

Année 2020/2021

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Simon JAMARD

Né le 07 juillet 1990 à Tours (37)

EFFICACITE DE LA CLINDAMYCINE EN MONOTHERAPIE OU EN ASSOCIATION DANS LES INFECTIONS OSTEOARTICULAIRES : ANALYSE DESCRIPTIVE D'UNE COHORTE MONOCENTRIQUE

Présentée et soutenue publiquement le **28 octobre 2021** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Louis BERNARD, Médecine Interne et Maladies infectieuses, Faculté de Médecine -Tours

Membres du Jury :

Professeur Marie-Frédérique LARTIGUE, Bactériologie-virologie, Faculté de Médecine – Tours

Professeur François MAILLOT, Médecine Interne, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Louis-Romée LE NAIL, chirurgie orthopédique, MCU-PH, Faculté de Médecine - Tours

Directeur de thèse : Docteur Adrien LEMAIGNEN, Maladies infectieuses, MCU-PH, Faculté de Médecine -Tours

Résumé

Introduction : Les infections ostéoarticulaires (IOA) sont des infections polymorphes et difficiles à traiter. Parmi les options thérapeutiques, la clindamycine est recommandée en seconde intention en association, avec un niveau de preuve modéré. Elle est de plus en plus utilisée, parfois en monothérapie. L'objectif de ce travail était d'évaluer le risque d'échec d'un traitement par Clindamycine en monothérapie, versus en association, dans les IOA complexes.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective sur la base de données du CRIOGO de 2014 à 2019. Était inclus tout patient adulte ayant présenté une IOA certaine et documentée, dont la prise en charge avait été validée en réunion pluridisciplinaire et ayant reçu un traitement par Clindamycine, en monothérapie ou en association. Ont été exclues les infections par au moins une souche bactérienne résistante à la Clindamycine. L'échec à un an était défini comme la nécessité de reprise chirurgicale ou de changement d'antibiothérapie, une récurrence au même site, quel que soit le germe, ou la survenue d'un décès toute cause confondue. L'analyse a été réalisée en régression logistique multivariée et complétée par une pondération par l'inverse du score de propension (IPTW) à recevoir le traitement en monothérapie.

Résultat : Sur les 169 patients inclus, 84 (49,7%) ont reçu la clindamycine en monothérapie et 50 échecs (29,59%) ont été observés dont 21 (25%) en monothérapie et 29 (34,12%) en association ($p=0,259$). Il n'y avait pas d'association retrouvée entre monothérapie et échec en multivarié (OR : 1,53; 0,76-3,11, $p=0,235$), ni en analyse pondérée par l'IPTW (OR : 0,86; 0,43-1,73; $p=0,68$). La clindamycine était administrée en monothérapie sur des infections moins sévères, les prothèses de genou représentant 5.3% des infections sur prothèses traitées en monothérapie vs 36.4% en association ($p=0,043$) et la CRP au diagnostic était significativement inférieure (62,4 vs 73,5mg/L; $p=0,033$).

Conclusion : En conclusion, l'administration de clindamycine en monothérapie semble acceptable et n'est pas retrouvée comme facteur de risque d'échec du traitement dans les IOA mais semble prescrite lors d'IOA moins sévères.

Mots clés : *Infection ostéoarticulaire, clindamycine, monothérapie, efficacité, tolérance.*

Abstract

Efficacy of clindamycin monotherapy for bone and joint infections: a monocentric retrospective cohort study

Introduction: Bone and joint infections (BJI) are difficult to treat due to their complexity. Clindamycin, recommended in combination as an alternative for the treatment of those infections, is widely used, even in monotherapy. Our aim was to assess the efficacy and safety of clindamycin monotherapy for BJIs.

Methods: a monocentric retrospective cohort study was performed based on CRIOGO data from 2014 to 2019. All patients with microbiological confirmed BJI receiving clindamycin after multidisciplinary meeting were included, except for those with clindamycin non-susceptible strain. Failure was defined as relapse of the infection, changes of treatment and death, for one year follow-up. Multivariable regression models were used to estimate odds ratios of clindamycin monotherapy and failure, and was completed with a weighted analysis by the inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to receive monotherapy.

Results: 169 patients, of which 84 (49.7%) were treated with monotherapy, were included. 50 (29.59%) failures occurred during the one-year follow-up with 21 (25%) failures in the monotherapy group and 29 (34.12%) in combination group. Clindamycin monotherapy was not significantly associated with failure in multivariable models (OR : 1.53; 0.76-3.11, p=0.235), or weighted model (OR : 0.86; 0.43-1.73; p=0.68). the population receiving monotherapy had milder infections with significantly lower baseline-CRP level (62.4 vs 73.5mg/L; p=0.033) and significantly fewer knee prosthesis (5.3% vs 36.4% of the Prosthesis related infections; p=0.043). No significant association was found between monotherapy and adverse events.

Conclusion: Clindamycin monotherapy appears to be a reliable and safe therapeutic option to treat BJIs.

Key words: Bone and joint infection, clindamycin, monotherapy, efficacy, safety

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Jacques CHANDENIER
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Pascal DUMONT
Pr Dominique GOGA
Pr Gérard LORETTE
Pr Dominique PERROTIN
Pr Roland QUENTIN

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU
– C. BERGER – J.C. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L.
CASTELLANI – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA
LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L.
GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y.
LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C.
MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P.
RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J.
SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUEZ Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine	Médecine intensive – réanimation
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie

MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénérologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénérologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien.....Soins palliatifs
POTIER Alain.....Médecine Générale
ROBERT Jean.....Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra	Médecine interne
BARBIER Louise	Chirurgie digestive
BINET Aurélien	Chirurgie infantile
BISSON Arnaud	Cardiologie (CHRO)
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo	Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DENIS Frédéric	Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HOARAU Cyrille.....	Immunologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien.....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Eric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte.....	Thérapeutique
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLLOU Antonine.....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile.....	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle.....	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric.....	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LE MERREUR Julie.....	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR CNRS 1069
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille.....	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire.....	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....	Orthoptiste
SALAME Najwa.....	Orthoptiste

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

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

Admis 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 et reconnaissant 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 d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Remerciements

A Monsieur le Professeur Louis Bernard, pour me faire l'honneur de présider et de juger cette thèse. Merci pour m'avoir fait découvrir et apprécier cette spécialité qu'est l'infectiologie tout au long de mon externat et mon internat.

A Monsieur le professeur François Maillot, pour me faire l'honneur de juger cette thèse. Merci pour m'avoir initié à la précision clinique et aux richesses de l'anamnèse si propre à la médecine interne.

A Madame le Professeur Marie Frédérique Lartigue et Monsieur le Docteur Louis Romée Le Nail, pour me faire l'honneur de juger cette thèse. Merci d'apporter votre regard et votre expertise à ce travail.

A Monsieur le Docteur Adrien Lemaigen, pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse et de la juger. Merci pour m'avoir fait confiance sur ce travail, ainsi que pour toutes tes explications et ta patience dans tes réponses, notamment sur le sujet des statistiques.

A toutes les équipes médicales et paramédicales des différents services dans lesquels j'ai eu le plaisir de passer au cours de mes études. Merci pour toutes les connaissances que vous avez pu me transmettre et surtout merci pour votre accueil bienveillant.

Au Professeur Tristan Ferry, ainsi qu'à toute l'équipe du service de médecine infectieuse de l'hôpital de la Croix Rousse de Lyon, merci de m'avoir accueilli et d'avoir partagé vos expériences et votre approche de l'infectiologie.

A toute l'équipe du laboratoire « pathogénie des staphylocoques » : au Professeur Frédéric Laurent, ainsi qu'à Allison, Andréa, Céline, Clara, Jason, Jérôme, Ludivine, Mélanie, Marie, Marine, Naïmi ainsi qu'à mes deux collègues de Master Angélique et Déborah. Merci pour tous les échanges et la bonne humeur que vous apportez. Et un merci particulier au Docteur Florent Valour pour m'avoir permis de réaliser mon master 2.

A tous les co-internes Annaelle, Anne-laure, Charlotte, Chemsal, Clara, Germain, François, Olivier, Stéphanie, Tilia, Valentin,... et tous ceux que je ne peux citer car la liste serait trop longue, Merci pour tous les bons moments partagés.

A la team Bourges Charlotte, Clémence, Flavie, Jessica, Jeremy, Jérôme, Marion, Pierre, Quentin et Vincent pour ce premier semestre de folie.

A toute la vieille team ronéo : Béatrice, Benoit le super-cycliste, Nanat' dit la blonde, Pierrot, Romain mon fameux binôme, Sandra la rousse, et Valérian. Et aux encore plus vieux non-médecin qui supportent régulièrement nos discussions incompréhensibles Josselin et Manue, Jacques et Eléonore.

Un merci particulier à Matthieu pour ton soutien depuis ces sessions révisions au tutorat jusqu'au mémoire de spécialité en passant par les 20L d'eau apportés aux ECN.

A Etienne, qui me supporte depuis tant d'années et ce malgré ton exil londonien. Promis je n'ai cité aucun skyblog dans ce travail.

A toute ma belle-famille pour m'avoir accueilli si chaleureusement.

A Anne-Marie et Maryvonne, à Hélène et Giulia et à Gilberte ma grand-mère pour votre soutien pendant toutes ces années. Et surtout à ma mère, merci pour tout l'amour que tu me portes et pour tout ce que tu as fait pour que je sois qui je suis aujourd'hui.

Et enfin à Isaure, ma femme, pour tout ce que tu fais au quotidien, pour m'avoir permis de tenir pendant cette année malgré la distance, pour ces dix années de bonheur. Merci pour tout.

