug Saf*. 2013 Apr;8(2):114–9.

51. Nguyen S, Robineau O, Titecat M, Blondiaux N, Valette M, Loiez C, et al. Influence of daily dosage and frequency of administration of rifampicin-levofloxacin therapy on tolerance and effectiveness in 154 patients treated for prosthetic joint infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2015 Aug;34(8):1675–82.

52. 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 Aug;28(8):1155–63.

53. Sánchez C, Matamala A, Salavert M, Cuchí E, Pons M, Anglés F, et al. [Cotrimoxazole plus rifampicin in the treatment of staphylococcal osteoarticular infection]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1997 Jan;15(1):10–3.

54. Harbarth S, von Dach E, Pagani L, Macedo-Vinas M, Huttner B, Olearo F, et al. Randomized non-inferiority trial to compare trimethoprim/sulfamethoxazole plus rifampicin versus linezolid for the treatment of MRSA infection. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Jan;70(1):264–72.

55. Trampuz A, Zimmerli W. Diagnosis and treatment of infections associated with fracture-fixation devices. *Injury*. 2006 May;37 Suppl 2:S59-66.

56. Wimmer MD, Friedrich MJ, Randau TM, Ploeger MM, Schmolders J, Strauss AA, et al. Polymicrobial infections reduce the cure rate in prosthetic joint infections: outcome analysis with two-stage exchange and follow-up \geq two years. *Int Orthop*. 2016;40(7):1367–73.

57. Hsieh P-H, Lee MS, Hsu K-Y, Chang Y-H, Shih H-N, Ueng SW. Gram-negative prosthetic joint infections: risk factors and outcome of treatment. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2009 Oct 1;49(7):1036–43.

58. Zmistowski B, Fedorka CJ, Sheehan E, Deirmengian G, Austin MS, Parvizi J. Prosthetic joint infection caused by gram-negative organisms. *J Arthroplasty*. 2011 Sep;26(6 Suppl):104–8.

59. Grossi O, Asseray N, Bourigault C, Corvec S, Valette M, Navas D, et al. Gram-negative prosthetic joint infections managed according to a multidisciplinary standardized approach: risk factors for failure and outcome with and without fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(9):2593–7.

60. Neuman MG, Malkiewicz IM, Phillips EJ, Rachlis AR, Ong D, Yeung E, et al.

Monitoring adverse drug reactions to sulfonamide antibiotics in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Ther Drug Monit.* 2002 Dec;24(6):728–36.

61. Jick H. Adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in hospitalized patients. *Rev Infect Dis.* 1982 Apr;4(2):426–8.

62. Ho JM-W, Juurlink DN. Considerations when prescribing trimethoprim-sulfamethoxazole. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can.* 2011 Nov 8;183(16):1851–8.

ANNEXE



Institutional Review Board (I.R.B.) C.H.U. de Montpellier

Président :
Professeur Olivier JONQUET

Secrétariat IRB
Tél : 04.67.33.98.33 / 04.67.33.08.12
Fax : 04.67.33.91.72

Date de la réunion : R14
(21/11/2018)

Membres présents :

Olivier JONQUET
Boris JUNG
Ingrid MILLET
Laurent LEMAITRE
Fabrizio PANARO
Pascal AMEDRO
Nicolas MOLINARI
Emilie OLIE
Odile BARDET
Sylvain GODREUIL

Les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales dites, "recherches impliquant la personne humaine" telles que définies dans l'Article L. 1121-1 du Code de la Santé Publique relèvent d'un Comité de Protection des Personnes (CPP) et ne peuvent pas faire l'objet d'un examen par l'IRB.

Titre complet du projet : « Efficacité et tolérance du triméthoprime-sulfaméthoxazole dans les infections ostéo-articulaires et facteurs de risques de rechutes. Étude rétrospective monocentrique sur le CHU de Montpellier »

Porteur de projet : PEREZ Lucas

Etablissement de rattachement : CHU de Montpellier

Service de rattachement : Maladies Infectieuses St Eloi

Equipe méthodologique impliquée : Oui Non

Avis de l'IRB Favorable Défavorable
 A soumettre à un CPP Différé
 Non compétent

Documents portés à la connaissance du CLER/IRB pour l'examen :

- Synopsis : V1 du 06/11/2018
- Note d'information : V1 du 06/11/2018
- Commentaires :

