



**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-02864761>**

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 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

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  
 ROCHEFORT 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<sup>re</sup> 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<sup>ème</sup> 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, brulologie  
 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<sup>re</sup> classe :

COLINGE Jacques - Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes

#### 2<sup>ème</sup> classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila - Biochimie et biologie moléculaire

VISIER Laurent - Sociologie, démographie

### **PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale**

#### 1<sup>re</sup> classe :

LAMBERT Philippe

#### 2<sup>ème</sup> 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<sup>re</sup> 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<sup>ème</sup> 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<sup>ère</sup> classe**

COSTA David

##### **Maîtres de conférence de 2<sup>ème</sup> 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 Kourmar 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
<b>1. INTRODUCTION</b>	<b>15</b>
OBJECTIFS	17
<b>2. MATERIEL ET METHODE</b>	<b>17</b>
<i>Analyse statistique</i>	19
<b>3. RESULTATS</b>	<b>19</b>
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
<b>4. DISCUSSION</b>	<b>28</b>
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
<b>5. CONCLUSION</b> :	<b>33</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>34</b>
<b>ANNEXE</b>	<b>40</b>
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 : Triméthoprim-sulfaméthoxazole

SA : Staphylococcus aureus

SARM : Staphylococcus aureus résistant à la mécilline

SAMS : Staphylococcus aureus sensible à la mécilline

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 ( $\geq 2$ ) 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 ( $\text{Kg/m}^2$ )), 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

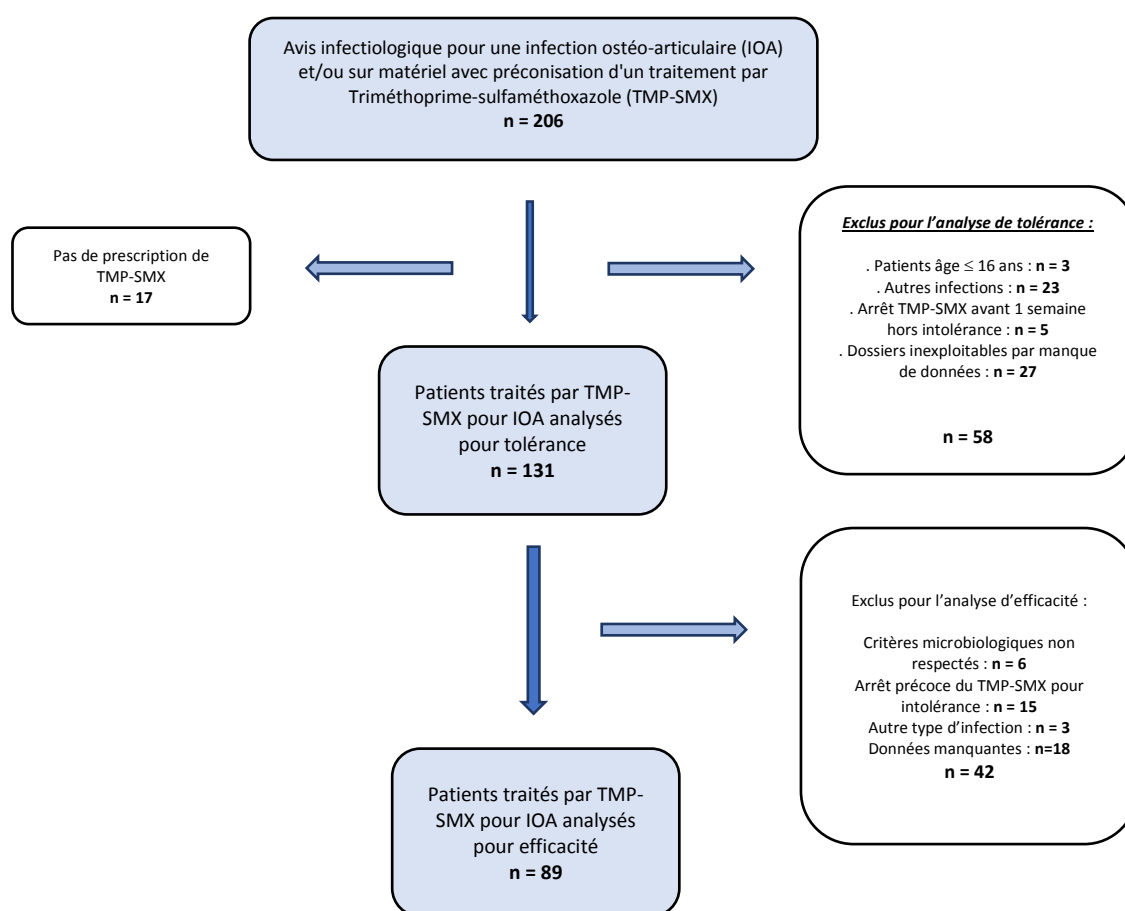
Les variables quantitatives ont été analysées avec moyenne (écart type) et médiane (Quartile à 25-75). Les variables qualitatives ont été exprimées en pourcentages et effectifs.

