



HAL
open science

L'administration sous-cutanée de la téicoplanine permet-elle d'atteindre les objectifs thérapeutiques de téicoplaninémie résiduelle? Évaluation rétrospective multicentrique au cours des infections ostéo-articulaires staphylococciques

Anne-Laure Destrem

► To cite this version:

Anne-Laure Destrem. L'administration sous-cutanée de la téicoplanine permet-elle d'atteindre les objectifs thérapeutiques de téicoplaninémie résiduelle? Évaluation rétrospective multicentrique au cours des infections ostéo-articulaires staphylococciques. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01297684

HAL Id: dumas-01297684

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01297684>

Submitted on 4 Apr 2016

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année : 2016

N°



L'administration sous-cutanée de la téicoplanine permet-elle d'atteindre les objectifs thérapeutiques de téicoplaninémie résiduelle ? Evaluation rétrospective multicentrique au cours des infections ostéo-articulaires staphylococciques.

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLÔME D'ETAT

DESTREM Anne – Laure

Né(e) le : 31/10/1986 A : TOULOUSE (31)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE*

Le 25/03/2016

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury : M. le Professeur EPAULARD Olivier

Membres :

M. le Docteur FORESTIER Emmanuel, directeur de thèse

M. le Docteur VALOUR Florent, directeur de thèse

M. le Professeur GAVAZZI Gaëtan

M. le Professeur FERRY Tristan

**La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

« Soyez réaliste : demandez l'impossible. »

E. Che Guevara

DOMAINE DE LA MERCI

38706 LA TRONCHE CEDEX – France TEL : +33 (0)4 76 63 71 44

FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

Affaire suivie par Marie-Lise GALINDO sp-medecine-pharmacie@ujf-grenoble.fr

Doyen de la Faculté : M. le Pr. Jean Paul ROMANET

Année 2015-2016 ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	chirurgie générale
PU-PH	BALOSSO Jacques	Radiothérapie
PU-PH	BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
PU-PH	BETTEGA Georges	Chirurgie maxillo-faciale, stomatologie
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
MCU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
MCU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
MCU-PH	CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie

PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophtalmologie
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	DE GAUDEMARIS Régis	Médecine et santé au travail
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
MCU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GODFRAIND Catherine	Anatomie et cytologie pathologiques (type clinique)
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation

PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
-------	-------------------------	--------------------------------

PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
PU-PH	LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU-PH	LAUNOIS-ROLLINAT Sandrine	Physiologie
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	chirurgie générale
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
MCU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MACHECOURT Jacques	Cardiologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MCLEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MCU-PH	MOUCHET Patrick	Physiologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlogie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé

MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
MCU-PH	RAY Pierre	Génétique
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET J. Paul	Ophthalmologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL-CANALI Carole	Réanimation médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

Remerciements au jury

A Monsieur le Professeur Olivier EPAULARD,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Merci également pour votre investissement dans l'enseignement que vous nous donnez, et pour vos talents pédagogiques ! Enfin, un grand merci de m'avoir permis l'accès à l'infectiologie malgré ma venue tardive et inattendue. Je suis ravie de travailler au sein de l'équipe d'infectiologie de l'Arc Alpin, et vous en suis très reconnaissante.

A Monsieur le Professeur Tristan FERRY,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail, et de votre déplacement à Grenoble pour votre participation au sein de ce jury de thèse. Je suis très honorée de votre présence. Je suis également très heureuse d'avoir pu collaborer avec votre équipe concernant ce travail sur la téicoplanine, et vous remercie d'avoir accepté ma participation à ce projet.

A Monsieur le Professeur Gaëtan GAVAZZI,

Merci d'avoir accepté de participer au jugement de ce travail et de votre présence dans ce jury de thèse, veuillez recevoir toute ma gratitude.

Au Docteur Emmanuel FORESTIER,

Merci, c'est peu dire. Travailler à tes côtés est un plaisir, toujours dans la simplicité et la sérénité. Mon passage à Chambéry a été décisif, et je te remercie sincèrement de ton aide dans ma démarche. Pour finir, merci de la confiance que tu m'as accordée en me

proposant ce travail auquel j'ai été très heureuse de participer (malgré un début laborieux et je m'en excuse !).

Au Docteur Florent VALOUR,

J'ai été ravie de faire ta connaissance à l'occasion de cette thèse ! Merci pour ton aide précieuse, et notamment dans la réalisation des stat's, heureusement que je suis finalement arrivée en haut des pentes de la Croix-Rousse avec mon vélo ! Merci pour toutes les informations fournies dont le partage des données lyonnaises. Merci pour cette sympathie dont tu as fait preuve tout au long de ce travail !

Enfin, un grand merci au **tandem Flo-Manu**, le duo gagnant des directeurs de thèse, pour votre grande disponibilité, vos conseils et corrections à la vitesse éclair et ce toujours accompagné de la phrase qui donne un peu de pep's pour aller de l'avant ! C'était génial de travailler avec vous.

Je tiens par ailleurs à remercier l'équipe Strasbourgeoise dont le **Dr Jeannot GAUDIAS** et le **Dr Cécile RONDE-OUSTEAU**, ainsi que **Flora CAPELLE**, pour leur collaboration dans le partage des dossiers, et leur accueil chaleureux à Strasbourg. Merci du temps que vous m'avez consacré lors de ma venue qui s'est avérée une expérience riche d'une part, et très agréable d'autre part (si l'on excepte le vélo sous la pluie !).

Remerciements personnels

Aux équipes médicales et paramédicales,

Merci à toutes les personnes qui m'ont encadrée et m'ont fait « grandir » au cours de mon internat et tout particulièrement :

Merci au **Dr Eric DURAND** pour ce 1^{er} semestre en gériatrie, pour votre justesse et pour l'attention que vous portez à votre équipe.

Merci à **Frede, Laurent et Nico**, mes « prats », pour votre introduction juste géniale à la médecine générale, pour ces fous rires avec Frede et pour votre soutien lors de ce semestre semé d'embûches !

A **l'équipe de Néphro d'Annecy** : Laure, Isa, Cécile et Maïze, car j'ai appris à relativiser devant une créat à 1000 !

A **l'équipe de la Mut** : Stéphane, Amandine, Claudine et J-R d'avoir été compréhensifs.

Au **B7 un jour, B7 toujours**. A la recherche de Claire pendant la visite, autour du café le matin, en train de faire les entrées de TOUTES LES SORTIES IMPREVUES DU MATIN l'après-midi, des journées certes chargées mais dans une ambiance exceptionnelle ! Des médecins extra, des secrétaires efficaces et avec qui on papote (et j'en profite pour un **spécial merci à Muriel** pour tous les dossiers de la thèse), et un cocktail d'infirmières au top de sa forme !

A **Nastasia**, qui m'a coachée, et qui m'a appris la technique du « stétho dans les oreilles »... des patients, bien sûr !

A **toute l'équipe d'infectieux d'Annecy**, qui m'ont recueillie lors de mes balbutiements en infectieux ! Un semestre haut en couleur ! Merci à tous les médecins pour votre disponibilité et pour la bonne humeur quotidienne (et pour le projet footing avorté avec certaines !) Et surtout, merci de me permettre de renouveler l'expérience auprès de votre équipe dès novembre 2016, je vous en suis très reconnaissante.

Aux **biologistes du CHU** qui m'ont accueillie parmi eux, à Julien d'avoir essayé d'adoucir la mission grippe !

A ma Famille.

A Mes parents, qui me supportent dans tous les sens du terme.

Maman, pour ta tolérance à toute épreuve, ta simplicité de vivre, ton soutien logistique et moral au cours de ces années (parfois) (un peu) difficiles, je l'admets.

Papa, pour le goût du « gnac » que tu m'as donné, en haut des pistes de ski, en bas d'une voie d'escalade, que sais-je encore... Pour l'initiation aux chansons à texte, qui révèlent cette sensibilité si bien cachée.

Magali, la Sister d'enfer, Bescherelle ambulante, toujours disponible pour conjuguer le subjonctif imparfait... Merci de m'avoir appris à me battre et à me défendre, merci d'être toujours là au bon moment (ce qui veut dire toujours là au mauvais endroit pour toi !) et surtout dans mes plans foireux ! Sauveuse de situation en chef. Merci Alex de la supporter, mais fais gaffe, elle mord.

Arno le mini-frérot, ce fan inconditionnel, mon coach sportif pour le bac, mon coach mental en P1, le dessinateur officiel de toutes mes planches d'histologie en P2, et mon référent officiel WORD/EXCEL 2015, ou *jerepondsatesquestionsnazes.com*. Toujours l'humour qui décoiffe, le mot juste, la nonchalante attitude, bref, ce qui te définit et te fait avancer.

Mapé, modèle spirituel, le moteur qui me pousse depuis que j'existe. Merci de croire en moi beaucoup plus que je ne le fais. Merci pour ces heures d'écoute, ce soutien sans relâche, cet humour douteux. Tu refuseras de l'entendre, mais je te dois ce que j'ai réussi. (Et maintenant il faut que je trouve quelqu'un à qui je dois ce que j'ai raté !!)

Roger, pour tes gaffes, Clo, pour t'en étonner à chaque fois. Pour les cafés à rallonge au coin du feu !

Les Couz', merci de vos entraînements intensifs... A la survie en cas de noyade à La Franqui, à la survie en tant que goal dans une équipe de foot, mais surtout merci de m'avoir appris à vous mettre la « pâte » au ping-pong (j'ai même battu Victor, il ne s'en est pas remis...) !! Merci à Lolo de la « réparation » de tous mes titres de thèse !

A tous les autres qu'on ne voit pas souvent, à tort... Guillaume, Sabine, Didier, Sam, car ces moments sont pourtant tellement sympas !

A Nathalie, pour avoir reconstitué cette famille de 5 monstres, et pour m'avoir appris l'organisation (c'est dire ce que c'était !). A Fanny et Bastien, car malgré les accrochages en règle, les vacances à L'Escala restent de très bons souvenirs. Et aux deux petits nouveaux !

A Luis, car le jour où tu m'as demandé de retirer tes fils résorbables déjà résorbés, et ben j'ai pas réussi !

Enfin, à mes grands-parents, qui nous portent un amour inestimable.

A Papy et Mamie Sarret, car cette solidarité dont vous avez fait preuve est une leçon de vie. Vous nous avez enseigné ces valeurs « ouvrières », qui nous aident à garder les pieds sur terre.

A Papy et Mamie Castelnau. Mamie, pour ces moments privilégiés de mon enfance, avec « la plus grande des petites filles ». Papy, pour ces leçons de maths... auxquelles je n'ai jamais rien compris... et pour cette façon de rester stoïque.

A mes Amis,

Aux externes Montpelliérains,

A mes trois grâces... pour cette amitié si improbable qui perdure. Sarah, et ses histoires à dormir debout, Maud et sa vie trépidante, et Aurélie car je suis ton bichon et je ne laisserai personne prendre cette place !!

Aux autres qui ont marqué l'externat : Mathieu (souvenir d'Israël, et du départ sur les chapeaux de roue !) Etienne (depuis le lycée, en passant par Wroclaw et jusqu'aux « sous-conf » un peu trop rares de D4 !), Myrtille, Marine.

A Manue, pour ces longues heures « débrief » en terrasse une Kilkeny à la main, pour ce bon sens dont tu fais preuve.

Aux Galway girls, 2009 est déjà si loin... Emilie, Marine, Pauline, Camille, Hélène et Géraldine. Que de moments de solitude à l'hôpital... Notre anglais reste approximatif, mais on s'est bien marrées !!!

A Clara, pour ces années partagées, pour le lomo, pour les férias de Salamanca, pour tous ces WE à Barcelone, et pour ton optimisme insatiable.

Aux Chambériens, Chambériennes,

Tiss, car tu pleures autant que moi, car tu gaffes autant que moi, car cette rencontre à Chambéry n'était que le début d'une amitié qui continue. David, bravo pour ton pragmatisme et ta patience !

Antoine, pour ces heures de psychanalyse, pour tous ces moments hors du commun qui me rappellent mes débuts ici.

Claire, pour ta discrétion et ton caractère déterminé !

Clément, car je t'aime bien ! (Ok, Poulpouiasse aussi...) Surtout quand tu passes l'éponge avec un BAB !

Jany, je t'aime bien aussi, surtout quand tu fais du vélo dans le garage ! Et surtout quand on gagne à la coinche !

Marion, pour cet enthousiasme constant !

A tous les autres : Claire F, Claire Lise, Elodie, Lara, Sandrine, Suzanne, pour ces soirées déjantées à Sainte-Hélène...

A l'équipe de Cactus, merci de m'avoir adoptée, grâce à vous, je me sens presque Grenobloise. Oui presque, car je suis Ariégeoise avant tout, là où il y a de vraies montagnes, je sais que Steph sera d'accord avec moi !! Merci à Akil, un des premiers à m'avoir introduit dans la secte !

Aux générations de la colloc' Corenc Beach !

Jany, Clément Claire, Tiss (déjà fait !). Antoine, j'ai un peu chaud à 20°, on peut pas baisser le thermostat ? Pour ta quiche du mercredi soir, et pour ton « jemenfoutisme », spécialement vis-à-vis des remerciements que je pourrais te faire ! Tom, pour faire semblant d'écouter mes histoires. Nico, pour tes blagues foireuses, mais surtout parce qu'on peut compter sur toi. Flo, car il faut toujours quelqu'un pour lancer l'apéro ! Aux pièces jointes qui font partie du décor, et c'est cool : Marou, Cec', MaPouf ! Et les autres montagnards invétérés : Oui-oui, Guillaume, Alethe...

A feux Poul'emploi, Poul'over, Poul' à facettes, Poul'aroid, Jean Poul' Gauthier, et Poul'ipine, vous avez rythmé le quotidien de la colloc', et rendu Thomas heureux avec vos pontes régulières.

Aux Co-internes, compagnons de fortune ou d'infortune...

Un clin d'œil particulier à ceux de la Mut', dont Juliette et Manu, pour votre soutien au cours de cet été 2014 un peu complexe...

A ceux du B7, Chloé, Victor, Isa et Nastasia, pour ces 6 mois de bonheur ultime dans le foutoir de l'internat principal, pour les virées ski de fond nocturnes, pour les squattages de terrasse et pour avoir vu Victor faire démarrer Chloé au quart de tour pour la chasse des baleines ou pour... rien parfois !

Merci à Mylène, grand Nico et p'tit Nico pour ce semestre à Annecy ! Coach gardera un super souvenir de ces 6 premiers mois d'assistanat même si parfois un peu douloureux !
Merci à Adrien pour tes réponses éclairées sur mes (nombreux) problèmes de traitements (et s'il y avait que ça...!)

Aux Co-internes du labo,



VTH, mon référent informatique, car je sais que quand je te pose une question tu montes sur l'échelle du bonheur. Céline, Judith, Simon, pour votre patience !!! (Et le microscope, c'est où qu'on l'allume ?) Aux niveaux 2 qui font leur manip et que ça a l'air très compliqué ! Aux parasitologues

de m'avoir fait découvrir le tiroir des horreurs.

Brune, pour avoir suivi mes péripéties de thèse à la minute près, pour m'avoir ressortie du gouffre 2 ou 3 fois ;-)
Une rencontre inattendue, super sympa, et nécessaire à notre « survie » dans le monde des bactéries !

A Zou, qui rattrape mes boulettes à longueur de journée, mais qui le fait avec plaisir (ah non ?), qui s'inquiète pour moi, qui m'emmène dans des champs de poudreuse, qui m'écoute râler quand c'est trop pentu, mais qui reste calme... Et qui surtout me fais rire...
La suite ne fait que commencer, merci à toi.

A mamie Sarret, car ton regard bienveillant m'accompagnera toujours.

Table des matières

REMERCIEMENTS AU JURY	9
REMERCIEMENTS PERSONNELS	11
TABLE DES MATIERES.....	21
ABREVIATIONS	25
RESUME.....	27
ABSTRACT.....	29
INTRODUCTION BIBLIOGRAPHIQUE	31
I. Données de la littérature	31
1. Les infections ostéo-articulaires	31
1.1. Définitions et physiopathologie.....	31
1.2. Epidémiologie	33
1.3. Ecologie bactérienne	33
1.4. Prise en charge Multidisciplinaire	34
2. La téicoplanine	36
2.1. Généralités	36
2.2. Caractéristiques pharmacologiques de la téicoplanine.....	37
2.3. Utilisation de la téicoplanine dans les IOA, une alternative à la vancomycine	38
2.4. Règles de bonne utilisation de la téicoplanine et objectifs pharmacologiques des taux résiduels	39
3. La voie sous-cutanée	41
3.1. Généralités, avantages et inconvénients	41
3.2. Antibiothérapie par voie sous-cutanée	42
4. Spécificités de la population gériatrique dans la prise en charge des IOA	45
4.1. Epidémiologie des IOA chez les personnes âgées.....	45
4.2. Modifications pharmacologiques liées au vieillissement	45
4.3. Cas particulier de la téicoplanine	46
5. La téicoplanine par voie SC, un modèle d'antibiothérapie parentérale ambulatoire ?.....	46

5.1.	Modalités d'application de l'antibiothérapie parentérale ambulatoire, avantages et inconvénients.....	46
5.2.	Retours d'expérience concernant les IOA en APA	48
5.3.	Retours d'expérience concernant la téicoplanine en APA	48
5.4.	Intérêt en matière de coûts de santé publique	49
II.	Justification et intérêt de l'étude	49
III.	Objectifs de l'étude	51
PRESENTATION DE L'ETUDE		53
I.	Introduction.....	53
II.	Matériel et Méthodes.....	55
1.	Schéma d'étude.....	55
2.	Recrutement des patients	55
3.	Recueil des données	56
4.	Définitions	57
4.1.	IOA.....	57
4.2.	Complication.....	57
4.3.	Dose de charge	57
4.4.	Cible des taux résiduels	58
4.5.	Effets secondaires	58
4.6.	Echec.....	59
4.7.	Motifs de recours à la voie sous-cutanée.....	59
4.8.	Comorbidités	60
5.	Aspects techniques	60
5.1.	Administration de téicoplanine	60
5.2.	Dosage du taux résiduel de téicoplanine	60
6.	Analyse statistique.....	60
7.	Aspects éthiques	61
III.	Résultats	62
1.	Description de la population	62
2.	Description IOA	62
3.	Description de la prise en charge chirurgicale	63
4.	Description de l'antibiothérapie	63
5.	Modalités d'utilisation de la téicoplanine	64
5.1.	Posologie.....	64
5.2.	Téicoplaninémie résiduelle.....	65

6.	Description des motifs de recours à la voie sous-cutanée.....	68
7.	Evolution.....	69
8.	Tolérance.....	70
IV.	Discussion	72
1.	Résumé des principaux résultats	72
2.	Validité interne.....	73
2.1.	Points forts.....	73
2.2.	Limites	73
3.	Validité externe.....	74
3.1.	Conclusion clinique et extrapolation des résultats	74
3.2.	Confrontation des résultats avec la littérature.....	75
4.	Implications et perspectives	82
V.	Conclusion	83
	ANNEXES	89
I.	Tableaux complémentaires des résultats	89
1.	Récapitulatif de la description de la population	89
2.	Récapitulatif de la description des IOA	90
3.	Récapitulatif de l'utilisation de la téicoplanine	91
II.	Figures complémentaires des résultats	92
III.	Documents complémentaires	94
	DEFINITIONS.....	99
	BIBLIOGRAPHIE.....	101
	SERMENT D'HIPPOCRATE.....	111

Abréviations

AMM	Autorisation de mise sur le marché
APA	Antibiothérapie parentérale ambulatoire
BGN	Bacille à Gram négatif
BJI	Bone and Joint Infection
BLSE	Beta lactamase à spectre élargi
CMI	Concentration minimale inhibitrice
CTCAE	Common Terminology Classification of Adverse Events
DCC	Dose de charge
DFG	Débit de filtration glomérulaire
DPCA	Dialyse péritonéale continue ambulatoire
ES	Effets secondaires
GISA	Glycopeptid Intermediate Staphylococcus Aureus
HAS	Haute Autorité de Santé
HPLC	High performance liquid chromatography
IC 95%	Intervalle de confiance à 95%
IM	Intramusculaire
IOA	Infections ostéo-articulaires
IV	Intraveineuse
NFS	Numération formule sanguine
PTG	Prothèse de genou
PTH	Prothèse de hanche

PK/PD	Caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques
SA	Staphylococcus Aureus
SARM	Staphylococcus Aureus Résistant à la Méricilline
SASM	Staphylococcus Aureus Sensible à la Méricilline
SC	Sous-cutané
SCN	Staphylocoque à coagulase négative
SDI	Spondylodiscite infectieuse
TEICC	Téicoplanine Concentration
TR	Taux résiduel

Résumé

Titre : L'administration sous-cutanée de la téicoplanine permet-elle d'atteindre les objectifs thérapeutiques de téicoplaninémie résiduelle ? Evaluation rétrospective multicentrique au cours des infections ostéo-articulaires staphylococciques.