Avis favorable CLER

Numéro attribué par l'IRB : 2018_IRB-MTP_11-14

Date : 4/11/2018

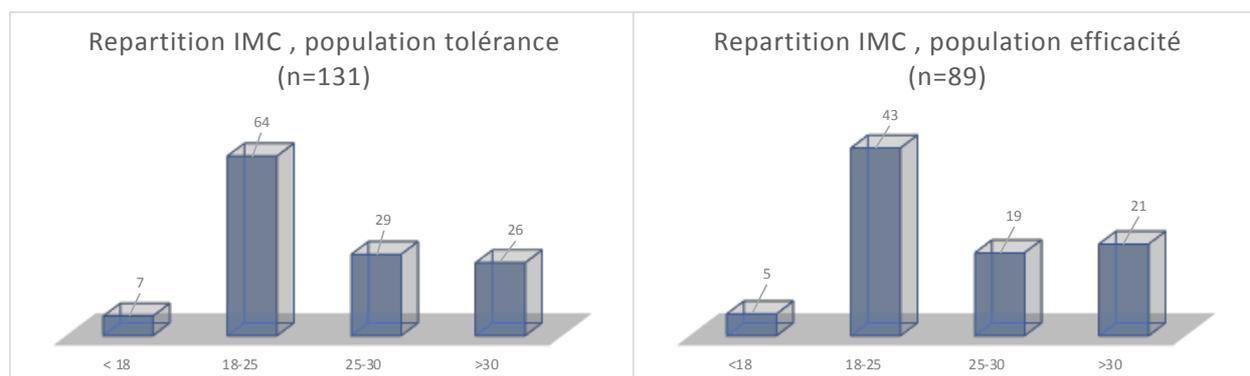
Signature

Président - Institutional Review Board
(IRB)

CENTRE HOSPITALIER DE MONTPELLIER
191, Avenue du Doyen Gaston GIRAUD
34 295 MONTPELLIER CEDEX 5

Le présent avis ne dégage pas le porteur de projet des obligations au regard de la Loi Informatique et Libertés.

ANNEXE 1

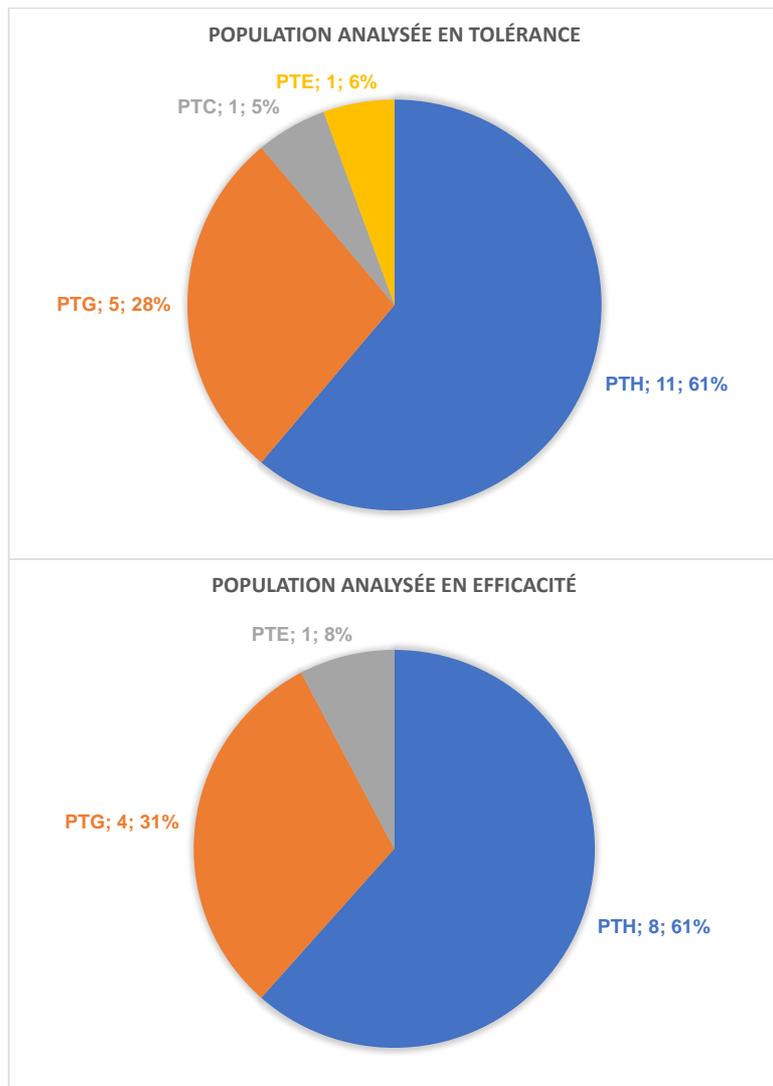


Répartition IMC dans la population étudiée cohorte tolérance et efficacité : IMC exprimé en Kg/m², effectif par colonne (n)