Abréviations

CRIOAc : Centres de Référence des Infections Ostéo-Articulaires complexes

CRIOGO : Centre de Référence en Infections Ostéo-Articulaires complexes du Grand Ouest

CRP : Protéine C réactive

EI : Evènement indésirable

HAS : Haute Autorité de Santé

IOA : Infection ostéo-articulaire

IPTW : *Inverse Probability of Treatment Weighting*

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

SARM : Staphylococcus aureus Résistant à la Méricilline

SCN : Staphylocoques à coagulase négative

SPILF : Société de Pathologies Infectieuse de Langue Française

Table des matières

Résumé.....	1
Abstract.....	2
Remerciements.....	8
Abréviations.....	10
1 Introduction.....	12
1.1 Problématique.....	12
1.2 Objectif.....	13
2 Matériel et méthode.....	14
2.1 Design de l'étude.....	14
2.2 Population d'étude.....	14
2.3 Critère de Jugement principal.....	14
2.4 Critères de jugement secondaire.....	14
2.5 Recueil de données.....	15
2.6 Variables recueillies.....	15
2.7 Méthodes statistiques.....	15
2.7.1 Méthodes d'analyse des résultats :.....	16
2.7.2 Pondération par l'inverse du score de propension (IPTW).....	16
3 Résultats.....	18
3.1 Description de la population.....	19
3.2 Impact de la monothérapie sur l'efficacité.....	21
3.3 Impact sur la tolérance.....	24
3.4 Compliance de la prise en charge aux recommandations.....	25
4 Discussion.....	25
Bibliographie.....	28
Annexes.....	31

1 Introduction

1.1 Problématique

Les infections ostéoarticulaires (IOA) sont des infections polymorphes et complexes affectant 70 patients pour 100 000 habitants par an en France, avec une incidence en augmentation [1–3]. Du fait d'une grande diversité des sites infectés, des délais d'évolution et de la présence ou non de matériel orthopédique, les modalités de traitement de ces infections sont hétérogènes [4]. Malgré une prise en charge médico-chirurgicale longue et coûteuse, les IOA sont associées à un risque d'échec thérapeutique estimé à 20% et à une mortalité de 5% [2]. De plus, elles sont responsables de séquelles impactant la qualité de vie des patients dans 40% des cas. Les IOA constituent ainsi un enjeu majeur de santé publique et ont motivé la création depuis 2008 d'un maillage de 30 centres de référence et correspondants pour la prise en charge des IOA complexes (CRIOAc). Ces centres offrent une expertise sur la prise en charge des IOA qui leur sont adressées à l'occasion de réunions de concertation pluridisciplinaires, et répondent à la nécessité de faciliter la recherche clinique et fondamentale dans ce domaine, afin d'améliorer la qualité de prise en charge des personnes concernées [5].

Le traitement des IOA repose sur une prise en charge médico-chirurgicale, associant un traitement médical par antibiotique, complété dans la majorité des cas par un geste chirurgical. Le choix du traitement antibiotique est dans tous les cas adapté aux résultats des prélèvements microbiologiques, dont les *Staphylococci* sont les principaux représentant (50.6%) [6]. Les molécules recommandées en première intention, selon la bactérie, sont les Bêtalactamines, les Fluoroquinolones et la Rifampicine avec fréquemment une association de 2 molécules. La Clindamycine est quant à elle proposée en seconde ligne ou comme alternative en cas d'allergie, pour les infections à *Staphylococci*, *Streptococci* et anaérobies, quel que soit le type d'IOA [7–9].

La Clindamycine est un antibiotique ancien de la famille des lincosamides, apparentés dans leur mode d'action aux macrolides et possédant une activité sur les bactéries aérobies à Gram positif et anaérobies par une action sur la sous-unité 50s du ribosome [10]. Ses paramètres pharmacocinétiques, avec une biodisponibilité orale de 90%, une très bonne diffusion osseuse [11,12], en font une molécule de choix dans le traitement des IOA [13–15]. De plus, la clindamycine possède une bonne activité intra-cellulaire et est active sur les réservoirs bactériens internalisés

au sein des cellules osseuses et responsable d'échec thérapeutique [16]. Enfin, son métabolisme principalement hépatique permet une simplicité d'utilisation sans adaptation à la fonction rénale. Ces différents avantages font que la clindamycine est de plus en plus utilisée dans le traitement des IOA. Elle est actuellement proposée dans 10.7% des IOA prises en charge en CRIOAc [6], le plus souvent en association.

Cependant, l'utilisation de la clindamycine au sein d'associations d'antibiotiques commence à être remise en question. Des publications récentes ont montré qu'en association avec la Rifampicine, les taux sériques de Clindamycine sont drastiquement réduits du fait de l'induction de son métabolisme hépatique [17]. Malgré ces données, les différentes publications concernant cette association montrent une efficacité thérapeutique conservée [18] et cette dernière reste indiquée dans les recommandations de la société de pathologie infectieuse (SPILF) et de la haute autorité de santé (HAS) [7–9].

Ces remises en question d'association d'antibiotiques s'inscrivent également dans la politique actuelle visant à la réduction de l'utilisation des antibiotiques, que cela soit en termes de durée ou d'associations thérapeutiques, afin de proposer une prise en charge plus ciblée, limiter l'émergence de mutants résistants en diminuant l'impact sur le microbiote et améliorer la tolérance au traitement.

Concernant la clindamycine, il n'existe actuellement pas de données sur son utilisation en monothérapie dans les infections ostéoarticulaires en dehors de quelques données anciennes [19] ou de sous-groupe [13] ne montrant pas de surmortalité, alors que cette pratique est utilisée couramment.

1.2 Objectif

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité de la Clindamycine utilisée en monothérapie versus association dans les IOA.

Les objectifs secondaires étaient de décrire les caractéristiques des patients présentant un échec de traitement, d'évaluer la tolérance aux traitements et la concordance de la prise en charge réalisée par rapport à la proposition définie en RCP.

2 Matériel et méthode

2.1 Design de l'étude

Nous avons conduit une étude observationnelle de cohorte rétrospective et monocentrique au sein du CHRU de Tours.

2.2 Population d'étude

La population étudiée correspondait aux patients adultes ayant présenté une IOA certaine et documentée, dont la prise en charge avait été validée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) du centre de référence en infections ostéoarticulaires complexes du Grand Ouest (CRIOGO) au CHRU de Tours et ayant bénéficié d'un traitement par Clindamycine soit en monothérapie soit en association entre le 28/06/2013 et le 23/12/2019.

Ont été exclus les patients présentant une infection par au moins une souche bactérienne résistante à la Clindamycine, une absence de traitement par Clindamycine administré, une absence de prise en charge et de suivi au CHRU de Tours ou un refus de participation à l'étude.

2.3 Critère de Jugement principal

Le critère de jugement principal était la survenue d'un échec de traitement à 1 an. Il s'agissait d'un critère de jugement composite défini par l'aggravation sous traitement de l'infection, la nécessité de modification de l'antibiothérapie, le décès et la rechute clinique, radiologique et/ou microbiologique de l'IOA.

2.4 Critères de jugement secondaire

Les critères de jugement secondaires étaient :

- La tolérance des traitements : définit par la survenue d'une intolérance digestive (nausées/vomissements, troubles du transit), d'une colite à *Clostridium difficile*, d'une

réaction d'hypersensibilité au traitement, d'une hépatite médicamenteuse ou d'une insuffisance rénale.

- La compliance de la prise en charge aux propositions émises par la RCP CRIOGO.

2.5 Recueil de données

Les patients éligibles ont été détectés à partir de la base de données locale du CRIOGO : ils correspondaient aux patients pour lesquels une prescription de clindamycine a été préconisée par la RCP du CRIOGO. Les données ont été recueillies à partir de la base de données des CRIOACs et les données complémentaires à partir du Dossier Patient Informatisé.

2.6 Variables recueillies

Les variables recueillies correspondaient aux données de réussite ou non au traitement avec un recul de 1 an (échec de traitement, rechute et décès), aux caractéristiques démographiques, aux données de comorbidités, du diagnostic (site infecté, type d'infection, présence de matériel orthopédique, nombre d'articulations atteintes, données clinico-biologiques à la prise en charge), microbiologiques (espèce bactérienne, sensibilité aux macrolides) et de traitement (acte chirurgical, suivi des préconisations de la RCP, lignes d'antibiothérapies antérieures ou ultérieures, modalités de l'antibiothérapie (molécule, voie d'administration, posologie, durée), caractère curatif ou suppressif de l'antibiothérapie).

2.7 Méthodes statistiques

Les analyses ont été conduites sur *Excel 365* et sur le logiciel *R (version 4.0.3)*. Les valeurs manquantes ont été implémentées par imputation multiple par chaîne d'équation (package MICE dans R).

2.7.1 Méthodes d'analyse des résultats :

L'analyse univariée consistait pour les données catégorielles en un test de Chi² ou de Fisher selon les cas. Pour les données continues, les tests utilisés étaient le test de Student ou le test de Mann Whitney selon leur distribution. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative.

Après analyse d'interaction entre les variables, une analyse multivariée a été réalisée par régression logistique à partir des variables présentant un $p < 0,3$ [20] en analyse univariée et multivariée. Le mode d'administration de la clindamycine (monothérapie vs association) a été forcé dans le modèle. Le modèle définitif a été choisi selon le critère d'Akaike [21]. L'analyse de l'association entre la monothérapie et l'échec thérapeutique a été complétée avec une pondération par l'inverse du score de propension décrit ci-après.