Introduction : L'antibiothérapie sous-cutanée (SC) est pratiquée par 95% des infectiologues en France, le plus souvent en dehors de toute indication règlementaire. La téicoplanine est une alternative potentielle dans le traitement des infections ostéo-articulaires (IOA) staphylococciques. La possibilité théorique de l'utiliser en SC permet de limiter hospitalisation et abord veineux centraux prolongés. Toutefois, cette voie d'administration n'a que peu été évaluée. Notre objectif était d'analyser les taux résiduels (TR) de téicoplanine obtenus lors de son utilisation par voie SC dans les IOA à staphylocoque (objectif thérapeutique > 15 mg/L) et d'en décrire l'efficacité et la tolérance.

Matériels et Méthodes : Etude rétrospective multicentrique (2002-2015) incluant tout patient traité par téicoplanine en SC pour une IOA à staphylocoque (infections de pied diabétique exclues) dans 3 centres : Strasbourg, Lyon et Chambéry.

Résultats : Quarante épisodes d'IOA ont été inclus, dont 34 sur matériel (85%) et 21 chroniques (53%). L'âge médian était 75 ans (IQR, 62-84). Le débit de filtration glomérulaire (DFG) médian était de 68 mL/min/m² (IQR, 56-91). Vingt-quatre souches étaient méti-R (58%), dont 13 *Staphylococcus aureus* (S.A) et 11 Staphylocoques à Coagulase Négative (SCN), avec des Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) respectives pour la téicoplanine de 0.5 mg/L (IQR, 0.38-0.81) et 0.75 mg/L (IQR, 0.5-1). La durée médiane du traitement par téicoplanine était de 46 jours (IQR, 29-79), principalement en association avec la rifampicine (n=23) ou une fluoroquinolone (n=16). Seize patients (40%) ont été traités par téicoplanine par voie intraveineuse (IV) avant le

relais par voie SC. Une dose de charge (DDC) de 9.4 mg/kg/12h (IQR, 6.1-13.1) a été utilisée chez 35 patients (88%) (16 par voie IV, 18 en SC, 1 en IM). La dose d'entretien était de 7.3 mg/kg/injection (IQR, 5.3-12.1). Un relais en 3 injections par semaine de 15 mg/kg (IQR, 10.3-15.9) a été effectué chez 13 (33%) patients. Un TR \geq 15 mg/L a été atteint chez 34 patients (85%) dans un délai médian de 4 jours (IQR, 3-6). Les TR mesurés durant les 20 premiers jours n'étaient pas significativement différents entre les voies IV et SC ($p=0.462$). Les TR atteints par voie SC étaient significativement plus élevés si la DDC était \geq 9mg/kg/injection ($p<10^{-3}$). On dénombrait 15 échecs (38%) dont 8 cas où le germe était différent de celui ciblé initialement. Neuf effets indésirables ont été rapportés chez 6 patients (15%), principalement d'ordre hématologique (n=3) et cutanéomuqueux (n=2).

Conclusion : Chez nos patients, l'utilisation de la téicoplanine par voie SC a permis d'obtenir un TR \geq 15 mg/L. Cette cible a été atteinte d'autant plus rapidement que la DDC était \geq 9 mg/kg/injection. Le recours à la voie SC a permis de faciliter l'antibiothérapie parentérale des IOA staphylococciques. Son efficacité clinique et sa tolérance ont semblé correctes, mais ces résultats doivent être validés sur des études prospectives plus larges.

MOTS CLES : Téricoplanine, voie sous-cutanée, infections ostéo-articulaires, *Staphylococcus*, Antibiothérapie Parentérale Ambulatoire

Abstract

Title: Does teicoplanin administration by subcutaneous route allow achieving the target trough concentrations? A retrospective multicentric study in staphylococcal bone and joint infection.

Context: Subcutaneous administration of antibiotic therapy is routinely practiced by 95% of infectious disease specialists, despite this practice is usually off label. Teicoplanin may constitute an acceptable alternative in the treatment of staphylococcal bone and joint infection. It could be theoretically used by subcutaneous route, and then allow to reduce the length of hospitalization and avoid long-term venous central catheter. Nevertheless, this administration route has not been well evaluated yet. Our objective was to assess the trough concentration of teicoplanin obtained during subcutaneous administration in staphylococcal bone and joint infection (target trough concentration ≥ 15 mg/L), and to describe its efficacy and tolerance.

Methods: All patients receiving teicoplanin by subcutaneous route for a staphylococcal bone and joint infection (excepting diabetic foot infection) between 2002 and 2015 were included in a retrospective multicentric cohort study in three French hospital centers (Chambery, Lyon, and Strasbourg).

Results: Forty episodes of bone and joint infections were assessed, including 34 orthopedic device-related infections (85%) and 21 chronic infections (53%). The median age was 75 years (IQR, 62-84). The median glomerular filtration rate (GFR) was 68 ml/min/m² (IQR, 56-91). Twenty-four isolates were methicillin-resistant (58%), including 13 *Staphylococcus aureus* and 11 coagulase negative *Staphylococci*, with a MIC for teicoplanin of 0.5 mg/L (IQR, 0.38-0.81) and 0.75 mg/L (IQR, 0.5-1), respectively. The median duration of treatment by teicoplanin was 46 days (IQR, 29-79), primarily in

combination with rifampin (n = 23) or a fluoroquinolone (n = 16). Sixteen patients (40%) received a loading dose by intravenous route before switching to subcutaneous route. A median loading dose of 9.4 mg/kg/12 h (IQR, 6.1-13.1) was used in 35 patients (88%) (16 by IV route, 18 by SC route, 1 by IM route). The maintenance dose was 7.3 mg/kg/injection (IQR, 5.3-12.1). A 3 injections per week scheme of 15 mg/kg/injection (IQR, 10.3-15.9) was conducted in 13 (33%) patients. A trough concentration ≥ 15 mg/L was reached in 34 patients (85%) in a median delay of 4 days (IQR, 3-6). The trough concentrations during the first 20 days were not significantly different between the IV and SC ($p = 0.462$) routes. Trough concentrations reached by subcutaneous route were significantly higher if the loading dose was ≥ 9 mg/kg/injection ($p < 10^{-3}$). Fifteen treatment failures were observed (37.5%), including 8 superinfections. Nine adverse effects were reported in 6 patients (15%), mainly haematological (n = 3) and cutaneous (n = 2).

Conclusion: In our series, the use of teicoplanin by subcutaneous route allowed to achieve a target trough concentration ≥ 15 mg/L. This target was reached faster if the loading dose was ≥ 9 mg/kg/injection. Subcutaneous route consequently allowed facilitating the long-term parenteral antibiotherapy of staphylococcal bone and joint infections. Its clinical efficacy and its tolerance appeared to be acceptable, but have to be validated by future larger prospective trials.

KEY WORDS: Teicoplanin, Subcutaneous, Bone and joint Infections, *Staphylococcus*, Outpatient Antibiotic Therapy (OPAT)

Introduction bibliographique

I. Données de la littérature

1. Les infections ostéo-articulaires

1.1. *Définitions et physiopathologie*

Les infections ostéo-articulaires (IOA) sont un groupe de pathologies hétérogènes dont le mécanisme correspond à une destruction osseuse ou cartilagineuse, engendrée par un phénomène inflammatoire résultant d'une agression, le plus souvent bactérienne. La prise en charge de ces infections est corrélée à leur mécanisme physiopathologique, impliquant leur mode de survenue dans le temps, et la présence ou non de matériel.

Parmi les IOA natives, on retient :

- Les arthrites
- Les ostéo arthrites
- Les ostéites
- Les ostéomyélites
- Les spondylodiscites (SDI)
- Le pied diabétique, considéré comme une entité à part entière, du fait d'un mécanisme physiopathologique distinct, d'origine vasculaire

Parmi les IOA sur matériel, sont décrites :

- IOA sur fixateur externe
- IOA sur enclouage

- IOA sur matériel rachidien
- IOA sur prothèse articulaire : hanches et genoux

Quelle que soit la localisation, les IOA chirurgicales sont ensuite classées en fonction de leur survenue dans le temps. Parmi les différentes classifications disponibles, la classification de COVENTRY a l'avantage d'intégrer le caractère aigu ou non de l'infection (cf. Annexes n°1). En effet, la symptomatologie et la prise en charge sont différentes en fonction du délai de survenue post opératoire.

Sur le plan physiopathologique, l'infection aiguë est caractérisée par une réplication bactérienne intense qui aboutit à une infection suppurative et une congestion vasculaire. Dans les suites, l'évolution est marquée soit par la guérison, soit par l'apparition de récurrences, soit par une tendance à la chronicité, caractérisée par une ischémie du tissu et la formation de séquestres osseux.

Dans le même temps, il existe une modification du phénotype bactérien avec formation d'un biofilm (1) et apparition possible de « Small variant colony » (2). La zone siège de ce biofilm est qualifiée « d'immuno-incompétente », le mécanisme de phagocytose étant altéré (3). On assiste ensuite à une internalisation de la bactérie dans les ostéoblastes, aboutissant à la nécrose du tissu osseux. Le phénomène d'internalisation permet la protection de la bactérie vis-à-vis du système immunitaire et vis-à-vis des antibiotiques. Il a également un rôle encore peu défini dans le phénomène de persistance intra cellulaire (4).

Le diagnostic microbiologique par ponction biopsie osseuse ou ponction de liquide articulaire, à distance de toute antibiothérapie reste le gold standard.

1.2. *Epidémiologie*

En France, on dénombre 100 000 prothèses de hanche (PTH) par an et 50 000 prothèses de genoux (PTG) par an avec respectivement 0.1% à 1% et 1% à 4% de complications infectieuses (5). Les infections sur articulations natives restent peu communes avec une incidence entre 4 et 10 pour 100 000h/an personnes aux USA, avec toutefois une prédominance dans les pays en voie de développement et les populations défavorisées. Par contre, les infections de prothèses articulaires sont un réel problème de santé publique dans les pays occidentaux (6).

L'évolution sur les trente dernières années, selon Murillo *et al.* (7), est marquée par une augmentation de l'incidence des IOA, probablement en lien avec une augmentation de l'espérance de vie et le développement de comorbidités. De même, ces épisodes infectieux semblent plus fréquemment associés aux soins.

1.3. *Ecologie bactérienne*

Le pathogène le plus fréquemment retrouvé, toutes IOA confondues, est *Staphylococcus aureus* (S.A), dont les facteurs de virulence permettent un échappement aux défenses immunitaires et sa persistance au sein de l'hôte.

1.3.1. *Evolution dans le temps*

Deux études ont permis de retracer l'épidémiologie bactérienne au cours des 30 dernières années. Celle de Murillo *et al.* (7), concerne les années 1985 – 2007 et retrouve une prédominance de S.A, tous types d'IOA confondues, avec tendance à l'augmentation du *Staphylococcus Aureus Résistant à la Méricilline* (SARM) (0% à 12%) et à la diminution du *Staphylococcus Aureus Sensible à la Méricilline* (SASM) à partir des années 2000 (71% à 45%). Par ailleurs, selon la même étude, il existe une globale augmentation des autres germes (*Streptococcus*, *Enterococcus* et Bacilles Gram Négatifs (BGN)). Titécat *et*

al. (8) ont retrouvé, sur 10 ans d'évolution entre 2002 et 2011, une prédominance d'infections à *Staphylocoques* (71%), dont 27% de S.A et 54% de SCN. Parmi eux, le profil de résistance est en faveur d'une légère diminution de SAMR (27.9% à 20.6%), mais d'une franche augmentation des résistances à la méticilline, aux fluoroquinolones et à la téicoplanine (passage de 3.7% à 22%) des SCN.

1.3.2. Selon la localisation

S.A est le pathogène le plus impliqué dans les infections ostéo-articulaires, notamment parmi les ostéomyélites (32% à 54%), les arthrites septiques (40% à 49%), et les infections de prothèses articulaires (entre 37% et 73%) (6). Par ailleurs, d'autres micro-organismes sont associés à certaines localisations, à savoir *Streptococcus viridans*, *Enterococcus faecalis* et BGN dans les localisations vertébrales, et les *Streptococcus* pyogènes dans les arthrites septiques (7). La répartition des germes en fonction de la pathologie est décrite en Annexe n°2.

1.3.3. Selon le stade de l'infection

Une infection aiguë, post opératoire précoce ou tardive hémotogène, sera préférentiellement due à des germes virulents de type S.A ou BGN, tandis qu'une infection chronique impliquera des germes de moindre virulence, à type de SCN ou *Propionibacterium Acnes* (9).

1.4. *Prise en charge Multidisciplinaire*

Certains tableaux atypiques, en particuliers dans les infections chroniques, rendent le diagnostic difficile et tardif. La complexité de ces infections, sur le plan physiopathologique et microbiologique, justifie une prise en charge spécifique et multidisciplinaire, associant antibiothérapie et prise en charge chirurgicale, le cas échéant. On définit, selon des critères chirurgicaux ou microbiologiques, des IOA « complexes »

(cf. Annexe n°3), qui seront à prendre en charge dans des centres spécifiques, les Centres de Référence des Infections Ostéo-Articulaires Complexes (CRIOAC) (10).

1.4.1. Principes de prise en charge chirurgicale

La prise en charge chirurgicale est un prérequis à la diminution de l'inoculum bactérien, par arthrotomie lavage a minima lorsqu'il s'agit d'infections sur prothèse articulaire (11). Elle est différente selon qu'il s'agit d'une infection aiguë ou chronique, de matériel d'ostéosynthèse ou de prothèse intra-articulaire. Enfin, elle doit être adaptée à l'état général du patient et à son pronostic fonctionnel. En cas d'infection aiguë, une prise en charge précoce post opératoire est préconisée pour un meilleur rendement (11). L'utilisation de ciments antibiotique est controversée (5).

1.4.2. Rationnel de l'antibiothérapie

Compte tenu des particularités décrites ci-dessus, selon les recommandations de bonnes pratiques de la Haute Autorité de Santé (HAS), l'antibiothérapie dans les IOA doit être bactéricide, synergique, avoir une bonne absorption et une bonne biodisponibilité tissulaire osseuse, active sur les bactéries en phase de croissance lente, et pénétrant le biofilm. Elle sera probabiliste, puis adaptée aux prélèvements microbiologiques, administrée à forte dose, par voie IV initialement, en bithérapie, et poursuivie pour une longue durée, nécessitant donc une bonne tolérance au long cours (10).

Concernant le traitement intraveineux initial, les pénicillines M sont le traitement de référence des SASM, tandis que les glycopeptides sont utilisés en alternative, en cas de résistance à la méticilline (12). Le relais oral, en bithérapie, associé, pour un traitement optimal, une molécule de la classe des fluoroquinolones, du fait d'une très bonne biodisponibilité orale et d'une excellente diffusion osseuse, et de la rifampicine, particulièrement active sur les bactéries en phase de dormance, et dotée d'une très

bonne pénétration dans le biofilm (13). A l'heure actuelle, l'association fluoroquinolone et rifampicine semble l'association à privilégier, au vu des données, qui sont en faveur d'un succès sur le plan clinique et microbiologique avec cette association (14). Il n'existe cependant aucun essai thérapeutique permettant de comparer différentes associations, et les pratiques actuelles sont essentiellement basées sur des commissions d'avis d'experts (15).

2. La téicoplanine

2.1. *Généralités*

La téicoplanine est un antibiotique de la famille des glycopeptides, produit par fermentation par *Actinoplanes Teichomyceticus* et qui présente une activité bactéricide in vitro contre des bactéries aérobies et anaérobies Gram-positives, agissant par inhibition de la synthèse du peptidoglycane. Cet antibiotique est commercialisé depuis 1988 en Europe, ayant l' Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans les infections suivantes (16) :

- Infections de la peau et des tissus mous
- Infections ostéo articulaires
- Pneumonies nosocomiales et communautaires
- Endocardites infectieuses
- Infections compliquées des voies urinaires
- Péritonite associée à la dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA)

2.2. Caractéristiques pharmacologiques de la téicoplanine

La téicoplanine a une activité bactéricide temps-dépendante, c'est-à-dire que son activité est corrélée au « temps pendant lequel la concentration de l'antibiotique est supérieure à une concentration seuil supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI) », qui sera l'indice prédictif d'efficacité (17). En pratique clinique, c'est le taux résiduel (TR) que l'on surveillera, comme détaillé ci-dessous. L'activité bactéricide est lente, comme ont pu le constater Odenholt *et al.* lors de simulations *in vitro*, où aucun effet bactéricide n'était constaté sur les souches à 24h d'évolution (18). Malgré le profil temps-dépendant de la téicoplanine, il existe un effet post antibiotique à dose élevée (25mg/l), plus particulièrement sur les souches de SAMR et *Enterococcus Faecalis*, et plus important qu'avec la vancomycine (19).

L'absorption digestive est négligeable ce qui justifie une voie d'abord parentérale exclusive. L'élimination est principalement urinaire, en 3 phases (« triexponential decay »), avec une demi-vie allongée, entre 70h et 100h, permettant une optimisation du temps passé au-dessus de la CMI. Seulement 2 à 3% de la quantité administrée par voie intraveineuse est métabolisée (20), ce qui laisse présager que le métabolisme de la téicoplanine n'est pas ou peu modifié par une défaillance hépatique.

Il s'agit d'une molécule lipophile à l'origine d'une bonne diffusion tissulaire dont osseuse, comme cela a été prouvé à l'occasion d'une étude sur modèle animal mesurant la diffusion du marqueur [14C] téicoplanine, suite à l'injection de souches de SAMR au niveau du genou (21).

Du fait de sa forte fixation protéique (>90%), une hypoalbuminémie aboutit à une augmentation du volume de distribution. L'hypoalbuminémie est également responsable d'une augmentation significative de la fraction libre de téicoplanine, seule fraction efficace (22). Certains auteurs ont également discuté du rôle de l'équilibre glycémique dans la

modification des caractéristiques pharmacodynamiques de la téicoplanine, la glycosylation de l'albumine semblant diminuer les concentrations sériques de téicoplanine (23).

La littérature concernant l'antibiothérapie par téicoplanine s'attache d'une part à la démonstration de la non infériorité de la téicoplanine par rapport à la vancomycine (24), seul autre glycopeptide antibactérien injectable, et d'autre part à l'étude de ses caractéristiques pharmacocinétiques, qui rendent son utilisation particulière.

2.3. Utilisation de la téicoplanine dans les IOA, une alternative à la vancomycine

Compte tenu de la prévalence des bactéries à Cocci gram positif, et plus particulièrement des Staphylocoques dans les IOA, ainsi que des caractéristiques pharmacologiques décrites ci-dessus répondant aux critères d'antibiothérapie efficace dans les IOA, il apparaît légitime d'envisager la téicoplanine comme une alternative thérapeutique dans la prise en charge des IOA staphylococciques.

L'antibiothérapie par téicoplanine ne doit pas être initialement empirique, mais bien documentée. D'une part, du fait de l'augmentation de SCN résistants à la téicoplanine, actuellement considérés comme des pathogènes nosocomiaux de haute importance. En effet, 55% des *Staphylococcus epidermidis* résistants à la méticilline sont résistants à la téicoplanine (25). D'autre part, à cause de la problématique, encore rare, des Staphylocoques de sensibilité diminuée à la vancomycine (VISA), voire même aux glycopeptides (GISA), de nombreuses souches VISA étant également résistantes à la téicoplanine (26). La non-utilisation de la téicoplanine à la phase aigüe est corroborée par la lenteur de la bactéricidie, et donc l'impossibilité de diminuer rapidement l'inoculum bactérien.

En comparaison à la vancomycine, la téicoplanine est équivalente en termes d'efficacité (24), et meilleure en termes de tolérance avec une moindre néphrotoxicité, et l'absence de « Red Man Syndrome », car la téicoplanine n'implique aucun phénomène d'histaminolibération (24). Le rash cutané et la fièvre sont possiblement dose-dépendant (27), et apparaissent dans 10% des cas si le patient a eu une réaction similaire avec la vancomycine. Par contre, en cas de neutropénie sous vancomycine, une neutropénie sous téicoplanine sera associée dans 50% des cas (28), mais les cytopénies iatrogènes sont résolutive à l'arrêt du traitement.

2.4. Règles de bonne utilisation de la téicoplanine et objectifs pharmacologiques des taux résiduels

L'utilisation d'une dose de charge et l'adaptation des posologies en fonction du TR, lui-même dépendant de nombreux paramètres pharmacocinétiques, fait de la téicoplanine un antibiotique « difficile d'utilisation ». A ce titre, cet antibiotique a déjà fait l'objet d'une étude montrant l'impact favorable de l'intervention d'une équipe multidisciplinaire sur son utilisation adéquate (29). Nah *et al.* ont en effet constaté que 30% des patients dans leur centre hospitalier ne recevaient pas la téicoplanine selon les règles de bon usage (30).

Le dosage de la téicoplanine repose dans la plupart des études sur la technique de « high performance liquid chromatography » (HPLC) et permet la mesure en routine de la concentration totale de téicoplanine. Au vu des caractéristiques pharmacocinétiques sus citées, notamment concernant l'albuminémie, elle-même paramètre très variable au cours du temps, Roberts *et al.* soulèvent la question de la pertinence de ce dosage, en comparaison avec celui de la fraction libre de téicoplanine (31).

En 1996, une revue de la littérature réalisée par MacGowan *et al.* permet de faire émerger l'idée d'une corrélation entre les paramètres PK/PD, tels que le ratio concentration sérique de téicoplanine (TEICC)/CMI, et « l'outcome » (32). Le TR est également

significativement lié à la probabilité de succès thérapeutique dans les endocardites infectieuses et les bactériémies (33), dont la cible est initialement définie entre 10 mg/L et 20 mg/L (32).