TMP/SMX & .	Type d'infection
Efficacité	
Piperacilline/tazobactam	Materiel d'ostéosynthèse
Vancomycine	Pied diabétique
C3G	Materiel d'ostéosynthèse
Linezolid	Osteonecrose avec osteite
C3G, Rifampicine	Osteite chronique
Amoxicilline	Osteite chronique
C3G, Rifampicine	Osteite chronique
Daptomycine	Prothèse articulaire
Amoxicilline, Clindamycine	Materiel d'ostéosynthèse
Daptomycine	Materiel d'ostéosynthèse
Cefepime	Osteite sur nécrose ischémique
Tolérance	
C3G, quinolone	Osteite chronique
Teicoplanine	Pied diabétique
Daptomycine	Osteite chronique
Ceftazidime, Quinolone	Osteite chronique

Association antibiotique	Type d'infection
Efficacité	
TMP/SMX, Quinolone	Osteite aigue post opératoire
TMP/SMX, Linezolid	Osteonecrose avec osteite
TMP/SMX, Daptomycine	Osteite sur ischémie
TMP/SMX, Quinolone	Osteite aigue post opératoire
TMP/SMX, Rifampicine	Osteite aigue sternale post pontage
TMP/SMX, Quinolone	Osteite aigue post opératoire
TMP/SMX, Quinolone	Osteite aigue post traumatique
TMP/SMX, Quinolone	Osteite sur volet cranien
TMP/SMX, Rifampicine	Osteite frontale
TMP/SMX, Quinolone	Osteite aigue post traumatique
TMP/SMX, Rifampicine	Osteite mandibulaire
TMP/SMX, Quinolone	Osteite aigue post traumatique
TMP/SMX, Quinolone	Osteite sur volet cranien
Tolérance	
TMP/SMX, Quinolone	Osteite sur volet cranien
TMP/SMX, Rifampicine	Osteite suite à pontage vasculaire
TMP/SMX, Quinolone	Osteite aigue post traumatique
TMP/SMX, Rifampicine	Spondylodiscite

Détail des infections minoritaires et associations antibiotiques : (gauche) Autres association antibiotiques et le type d'infection associé (droite) Autres infections détaillés avec l'association antibiotique utilisée

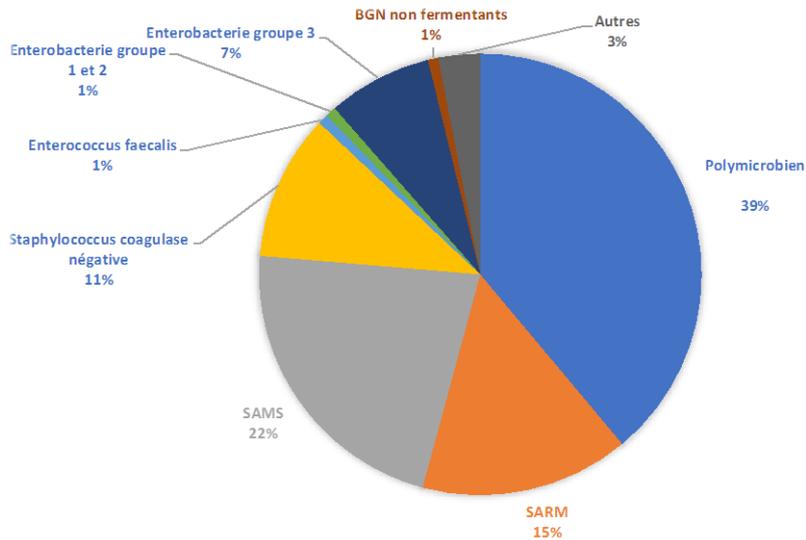


Répartition du type de matériel pour les infections péri-prothétiques : PTG (prothèse totale de genou) , PTH (prothèse totale de hanche), PTE (prothèse totale d'épaule), PTC (Prothèse totale de coude)