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 <sup>2</sup> ) (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)

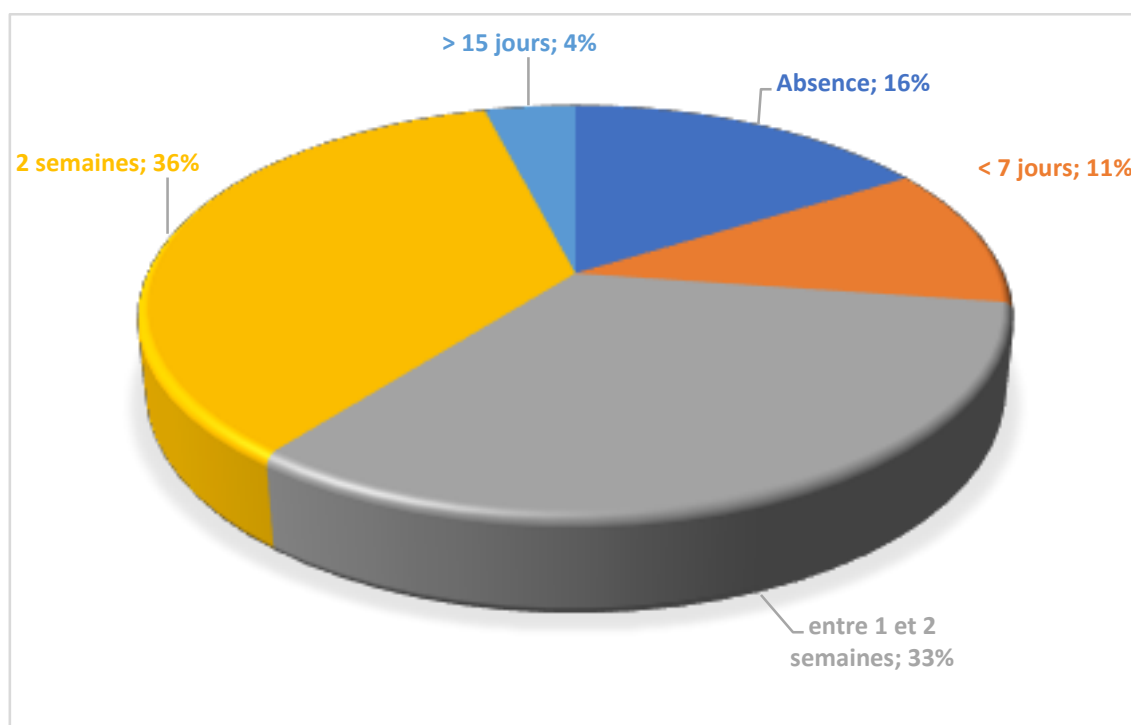
**Tableau 1 : Caractéristiques de la population de l'étude**

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/m<sup>2</sup> dans 51% des cas, 5,6% étaient dénutris (<18kg/m<sup>2</sup>) et 21% des patients étaient obèses (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) (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).