En 2003, l'étude de Pea *et al.* montre que les objectifs de TR > 10 mg/L ne sont pas atteints avant 4 jours de traitement, soulevant alors l'intérêt de l'utilisation d'une dose de charge (DDC), soit 6 mg/kg toutes les 12h, au moins 3 fois (34). Les infections profondes, telles que les IOA, et les infections sévères à Gram positifs, requièrent un TR entre 20 et 30 mg/L (35). Une augmentation de la DDC est donc préconisée (36), avec différents schémas thérapeutiques proposés (DDC à 600 mg (37), ou à 800 mg (38)). En effet, la DDC standard ne permet pas d'atteindre les objectifs de TR, même chez les patients insuffisants rénaux (39). En 2010, il est prouvé que pour atteindre un TR > 13,2 mg/l, taux nécessaire à l'éradication du SAMR, une dose de charge de 12mg/kg/j pendant 3 jours est préconisée (40). De même, Wang *et al.* montrent que qu'une DDC de 12mg/kg/j permet d'obtenir un TR > 10 mg/l à J2 dans 90% des cas, contre 18,2% des cas avec une DDC de 6 mg/kg/j (41). Par la suite, le comité des spécialités pharmaceutiques s'est prononcé en faveur d'une dose de charge de 12 mg/kg/12g pour les IOA (16), sur la base des simulations de Monte-Carlo réalisées par Yamada *et al.* (42).

Le TR, significativement lié au succès thérapeutique comme sus cité, est variable en fonction du dosage de téicoplanine et de la clairance de la créatinine (43) (44). La clairance de la téicoplanine semble par ailleurs significativement liée au poids du patient et à la clairance de la créatinine (45). Ces données permettent de démontrer l'intérêt d'un ajustement individuel de la DDC en fonction de l'âge, du poids et de la fonction rénale, avec un TR > 15 mg/L atteint respectivement dans 88% vs. 33% des cas, selon que les patients ont reçu une DDC ajustée ou conventionnelle (46). A ce titre, Kanazawa *et al.* ont proposé de définir un nomogramme pour l'ajustement individuel de la DDC, faisant

intervenir la probabilité d'éradication microbiologique en fonction de l'AUC [0-24h], en plus des paramètres déjà cités (47).

Malgré l'augmentation de la DDC, la toxicité ne semble pas augmentée, notamment concernant la cytopénie et la néphrotoxicité (48). Certains modèles animaux laissent supposer qu'une toxicité hépatique et rénale apparaît pour un TR > 40 mg/L (49), mais les preuves d'effets secondaires dose-dépendants sont insuffisantes dans les essais cliniques (50). Il semble toutefois que l'hypoalbuminémie (<18 g/L) soit un facteur de risque pour l'apparition d'une organotoxicité, avec un TR > 28 mg/L pour l'hépatotoxicité et > 60 mg/L pour la néphrotoxicité (51).

3. La voie sous-cutanée

3.1. *Généralités, avantages et inconvénients*

La voie sous-cutanée (SC) est une voie parentérale extravasculaire, proche de la voie intramusculaire (IM), fréquemment utilisée lorsque toutes les autres voies d'abord (orale, IM ou intraveineuse (IV)) sont impossibles, ou dans l'objectif d'améliorer le confort du patient. C'est une voie courante d'utilisation en soins palliatifs notamment (52), et les autres avantages à l'utilisation de cette voie sont actuellement peu étudiés.

L'absorption des principes actifs par voie SC est généralement plus lente que par voie IM, du fait d'une moindre perfusion tissulaire. Elle dépend également du site d'injection, du volume injecté, des caractéristiques galéniques du médicament et des additifs utilisés (53), comme par exemple l'ajout de hyaluronidase (54).

Les avantages principaux sont sa facilité d'application, permettant notamment une prise en charge ambulatoire et la limitation des gestes agressifs, le site pouvant être laissé en place 5 à 7 jours (55). Cela améliore l'observance et préserve l'autonomie. La voie SC

permet également d'éviter la pose d'un cathéter veineux central et donc le risque de complications thrombotiques et infectieuses (56), sachant qu'une infection de cathéter central chez une personne âgée aboutit au décès dans 20% des cas (57). Chez les personnes atteintes de troubles cognitifs, cela permet également de diminuer l'agitation (58).

Les principaux effets secondaires décrits sont la réaction locale, l'abcès et la nécrose (53).

Les contre-indications absolues sont l'infection cutanée diffuse et une instabilité hémodynamique. L'utilisation de la voie SC de façon inadéquate dans des situations de collapsus cardiovasculaire a conduit à son abandon dans les 1950, la technique ayant été largement utilisée à cette période (58). En effet, la vasoconstriction périphérique diminue l'absorption tissulaire et contribue à l'échec du traitement.

On retiendra parmi les contre-indications relatives la présence d'un traitement anticoagulant curatif ou des troubles de la coagulation (59), bien qu'une des indications de la voie SC soit la contre-indication à la voie IM du fait d'un traitement anticoagulant (60). Une étude sur la téicoplanine par voie SC retrouve moins de 3% de survenue d'hématomes au point d'injection en cas de traitement anticoagulant concomitant (61).

Par ailleurs, à ce jour, aucune étude n'a démontré de durée maximale de traitement par voie sous-cutanée (58).

3.2. Antibiothérapie par voie sous-cutanée

3.2.1. Fréquence, molécules utilisées et statut réglementaire

Malgré le faible niveau de preuve concernant l'antibiothérapie par voie SC (62), il s'agit d'une pratique courante d'utilisation, impliquant 97,2% des gériatres et 95,2% des infectiologues (63), pour des traitements compris généralement entre 4 et 14 jours.

Les motifs de recours à la voie SC sont, par ordre d'importance, l'utilisation impossible de la voie IV ou IM (65%), une situation de soins palliatifs (32%), l'agitation, les troubles de déglutition, l'absence de molécule orale efficace sur le plan microbiologique, et la simplification thérapeutique en vue de faciliter la sortie d'hospitalisation (64).

Parmi les trois antibiotiques ayant l'AMM (65) (la ceftriaxone, l'amikacine et le thiamphenicol), la ceftriaxone est le plus courant d'utilisation, du fait de la fréquence et de la gravité des bronchopneumonies ainsi que des infections urinaires chez les personnes âgées. L'étude de Melin-Coviaux *et al.* permet de confirmer la bioéquivalence de la ceftriaxone par voie intraveineuse et SC chez les personnes âgées (66), et celle de Gauthier *et al.* d'en confirmer l'équivalence sur le plan clinique (67). Les autres molécules utilisées sont le céfépime (68), l'ertapénème dans les infections urinaires à entérobactéries productrices de *Bêta lactamase à spectre élargi* (BLSE) (69), l'ampicilline et les aminosides (70).

Le faible niveau de preuve des différentes études tient à leur caractère souvent rétrospectif et à l'impossibilité de transposer les données à la population gériatrique, les études étant réalisées sur volontaires sains.

La téicoplanine par voie SC est actuellement référencée dans la littérature avec un grade B selon les recommandations de l'HAS, mais n'est pas enregistrée officiellement sur la liste des médicaments administrés par voie SC (62), ce qui engage directement la responsabilité du prescripteur (71).

3.2.2. Caractéristiques PK/PD de la voie SC et retours d'expérience sur l'utilisation de la téicoplanine SC

La ceftriaxone est l'antibiotique le plus étudié sur le plan pharmacologique, avec une modélisation de la pharmacocinétique de la voie SC montrant un allongement du Tmax, une diminution de la Cmax, mais des AUC équivalentes (63), permettant alors de

démontrer l'intérêt tout particulier de la voie SC pour les antibiotiques temps-dépendant. Le temps passé au-dessus de la CMI ($T > CMI$), et par voie de conséquence le ratio AUC 0-24h/CMI, sont les paramètres PK/PD corrélés à l'efficacité des antibiotiques temps-dépendants (72). La téicoplanine, antibiotique temps-dépendant, avec une longue demi-vie d'élimination, répond aux critères permettant son utilisation adéquate par voie SC. Elle a été décrite chez des patients de soins intensifs, après 4 jours de DDC IV, et retrouve, outre une tolérance satisfaisante, un profil identique à celui décrit ci-dessus suggérant une bioéquivalence des voies IV et SC (73) (cf. Annexe n°4). Par ailleurs, elle a également fait la preuve de son efficacité, en relais d'un traitement IV initial, chez 2 enfants traités pour endocardite infectieuse, l'une à *Streptococcus gemella*, l'autre à SAMS (74).

Sur le plan de la tolérance, il a été démontré que l'injection de téicoplanine était peu douloureuse, avec seulement 2,8% des patients présentant des douleurs intermittentes au point d'injection, mais provoquait plus de réaction cutanées, impliquant 11,5% des cas (75).

Toutefois, les variabilités inter- et intra- individuelles de la réponse thérapeutique font réfléchir à une interprétation raisonnée de ces résultats. Ces variabilités sont d'autant plus représentées dans la population gériatrique qui constitue l'échantillon essentiel des patients atteints d'IOA.

4. Spécificités de la population gériatrique dans la prise en charge des IOA

4.1. Epidémiologie des IOA chez les personnes âgées

Les personnes âgées représentent la population préférentiellement atteinte d'IOA nosocomiales, de SDI, et d'infections prothétiques (7). Cela intensifie la difficulté de la prise en charge, avec des agents pathogènes parfois multi-résistants et une durée d'antibiothérapie prolongée, les infections sur matériel requérant un minimum de 3 mois de traitement (76).

4.2. Modifications pharmacologiques liées au vieillissement

Par ailleurs, les comorbidités associées complexifient le choix des molécules, compte tenu du risque de iatrogénie favorisé par la polymédication, des modifications pharmacologiques liées à l'âge et du manque de coordination entre les différents prescripteurs (77). La prescription médicamenteuse chez le sujet âgé doit tenir compte du statut nutritionnel, des fonctions rénales et hépatiques (78), et de la tolérance, en particulier sur le plan neurologique, pour les fluoroquinolones.

L'agressivité de la thérapeutique doit être adaptée au pronostic du patient : le score de CHARLSON (cf. Annexe n°5) permet à ce titre, en fonction des comorbidités du patient, d'évaluer la mortalité à court terme chez les patients institutionnalisés (79), et d'orienter ainsi leur prise en charge.

4.3. *Cas particulier de la téicoplanine*

L'âge, covariable impliquée dans les variations inter-individuelles de réponse à la téicoplanine, diminue la probabilité de succès thérapeutique (33). L'étude de la variabilité intra-individuelle retrouve un risque de surdosage en fin de traitement, suite à des modifications physiologiques augmentant la demi-vie d'élimination (80). Ceci renforce la nécessité de dosages pendant les DDC et doses d'entretien, compte tenu du comportement imprévisible de la téicoplanine chez la personne âgée (81). Cependant, aucun modèle pharmacocinétique actuel n'intègre le statut nutritionnel et notamment l'albuminémie, responsable de variations considérables de la fraction libre.

Malgré la contrainte du dosage médicamenteux, la facilité d'utilisation de la voie SC et sa bonne tolérance permettent d'utiliser la téicoplanine en ambulatoire, et ce d'autant que le traitement est prolongé.

5. La téicoplanine par voie SC, un modèle d'antibiothérapie parentérale ambulatoire ?

5.1. *Modalités d'application de l'antibiothérapie parentérale ambulatoire, avantages et inconvénients*

L'Antibiothérapie Parentérale Ambulatoire (APA), décrite pour la première fois en 1974 en Amérique du Nord, se définit comme l'administration parentérale d'antibiotiques, à au moins 2 reprises sur 2 jours différents, sans passer la nuit à l'hôpital (82). Elle est actuellement répandue dans de nombreux pays Européens (83), ainsi qu'en Asie (84).

Elle est représentée en France par les services d'hospitalisation à domicile et les services de soins ambulatoires externes dont les cabinets infirmiers libéraux et les prestataires de

service. En Angleterre, certains patients éligibles notamment sur des critères cognitifs reçoivent une éducation thérapeutique leur permettant de pratiquer une « auto-administration » d'antibiotiques, avec l'aide de l'entourage lui aussi averti, sans complications surajoutées (85).

Sa mise en place est liée à des contraintes organisationnelles, faisant intervenir un médecin référent et une équipe paramédicale, ce après avoir vérifié que le patient répondait aux critères d'admission en APA (86). Les principaux obstacles à sa réalisation sont les difficultés de coordination entre l'hôpital et les soins ambulatoires, le manque de médecins dédiés à ce type de programmes, le problème du financement (absence d'adéquation entre le prix du séjour et le prix de l'antibiotique parfois onéreux), et le manque d'équipes dédiées ayant une expérience spécifique (87).

L'objectif de ce dispositif est la poursuite d'un traitement parentéral de longue durée dans l'environnement personnel du patient, avec une efficacité comparable à une prise en charge hospitalière. Cela permet d'améliorer sa qualité de vie (88), d'éviter les complications liées à l'hospitalisation dont les infections nosocomiales et de limiter chez les personnes âgées les épisodes confusionnels ou d'agitation liés à la modification de l'environnement.

Les principales pathologies prises en charge en APA sont les IOA, les infections de la peau et des tissus mous, les endocardites infectieuses et d'autres infections telles que les infections urinaires à BLSE dans une moindre mesure (89).

Les antibiotiques les plus fréquemment utilisés sont, par ordre de fréquence, dans l'étude de Ruh *et al.*, l'ertapénème, la vancomycine, la ceftriaxone et la daptomycine (90). Le schéma thérapeutique de ces antibiotiques est adapté à la prise en charge ambulatoire : soit la molécule est stable et permet une perfusion continue sur 24h, soit sa longue demi-vie autorise une injection seule quotidienne, comme le permet la téicoplanine.

5.2. *Retours d'expérience concernant les IOA en APA*

Les IOA sont le deuxième motif de prise en charge en APA. Une étude rétrospective concernant des ostéomyélites traitées en APA, avec une prédominance de SAMR, dont le traitement était en moyenne de 4 à 6 semaines, retrouvait un taux d'échec de 2,5%. 87% des patients avaient suivi le traitement toute la durée requise, et 5% l'avaient arrêté suite à un effet secondaire (91). L'étude de Mackintosh *et al.* montre également une évolution globalement favorable avec 86,4% de succès thérapeutique toutes IOA confondues. Cependant, certains facteurs prédictifs d'échecs sont mis en évidence incluant l'âge, les infections à SAMR et les infections de pied diabétique (92).

5.3. *Retours d'expérience concernant la téicoplanine en APA*

Du fait de sa longue demi-vie d'élimination, la téicoplanine peut être administrée en une dose quotidienne ou en 3 doses par semaines, ce qui a motivé la mise au point de « guidelines » concernant le schéma en 3 injections, en fonction du poids et de la fonction rénale. Un DDC de 15-25 mg/kg/jour est proposée pendant 3 jours, suivie d'une dose d'entretien de 15-25 mg/kg tous les 3 jours (93).

La téicoplanine est retrouvée comme facteur de risque d'échec à plusieurs reprises, en particulier concernant la tolérance du traitement. Dans l'étude de Seaton *et al.*, un échec thérapeutique survient chez 25,7% des patients traités par téicoplanine, avec parmi eux 9% de patients présentant un rash (94). De même, la téicoplanine apparaît être un facteur d'échec avec un Odd Ratio à 7.54 (IC 95% [2,37 – 23,93]) chez les patients traités pour une endocardite infectieuse en APA, et ce malgré des dosages adéquats. Ceci semble être expliqué en partie par les effets secondaires du traitement et en partie par une décompensation de la pathologie sous-jacente, mais les auteurs n'excluent pas la possibilité d'autres facteurs confondants non identifiés (95).

5.4. Intérêt en matière de coûts de santé publique

La diminution des coûts de santé publique ne doit pas être le motif de prise en charge en APA pour le praticien, mais l'intérêt économique est marqué. Graninger *et al.* ont montré en 1995 qu'un traitement ambulatoire de téicoplanine 3 fois par semaine, pour une moyenne de 60 jours, engendrait une diminution du coût de 60 000 \$ par patient, en comparaison avec un traitement hospitalier (96). Une étude comparative de coût entre la vancomycine et la téicoplanine ne montre pas de différence significative entre les deux traitements, bien que la vancomycine soit beaucoup moins chère. Ceci est expliqué par la diminution de complications sur cathéter central avec la téicoplanine IM, et la sortie d'hospitalisation anticipée (97). Enfin, une étude comparant la téicoplanine IV à l'hôpital, en ambulatoire, ou un traitement par linezolide *per os*, montrait une infériorité de coût pour la téicoplanine en ambulatoire (98).

II. Justification et intérêt de l'étude

L'indication de la téicoplanine dans la prise en charge des IOA est largement validée, notamment en cas d'infection à *Staphylococcus* qui reste l'agent pathogène le plus représenté.

Il semble exister une bioéquivalence des voies IV et SC, permettant son utilisation par voie SC.

L'utilisation de la voie SC présente des avantages aux plans humain et financier, en facilitant notamment la prise en charge ambulatoire.

L'indication de la téicoplanine par voie SC est particulièrement pertinente dans la population gériatrique, qui constitue la majeure partie des patients atteints d'IOA et qui présente une vulnérabilité accrue en service d'hospitalisation conventionnelle.

Compte tenu des particularités d'utilisation de cet antibiotique et du manque de données sur son utilisation par voie SC dans la littérature, il semble légitime d'envisager une étude portant sur l'efficacité et la tolérance de la téicoplanine par voie SC dans les infections ostéo-articulaires staphylococciques.

III. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude est :

L'administration de la téicoplanine par voie sous-cutanée permet-elle d'atteindre et de maintenir un taux résiduel supérieur ou égal à 15 mg/L dans le traitement des infections ostéo-articulaires staphylococciques (toutes espèces confondues) et selon quelles modalités ?

Les objectifs secondaires sont :

- Quels sont les motifs de recours à la voie sous-cutanée ?
- Quels sont les principaux effets indésirables survenus au cours du traitement par téicoplanine par voie SC, et dans quels délais ?
- L'évolution clinique et biologique est-elle favorable ?

Présentation de l'étude

TITRE : L'administration sous-cutanée de la téicoplanine permet-elle d'atteindre les objectifs thérapeutiques de téicoplaninémie résiduelle ? Evaluation rétrospective multicentrique au cours des infections ostéo-articulaires staphylococciques.

I. Introduction

La prescription d'antibiothérapie par voie sous-cutanée concerne une grande majorité des infectiologues et gériatres en France (63), le plus souvent en dehors de toute recommandation. Elle permet la diminution du risque de complication infectieuse ou thrombotique liée aux cathéters centraux et favorise la prise en charge ambulatoire qui contribue à l'amélioration de la qualité de vie du patient (88). Son utilisation est justifiée en cas de nécessité d'antibiothérapie parentérale de longue durée, dont les IOA font souvent l'objet, et plus spécifiquement en cas de difficulté de voie d'abord.

L'incidence des IOA est en constante augmentation, avec une prédominance d'infections sur prothèse articulaire dans les pays industrialisés (6), et dont le pathogène est *Staphylococcus aureus* dans 30% des cas (7). Les glycopeptides dont la vancomycine et la téicoplanine sont le traitement de référence pour les IOA en cas de résistance à la méticilline, concernant 20% des S.A et 43,9% des SCN (en augmentation sur les 10 dernières années) (99).

La téicoplanine est une alternative satisfaisante à la vancomycine, avec une efficacité équivalente, ainsi qu'une meilleure tolérance (24)-(27). Son utilisation est basée sur la surveillance du TR, dont la corrélation à l'efficacité clinique a été prouvée dans les endocardites infectieuses et les bactériémies (33). Du fait de son profil temps-dépendant,

il semble exister une bioéquivalence des voies IV et SC (100), ce pourquoi elle constitue une molécule de choix dans la prise en charge des IOA, avec la possibilité théorique de l'utiliser par voie SC. L'APA, et notamment avec la téicoplanine, est efficace dans la prise en charge des IOA (92) et présente un réel intérêt en matière d'économie de santé publique (96).

Cependant, peu d'études concernent l'utilisation de la téicoplanine par voie SC, et aucune étude n'est consacrée à son utilisation dans les IOA. Cette étude est donc un retour d'expérience de trois centres hospitaliers utilisant la téicoplanine par voie SC dans les IOA staphylococciques, dont l'axe d'analyse principal est le TR.

II. Matériel et Méthodes

1. Schéma d'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle, rétrospective, multicentrique, réalisée au Centre Hospitalier (CH) de Chambéry, au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Lyon et au CHU de Strasbourg.

2. Recrutement des patients

Tout patient ayant reçu un traitement par téicoplanine par voie SC au décours d'une IOA staphylococcique, issu des services de maladies infectieuses des CH de Chambéry, CHU de Lyon et CHU de Strasbourg entre 2002 et 2015 a été recruté.

Les critères d'inclusion étaient :

- Age > 18 ans
- Tous sexes confondus
- Atteint d'une infection ostéo-articulaire à SAMS, SAMR ou SCN, quel que soit le site infecté et le type d'infection, qu'il s'agisse d'une récurrence ou pas.
- Quelle que soit la durée du traitement par téicoplanine par voie SC

Le seul critère d'exclusion était l'infection de pied diabétique, compte tenu d'un mécanisme physiopathologique distinct.