	Age (an)	Sexe (M/F)	IMC (kg/m ²)	Germe	Devenir	Score de Charlson	Traitement intraveineux	Effets indésirables	Delai (j)	régime antibiotique TMP/SMX + (.)	Nb de jours de trt
P1	72	F	15,6	S.A	Succès	4	Oui	digestif	5	Rifampicine	42
P2	20	M	24,73	S.A	Succès	0	Non			Quinolone	42
P3	72	F	29,3	autre	Succès	0	Oui			Rifampicine	42
P4	66	M		BGN	Succès	1	Non	digestif *	7	Quinolone	7
P5	86	M	25	S.A	Succès	2	Oui	digestif	/	Rifampicine	30
P6	85	F	27,76	S.A	récidive	4	Oui	digestif *	10	Rifampicine	10

Description des patients avec arthrite septique native et devenir (* : EI avec interruption de traitement)

ANNEXE 2



Répartition microbiologique des infections analysées en tolérance (n=131)

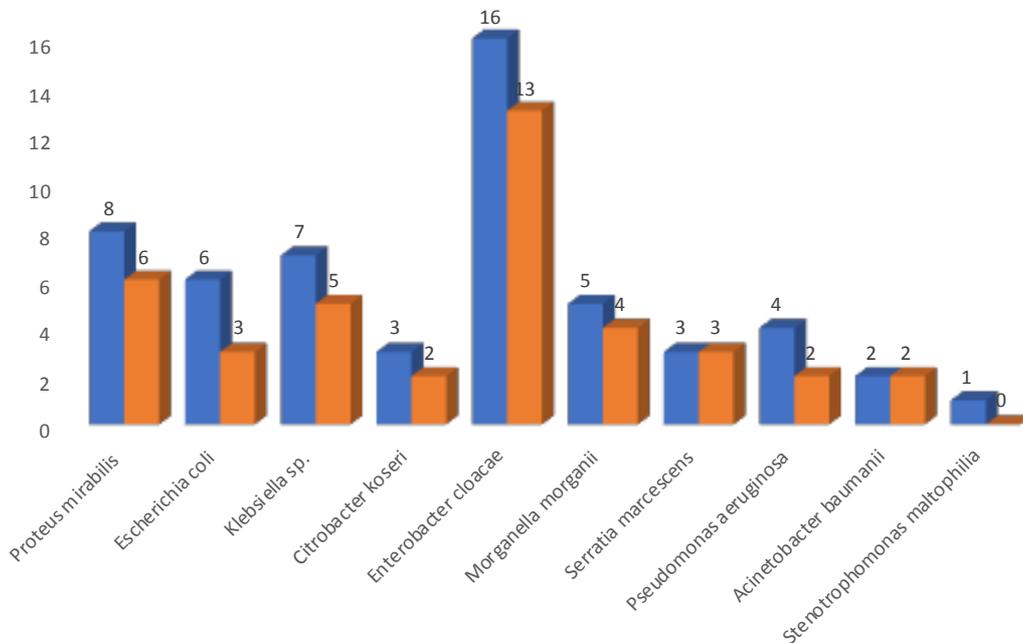


Figure 4 : Répartition des bacilles à gram négatifs dans la cohorte en tolérance (bleu) et efficacité (orange)