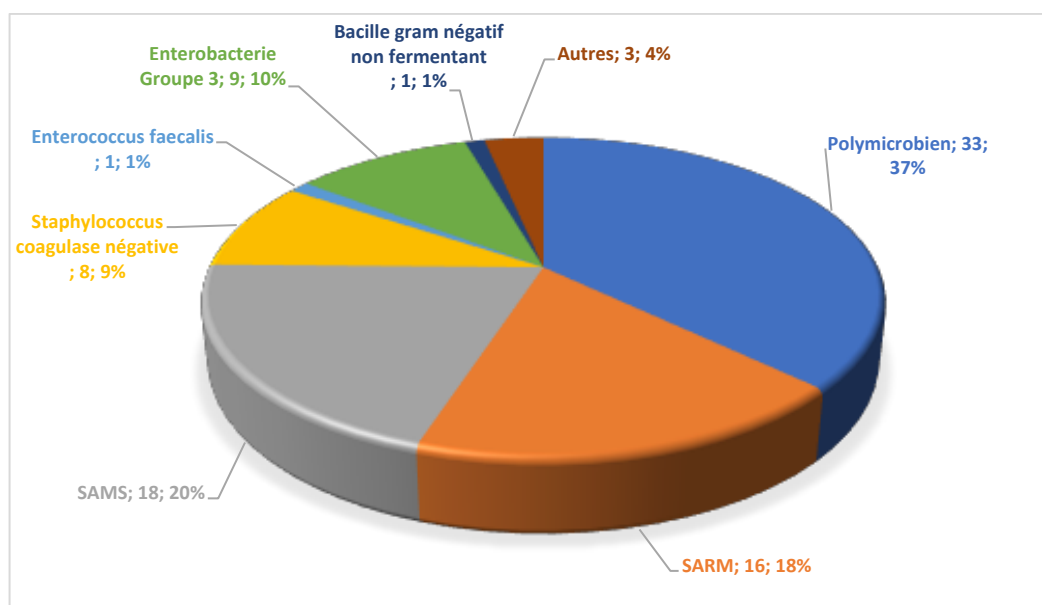
**Figure 2 :** Durée d'antibiothérapie intraveineuse avant relai per os (n=88) (Information manquante pour un patient)

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, %)	<b>17 (42,5)</b>	<b>11/17 (64,7)</b>	<b>17 (30,4)</b>	<b>14/17 (82,3)</b>	<b>4 (23,5)</b>	<b>3/4 (75)</b>	<b>8 (53,3)</b>	<b>5/8 (62,5)</b>	<b>46 (35)</b>	<b>33/46 (71,7)</b>	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)		<b>65/89 (73)</b>	
<b>Type d'infection</b>	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
<b>Association antibiotique</b>	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
<b>Microbiologie</b>	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)
<b>Résistance bactérienne</b>	31	27	4
et interaction médicamenteuse	1	1	0
et allergie	5	4	1
<b>Interaction Médicamenteuse</b>	7	5	2
<b>Allergie</b>	5	4	1
<b>Autres</b>	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 linezolid 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/Surveillances-des-dispositifs-medicaux-implantables/Surveillances-des-protheses-de-hanche/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillances-des-dispositifs-medicaux-implantables/Surveillances-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, Verdager 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