2.7.2 Pondération par l'inverse du score de propension (IPTW)

La comparaison de l'effet d'un traitement en monothérapie versus en association a été réalisée en appliquant une pondération par l'inverse du score de propension à recevoir l'un de ces traitements [22]. Le score de propension était défini comme la probabilité qu'un patient reçoive le traitement en monothérapie ou en association en fonction de ses caractéristiques initiales. La sélection de ces caractéristiques initiales a été basée sur une approche non parcimonieuse prenant en compte les facteurs de confusion potentiels ainsi que les variables pouvant être responsable d'un facteur de confusion inconnu ou non mesuré. De plus, la priorité a été donnée aux variables pronostiques permettant une réduction de la variance de l'IPTW, les variables fortement associées au traitement mais peu ou pas aux critères de jugement (variables instrumentales) pouvant induire une pondération instable pour une faible réduction des biais.

Le score de propension a été estimé par régression logistique et les caractéristiques suivantes ont été prises en compte dans le calcul du score de propension :

- Âge (variable continue)
- Sexe (Homme/Femme)
- Infarctus du myocarde (Oui/Non)
- Insuffisance cardiaque (Oui/Non)
- Accident vasculaire cérébral (Oui/Non)

- Démence (Oui/Non)
- Pathologie respiratoire chronique (Oui/Non)
- Pathologie ulcéreuse digestive (Oui/Non)
- Hémiplégie (Oui/Non)
- Diabète (Oui/Non)
- Néoplasie (Oui/Non)
- Hémopathie (Oui/Non)
- SIDA (Oui/Non)
- Insuffisance rénale, clairance <60mL/min (Oui/Non)
- Hépatopathie (Oui/Non)
- Obésité, IMC>30kg/m² (Oui/Non)
- Artériopathie (Oui/Non)
- Tabagisme (Oui/Non)
- Rhumatisme inflammatoire (Oui/Non)
- Premier traitement (Oui/Non)
- Infection sur matériel (Oui/Non)
- Localisation de l'infection
- Infection polybactérienne (Oui/Non)
- *Staphylococcus aureus* (Oui/Non)
- CRP au diagnostic (continue)
- Fièvre au diagnostic (Oui/Non)

Les interactions 2-à-2 entre les variables sélectionnées ont également été analysées pour évaluer les possibilités d'amélioration de la balance entre les caractéristiques initiales. Pour vérifier la capacité de l'IPTW à obtenir des bras équilibrés avec une réduction des facteurs de confusion, la différence standardisée entre les bras avant et après pondération a été calculée. Une différence standardisée inférieure à 10% était considérée comme un équilibrage réussi, et utilisé comme cible pour la construction du score de propension, sans garanti d'atteinte de cet objectif.

3 Résultats

Sur la période de janvier 2014 à décembre 2021, 256 patients ont été inclus (Figure 1). Parmi eux, 87 ont été exclus pour les raisons suivantes : 48 patients présentaient une infection par au moins un germe résistant à la clindamycine, 17 patients présentaient une infection non documentée, 19 erreurs d'extraction (aucun traitement par clindamycine n'était proposé pour la prise en charge), 2 patients ne disposaient d'aucune donnée de suivi, 1 patient a été transféré au Hospices civiles de Lyon pour suite de la prise en charge. Au total, l'analyse a porté sur 169 patients.

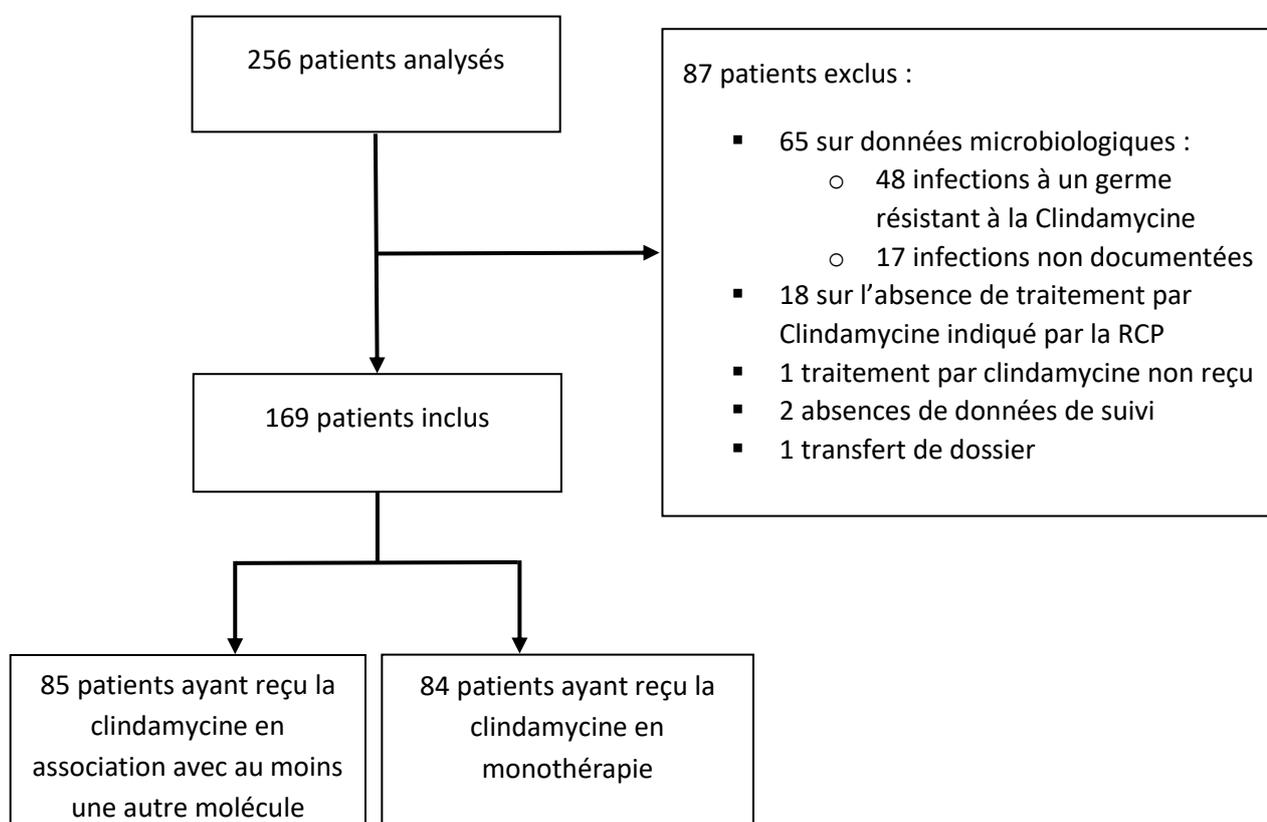


Figure 1 : Diagramme de Flux

3.1 Description de la population

Parmi les 169 patients, 84 ont reçu un traitement par clindamycine en monothérapie (Figure 1). Cette cohorte présentait un âge médian de 66 ans (IQR : 21) et de nombreuses comorbidités avec un score de Charlson ajusté à l'âge médian à 6 (4) (Tableau 1). 57,40% des patients présentaient une obésité ($IMC \geq 30 \text{kg/m}^2$) et 61,54% étaient diabétiques. Les patients ayant reçu le traitement en monothérapie n'étaient pas significativement plus comorbides que ceux traités par une association avec un score de Charlson de respectivement 5 (3,25) et 6 (4) ($p=0,503$). Parmi les différentes comorbidités analysées, seul un antécédent d'infarctus du myocarde était associé significativement à une prescription en monothérapie (21(25%) vs 6(7,06%), $p=0,003$).

La quasi-totalité (98,82%) des infections était des mono-arthrites, principalement chroniques avec 127(75,15%) infections évoluant depuis au moins un mois, et localisées aux membres inférieurs pour 121 (71,60%) des cas. Les patients traités par clindamycine en monothérapie présentaient des infections significativement moins graves et moins complexes avec une CRP au diagnostic à 62,40mg/L (82,72) contre 73,50mg/L (123,2) ($p=0,033$) et moins d'infection sur prothèse de genou (1 (5,26%) vs 8 (36,36%), $p= 0,043$). Il n'y avait pas de différences sur les données microbiologique avec 39 infections polybactériennes dans chaque groupe. *Staphylococcus aureus* était présent dans plus de la moitié des infections (56,80%) dont 21 (21,87%) étaient résistant à la pénicilline, suivi par les staphylocoques à coagulase négative (36,46%) et *Cutibacterium sp* (17,16%) (Figure 2.A).

La médiane de durée de traitements pour les deux groupes était de 42 jours et environs deux tiers des patients de chaque groupe ont bénéficié d'une prise en charge chirurgicale associée à l'antibiothérapie. Parmi les thérapeutiques utilisées en association avec la clindamycine, on retrouvait en première intention les fluoroquinolones (32) puis la rifampicine (18) (Figure 2.B). Il n'y avait pas de différence significative en termes d'échec de traitement, ni en termes de survenue d'événement indésirable.

	En association (n=85)	Monothérapie (n=84)	Total (n=169)	p-value
Données démographiques				
Sexe (Homme)	54 (63,53%)	64 (76,19%)	118 (69,82%)	0,104
Age (années) Médiane (IQR)	66,00 (25,00)	67,50 (19,25)	66,00 (21,00)	0,733
Comorbidités				
Score de Charlson Médiane (IQR)	6,00 (4,00)	5,00 (3,25)	6,00 (4,00)	0,503
Insuffisance rénale, DFG<60mL/min	27 (31,76%)	18 (21,43%)	45 (26,63%)	0,178
Insuffisance cardiaque	26 (30,59%)	35 (41,67%)	61 (36,09%)	0,181
Infarctus du myocarde	6 (7,06%)	21 (25,00%)	27 (15,98%)	0,003*
Artériopathie	9 (10,59%)	14 (16,67%)	23 (13,61%)	0,353
Accident Vasculaire Cérébral	7 (8,24%)	10 (11,90%)	17 (10,06%)	0,591
Hémiplégie	2 (2,35%)	2 (2,38%)	4 (2,37%)	>0,999
Démence	8 (9,41%)	8 (9,52%)	16 (9,47%)	>0,999
Obésité	49 (57,65%)	48 (57,14%)	97 (57,40%)	>0,999
Dénutrition	3 (3,53%)	4 (4,76%)	7 (4,14%)	0,987
Pathologie pulmonaire chronique	18 (21,18%)	11 (13,10%)	29 (17,16%)	0,234
Hépatopathie chronique	10 (11,76%)	9 (10,71%)	19 (11,24%)	>0,999
Diabète	53 (62,35%)	51 (60,71%)	104 (61,54%)	0,952
Néoplasie	25 (29,41%)	24 (28,57%)	49 (28,99%)	>0,999
Hémopathie	3 (3,53%)	6 (7,14%)	9 (5,33%)	0,482
Immunodépression	26 (30,59%)	20 (23,81%)	46 (27,22%)	0,414
VIH Stade SIDA	2 (2,35%)	0 (0,00%)	2 (1,18%)	0,482
Rhumatisme inflammatoire	20 (23,53%)	17 (20,24%)	37 (21,89%)	0,740
Tabagisme	32 (37,65%)	32 (38,10%)	64 (37,87%)	>0,999
Ethylisme chronique	25 (29,41%)	27 (32,14%)	52 (30,77%)	0,827
Antécédent de colite a Clostridium	0 (0,00%)	1 (1,19%)	1 (0,59%)	0,995
Type d'infection				
Nombre de site infecté				0,368
Mono-arthrite (1)	84 (98,82%)	83 (98,81%)	167 (98,82%)	
Oligo-arthrite (2-3)	0 (0,00%)	1 (1,19%)	1 (0,59%)	
Polyarthrite (>3)	1 (1,18%)	0 (0,00%)	1 (0,59%)	
Localisation de l'infection				0,125
Axial	4 (4,71%)	3 (3,57%)	7 (4,14%)	
Membres inférieurs	66 (77,65%)	55 (65,48%)	121 (71,60%)	
Membres supérieurs	14 (16,47%)	26 (30,95%)	40 (23,67%)	
Multiples	1 (1,18%)	0 (0,00%)	1 (0,59%)	
Arthrite	21 (24,71%)	11 (13,10%)	32 (18,93%)	0,084
Ostéite	19 (22,35%)	18 (21,43%)	37 (21,89%)	>0,999

	En association (n=85)	Monothérapie (n=84)	Total	p-value
Type d'infection (suite)				
Infections sur matériel	43 (50,59%)	50 (59,52%)	93 (55,03%)	0,311
Dont prothèse articulaire	28 (32,94%)	29 (34,52%)	57 (33,73%)	0,956
Type de prothèse				0,043*
Genou	8 (36,36%)	1 (5,26%)	9 (21,95%)	
Hanche	14 (63,64%)	18 (94,74%)	32 (78,05%)	
Infections chroniques	66 (77,65%)	61 (72,62%)	127 (75,15%)	0,563
Episode inaugural	47 (55,29%)	51 (60,71%)	98 (57,99%)	0,577
CRP au diagnostic (mg/L) Médiane (IQR)	73,50 (123,20)	62,40 (82,78)	66,40 (110,00)	0,033*
Fièvre au diagnostic	35 (41,18%)	27 (32,14%)	62 (36,69%)	0,290
Microbiologie				
Infection Polybactérienne	39 (45,88%)	39 (46,43%)	78 (46,15%)	>0,999
<i>Staphylococcus aureus</i>	54 (63,53%)	42 (50,00%)	96 (56,80%)	0,105
Staphylocoques à coagulase négative	27 (31,76%)	38 (45,24%)	65 (38,46%)	0,101
Streptocoques du groupe A	4 (4,71%)	0 (0,00%)	4 (2,37%)	0,132
Streptocoques du groupe B	2 (2,35%)	2 (2,38%)	4 (2,37%)	>0,999
Autres Streptocoques	5 (5,88%)	9 (10,71%)	14 (8,28%)	0,390
Entérocoques	3 (3,53%)	2 (2,38%)	5 (2,96%)	>0,999
<i>Cutibacterium sp</i>	10 (11,76%)	19 (22,62%)	29 (17,16%)	0,095
Autres germe anaérobies	11 (12,94%)	8 (9,52%)	19 (11,24%)	0,646
Autres germes	9 (10,59%)	8 (9,52%)	17 (10,06%)	>0,999
Prise en charge et outcomes				
Réalisation d'un geste chirurgical	59 (69,41%)	54 (64,29%)	113 (66,86%)	0,586
Durée de traitement (jours) Médiane (IQR)	42,00 (3,00)	42,00 (14,25)	42,00 (3,00)	0,857
Echecs de traitement	29 (34,12%)	21 (25,00%)	50 (29,59%)	0,259
Echecs cliniques	23 (27,06%)	16 (19,05%)	39 (23,08%)	0,292
Echecs microbiologiques	11 (12,94%)	8 (9,52%)	19 (11,24%)	0,646
Echecs radiologiques	5 (5,88%)	4 (4,76%)	9 (5,33%)	>0,999
Evènements indésirables sous traitement	8 (9,41%)	5 (5,95%)	13 (7,69%)	0,579
Complications digestives	3 (3,53%)	1 (1,19%)	4 (2,37%)	0,621
Dont Colite a <i>Clostridium</i>	1 (1,18%)	1 (1,19%)	2 (1,18%)	>0,999
Réaction d'hypersensibilité	3 (3,53%)	3 (3,57%)	6 (3,55%)	>0,999
Insuffisance rénale	3 (3,53%)	1 (1,19%)	4 (2,37%)	0,621

Tableau 1 : Caractéristiques de la population

* : $p < 0.05$

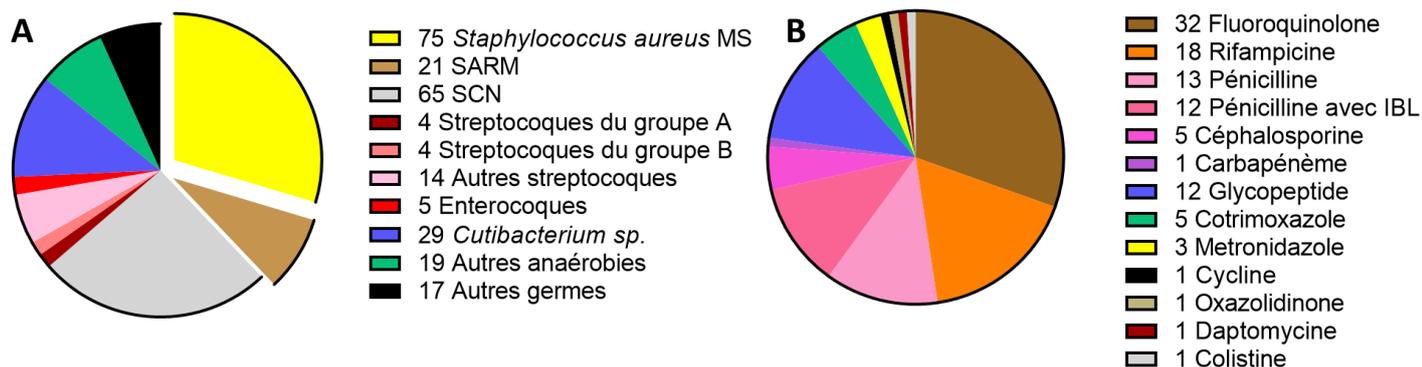


Figure 2 : Répartition des microorganismes retrouvés (A) et des thérapeutiques utilisées en association à la clindamycine (B)

(A) MS : Sensible à la méticilline, SARM : *S. aureus* Résistant à la méticilline, SCN : Staphylocoque à coagulase négative.

(B) IBL : Inhibiteur de bêta-lactamase

3.2 Impact de la monothérapie sur l'efficacité

Au total, 50 (29.59%) échecs thérapeutiques à un an sont survenus. On retrouvait parmi ces échecs (parfois de causes multiples) : 39 échecs cliniques, 19 échecs microbiologiques et 9 échecs radiologiques. Les patients ayant présenté un échec thérapeutique étaient significativement plus comorbides avec un score de Charlson à 7,00 (5,00) contre 5,00 (4,00) ($p=0,007$) (Tableau 2). La dénutrition ressortait également associée à la survenue d'un échec thérapeutique avec 5 patients (10%) contre 2 (1,68%) ($p=0,04$). Les autres facteurs de risque d'échecs ne ressortaient pas significativement. L'administration du traitement par clindamycine en monothérapie n'était également pas associée significativement à la survenue d'un échec thérapeutique.

Afin d'évaluer l'association entre la monothérapie et la survenue d'un échec thérapeutique à un an, une première analyse univariée a été réalisée ne retrouvant pas d'association entre ces deux facteurs OR : 0,64 (0,33-1,25; $p=0,196$) (Tableau 4). Parmi les facteurs analysés, seuls la dénutrition OR : 6,50 (1,35-46,54; $p=0,029$) et un antécédant de rhumatisme inflammatoire OR : 2,20 (1,02-4,69; $p=0,042$) étaient significativement associés à la survenue d'un échec thérapeutique. A noter, l'association d'un traitement par rifampicine à la clindamycine n'était pas associée à un échec thérapeutique avec 5 échecs (10%) contre 13 (10,9%), OR : 0,91 (0,28-2,56; $p=0,859$) (données non montrées).

	Echec (n=50)	Réussite (n=119)	Total (n=169)	p-value
Données démographiques				
Sexe (Homme)	37 (74,00%)	81 (68,07%)	118 (69,82%)	0,560
Age Médiane (IQR)	69,00 (22,00)	65,00 (21,00)	66,00 (21,00)	0,203
Comorbidités				
Score de Charlson Médiane (IQR)	7,00 (5,50)	5,00 (4,00)	6,00 (4,00)	0,007*
Insuffisance rénale, DFG<60mL/min	18 (36,00%)	27 (22,69%)	45 (26,63%)	0,110
Insuffisance cardiaque	21 (42,00%)	40 (33,61%)	61 (36,09%)	0,389
Infarctus du myocarde	9 (18,00%)	18 (15,13%)	27 (15,98%)	0,814
Artériopathie	10 (20,00%)	13 (10,92%)	23 (13,61%)	0,185
Accident Vasculaire Cérébral	4 (8,00%)	13 (10,92%)	17 (10,06%)	0,767
Hémiplégie	0 (0,00%)	4 (3,36%)	4 (2,37%)	0,449
Démence	4 (8,00%)	12 (10,08%)	16 (9,47%)	0,893
Obésité	34 (68,00%)	63 (52,94%)	97 (57,40%)	0,102
Dénutrition	5 (10,00%)	2 (1,68%)	7 (4,14%)	0,040*
Pathologie pulmonaire chronique	12 (24,00%)	17 (14,29%)	29 (17,16%)	0,192
Hépatopathie chronique	8 (16,00%)	11 (9,24%)	19 (11,24%)	0,316
Diabète	31 (62,00%)	73 (61,34%)	104 (61,54%)	>0,999
Néoplasie	17 (34,00%)	32 (26,89%)	49 (28,99%)	0,457
Hémopathie	2 (4,00%)	7 (5,88%)	9 (5,33%)	0,903
Immunodépression	14 (28,00%)	32 (26,89%)	46 (27,22%)	>0,999
VIH Stade SIDA	2 (4,00%)	0 (0,00%)	2 (1,18%)	0,157
Rhumatisme inflammatoire	16 (32,00%)	21 (17,65%)	37 (21,89%)	0,063
Tabagisme	22 (44,00%)	42 (35,29%)	64 (37,87%)	0,373
Ethylisme chronique	19 (38,00%)	33 (27,73%)	52 (30,77%)	0,255
Antécédent de colite a Clostridium	1 (2,00%)	0 (0,00%)	1 (0,59%)	0,654

Type d'infection				
Nombre de site infecté				0,090
Mono-arthrite (1)	48 (96,00%)	119 (100,00%)	167 (98,82%)	
Oligo-arthrite (2-3)	1 (2,00%)	0 (0,00%)	1 (0,59%)	
Polyarthrite (>3)	1 (2,00%)	0 (0,00%)	1 (0,59%)	
Localisation de l'infection				0,340
Axial	1 (2,00%)	6 (5,04%)	7 (4,14%)	
Membres inférieurs	35 (70,00%)	86 (72,27%)	121 (71,60%)	
Membres supérieurs	13 (26,00%)	27 (22,69%)	40 (23,67%)	
Multiples	1 (2,00%)	0 (0,00%)	1 (0,59%)	

	Echec (n=50)	Réussite (n=119)	Total (n=169)	p-value
Type d'infection (suite)				
Arthrite	6 (12,00%)	26 (21,85%)	32 (18,93%)	0,202
Ostéite	11 (22,00%)	26 (21,85%)	37 (21,89%)	>0,999
Infections sur matériel	28 (56,00%)	65 (54,62%)	93 (55,03%)	>0,999
Dont prothèse articulaire	15 (30,00%)	42 (35,29%)	57 (33,73%)	0,627
Type de prothèse				0,076
Genou	5 (45,45%)	4 (13,33%)	9 (21,95%)	
Hanche	6 (54,55%)	26 (86,67%)	32 (78,05%)	
Infections chroniques	39 (78,00%)	88 (73,95%)	127 (75,15%)	0,718
Episode inaugural	25 (50,00%)	73 (61,34%)	98 (57,99%)	0,233
CRP au diagnostic Médiane (IQR)	71,75 (121,25)	66,00 (89,50)	66,40 (110,00)	0,085
Fièvre au diagnostic	23 (46,00%)	39 (32,77%)	62 (36,69%)	0,146
Microbiologie				
Infection Polybactérienne	22 (44,00%)	56 (47,06%)	78 (46,15%)	0,845
<i>Staphylococcus aureus</i>	29 (58,00%)	67 (56,30%)	96 (56,80%)	0,975
Staphylocoques à coagulase négative	21 (42,00%)	44 (36,97%)	65 (38,46%)	0,660
Streptocoques du groupe A	2 (4,00%)	2 (1,68%)	4 (2,37%)	0,726
Streptocoques du groupe B	1 (2,00%)	3 (2,52%)	4 (2,37%)	>0,999
Autres Streptocoques	3 (6,00%)	11 (9,24%)	14 (8,28%)	0,695
Entérocoques	0 (0,00%)	5 (4,20%)	5 (2,96%)	0,330
<i>Cutibacterium sp</i>	8 (16,00%)	21 (17,65%)	29 (17,16%)	0,972
Autres germe anaérobies	6 (12,00%)	13 (10,92%)	19 (11,24%)	>0,999
Autres germes	4 (8,00%)	13 (10,92%)	17 (10,06%)	0,767
Prise en charge				
Réalisation d'un geste chirurgical	34 (68,00%)	79 (66,39%)	113 (66,86%)	0,981
Durée de traitement (jours) Médiane (IQR)	42,00 (3,00)	42,00 (3,00)	42,00 (3,00)	0,227
Monothérapie	21 (42,00%)	63 (52,94%)	84 (49,70%)	0,259

Tableau 3 : Répartition des caractéristiques de la population et des infections selon la survenue d'un échec thérapeutique.

* : $p < 0.05$

	Echec (n=50)	Réussite (n=119)	OR (univarié)	OR (ajustés - modèle complet)	OR (ajustés - modèle final)
Age Moyenne (SD)	65,3 (16,9)	61,9 (17,0)	1,01 (0,99-1,03; p=0,235)	1,01 (0,99-1,03; p=0,512)	1,01 (0,99-1,03; p=0,335)
Insuffisance rénale, DFG<60mL/min	18 (36,0)	27 (22,7)	1,92 (0,93-3,93; p=0,076)	2,16 (0,90-5,23; p=0,085)	-
Artériopathie	10 (20,0)	13 (10,9)	2,04 (0,81-5,01; p=0,121)	1,19 (0,40-3,43; p=0,751)	1,72 (0,65-4,47; p=0,266)
Obésité	34 (68,0)	63 (52,9)	1,89 (0,95-3,86; p=0,073)	2,14 (0,98-4,85; p=0,061)	1,86 (0,92-3,87; p=0,091)
Dénutrition	5 (10,0)	2 (1,7)	6,50 (1,35-46,54; p=0,029)*	7,80 (1,29-65,18; p=0,033)*	-
Pathologie pulmonaire chronique	12 (24,0)	17 (14,3)	1,89 (0,81-4,32; p=0,130)	2,01 (0,74-5,37; p=0,163)	-
Hépatopathie chronique	8 (16,0)	11 (9,2)	1,87 (0,68-4,95; p=0,210)	1,37 (0,42-4,24; p=0,588)	-
Tabagisme	22 (44,0)	42 (35,3)	1,44 (0,73-2,82; p=0,288)	1,24 (0,57-2,67; p=0,590)	-
Ethylisme chronique	19 (38,0)	33 (27,7)	1,60 (0,79-3,20; p=0,189)	1,56 (0,68-3,57; p=0,292)	-
Rhumatisme inflammatoire	16 (32,0)	21 (17,6)	2,20 (1,02-4,69; p=0,042)*	2,27 (0,89-5,77; p=0,082)	-
Arthrite	6 (12,0)	26 (21,8)	0,49 (0,17-1,20; p=0,142)	0,52 (0,16-1,46; p=0,238)	-
CRP au diagnostic (mg/L) Moyenne (SD)	109,9 (101,1)	85,8 (103,9)	1,00 (1,00-1,01; p=0,176)	1,00 (1,00-1,00; p=0,864)	1,00 (1,00-1,00; p=0,671)
Episode inaugural	25 (50,0)	73 (61,3)	0,63 (0,32-1,23; p=0,174)	0,53 (0,24-1,15; p=0,111)	0,64 (0,32-1,27; p=0,201)
Fièvre au diagnostic	23 (46,0)	39 (32,8)	1,75 (0,89-3,44; p=0,105)	1,95 (0,81-4,71; p=0,134)	1,46 (0,67-3,17; p=0,342)
Monothérapie	21 (42,0)	63 (52,9)	0,64 (0,33-1,25; p=0,196)	0,71 (0,33-1,51; p=0,369)	0,65 (0,32-1,31; p=0,235)

Tableau 4 : Estimation de l'association de la monothérapie et des caractéristiques de la population avec la survenue d'Échec thérapeutique.

Résultats exprimés en Odds Ratio avec indice de confiance 95% en univarié, en multivarié « ajustés - modèle complet » et en multivarié avec ajustement du modèle selon le critère d'Akaike (« ajustés - modèle final »).

* : $p < 0.05$

L'analyse multivariée par régression logistique ne retrouvait pas d'association entre la monothérapie et la survenue d'un échec thérapeutique ORa : 0,65 (0,32-1,31; p=0,235). L'analyse a été complétée par un second modèle (Annexe 1) ainsi qu'une analyse multivariée du modèle complet (Tableau 4), ne retrouvant également pas d'association entre ces deux facteurs avec respectivement ORa : 0,63 (0,30-1,30; p=0,213) et OR : 0,71 (0,33-1,51; p=0,369).

Enfin, une pondération par l'inverse du score de propension à recevoir la clindamycine a été réalisée permettant une homogénéisation des deux groupes (Annexe 2). Il n'y avait pas non plus d'association significative entre la Clindamycine en monothérapie et la survenue d'un échec thérapeutique avec ce modèle, OR : 0,86 (0,43-1,73; p=0,680).

	Absence d'EI (n=156)	EI (n=13)	OR (univarié)	OR (ajustés - modèle complet)	OR (ajustés - modèle final)
Age Moyenne (SD)	62,1 (16,7)	73,2 (17,9)	1,05 (1,01-1,10; p=0,026)*	1,03 (0,98-1,08; p=0,246)	-
Insuffisance rénale, DFG<60mL/min	39 (25,0)	6 (46,2)	2,57 (0,79-8,20; p=0,107)	2,13 (0,54-8,14; p=0,268)	2,46 (0,69-8,56; p=0,155)
Tabagisme	57 (36,5)	7 (53,8)	2,03 (0,64-6,58; p=0,224)	2,03 (0,54-7,87; p=0,289)	-
Immunodépression	45 (28,8)	1 (7,7)	0,21 (0,01-1,09; p=0,134)	0,19 (0,01-1,18; p=0,138)	0,22 (0,01-1,24; p=0,156)
Ostéite	36 (23,1)	1 (7,7)	0,28 (0,01-1,48; p=0,226)	0,57 (0,03-5,24; p=0,648)	-
Infection à streptocoque du groupe A	3 (1,9)	1 (7,7)	4,25 (0,20-36,23; p=0,225)	1,45 (0,05-23,33; p=0,802)	-
CRP au diagnostic (mg/L) Moyenne (SD)	88,6 (101,8)	145,0 (112,1)	1,00 (1,00-1,01; p=0,076)	1,00 (1,00-1,01; p=0,580)	1,00 (1,00-1,01; p=0,168)
Fièvre au diagnostic	55 (35,3)	7 (53,8)	2,14 (0,68-6,96; p=0,190)	1,94 (0,50-7,73; p=0,335)	-
Monothérapie	79 (50,6)	5 (38,5)	0,61 (0,18-1,91; p=0,403)	0,60 (0,15-2,29; p=0,462)	0,68 (0,18-2,39; p=0,547)

Tableau 5 : Estimation de l'association de la monothérapie et des caractéristiques de la population avec la survenue d'événement indésirable.

Résultats exprimés en Odds Ratio avec indice de confiance 95% en univarié, en multivarié « ajustés - modèle complet ») et en multivarié avec ajustement du modèle selon le critère d'Akaike (« ajustés - modèle final »).

EI : Effet indésirable ; * : $p < 0.05$

3.3 Impact sur la tolérance

Au total, 13 patients (7,69%) ont présenté au moins un événement indésirable imputé au traitement : 6 réactions d'hypersensibilité, 4 complications digestives dont 2 colites à *Clostridium difficile*, 4 insuffisances rénales. Cinq de ces événements indésirables sont survenus sous monothérapie.

L'instauration d'un traitement par clindamycine en monothérapie n'était pas significativement associée à une meilleure tolérance du traitement en univarié ainsi qu'en multivarié, avec respectivement : OR : 0,61 (0,18-1,91; p=0,403) et ORa : 0,68 (0,18-2,39; p=0,547) (Tableau 5). Parmi les différentes variables testées, seul l'âge était associé à la survenue d'effet indésirable en analyse univariée OR : 1,05 (1,01-1,10; p=0,026) .

3.4 Compliance de la prise en charge aux recommandations

Parmi les 170 patients pour lesquels la clindamycine avait été proposée en RCP CRIOGO, la compliance de la prise en charge était de 98,8%. La prise en charge différait de la recommandation pour uniquement 2 dossiers. Un premier n'avait finalement pas reçu d'antibiothérapie par clindamycine, et par conséquent a été exclu de cette cohorte. Le second, différait sur la durée de traitement, le patient ayant bénéficié d'un traitement par clindamycine associé à une bêtalactamine sur une durée de 7 jours pour une recommandation à 21 jours, sans rechute après un an de suivi.

4 Discussion

La clindamycine est un antibiotique couramment utilisé pour la prise en charge des infections ostéoarticulaires. Notre étude est l'une des rares à analyser son efficacité en monothérapie dans les IOA. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative d'efficacité entre son utilisation en monothérapie ou en association avec d'autres molécules antibiotiques.

Ces données sont concordantes avec les données de la littérature retrouvant une certaine sécurité de l'utilisation de la clindamycine en monothérapie. Pontifex *et al.* [19] sur une étude de 12 cas d'infections ostéoarticulaires traitées par clindamycine en monothérapie retrouvait une guérison complète pour 5 cas, 5 autres cas étaient considérés améliorés et 2 cas étaient en échec thérapeutique, malgré des posologies inférieures aux posologies usuelles de nos jours (150mg par 6 h contre 600mg par 8h de nos jours). Ces résultats avaient par la suite été confirmés *in vitro* sur modèle d'ostéite à *Staphylococcus aureus* chez le lapin [23] avec 84% des infections stérilisées. Plus récemment, dans une étude évaluant l'efficacité et la sûreté de la clindamycine sur une cohorte de 133 patients avec une infection ostéoarticulaire, Courjon *et al.* [13] retrouvait 21 patients traités en monothérapie dont 15 (4%) réussites et 6 (9%) échecs sans différence significative sur la survenue d'échec thérapeutique ($p=0,105$). Compte tenu de ces données et des résultats de notre étude, l'utilisation de la clindamycine en monothérapie semble être une option thérapeutique efficace dans le traitement des IOA.

L'instauration de ce traitement semble toutefois être réservée à une sous-population spécifique au sein des IOA. En effet, comparativement aux données épidémiologiques de ces infections au sein des CRIOAc publié en 2021 [6], la population ayant bénéficiée d'un traitement par clindamycine de notre étude semble plus comorbide que la population générale du CRIOAc. En effet, on retrouvait 61,54% de patients diabétiques vs 20,1%, 57,4% de patients obèses vs 23,7% et approximativement le double de patients tabagiques, immunodéprimés, insuffisants cardiaques, insuffisants rénaux et avec un rhumatisme inflammatoire. Ces différences peuvent s'expliquer par le type d'infections présenté par cette population. Par exemple, la clindamycine est un antibiotique largement utilisé et recommandé dans la prise en charge des ostéites secondaires aux ulcérations des pieds diabétiques [24] compte tenu de la couverture des cocci à gram positif et des germes anaérobies. De plus, comparé à d'autres molécules au spectre similaire comme le linézolide, la clindamycine a l'avantage au sein d'une population comorbide et souvent polymédiquée, d'avoir moins d'interactions médicamenteuses et d'effets indésirables, et d'être facilement utilisable en cas d'insuffisance rénale.

Au sein de cette population, la sur-représentation de certaines comorbidités décrites comme des facteurs de risques d'échec de la prise en charge des infections ostéoarticulaires comme l'âge, le diabète ou l'artériopathie [1], peut expliquer pourquoi ces derniers ne sont pas mis en évidence dans cette étude. Par ailleurs, en analyse univariée comme dans le modèle multivarié complet, on retrouvait la dénutrition, la présence d'un rhumatisme inflammatoire et l'obésité comme facteurs associés au risque d'échec du traitement. De même concernant la tolérance au traitement, l'obésité est décrite comme un facteur associé à la survenue d'événement indésirable au traitement [25] et n'est pas retrouvée dans notre étude. On retrouve toutefois l'âge, comme facteur associé en univarié comme décrit dans l'étude de Valour *et al.* . Enfin, on retrouvait moitié moins d'événement indésirable dans notre étude (7,69%) que dans la littérature [25–27] pouvant laisser supposer une meilleure tolérance de la clindamycine.

La première limite de cette étude pouvant être responsable d'une surmortalité est la durée de traitement des patients. En effet, 132 patients (78,1%) ont bénéficié d'un traitement par antibiotique pour une durée de 45 jours ou moins, parmi lesquels 72 (54,54%) présentaient une infection sur matériel. L'étude DATIPO [28] publiée pendant notre étude et évaluant l'efficacité d'une antibiothérapie de 6 semaines vs 12 semaines sur les infections sur matériel, retrouve une surrisque d'échec dans le groupe traité 6 semaines (18,1% vs 9,4%, différence de risque : 8,7%;

IC95 : 1,8-15,6). Compte tenu de ces données et de celles de notre étude, il pourrait être intéressant d'évaluer l'efficacité de la clindamycine en monothérapie sur une durée de traitement plus prolongée en cas d'infection sur matériel, en particulier en cas de lavage simple sans changement de matériel.

La définition du critère de jugement principal peut également être une seconde limite de notre étude. En effet, nous avons choisi de définir l'échec au traitement comme survenant à 1 an de suivi compte tenu des dates d'inclusion jusque fin 2019. Il est classiquement admis dans les études que la survenue d'échecs thérapeutiques pour les infections ostéoarticulaires s'évalue sur un délai de 2 ans [29] et notamment en cas d'infection sur matériel [30]. Toutefois, un suivi à un an reste acceptable, la majorité des échecs survenant dans la première année de suivi, et ce délai est largement utilisé comme critère principal dans la littérature [31]. Malgré cela, un suivi à un ou deux ans pourrait se révéler insuffisant pour évaluer l'efficacité d'un traitement par clindamycine. En effet, il a été démontré dans une récente méta-analyse [32] que les antibiotiques inhibant la synthèse protéique comme les macrolides et apparentés, dont la clindamycine fait partie, étaient associés à un plus grand nombre de bactéries dites persistantes, caractérisées par un métabolisme ralenti et une sensibilité moindre aux antibiotiques. Ces bactéries persistantes pouvant être responsable de récurrence à long terme de l'infection ostéoarticulaire.

Enfin, compte tenu des interrogations récentes sur l'utilisation d'un traitement par rifampicine en association avec la clindamycine, nous avons profité de cette cohorte pour analyser l'association entre l'adjonction de rifampicine et la survenue d'un échec thérapeutique. En effet, cette association d'antibiotique est responsable d'une réduction drastique des concentrations sériques de clindamycine par induction de son métabolisme hépatique par la rifampicine [17]. Dans notre étude, la rifampicine n'était pas associée au risque d'échec thérapeutique, concordant ainsi avec les données de la littérature [18].

Pour conclure, notre étude permet d'apporter des éléments rassurants quant à l'utilisation de la clindamycine en monothérapie dans les IOA. Cette pratique est de plus en plus fréquente au fil des années, 11 prescriptions en 2015 et 2016 contre 30 et 23 en 2018 et 2019 dans cette cohorte, et tend à diminuer l'exposition aux antibiotiques dans une période où l'antibiorésistance est de plus en plus marquée.

Bibliographie

1. Grammatico-Guillon L, Baron S, Gettner S, Lecuyer A-I, Gaborit C, Rosset P, et al. Bone and joint infections in hospitalized patients in France, 2008: clinical and economic outcomes. [cited 2019 Jun 16]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2012.04.025>
2. Laurent E, Gras G, Druon J, Rosset P, Baron S, Le-Louarn A, et al. Key features of bone and joint infections following the implementation of reference centers in France. *Médecine Mal Infect* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2019 Jun 16];48(4):256–62. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X17300677?showall%3Dtrue%26via%3Dihub>
3. Kehrer M, Pedersen C, Jensen TG, Lassen AT. Increasing incidence of pyogenic spondylodiscitis: A 14-year population-based study. *J Infect*. 2014 Apr 1;68(4):313–20.
4. Ferry, Tristan; Lustig, Sebastien; Valour F. Infections ostéo-articulaires de l'adulte. *Rev Prat* [Internet]. 2016;66(9):993–1000. Available from: <https://www.larevuedupraticien.fr/archive/infections-osteo-articulaires-de-ladulte-0>
5. Ferry T, Seng P, Mainard D, Jenny JY, Laurent F, Senneville E, et al. The CRIOAc healthcare network in France: A nationwide Health Ministry program to improve the management of bone and joint infection. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2019 Feb 1;105(1):185–90.
6. Lemaigen A, Bernard L, Marmor S, Ferry T, Grammatico-Guillon L, Astagneau P. Epidemiology of complex bone and joint infections in France using a national registry: The CRIOAc network ☆. *J Infect* [Internet]. 2021;82:199–206. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.12.010>
7. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). Recommandations de pratique clinique : Infections ostéo-articulaires sur matériel (prothèse, implant, ostéosynthèse) [Internet]. 2009 [cited 2019 Jun 16]. Available from: http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/consensus/inf-osseuse-court.pdf
8. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). Recommandations de pratique clinique : Spondylodiscites infectieuses primitives, et secondaires à un geste intra-discal, sans mise en place de matériel. [Internet]. 2007 [cited 2019 Jun 16]. Available from: http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/consensus/2007-Spondylodiscites-Court.pdf
9. Haute Autorité de Santé (HAS). Recommandation de bonne pratique : Prothèse de hanche ou de genou : diagnostic et prise en charge de l'infection dans le mois suivant l'implantation [Internet]. 2014 [cited 2019 Jun 16]. Available from: www.has-sante.fr
10. Leigh DA. Antibacterial activity and pharmacokinetics of clindamycin. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 1981 [cited 2021 Jun 15];7:3–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7019193/>

11. Schurman DJ, Johnson BL, Finerman G, Amstutz HC. Antibiotic bone penetration. Concentrations of methicillin and clindamycin phosphate in human bone taken during total hip replacement. *Clin Orthop Relat Res* [Internet]. 1975 Sep [cited 2019 May 24];(111):142–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1157411>
12. 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* [Internet]. 2019 Apr [cited 2019 May 24];81:128–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30772469>
13. Courjon J, Demonchy E, Cua E, Bernard E, Roger P-M. Efficacy and safety of clindamycin-based treatment for bone and joint infections: a cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2017 Dec 7 [cited 2018 Oct 17];36(12):2513–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10096-017-3094-5>
14. Smieja M. Current indications for the use of clindamycin: A critical review. *Can J Infect Dis* [Internet]. 1998; Available from: <http://www.mendeley.com/research/current-indications-clindamycin-critical-review>
15. El Samad Y, Havet E, Bentayeb H, Olory B, Canarelli B, Lardanchet J-F, et al. Traitement des infections ostéoarticulaires par clindamycine chez l’adulte. *Médecine Mal Infect* [Internet]. 2008 Sep [cited 2019 May 24];38(9):465–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18718729>
16. Valour F, Trouillet-Assant S, Riffard N, Tasse J, Flammier S, Rasigade J-P, et al. Antimicrobial Activity against Intraosteoblastic *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(4).
17. Bernard A, Kermarrec G, Parize P, Caruba T, Bouvet A, Mainardi J-L, et al. Dramatic reduction of clindamycin serum concentration in staphylococcal osteoarticular infection patients treated with the oral clindamycin-rifampicin combination. *J Infect* [Internet]. 2015 Aug [cited 2019 May 24];71(2):200–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163445315001450>
18. Czekaj J, Dinh A, Moldovan A, Vaudaux P, Gras G, Hoffmeyer P, et al. Efficacy of a combined oral clindamycin–rifampicin regimen for therapy of staphylococcal osteoarticular infections. *Scand J Infect Dis* [Internet]. 2011 Dec 15 [cited 2019 May 24];43(11–12):962–7. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/00365548.2011.608082>
19. Pontifex AH, McNaught DR. The treatment of chronic osteomyelitis with clindamycin. *Can Med Assoc J* [Internet]. 1973 [cited 2021 Sep 28];109(2):105. Available from: </pmc/articles/PMC1946792/?report=abstract>
20. Heinze G, Dunkler D. Five myths about variable selection [Internet]. Vol. 30, *Transplant International*. Blackwell Publishing Ltd; 2017 [cited 2021 Feb 24]. p. 6–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27896874/>
21. Dziak JJ, Coffman DL, Lanza ST, Li R, Jermiin LS. Sensitivity and specificity of information criteria. *Brief Bioinform* [Internet]. 2020 Mar 23 [cited 2021 Sep 21];21(2):553. Available from:

/pmc/articles/PMC7299313/

22. Austin PC, Stuart EA. Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies. *Stat Med* [Internet]. 2015 Dec 10 [cited 2021 Feb 24];34(28):3661–79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26238958/>
23. Norden CW, Shinnors E, Niederriter K. Clindamycin Treatment of Experimental Chronic Osteomyelitis Due to *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* • [Internet]. 1986 [cited 2021 Sep 28];153. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article/153/5/956/927096>
24. Bandyk DF. The diabetic foot: Pathophysiology, evaluation, and treatment. *Semin Vasc Surg*. 2018 Jun 1;31(2–4):43–8.
25. 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* [Internet]. 2014 Feb [cited 2021 Sep 28];58(2):746. Available from: /pmc/articles/PMC3910824/
26. Conterno LO, Turchi MD. Antibiotics for treating chronic osteomyelitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013 Sep 6 [cited 2021 Sep 28];2013(9). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004439.pub3/full>
27. Pulcini C, Couadau T, Bernard E, Lorthat-Jacob A, Bauer T, Cua E, et al. Adverse effects of parenteral antimicrobial therapy for chronic bone infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2008 Dec [cited 2021 Sep 28];27(12):1227–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18818959/>
28. Bernard L, Arvieux C, Brunschweiler B, Touchais S, Ansart S, Bru J, et al. Antibiotic Therapy for 6 or 12 Weeks for Prosthetic Joint Infection. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 May 27 [cited 2021 Sep 28];384(21):1991–2001. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34042388/>
29. Zimmerli W, Sendi P. Orthopaedic biofilm infections. *APMIS* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2021 Jan 18];125(4):353–64. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/apm.12687>
30. Diaz-Ledezma C, Higuera CA, Parvizi J. Success After Treatment of Periprosthetic Joint Infection: A Delphi-based International Multidisciplinary Consensus. *Clin Orthop Relat Res* [Internet]. 2013 [cited 2021 Sep 28];471(7):2374. Available from: /pmc/articles/PMC3676607/
31. Li H, Scarborough M, Zambellas R, Cooper C, Rombach I, Walker A, et al. Oral versus intravenous antibiotic treatment for bone and joint infections (OVIVA): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* [Internet]. 2015 Dec 21 [cited 2021 Sep 28];16(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26690812/>
32. Salcedo-Sora JE, Kell DB. A Quantitative Survey of Bacterial Persistence in the Presence of Antibiotics: Towards Antipersister Antimicrobial Discovery. *Antibiotics* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2021 Sep 29];9(8):1–36. Available from: /pmc/articles/PMC7460088/

Annexes

	Echec	Reussite	OR (univarié)	OR (ajustés - modèle complet)	OR (ajustés - modèle final)
Age Moyenne (SD)	65,3 (16,9)	61,9 (17,0)	1,01 (0,99-1,03; p=0,235)	1,02 (0,99-1,04; p=0,205)	1,01 (0,99-1,04; p=0,257)
Insuffisance rénale, DFG<60mL/min	18 (36,0)	27 (22,7)	1,92 (0,93-3,93; p=0,076)	1,92 (0,80-4,60; p=0,141)	-
Artériopathie	10 (20,0)	13 (10,9)	2,04 (0,81-5,01; p=0,121)	1,41 (0,49-3,96; p=0,519)	1,74 (0,63-4,73; p=0,278)
Obésité	34 (68,0)	63 (52,9)	1,89 (0,95-3,86; p=0,073)	2,30 (1,07-5,20; p=0,038)*	2,10 (1,00-4,57; p=0,054)
Dénutrition	5 (10,0)	2 (1,7)	6,50 (1,35-46,54; p=0,029)*	6,13 (1,04-50,21; p=0,056)	6,91 (1,29-53,26; p=0,033)*
Tabagisme	22 (44,0)	42 (35,3)	1,44 (0,73-2,82; p=0,288)	1,23 (0,56-2,65; p=0,604)	-
Ethylisme chronique	19 (38,0)	33 (27,7)	1,60 (0,79-3,20; p=0,189)	1,64 (0,72-3,76; p=0,235)	-
Rhumatisme inflammatoire	16 (32,0)	21 (17,6)	2,20 (1,02-4,69; p=0,042)*	2,74 (1,12-6,84; p=0,028)*	2,99 (1,28-7,10; p=0,012)*
Arthrite	6 (12,0)	26 (21,8)	0,49 (0,17-1,20; p=0,142)	0,37 (0,11-1,08; p=0,083)	-
Prothèse	15 (30,0)	42 (35,3)	0,79 (0,38-1,58; p=0,507)	0,46 (0,19-1,11; p=0,090)	0,64 (0,28-1,41; p=0,271)
CRP au diagnostic (mg/L) Moyenne (SD)	109,9 (101,1)	85,8 (103,9)	1,00 (1,00-1,01; p=0,176)	1,00 (1,00-1,00; p=0,840)	1,00 (1,00-1,00; p=0,845)
Episode inaugural	25 (50,0)	73 (61,3)	0,63 (0,32-1,23; p=0,174)	0,61 (0,28-1,30; p=0,200)	-
Fièvre au diagnostic	23 (46,0)	39 (32,8)	1,75 (0,89-3,44; p=0,105)	1,97 (0,82-4,82; p=0,131)	1,89 (0,82-4,37; p=0,135)
Monothérapie	21 (42,0)	63 (52,9)	0,64 (0,33-1,25; p=0,196)	0,63 (0,29-1,34; p=0,233)	0,63 (0,30-1,30; p=0,213)

Annexe 1 : Estimation de l'association de la monothérapie et des caractéristiques de la population avec la survenue d'Echec thérapeutique.

Résultats exprimés en Odds Ratio avec indice de confiance 95% en univarié, en multivarié « ajustés - modèle complet ») et en multivarié avec ajustement du modèle (« ajustés - modèle final »).

* : $p < 0.05$

	Total (n=169)	Non pondéré		p-value	Pondéré		p-value
		En association (n=85)	Monothérapie (n=84)		En association (n=85)	Monothérapie (n=84)	
<u>Données démographiques</u>							
Sexe (Homme)	118 (69,82%)	63,53%	76,19%	0,104	75,68%	70,37%	0,426
Age Moyenne (SD)	62,92 (16,98)	63,66 (16,76)	62,18 (17,27)	0,733	65 (78,85)	60,36 (34,23)	0,742
<u>Comorbidités</u>							
Insuffisance rénale, DFG<60mL/min	45 (26,63%)	31,76%	21,43%	0,178	25,97%	24,64	>0,999
Insuffisance cardiaque	61 (36,09%)	30,59%	41,67%	0,181	33,48%	35,01%	0,881
Infarctus du myocarde	27 (15,98%)	7,06%	25,00%	0,003*	21,99%	15,24%	0,275
Artériopathie	23 (13,61%)	10,59%	16,67%	0,353	21,52%	15,16%	0,275
Accident Vasculaire Cérébral	17 (10,06%)	8,24%	11,90%	0,591	18,96%	9,93%	0,107
Hémiplégie	4 (2,37%)	2,35%	2,38%	>0,999	2,51%	2,41%	>0,999
Démence	16 (9,47%)	9,41%	9,52%	>0,999	8,58%	8,36%	>0,999
Obésité	97 (57,40%)	57,65%	57,14%	>0,999	64,80	56,48%	0,247
Pathologie pulmonaire chronique	29 (17,16%)	21,18%	13,10%	0,234	17,12%	16,48%	>0,999
Hépatopathie chronique	19 (11,24%)	11,76%	10,71%	>0,999	10,11%	10,87%	>0,999
Diabète	104 (61,54%)	62,35%	60,71%	0,952	66,79%	57,26%	0,190
Néoplasie	49 (28,99%)	29,41%	28,57%	>0,999	27,16%	26,27%	>0,999
Hémopathie	9 (5,33%)	3,53%	7,14%	0,482	4,54%	5,68%	>0,999
VIH Stade SIDA	2 (1,18%)	2,35%	0,00%	0,482	1,19%	0%	>0,999
Rhumatisme inflammatoire	37 (21,89%)	23,53%	20,24%	0,740	20,14%	19,74%	>0,999
Tabagisme	64 (37,87%)	37,65%	38,10%	>0,999	46,09%	36,33%	0,196
<u>Type d'infection</u>							
Infections sur matériel	93 (55,03%)	50,59%	59,52%	0,311	46,81%	52,84%	0,480
Episode inaugural	98 (57,99%)	55,29%	60,71%	0,577	55,37%	56,38%	>0,999
CRP au diagnostic (mg/L) Moyenne (SD)	92,90 (103,37)	108,87 (114,62)	76,73 (88,35)	0,033*	93,41 (96,42)	95,39 (193,99)	0,066
Fièvre au diagnostic	62 (36,69%)	41,18%	32,14%	0,290	35,67%	36,24%	>0,999
<u>Microbiologie</u>							
Infection Polybactérienne	78 (46,15%)	45,88%	46,43%	>0,999	52,95%	44,66%	0,322
<i>Staphylococcus aureus</i>	96 (56,80%)	63,53%	50,00%	0,105	65,23%	55,32%	0,194

Annexe 2 : Répartition des caractéristiques de la population avant/après pondération par l'inverse du score de propension

* : $p < 0.05$

Vu, le Directeur de Thèse

Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le

JAMARD Simon

35 pages – 5 tableaux – 2 figures – 2 Annexes

Résumé :

Introduction : Les infections ostéoarticulaires (IOA) sont des infections polymorphes et difficiles à traiter. Parmi les options thérapeutiques, la clindamycine est recommandée en seconde intention en association, avec un niveau de preuve modéré. Elle est de plus en plus utilisée, parfois en monothérapie. L'objectif de ce travail était d'évaluer le risque d'échec d'un traitement par clindamycine en monothérapie, versus en association, dans les IOA complexes. **Méthodes :** Nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective sur la base de données du CRIOGO de 2014 à 2019. Était inclus tout patient adulte ayant présenté une IOA certaine et documentée, dont la prise en charge avait été validée en réunion pluridisciplinaire et ayant reçu un traitement par Clindamycine, en monothérapie ou en association. Ont été exclues les infections par au moins une souche bactérienne résistante à la Clindamycine. L'échec à un an était défini comme la nécessité de reprise chirurgicale ou de changement d'antibiothérapie, une récurrence au même site, quel que soit le germe, ou la survenue d'un décès toute cause confondue. L'analyse a été réalisée en multivarié et complétée par une pondération par l'inverse du score de propension (IPTW) à recevoir le traitement en monothérapie. **Résultats :** Sur les 169 patients inclus, 84 (49,7%) ont reçu la clindamycine en monothérapie et 50 échecs (29,59%) ont été observés dont 21 (25%) en monothérapie et 29 (34,12%) en association ($p=0,259$). Il n'y avait pas d'association retrouvée entre monothérapie et échec en multivarié (OR : 1,53; 0,76-3,11, $p=0,235$), ni en analyse pondérée par l'IPTW (OR : 0,86; 0,43-1,73; $p=0,68$). La clindamycine était administrée en monothérapie sur des infections moins sévères, les prothèses de genou représentant 5.3% des infections sur prothèses traitées en monothérapie vs 36,4% en association ($p=0,043$) et la CRP au diagnostic était significativement inférieure (62,4 vs 73,5mg/L; $p=0,033$). **Conclusion :** En conclusion, l'administration de clindamycine en monothérapie semble acceptable et n'est pas retrouvée comme facteur de risque d'échec du traitement dans les IOA mais semble prescrite lors d'IOA moins sévères.

Mots clés : *Infection ostéoarticulaire, clindamycine, monothérapie, efficacité, tolérance.*

Jury :

Président du Jury : Professeur Louis BERNARD
Directeur de thèse : Docteur Adrien LEMAIGNEN
Membres du Jury : Professeur Marie-Frédérique LARTIGUE
Professeur François MAILLOT
Docteur Louis-Romée LE NAIL

Date de soutenance : 28 octobre 2021