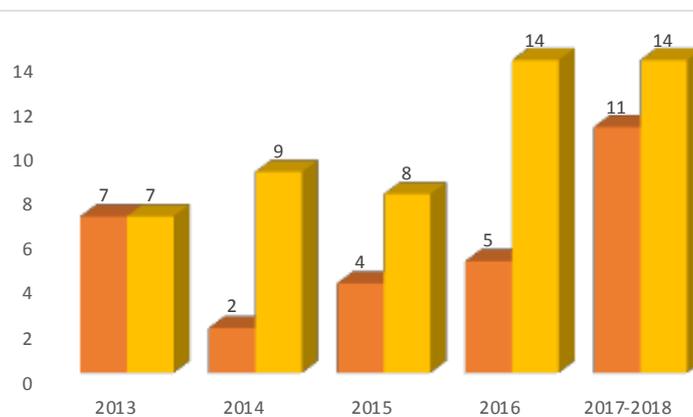
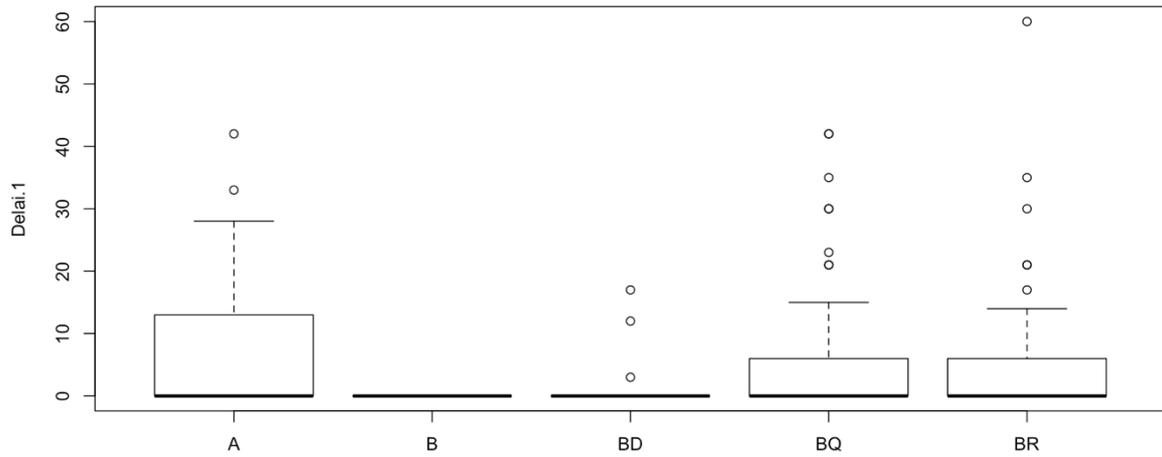
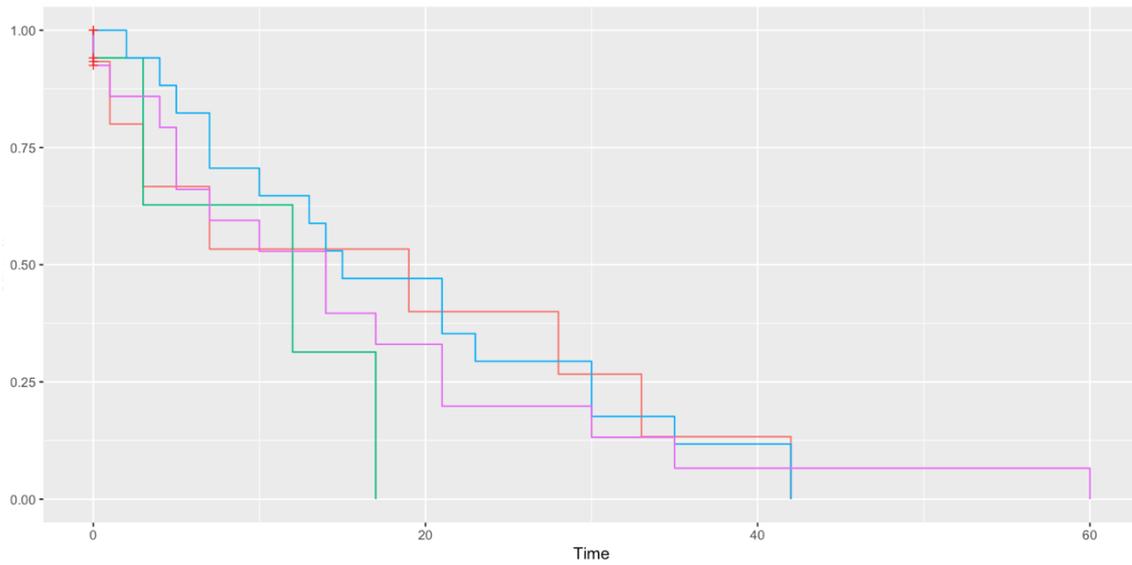


Figure 5 : Proportion d'infection à SARM (orange) et SAMS (jaune) selon les années

ANNEXE 3



Délai de survenue d'un EI par association antibiotique (box plot) (BR : TMP/SMX et rifampicine, BQ : TMP/SMX et quinolone, BD : TMP/SMX et clindamycine, B : TMP/SMX, A : autres)



Courbe de kaplan meier pour la survenue d'EI sous traitement antibiotique fonction de l'association utilisée (TMP/SMX + rifampicine (violet), + Quinolone (bleu), + Clindamycine (vert), Autres (rouge) ; X : temps en j, Y : survenue d'une intolérance)

ANNEXE 4

	TMP/SMX	Echec (n)	et Rifampicine	Echec (n)	et Quinolone	Echec (n)	et Clindamycine	Echec (n)	Autres	Echec (n)
Polymicrobiennes (n=33)	1		7	3/7	13	4/13	5	1/5	7	
Sraphylococcus aureus (n=32)	/		14	3/14	13	5/13	4	2/4	1	1/1
SAMS (n=18)	/		6		9		3		/	
SARM (n=15)	/		8		4		2		1	
Staphylococcus CN (n=8)	/		2		4		1	1/1	1	
BGN (n=10)	/		/		9	4/9	/		1	
Autres (n=5)	/		1		2		1		1	