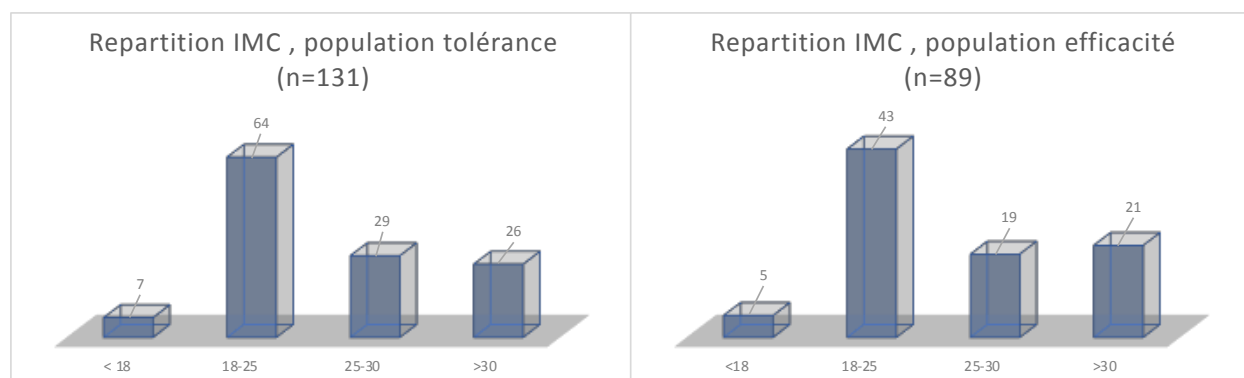
Signature

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

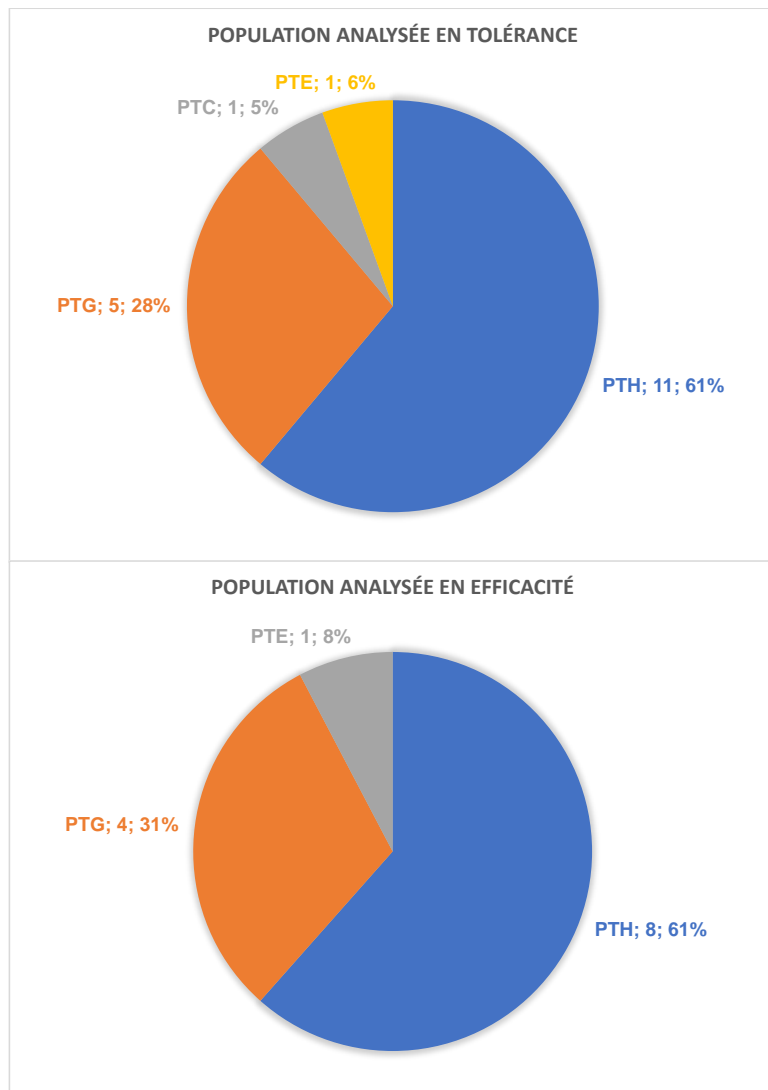


**Répartition IMC dans la population étudiée cohorte tolérance et efficacité : IMC exprimé en Kg/m<sup>2</sup>, effectif par colonne (n)**

TMP/SMX & .	Type d'infection
<b>Efficacité</b>	
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
<b>Tolérance</b>	
C3G, quinolone	Osteite chronique
Teicoplanine	Pied diabétique
Daptomycine	Osteite chronique
Ceftazidime, Quinolone	Osteite chronique

Association antibiotique	Type d'infection
<b>Efficacité</b>	
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
<b>Tolérance</b>	
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**

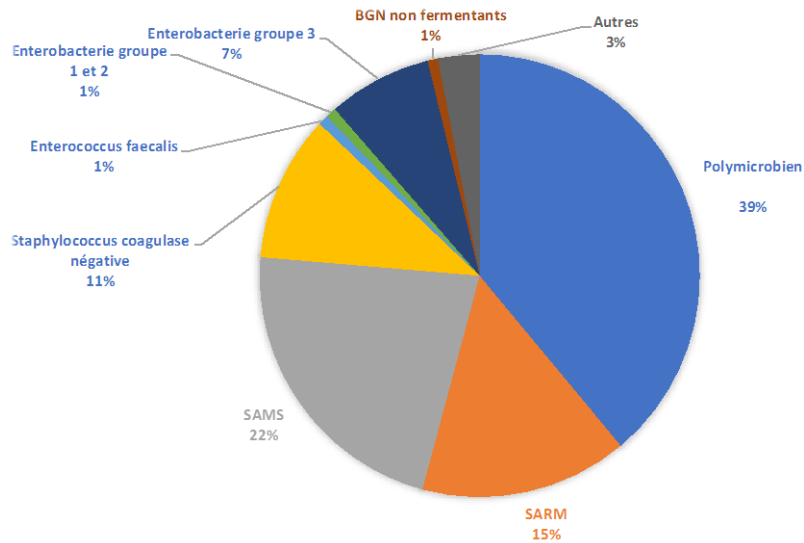


**Répartition du type de matériel pour les infections péri-prothétiques : PTG (prothèse totale de genou) , PTH (prothèse totale de hanche), PTE (prothèse totale d'épaule), PTC (Prothèse totale de coude)**

	Age (an)	Sexe (M/F)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	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)

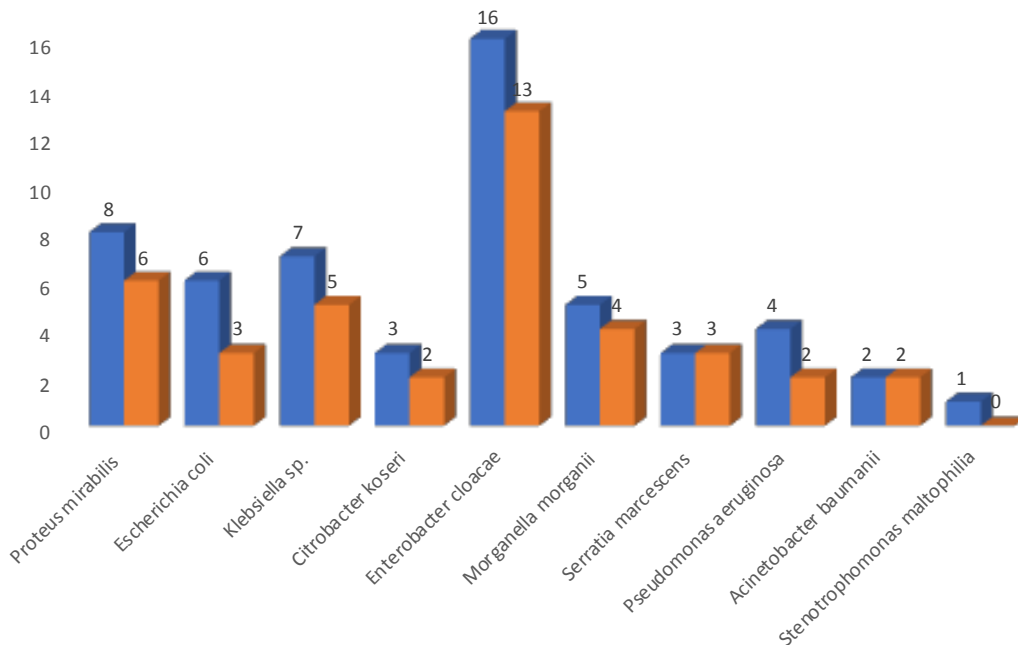


Figure 4 : Répartition des bacilles à gram négatifs dans la cohorte en tolérance (bleu) et efficacité (orange)

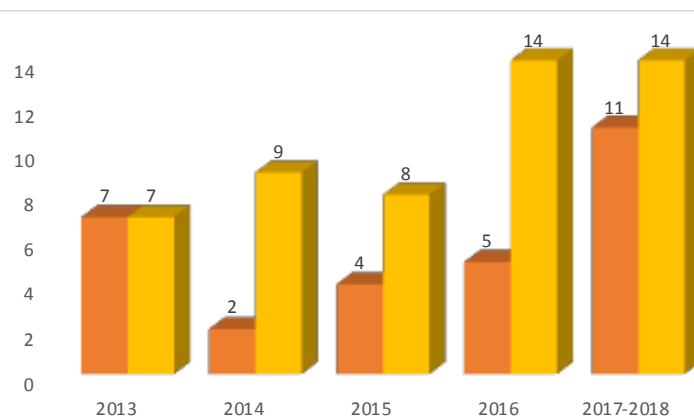
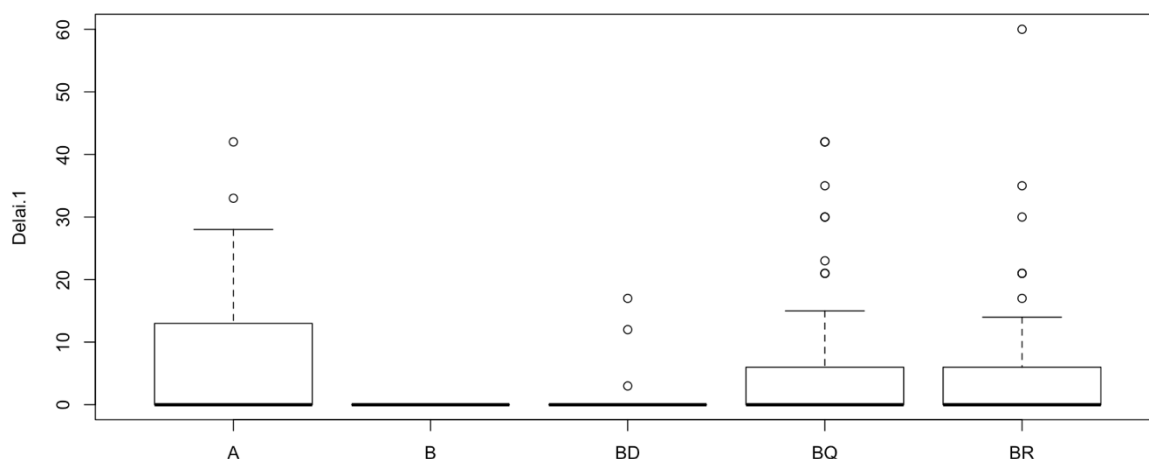
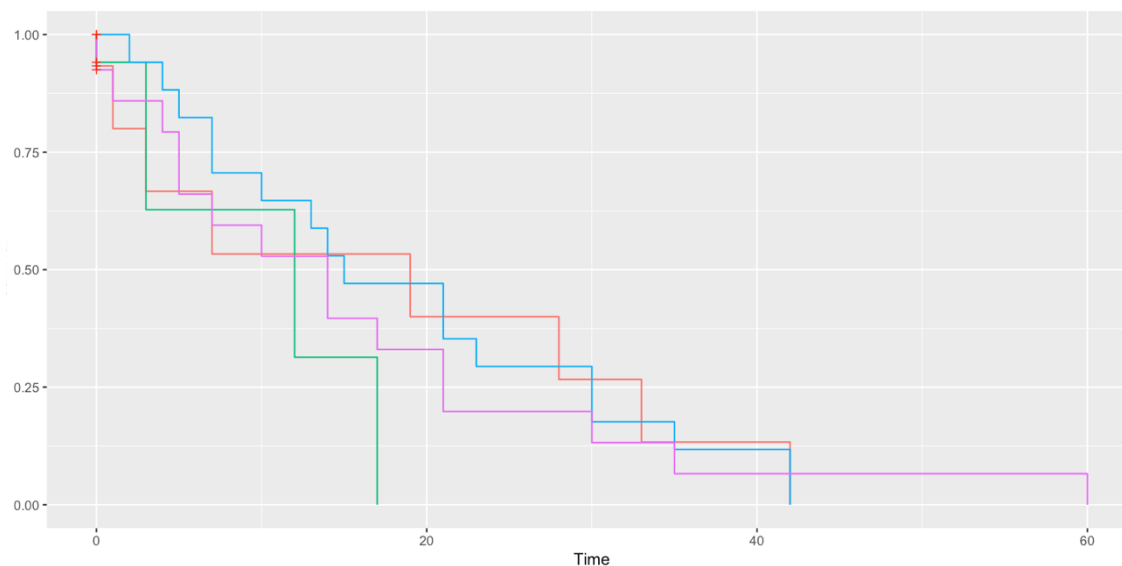


Figure 5 : Proportion d'infection à SARM (orange) et SAMS (jaune) selon les années

### ANNEXE 3



**Délagi 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 materiel 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 materiel 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
<b>&lt; ou = 30 (n=21)</b>	succès	14 (66,7)	7 (58,3)	7 (77,8)
	échec	7 (33,3)	5 (41,7)	2 (22,2)
<b>&gt;30-42 (n=46)</b>	succès	35 (76)	16 (80)	19 (73)
	échec	11 (24)	4 (20)	7 (27)
<b>&gt;42 (n=22)</b>	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		Infection sur PTH		Infection sur PTG		Infection sur PTE
	(n=33)		(n=8)		(n=4)		(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
<b>SCORE TOTAL</b>	<b>0 à 37</b>

**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	efficacité / 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



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

Lucas Perez<sup>1</sup>, David Morquin<sup>1</sup>, Alain Makinson<sup>1</sup>, Maxime Villiet<sup>2</sup>, Jacques Reynes<sup>1</sup>, Vincent Le Moing<sup>1</sup>  
 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 <sup>2</sup> ) (Mean, min-max)	26.28 (10.7-60.9)	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 (11.3)
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 (82.5)	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, bactérienne, 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'effaible (g.1) et 5.3% (g.2)
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 varié

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)	45	
Peri prosthetic joint infection (n=18)	9 (50)	46	
Infections associated with fracture-fixation devices (n=33)	24 (72.7)	58	
Others (n=15)	9 (60)	45	
TMP/SMX alone (n=3)	1 (33.3)	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 II. 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 63.3%. 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.



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, bactérienne, 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'effaible (g.1) et 5.3% (g.2)
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 varié

## 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