Les patients de Chambéry et de Strasbourg ont été recrutés via la liste de rétrocession de téicoplanine SC, avec l'aide du service de la pharmacie hospitalière. Les patients de Lyon ont été recrutés à l'aide d'une requête recherchant les IOA à S.A traités par téicoplanine via le service de maladies infectieuses et via le laboratoire.

3. Recueil des données

Les données recueillies étaient :

- Les antécédents du patient permettant de calculer le score de CHARLSON
- Les données biologiques susceptibles de modifier les caractéristiques PK/PD (albuminémie, créatinine, bilan hépatique)
- Les caractéristiques microbiologiques (germe, phénotype, CMI)
- Le site d'IOA, son stade, la présence de matériel
- Les molécules antibiotiques utilisées de façon concomitante à la téicoplanine
- La présence d'un traitement anticoagulant ou anti-agrégant plaquettaire
- Les modalités d'utilisation de la téicoplanine (dates, durée, doses, voie, utilisation d'une dose de charge)
- Le recueil des TR et leurs dates
- Les effets indésirables en cours de traitement par téicoplanine selon la classification Common terminology Classification of Adverse Events (CTCAE, cf. Annexe n°6) ainsi que les dates de survenue
- Les motifs de recours à la voie SC
- Les critères biologiques (CRP) et cliniques (rechute, décès), marqueurs d'évolution

Les données ont été recueillies à l'aide des logiciels informatiques de chaque centre hospitalier, et dans les dossiers médicaux en version papier.

4. Définitions

4.1. *IOA*

Le diagnostic d'IOA était retenu devant la présence d'une clinique compatible, et d'un résultat microbiologique positif à S.A ou SCN, issu soit d'une ponction ostéo-articulaire, soit de prélèvements per opératoires, soit d'hémocultures. Elles ont été définies selon la présence ou l'absence de matériel orthopédique incluant les prothèses articulaires et le matériel d'ostéosynthèse périphérique ou rachidien. Par ailleurs le caractère aigu ou chronique était fonction du délai d'évolution entre le début des symptômes et le diagnostic microbiologique, le seuil ayant été retenu à 3 semaines (101). Les IOA post-opératoires ont également été définies comme précoce (< 1 mois), tardive (> 1 an), ou retardée (> 2 ans), selon le délai entre la chirurgie initiale et la date de début des signes cliniques.

4.2. *Complication*

Les complications étaient définies par la survenue d'un abcès, d'une fistule, ou d'une épidurite en cas de spondylodiscite infectieuse.

4.3. *Dose de charge*

La dose de charge est définie par plusieurs injections successives espacées de 12h. La posologie des injections et le nombre d'injections correspondant à la dose de charge sont différents pour chaque patient, la durée de la dose de charge est donc également différente pour chaque patient.

4.4. *Cible des taux résiduels*

Le taux résiduel cible a été retenu à 15 mg/L. Aucune valeur correspondant à un surdosage n'a été retenue. L'atteinte d'un taux ≥ 15 mg/L a été défini comme le critère de jugement principal.

4.5. *Effets secondaires*

Les effets secondaires (ES) ont été recueillis à partir de la classification CTCAE, avec un recueil systématique de la fonction rénale, du bilan hépatique, de la NFS et des plaquettes en fin de traitement. Le délai de survenue a été calculé entre chaque ES et chaque traitement antibiotique pris par le patient au moment de l'effet indésirable, afin de pouvoir raisonner en termes d'imputabilité de la téicoplanine. Pour chaque ES, il a été précisé si celui-ci entraînait un arrêt du traitement et/ou une ré-hospitalisation, et s'il était résolutif à l'arrêt du traitement le cas échéant.

Les grades de sévérité des ES ont été définis en fonction de la classification CTCAE également (cf. Annexe n°7). Seuls les ES à partir du grade 2 de la classification CTCAE ont été retenus. En effet, au vu du caractère rétrospectif de l'étude, une variation minimale des paramètres biologiques tels la formule sanguine, le bilan hépatique ou la créatinine est difficile d'interprétation. Un ES de grade 1 est défini comme léger ou asymptomatique et ne nécessite pas de traitement, nous avons donc considéré ces ES comme sans incidence sur la prise en charge thérapeutique, raison pour laquelle nous les avons exclus de l'analyse. De plus, l'analyse des ES de haut grade uniquement permet de limiter le biais de mémoire pour les ES non sévères. Les ES de grade 5 sont représentés par les décès et ne seront interprétés parmi les ES que si l'imputabilité de l'épisode infectieux ou du traitement est formelle.

4.6. *Echec*

L'échec était évalué selon un critère de jugement secondaire composite, et défini par :

- Une persistance de l'infection malgré une antibiothérapie adaptée
- Une rechute de l'infection
- Une super-infection (définie comme la survenue d'une nouvelle infection dont le germe impliqué est différent)
- Un décès lié à l'IOA ou à une toxicité des traitements mis en place

Pour chaque échec, les données microbiologiques ont été recherchées.

La date des dernières nouvelles est définie avec la date du dernier passage du patient au centre hospitalier, que ce soit pour une prise en charge de l'IOA ou toute autre prise en charge. La durée de suivi représente le délai entre le diagnostic microbiologique et la date des dernières nouvelles. La durée entre l'échec et le début de l'antibiothérapie par téicoplanine est précisée pour les échecs survenus sous traitement et la durée entre l'échec et la fin de l'antibiothérapie par téicoplanine est précisée pour les échecs survenus après l'arrêt du traitement.

4.7. *Motifs de recours à la voie sous-cutanée*

Les motifs de recours à la voie SC ont été définis selon les résultats de l'étude concernant la tolérance des antibiotiques par voie SC, menée par le groupe de travail SPILF (Société de Pathologie de Langue Française)/SFGG (Société Française de Gériatrie et de Gériologie) (64).

4.8. Comorbidités

Les comorbidités étaient évaluées par le score de CHARLSON, dont la mortalité à 1 an est estimée à 52% si le score de CHARLSON est entre 3 et 4 (102).

5. Aspects techniques

5.1. Administration de téicoplanine

La technique d'administration était comparable dans les 3 centres, avec une dilution du produit dans 50 ml de sérum salé 0,9% suivie d'une administration en perfusion sous-cutanée lente de 30 minutes.

5.2. Dosage du taux résiduel de téicoplanine

Le dosage de téicoplaninémie résiduelle a été effectué dans les laboratoires de BIOMNIS, des CHU de Lyon et de Strasbourg, en fonction de la provenance des patients, chaque centre ayant sa propre technique de dosage.

S'agissant de l'analyse rétrospective de traitements de patients hospitalisés, aucun plan de prélèvement prédéterminé n'a été utilisé.

6. Analyse statistique

Les méthodes usuelles de statistique descriptive ont été utilisées pour estimer les variables de l'étude, décrites comme effectifs (%) pour les variables dichotomiques et comme médiane (intervalle interquartile (IQR)) pour les variables continues. Le nombre de données manquantes a été exclu du dénominateur pour le calcul de chaque

pourcentage. Les groupes de l'étude ont été comparés par les tests non paramétriques usuels (U-test de Mann-Whitney), comme approprié. Les corrélations entre variables continues ont été évaluées par le coefficient de corrélation de Pearson. Une valeur de $p < 0.05$ était considérée comme statistiquement significative. L'ensemble des analyses ont été réalisées avec la version 19.0 du logiciel SPSS (SPSS, Chicago, IL, USA) et la version 5.03 de Prism (Graph Pad Software, Inc.).

7. Aspects éthiques

Selon le CCTIRS, nous n'avons pas obligation d'information des patients pour notre étude. En effet l'une des dérogations au devoir d'informer concerne les études rétrospectives du fait de la difficulté de retrouver les patients.

La personne responsable de la recherche, les investigateurs et toute personne mandatée pour travailler sur la recherche sont tenues au respect du secret professionnel. Les données recueillies, y compris les résultats des analyses, sont anonymisées par un numéro d'inclusion et les initiales du patient (première lettre du nom et du prénom).

L'(es) investigateur(s) s'engagent à ce que cette recherche soit réalisée en conformité avec la loi n°2004-806 du 9 août 2004, ainsi qu'en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques (I.C.H. version 4 du 1er mai 1996 et décision du 24 novembre 2006) et la déclaration d'Helsinki (cf. version intégrale <http://www.wma.net>).

III. Résultats

1. Description de la population

Quarante épisodes d'IOA ont été inclus (15 à Strasbourg (37.5%), 14 à Lyon (35%) et 11 à Chambéry (27.5%)), concernant 21 hommes (52.5%) et 19 femmes (47.5%) d'âge médian 75 ans (IQR, 61.8-84). Vingt-cinq patients (62.5%) avaient un score de CHARLSON supérieur à 4. Treize patients étaient de poids extrême avec 11 (27.5%) et 2 (5%) patients ayant un IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$ et $< 18 \text{ kg/m}^2$, respectivement. L'albuminémie médiane était à 32g/L (IQR, 26.4 – 36). Onze patients (27.5%) avaient une albuminémie $< 30\text{g/L}$ et aucun n'avait une albuminémie $< 20 \text{ g/L}$. Le débit de filtration glomérulaire (DFG) médian était à 68 mL/min/m² (IQR, 55.5 – 90.5). Seize patients avaient un DFG entre 30 et 60 mL/min/m², et aucun n'avait un DFG $< 30 \text{ mL/min/m}^2$. L'ensemble des caractéristiques de la population est décrit en annexe, tableau n°1.

2. Description IOA

Trente-quatre épisodes étaient des IOA sur matériel (85%) dont 27 (79.4%) prothèses articulaires (19 PTG, 8 PTH), 4 (11.7%) ostéosynthèses périphériques, et 2 (5.8%) ostéosynthèses du rachis. Il s'agissait d'infections chroniques dans 53% des cas (n=21).

Sur le plan microbiologique, la majorité des infections était mono-microbienne (n=29, 73%). Vingt-quatre souches étaient méti-R (58%), dont 13 S.A (32,5%) et 11 SCN (27.5%). Les souches méti-S étaient à 35% du S.A (n=14) et à 7% des SCN (n=3).

La CMI était disponible pour 17 souches (42.5%), dont 10 S.A (25%) et 7 SCN (17.5%). La CMI médiane des souches de S.A pour la téicoplanine était 0.5 mg/L (IQR, 0.38 –

0.81), et celle des souches de SCN était 0.75 mg/L (IQR, 0.5 – 1). Douze CMI étaient < 1 mg/L, soit 70.5% des souches. Quatre CMI étaient comprises entre 1 mg/L et 2 mg/L, soit 23.5%. Enfin, une souche avait une CMI égale à 4 mg/L.

L'ensemble des caractéristiques des épisodes d'IOA est décrit en annexe, tableau n°2.

3. Description de la prise en charge chirurgicale

Trente-cinq patients (87.5%) ont bénéficié d'une prise en charge chirurgicale. Quatre (66,6%) des IOA natives ont bénéficié d'un lavage. Concernant les IOA sur matériel, 31 (91%) ont été opérées, par simple lavage dans 15 cas (48.3%), ou par changement en un (n=11, 35.4%) ou deux (n=5, 16%) temps.

4. Description de l'antibiothérapie

Dix-sept patients (42.5%) ont bénéficié d'un traitement par glycopeptides bien que la souche soit méti-S, du fait d'allergie ou d'effet secondaire aux pénicillines M pour deux cas, de la survenue d'une infection intercurrente dans un cas, d'une infection polymicrobienne dans trois cas, et une simplification de la voie d'abord dans cinq cas.

La téicoplanine a été prescrite d'emblée pour 10 patients (25%). Pour les autres, le délai médian d'introduction de la téicoplanine était de 23 jours (IQR, 6 – 53.8). Les antibiotiques les plus utilisés avant la téicoplanine étaient les pénicillines M dans 10 cas (25%), les fluoroquinolones dans 10 cas (25%) et la vancomycine dans 9 cas (22.5%). La durée médiane du traitement par téicoplanine était de 45.5 jours (IQR, 29.2-78.7), pour une durée médiane de traitement antibiotique total de 124 jours (IQR, 55.5-286). Le traitement par téicoplanine a été interrompu de façon programmée dans 19 cas (47.5%), et écourté chez 8 patients (20%) pour les raisons suivantes : 3 décès, 1 réaction inflammatoire, 1

rash maculo-papuleux et 2 rechutes en cours de traitement suspensif. Il a été prolongé chez 9 patients (22.5%) pour les raisons suivantes : 6 persistances de l'infection, 1 chirurgie annulée et 1 attente de pose d'arthrodèse. Deux patients sont toujours en cours de traitement, et les données étaient manquantes chez 2 patients.

Vingt-deux patients (55%) ont reçu une bi-antibiothérapie anti-staphylococcique d'emblée. Parmi les bithérapies prescrites, les plus fréquentes étaient les associations avec la rifampicine (n=23, 57.5%), et les fluoroquinolones (n=16, 40%). La durée médiane de bi-antibiothérapie était de 90 jours (IQR, 42-193.5).

5. Modalités d'utilisation de la téicoplanine

5.1. *Posologie*

Trente-cinq patients (87.5%) ont bénéficié d'une DDC initiale, dont 16 par voie IV, 18 par voie SC et 1 par voie IM. La posologie médiane de chaque injection lors de la DDC était de 9.4 mg/kg/12h (IQR, 6.1-13.1) avec une médiane de 5 injections (IQR, 3–5). Vingt patients (50%) ont reçu une DDC \geq 9 mg/kg/12h et 15 patients (37.5%) ont reçu une DDC $<$ 9 mg/kg/12h. Cinq patients (12.5%) n'ont pas reçu de DDC, 2 dont la voie initiale était IV et 3 dont la voie initiale était SC.

La posologie médiane des injections de la dose d'entretien était de 7.3 mg/kg/24h (IQR, 5.3-12.1).

A noter que chez 13 patients (32.5%), la dose d'entretien a été poursuivie en 3 injections par semaine, et ce dans un délai médian de 11 jours (IQR, 7–18) par rapport à l'initiation de la téicoplanine. Chez ces patients, la dose médiane de chaque injection était de 15 mg/kg (IQR, 10.3–15.9).

Pour les patients ayant bénéficié d'une initiation de traitement par voie IV, le relais par voie SC était effectué dans un délai médian de 9 jours (IQR, 4.5-18). Aucun passage de la voie SC vers la voie IV n'a été observé.

L'ensemble des données concernant les modalités d'utilisation de la téicoplanine sont résumées en annexe, tableau n°3.

5.2. *Téicoplaninémie résiduelle*

Un TR ≥ 15 mg/L a été atteint chez 34 patients au total, soit dans 85% des cas, dans un délai médian de 4 jours (IQR, 3–6).

Les TR médians de téicoplaninémie durant les 20 premiers jours n'étaient pas significativement différents entre les voies IV et SC, toutes DDC confondues ($p=0.462$), comme présenté sur la figure n°1. Aucune différence significative entre les 2 voies n'a été retrouvée après ajustement sur la fonction rénale ($p=0.68$) et sur l'albuminémie ($p=0.14$), comme le décrivent les figures n°2 et n°3 en annexe.

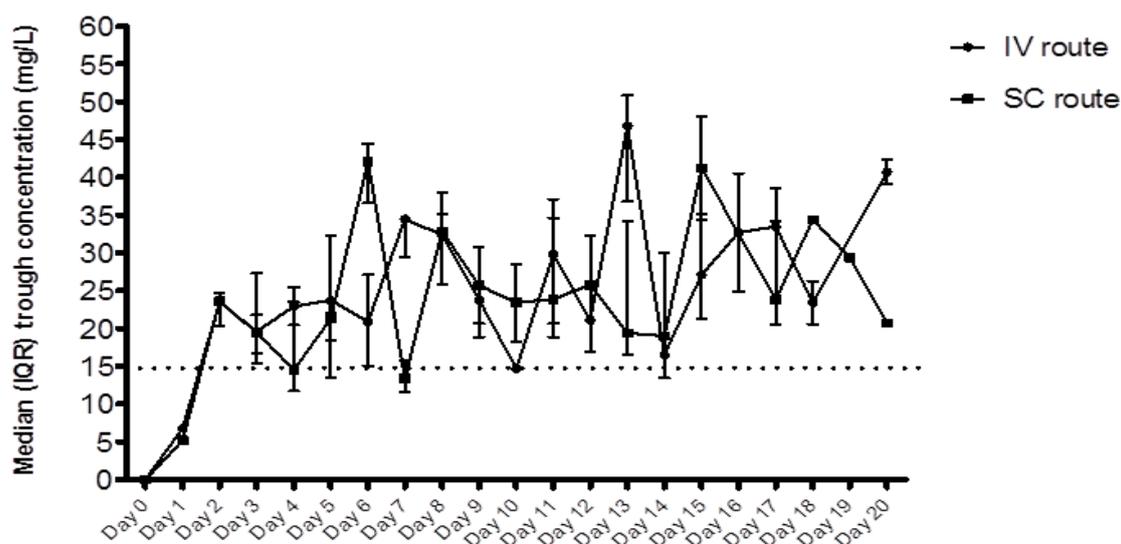


Figure 1 : Médiane des taux résiduels en fonction du temps, selon la voie utilisée, pendant les 20 premiers jours

Vingt-cinq patients (62.5%) ont bénéficié d'un TR précoce \leq J4 de traitement et parmi eux 17 (68%) avaient un TR \geq 15 mg/L avant J4. Parmi les autres patients, le premier TR a été réalisé entre J5 et J8 pour 12 d'entre eux (30%), et 3 patients (7.5%) ont eu leur premier TR au-delà de J8. Les TR atteints par voie SC étaient significativement plus élevés si la DDC était \geq 9mg/kg/12h ($p < 10^{-3}$), comme représenté sur la figure n°4.

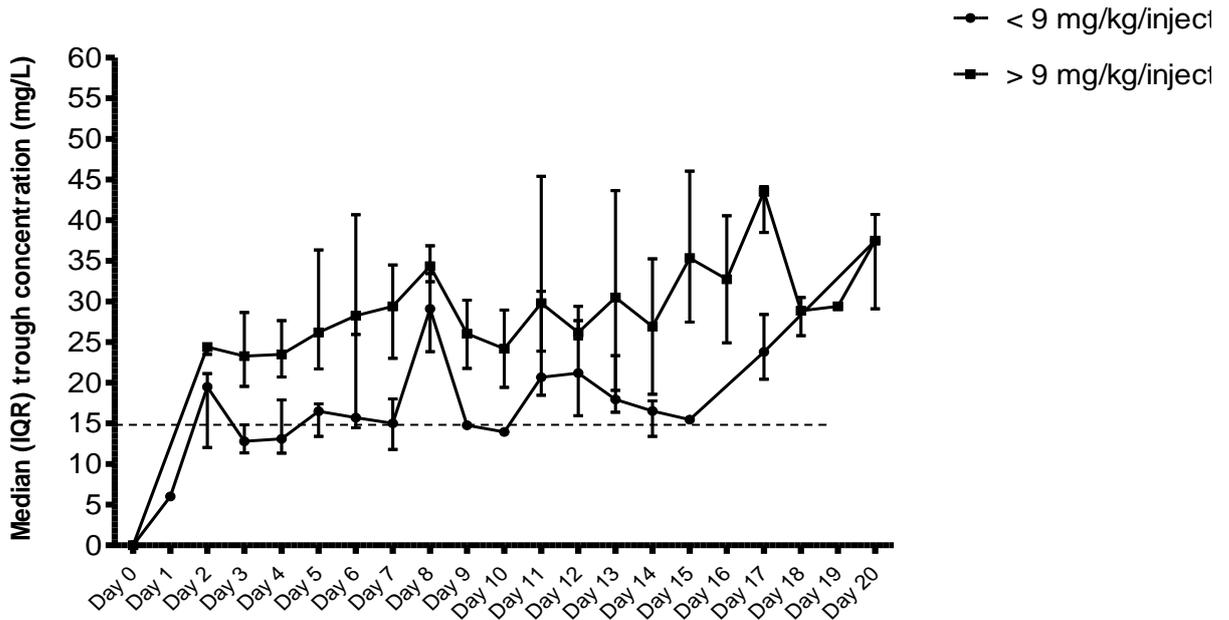


Figure 4 : Médiane des taux résiduels en fonction de la DDC reçue pendant les 20 premiers jours

Le pourcentage de TR \geq 15 mg/L selon la voie IV ou SC n'était pas significativement différent que la DDC soit \geq ou $<$ à 9 mg/kg/12h ($p=0,546$), comme décrit sur la figure n°5. Par contre, une différence significative a été retrouvée entre les groupes DDC \geq 9 mg/kg/12h et $<$ 9 mg/kg/12h pour la voie IV ($p=0,035$) et pour la voie SC ($p=0,015$).