Répartition des régimes antibiotiques selon la microbiologie des infections et taux d'échecs

	< 2 semaines Taux d'echec (n, (%))	2 semaines et au-delà Taux d'echec (n, (%))
Tout patients	15/53 (28,3)	10/35 (28,6)
Ostéite pied diabétique (n)	2/7 (28,6)	2/5 (40)
Osteite chronique (n)	4/15 (26,7)	0/4
Infection péri-prothétique (n)	2/4 (50)	2/8 (25)
Infection sur matériel d'ostéosynthèse (n)	5/21 (23,4)	4/12 (33,3)
Autres (n)	2/6 (33)	2/6 (33)

Taux d'échec selon si absence de traitement IV et relai avant 2 semaines ou relai après 2 semaines

Durée de traitement IV	0	Moins d'une semaine	Entre 1 et 2 semaines	Deux semaines	Plus de 2 semaines
	Taux d'echec (n)	Taux d'echec (n)	Taux d'echec (n)	Taux d'echec (n)	Taux d'echec (n)
Tout patients	3/14	0/10	12/29	9/31	1/4
Ostéite pied diabétique (n)	0/1	0/2	2/4	2/4	0/1
Osteite chronique (n)	2/7	0/1	2/7	0/4	/
Infection péri-prothétique (n)	/	0/1	2/3	1/7	1/1
Infection sur matériel d'ostéosynthèse (n)	0/4	0/4	5/13	4/11	0/1
Autres (n)	1/2	0/2	1/2	2/5	0/1

Taux d'échec selon la durée du traitement IV et le type d'infection

durée de traitement	n (%)		sur matériel	autres
	succès	échec		
< ou = 30 (n=21)	succès	14 (66,7)	7 (58,3)	7 (77,8)
	échec	7 (33,3)	5 (41,7)	2 (22,2)
>30-42 (n=46)	succès	35 (76)	16 (80)	19 (73)
	échec	11 (24)	4 (20)	7 (27)
>42 (n=22)	succès	16 (73)	9 (69)	7 (77,8)
	échec	6 (27)	4 (31)	2 (22,2)

Devenir en fonction de la durée du traitement antibiotique

	Infection sur matériel d'ostéosynthèse (n=33)		Infection sur PTH (n=8)		Infection sur PTG (n=4)		Infection sur PTE (n=1)
	Succès	Echec	Succès	Echec	Succès	Echec	Succès
	Matériel de moins d'un mois	5	2	4			
Matériel de plus d'un mois	16	7	2	2	2	2	1
Intervention dans les 6 mois	8	10	2	1		1	1
Conservateur			3	1	1	2	
Lavage	4	3	2			2	
changement des pièces mobiles	2		1	1	1		
Ablation	12	3					
Changement un temps	1	1	2	1			
Changement deux temps	3		1		1		1
Lambeau	4	2					
TMP/SMX	1						
et Rifampicine	6	2	2	1	1	1	
et Quinolone	12	7	3	1			
et Clindamycine	2		1		1	1	
autres	3						1
staphylococcus aureus	5	4	6	2	2	2	
Staphylococcus coagulase négative	5						1
Bacille gram négatif	5	3					
Polymicrobien	8	2					
Autre	1						

Devenir en fonction de la prise en charge chirurgicale

	Résistance bactérienne	Ré-intervention	récidive germe identique	récidive germe différent	Décès	Delai (médián)
Ensemble des échecs (n=24)	5	10	10	6	1	90 (52,5-195)
Pied diabétique (n=3/10)		1	2		1	105 (90-120)
Osteite chronique (n=4/20)		2	1	3		220 (157,5-600)
Infection de prothèse articulaire (n=4/13)	1	2	3			45 (26,25-67,5)
infections sur matériel d'ostéosynthèse (n=9/33)	4	3	3	2		120 (70-180)
Autres (n=4/13)		2	1	1		60 (26,25-250)
TMP/SMX et Rifampicine (n=6/24)	2	3	3	1		105 (37,5-217,5)
TMP/SMC et Quinolone (n=13/41)	3	5	4	3	1	90 (70-180)
TMP/SMX et Clindamycine (n=4/12)		1	2	2		150 (93,75-375)
Autres (n=1/11)		1	1			90