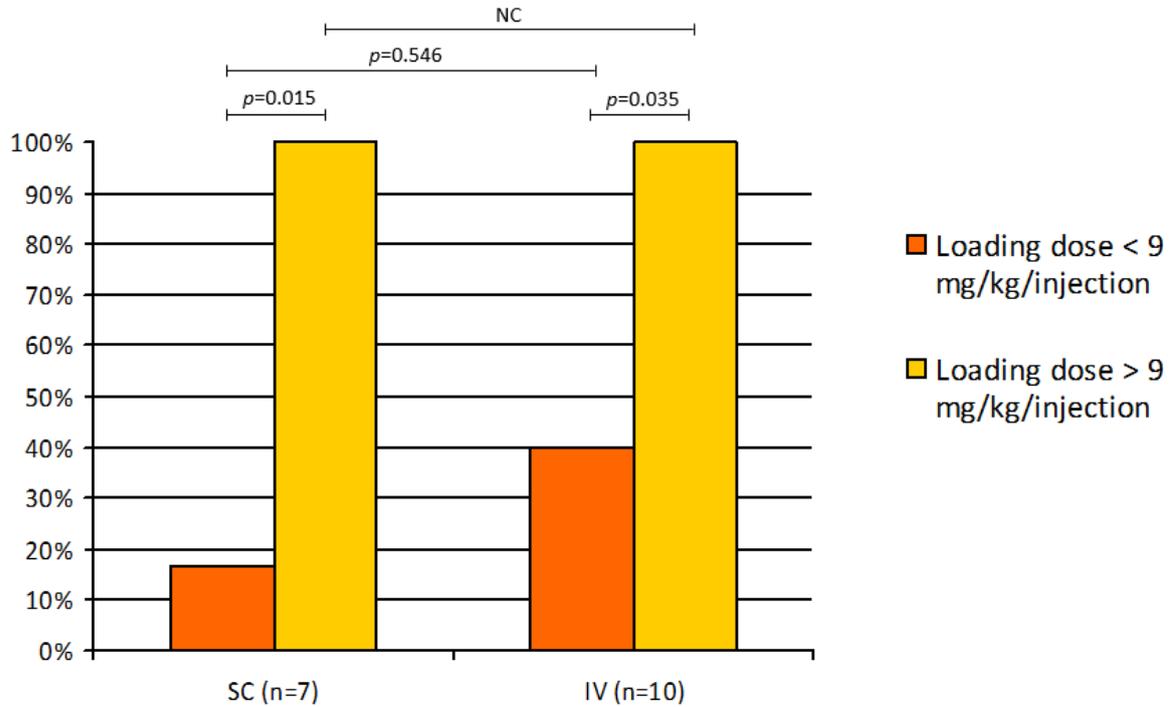


Figure 5 : Pourcentage de téicoplaninémie résiduelle \geq 15 mg/l entre J2 et J4 selon la voie et la posologie des injections lors de la DDC.

Le délai médian pour atteindre un TR ≥ 15 mg/L était comparable pour les voies IV et SC lorsque la DDC était ≥ 9 mg/kg/12h. Il était augmenté si la DDC était < 9 mg/kg/12h, particulièrement pour la voie SC, comme le montre le tableau n°4.

Tableau 4 : Délai médian (jours) pour atteindre un TR > 15 mg/L en fonction de la DDC et la voie utilisée

	DDC ≥ 9 mg/kg	DDC < 9 mg/kg
Voie IV	3 (IQR, 3–3.7)	4,5 (IQR, 3.7–5)
Voie SC	3 (IQR, 2–4.2)	7,5 (IQR, 7.2–11)

Au-delà du premier mois de traitement, les 19 TR disponibles entre le 2^{ème} mois et le 9^{ème} mois chez 8 patients étaient tous ≥ 15 mg/L, en sachant qu’aucune modification de posologie n’avait été faite après le 40^{ème} jour de traitement par téicoplanine. Lors d’un relais en 3 injections par semaine, le TR médian au-delà de J15 était à 28.2 mg/L (IQR, 22.6–35.8).

Par ailleurs, les comparaisons des TR en fonction de l’utilisation d’une DDC ou pas n’ont pas été réalisées du fait d’effectifs trop faibles (5 patients sans DDC).

A noter enfin que l’IMC n’apparaît pas dans cette étude comme étant significativement corrélé aux TR de téicoplanine par voie SC (résultats en annexe, figure n°6).

6. Description des motifs de recours à la voie sous-cutanée

Les principaux motifs de recours à la voie SC étaient une impossibilité de voie d’abord IV ou IM (n=18, 45%) et une simplification thérapeutique et/ou facilitation du retour à domicile (n=14, 35%). La voie IM était contre-indiquée en cas de traitement anticoagulant et la voie IV était définie comme impossible soit de par la présence d’un capital veineux périphérique insuffisant, soit de par une contre-indication à la mise en place d’un abord

veineux central. L'absence de choix d'antibiothérapie orale (n=6, 15%) et l'agitation (n=3, 7.5%) représentaient les 3^{ème} et 4^{ème} motifs de recours à la voie SC. La mauvaise tolérance digestive des antibiotiques (n=1, 2.5%) était très peu fréquente. Enfin, une situation de soins palliatifs a nécessité l'utilisation de la voie SC en vue de diminuer l'agressivité des soins (n=1, 2.5%).

7. Evolution

Le suivi médian était de 45 semaines (IQR, 20.8–104.6) à partir de la fin du traitement par téicoplanine.

On dénombrait 15 échecs de traitements soit 37.5% des cas. Onze échecs survenaient au cours du traitement par téicoplanine dont 9 persistance de l'infection et 2 super-infections. Le délai médian de survenue de l'échec était de 6 semaines (IQR, 2.9–22.8) après le début de la téicoplanine. Quatre échecs survenaient dans un délai médian de 30.2 semaines suivant l'arrêt de la téicoplanine (IQR, 15.7–55.3), comprenant 3 super-infections et 1 échec non documenté. Une reprise chirurgicale a été nécessaire dans 12 cas (30%). Trois patients ont été amputés (7.5%), et 5 sont décédés (12.5%), mais aucun de ces décès n'a été formellement lié à l'épisode d'IOA ou à son traitement.

Les échecs sont survenus lors de 2 épisodes de spondylodiscite infectieuse (66%), de 10 épisodes d'infection de prothèse articulaire (37%), d'une ostéosynthèse du rachis (50%), et de 2 ostéosynthèses périphériques (50%). Quatre échecs de traitement survenaient au cours d'un traitement suspensif, soit chez 50% des patients chez qui la téicoplanine était prescrite à visée suppressive. Treize échecs survenaient lors d'IOA sur matériel (86,6%).

Parmi les 4 lavages sur IOA natives, on retenait 1 échec (25%), et parmi les 15 lavages sur matériel 4 échecs (26.6%). Sur les 11 changements en 1 temps survenaient 4 échecs (36.3%) et sur les 5 changements en 2 temps 3 échecs (60%).

Sur le plan microbiologique, 8 patients (20% des patients et 53% des patients en échec) présentaient un germe différent de celui ciblé initialement, et parmi eux 5 SCN. Concernant les germes initiaux, il s'agissait de 5 SCN (12,5%, dont 3 méti-R) et 10 S.A (25%, dont 3 méti-R).

Il est à noter que les patients ayant reçu le schéma en 3 injections par semaine n'ont pas présenté plus d'échec que ceux ayant reçu le schéma classique (5 patients en échec sur 13 traités en 3 fois par semaine, soit un taux d'échec de 38.4%).

Le seul patient ayant une CMI à 4mg/L faisait l'objet d'un traitement suspensif pour une infection chronique de PTG. L'échec par abcès et fistulisation au même germe initialement retrouvé (*Staphylococcus epidermidis*) est survenu à 47 semaines du début de traitement par téicoplanine.

8. Tolérance

Les effets secondaires (ES) de grade 1 et de grade 5 ont été exclus de l'analyse pour les raisons citées précédemment. Neuf ES ont été retenus au total chez 6 patients répartis entre les grades de sévérité 2, 3 et 4, concernant au total 15 % de la population. Les principaux ES étaient d'ordre hématologique (n=3, 33.3% des effets secondaires) et cutanéomuqueux (n=2, 22.2%). La répartition des ES selon le groupe et le grade de sévérité de la classification CTCAE est présentée dans le tableau n°5.

Tableau 5 : Détail des ES selon leur groupe (n) et leur grade de sévérité (n), n représentant le nombre d'ES

	Grade 2 (6)	Grade 3 (2)	Grade 4 (1)
Toxicité hématologique (3)	Pancytopénie	Anémie 78 g/L	Neutropénie fébrile
Troubles généraux et EI liés à la voie d'administration (2)	Fièvre > 40° aux antibiotiques Réaction inflammatoire au point d'injection		
Infections (1)	Œsophagite mycotique		
Examens biologiques complémentaires (1)	Thrombopénie 55 000 g/L		
Trouble cutanéomuqueux (2)	Rash maculo-papuleux	Rash maculo-papuleux	

Le délai médian de survenue des effets secondaires suite à l'introduction de la téicoplanine était de 29 jours (IQR, 10-33) concernant la toxicité hématologique, et de 5.5 jours (IQR, 2.8–8.3) pour les effets indésirables cutanéomuqueux.

La dose unitaire médiane des injections de téicoplanine chez ces patients était de 600mg/injection (IQR, 400-950) soit 8 mg/kg (IQR, 6–11.7).

Il est à noter que l'anémie à 78 g/L et l'œsophagite mycotique sont survenues de façon concomitante chez le même patient. Tous les effets secondaires ont été résolus à l'arrêt de la téicoplanine, seule l'œsophagite a nécessité un traitement supplémentaire par fluconazole.

Par ailleurs, aucun patient n'a présenté de complication hémorragique au point de ponction malgré la présence d'un traitement anticoagulant et/ou antiagrégant plaquettaire chez 23 d'entre eux (soit 57.5%).

IV. Discussion

1. Résumé des principaux résultats

Le but de cette étude était de voir si les objectifs thérapeutiques ($TR \geq 15$ mg/L) étaient atteints lors d'un traitement par téicoplanine par voie SC en raison d'une IOA staphylococcique. Il s'agissait également de décrire l'évolution clinique et la tolérance chez les patients ayant reçu ce traitement.

L'analyse a permis de constater qu'un $TR \geq 15$ mg/L a été atteint chez 85% des patients dans un délai médian de 4 jours et que les TR atteints par voie SC étaient significativement plus élevés si la DDC était ≥ 9 mg/kg/injection. Par ailleurs, les TR entre les voies IV et SC n'étaient pas significativement différents lors des 3 premières semaines de traitement. Enfin, les TR étaient stables au long cours une fois que l'équilibre thérapeutique était atteint. Le taux d'échec global était de 37.5%, et concernait une grande majorité d'IOA sur matériel (n=13, 86%), dont les modalités de chirurgie sont réparties équitablement entre les groupes. On a dénombré 7 échecs (17.5%) impliquant le même germe que celui ciblé initialement. Quinze pour cent d'effets secondaires ont été retenus, dont aucun n'a menacé le pronostic vital et tous ont été résolutifs à l'arrêt du traitement. Les motifs de recours à la voie SC étaient principalement liés à des problématiques de voie d'abord ou de simplification thérapeutique.

2. Validité interne

2.1. *Points forts*

Cette étude aborde un sujet original encore très peu exploré dans la littérature. Elle permet un retour d'expérience concernant la pratique très répandue en France de la voie SC, qui facilite des prises en charge complexes auxquelles un grand nombre de cliniciens font face. Son élaboration s'est appuyée sur des questionnements pragmatiques, permettant une implication clinique directe des résultats obtenus. Le caractère multicentrique permet de limiter le biais de sélection, et d'appréhender différentes pratiques selon les équipes, notamment vis-à-vis des posologies utilisées.

Par ailleurs, le critère de jugement principal est un paramètre biologique fiable et relativement reproductible qui permet de limiter le biais de classement dans l'analyse des données.

2.2. *Limites*

La principale limite de cette étude tient à son caractère rétrospectif et observationnel, qui la positionne en niveau de preuve de grade IV selon l'HAS. De ce fait, le recueil de données ne peut être exhaustif. Par ailleurs, les délais de réalisation des TR sont variables ce qui rend leur comparaison difficile. Malgré l'utilisation de la classification CTCAE pour le recueil des ES et la vérification systématique des paramètres biologiques susceptibles d'être modifiés lors d'un traitement par téicoplanine (créatinine, NFS et bilan hépatique), on s'expose à un biais de mémorisation notamment pour les effets secondaires non graves non systématiquement renseignés (réaction locale). Enfin, il existe un biais d'évaluation dans le suivi des patients, dont la durée et les modalités sont

différentes pour chacun d'entre eux. En effet, la date des dernières nouvelles retenues est le dernier passage à l'hôpital, quel que soit le service.

Le faible effectif constitue également une limite en diminuant la puissance de l'étude.

L'évaluation de l'évolution clinique est biaisée par plusieurs facteurs de confusion :

- Hétérogénéité des patients selon le terrain : âge, immunodépression, antécédents vasculaires, comorbidités.
- Hétérogénéité des pathologies : localisation, présence de matériel, critères de gravité sur le plan septique, apparition de complications liées à la pathologie sous-jacente ou au traitement, infection mono ou plurimicrobienne, infection aiguë ou chronique
- Hétérogénéité de prise en charge : chirurgie, antibiothérapie probabiliste ou adaptée, réalisation d'une DDC, début de l'antibiothérapie par voie IV ou SC

La fonction rénale et l'albuminémie ont fait l'objet d'ajustement dans les analyses, mais au vu du faible effectif initial, tous les facteurs de confusion n'ont pu être pris en compte, afin de conserver des échantillons de taille correcte.

3. Validité externe

3.1. Conclusion clinique et extrapolation des résultats

Compte tenu du faible effectif et du caractère rétrospectif, cette étude s'inscrit dans le cadre d'un retour d'expérience mais ne permet pas de tirer de conclusions cliniques faisant l'objet de recommandations de pratiques.

3.2. Confrontation des résultats avec la littérature

3.2.1. Caractéristiques des patients et des IOA

L'âge médian des patients de notre étude (75 ans), la présence de lourdes comorbidités chez ¼ d'entre eux, et la grande majorité d'IOA sur matériel, reflètent les changements épidémiologiques du XXI^{ème} siècle décrits par Murillo *et al.* concernant les IOA (7). Il est à noter que l'indice de CHARLSON n'est validé que pour la population gériatrique, mais a été appliqué à tous les patients de notre étude, ce qui peut en fausser l'interprétation. Néanmoins, il n'existe aucun score « universel » prédictif de morbi-mortalité.

Notre population comporte une forte proportion de patients obèses (27.5%). Or, l'obésité constitue un facteur de risque indépendant de développer une IOA (103). Nous sommes surpris de ne constater aucune différence significative sur les TR chez les patients obèses et non obèses, la graisse diminuant la biodisponibilité de la molécule par voie SC. Cette population de patients bien spécifique devrait faire l'objet d'études à part entière afin d'adapter leur prise en charge.

Les données microbiologiques retrouvent une majorité de S.A (67.5%), supérieure à celle décrite par Titecal *et al.*, ainsi qu'une majorité de souches Méti-R (58%). La proportion de SCN est de fait sous-estimée dans notre étude, mais la prédominance de SARM est également justifiée par la résistance des SCN à la téicoplanine, estimée à 22% des souches (8). Par ailleurs, les SCN méti-R représentent 27,5% des souches. Ces résultats concordent avec les modifications de l'écologie bactérienne de ces dernières années impliquant une forte augmentation des SCN méti-R, soit 43% des souches impliquées dans les IOA en 2011 (8). La proportion élevée de souches méti-R pourrait être expliquée par le biais de recrutement des patients via un CRIOAC, dont les patients ont un risque d'infection nosocomiale plus élevé. Nous n'avons pas d'information sur l'aspect nosocomial de l'infection pour les patients de l'étude, mais la plupart des IOA sur matériel

répondent aux critères d'infection nosocomiale, et ce sont celles qui sont majoritairement représentées.

3.2.2. Modalités d'utilisation de la téicoplanine et téicoplaninémie résiduelle

Le recours à la téicoplanine en présence d'une souche méti-S concerne 42.5% des patients. Ceci est expliqué notamment par la fréquence d'effets indésirables, principalement des allergies, suite à l'utilisation des pénicillines anti-staphylococciques qui reste la classe la plus pourvoyeuse d'effets indésirables parmi les antibiotiques disponibles pour le traitement des souches méti-S (104).

Concernant les modalités d'utilisation de la téicoplanine, l'utilisation d'une DDC dans 87.5% des cas est en adéquation avec les recommandations d'utilisation. Cependant, 45% des patients ont reçu une DDC < 9 mg/kg/injection bien que certains experts proposent une DDC à 12 mg/kg/injection (16). Il peut s'agir d'une utilisation prudente de la téicoplanine de la part des prescripteurs afin de limiter le risque d'effets secondaires, le traitement étant prévu pour une longue durée, qui plus est lorsqu'il s'agit d'une 2^{ème} ligne d'antibiothérapie. De même, seulement 62% des patients ont bénéficié d'un dosage de TR précoce avant J4 de traitement. Nah *et al.* avaient déjà constaté dans leur centre que 30% des patients ne recevaient pas la téicoplanine selon les règles de bonne utilisation (30). Le TR est significativement corrélé à l'efficacité clinique (33) dans les endocardites infectieuses et les bactériémies, ce qui doit renforcer la sensibilisation des prescripteurs au maniement complexe de cet antibiotique qui repose sur le monitoring des TR. Cependant, cela n'a pas été démontré dans les IOA.

L'objectif du TR fixé à 15 mg/L dans notre étude ne fait pas l'objet d'un consensus, si l'on s'en réfère à l'étude menée par Capelle *et al.* où l'objectif de TR était fixé à 20 mg/L (105). En effet, les objectifs de TR dans le contexte d'IOA ne sont pas standardisés dans la

littérature, aucune étude ne permettant de statuer à ce sujet. De même, la notion de toxicité dose-dépendante est controversée (50).

Enfin, aucune différence significative n'a été établie entre les voies IV et SC, ce qui confirme les résultats de Peeters *et al.* (106).

Dans notre étude, le TR moyen est de 30.14 ±9.8 mg/L suite au relais en 3 injections par semaine, ce qui est comparable aux résultats de l'étude de Capelle *et al.* étudiant le schéma en 3 injections par semaine (105). Dans cette étude, le relais a été effectué par voie SC ou par voie IM. Ces données peuvent suggérer une bioéquivalence entre les voies SC et IM sans conclusion formelle. L'étude de Pensotti *et al.* permettait de constater une équivalence en terme d'efficacité clinique quel que soit le schéma, en 1 injection par jour ou 3 injections par semaine (107).

3.2.3. Evolution clinique

La corrélation entre DDC, TR, et évolution clinique, n'a pas été effectuée dans notre étude compte tenu du faible effectif.

Le taux d'échec global à 37.5% relativement élevé, doit être interprété en tenant compte du biais de sélection de patients présentant une IOA complexe, et de la forte proportion d'obésité qui constitue un risque d'échec significatif dans la prise en charge des IOA (108). Avec son taux de succès à 62.5%, notre étude se situe globalement en deçà des chiffres retrouvés dans les études ayant évalué l'efficacité clinique de la téicoplanine, en dehors de celle de Peeters *et al.* où le taux de succès est similaire (106). Ainsi, dans l'étude de Weinberg *et al.* incluant tout type d'IOA staphylococcique, le taux de succès global est à 87% (109). L'étude de LeFrock *et al.* portant sur les IOA natives retrouve un taux de succès de 87% (110), encore une fois meilleur que dans notre étude où le taux de succès des IOA natives est à 67%. Ces chiffres sont comparables au taux de succès global dans les IOA à SAMR retrouvé dans la méta-analyse réalisée par Vardakas *et al.*

(87.5%) (111). Il est cependant difficile de conclure quant à une éventuelle comparaison du succès thérapeutique aux résultats de la littérature puisque ni les populations ni les critères d'échec ne sont comparables.

Certains éléments faisaient cependant suspecter d'emblée un risque d'échec élevé dont la forte proportion de S.A, (facteur de risque d'échec indépendant en cas d'infection sur prothèse articulaire) (112) (113), et la forte proportion de souches méti-R (114) (115) (116). De même, le traitement des souches méti-S par glycopeptides concernant 42.5 % de nos patients est associé à un risque de récurrence élevé (117).

Parmi les 6 patients récidivant au même germe, seulement deux CMI étaient disponibles : l'une à 1 mg/L et l'autre à 4 mg/L, concernant des SCN dans les deux cas. Par ailleurs, 8 patients ont récidivé avec un germe différent de celui ciblé initialement et parmi eux 5 SCN dont les CMI pour la téicoplanine ne sont pas disponibles. L'émergence de SCN résistants à la téicoplanine et plus spécifiquement chez les souches méti-R (118), soulève la problématique d'une utilisation prudente de la téicoplanine si les CMI sont élevées, bien que les concentrations critiques retenues par le CA-SFM en 2015 restent à 4 mg/L (119). La CMI médiane des S.A dans notre étude est inférieure à celle des SCN. Cependant, par manque de données, la description des CMI des S.A des patients en échec est impossible. Plusieurs études ont permis de mettre en évidence une corrélation entre CMI élevée et échec thérapeutique (120) (121). Ces données vont dans le sens de l'abaissement de la concentration critique à 2 mg/L pour les S.A dans le CA-SFM 2015 (119).