Détail des échecs thérapeutiques et leur délai médian

ANNEXE 5

Index de comorbidité

Détermination des pathologies concomitantes:	oui
Infarctus du myocarde	1
Insuffisance cardiaque congestive	1
Maladie vasculaire périphérique	1
Maladie cérébro-vasculaire	1
Démence	1
Maladie pulmonaire chronique	1
Problèmes articulaires («rhumatisme»)	1
Maladie ulcéreuse	1
Hépatopathie d'importance faible	1
Diabète	1
Hémiplégie	2
Insuffisance rénale modérée à sévère	2
Diabète avec lésions au niveau des organes cibles	2
Tumeurs	2
Leucémie	2
Lymphome	2
Hépatopathie moyenne ou sévère	3
Métastases	6
SIDA	6
SCORE TOTAL	0 à 37

Evaluation 3 ou > points: risque élevé d'une évolution défavorable

Interprétation	Score	Mortalité à 1 an
	0	12%
	1-2	26%
	3-4	52%
	5 ou >	85%

Charlson ME et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chron Dis 1987; 5: 373.

Auteur / journal	Années	Type d'étude	effectif / Bras patients intervention	Type d'infection / Efficacité	Microbiologie	Devenir global (succès)	Tolérance	Limites/CCL
Craven et al.	1970	Retrospectif	TMP/SMX (2 cp x 2 j) n=6 Pas de débridement chirurgical	Ostéites chroniques Pas de débridement chirurgical	NC	83% (5/6)	NC	trop d'incertitude méthodologiques et cliniques



Tableau

Annuaire, Méthodologie



TRIMETHOPRIM-SULFAMETHOXAZOLE CONTAINING REGIMEN EFFICACY AND SAFETY IN BONE AND JOINT INFECTIONS. A RETROSPECTIVE STUDY

Lucas Perez¹, David Morquin¹, Alain Makinson¹, Maxime Villiet², Jacques Reynes¹, Vincent Le Moing¹

¹ Department of infectious disease, Montpellier University Hospital, ² Pharmacy department, Montpellier University Hospital, ³ Department of Orthopedic surgery, Montpellier University Hospital

Background: trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) is an option for oral therapy in bone and joint infections (BJI). It has been shown to be effective in multi drug resistant Staphylococci (MDRS) BJI. Knowledge about difference of efficacy and safety among the different TMP-SMX containing regimen is still limited, especially in non-staphylococcal BJI (NS BJI). Our objective was to compare different antimicrobial regimen using TMP-SMX in various types of BJI.

Materials/Methods: We conducted a monocentric retrospective study of all orthopedics inpatient cases of BJI with a TMP-SMX prescription between 2013-2018. Follow-up was censored at 6 months. Failure was defined as persistence/relapse of infection, need for salvage therapy or medical device removal. We studied efficacy in patients receiving more than 15 days of treatment.

Age (years) (Mean, min-max)	Total population (n=41)	Population with duration of treatment > 15 days (n=39)
Sex (male) (%)	74	78.2
BMI (kg/m ²) (Mean, min-max)	26.28 (13.7-60.5)	26.29 (10.7-65)
Charlson's score (Mean, min-max)	1.54 (0-9)	1.34 (0-9)
Specific aetiology (%)	6 (14.6)	0
Diabetic osteomyelitis (%)	22 (53.7)	10 (11.2)
Chronic osteomyelitis (%)	30 (72.4)	20 (22.2)
Peri-prosthetic infection (%)	18 (43.7)	13 (14.4)
Fluoroquinolone infection (%)	38 (90.2)	33 (37.1)
Others (%)	17 (41)	13 (14.6)
TMP/SMX alone (%)	3 (7.3)	1 (1.1)
TMP/SMX & rifampicin (%)	46 (33.5)	24 (50)
TMP/SMX & quinolone (%)	35 (84.5)	41 (47)
TMP/SMX & clindamycin (%)	17 (41)	12 (13.5)
Others (%)	15 (11.5)	11 (12.4)
Follow-up (Median (Q2-Q3))	483 (100-230)	561 (100-230)

Table 1. Characteristics of the population



Harbarth et al.	2014	Prospectif, ouvert et randomisé	Gpe 1 : TMP/SMX (forte 3cp/j) et rifampicine Gpe 2 : Linezolid IOA : Gpe 1 (n=9), Gpe 2 (n=7)	patients Pneumopathie, bactériémie, IPTM, IOA, autres	SARM	88% (gpe 1) et 82% (gpe2) Dans IOA : 86% (gpe 1), 56% (gpe 2)	66.7% Gpe 1 et 65.3% Gpe 2 Infections variées, proportion d'infections variées, proportion d'infections variées, proportion d'infections variées
Paul et al.	2015	Prospectif, non infériorité	TMP/SMX 1600/320 x 2/j ou Vancomycine 1gq2j 252 patients	Infections sévères à SARM ; Bactériémie 36%	SARM	Non infériorité non atteinte TMP/SMX : 84/135 ; Vanco. : 85/117	Comparatif, méthodologie Types d'infections variées

Type of infection	Success (n, %)		Duration of treatment (mean, days)
	Population with duration of treatment > 15 days (n=41)	Success (n, %)	
Diabetic foot osteomyelitis (n=12)	7 (58.3)	38	40
Chronic osteomyelitis (n=30)	16 (53.3)	45	
Peri prosthetic joint infection (n=18)	9 (50.0)	46	
Infections associated with hardware fixation devices (n=33)	24 (72.7)	58	
Others (n=15)	9 (60.0)	45	
TMP/SMX alone (n=1)	1 (100)	42	
TMP/SMX & Rifampicin (n=4)	18 (75)	57	
TMP/SMX & Quinolone (n=4)	28 (88.3)	43	
TMP/SMX & Clindamycin (n=12)	8 (66.7)	45	
Others (n=11)	10 (90.9)	52	
Polymicrobial (n=3)	25 (75.8)	48	
Gram negative bacilli (n=10)	6 (60)	34	
MRSA (n=6)	10 (62.5)	54	
MRSA (n=6)	12 (66.7)	48	
Cognitive negative streptococci	8 (100)	59	
Others (n=1)	4 (100)	47	

Table 2. Cure rates according to antibiotic regimen, type of infection and microbiology

For patients who experienced side effects, no lack of efficacy was observed with an overall success of 83.3%. When TMP-SMX was strongly needed (due to resistance mostly or contraindication for alternative drugs) (n=49) we found 81.63% of success.

Conclusions: High incidence of treatment interruption associated to side effects suggest a close follow up of TMP-SMX regimen, especially when combined with quinolone or rifampicin. When the treatment is well tolerated, success rates are good especially in BGN and polymicrobial orthopedic device-related infections, or when TMP-SMX is strongly needed.



ficulaires

SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*

- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

Résumé

Le Triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP-SMX) est une alternative pour le traitement oral des infections ostéo-articulaires (IOA). Les données dans la littérature concernant son efficacité et sa tolérance dans les infections non staphylococciques sont encore limitées. L'objectif de notre étude était de comparer efficacité et tolérance de différentes associations contenant du TMP-SMX dans différents types d'IOA.

Les dossiers des patients avec prescription de TMP-SMX entre 2013 et 2018 pour une IOA ont été analysés. L'échec du traitement était défini comme la persistance/réapparition de signes d'infection, nécessité d'une thérapie de sauvetage ou d'une réintervention chirurgicale. Nous avons étudié l'efficacité chez les patients ayant reçu plus de 15 jours d'une association contenant du TMP-SMX.

131 prescriptions de TMP-SMX pour IOA ont été initiées, 33 (25%) ont dû être interrompu en raison d'une intolérance après une durée médiane de 14 jours (7-21). Les atteintes cutanées et digestives étaient les plus fréquentes respectivement 8,4% et 19% des patients. La survenue d'une intolérance était plus élevée avec les quinolones (17/56) et la rifampicine (17/40) en association mais ne semblait pas diminuer le taux de succès. Pour 89 patients ayant reçu du TMP-SMX plus de 15 jours, en médiane 42 jours (37-84), le taux de succès global était de 73%. Dans les infections à *Staphylococcus aureus* il était de 65% et 66,7% pour les SARM. Parmi les 33 infections associées au matériel d'ostéosynthèse, 20 étaient à bacilles gram négatif (BGN) ou polymicrobiennes avec un taux de succès de 75%. Quand l'utilisation du TMP-SMX était nécessaire en raison d'alternatives limités (n=49), le taux de succès était de 81,63%.

Une incidence élevée d'interruption de traitement pour intolérance suggère un suivi rapproché des associations contenant du TMP-SMX, en particulier associé aux quinolones et à la rifampicine. Le taux de succès semble élevé notamment dans les infections à BGN et polymicrobiennes sur matériel d'ostéosynthèse ou lorsque les alternatives sont réduites.

Mots clés : Triméthoprime-sulfaméthoxazole, Infections ostéo-articulaires, tolérance, rifampicine, quinolone, bacille gram négatifs, infections polymicrobiennes