3.2.4. Tolérance du traitement

Les ES d'ordre hématologique ou cutanéomuqueux principalement retrouvés sont ceux décrits dans la littérature (27). La fréquence d'ES chez 15% des patients est légèrement plus élevée que dans l'étude de Peeters *et al.* où 10% d'ES ont été recensés (106). Ceci

est possiblement dû à la vérification systématique des paramètres biologiques tels que NFS, créatininémie et bilan hépatique. En effet, les modifications de ces paramètres biologiques sont difficiles d'interprétation quant à l'imputabilité de la téicoplanine seule.

Le seul patient ayant présenté une réaction inflammatoire au point d'injection recevait une dose unitaire de 400mg/injection, ce qui diffère des données issues de l'étude d'El. Samad *et al.*, où la tolérance de l'injection SC était meilleure si la dose unitaire était < 600 mg/injection (122). La dose unitaire médiane des injections de téicoplanine chez les patients ayant déclaré des ES était de 600mg/injection, soit 8 mg/kg, ce qui ne présage pas d'une toxicité dose-dépendante chez nos patients, comme cela a pu être discuté (27).

Aucun facteur prédictif d'effets secondaires n'a été recherché au vu du faible effectif de la cohorte.

3.2.5. Utilisation de la voie SC

L'utilisation de la voie SC est justifiée par une certaine bioéquivalence des voies IV et SC, déjà prouvée pour la ceftriaxone. La modélisation de la pharmacocinétique de la voie SC retrouve en effet un allongement du Tmax, une diminution de la Cmax, mais des AUC équivalentes (63), d'où l'intérêt tout particulier de la voie SC pour les antibiotiques temps-dépendant.

Le recours à la voie SC est principalement représenté par l'impossibilité d'utilisation d'une autre voie d'abord IV ou IM, comme cela a été retrouvé dans l'étude de Forestier *et al.* (63). Dans cette étude les soins palliatifs étaient le 2^{ème} motif de recours à la voie SC. En revanche, ce motif était anecdotique dans notre étude : en effet, notre population n'était issue que de services d'infectiologie où les situations palliatives sont peu fréquentes. L'utilisation de la voie SC dans les situations palliatives est bien illustrée notamment par la fréquence de recours à la voie SC dans 15% des cas en Unité de Soins de Longue Durée (USLD), contre 1,9% dans les services de court séjour (123). En dehors de ces situations,

son utilisation paraît particulièrement adaptée pour les traitements de longue durée, tels que ceux des IOA ou des endocardites infectieuses. L'utilisation de la voie SC dans le traitement des IOA a déjà été évaluée par Ferry *et al.* (124) avec l'utilisation de l'ertapénème comme traitement de sauvetage dans les IOA complexes à entérobactéries, mais aucune antibiothérapie SC permettant de couvrir le spectre des cocci gram positifs autre que le téicoplanine n'a été évaluée à ce jour. Ce traitement a été décrit chez 2 enfants dans le traitement d'endocardites infectieuses en relais d'un traitement IV, témoignant d'une bonne efficacité et d'une bonne tolérance (74). La téicoplanine SC a également été étudiée chez des patients de soins continus, permettant de confirmer la bioéquivalence des voies IV et SC (73).

Concernant la tolérance, un seul des ES décrits est directement imputable à l'utilisation de la voie SC : la réaction inflammatoire au point d'injection. Cet ES est local, bénin et réversible, comme la majorité des ES liés à la voie SC décrits dans l'étude de Roubaud-Baudron *et al.* (125). Aucune réaction de nécrose cutanée n'a été observée. En effet, cet ES prédomine suite à l'utilisation d'aminoglycosides (126), et dans une moindre mesure à celle de l'ertapénème (69) ou de la ceftriaxone (127). La prévention de la mauvaise tolérance locale peut être prévenue par l'utilisation de diluants isotoniques, par le changement régulier du site d'injection, et par la diminution du débit (53).

Parmi les patients dont l'utilisation de la voie IV était impossible, 2 étaient contre-indiqués à la pose d'un cathéter central suite à un premier épisode d'infection sur cathéter, soit 5% de notre population. Par ailleurs, aucune infection SC au point d'injection n'a été rapportée. L'utilisation de la voie SC permet en effet la diminution des bactériémies sur cathéter central dont la prévalence est estimée à 0.2%, soit 3.3% des infections nosocomiales (123).

3.2.6. Antibiothérapie parentérale ambulatoire

Les patients inclus répondaient pour la plupart aux critères d'APA définis par Seaton *et al.* (86) à savoir : traitement antibiotique parentéral sans autre alternative, stabilité sur le plan clinique, absence de consommation de toxiques et absence de troubles cognitifs. La téicoplanine, antibiotique de choix pour l'APA, est déjà fréquemment utilisée dans d'autres pays tels que l'Italie, ayant déjà fait la preuve de son efficacité avec un taux d'échec inférieur à 10% (128). En plus de l'aspect pratique de l'injection SC, il a été constaté dans notre étude une grande stabilité des TR une fois l'équilibre atteint, ce qui permet d'espacer les contrôles de TR, et de faciliter ainsi la prise en charge ambulatoire et ce d'autant que ce dosage n'est pas pris en charge par la sécurité sociale en ambulatoire en France.

L'APA s'inscrit également dans le cadre des traitements suspensifs souvent utilisés dans les IOA. Dans notre étude, 5 des 8 patients ayant reçu un traitement suspensif ont reçu un schéma de 3 injections par semaine dont la dose médiane d'injection était de 15 mg/kg. Toutefois, un cas de traitement suspensif avec une injection de 2g par semaine pendant plus d'un an a été rapporté dans la littérature, ayant permis une évolution favorable sans toxicité notable (129).

Concernant l'impact médico-économique de l'utilisation de la voie SC, notre étude ne permet pas d'estimer l'économie engendrée, comme d'autres études l'ont fait. En effet, Graninger *et al.* ont pu prouver une économie de 60 000 \$ par patients pour la durée du traitement, si la téicoplanine était effectuée en APA et non en hospitalier (96). La durée moyenne de séjour (DMS) est de 33,2 jours (écart-type : 29), supérieure à la DMS globale estimée par Guillon *et al.*, à 18.9 jours pour les IOA natives et 20.9 jours pour les IOA sur matériel (130). Cependant, compte tenu de la complexité des patients pris en charge dans l'étude, une DMS supérieure à la moyenne nationale était attendue. Ce chiffre est néanmoins difficilement interprétable avec des variabilités majeures selon les patients.

Actuellement, les infections ostéo-articulaires représentent 1% des journées d'hospitalisation (130) ; c'est pourquoi leur diminution représente un réel impact sur les coûts de santé publique.

4. Implications et perspectives

La téicoplanine est une alternative satisfaisante en matière d'efficacité et de tolérance en comparaison avec la vancomycine, seul autre glycopeptide antibactérien (24). Le linezolide, anti Cocci gram positif de la classe des oxazolidinones, pourrait être une alternative intéressante à la téicoplanine en terme d'efficacité microbiologique (131) et en terme de facilité de prise, mais sa toxicité hématologique et neurologique compromet son utilisation au long cours.

Ces résultats sont à mettre en perspective avec le développement de nouvelles molécules anti-staphylococciques, mais aucune d'entre elles n'a l'AMM à ce jour dans les IOA.

Un essai prospectif est à mettre en œuvre afin de réaliser une meilleure évaluation de la voie SC qui s'avère être un outil pertinent lors d'une antibiothérapie parentérale de longue durée, permettant une diminution de complications, une amélioration de la qualité de vie, ainsi qu'une diminution des coûts de santé publique.

V. Conclusion

La prévalence des infections ostéo-articulaires en France en 2008 était de 54/100000, avec une majorité de *Staphylococcus*. Leur épidémiologie s'est modifiée ces dix dernières années avec le vieillissement de la population atteinte d'une part, et l'augmentation des staphylocoques à coagulase négative résistants à la méticilline d'autre part. Leur traitement nécessite de recourir aux glycopeptides, soit en cas de souches méti-R, soit en cas de mauvaise tolérance des pénicillines anti-staphylococciques qui restent le traitement de référence des souches méti-S. Parmi eux, la téicoplanine pourrait être une alternative satisfaisante en termes d'efficacité et de tolérance, et son utilisation théorique par voie sous-cutanée permet d'adapter certaines prises en charge. Ce mode d'administration est notamment largement utilisé dans la population gériatrique chez qui les problématiques de voie d'abord sont fréquentes. Il facilite aussi le recours à l'antibiothérapie parentérale ambulatoire. Bien que très répandue, l'administration de la téicoplanine par voie sous-cutanée est réalisée en dehors de toute indication réglementaire et peu d'études se sont consacrées à ce sujet dans la littérature.

Aussi, notre étude avait pour but d'évaluer si l'administration sous-cutanée de la téicoplanine permettait de répondre aux objectifs thérapeutiques de téicoplaninémie résiduelle (> 15 mg/L), à partir d'une cohorte rétrospective dont les patients étaient issus des centres hospitaliers universitaires de Lyon et Strasbourg, et du centre hospitalier de Chambéry.

Quarante épisodes d'infection ostéo-articulaire ont été inclus, dont 85% sur matériel (n=34), chez des patients d'âge médian de 75 ans (IQR, 62-84). La durée médiane du traitement par téicoplanine était de 46 jours (IQR, 29-79), principalement en association avec la rifampicine (n=23) ou une fluoroquinolone (n=16). Une majorité de souches méti-R (n=24, 58%, dont 13 *Staphylococcus aureus* et 11 staphylocoques à coagulase

négative) était impliquée, avec des CMI respectives pour la téicoplanine à 0.5 mg/L (IQR, 0.38-0.81) pour les *Staphylococcus aureus* et à 0.75 mg/L (IQR, 0.5-1) pour les staphylocoques à coagulase négative. Une dose de charge (médiane de 9.4 mg/kg/12h [IQR, 6.1-13.1]) a été utilisée chez 88% des patients (n=35 : 16 en intraveineux avant un relais SC, 19 en sous-cutané d'emblée), suivie d'une dose d'entretien médiane de 7.3 mg/kg/24h (IQR, 5.3-12.1). Un taux résiduel supérieur à 15 mg/L a été atteint chez 85% des patients (n=34) dans un délai médian de 4 jours (IQR, 3-6). Les taux résiduels mesurés durant les 20 premiers jours n'étaient pas significativement différents entre les voies intraveineuse et sous-cutanée, et les taux résiduels atteints par voie sous-cutanée étaient significativement plus élevés si la dose de charge était > 9mg/kg/12h. Un relais en 3 injections par semaine de 15 mg/kg (IQR, 10.3-15.9) a été effectué chez 33% des patients (n=13) sans différence notable en matière d'échec. On dénombrait 38% d'échecs (n=15) : dans la moitié des cas, le germe était différent de celui initialement ciblé. Neuf effets indésirables ont été rapportés chez 6 patients au total (15%), principalement d'ordre hématologique et cutanéomuqueux (dont une inflammation au point d'injection).

Ainsi, chez nos patients, l'administration sous-cutanée de téicoplanine a permis l'obtention d'un taux résiduel supérieur à 15 mg/L dans la majorité des cas, et ce d'autant plus rapidement que la dose de charge était supérieure à 9 mg/kg/12h.

Ces résultats permettent d'envisager une alternative à l'antibiothérapie parentérale intraveineuse de longue durée fréquemment requise dans les infections ostéo-articulaires staphylococciques. L'utilisation de la téicoplanine par voie sous-cutanée favorise, outre une meilleure qualité de vie pour le patient, la diminution des complications liées aux abords veineux centraux. Elle permet de même une prise en charge ambulatoire, dont le bon fonctionnement repose sur une collaboration étroite entre les différents professionnels impliqués. Cependant, du fait des limites inhérentes au caractère

observationnel et rétrospectif de l'étude, et compte tenu du faible effectif de la cohorte, ces résultats devront être confirmés par de futures études prospectives plus larges.

Conclusion

Titre : L'administration sous-cutanée de la téicoplanine permet-elle d'atteindre les objectifs thérapeutiques de téicoplaninémie résiduelle ? Evaluation rétrospective multicentrique au cours des infections ostéo-articulaires staphylococciques.

Thèse soutenue par : Anne – Laure DESTREM

La prévalence des infections ostéo-articulaires en France en 2008 était de 54/100000, avec une majorité de *Staphylococcus*. Leur épidémiologie s'est modifiée ces dix dernières années avec le vieillissement de la population atteinte d'une part, et l'augmentation des staphylocoques à coagulase négative résistants à la méticilline d'autre part. Leur traitement nécessite de recourir aux glycopeptides, soit en cas de souches méti-R, soit en cas de mauvaise tolérance des pénicillines anti-staphylococciques qui restent le traitement de référence des souches méti-S. Parmi eux, la téicoplanine pourrait être une alternative satisfaisante en termes d'efficacité et de tolérance, et son utilisation théorique par voie sous-cutanée permet d'adapter certaines prises en charge. Ce mode d'administration est notamment largement utilisé dans la population gériatrique chez qui les problématiques de voie d'abord sont fréquentes. Il facilite aussi le recours à l'antibiothérapie parentérale ambulatoire. Bien que très répandue, l'administration de la téicoplanine par voie sous-cutanée est réalisée en dehors de toute indication réglementaire et peu d'études se sont consacrées à ce sujet dans la littérature.

Aussi, notre étude avait pour but d'évaluer si l'administration sous-cutanée de la téicoplanine permettait de répondre aux objectifs thérapeutiques de téicoplaninémie résiduelle (> 15 mg/L), à partir d'une cohorte rétrospective dont les patients étaient issus des centres hospitaliers universitaires de Lyon et Strasbourg, et du centre hospitalier de Chambéry.

Quarante épisodes d'infection ostéo-articulaire ont été inclus, dont 85% sur matériel (n=34), chez des patients d'âge médian de 75 ans (IQR, 62-84). La durée médiane du traitement par téicoplanine était de 46 jours (IQR, 29-79), principalement en association avec la rifampicine (n=23) ou une fluoroquinolone (n=16). Une majorité de souches méti-R (n=24, 58%, dont 13 *Staphylococcus aureus* et 11 staphylocoques à coagulase négative) était impliquée, avec des CMI respectives pour la téicoplanine à 0,5 mg/L (IQR, 0,38-0,81) pour les *Staphylococcus aureus* et à 0,75 mg/L (IQR, 0,5-1) pour les staphylocoques à coagulase négative. Une dose de charge (médiane de 9,4 mg/kg/12h [IQR, 6,1-13,1]) a été utilisée chez 88% des patients (n=35 : 16 en intraveineux avant un relais SC, 19 en sous-cutané d'emblée), suivie d'une dose d'entretien médiane de 7,3 mg/kg/24h (IQR, 5,3-12,1). Un taux résiduel supérieur à 15 mg/L a été atteint chez 85% des patients (n=34) dans un délai médian de 4 jours (IQR, 3-6). Les taux résiduels mesurés durant les 20 premiers jours n'étaient pas significativement différents entre les voies intraveineuse et sous-cutanée, et les taux résiduels atteints

par voie sous-cutanée étaient significativement plus élevés si la dose de charge était > 9mg/kg/12h. Un relais en 3 injections par semaine de 15 mg/kg (IQR, 10,3-15,9) a été effectué chez 33% des patients (n=13) sans différence notable en matière d'échec. On dénombrait 38% d'échecs (n=15) : dans la moitié des cas, le germe était différent de celui initialement ciblé. Neuf effets indésirables ont été rapportés chez 6 patients au total (15%), principalement d'ordre hématologique et cutanéomuqueux (dont une inflammation au point d'injection).

Ainsi, chez nos patients, l'administration sous-cutanée de téicoplanine a permis l'obtention d'un taux résiduel supérieur à 15 mg/L dans la majorité des cas, et ce d'autant plus rapidement que la dose de charge était supérieure à 9 mg/kg/12h.

Ces résultats permettent d'envisager une alternative à l'antibiothérapie parentérale intraveineuse de longue durée fréquemment requise dans les infections ostéo-articulaires staphylococciques. L'utilisation de la téicoplanine par voie sous-cutanée favorise, outre une meilleure qualité de vie pour le patient, la diminution des complications liées aux abords veineux centraux. Elle permet de même une prise en charge ambulatoire, dont le bon fonctionnement repose sur une collaboration étroite entre les différents professionnels impliqués. Cependant, du fait des limites inhérentes au caractère observationnel et rétrospectif de l'étude, et compte tenu du faible effectif de la cohorte, ces résultats devront être confirmés par de futures études prospectives plus larges.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 04/03/16

Le doyen,

Professeur Jean-Paul ROMANET



Le président de thèse,

Professeur Olivier EPAULARD

Professeur O.EPAULARD
Maladies Infectieuses et Tropicales
Pôle Urgences Médecine Aiguë
N° RPPS 10003123717
CHU de GRENOBLE

Annexes

I. Tableaux complémentaires des résultats

1. Récapitulatif de la description de la population

Tableau 1 : Description des données démographiques, paramètres morphologiques et biologiques de la population

	N (% de la population totale)
Données démographiques	
➤ Age > 75 ans	20 (50%)
➤ Hommes	21 (52,5%)
➤ Femmes	19 (47,5%)
➤ Indice de Charlson modifié > 4	25 (62,5%)
Paramètres morphologiques	
➤ BMI > 30 kg/m ²	11 (27,5%)
➤ BMI entre 18 et 30 kg/m ²	26 (65%)
➤ BMI < 18 kg/m ²	2 (5%)
➤ Données manquantes BMI	1 (2,5%)
Paramètres biologiques	
<i>DFG (ml/min/m²)</i>	
➤ DFG > 60	23 (57,5%)
➤ DFG entre 30 et 60	16 (40%)
➤ DFG < 30	0 (0%)
➤ Données manquantes DFG	1 (2,5%)
<i>Albuminémie (g/L)</i>	
➤ Albuminémie ≥ 30g/L	18 (45%)
➤ Albuminémie < 30 g/L	11 (27,5%)
➤ Données manquantes albumine	11 (27,5%)

2. Récapitulatif de la description des IOA

Tableau 2 : Description du type d'IOA, description chronologique et microbiologique

Caractéristiques IOA	N (% de la population totale)
Type d'IOA selon matériel ou articulation native	
IOA native	6 (15%)
➤ Arthrite native	1 (2,5%)
➤ Ostéite native	2 (5%)
➤ SDI native	3 (7,5%)
IOA sur matériel	34 (85%)
➤ PTG	19 (47,5%)
➤ PTH	8 (20%)
➤ Ostéosynthèse rachis	2 (5%)
➤ Ostéosynthèse périphérique	4 (10%)
Chronologie	
➤ Aigue	19 (47,5%)
➤ Chronique	21 (52,5%)
➤ Précoce	9 (22,5%)
➤ Retardée	14 (35%)
➤ Tardive	10 (25%)
Complication	17 (42,5%)
➤ Abscès	11 (27,5%)
➤ Fistule	6 (15%)
Description microbiologique et CMI (mg/L)	
➤ SAMS	14 (35%)
➤ SAMR	13 (32,5%)
➤ SCN Méti-R	11 (27,5%)
➤ SCN Méti-S	3 (7,5%)
➤ Plurimicrobienne	11 (27,5%)
➤ Mono-microbienne	29 (72,5%)
• CMI < 1	12 (70,5%)

• CMI ≥ 1 et < 2	4 (23.5%)
• CMI ≥ 2 et < 4	0 (0%)
• CMI ≥ 4	1 (5.8%)
➤ Données manquantes CMI	23 (57,5%)

3. Récapitulatif de l'utilisation de la téicoplanine

Tableau 3 : Description des modalités d'utilisation de la téicoplanine

Modalités d'utilisation de la TÉICOPLANINE	N (% de la population totale)
Voie IV initiale	18 (45%)
Voie SC initiale	21 (52,5%)
Voie IM initiale	1 (2,5%)
Voie IV et DDC	16 (40%)
Voie IV sans DDC	2 (5%)
Voie SC et DDC	18 (45%)
Voie SC sans DDC	3 (7.5%)
Voie IM et DDC	1 (2.5%)
DDC ≥ 9 mg/kg	20 (50%)
DDC < 9 mg/kg	15 (37,5%)
Relais 3/semaine	13 (32,5%)
Données manquantes utilisation TÉICOPLANINE	0 (0%)

II. Figures complémentaires des résultats

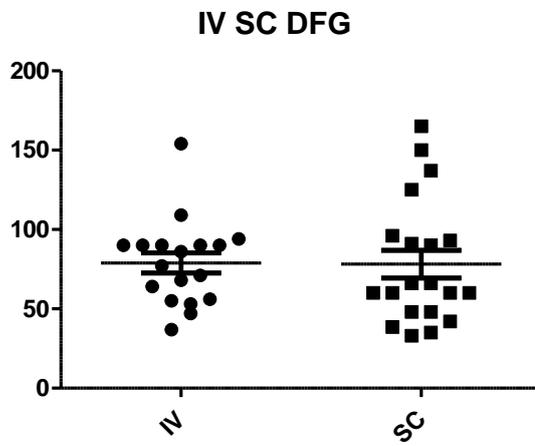


Figure 2 : Tétracyclinémie résiduelle en fonction des voies IV et SC, ajusté sur le débit de filtration glomérulaire (DFG en ml/min/m²)

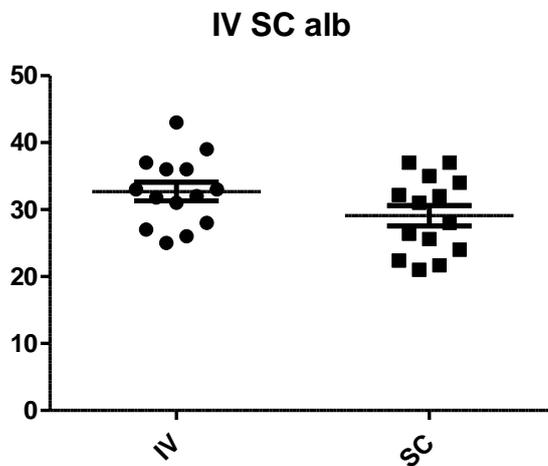


Figure 3 : Tétracyclinémie résiduelle en fonction des voies IV et SC, ajusté sur l'albuminémie (g/L)

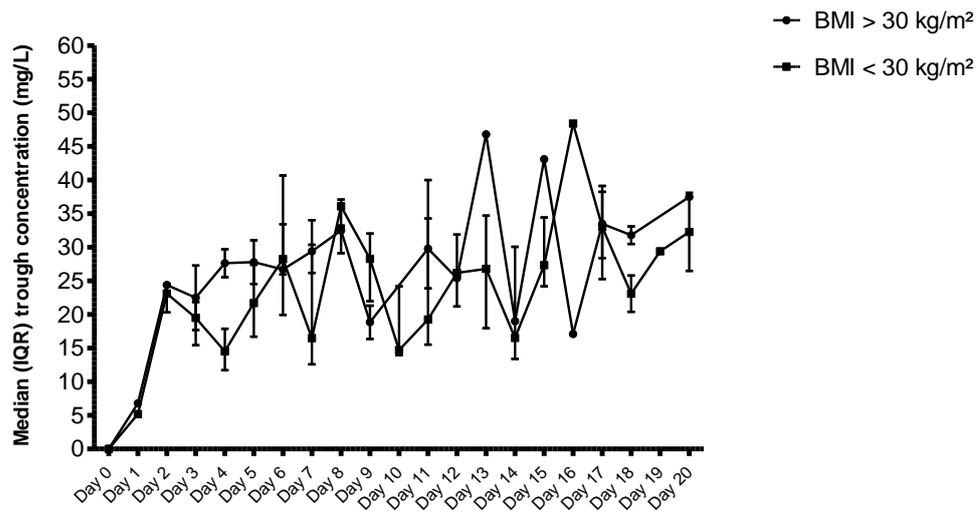


Figure 6 : Tétracycline résiduelle médiane par voie SC, en fonction du BMI > 30 kg/m² ou < 30 kg/m²

III. Documents complémentaires

Annexe n°1 : classification de COVENTRY

<u>Stade</u>	<u>Délai d'apparition</u>	<u>Mécanisme physiopathologique</u>
IOA de stade 1	Aigües, précoces < 1 mois	<ul style="list-style-type: none">• Inoculation directe (geste médical, chirurgical, ou traumatique)• Infection par contiguïté• Voie hématogène
IOA de stade 2	Chroniques, tardives > 1 mois	<ul style="list-style-type: none">• Inoculation directe• Infection par contiguïté
IOA de stade 3	Aigües, tardives > 1 an	<ul style="list-style-type: none">• Voie hématogène

Annexe n°2 : Répartition des agents infectieux selon le type d'IOA*

(IPA : infection de protèse articulaire, SDI : spondylodiscite, OM : ostéomyélite, IPD : infection de pied diabétique, IOS : infection sur matériel d'ostéosynthèse)

<i>Microorganisme</i>	<i>Arthrite</i>	<i>IPA</i>	<i>SDI</i>	<i>OM</i>	<i>IPD</i>	<i>IOS</i>
<i>SAMR</i>	29 %	22 %	22 %	14 %	10 %	3 %
<i>SAMS</i>	38 %	9 %	36 %	11 %	3 %	3 %
<i>Streptocoque pyogènes</i>	56 %	11 %	26 %	2 %	5 %	0 %
<i>Streptocoque viridans</i>	24 %	5 %	56 %	15 %	0 %	0 %
<i>Entérocoque</i>	22 %	14 %	57 %	0 %	0 %	7 %
<i>Bacille Gram Négatif</i>	28 %	9 %	44 %	8 %	9 %	2 %

*Tableau effectué à partir des caractéristiques microbiologiques issues de l'étude Murillo et al., (7) menée entre 1985 et 2011

Annexe n°3 : critères de prise en charge des IOA complexes par les CRIOAC

Selon la prise en charge thérapeutique antérieure

Infection osseuse ou articulaire en échec d'une prise en charge thérapeutique médico-chirurgicale antérieure ayant associé un geste chirurgical d'excision et une antibiothérapie.

Selon le type de programme chirurgical

- Situations chirurgicales nécessitant des gestes majeurs d'excision, de couverture, de reconstruction osseuse ou prothétique.
- Pseudarthrose infectée avec perte de substance nécessitant une reconstruction osseuse ou des parties molles.
- Ostéite sur os continu nécessitant une excision osseuse large ou une reconstruction osseuse ou des parties molles.
- Infection sur prothèse articulaire nécessitant une reconstruction complexe.
- Ostéo-arthrite des grosses articulations (épaule, coude, poignet, hanche, genou et cheville) avec signes radiologiques d'atteinte osseuse, nécessitant une résection articulaire.
- Infection rachidienne, avec ou sans matériel, nécessitant une reconstruction osseuse.

Exclusion : Ablation de matériel en milieu septique, amputation en zone saine, synovectomie, excision des parties molles sans reconstruction

Autres cas

Les infections osseuses ou articulaires, les infections des parties molles, l'ostéomyélite aiguë de l'enfant et de l'adolescent, l'arthrite aiguë et l'infection post opératoire précoce, ne peuvent être considérées comme complexes qu'en présence d'un des critères suivants :

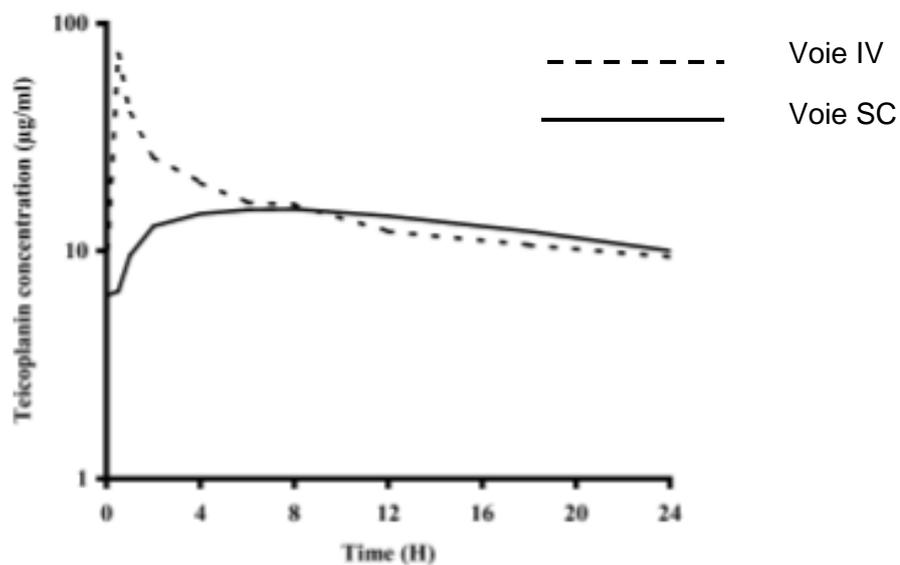
➤ ***Critères microbiologiques :***

La prise en charge par antibiothérapie est compliquée du fait d'un micro-organisme particulier ou d'une allergie aux antibiotiques limitant les possibilités thérapeutiques.

➤ ***Terrain complexe :***

Toute défaillance viscérale sévère interférant avec le programme thérapeutique (insuffisance rénale ou hépatique, immunodépression, polypathologies...) ou avec un retentissement général chronique associé.

Annexe n°4 : Courbes de concentration plasmatique médiane de téicoplanine après l'administration d'une dose de charge de 6 mg/kg IV ou SC chez 12 patients de soins continus (73)



Annexe n°5 : Items du score de CHARLSON

Tumeur solide métastatique	Insuffisance cardiaque congestive
SIDA	Maladie vasculaire périphérique
Maladie hépatique modérée à sévère	AVC
Hémiplégie	Démence
Maladie rénale modérée à sévère	Maladie chronique pulmonaire
Diabète avec atteinte d'un organe cible	Connectivite
Leucémie	Maladie ulcéreuse
Lymphome	Maladie hépatique légère
Infarctus du myocarde aigu	Diabète
N'importe quelle tumeur	

Annexe n°6 : Items de la classification CTCAE

Groupe 1	Blood and lymphatic system disorder
Groupe 2	Cardiac disorder
Groupe 3	Congenital, familial and genetic disorder
Groupe 4	Ear and labyrinth disorder
Groupe 5	Endocrine disorder
Groupe 6	Eye disorder
Groupe 7	Gastrointestinal disorder
Groupe 8	General disorder and administration site condition
Groupe 9	Hepatobiliary disorder
Groupe 10	Immune system disorder
Groupe 11	Infections and infestations
Groupe 12	Injury, poisoning and procedural complications
Groupe 13	Investigations
Groupe 14	Metabolism and nutrition disorder
Groupe 15	Musculoskeletal and connective tissue disorder
Groupe 16	Neoplasm benign malignant and unspecified
Groupe 17	Nervous system disorder
Groupe 18	Pregnancy, puerperium and perinatal conditions
Groupe 19	Psychiatric disorder
Groupe 20	Renal and urinary disorder
Groupe 21	Reproductive system and breast disorder
Groupe 22	Respiratory, thoracic and mediastinal disorder
Groupe 23	Skin and subcutaneous disorder
Groupe 24	Social circumstances
Groupe 25	Surgical and medical procedures
Groupe 26	Vascular disorder

Annexe n°7 : critères de gravité des effets secondaires selon la classification CTCAE

Grade 1	Léger, asymptomatique, pas d'intervention clinique nécessaire
Grade 2	Modéré, intervention locale ou non invasive nécessaire
Grade 3	Sévère mais ne menaçant pas le pronostic vital, nécessitant une hospitalisation
Grade 4	Mise en jeu du pronostic vital
Grade 5	Décès

Définitions

- Biofilm : le biofilm résulte d'une production de polysaccharides, ou « slime », favorisée par la « polysaccharide intercellular adhesine », et permettant un engainement des bactéries, ce qui leur permet de résister aux agressions extérieures. Il se constitue 4h après le contact du staphylocoque avec le matériel.
- C_{max} : concentration plasmatique maximale qui correspond au pic plasmatique de la substance active
- Effet post antibiotique : est l'effet anti-bactérien observé après suppression du contact de la population bactérienne avec l'antibiotique.
- Infection de matériel / infection du site opératoire : est retenue lorsque au moins 1 des 4 critères est présent : présence de pus, germes isolés au niveau du site opératoire, signes évidents d'infection au niveau du site, diagnostic clinique posé par le chirurgien (96)
- Nomogramme : outil de calcul pouvant être représenté sous forme de graphique ou de tableau
- Quorum sensing : est un mode de signalisation bactérien qui repose sur la production de petites molécules médiatrices appelées « auto-inducteurs » qui sont produites en phase de croissance bactérienne.
- Séquestre osseux : zone de tissu osseux infecté et nécrotique
- Small variant colony : formation de petites colonies atypiques dont les modifications phénotypiques sont réversibles, à savoir : adaptation à un milieu hostile, croissance bactérienne ralentie, résistance accrue aux antibiotiques, et survie accrue chez l'homme.
- T_{max} : temps nécessaire pour arriver à la concentration plasmatique maximale

Bibliographie

1. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*. 1999 May 21;284(5418):1318–22.
2. Vaudaux P, Kelley WL, Lew DP. Staphylococcus aureus small colony variants: difficult to diagnose and difficult to treat. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2006 Oct 15;43(8):968–70.
3. Zimmerli W, Sendi P. Pathogenesis of implant-associated infection: the role of the host. *Semin Immunopathol*. 2011 May;33(3):295–306.
4. von Eiff C, Becker K, Metze D, Lubritz G, Hockmann J, Schwarz T, et al. Intracellular persistence of Staphylococcus aureus small-colony variants within keratinocytes: a cause for antibiotic treatment failure in a patient with darier's disease. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2001 Jun 1;32(11):1643–7.
5. Zeller V, Lhotellier L, Kitzis M., Ziza M, Mamoudy, P, Desplaces N. Traitement des infections osseuses sur matériel étranger - Treatment of infections on joint prosthesis and orthopedic devices. *Lett L'Infectiologue*. 2004;XIX(6):204–2017.
6. Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG. Staphylococcus aureus infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev*. 2015 Jul;28(3):603–61.
7. Murillo O, Grau I, Lora-Tamayo J, Gomez-Junyent J, Ribera A, Tubau F, et al. The changing epidemiology of bacteraemic osteoarticular infections in the early 21st century. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2015 Mar;21(3):254.e1–8.
8. Titécat M, Senneville E, Wallet F, Dezèque H, Migaud H, Courcol R-J, et al. Bacterial epidemiology of osteoarticular infections in a referent center: 10-year study. *Orthop Traumatol Surg Res OTSR*. 2013 Oct;99(6):653–8.
9. Trampuz A, Zimmerli W. Diagnosis and treatment of implant-associated septic arthritis and osteomyelitis. *Curr Infect Dis Rep*. 2008 Sep;10(5):394–403.
10. Haute Autorité de Santé. Prothèse de hanche ou de genou : diagnostic et prise en charge de l'infection dans le mois suivant l'implantation [Internet]. 2014. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-03/rbp_recommandations_protheses_infectees_vd.pdf
11. Martínez-Pastor JC, Muñoz-Mahamud E, Vilchez F, García-Ramiro S, Bori G, Sierra J, et al. Outcome of acute prosthetic joint infections due to gram-negative bacilli treated with open debridement and retention of the prosthesis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Nov;53(11):4772–7.
12. 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

- (SOFCOT), Société Française d'Hygiène Hospitalière (SFHH), et al. [Recommendations for clinical practice. Osteo-articular infection therapy according to materials used (prosthesis, implants, osteosynthesis)]. *Médecine Mal Infect*. 2009 Oct;39(10):745–74.
13. Coiffier G, Albert J-D, Arvieux C, Guggenbuhl P. Optimizing combination rifampin therapy for staphylococcal osteoarticular infections. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2013 Jan;80(1):11–7.
 14. Stengel D, Bauwens K, Sehouli J, Ekkernkamp A, Porzolt F. Systematic review and meta-analysis of antibiotic therapy for bone and joint infections. *Lancet Infect Dis*. 2001 Oct;1(3):175–88.
 15. Marschall J, Lane MA, Beekmann SE, Polgreen PM, Babcock HM. Current management of prosthetic joint infections in adults: results of an Emerging Infections Network survey. *Int J Antimicrob Agents*. 2013 Mar;41(3):272–7.
 16. Committee for Medicinal Products for Human Use. Evaluation scientifique de Targocid et noms associés [Internet]. European Medicines Agency. 2013. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/Referrals_document/Targocid_30/WC500158976.pdf
 17. Pichot A, Mimos O, Couet W. Pharmacologie des antibiotiques en réanimation [Internet]. Société Française d'Anesthésie Réanimation. 2013. Available from: http://sofia.medicalistes.org/spip/IMG/pdf/Pharmacologie_des_antibiotiques_en_reanimation.pdf
 18. Odenholt I, Löwdin E, Cars O. In vitro studies of the pharmacodynamics of teicoplanin against *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* and *Enterococcus faecium*. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2003 Sep;9(9):930–7.
 19. Cooper MA, Jin YF, Ashby JP, Andrews JM, Wise R. In-vitro comparison of the post-antibiotic effect of vancomycin and teicoplanin. *J Antimicrob Chemother*. 1990 Aug;26(2):203–7.
 20. Wilson AP. Clinical pharmacokinetics of teicoplanin. *Clin Pharmacokinet*. 2000 Sep;39(3):167–83.
 21. Saleh Mghir A, Claude Crémieux A, Bleton R, Ismael F, Manteau M, Dautrey S, et al. Efficacy of Teicoplanin and Autoradiographic Diffusion Pattern of [14C]Teicoplanin in Experimental *Staphylococcus aureus* Infection of Joint Prostheses. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998 Nov;42(11):2830–5.
 22. Brink AJ, Richards GA, Lautenbach EEG, Rapeport N, Schillack V, van Niekerk L, et al. Albumin concentration significantly impacts on free teicoplanin plasma concentrations in non-critically ill patients with chronic bone sepsis. *Int J Antimicrob Agents*. 2015 Jun;45(6):647–51.
 23. Enokiya T, Muraki Y, Iwamoto T, Okuda M. Changes in the pharmacokinetics of teicoplanin in patients with hyperglycaemic hypoalbuminaemia: Impact of albumin glycosylation on the binding of teicoplanin to albumin. *Int J Antimicrob Agents*. 2015 Aug;46(2):164–8.

24. Peng Y, Ye X, Li Y, Bu T, Chen X, Bi J, et al. Teicoplanin as an effective alternative to vancomycin for treatment of MRSA infection in Chinese population: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS One*. 2013;8(11):e79782.
25. Trueba F, Garrabe E, Hadeif R, Fabre R, Cavallo J-D, Tsvetkova K, et al. High Prevalence of Teicoplanin Resistance among *Staphylococcus epidermidis* Strains in a 5-Year Retrospective Study. *J Clin Microbiol*. 2006 May;44(5):1922–3.
26. Liñares J. The VISA/GISA problem: therapeutic implications. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2001;7 Suppl 4:8–15.
27. Wilson AP. Comparative safety of teicoplanin and vancomycin. *Int J Antimicrob Agents*. 1998 May;10(2):143–52.
28. Hung Y-P, Lee N-Y, Chang C-M, Lee H-C, Wu C-J, Chen P-L, et al. Tolerability of teicoplanin in 117 hospitalized adults with previous vancomycin-induced fever, rash, or neutropenia: a retrospective chart review. *Clin Ther*. 2009 Sep;31(9):1977–86.
29. Pea F, Viale P, Pavan F, Tavio M, Poz D, Beltrame A, et al. The effect of multifactorial, multidisciplinary educational interventions on appropriate use of teicoplanin. *Int J Antimicrob Agents*. 2006 Apr;27(4):344–50.
30. Nah S-Y, Im JH, Yeo JY, Baek J-H, Kim C-W, Nam M-S, et al. Therapeutic drug concentrations of teicoplanin in clinical settings. *Infect Chemother*. 2014 Mar;46(1):35–41.
31. Roberts JA, Stove V, De Waele JJ, Sipinkoski B, McWhinney B, Ungerer JPJ, et al. Variability in protein binding of teicoplanin and achievement of therapeutic drug monitoring targets in critically ill patients: lessons from the DALI Study. *Int J Antimicrob Agents*. 2014 May;43(5):423–30.
32. MacGowan A, White L, Reeves D, Harding I. Retrospective review of serum teicoplanin concentrations in clinical trials and their relationship to clinical outcome. *J Infect Chemother*. 1996 Dec;2(4):197–208.
33. Harding I, MacGowan AP, White LO, Darley ES, Reed V. Teicoplanin therapy for *Staphylococcus aureus* septicaemia: relationship between pre-dose serum concentrations and outcome. *J Antimicrob Chemother*. 2000 Jun;45(6):835–41.
34. Pea F, Brollo L, Viale P, Pavan F, Furlanut M. Teicoplanin therapeutic drug monitoring in critically ill patients: a retrospective study emphasizing the importance of a loading dose. *J Antimicrob Chemother*. 2003 Apr;51(4):971–5.
35. Greenberg RN. Treatment of bone, joint, and vascular-access-associated gram-positive bacterial infections with teicoplanin. *Antimicrob Agents Chemother*. 1990 Dec;34(12):2392–7.
36. Brink AJ, Richards GA, Cummins RR, Lambson J, Gauteng Understanding Teicoplanin Serum levels (GUTS) study group. Recommendations to achieve rapid therapeutic teicoplanin plasma concentrations in adult hospitalised patients treated for sepsis. *Int J Antimicrob Agents*. 2008 Nov;32(5):455–8.
37. Matthews PC, Taylor A, Byren I, Atkins BL. Teicoplanin levels in bone and joint infections: are standard doses subtherapeutic? *J Infect*. 2007 Nov;55(5):408–13.

38. Sato M, Chida K, Suda T, Muramatsu H, Suzuki Y, Hashimoto H, et al. Recommended initial loading dose of teicoplanin, established by therapeutic drug monitoring, and outcome in terms of optimal trough level. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother*. 2006 Aug;12(4):185–9.
39. Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, Ichki K, Wada Y, Tsuchida T, et al. Evaluation of teicoplanin dosing designs to achieve a new target trough concentration. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother*. 2012 Jun;18(3):296–302.
40. Matsumoto K, Kanazawa N, Ikawa K, Fukamizu T, Shigemi A, Yaji K, et al. Determination of teicoplanin trough concentration target and appropriate total dose during the first 3 days: a retrospective study in patients with MRSA infections. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother*. 2010 Jun;16(3):193–9.
41. Wang J-T, Liao H-I, Wu Lin F-L, Chang S-C. Loading dose required to achieve rapid therapeutic teicoplanin trough plasma concentration in patients with multidrug-resistant gram-positive infections. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2012 May;110(5):416–20.
42. Yamada T, Nonaka T, Yano T, Kubota T, Egashira N, Kawashiri T, et al. Simplified dosing regimens of teicoplanin for patient groups stratified by renal function and weight using Monte Carlo simulation. *Int J Antimicrob Agents*. 2012 Oct;40(4):344–8.
43. Wang T, Li N, Hu S, Xie J, Lei J 'e, Wang Y, et al. Factors on trough teicoplanin levels, associations between levels, efficacy and safety in patients with gram-positive infections. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2015 May;53(5):356–62.
44. Byrne CJ, Egan S, Fennell JP, O'Byrne P, Enright H, Deasy E, et al. Teicoplanin use in adult patients with haematological malignancy: Exploring relationships between dose, trough concentrations, efficacy and nephrotoxicity. *Int J Antimicrob Agents*. 2015 Oct;46(4):406–12.
45. Zhao W, Zhang D, Storme T, Baruchel A, Declèves X, Jacqz-Aigrain E. Population pharmacokinetics and dosing optimization of teicoplanin in children with malignant haematological disease. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Nov;80(5):1197–207.
46. Niwa T, Imanishi Y, Ohmori T, Matsuura K, Murakami N, Itoh Y. Significance of individual adjustment of initial loading dosage of teicoplanin based on population pharmacokinetics. *Int J Antimicrob Agents*. 2010 May;35(5):507–10.
47. Kanazawa N, Matsumoto K, Ikawa K, Fukamizu T, Shigemi A, Yaji K, et al. An initial dosing method for teicoplanin based on the area under the serum concentration time curve required for MRSA eradication. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother*. 2011 Apr;17(2):297–300.
48. Matthews PC, Chue AL, Wyllie D, Barnett A, Isinkaye T, Jefferies L, et al. Increased teicoplanin doses are associated with improved serum levels but not drug toxicity. *J Infect*. 2014 Jan;68(1):43–9.
49. Yoshida M, Matzno S, Namba H, Nishikata M, Matsuyama K. Statistical analysis of the adverse effects of glycopeptide antibiotics, based on pharmacokinetics and toxicokinetics (PK/TK). *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother*. 2006 Jun;12(3):114–8.

50. Wilson AP, Grüneberg RN, Neu H. Dosage recommendations for teicoplanin. *J Antimicrob Chemother.* 1993 Dec;32(6):792–6.
51. Nakamura A, Takasu O, Sakai Y, Sakamoto T, Yamashita N, Mori S, et al. Development of a teicoplanin loading regimen that rapidly achieves target serum concentrations in critically ill patients with severe infections. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother.* 2015 Jun;21(6):449–55.
52. Dugas R. Conseils pratiques. La voie sous-cutanée. Une alternative utile en soins palliatifs. *Can Fam Physician.* 2001 Feb;47:266–7.
53. Pharmacie des HUG. Administration de médicaments par voie sous cutanée [Internet]. [cited 2015 Dec 13]. Available from: <http://pharmacie.hug-ge.ch/>
54. Lipschitz S, Campbell AJ, Roberts MS, Wanwimolruk S, McQueen EG, McQueen M, et al. Subcutaneous fluid administration in elderly subjects: validation of an under-used technique. *J Am Geriatr Soc.* 1991 Jan;39(1):6–9.
55. DUWIG L. Utilisation de la voie sous cutanée interets et limites - Hygiène, risque et qualité chez la personne âgée. [Internet]. [cited 2015 Dec 13]. Available from: <http://cclin-sudest.chu-lyon.fr/Journees/Geriatrie/2012>
56. Shah H, Bosch W, Thompson KM, Hellinger WC. Intravascular Catheter-Related Bloodstream Infection. *The Neurohospitalist.* 2013 Jul;3(3):144–51.
57. Chernecky C, Macklin D, Blackburn P. Catheter-Related Bloodstream Infections (CR-BSI) in Geriatric Patients in Intensive Care Units. *Crit Care Nurs Q.* 2015 Sep;38(3):280–92.
58. Dardaine-Giraud V, Lamandé M, Constans T. [Hypodermoclysis: benefits and indications in geriatrics]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Francaise Médecine Interne.* 2005 Aug;26(8):643–50.
59. TANGUY-GOARIN C. Administration des médicaments par voie sous cutanée en soins palliatifs - Pôle Pharmacie, Hôpital Morvan, Thérapie, 65 6 (2010) 525-531
60. AMREIN C. Administration des antibiotiques par voie sous cutanée : intérêts et limites [Internet]. *Pyrexie.* 1998 vol 2(5): 125-5.
61. AMREIN et al C. TEICOPLANIN administered by subcutaneous route. 32e ICAAC. Anaheim, California, 1992.
62. Robelet A, Caruba T, Corvol A, Bégué D, Gisselbrecht M, Saint-Jean O, et al. Antibiotiques par voie sous-cutanée chez la personne âgée. *Presse Médicale.* 2009 Mar;38(3):366–76.
63. Forestier E, Paccalin M, Roubaud-Baudron C, Fraisse T, Gavazzi G, Gaillat J. Subcutaneously administered antibiotics: a national survey of current practice from the French Infectious Diseases (SPILF) and Geriatric Medicine (SFGG) society networks. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2015 Apr;21(4):370.e1–3.
64. Forestier et al E. Etude prospective de la tolérance des antibiotiques administrés par voie sous-cutanée [Internet]. [cited 2015 Dec 17]. Available from: <https://www.infectiologie.com>

65. Gassler V, Stirnemman J, Prendki V, Huttner A. Antibiothérapie par voie sous-cutanée chez le patient âgé. *Rev Médicale Suisse*. 2014;(446):1924–9.
66. Melin-Coviaux F, Hary L, Hurtel AS, Andrejak M, Grumbach Y. Etude pharmacoclinique comparative de la ceftriaxone par voie sous-cutanée et intraveineuse chez la personne âgée. *Rev Gériatrie*. 2000;25(5):337–47.
67. Gauthier D, Schambach S, Crouzet J, Sirvain S, Fraisse T. Subcutaneous and intravenous ceftriaxone administration in patients more than 75 years of age. *Médecine Mal Infect*. 2014 Jun;44(6):275–80.
68. Walker P, Neuhauser MN, Tam VH, Willey JS, Palmer JL, Bruera E, et al. Subcutaneous administration of cefepime. *J Pain Symptom Manage*. 2005 Aug;30(2):170–4.
69. Forestier E, Gros S, Peynaud D, Levast M, Boisseau D, Ferry-Blanco C, et al. [Ertapenem administered intravenously or subcutaneously for urinary tract infections caused by ESBL producing enterobacteriaceae]. *Médecine Mal Infect*. 2012 Sep;42(9):440–3.
70. Champoux N, Du Souich P, Ravaoarino M, Phaneuf D, Latour J, Cusson JR. Single-dose pharmacokinetics of ampicillin and tobramycin administered by hypodermoclysis in young and older healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 1996 Sep;42(3):325–31.
71. Fonzo-Christe C, Vukasovic C, Wasilewski-Rasca A-F, Bonnabry P. Subcutaneous administration of drugs in the elderly: survey of practice and systematic literature review. *Palliat Med*. 2005 Apr;19(3):208–19.
72. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1998 Jan;26(1):1–10; quiz 11–2.
73. Barbot A, Venisse N, Rayeh F, Bouquet S, Debaene B, Mimoz O. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sequential intravenous and subcutaneous teicoplanin in critically ill patients without vasopressors. *Intensive Care Med*. 2003 Sep;29(9):1528–34.
74. Carpentier E, Roméo B, El Samad Y, Geslin-Lichtenberger L, Maingourd Y, Tourneux P. [Subcutaneous teicoplanin for children with infectious endocarditis]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie*. 2013 Jul;20(7):775–8.
75. AMREIN et al C. TEICOPLANINE par voie sous cutanée. Résultats d'une étude multicentrique rétrospective. 17e RICAI, Paris 1997.
76. Peel TN, Cheng AC, Choong PFM, Buising KL. Early onset prosthetic hip and knee joint infection: treatment and outcomes in Victoria, Australia. *J Hosp Infect*. 2012 Dec;82(4):248–53.
77. Ferchichi S, Antoine V. [Appropriate drug prescribing in the elderly]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne*. 2004 Aug;25(8):582–90.
78. Lafuente-Lafuente C, Baudry E, Paillaud E, Piette F. [Clinical pharmacology and aging]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 2013 Feb;42(2):171–80.

79. Buntinx F, Niclaes L, Suetens C, Jans B, Mertens R, Van den Akker M. Evaluation of Charlson's comorbidity index in elderly living in nursing homes. *J Clin Epidemiol*. 2002 Nov;55(11):1144–7.
80. Uhart M, Leroy B, Michaud A, Maire P, Bourguignon L. [Inter-individual and intra-individual pharmacokinetic variability during teicoplanin therapy in geriatric patients]. *Médecine Mal Infect*. 2013 Jul;43(7):295–8.
81. Bourguignon L, Goutelle S, Bouniot P, Guillermet A, Saint-Martin JB de, Maire P, et al. Pharmacocinétique de la teicoplanine chez le sujet Agé : construction d'un modèle pour le suivi thérapeutique. *J Pharm Clin*. 2008 Sep 1;27(3):189–94.
82. Tice AD, Rehm SJ, Dalovisio JR, Bradley JS, Martinelli LP, Graham DR, et al. Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy. IDSA guidelines. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2004 Jun 15;38(12):1651–72.
83. Esposito S, Leone S, Noviello S, Ianniello F, Fiore M, Russo M, et al. Outpatient parenteral antibiotic therapy for bone and joint infections: an italian multicenter study. *J Chemother Florence Italy*. 2007 Aug;19(4):417–22.
84. Yong C, Fisher DA, Sklar GE, Li S-C. A cost analysis of Outpatient Parenteral Antibiotic Therapy (OPAT): an Asian perspective. *Int J Antimicrob Agents*. 2009 Jan;33(1):46–51.
85. Matthews PC, Conlon CP, Berendt AR, Kayley J, Jefferies L, Atkins BL, et al. Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT): is it safe for selected patients to self-administer at home? A retrospective analysis of a large cohort over 13 years. *J Antimicrob Chemother*. 2007 Aug;60(2):356–62.
86. Seaton RA, Barr DA. Outpatient parenteral antibiotic therapy: principles and practice. *Eur J Intern Med*. 2013 Oct;24(7):617–23.
87. Seaton RA, Nathwani D. Outpatient and home parenteral antibiotic therapy (OHPAT) in the UK: survey of infection specialists' experience and views. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2000 Jul;6(7):387–90.
88. Goodfellow AF, Wai AO, Frighetto L, Marra CA, Ferreira BM, Chase ML, et al. Quality-of-life assessment in an outpatient parenteral antibiotic program. *Ann Pharmacother*. 2002 Dec;36(12):1851–5.
89. MacKenzie M, Rae N, Nathwani D. Outcomes from global adult outpatient parenteral antimicrobial therapy programmes: a review of the last decade. *Int J Antimicrob Agents*. 2014 Jan;43(1):7–16.
90. Ruh CA, Parameswaran GI, Wojciechowski AL, Mergenhagen KA. Outcomes and Pharmacoeconomic Analysis of a Home Intravenous Antibiotic Infusion Program in Veterans. *Clin Ther*. 2015 Nov 1;37(11):2527–35.
91. Tice A. The use of outpatient parenteral antimicrobial therapy in the management of osteomyelitis: data from the Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy Outcomes Registries. *Chemotherapy*. 2001;47 Suppl 1:5–16.
92. Mackintosh CL, White HA, Seaton RA. Outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) for bone and joint infections: experience from a UK teaching hospital-based service. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Feb;66(2):408–15.

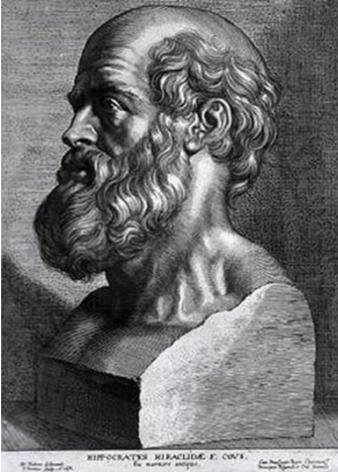
93. Lamont E, Seaton RA, Macpherson M, Semple L, Bell E, Thomson AH. Development of teicoplanin dosage guidelines for patients treated within an outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) programme. *J Antimicrob Chemother.* 2009 Jul;64(1):181–7.
94. Seaton RA, Sharp E, Bezlyak V, Weir CJ. Factors associated with outcome and duration of therapy in outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) patients with skin and soft-tissue infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2011 Sep;38(3):243–8.
95. Duncan CJA, Barr DA, Ho A, Sharp E, Semple L, Seaton RA. Risk factors for failure of outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) in infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother.* 2013 Jul;68(7):1650–4.
96. Graninger W, Wenisch C, Wiesinger E, Menschik M, Karimi J, Presterl E. Experience with outpatient intravenous teicoplanin therapy for chronic osteomyelitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* 1995 Jul;14(7):643–7.
97. Pham Dang C, Gouin F, Touchais S, Richard C, Potel G. [The comparative costs of vancomycin treatment versus teicoplanin in osteoarticular infection caused by methicillin-resistant staphylococci]. *Pathol Biol (Paris).* 2001 Sep;49(7):587–96.
98. Nathwani D, Barlow GD, Ajdukiewicz K, Gray K, Morrison J, Clift B, et al. Cost-minimization analysis and audit of antibiotic management of bone and joint infections with ambulatory teicoplanin, in-patient care or outpatient oral linezolid therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2003 Feb;51(2):391–6.
99. Titécat M, Senneville E, Wallet F, Dezèque H, Migaud H, Courcol RJ, et al. Microbiologic profile of Staphylococci isolated from osteoarticular infections: evolution over ten years. *Surg Infect.* 2015 Feb;16(1):77–83.
100. Barbot A, Venisse N, Rayeh F, Bouquet S, Debaene B, Mimoz O. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sequential intravenous and subcutaneous teicoplanin in critically ill patients without vasopressors. *Intensive Care Med.* 2003 Sep;29(9):1528–34.
101. Zimmerli et al W. Prosthetic-Joint Infections — NEJM [Internet]. [cited 2016 Feb 1]. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra040181>
102. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–83.
103. Dowsey MM, Choong PFM. Obesity is a Major Risk Factor for Prosthetic Infection after Primary Hip Arthroplasty. *Clin Orthop.* 2008 Jan;466(1):153–8.
104. 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.
105. Capelle F, Gaudias J et al. Bon usage de la Teicoplanine : analyse retrospective d'une pratique clinique dans la prise en charge des infections ostéoarticulaires.
106. Olivier Peeters, Tristan Ferry, André Boibieux, Marie-Paule Vallat, Anissa Bouaziz, Judith Karsenty, Frédéric Laurent, Sébastien Lustig, Christian Chidiac, et Florent

Valour, pour le Lyon BJI study group. Efficacy and tolerance of teicoplanin in Staphylococcus aureus bone and joint infection - Thèse d'exercice.

107. Pensotti C, Nacinovich F, Vidiella G, Carbone E, Marin M, Di Stéfano C, et al. [Teicoplanin in the treatment of bone and joint infections due to methicillin resistant staphylococci. Experience in adult patients]. *Medicina (Mex)*. 2002;62 Suppl 2:40–7.
108. Watts CD, Wagner ER, Houdek MT, Osmon DR, Hanssen AD, Lewallen DG, et al. Morbid obesity: a significant risk factor for failure of two-stage revision total knee arthroplasty for infection. *J Bone Joint Surg Am*. 2014 Sep 17;96(18):e154.
109. Weinberg WG, P. I. Rafailidis & M. E. Falagas. Safety and efficacy of teicoplanin for bone and joint infections: results of a community-based trial. *South Med J*. 1993 Aug;86(8):891–7.
110. LeFrock J, Ristuccia A. Teicoplanin in the treatment of bone and joint infections: An open study. *J Infect Chemother Off J Jpn Soc Chemother*. 1999 Mar;5(1):32–9.
111. K. Z. Vardakas & I. Kontopidis & I. D. Gkegkes &. Incidence, characteristics, and outcomes of patients with bone and joint infections due to community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus: a systematic review.
112. Lee J, Kang C-I, Lee JH, Joung M, Moon S, Wi YM, et al. Risk factors for treatment failure in patients with prosthetic joint infections. *J Hosp Infect*. 2010 Jun 5;
113. Marculescu CE, Berbari EF, Hanssen AD, Steckelberg JM, Harmsen SW, Mandrekar JN, et al. Outcome of prosthetic joint infections treated with debridement and retention of components. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2006 Feb 15;42(4):471–8.
114. Park K-H, Chong YP, Kim S-H, Lee S-O, Choi S-H, Lee MS, et al. Clinical characteristics and therapeutic outcomes of hematogenous vertebral osteomyelitis caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *J Infect*. 2013 Dec;67(6):556–64.
115. Kilgus DJ, Howe DJ, Strang A. Results of periprosthetic hip and knee infections caused by resistant bacteria. *Clin Orthop*. 2002 Nov;(404):116–24.
116. Salgado CD, Dash S, Cantey JR, Marculescu CE. Higher risk of failure of methicillin-resistant Staphylococcus aureus prosthetic joint infections. *Clin Orthop*. 2007 Aug;461:48–53.
117. Tice AD, Hoaglund PA, Shoultz DA. Outcomes of osteomyelitis among patients treated with outpatient parenteral antimicrobial therapy. *Am J Med*. 2003 Jun 15;114(9):723–8.
118. Nakamura T, Takahashi H. [Drug sensitivity and teicoplanin resistance of coagulase-negative Staphylococcus isolated from blood culture]. *Kansenshōgaku Zasshi J Jpn Assoc Infect Dis*. 2004 Jan;78(1):46–53.
119. Comité de l'antibiogramme de la société française de microbiologie - Recommandations 2015.
120. Chen K-Y, Chang H-J, Hsu P-C, Yang C-C, Chia J-H, Wu T-L, et al. Relationship of teicoplanin MICs to treatment failure in teicoplanin-treated patients with methicillin-

- resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *J Microbiol Immunol Infect* Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi. 2013 Jun;46(3):210–6.
121. van Hal SJ, Lodise TP, Paterson DL. The clinical significance of vancomycin minimum inhibitory concentration in *Staphylococcus aureus* infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2012 Mar;54(6):755–71.
 122. El Samad, Y, Brunschweiler, B, Routier, S, et al. Tolérance locale de la téicoplanine après administration prolongée en sous-cutanée chez 27 patients traités pour des infections ostéoarticulaires. Nancy, France: 2015.
 123. JM. Thiolet, S. Vaux, M. Lamy, A. Gautier, AS. Barret, L. Léon, B. Coignard pour le groupe, de travail Raisin ENP 2012. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, mai-juin 2012. Résultats.
 124. Ferry T, Sénéchal A, Gagnieu M-C, Boibieux A, Laurent F, Perpoint T, et al. Prolonged subcutaneous high dose (1 g bid) of Ertapenem as salvage therapy in patients with difficult-to-treat bone and joint infection. *J Infect*. 2012 Dec;65(6):579–82.
 125. C Roubaud Baudron (1), E Forestier (2), T Fraisse (3), J Gaillat (4), B de Wazières (5), L Pagani (4), Ingrand I (6), L Bernard (7) G Gavazzi (8), M Paccalin (9). Tolerance of subcutaneously administered antibiotics: a French national prospective study.
 126. Penso D, Delfraissy JF, Pham Van T, Dormont J. [Skin necrosis following administration of subcutaneous gentamicin]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983. 1984 Jun 16;13(25):1575–6.
 127. Bricaire F, Castaing JL, Pocardalo JJ, Vilde JL. [Pharmacokinetics and tolerance of ceftriaxone after subcutaneous administration]. *Pathol Biol (Paris)*. 1988 Jun;36(5 Pt 2):702–5.
 128. Outpatient parenteral antibiotic therapy in the elderly: an Italian observational multicenter study. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2016 Jan 20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gate2.inist.fr/pubmed/19423473>
 129. Allen J, Adams K, Thompson F, Cullen L, Barlow G. Long-term, once-weekly outpatient teicoplanin use for suppression of chronic prosthetic joint infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2013 Feb;41(2):200–1.
 130. Leslie Grammatico-Guillon (leslie.guillon@univ-tours.fr)^{1,2,3}, Sabine Baron³, Sharmeen Gettner³, Anne Isabelle Lecuyer³, Christophe Gaborit³, Philippe Rosset^{1,4}, Emmanuel Rusch^{1,3}, Louis Bernard^{1,2}. Surveillance hospitalière des infections ostéo-articulaires en France : analyse des données médico-administratives, PMSI 2008.
 131. Kuti JL, Kiffer CRV, Mendes CMF, Nicolau DP. Pharmacodynamic comparison of linezolid, teicoplanin and vancomycin against clinical isolates of *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci collected from hospitals in Brazil. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2008 Feb;14(2):116–23.

Serment d'Hippocrate



En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie 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 gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admise dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y 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.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient. Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueuse et reconnaissante 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 couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque