

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

FACULTE DE MEDECINE LYON EST

Année 2015 N°

**UTILISATION DE LA TEICOPLANINE DANS LES INFECTIONS OSTEO-
ARTICULAIRES A *STAPHYLOCOQUE AUREUS*.
INTERET DE LA VOIE SOUS-CUTANÉE DANS L’OPTIQUE D’UNE PRISE EN
CHARGE AMBULATOIRE**

THESE

Présentée

A l’Université Claude Bernard Lyon 1

Et soutenue publiquement le **16 Octobre 2015**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par

PEETERS Olivier

Né le 03/08/1987 à Mont Saint Aignan

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

. Président de l'Université	François-Noël GILLY
. Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	François-Noël GILLY
. Secrétaire Général	Alain HELLEU

SECTEUR SANTE

UFR DE MEDECINE LYON EST	Doyen : Jérôme ETIENNE
UFR DE MEDECINE LYON SUD – CHARLES MERIEUX	Doyen : Carole BURILLON
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES (ISPB)	Directrice: Christine VINCIGUERRA
UFR D'ODONTOLOGIE	Directeur : Denis BOURGEOIS
INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE READAPTATION	Directeur : Yves MATILLON
DEPARTEMENT DE FORMATION ET CENTRE DE RECHERCHE EN BIOLOGIE HUMAINE	Directeur : Pierre FARGE

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIES

UFR DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES	Directeur : Fabien de MARCHI
UFR DE SCIENCES ET TECHNIQUES DES ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES (STAPS)	Directeur : Claude COLLIGNON
POLYTECH LYON	Directeur : Pascal FOURNIER
I.U.T.	Directeur : Christian COULET
INSTITUT DES SCIENCES FINANCIERES ET ASSURANCES (ISFA)	Directeur : Véronique MAUME-DESCHAMPS
I.U.F.M.	Directeur : Régis BERNARD
CPE	Directeur : Gérard PIGNAULT

**Faculté de Médecine Lyon Est
Liste des enseignants 2014/2015**

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

Cochat	Pierre	Pédiatrie
Cordier	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Etienne	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Gouillat	Christian	Chirurgie digestive
Guérin	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mauguière	François	Neurologie
Ninet	Jacques	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Peyramond	Dominique	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Philip	Thierry	Cancérologie ; radiothérapie
Raudrant	Daniel	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Rudigoz	René-Charles	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 1

Baverel	Gabriel	Physiologie
Blay	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
Borson-Chazot	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Denis	Philippe	Ophthalmologie
Finet	Gérard	Cardiologie
Guérin	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
Lehot	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Lermusiaux	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Martin	Xavier	Urologie
Mellier	Georges	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Michallet	Mauricette	Hématologie ; transfusion
Miossec	Pierre	Immunologie
Morel	Yves	Biochimie et biologie moléculaire
Mornex	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Neyret	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Ninet	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Ovize	Michel	Physiologie
Ponchon	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Pugeat	Michel	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Revel	Didier	Radiologie et imagerie médicale
Rivoire	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
Thivolet-Bejui	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Vandenesch	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Zoulim	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Première classe

André-Fouet	Xavier	Cardiologie
Barth	Xavier	Chirurgie générale
Berthezene	Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand	Yves	Pédiatrie
Beziat	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Boillot	Olivier	Chirurgie digestive
Braye	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
Breton	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chassard	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Chevalier	Philippe	Cardiologie
Claris	Olivier	Pédiatrie
Colin	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Colombel	Marc	Urologie
Cottin	Vincent	Pneumologie ; addictologie
D'Amato	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Delahaye	François	Cardiologie
Di Fillipo	Sylvie	Cardiologie
Disant	François	Oto-rhino-laryngologie
Douek	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Ducerf	Christian	Chirurgie digestive
Dumontet	Charles	Hématologie ; transfusion
Durieu	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Edery	Charles Patrick	Génétique
Fauvel	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Gaucherand	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Guenot	Marc	Neurochirurgie
Gueyffier	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Guibaud	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Herzberg	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Honorat	Jérôme	Neurologie
Lachaux	Alain	Pédiatrie
Lina	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Lina	Gérard	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Mabrut	Jean-Yves	Chirurgie générale
Mertens	Patrick	Anatomie
Mion	François	Physiologie
Morelon	Emmanuel	Néphrologie
Moulin	Philippe	Nutrition
Négrier	Claude	Hématologie ; transfusion
Négrier	Marie-Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
Nicolino	Marc	Pédiatrie
Nighoghossian	Norbert	Neurologie
Obadia	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

Picot	Stéphane	Parasitologie et mycologie
Rode	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Rousson	Robert-Marc	Biochimie et biologie moléculaire
Roy	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ruffion	Alain	Urologie
Ryvlin	Philippe	Neurologie
Scheiber	Christian	Biophysique et médecine nucléaire
Schott-Pethelaz	Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Terra	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Tilikete	Caroline	Physiologie
Touraine	Jean-Louis	Néphrologie
Truy	Eric	Oto-rhino-laryngologie
Turjman	Francis	Radiologie et imagerie médicale
Vallée	Bernard	Anatomie
Vanhems	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Seconde Classe

Allaouchiche	Bernard	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Argaud	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Aubrun	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Badet	Lionel	Urologie
Bessereau	Jean-Louis	Biologie cellulaire
Boussel	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
Calender	Alain	Génétique
Charbotel	Barbara	Médecine et santé au travail
Chapurlat	Roland	Rhumatologie
Cotton	François	Radiologie et imagerie médicale
Dalle	Stéphane	Dermato-vénéréologie
Dargaud	Yesim	Hématologie ; transfusion
Devouassoux	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Dubernard	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Dumortier	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Fanton	Laurent	Médecine légale
Faure	Michel	Dermato-vénéréologie
Fellahi	Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ferry	Tristan	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Fourneret	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
Gillet	Yves	Pédiatrie
Girard	Nicolas	Pneumologie
Gleizal	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Guyen	Olivier	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Henaine	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Hot	Arnaud	Médecine interne
Huissoud	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Jacquin-Courtois	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
Janier	Marc	Biophysique et médecine nucléaire

Javouhey	Etienne	Pédiatrie
Juillard	Laurent	Néphrologie
Jullien	Denis	Dermato-vénéréologie
Kodjikian	Laurent	Ophtalmologie
Krolak Salmon	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Lejeune	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Merle	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Michel	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Monneuse	Olivier	Chirurgie générale
Mure	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
Nataf	Serge	Cytologie et histologie
Pignat	Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet	Gilles	Chirurgie générale
Raverot	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Ray-Coquard	Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
Richard	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
Rossetti	Yves	Physiologie
Rouvière	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
Saoud	Mohamed	Psychiatrie d'adultes
Schaeffer	Laurent	Biologie cellulaire
Souquet	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Vukusic	Sandra	Neurologie
Wattel	Eric	Hématologie ; transfusion

Professeur des Universités - Médecine Générale

Letrilliart	Laurent
Moreau	Alain

Professeurs associés de Médecine Générale

Flori	Marie
Lainé	Xavier
Zerbib	Yves

Professeurs émérites

Chatelain	Pierre	Pédiatrie
Bérard	Jérôme	Chirurgie infantile
Boulanger	Pierre	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Bozio	André	Cardiologie
Chayvialle	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Daligand	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
Descotes	Jacques	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie

Droz	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
Floret	Daniel	Pédiatrie
Gharib	Claude	Physiologie
Itti	Roland	Biophysique et médecine nucléaire
Kopp	Nicolas	Anatomie et cytologie pathologiques
Neidhardt	Jean-Pierre	Anatomie
Petit	Paul	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Rousset	Bernard	Biologie cellulaire
Sindou	Marc	Neurochirurgie
Trepo	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Trouillas	Paul	Neurologie
Trouillas	Jacqueline	Cytologie et histologie
Viale	Jean-Paul	Réanimation ; médecine d'urgence

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Hors classe

Benchabib	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Bringuier	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
Davezies	Philippe	Médecine et santé au travail
Germain	Michèle	Physiologie
Jarraud	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Jouvet	Anne	Anatomie et cytologie pathologiques
Le Bars	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
Normand	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
Persat	Florence	Parasitologie et mycologie
Pharaboz-Joly	Marie-Odile	Biochimie et biologie moléculaire
Piaton	Eric	Cytologie et histologie
Rigal	Dominique	Hématologie ; transfusion
Sappey-Marinier	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Streichenberger	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
Timour-Chah	Quadiri	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Voiglio	Eric	Anatomie
Wallon	Martine	Parasitologie et mycologie

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Première classe

Ader	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
Barnoud	Raphaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques
Bontemps	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Chalabreysse	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
Charrière	Sybil	Nutrition
Collardeau Frachon	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques

Cozon	Grégoire	Immunologie
Dubourg	Laurence	Physiologie
Escuret	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Hervieu	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Kolopp-Sarda	Marie Nathalie	Immunologie
Laurent	Frédéric	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Lesca	Gaëtan	Génétique
Maucort Boulch	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Meyronet	David	Anatomie et cytologie pathologiques
Peretti	Noel	Nutrition
Pina-Jomir	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Plotton	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
Rabilloud	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ritter	Jacques	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Roman	Sabine	Physiologie
Tardy Guidollet	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
Tristan	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Vlaeminck-Guillem	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers Seconde classe

Casalegno	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Chêne	Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Duclos	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Phan	Alice	Dermato-vénéréologie
Rheims	Sylvain	Neurologie
Rimmele	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Schluth-Bolard	Caroline	Génétique
Simonet	Thomas	Biologie cellulaire
Thibault	Hélène	Physiologie
Vasiljevic	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques
Venet	Fabienne	Immunologie

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

Chanelière	Marc
Farge	Thierry
Figon	Sophie

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

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

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

Remerciements

A Monsieur le Professeur Christian Chidiac, Président de jury :

Je vous remercie de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de présider ma thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de tout mon respect.

A Monsieur le Professeur Sébastien Lustig :

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

A Monsieur le Professeur Tristan Ferry :

Merci d'avoir accepté sans hésiter de participer à ce jury. Je suis très honoré d'avoir dans mon jury de thèse le référent des infections ostéoarticulaires de la région Rhône Alpes. Je tenais ainsi à vous exprimer ici ma sincère gratitude et mon respect.

A Monsieur le Docteur Florent Valour :

Flo, je te remercie sincèrement de m'avoir encadrer pendant toute la réalisation de cette thèse. Je ne te remercierais jamais assez pour tout ce que tu as fait. Je considère avoir eu l'immense privilège d'avoir pu travailler avec toi. Je pense que la majorité des directeurs de thèse ne sont pas aussi disponibles et dévoués que toi pour encadrer une thèse. Ainsi, je te décerne le titre de « champion du monde des directeurs de thèse ». Même à l'autre bout de la planète, dans ton vieux van, en plein milieu du bush australien, je savais que je pouvais continuer à te harceler de questions débiles et autres relectures de cette maudite thèse (Photo à l'appui).

Le seul regret que l'on peut avoir, c'est de ne pas avoir fait plus souvent des « soirées thèse » en terrasse autour d'une bière à essayer d'avancer sur la rédaction de l'étude... D'ailleurs, va falloir que l'on se programme une « soirée débriefing » une fois la thèse terminée.

A Madame le Docteur Simone Farjas :

Simone, je te remercie d'avoir accepté de participer, avec ta bonne humeur, à mon jury de thèse. Ton expérience médicale pour la prise en charge ambulatoire de cette pathologie

permet d'enrichir cette étude même si j'imagine que ce n'est pas en Ardèche que l'on doit voir le plus d'infections ostéoarticulaires en cabinet. Durant ces 6 mois à Lamastre à travailler dans ton cabinet, j'ai pu me rendre compte que les Ardéchois résistent très bien à la douleur et ne s'inquiète qu'à partir du moment où ils ne peuvent plus aller cueillir leurs champignons parce qu'ils sont cloués au lit avec 40 de fièvre. Je tenais ainsi à t'exprimer tout mon respect et mon admiration.

A mes parents :

Si j'en suis arrivé jusqu'ici, c'est en grande partie grâce à vous. Merci de m'avoir toujours soutenu et notamment, merci à la « petite jacqueline » d'avoir coché « médecine » en premier choix après le résultat des examens de première année alors que j'étais persuadé que c'était impossible d'être repêché avec 17 places de retard et que finalement, dentiste, c'était pas si mal. « Mais, coche quand même « médecine », mon fils, on ne sait jamais !! »

A mon frère, Nicolas :

Jacky, je ne te le dis pas souvent mais voilà une bonne occasion pour te dire que tu comptes énormément pour moi. Je ne sais pas si il y a forcément une thèse de vétérinaire en Belgique, mais je peux te dire que je suis très fier que tu me fasses l'honneur d'assister à ma thèse. A charge de revanche et ce sera à moi de rire, la prochaine fois, quand tu seras devant ton jury avec une toge universitaire trop grande.

A ma grand mère, Hélène :

Et oui, mamie, ça y est, je l'ai !! Alors, pour la dernière fois, ça ne s'appelle pas un « truc » ou un « machin », on appelle ça : une thèse!!

A mes oncles François et surtout, El psychiatre, Jean Pierre : Ma formation « arpet' toubib », comme dirais papy, se termine, enfin.

Ainsi que mes tantes : merci pour votre soutien.

Aux Médecins et soignants que j'ai pu rencontré durant mes 3 années passées en stage en gastro-entérologie et aux Urgences à Valence, en gynécologie à Romans sur Isère, en gériatrie à Bourgoin Jallieu, en Médecine Interne avec une spéciale dédicace pour Anissa et Françoise, et enfin à mes 3 médecins de Lamastre, les Docteurs LANGIN, BOUIT and Miss Simooooooooone Farjaaaaaas !!!

Un immense merci à mes potes de longues dates (Baptiste, Aurélien, Thomas, JB, Gros, Pierrot) qui sont venus de contrées lointaines, sauf désistement de dernières minutes, pour me soutenir ce fameux 16 Octobre, ainsi que tous les potos de la faculté de Médecine de Rouen qui n'ont pas vu se libérer.

A mes co-interne de Lyon et amis : La liste est bien trop longue et j'ai surtout peur d'en oublier un en les énonçant mais ils se reconnaîtront, j'en suis sûr. Merci pour tout ce que l'on a pu vivre ensemble et je suis persuadé que le meilleur est à venir : à commencer par ce soir !!!

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

FACULTE DE MEDECINE LYON EST

Année 2015 N°

**UTILISATION DE LA TEICOPLANINE DANS LES INFECTIONS OSTEO-
ARTICULAIRES A *STAPHYLOCOQUE AUREUS*.**

**INTERET DE LA VOIE SOUS CUTANÉE DANS L’OPTIQUE D’UNE PRISE EN
CHARGE AMBULATOIRE**

THESE

Présentée

A l’Université Claude Bernard Lyon 1

Et soutenue publiquement le **16 Octobre 2015**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par

PEETERS Olivier

Né le 03/08/1987 à Mont Saint Aignan

Table des matières

Liste des abréviations.....	15
INTRODUCTION.....	16
PARTIE I TRAVAIL BIBLIOGRAPHIQUE.....	19
I. Les infections ostéo-articulaires.....	20
1. Généralités.....	20
2. Mécanisme de survenue.....	20
3. Microbiologie.....	21
4. Chronologie.....	22
5. Prise en charge.....	23
II. L'antibiothérapie parentérale ambulatoire.....	28
1. Principe général.....	28
2. Intérêt.....	30
3. Inconvénients.....	31
4. APA dans les IOA.....	32
III. Tétracycline.....	33
1. Généralités.....	33
2. Comparaison à la vancomycine.....	34
3. Posologies et suivi des taux plasmatiques.....	35
4. Effets indésirables.....	36
5. Utilisation de la voie sous-cutanée.....	37
6. Tétracycline et infections ostéo-articulaires.....	37
PARTIE II TRAVAIL PERSONNEL.....	41
Efficacité et tolérance de la tétracycline dans la prise en charge des infections ostéo-articulaires à <i>Staphylococcus aureus</i>	42
Efficacy and tolerance of tetracycline in <i>Staphylococcus aureus</i> bone and joint infection ..	68
CONCLUSIONS.....	94
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	97

Liste des abréviations

APA	Antibiothérapie parentérale ambulatoire
BGN	Bacille à Gram négatif
CMI	Concentration minimale inhibitrice
CRIOAC	Centre de référence inter-régional pour la prise en charge des IOA complexes
HAD	Hospitalisation à domicile
IC95%	Intervalle de confiance à 95%
IOA	Infection ostéo-articulaire
IPA	Infection sur prothèse articulaire
ISO	Infection du site opératoire
RR	Risque relatif
SCN	Staphylocoque à coagulase négative
SASM	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline
SDI	Spondylodiscite

INTRODUCTION

Les infections ostéo-articulaires (IOA) sont des infections polymorphes, potentiellement graves et coûteuses. Leur diagnostic et prise en charge sont très hétérogènes, du fait des spécificités apportées par la diversité des sites infectés, de leurs délais d'évolution, de leurs mécanismes physiopathologiques, et de la présence ou non de matériel orthopédique. *Staphylococcus aureus*, impliqué dans plus de 50% des cas, représente la première cause d'IOA. Du fait de ses nombreux facteurs de virulence, il est responsable d'infections particulièrement difficiles à traiter, engendrant un taux élevé de chronicisation et de rechutes. Le traitement des IOA à *S. aureus* nécessite donc une approche pluridisciplinaire : à la prise en charge chirurgicale presque systématique s'ajoute une double antibiothérapie prolongée, initialement parentérale.

Après avoir introduit une antibiothérapie adaptée en milieu hospitalier, le traitement peut être poursuivi, si les conditions le permettent, en ambulatoire. L'antibiothérapie parentérale ambulatoire (APA) permet de réduire les coûts et complications liés à la prise en charge hospitalière. Elle nécessite une relation étroite entre les milieux hospitalier et ambulatoire, impliquant notamment le médecin traitant. Ce mode de prise en charge pourrait s'améliorer en développant les connaissances des médecins généralistes au sujet des IOA et de l'APA. Ce manque de connaissance est, en partie, lié à la faible prévalence de cette pathologie en cabinet. C'est une des raisons pour laquelle les IOA sont fréquemment négligées en ambulatoire et diagnostiquées tardivement, engendrant alors un fort taux d'échec thérapeutique.

Les pénicillines M représentent l'antibiothérapie de référence en cas de *S. aureus* sensible à la méticilline (SAMS). Cependant, les glycopeptides sont fréquemment prescrits au cours des IOA staphylococciques car : 1) les pénicillines M sont la classe d'antibiotiques la plus pourvoyeuse d'effets secondaires en cours de traitement prolongé dans les IOA staphylococciques ; et 2) la résistance à la méticilline concerne environ 20% des souches de *S. aureus* impliquées dans les IOA, et jusqu'à 50% des staphylocoques à coagulase négative tels que *S. epidermidis*. La vancomycine représente la molécule la plus fréquemment utilisée dans ce contexte. Cependant, la téicoplanine pourrait représenter une alternative intéressante, car elle possède une bonne diffusion intra-osseuse, a montré une efficacité similaire à la vancomycine dans de nombreuses indications et une toxicité moindre, et peut théoriquement s'utiliser par voie sous-cutanée. Néanmoins, peu d'études ont évalué l'utilisation de cette molécule dans les IOA, et encore moins son administration sous-cutanée qui pourrait pourtant

faciliter la prise en charge des IOA en ambulatoire et limiter les complications liées et à la voie veineuse.

Après une introduction bibliographique portant sur les IOA, la téicoplanine et l'APA, ce travail rapportera une étude de cohorte rétrospective incluant 60 patients suivis pour une IOA à *S. aureus* (sensible ou résistant à la méticilline) au sein du Centre de Référence inter-régional pour la prise en charge des IOA Complexes (CRIOAC) des Hospices Civils de Lyon. Cette étude rapporte les données d'efficacité et de tolérance de la téicoplanine, ainsi que les données pharmacologiques observées et l'expérience de son administration par voie sous-cutanée.

PARTIE I
TRAVAIL BIBLIOGRAPHIQUE

I. Les infections ostéo-articulaires

1. Généralités

Les IOA regroupent un ensemble d'entités cliniques ayant en commun l'invasion et la destruction progressive des tissus osseux et cartilagineux par des microorganismes, le plus souvent bactériens. Ces infections constituent un groupe très hétérogène de situations cliniques, classées selon leur localisation anatomique, leur délai d'évolution, le mécanisme conduisant à l'infection, et la présence ou non de matériel orthopédique [1–8].

L'**arthrite septique** est une infection de la cavité articulaire, le genou étant le siège le plus fréquemment impliqué [1,3,9]. A la phase précoce, seul le liquide articulaire est infecté. En l'absence de prise en charge rapide, une extension de l'infection à la synovie, au tissu cartilagineux, puis à l'os sous-chondral conduit à la destruction progressive de l'articulation.

L'**ostéomyélite** se définit par l'infection du tissu osseux médullaire et/ou cortical [2,10]. Le processus infectieux initial aboutit à une inflammation locale qui, associée à la multiplication bactérienne, entraîne des micro-thromboses vasculaires osseuses localisées. L'évolution se fait vers la formation de séquestres, zones de tissu osseux infecté et nécrotique, caractéristiques de la chronicisation des ostéomyélites. En cas d'atteinte des os longs par voie hématogène, mécanisme le plus fréquemment mis en jeu chez l'enfant, les extrémités osseuses (métaphyses) sont le siège privilégié de l'infection, du fait du système de vascularisation osseuse : les artères pénétrant dans l'os au niveau diaphysaire sont distribuées jusqu'aux extrémités où elles forment des boucles vasculaires, sièges d'un ralentissement du flux sanguin favorisant la greffe bactérienne.

Les spondylodiscites (SDI) constituent une forme particulière d'ostéomyélite atteignant le disque intervertébral et les plateaux vertébraux adjacents [4]. Il s'agit de la localisation d'ostéomyélite la plus commune chez l'adulte. Le rachis lombaire est le plus fréquemment atteint, suivi des vertèbres thoraciques puis cervicales [4,11].

2. Mécanisme de survenue

Les IOA peuvent résulter : i) d'un mécanisme hématogène, constituant alors une localisation septique secondaire au cours d'une bactériémie ; ii) d'une inoculation survenant lors d'un

traumatisme (fracture ouverte), d'un geste invasif (ponction, infiltration) ou d'une chirurgie ; ou iii) de l'extension d'un foyer infectieux de contiguïté.

Les IOA hémotogènes surviennent principalement chez des patients de plus de 50 ans, à l'exception des usagers de drogues intraveineuses. Les portes d'entrée cutanée, pulmonaire, dentaire et urinaire sont les plus fréquentes. Leur survenue est liée aux facteurs de risque usuels de bactériémie, incluant la présence d'un cathéter veineux central ou d'une sonde urinaire à demeure, la dialyse, l'existence d'une infection urinaire, et la drépanocytose [2]. En cas de présence d'une prothèse articulaire, le risque global de greffe septique au cours d'une bactériémie serait faible, estimé à moins de 1% [12]. Ce risque est toutefois bien plus élevé en cas de bactériémie à *Staphylococcus aureus*, alors estimé à 30-40% [13–15]. Enfin, les IOA hémotogènes sont généralement mono-microbiennes, alors que les autres mécanismes étiologiques engendrent plus fréquemment des infections pluri-microbiennes.

Les ostéites sur pied diabétique constituent une entité à part qui ne sera pas abordée dans ce travail. En effet, leur physiopathologie, associant troubles vasculaires et nerveux, phénomènes mécaniques et infection, implique une prise en charge bien particulière [16].

Les IOA peuvent également apparaître sur du matériel d'ostéosynthèse périphérique ou rachidien, ou des prothèses articulaires. La présence de matériel orthopédique augmente le risque d'IOA par plusieurs mécanismes : i) l'implantation d'un matériel étranger est très rapidement suivie de sa couverture par une matrice protéique contenant notamment fibrine, fibrinogène et laminines qui favorisent l'adhésion bactérienne ; et ii) l'interaction d'un matériel étranger avec les polynucléaires neutrophiles induit un dysfonctionnement de la phagocytose, responsable d'une immunodépression locale [17]. L'inoculum de *S. aureus* nécessaire à induire une infection est ainsi divisé par plus de 100 000 en présence d'un corps étranger [2,5,6]. La prise en charge diagnostique et thérapeutique de ces infections sur matériel orthopédique obéit donc à des impératifs différents des IOA natives.

3. Microbiologie

Les principales étiologies bactériennes des IOA sont résumées dans le tableau 1 [1,3,11,18,19]. La répartition des agents infectieux responsables varie en fonction des facteurs favorisants, de la zone géographique, et de l'âge. Ainsi, les étiologies des IOA postopératoires sont dominées par *S. aureus*, les staphylocoques à coagulase négative (SCN), et les bacilles

Gram négatif (BGN) non fermentant de type *Pseudomonas aeruginosa*. Si les staphylocoques restent la première cause d'infection sur prothèse articulaire (IPA), la fréquence relative de *S. aureus* et des SCN varie beaucoup selon les études. En cas de toxicomanie intraveineuse, *S. aureus* reste le germe le plus fréquemment isolé, suivi par les SCN et *Pseudomonas* spp. Chez l'immunodéprimé, le diabétique, et au décours de procédures ou infections concernant les tractus digestif ou urinaire, les BGN doivent être pris en compte. Enfin, les streptocoques et entérocoques sont respectivement associés à des portes d'entrée dentaire et digestive.

Tableau 1. Estimation de la répartition des agents étiologiques selon le type d'IOA.

Microorganisme	Arthrite	Ostéomyélite	SDI	IPA
Staphylocoques				50%
<i>S. aureus</i>	30-80%	38-67%	50% (15-84%)	25%
SARM	2-8%		3%	
SCN	4-6%	5-15%	10%	25%
Bacille à Gram négatif	7-10%		4-30%	3-6%
Streptocoques, entérocoques	10-20%		5-30%	15%
Non documenté			40%	5-15%

IOA, Infection ostéo-articulaire ; IPA, Infection sur prothèse articulaire ; SARM, Staphylococcus aureus résistant à la métilcilline ; SDI, Spondylodiscite ; SCN, Staphylocoque à coagulase négative.

4. Chronologie

La durée d'évolution est un facteur pronostic essentiel dans les IOA, qui sont généralement définies comme aiguës ou chroniques. Pour le clinicien, les IOA aiguës se présentent le plus souvent avec des signes inflammatoires locaux et généraux importants, alors que les IOA chroniques ne génèrent qu'un syndrome inflammatoire biologique peu important, l'absence de fièvre étant alors fréquente. Les éléments associés à la chronicité au moment du diagnostic sont l'existence d'une fistule, l'importance des lésions radiologiques et la présence de séquestres osseux rendant l'éradication bactérienne difficile du fait de l'absence de diffusion des antibiotiques dans ces portions d'os avasculaires. Pour le microbiologiste, un déterminant essentiel de la chronicité est la formation de biofilm, entité dynamique constituée d'une matrice extra-cellulaire sécrétée par les bactéries et leur permettant d'adhérer fortement aux

tissus de l'hôte et au matériel. Un délai de 3 à 4 semaines entre le début des signes cliniques et le diagnostic microbiologique est habituellement retenu pour distinguer les IOA aiguës et chroniques [6–8,20].

En cas d'infection sur matériel orthopédique, et notamment sur prothèse articulaire, le délai entre la pose du matériel et l'infection permet d'orienter sur le mécanisme et l'étiologie bactérienne. En plus du caractère aigu ou chronique, on définit ainsi : i) des infections précoces survenant dans les 1 à 3 mois suivant la chirurgie, et où le mécanisme prédominant est l'inoculation per opératoire de germes virulents de type *S. aureus* ou BGN ; ii) des infections du site opératoire (ISO) retardées (entre 1-3 mois et 1-2 ans suivant la chirurgie) généralement liées à des pathogènes moins virulents tels que les SCN (dont *S. epidermidis*) et *Propionibacterium acnes* ; et iii) les infections tardives, survenant au-delà de 1 à 2 ans, le plus souvent hématogènes [5,7,8].

D'autres classifications existent, dont celle de Tsukayama distinguant les IPA post-opératoires précoces (< 1 mois), tardives (> 1 mois), hématogènes, et celles diagnostiquées devant la positivité de prélèvements bactériologiques lors d'un remplacement de prothèse présumée aseptique [21].

5. Prise en charge

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

Du fait de la grande hétérogénéité des situations cliniques rencontrées, il n'existe dans la littérature que peu d'études contrôlées randomisées incluant un nombre suffisant de patients permettant de proposer un traitement standardisé des IOA. La prise en charge de ces patients se base donc principalement sur les recommandations françaises et internationales disponibles, ainsi que sur quelques revues de la littérature visant à harmoniser les pratiques [2,5–8,20,22].

a. Principes du traitement chirurgical

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

Un geste chirurgical doit être systématique en cas d'IPA. Pour les IPA aiguës, il convient de réaliser systématiquement une arthrotomie lavage. Le succès de ce traitement dépend directement de la précocité de l'intervention par rapport au diagnostic, le taux de guérison étant d'environ 90% en cas de chirurgie dans les 10 jours suivant le début des symptômes, alors qu'il n'est plus que de 50% à 3 semaines d'évolution. Les autres facteurs prédictifs de succès thérapeutique sont l'absence de fistule, la bonne sensibilité du germe aux antibiotiques, et une CRP pré-opératoire basse (< 15 mg/L) [23–25]. Un traitement conservateur (lavage chirurgical avec débridement de l'ensemble des tissus infectés, et conservation du matériel) est donc actuellement recommandé en cas d'IPA aiguë en l'absence de fistule, si l'intégrité des tissus mous est confirmée en per opératoire, et si une antibiothérapie adaptée à bonnes biodisponibilité et diffusion osseuse est disponible [8,20]. Le geste chirurgical devrait être une arthrotomie lavage, l'arthroscopie semblant dans ce cas donner de moins bons résultats [20,26].

Dans tous les autres cas, l'attitude optimale consiste en une ablation de la prothèse infectée. Un changement en un temps est possible en cas d'IPA documentée en pré-opératoire à un germe sur lequel on dispose d'une antibiothérapie biodisponible et à bonne diffusion osseuse (excluant les IPA à SASM sans utilisation possible de rifampicine, à *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM), à entérocoque, à BGN non fermentant, et à levures). L'état osseux et des tissus mous ne doivent pas nécessiter de greffe osseuse ou de geste de couverture. En l'absence de ces critères et si le patient peut subir deux interventions chirurgicales, les recommandations françaises et nord-américaines préconisent un changement en deux temps. Une réimplantation dans les 4 à 6 semaines sous couvert de l'antibiothérapie peut être envisagée, notamment si le germe impliqué n'est pas un SARM, un entérocoque ou un BGN multi-résistant. Une alternative consiste à une réimplantation 2 à 8 semaines après l'arrêt d'une antibiothérapie de 4 à 6 semaines. La négativité des prélèvements réalisés lors de la réimplantation permettra de guider l'arrêt définitif de l'antibiothérapie. Les alternatives consistent en l'ablation définitive de la prothèse avec arthrodèse, ou à l'amputation, à réserver aux situations les plus complexes et à risque d'échec élevé [7,8].

En cas d'ostéomyélite, un débridement chirurgical doit toujours être envisagé afin de mettre à plat les lésions et de retirer les tissus nécrotiques, et notamment en présence de séquestres osseux, ou d'un abcès périosté ou des parties molles. En cas de présence de matériel d'ostéosynthèse, celui-ci doit être retiré en intégralité dès que possible, ce qui peut nécessiter, en cas d'ISO précoce, la mise en place d'un fixateur externe pour stabiliser des lésions osseuses encore non consolidées [7]. En cas de mise à plat entraînant une perte osseuse importante, le comblement se fait généralement par greffe osseuse en un ou deux temps.

Dans le cadre des SDI, la chirurgie est réservée aux cas de complications locales graves comme les compressions médullaires, aux abcès épидурaux ou para-vertébraux, et aux infections non contrôlées malgré une antibiothérapie adaptée. En cas d'infection rachidienne sur matériel d'ostéosynthèse, ce dernier doit être retiré dès que possible, notamment en cas d'infection retardée (> 1 mois après la pose du matériel) [4]. Au total, plus de 40% des patients atteints de spondylodiscite doivent bénéficier d'une chirurgie vertébrale [11].

b. Principes du traitement médical

A l'inverse de la majorité des infections, la sensibilité aux antibiotiques des germes impliqués dans les IOA ne suffit pas à prédire l'efficacité du traitement. En effet, de nombreux autres paramètres physiopathologiques entrent en jeu, tels que la faible diffusion de nombreux antibiotiques dans le tissu osseux, et leur capacité à pénétrer et à rester actifs dans le biofilm bactérien [27].

Le choix des antibiotiques à utiliser lors du traitement des IOA n'ont à ce jour été évalués par aucun essai clinique randomisé. Un seul essai clinique randomisé a évalué la durée de traitement des IOA, comparant 6 à 12 semaines pour les SDI [28]. Deux méta-analyses n'ont pu mettre en évidence d'option thérapeutique optimale pour ces infections [29,30].

L'antibiothérapie des IOA est généralement double, initialement intraveineuse, et prolongée. Elle repose si possible sur l'utilisation de molécules à bonne diffusion osseuse. Si un traitement probabiliste peut être débuté après les prélèvements bactériologiques profonds ou en cas de sepsis sévère, il doit systématiquement prendre en compte *S. aureus*. Une bi-antibiothérapie est recommandée dans la plupart des cas, et semble indispensable au

traitement des IOA à staphylocoque, à entérocoque, et à BGN non fermentant de type *Pseudomonas aeruginosa* [5].

Le traitement est initialement administré par voie intraveineuse. La durée de l'antibiothérapie parentérale n'est validée par aucune étude. Un relais *per os* peut être envisagé, généralement après deux semaines de traitement intraveineux, mais nécessite de disposer de molécules à bonnes biodisponibilité et diffusion osseuse, et parfaitement actives sur le germe isolé. Une bonne observance doit être prévisible. Dans une étude rétrospective de 2007 portant sur 72 patients atteints d'ostéomyélite à *S. aureus*, le taux d'échec était similaire en cas de relais *per os* précoce (14 jours) ou de traitement intraveineux prolongé (6 semaines). Toutefois, le développement de l'antibiothérapie parentérale à domicile reste une option de plus en plus utilisée dans les cas où un traitement *per os* n'est pas possible [31–34].

La durée totale optimale du traitement des IOA reste très débattue. Les durées habituellement rapportées dans la littérature sont de 6 à 12 semaines [2,5,22,35]. Les recommandations nord-américaines préconisent un traitement de 6 mois pour les IPA de genou, et de 3 mois dans les autres cas, en se basant principalement sur les résultats d'un unique essai clinique randomisé incluant 33 patients porteurs d'une IPA à *S. aureus* [8,36]. Les recommandations françaises sur la prise en charge des IOA sur matériel préconisent une durée de traitement de 6 à 12 semaines et ce quelle que soit la situation [7]. Les récentes recommandations sur la prise en charge des IPA de genou et de hanche dans le mois suivant l'implantation prônent une durée totale de traitement de 3 mois [20].

Pour les ostéomyélites sur matériel orthopédique, la durée du traitement doit être d'au moins 6 semaines. Enfin, une antibiothérapie de 6 à 12 semaines est recommandée pour les SDI [6]. Dans une étude de McHenry incluant 253 SDI, l'évolution des patients traités plus de 4 semaines était meilleure que pour un traitement court [37]. De même, certains auteurs ont mis en évidence une corrélation entre le taux d'échec et la durée de l'antibiothérapie [38–40]. Une étude récente incluant 139 spondylodiscites à *S. aureus* a notamment montré des taux d'échec de 41.7%, 25.0% et 5.6% pour des durées de traitement de 4-6, 6-8 et de plus de 8 semaines, respectivement [40]. D'autres études n'ont pas mis en évidence de différence entre un traitement de plus ou moins de 6 semaines [41]. Récemment, un essai clinique randomisé incluant 359 SDI a enfin pu démontrer la non-infériorité d'un traitement de 6 versus 12 semaines [28].

Les IOA nécessitent donc généralement une antibiothérapie parentérale pendant 2 à 6 semaines. Dans certaines situations (bactérie multi-résistante, infection plurimicrobienne,

allergies du patient), aucune antibiothérapie *per os* n'est disponible, et cette durée de traitement intra-veineux peut alors atteindre 3 à 6 mois. Même si peu de données sont disponibles dans la littérature, l'administration sous-cutanée pourrait être intéressante pour certaines molécules, réduisant le risque d'effets secondaires liés à la voie d'abord veineuse centrale. De plus, maintenir le patient en milieu hospitalier pour lui administrer le traitement antibiotique par voie intra-veineuse pendant de longs mois engendre de nombreux risques ainsi qu'un coût élevé. L'antibiothérapie parentérale ambulatoire apparaît donc comme une alternative intéressante, en limitant de façon considérable les durées d'hospitalisation.

II. L'antibiothérapie parentérale ambulatoire

1. Principe général

L'APA continue ou discontinue repose sur des soins à domicile sans passer la nuit à l'hôpital. Elle apparaît comme une alternative au traitement hospitalier. Elle est majoritairement indiquée pour des infections nécessitant une antibiothérapie parentérale prolongée, d'au moins 4 à 6 semaines. Les pathologies fréquemment traitées avec l'APA sont ainsi les infections cutanées, respiratoires, ostéo-articulaires et les endocardites infectieuses [42].

La première description de l'APA date des années 1970 [43]. Depuis, plusieurs pays l'ont développée avec succès dans la prise en charge de différentes pathologies infectieuses. Le rationnel de cette prise en charge ambulatoire est de diminuer le coût et les complications de la prise en charge hospitalière et d'améliorer la qualité de vie des patients. Pour y parvenir, il est nécessaire de mettre en place un réseau de soins spécifique faisant intervenir de multiples paramètres indispensables pour garantir une sécurité et un taux de guérison équivalent à celui obtenu en milieu hospitalier.

En France, l'APA repose sur l'hospitalisation à domicile (HAD) et les soins à domicile. Ces derniers peuvent dépendre de réseaux spécifiques, destinés à favoriser un lien entre les différents composants du système de santé (paramédicaux, généralistes, spécialistes hospitaliers, prestataires de services). Ces réseaux ont les mêmes objectifs que l'HAD. Le rôle de chaque intervenant est bien défini [44] :

- Un médecin référent, généralement un infectiologue, met en place des procédures de soins pour la nuit afin d'assurer la continuité des soins à domicile. Il voit régulièrement le patient pour réévaluer et adapter la prise en charge thérapeutique.
- Le médecin référent doit s'entourer d'une équipe formée à l'APA et composée du médecin traitant, des infirmières à domicile et du pharmacien. Ainsi, cette équipe assure un suivi quotidien à domicile.

La mise en place d'un réseau de communication est indispensable au bon fonctionnement de l'APA et doit être accessible 24 heures sur 24. En effet, les éléments clés du succès de l'APA incluent : i) une équipe de soins comprenant un infectiologue travaillant en collaboration avec des infirmières, pharmaciens et un médecin traitant capable de coordonner les soins ; et ii) une communication rapide et accessible entre le patient et l'équipe d'APA.

Pour être admis dans le programme d'APA, les patients doivent être cliniquement stables, capables de comprendre les bénéfices et risques du traitement, et avoir un environnement

adapté aux soins à domicile. Il est également essentiel que les autres comorbidités soient stabilisées. L'APA doit être évitée chez des patients pour qui le traitement oral aurait la même efficacité qu'un traitement intra-veineux [45]. L'ensemble des critères des patients potentiellement admissibles en APA sont décrits dans la figure 1.

1. The infection:

Patient receiving or requires IV antimicrobial therapy

No suitable oral antimicrobial alternative / too early to switch

Patient clinically stable: No systemic inflammatory response, low probability of progression and predictable response to antimicrobial therapy

2. Other patient factors:

Stable co-morbidity (diabetes, organ failure, etc)

No active substance misuse (alcohol / recreational drugs)

Adequate cognitive function / Stable mental health or appropriate care setting

No logistical barriers to ambulatory care: Transport to hospital, Telephone

3. Agreed OPAT management plan in place:

Antibiotic plan including choice of agent, duration of therapy and criteria for oral switch (if relevant)

Choice of IV device / mode of delivery, self-administration, home or clinic - based treatment

Patient education: nature of infection, expected outcome, care of line, administration of antibiotics and contingency plan (below)

Confirm plan for review by referring specialist

Confirm plan for OPAT team review: blood and line monitoring, infection specialist review

Contingency plan: communication lines between referring specialist, OPAT team and patient

What to do if problems arise

Figure 1. Critères d'inclusion des patients en APA, d'après [42].

La surveillance du traitement antibiotique repose à domicile sur le médecin traitant et l'infirmière. Elle concerne essentiellement la tolérance clinique de l'antibiothérapie et la voie d'abord permettant son administration. Cette dernière est le plus souvent une voie veineuse centrale, très peu d'étude ayant évalué l'intérêt de la voie sous-cutanée. Un suivi biologique

hebdomadaire est recommandé. Un carnet de surveillance doit être remis au patient avant sa sortie de l'hôpital.

Le rythme des consultations hospitalières est variable selon la pathologie et les patients. Par exemple, dans le cadre des IOA, la première consultation peut avoir lieu dans les 15 premiers jours à un mois suivant la sortie de l'hôpital.

2. Intérêt

Différentes études ont confirmé l'**efficacité** de l'APA dans la prise en charge des diverses pathologies et notamment des IOA. Les données publiées sont comparables à une prise en charge hospitalière, et les facteurs de risque d'échec de l'APA ne semblent pas spécifiques si l'indication de celle-ci a été bien posée. Par exemple, dans l'étude de Duncan et al, les facteurs de risque d'échec de l'APA dans les endocardites infectieuses étaient les insuffisances cardiaques et rénales, et l'utilisation de la téicoplanine [46]. A noter que le lien entre l'échec de l'APA et l'utilisation de la téicoplanine n'était pas corrélé aux taux plasmatiques.

Plusieurs études ont mis en évidence une **diminution des coûts** lors d'un traitement par antibiothérapie prolongée en ambulatoire [47–49]. Par exemple, Chapman et al ont comparé le coût de l'APA sur deux ans avec le coût théorique de patients hospitalisés qui bénéficieraient de soins identiques [47]. Le coût de l'APA correspondait à 47% du coût hospitalier. Cette différence était essentiellement liée à la réduction de la durée de séjour à l'hôpital. Dans une autre étude incluant 39 patients traités pour ostéite, l'économie globale réalisée par l'usage de l'APA par rapport à une thérapie conventionnelle a été estimée à 1 800 000 euros soit 48 000 euros par patient traité [50].

L'impact sur la **qualité de vie** a été, dans toutes les études, favorable avec un retour plus précoce à domicile autorisant même la reprise de travail dans certains cas [51,52]. Ainsi, dans l'étude de Bernard et al, 49% des 39 patients traités pour ostéite ont pu reprendre précocement leurs études ou leur travail [50]. Plusieurs études ont évalué le ressenti des patients par rapport à l'APA et mesuré leur degré de satisfaction. Dans une étude incluant 84 patients, la majorité semblait satisfaite de l'APA, et 81 malades reprendrait ce mode de prise en charge s'ils avaient à choisir et la recommandaient comme un service de surveillance de qualité [53]. Dans l'étude de Kieran et al, la plupart des patients répondaient qu'il préféreraient l'APA à une

hospitalisation prolongée [54]. La raison principale est qu'ils préféraient l'environnement de leur domicile et que l'APA leur permet de reprendre leurs activités quotidiennes plus rapidement.

Enfin, les traitements ambulatoires pourraient permettre d'**éviter les infections liées aux soins** qui accentuent la durée d'hospitalisation. Concernant le risque d'infection à *Clostridium difficile*, une incidence très faible a été observée chez les patients bénéficiant d'une APA par ceftriaxone, pourtant usuellement associée à un risque élevé de colites à *Clostridium*. La prévalence étaient ainsi estimée à 0.1% des patients inclus dans une revue récente de la littérature, et même 0.05% dans une cohorte rétrospective de 2 233 patients en Ecosse [55,56]. Si cette diminution des colites à *Clostridium* est sans doute en partie liée aux faibles comorbidités des patients admissibles en APA, la réduction de la durée de séjour hospitalier joue probablement un rôle important. Cela limite de plus le risque d'épidémie hospitalière si les patients ne sont pas ré-hospitalisés.

3. Inconvénients

Les limites de l'APA sont tout d'abord liées aux problèmes de la **création d'un réseau de soins spécifique**. La coordination et la disponibilité des différents intervenants sont souvent difficiles à obtenir.

Les **effets indésirables** rencontrés durant l'APA sont liés soit aux cathéters soit aux antibiotiques utilisés. Les complications associées aux cathéters incluent les réactions cutanées, les thromboses, les obstructions mécaniques et les bactériémies [57]. Les effets secondaires liés aux antibiotiques sont principalement les réactions immuno-allergiques, allant du simple rash cutané au choc anaphylactique. On retrouve également des troubles hématologiques avec les neutropénies et thrombopénies. Dans l'étude de Hoffman Terry comprenant 269 patients, une leucopénie survenait dans 16% des cas, une neutropénie dans 7%, une thrombopénie dans 4%, et une éosinophilie dans 12% après un mois de traitement [58]. Les diarrhées apparaissaient chez 7% des patients de la cohorte, et les rashes étaient présents dans 4% des cas. Ces effets indésirables étaient plus fréquemment associés avec l'utilisation de bêta-lactamines. Ces effets secondaires ne semble donc pas liés au traitement ambulatoire lui-même, mais à l'utilisation d'une antibiothérapie prolongée pouvant être associée à un taux de 15% d'effets secondaires graves [59]. Enfin, 11% des patients porteurs d'un cathéter central et 9% des cathéters périphériques développaient des complications liées

à la voie d'abord [58]. Ces complications pouvaient entraîner une ré-hospitalisation afin de stabiliser les patients et de rediscuter la poursuite de l'APA. Dans l'étude de Hoffman Terry, 8% des patients ont dû être ré-hospitalisé [58]. Dans une étude de Heintz, ce taux de réadmission est également évalué à 9%, sans que toutes ces complications soient attribuées à l'APA [60].

4. APA dans les IOA

Plusieurs pays comme les États-Unis et certains pays européens dont l'Angleterre, l'Italie et la Suisse ont développé avec succès l'APA dans la prise en charge de différentes pathologies infectieuses dont les IOA [33,34]. En effet, du fait de la nécessité d'une antibiothérapie parentérale prolongée, les IOA représentent les pathologies infectieuses les plus fréquemment traitées par l'APA [61].

Le taux de succès des IOA traitées en APA est élevé. Comme l'illustrent l'étude de Mackintosh et al, incluant 198 patients, on obtient un taux de succès global de 86.4%, évalué à l'issue de la phase de traitement intra-veineux [62]. Ce taux variait bien sûr en fonction du type d'IOA, passant de 72% pour les pieds diabétiques à 100% pour les infections sur matériel. Lors de l'analyse multivariée, les facteurs de risques d'échec précoce, évalué en fin d'APA, incluaient l'âge élevé, les ostéites sur pieds diabétiques et les infections à SARM ou à SCN. Le taux d'échec après une période de suivi de 2 ans était de 29.8%.

Dans les infections de pied diabétique, le taux de succès a été estimé à 88% en APA [63]. L'étude de White et al retrouvait également un succès thérapeutique chez 84% des 55 patients de la cohorte ayant une IOA à SARM [64].

L'étude de Sims concernait 14 patients porteurs d'une IOA sur prothèse de hanche ou de genou bénéficiant d'un traitement conservateur [65]. Onze d'entre eux (79%) ont été traités avec succès en APA. Dans cette étude évaluant l'APA associé à un traitement chirurgical conservateur, les infections post-opératoire précoces (< 6 mois après l'implantation du matériel) avaient un taux de guérison supérieur aux patients ayant eu une infection tardive (89% soit 8/9 patients versus 3/5 patients soit 60%). Le germe le plus fréquemment retrouvé était le SASM (43%).

Il n'existe, à ce jour, aucune publication sur les connaissances des médecins généralistes au sujet de l'APA, mais il semblerait que ces derniers, qui sont des acteurs importants dans le suivi quotidien et la coordination des soins en cas de complications, soient mal informés de l'existence de ces réseaux et de la prise en charge des IOA à domicile.

III. Téricoplanine

Comme nous l'avons vu, les staphylocoques représentent les germes les plus fréquemment impliqués dans les IOA, et sont majoritairement représentés par SASM pour lequel les pénicillines anti-staphylococciques (oxacilline, cloxacilline) restent le traitement de référence. Toutefois, les glycopeptides (vancomycine, téricoplanine) constituent une alternative fréquemment utilisée car : 1) même si la problématique de la diffusion hospitalière des SARM diminue, ceux-ci représente encore 20% des *S. aureus* impliqués dans les IOA en France [66] ; 2) la prévalence de la résistance à la méticilline parmi les SCN est importante, et a continuellement augmenté ces dix dernières années pour atteindre actuellement près de 50% dans les IOA [66] ; et 3) les pénicillines M représentent la classe d'antibiotiques la plus pourvoyeuse d'effets secondaires en cours de traitement prolongé dans les IOA [59], les glycopeptides étant alors la première alternative.

Comme nous allons le développer dans ce chapitre, la téricoplanine 1) a une efficacité similaire à la vancomycine dans de nombreuses indications ; 2) aurait une toxicité moindre ; 3) possède une bonne diffusion dans le tissu osseux ; et 3) a l'avantage théorique de pouvoir être utilisée en sous-cutanée, évitant ainsi les effets secondaires liés aux voies d'abord veineuses centrales et facilitant le retour à domicile des patients. Elle constitue donc une molécule de choix dans le domaine de l'APA des IOA. Toutefois, il n'existe que très peu d'études disponibles sur l'utilisation de cette molécule dans le traitement des IOA, et encore moins par voie sous-cutanée. Ces données vont être présentées ci-après.

1. Généralités

La téricoplanine est un antibiotique de la famille des glycopeptides découvert en 1978 et utilisé largement pour son activité bactéricide temps-dépendante vis-à-vis des cocci à Gram positif incluant les staphylocoques résistants à la méticilline [67,68].

Son spectre bactérien est étroit, limité aux cocci à Gram positif, aérobies ou anaérobies, sensibles ou résistants à la méticilline. Les BGN y sont naturellement résistants.

La demi-vie de la téricoplanine est longue, d'environ 70 heures, permettant d'administrer l'antibiotique en une seule fois par jour et facilitant son utilisation en ambulatoire [69].

L'absorption digestive de la téricoplanine est négligeable. Elle est donc utilisée exclusivement par voie injectable (intra-veineuse ou intra-musculaire), principalement en milieu hospitalier.

Très peu d'étude suggèrent que la voie sous-cutanée peut être utilisée, mais sans pour autant avoir l'autorisation de mise sur le marché.

La téicoplanine est complètement éliminée par filtration glomérulaire et les doses doivent donc être diminuées chez les patients ayant une insuffisance rénale.

2. Comparaison à la vancomycine

Le spectre anti-bactérien de la téicoplanine est proche de celui de la vancomycine, mais avec une plus grande efficacité sur les entérocoques et une action moindre sur les SCN [68]. En effet, les SCN présentent un niveau de résistance à la téicoplanine en augmentation. Cette résistance entraîne donc une augmentation des concentrations minimales inhibitrices (CMI) des SCN vis-à-vis de la téicoplanine et nécessite d'avoir des doses de téicoplanine plus élevées.

Vis-à-vis de l'efficacité clinique, une méta-analyse menée par Svetitsky en 2009 incluant les essais cliniques randomisés comparant vancomycine et téicoplanine a montré une équivalence entre les deux molécules en termes de mortalité, et de taux d'échec clinique ou microbiologique dans un grand nombre de situations cliniques, incluant notamment les infections à SARM et les bactériémies [70]. A noter qu'un seul essai de cette étude évaluait spécifiquement les IOA [71].

La vancomycine a le double inconvénient d'être potentiellement néphrotoxique, notamment en cas de co-administration d'agents néphrotoxiques (dont les aminosides) ou d'altération préexistante de la fonction rénale, et de ne pouvoir être administrée que par une voie veineuse profonde du fait de sa veinotoxicité importante. Plusieurs méta-analyses ont montré une incidence globale moindre des effets secondaires liés à la téicoplanine par rapport à la vancomycine, estimée à 13,9% et 21,9%, respectivement [72,73]. Dans cette méta-analyse, cette différence apparaissait particulièrement marquée concernant le risque d'insuffisance rénale, évaluée à 4,8% et 10,7%. Le risque de « red man syndrome », lié à l'histamino-libération non spécifique secondaire à des injections rapides de vancomycine, n'est quasiment pas décrit avec la téicoplanine [72].

La téicoplanine apparaît donc comme une alternative intéressante à la vancomycine, mais son coût journalier est dix fois plus élevé. En effet, un flacon de 1000 mg de vancomycine coûte 4.08 euro alors qu'un flacon de 400 mg de téicoplanine coûte 47.06 euro. Cependant, dans l'étude de Pham Dang et al, le coût total du traitement par vancomycine et par téicoplanine dans le cadre d'IOA à SARM était comparé, incluant le coût de l'acquisition de l'antibiotique

étudié, mais également des consommables et le coût du traitement des complications engendrées par l'utilisation de l'antibiotique [71]. Les auteurs ne retrouvaient pas de différence significative entre les deux traitements, l'épargne escomptée par le prix de vente inférieur de la vancomycine étant en effet compensée par le coût des consommables et des complications liées au cathéter veineux central. A noter que parmi les autres molécules administrables en ambulatoire actives sur les staphylocoques résistants à la méticilline, il a également été démontré que pour une même efficacité, la téicoplanine était moins coûteuse qu'un traitement oral par linézolide [74,75].

3. Posologies et suivi des taux plasmatiques

Plusieurs études ont tenté de préciser les posologies de téicoplanine nécessaires au traitement de différentes situations cliniques. La plupart d'entre elles utilisaient un protocole avec des doses de charge de 400 mg toutes les 12 heures pendant 48 heures, relayées par une dose quotidienne de 200 mg, voire de 400 mg pour les infections sévères, et notamment les IOA [70,76]. L'utilisation de doses plus élevées serait nécessaire pour les patients de plus de 85 kg, pour les grands brûlés ou pour les infections à staphylocoques résistants à la méticilline. Pour les endocardites streptococciques une dose de charge initiale comprenant 3 injections de 6 mg/kg espacées de 12 heures puis 6 mg/kg par jour seraient efficaces. Pour les infections à entérocoques, la dose de charge recommandée serait de 10 mg/kg toutes les 12 heures pour les 3 premiers dosages puis 10 mg/kg par jour. Enfin, pour les enfants, il serait conseillé d'utiliser une dose de charge de 10 mg/kg toutes les 12 heures pour les 3 premières doses puis de relayer par un dosage à 6 mg/kg par jour (10 mg/kg par jour pour les infections sévères ou chez les patients neutropéniques) [70,76].

L'utilisation d'une dose de charge semble indispensable à l'obtention rapide de taux plasmatique satisfaisants. Ainsi, dans l'étude de Pea et al, les patients qui ont reçu 3 doses de charge de 6 mg/kg ont des taux résiduels de téicoplanine significativement plus élevés que les patients n'en ayant pas reçu [77]. De plus, 41.2% des patients ayant une fonction rénale normale ont reçu la dose de charge contre seulement 8.7% et 2.2% des patients ayant une clairance de la créatinine diminuée et porteur d'une insuffisance rénale sévère, respectivement. Les auteurs recommandent donc l'utilisation d'une dose de charge indépendamment de la fonction rénale, puis d'adapter secondairement la posologie journalière.

La mesure du taux résiduel plasmatique pourrait aider à optimiser le traitement [78]. Toutefois, les valeurs de téicoplaninémie cible sont très débattues. Même si la téicoplanine est active sur la quasi-totalité des cocci à Gram positif, il faut prendre en compte une possible augmentation des concentrations minimales inhibitrices (CMI) des staphylocoques notamment à coagulase négative. Cela amène donc à considérer l'administration de fortes doses de téicoplanine chez les patients porteurs d'une infection sévère ou chez qui le site infecté est difficile d'accès comme lors des IOA.

Ainsi, Harding et al ont reporté que la probabilité de succès thérapeutique était corrélée au taux résiduel plasmatique de téicoplanine, et que des doses quotidiennes de 4 mg/kg sont associées à un taux d'échec du traitement plus élevé par rapport à des doses de 6 mg/kg/jour [79]. De plus, ils suggèrent que pour traiter une bactériémie à *Staphylococcus aureus* avec succès, il serait nécessaire d'avoir des taux résiduels de téicoplanine supérieurs à 10 mg/L. D'autres études ont suggéré la nécessité de taux résiduels supérieurs à 20 mg/L pour les endocardites infectieuses à SARM, et même supérieurs à 30 mg/L dans le cadre des IOA [80,81]. L'importance du dosage plasmatique a été mis en avant par l'équipe de Nah, montrant que malgré l'utilisation d'une dose de charge, près de la moitié des patients avaient des concentrations plasmatiques jugées insuffisantes (< 10 mg/L) [82]. La relation entre échec clinique et sous-dosage de téicoplanine n'a toutefois pas été démontrée dans cette étude.

Au total, les données actuelles de la littérature médicale ne permettent pas de définir une valeur cible de taux résiduel de téicoplanine. Celle-ci varie entre 20 et 30 mg/L, voire 40 mg/L dans certaines situations. Le seuil de toxicité correspondrait à un taux supérieur à 60 mg/L [83,84].

4. Effets indésirables

Comme développé ci-dessus, l'incidence des effets secondaires liés à la téicoplanine est significativement plus faible qu'avec la vancomycine [70]. Elle a été évaluée à 10% dans une étude incluant 112 épisodes d'IOA à SARM traitées par téicoplanine [85].

Les principaux effets indésirables sont :

- la toxicité cutanée, avec survenue d'un rash érythémateux ou maculo-papuleux chez 6 à 7% des patients, même si l'histamino-libération induite par les perfusions rapides de vancomycine (« red man syndrome ») sont assez rares avec la téicoplanine ;

- la toxicité rénale, moins fréquente qu'avec la vancomycine, ayant une prévalence d'environ 4% et favorisée par les posologies élevées (> 10-12 mg/kg/j) ;
- des perturbations du bilan hépatique
- une thrombocytopénie ;
- une hyperthermie ;
- une ototoxicité, nécessitant une surveillance auditive durant la durée du traitement.

5. Utilisation de la voie sous-cutanée

Même si la téicoplanine par voie sous-cutanée ne possède pas d'autorisation de mise sur le marché, il semblerait qu'elle soit régulièrement utilisée, notamment lorsque l'antibiothérapie est prolongée. Forestier a ainsi étudié les pratiques courantes des gériatres et infectiologues français au sujet de l'antibiothérapie par voie sous-cutanée. Cette étude révèle que sur l'ensemble des 367 praticiens interrogés, 39.1% avaient régulièrement recours à la téicoplanine par voie sous-cutanée [86].

Il n'existe toutefois que très peu de rationnel scientifique justifiant de cette pratique. Carpentier et al ont évalué la téicoplanine en sous-cutané dans les endocardites infectieuses chez 2 enfants. Après une antibiothérapie initiale par voie IV, les taux sériques de téicoplanine restaient efficaces après un relais par voie sous-cutanée. Aucun effet indésirable n'avait été relevé [87]. Dans une étude prospective menée en soins intensifs, 12 patients traités pour une infection liée aux soins ont reçu de la téicoplanine par voie intra-veineuse à la dose de 6 mg/kg/jour après une dose de charge de 6 mg/kg/12h pendant 48h. Au quatrième jour, les patients étaient randomisés pour recevoir la suite du traitement par voie intra-veineuse ou sous-cutanée. Si le taux pic était plus faible et atteint plus tard dans le groupe de patients traités par voie sous-cutanée, aucune différence n'a pu être mise en évidence quant au taux résiduel et à l'aire sous la courbe [88].

6. Téicoplanine et infections ostéo-articulaires

a. Rationnel

Comme développé dans les paragraphes précédents, la téicoplanine peut être une molécule utile dans l'arsenal thérapeutique des IOA en cas de nécessité d'utiliser un glycopeptide. En

effet, plusieurs études ont montré une équivalence d'efficacité par rapport à la vancomycine, et la tolérance semble meilleure, notamment vis-à-vis du risque d'insuffisance rénale.

De plus, plusieurs études ont montré une diffusion intra-osseuse meilleure que la vancomycine, estimée entre 15 et 85% des taux plasmatiques, contre 5 à 67% pour la vancomycine [89–92].

Enfin, un modèle animal d'infection de prothèse articulaire à *Staphylococcus aureus* a permis de montrer une diffusion satisfaisante de la téicoplanine au site infecté, et une efficacité comparable à la vancomycine en termes de réduction d'inoculum bactérien intra-osseux [93].

b. Dosage, suivi des taux, taux cibles

Comme il a été décrit dans le chapitre sur les dosages de téicoplanine, les valeurs ne sont pas correctement définies. Il n'existe pas de guide thérapeutique clair qui permette de déterminer le dosage minimal efficace pour traiter les IOA à *Staphylocoques aureus*.

Dans l'étude de Dacquet et al, les posologies standards de téicoplanine étaient de 400 mg toutes les 12 heures pendant les 3 premiers jours poursuivis par une dose d'entretien quotidienne de 400 mg en intra-veineux [85].

Chez les patients rapportés par LeFrock et al traités pour ostéomyélite aiguë, ostéite chronique ou arthrite aiguë, le taux résiduel de téicoplanine atteignait en moyenne 10 mg/L à partir du 6^e jour chez les patients recevant 6 mg/kg/j (après dose de charge de 6 mg/kg/12h x 3 jours) et 20 mg/L dès le 3^e jour chez les patients recevant 12 mg/kg/j (après dose de charge de 12 mg/kg/12h x 3 jours) [94].

Il semble indispensable, quelle que soit la valeur de la clairance de la créatinine, d'administrer 3 à 5 doses de charge de 12 mg/kg espacées de 12h, suivies d'une injection quotidienne d'au moins 12 mg/kg en l'adaptant secondairement aux taux résiduels et à la fonction rénale contrôlés une à deux fois par semaine [94–96]. L'objectif est d'obtenir précocement des concentrations résiduelles supérieures à 20 voire 30 mg/L dans le but d'optimiser le taux de succès et de réduire le risque de sélection de souches résistantes. La dose quotidienne standard de 400 mg étant souvent associée à des taux résiduels non satisfaisants, Mathews a comparé des patients traités par 400 et 600 mg/j de téicoplanine majoritairement pour une IOA [83]. Les résultats montrent que pour des patients avec une fonction rénale normale, l'augmentation des doses quotidiennes à 600 mg après dose de charge permet d'obtenir des taux résiduels plus efficace sans majorer l'incidence des effets indésirables.

Plusieurs études ont évalué l'utilisation de 3 administrations par semaine de téicoplanine après une dose de charge et une fois le taux résiduel stabilisé au-dessus de 10 mg/L, avec de bons résultats en termes d'efficacité et de tolérance [97–99].

c. Tolérance

La problématique de la diffusion intra-osseuse et la nécessité de l'obtention précoce de concentrations sériques élevées suppose l'administration de fortes doses de téicoplanine et pose donc la question de la tolérance clinique.

L'arrêt du traitement par la téicoplanine pour intolérance était décrit chez 17% des patients inclus dans le travail de LeFrock [94]. Les arrêts de traitement étaient surtout liés à des fièvres, des rashes ou des cytolyses hépatiques. La fièvre était décrite chez 5.6% des patients sous 6 mg/kg/j et chez 13.1% des patients traités par 12 mg/kg/j. Les données étaient comparables pour les rashes cutanés (7.6% vs 15.4%). Les thrombopénies n'étaient observées que pour des posologies très élevées (> 30 mg/kg/j). La majorité des effets secondaires survenaient entre la première et la deuxième semaine de l'administration de la téicoplanine nécessitant un suivi biologique rapproché durant cette période.

Les fonctions rénales et auditives doivent être surveillées pendant la durée du traitement.

Chez les insuffisants rénaux, les doses de charge sont identiques à celles des patients ayant une fonction rénale normale. En revanche, pour les doses d'entretiens débutées à partir de J3-J4, il est recommandé d'administrer la téicoplanine toutes les 72 heures chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance < 30 mL/min) ou les hémodialysés, et toutes les 48 heures en cas d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance entre 30 et 90 mL/min).

Dans l'étude de Svetitsky et al comparant la tolérance et l'efficacité de la téicoplanine et de la vancomycine, il est mis en évidence que le nombre total d'effets indésirables (RR 0.44 ; IC 95%, 0.93-1.65), la néphrotoxicité (RR 0.44 IC 95% ; 0.32 à 0.61) et le red man syndrom sont significativement moins fréquent avec la téicoplanine [70].

d. Efficacité

Les résultats de la téicoplanine sur l'ensemble des IOA sont satisfaisants. Ainsi, dans l'étude de Dacquet, après une durée moyenne de suivi de 17.3 mois, 89 des 98 cas évaluables (91%) étaient considérés comme guéris [85]. Il y avait un cas d'amélioration sous téicoplanine sans guérison clinique, quatre échecs thérapeutiques et quatre rechutes. Greenberg et al constatait

dans son étude un taux de guérison à 71%, soit 10 des 14 patients ayant une ostéomyélite, après un suivi de 6 mois [100].

D'autres études montraient que la téicoplanine était efficace seule ou en association avec d'autres antibiotiques. Dans son étude, LeFrock utilisait la téicoplanine en monothérapie [94]. Elle démontrait qu'à la fin du traitement, 37/41 patients avec une ostéomyélite aiguë étaient guéris (90.2%).

Enfin, Pensotti et al évaluait 89 épisodes d'IOA dus à un staphylocoque résistant à la méticilline. L'étude démontrait qu'en cas d'ostéomyélite chronique, une prise en charge chirurgicale adaptée permettait d'augmenter largement le taux de succès de l'antibiothérapie par téicoplanine (86% vs 46% ; $p=0.001$) [101]. Toutes les arthrites septiques étaient considérées comme guéries. Pour les infections sur matériel, le taux d'efficacité de la téicoplanine était plus important lorsqu'elle était associée à un changement du matériel qu'avec un simple lavage articulaire (100% vs 54% ; $p=0.0045$). En revanche, il n'y avait aucune différence significative entre l'administration quotidienne de téicoplanine et une injection trois fois par semaine.

e. Utilisation de la téicoplanine en sous-cutané dans les IOA

La téicoplanine possède une bonne biodisponibilité par voie sous-cutanée, ce qui pourrait permettre un relais de la voie IV [87,88]. Cela est particulièrement intéressant pour la prise en charge des IOA car elle nécessite une antibiothérapie parentérale prolongée. Toutefois, très peu de données sont disponibles. L'étude de de l'équipe de El Samad évaluait la tolérance locale de l'administration sous-cutanée de la téicoplanine chez 27 patients traités pour IOA pendant 6 semaines [102]. Le traitement était débuté par voie intra-veineuse puis relayé en sous-cutané une fois un taux résiduel entre 25 et 40 mg/L atteint. Aucune réaction locale sévère n'a été observée, ni aucun arrêt de traitement pour intolérance cutané. Les facteurs associés à une meilleure tolérance étaient le début de traitement, l'âge supérieur à 70 ans et l'utilisation de doses unitaires inférieures à 600 mg.

PARTIE II
TRAVAIL PERSONNEL

Efficacité et tolérance de la téicoplanine dans la prise en charge des infections ostéo-articulaires à *Staphylocoques aureus*

Olivier Peeters^{1,2,3}, Tristan Ferry^{1,2,4}, André Boibieux^{1,2}, Marie-Paule Vallat^{1,2}, Anissa Bouaziz⁵, Judith Karsenty⁶, Frédéric Laurent^{1,4,7}, Sébastien Lustig^{1,4,8}, Christian Chidiac^{1,2,4}, et Florent Valour^{1,2,4}, pour le Lyon BJI study group

¹ Centre de Référence pour la prise en charge des IOA Complexes (CRIOAC), Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

² Service des maladies infectieuses, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

³ Département de médecine générale, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France

⁴ INSERM U1111, Centre International de Recherche en Infectiologie (CIRI), Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France

⁵ Service des maladies infectieuses, Centre Hospitalier Lucien Hussel, Vienne, France

⁶ Service des maladies infectieuses, Centre Hospitalier William Morey, Châlon-sur-Saône, France

⁷ Laboratoire de bactériologie, Centre National de Référence des Staphylocoques, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

⁸ Service de chirurgie orthopédique, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

Auteur correspondant : Dr. Florent Valour, MD, PhD. Service des maladies infectieuses et tropicales, Hôpital de la Croix-Rousse, 103 Grande-Rue de la Croix-Rousse, 69004 Lyon, France. Téléphone : 04.72.07.11.07. Fax : 04.72.07.17.50. Adresse mail : florent.valour@chu-lyon.fr.

RESUME

Objet de l'étude : Description de l'efficacité et la tolérance de la téicoplanine, en particulier par voie sous-cutanée, dans le traitement des infections ostéo-articulaires (IOA) à *S. aureus*.

Méthodes: Etude rétrospective (2001-2011) monocentrique incluant toute IOA à *S. aureus* traitée par téicoplanine. Evaluation des risques d'échec et d'effets indésirables (EI, selon le Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]).

Résultats obtenus : Soixante-cinq épisodes d'IOA (sur matériel, 69% ; *S. aureus* résistant à la méticilline, 17%) survenant chez 60 patients (âge médian 62 ans [intervalle interquartile (IQR), 48-75]) ont été inclus, dont 77% traités chirurgicalement (93% des IOA sur matériel). La téicoplanine était prescrite à la dose initiale de 5.7 mg/kg/24h (IQR, 4.7-6.5) pendant 6 semaines [IQR, 3-10], après une dose de charge (86% des patients) de 5 injections espacées de 12h. Les principaux antibiotiques associés étaient une fluoroquinolone (45%), la rifampicine (25%) ou la pristinaamycine (17%). Le premier taux résiduel (TR, J3-J5) était de 11.7 mg/L (9.2-16.3), soit infra-thérapeutique (TR < 15 mg/L) chez 74% des patients. Un surdosage (TR > 25 mg/L) dans les 2 premières semaines était observé chez 16% des patients, et plus fréquemment chez l'insuffisant rénal (50%, $p=0.049$).

Sept EI ont été observés chez 6 patients (10%) après un délai de 13 jours (IQR, 10-19), incluant 5 rashes, une pancytopenie et un épisode de céphalées, menant tous à l'arrêt du traitement. Aucun facteur prédictif n'a pu être mis en évidence, incluant le surdosage.

Après une durée de suivi de 91 semaines (IQR, 51-183), 27 échecs ont été observés (42%) dont 23 nécessitant une reprise chirurgicale, incluant 18 infections persistantes, 6 récurrences, 13 superinfections et 1 décès lié à l'IOA. En analyse univariée, les facteurs de risque d'échec étaient le diabète (OR 5.1, $p=0.057$), la présence d'une maladie de système (OR 5.6, $p=0.043$) ou d'un abcès (OR 4.1, $p=0.009$). La négativation de la CRP à 1 mois était protectrice (OR 0.2, $p=0.029$), sans impact d'un éventuel sous-dosage.

14 patients (23%) ont été traités par voie sous-cutanée, sans différence de comorbidités, de type d'IOA, de pharmacocinétique, de tolérance ou d'évolution.

Conclusion : La téicoplanine représente une alternative bien tolérée dans le traitement des IOA staphylococciques, avec une possibilité intéressante d'utilisation en sous-cutanée sans sur-risque d'échec ou d'effet secondaire.

MOTS CLES : Infections ostéo-articulaires ; *Staphylococcus aureus* ; Téicoplanine ; Sous-cutané.

INTRODUCTION

Les staphylocoques représentent la première cause d'infections ostéo-articulaires (IOA), et sont majoritairement représentés par *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline (SASM) pour lequel les pénicillines anti-staphylococciques (oxacilline, cloxacilline) restent le traitement de référence [1,2]. Toutefois, les glycopeptides (vancomycine, téicoplanine) constituent une alternative fréquemment utilisée car : 1) même si la problématique de la diffusion hospitalière des *S. aureus* résistants à la méticilline (SARM) diminue, ceux-ci représente encore 20% des *S. aureus* impliqués dans les IOA en France [3] ; 2) la prévalence de la résistance à la méticilline parmi les staphylocoques à coagulase négative (SCN) est importante, et a continuellement augmenté ces dix dernières années pour atteindre actuellement près de 50% des souches impliquées dans les IOA [3] ; et 3) les pénicillines M représentent la classe d'antibiotiques la plus pourvoyeuse d'effets secondaires en cours de traitement prolongé dans les IOA staphylococciques [4], les glycopeptides étant alors la première alternative.

La vancomycine est généralement la première molécule proposée dans ce contexte. Toutefois, la téicoplanine 1) a montré une efficacité similaire à la vancomycine dans de nombreuses indications [5] ; 2) aurait une toxicité moindre [6] ; 3) a montré une meilleure diffusion intra-osseuse que la vancomycine [7,8] ; et 4) a l'avantage théorique de pouvoir être utilisée en sous-cutanée, évitant ainsi les effets secondaires liés aux voies d'abord veineux central et facilitant le retour à domicile des patients. Elle constitue donc théoriquement une molécule de choix dans le domaine de l'antibiothérapie parentérale ambulatoire (APA) des IOA. Toutefois, il n'existe que très peu d'études disponibles sur l'utilisation de cette molécule dans le traitement des IOA, et encore moins par voie sous-cutanée.

Dans ce contexte, le but de cette étude était de rapporter l'expérience d'un Centre Régional de référence pour la prise en charge des IOA Complexes (CRIOAC) quant à l'efficacité et à la tolérance de la téicoplanine dans le traitement des IOA à *S. aureus*, et notamment de son utilisation par voie sous-cutanée.

MATERIELS ET METHODES

Critères d'inclusions et données collectées. Tous les adultes recevant de la téicoplanine dans le cadre du traitement d'une IOA à *S. aureus* dans notre centre entre 2001 et 2011 ont été inclus dans une étude de cohorte rétrospective descriptive monocentrique. Les IOA de

contiguïté sur pied diabétique et sur escarre de décubitus ont été exclues du fait des spécificités de la physiopathologie et de la prise en charge de ce type d'infection [9]. Pour chaque patient, les données cliniques et biologiques ont été recueillies dans une fiche de recueil standardisée et anonyme à partir des dossiers médicaux et paramédicaux et du logiciel informatique de gestion des résultats biologiques. Les taux résiduels de téicoplanine (TR) dans les 14 jours suivant l'initiation du traitement ont été collectés.

Définitions. Le diagnostic d'IOA était basé sur les données cliniques et biologiques, et sur l'existence d'au moins un prélèvement de référence positif à *S. aureus* (ponction ostéo-articulaire, prélèvement per-opératoire et/ou hémoculture). Les IOA ont été classées selon i) l'existence ou non de matériel orthopédique (i.e. prothèse articulaire, matériel d'ostéosynthèse périphérique ou rachidien) ; et ii) le délai entre le début des symptômes et le diagnostic microbiologique définissant les IOA aiguës (évolution ≤ 3 semaines) ou chroniques (évolution > 3 semaines).

Sur le plan pharmacologique, un TR de téicoplanine supérieur à 15 mg/L était considéré comme satisfaisant. Les TR supérieurs à 25 mg/L étaient considérés comme des surdosages. Les antécédents médicaux étaient résumés par l'index de comorbidité modifié de Charlson comme décrit précédemment [10]. L'immunodépression était définie par i) une corticothérapie > 10 mg / jour d'équivalent-prednisone, ii) la prise d'immunosuppresseurs dans les 2 mois précédent le début de l'IOA, et iii) une chimiothérapie ou radiothérapie pour un cancer solide ou une hémopathie maligne.

Les effets secondaires survenant en cours de traitement par téicoplanine étaient décrits et classifiés selon le Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, National Cancer Institute, 2003). L'imputabilité de la téicoplanine dans la survenue des effets secondaires était laissée à l'appréciation du clinicien réalisant le recueil de donnée, avec l'aide d'un spécialiste en pharmacovigilance dans les situations douteuses.

L'efficacité était évaluée selon un critère composite, les échecs thérapeutiques incluant i) les infections persistantes malgré une antibiothérapie adaptée ; et/ou ii) la nécessité d'une reprise chirurgicale pour indication septique plus de 5 jours après la première chirurgie ; et/ou iii) la survenue d'une « super-infection » ; et/ou iv) le décès du patient s'il était lié à l'IOA ou aux complications de sa prise en charge.

Les patients présentant plusieurs sites ostéo-articulaires infectés de manière concomitante étaient considérés comme des épisodes d'IOA indépendants pour l'analyse d'efficacité, mais étaient regroupés pour l'analyse pharmacologique et de tolérance.

Administration de la téicoplanine. Chaque dose unitaire de téicoplanine était diluée dans 100 mL de sérum salé isotonique (NaCl 0,9%) et administrée par perfusion d'une heure par voie intraveineuse (sur cathéter veineux périphérique ou central) ou de 30 à 60 min par voie sous-cutanée, sur aiguille épicrotarienne, par gravité (Figure 1).

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 inter-quartile (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 (test de Chi-2, test exact de Fisher et U-test de Mann-Whitney), comme approprié. Les facteurs de risque d'échec thérapeutique et de survenue d'effets secondaires ont été recherchés par analyse de régression logistique. Du fait du faible nombre d'évènement, seule l'analyse univariée a été réalisée pour les effets secondaires. Pour l'analyse d'efficacité, les variables cliniquement pertinentes obtenant une valeur de $p < 0.15$ dans le modèle univarié ont été incluses dans le modèle final multivarié. 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, Chigaco, IL, USA).

Cette étude a reçu l'approbation du Comité d'éthique du Sud-Est (numéro de référence CAL2011-021). Conformément à la législation française, un consentement écrit des patients n'était requis pour aucune partie de l'étude.

RESULTATS

Caractéristiques de la population. Soixante-cinq épisodes d'IOA ont été inclus, survenant chez 60 patients (hommes, 56.7% ; âge médian, 62 ans (IQR, 48-75)., deux et un patients ayant respectivement trois et deux sites infectés simultanément. Il s'agissait d'IOA natives (n=20, 30.8%) ou sur matériel (n=45, 69.2%) dont 34 étaient des infections de prothèses articulaires. Vingt-trois IOA étaient chroniques (35.4%). Sur le plan microbiologique, 11 cas étaient liés à un SARM (16.9%), et 17 étaient plurimicrobiens (26.2%). Un traitement

chirurgical a été réalisé dans 50 cas (76.9%), et dans 93.3% des infections sur matériel orthopédique. Tous les patients ont initialement reçu une bi-antibiothérapie, avec une durée totale de traitement de 26.8 semaines (IQR, 17.7-42.8). L'ensemble des caractéristiques des patients inclus est décrit dans le Tableau 1.

Modalités de prescription de la téicoplanine. La téicoplanine était utilisée à une dose médiane de 5.7 mg/kg (IQR 4.7-6.5) en une injection par jour après une dose de charge de 5 injections (IQR, 5-5) également de 5.7 mg/kg (IQR 4.7-6.5) espacées de 12h chez 55 patients (85.9%). La durée totale de traitement par téicoplanine était de 6.0 semaines (IQR, 2.7-9.9). La téicoplanine était administrée majoritairement par voie intraveineuse (n=51, 78.5%), mais 14 cas (21.5%) ont été traités d'emblée en sous-cutanée sans différences de modalités de prescription (Tableau 1). Sept changements de voie d'administration ont été observés, tous pour relayer un traitement intraveineux vers la voie sous-cutanée.

Les antibiotiques les plus souvent associés à la téicoplanine étaient les fluoroquinolones (44.6%), la rifampicine (24.6%) et la pristinamycine (16.9%).

Données pharmacologiques. Au moins un TR de téicoplanine était disponible au cours des 14 premiers jours de traitement pour 59 patients ayant bénéficié d'une médiane de 2 TR (IQR, 2-3) dans cette période. Concernant les 44 patients pour lesquels un TR précoce (J3-J5) était disponible, 73.5% présentaient un sous-dosage, avec un premier TR médian de 11.7 mg/L (IQR, 9.2-16.3). Un TR efficace (> 15 mg/L) n'était finalement atteint que chez 39 patients (66.1%) avec un délai médian de 9 jours (IQR, 6-13), sans différence entre les voies intraveineuse et sous-cutanée (Figure 1). Aucune différence n'a été observée entre les patients obtenant ou non un TR efficace lors des 14 premiers jours de traitement (Tableau 2).

Durant les deux premières semaines de traitement, huit patients ont présenté un surdosage, ayant un âge (76.0 ans, $p=0.007$) et un index de Charlson modifié (7.5 ; $p=0.001$) plus élevé que les patients ne présentant pas de surdosage (Tableau 2). Leur fonction rénale de base était également plus fréquemment altérée (50.0% ; $p=0.049$).

Tolérance. Sept effets indésirables ont été observés chez 6 des 60 patients inclus (10.0%) survenant dans un délai de 12.5 jours (IQR, 10.3-18.5), regroupant 5 éruptions cutanées, un épisode de céphalées et un cas de pancytopenie (Tableau 3). Quatre patients étaient traités par voie intraveineuse et 2 en sous-cutané ($p=0.617$). Comme détaillé dans le tableau 4, aucune différence n'a été observée entre les patients présentant ou non un effet indésirable. Aucun

facteur prédictif d'effet indésirable n'a pu être mis en évidence lors de l'analyse de régression logistique, y compris l'existence d'une insuffisance rénale, la dose utilisée, ou l'existence d'un surdosage. La survenue d'un effet indésirable n'impactait pas l'évolution de l'IOA.

Résultats thérapeutiques. Après un suivi médian de 91.1 semaines (IQR, 50.6-182.6), une évolution favorable était observée dans 38 cas (58.5%). Parmi les 27 patients en échec thérapeutique, on retrouvait une infection persistante dans 18 cas (66.7%), une récurrence après arrêt du traitement dans 6 cas (22.2%), et 13 superinfections (48.1%). Au final, 23 patients ont nécessité une reprise chirurgicale plus de cinq jours après la première intervention, dont 2 amputations. Enfin, un décès lié à un non contrôle du sepsis a été observé.

Les déterminants de la survenue d'un échec thérapeutique sont présentés dans le Tableau 5. En analyse univariée, les facteurs de risque cliniquement pertinents et associés à une valeur de $p < 0.15$ étaient l'existence d'une maladie de système (OR, 5.600 ; IC95%, 1.056-29.683), d'un diabète (OR, 5.143 ; IC95%, 0.951-27.826), et d'un abcès (OR, 4.073 ; IC95%, 1.420-11.684). La négativation de la CRP à 1 mois de traitement était protectrice (OR, 0.214 ; IC95%, 0.051-0.852). En analyse multivariée, seule l'existence d'un abcès constituait un facteur de risque indépendant d'échec, avec un risque multiplié par 3.641 (IC95%, 1.110-11.944). A noter que la voie d'administration n'influait pas l'évolution de l'infection.

DISCUSSION

Cette étude rapporte l'expérience d'un CRIOAC de l'utilisation de la téicoplanine dans le traitement de 65 épisodes d'IOA à *Staphylococcus aureus*. Malgré les limites inhérentes aux caractères rétrospectif et observationnel de l'étude, elle apporte des éléments importants à la prise en charge des IOA staphylococciques. En effet, si comme développé en introduction la téicoplanine est théoriquement une molécule de choix pour le traitement des IOA staphylococciques, il n'existe que peu d'études dans la littérature permettant de justifier de son utilisation dans cette indication, et notamment peu de travaux rapportant efficacité, tolérance, données pharmacologiques et utilisation de la voie sous-cutanée.

Dans une étude rétrospective multicentrique, l'équipe de Daquet a rapporté un taux de succès de 91% chez 98 patients, dont environ 50% sur matériel [11]. Un taux de succès de 72% a été décrit dans l'étude prospective de LeFrock évaluant 220 patients porteurs d'une IOA native [12]. Un taux de guérison plus faible de 53% était noté par Marone dans une étude menée en 1990 incluant 28 patients dont 18 avaient une infection sur prothèse articulaire [13]. Enfin, un

taux de réponse thérapeutique de 87% a été rapporté par Weinberg dans une étude rétrospective incluant 45 IOA natives [14]. Dans notre étude, le taux de succès thérapeutique observé était inférieur, atteignant près de 60%. Plusieurs éléments peuvent expliquer cette différence. Tout d'abord, il existe un biais de recrutement important inhérent à tout centre de référence prenant en charge des situations particulièrement complexes ayant un risque d'échec élevé. De plus, plusieurs de ces études n'incluaient pas d'IOA sur matériel, et le délai de suivi était au maximum de 1 an. Enfin, un élément important concerne les données pharmacologiques observées. Dans notre étude, un TR en zone thérapeutique (> 15 mg/L) n'était atteint que dans un quart des cas concernant le premier dosage (J3-J5) et deux tiers pendant les deux premières semaines de traitement. L'utilisation de doses plus élevées pourrait améliorer ce paramètre pharmacologique. En effet, dans l'étude de LeFrock, le TR de téicoplanine atteignait en moyenne 10 mg/L à partir du sixième jour chez les patients recevant 6 mg/kg/j (après dose de charge de 6 mg/kg/12h pendant 3 jours) et 20 mg/L dès le troisième jour chez les patients recevant 12 mg/kg/j (après dose de charge de 12 mg/kg/12h pendant 3 jours) [12]. Dans cette même étude, il n'était pas observé de différence en terme de succès thérapeutique pour les ostéites, mais une meilleure efficacité était notée pour les patients traités pour arthrite septique sans matériel à la dose de 12 mg/kg/j en comparaison à 6 mg/kg/j (93.9% versus 64.3%), toutefois sans étudier la corrélation entre téicoplaninémie résiduelle et évolution clinique. Greenberg a par ailleurs rapporté que les patients ayant un TR > 30 mg/L évoluaient favorablement, mais sans données comparatives [15]. Une association entre téicoplaninémie résiduelle et succès thérapeutique a en revanche été décrite dans les bactériémies et les endocardites [16,17]. Dans notre étude, ni la dose utilisée ni l'existence d'un sous-dosage pendant les 2 premières semaines n'apparaissaient comme prédictif d'échec thérapeutique. Les seuls déterminants du succès thérapeutiques observés avaient déjà été décrits dans d'autres études, et notamment l'existence d'une maladie de système (dont la polyarthrite rhumatoïde était la principale représentante), d'un diabète ou d'un abcès [18,19]. En revanche, l'association classiquement décrite entre l'implication d'un SARM et un sur-risque d'échec n'était pas retrouvée [20], probablement du fait que tous les patients étaient traités par téicoplanine, perdant ainsi l'avantage potentiel des pénicillines anti-staphylococciques sur les glycopeptides décrit dans les bactériémies et les IOA staphylococciques [21,22].

Concernant les données de toxicité, nos résultats montrent une bonne tolérance de la téicoplanine, avec une incidence de 10% d'effets secondaires, proche de celle observée dans les études sus-citées où elle était de 9 à 18% [11,13,23]. Cette incidence est cependant

probablement sous-évaluée du fait du caractère rétrospectif de ces travaux, avec un possible biais de mémoire pour les effets secondaires non graves. En effet, l'étude prospective de LeFrock a mis en évidence un taux d'effets secondaires de 35%, nécessitant un arrêt de traitement dans 17% des cas [12]. Comme dans notre étude, ces travaux rapportent que la majorité des effets secondaires surviennent dans les deux premières semaines de traitement, imposant une surveillance clinique et biologique rapprochée durant cette période. Enfin, les données pharmacologiques observées suggèrent que l'utilisation de doses plus élevées de téicoplanine pourrait être nécessaire, avec une dose de charge de 3 à 5 injections de 12 mg/kg/12h suivie d'une dose d'entretien de 12 mg/kg/j [24], pouvant faire craindre un risque de toxicité plus important. Toutefois, peu de travaux ont documenté le caractère dose-dépendant de la toxicité de la téicoplanine. Dans l'étude de LeFrock, la fièvre était décrite chez 5.6% et 13.1% des patients traités par 6 et 12 mg/kg/j de téicoplanine, respectivement, avec des données comparables pour les rashes cutanés (7.6% et 15.4%, respectivement) [12]. Dans notre étude, la dose utilisée et l'existence d'un surdosage n'apparaissent cependant pas comme prédictifs d'effets secondaires, et une augmentation posologique de 400 à 600 mg/jour ne semble pas majorer le risque de toxicité [25,26].

Enfin, même si elle ne concerne que peu de patients, la description de l'utilisation de la voie d'administration sous-cutanée de la téicoplanine constitue un autre élément important de notre étude. Nos résultats ont montré que la voie sous-cutanée présentait des caractéristiques comparables à l'administration intraveineuse en termes d'efficacité, de tolérance et de pharmacocinétique. Le caractère rétrospectif de notre étude peut toutefois mener à une sous-estimation des effets secondaires non graves comme les réactions au point d'injection, probablement non systématiquement renseignées dans les dossiers médicaux. Cependant, l'étude récente de El Samad n'identifiait pas de mauvaise tolérance locale avec l'utilisation de la voie sous-cutanée chez 27 patients [27]. La confirmation de ces résultats par une étude prospective de plus grand effectif pourrait conférer à la téicoplanine une place de choix dans l'APA des IOA [9,28], les caractéristiques des patients de notre étude étant comparables à celles d'autres travaux utilisant l'APA dans cette indication [29,30]. L'APA a en effet montré un net bénéfice en termes de satisfaction des patients et de réduction des coûts, estimée à 13,000£ par épisode d'IOA traitée par APA [31], et approximativement à 10,000£ lors de l'utilisation spécifique de la téicoplanine [32]. Certains auteurs proposent même des schémas d'utilisation basés sur 3 injections par semaines, permettant un taux de succès satisfaisant et une économie estimée à 60,000\$ par épisode [33,34]. A noter toutefois que l'utilisation de la téicoplanine a été significativement associée à des échecs d'APA dans les infections de la

peau et des tissus mous et l'endocardite infectieuse [35], et qu'une étude portant sur des IOA montrait une tendance non significative à un sur-risque d'échec [36]. Ces travaux présentaient cependant de nombreux facteurs de confusion, et des essais cliniques prospectifs doivent être proposés.

CONCLUSIONS

En conclusion, la téicoplanine utilisée à la dose de 6 mg/kg/24h après une dose de charge de 5 injections de 6 mg/kg/12h apparaît comme une alternative bien tolérée dans le traitement d'une population de patients porteurs d'IOA staphylococciques. Dans cette indication, l'utilisation de posologies plus élevées (10-12 mg/kg) pourrait permettre d'optimiser les paramètres pharmacocinétiques, dont l'intérêt clinique reste toutefois à démontrer. De plus, l'administration de la téicoplanine en sous-cutanée présente des caractéristiques similaires à la voie intraveineuse en termes d'efficacité, de tolérance et de pharmacocinétique, ce qui pourrait favoriser son utilisation en APA. La nécessité d'une surveillance clinique, biologique et pharmacologique rapprochée, notamment lors des 2 premières semaines de traitement où surviennent la majorité des effets secondaires, impose toutefois le rattachement à un centre de référence multidisciplinaire pour la prise en charge des IOA complexes pour garantir le succès d'une prise en charge ambulatoire.

REMERCIEMENTS

Lyon Bone and Joint Infection Study Group: Maladies infectieuses – *Tristan Ferry, Thomas Perpoint, André Boibieux, François Biron, Florence Ader, Julien Saison, Florent Valour, Sandrine Roux, Fatiha Daoud, Johanna Lippman, Evelyne Braun, Marie-Paule Vallat, Patrick Miailhes, Christian Chidiac, Yves Gillet, Laure Hees*; **Chirurgie orthopédique et neurochirurgie** – *Sébastien Lustig, Philippe Neyret, Olivier Reynaud, Adrien Peltier, Anthony Viste, Jean-Baptiste Bérard, Frédéric Dalat, Olivier Cantin, Romain Desmarchelier, Thibault Vermersch, Michel-Henry Fessy, Cédric Barrey, Francesco Signorelli, Emmanuel Jouanneau, Timothée Jacquesson, Pierre Breton, Ali Mojallal, Fabien Boucher, Hristo Shipkov*; **Bactériologie** – *Frédéric Laurent, François Vandenesch, Jean-Philippe Rasigade, Céline Dupieux*; **Médecine nucléaire** – *Isabelle Morélec, Marc Janier, Francesco Giammarile*; **Pharmacie** – *Michel Tod, Marie-Claude Gagnieu, Sylvain Goutelle*; **Attaché de recherche clinique** – *Eugénie Mabrut*

REFERENCES

1. Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG. Staphylococcus aureus infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin. Microbiol. Rev.* 2015; 28:603–661.
2. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2013; 56:e1–e25.
3. Titécat M, Senneville E, Wallet F, et al. Microbiologic profile of Staphylococci isolated from osteoarticular infections: evolution over ten years. *Surg. Infect.* 2015; 16:77–83.
4. Valour F, Karsenty J, Bouaziz A, et al. Antimicrobial-related severe adverse events during treatment of bone and joint infection due to methicillin-susceptible Staphylococcus aureus. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014; 58:746–755.
5. Svetitsky S, Leibovici L, Paul M. Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin: systematic review and meta-analysis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009; 53:4069–79.
6. Wood MJ. Comparative safety of teicoplanin and vancomycin. *J. Chemother. Florence Italy* 2000; 12 Suppl 5:21–25.
7. Landersdorfer CB, Bulitta JB, Kinzig M, Holzgrabe U, Sorgel F. Penetration of antibacterials into bone: pharmacokinetic, pharmacodynamic and bioanalytical considerations. *Clin. Pharmacokinet.* 2009; 48:89–124.
8. De Lalla F, Novelli A, Pellizzer G, et al. Regional and systemic prophylaxis with teicoplanin in monolateral and bilateral total knee replacement procedures: study of pharmacokinetics and tissue penetration. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1993; 37:2693–2698.
9. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2012; 54:e132–73.
10. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J. Clin. Epidemiol.* 1994; 47:1245–51.
11. Dacquet V. Treatment of bone and joint infection with teicoplanin: a retrospective analysis of 50 cases. *Int. J. Antimicrob. Agents* 1996; 7:49–51.
12. 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; 5:32–39.

13. Marone P, Concia E, Andreoni M, Suter F, Cruciani M. Treatment of bone and soft tissue infections with teicoplanin. *J. Antimicrob. Chemother.* 1990; 25:435–439.
14. Weinberg WG. Safety and efficacy of teicoplanin for bone and joint infections: results of a community-based trial. *South. Med. J.* 1993; 86:891–897.
15. Greenberg RN. Treatment of bone, joint, and vascular-access-associated gram-positive bacterial infections with teicoplanin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1990; 34:2392–2397.
16. 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; 45:835–841.
17. Wilson AP. Clinical pharmacokinetics of teicoplanin. *Clin. Pharmacokinet.* 2000; 39:167–183.
18. Senneville E, Joulie D, Legout L, et al. Outcome and predictors of treatment failure in total hip/knee prosthetic joint infections due to *Staphylococcus aureus*. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2011; 53:334–40.
19. Marculescu CE, Berbari EF, Hanssen AD, et al. Outcome of prosthetic joint infections treated with debridement and retention of components. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2006; 42:471–8.
20. Salgado CD, Dash S, Cantey JR, Marculescu CE. Higher risk of failure of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infections. *Clin. Orthop.* 2007; 461:48–53.
21. Kim SH, Kim KH, Kim HB, et al. Outcome of vancomycin treatment in patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008; 52:192–7.
22. Tice AD, Hoaglund PA, Shoultz DA. Risk factors and treatment outcomes in osteomyelitis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003; 51:1261–8.
23. Pensotti C, Nacinovich F, Vidiella G, 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 2:40–47.
24. Senneville E, Legout L, Corroyer B, Yazdanpanah Y, Mouton Y. Adequate use of teicoplanin in bone and joint infections. *Med. Mal. Infect.* 2004; 34 Suppl 1:S99–102.
25. Matthews PC, Taylor A, Byren I, Atkins BL. Teicoplanin levels in bone and joint infections: are standard doses subtherapeutic? *J. Infect.* 2007; 55:408–413.
26. Matthews PC, Chue AL, Wyllie D, et al. Increased teicoplanin doses are associated with improved serum levels but not drug toxicity. *J. Infect.* 2014; 68:43–49.

27. 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 ostéo-articulaires. Nancy, France: 2015.
28. Tice AD, Rehm SJ, Dalovisio JR, et al. Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy. IDSA guidelines. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2004; 38:1651–72.
29. Chapman ALN, Dixon S, Andrews D, Lillie PJ, Bazaz R, Patchett JD. Clinical efficacy and cost-effectiveness of outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT): a UK perspective. *J. Antimicrob. Chemother.* 2009; 64:1316–1324.
30. Esposito S, Leone S, Noviello S, et al. Outpatient parenteral antibiotic therapy for bone and joint infections: an italian multicenter study. *J. Chemother.* 2007; 19:417–22.
31. Tice AD, Hoaglund PA, Shoultz DA. Outcomes of osteomyelitis among patients treated with outpatient parenteral antimicrobial therapy. *Am. J. Med.* 2003; 114:723–8.
32. Sims AL, Baker P, Bellamy R, McMurtry IA. Outpatient parenteral antibiotic therapy in primary hip and knee arthroplasty infection managed with debridement and retention of prosthesis: a retrospective cohort study. *Surg. Infect.* 2013; 14:293–296.
33. Nathwani D, Barlow GD, Ajdukiewicz K, 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; 51:391–396.
34. Lazzarini L, Tramarin A, Bragagnolo L, Tositti G, Manfrin V, de LF. Three-times weekly teicoplanin in the outpatient treatment of acute methicillin-resistant staphylococcal osteomyelitis: a pilot study. *J. Chemother. Florence Italy* 2002; 14:71–75.
35. 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; 14:643–647.
36. 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; 68:1650–1654.
37. 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; 66:408–415.

TABLEAUX

Tableau 1. Caractéristiques des 65 épisodes d'infection ostéo-articulaire à *Staphylococcus aureus* traités par téicoplanine, et comparaison des voies d'administration intra-veineuse et sous-cutanée.

	Population totale (n=65)	Voie IV (n=51)	Voie SC (n=14)	P
Données démographiques				
Sexe (masculin)	34 (52.3%)	27 (52.9%)	7 (50.0%)	1.000
Age (ans)	61.8 (49.0-74.0)	61.8 (52.1-73.8)	59.1 (39.1-75.5)	0.678
Comorbidités				
ICC modifié	3 (1-5)	3 (2-5)	1.5 (0.3-5.8)	0.478
IMC (kg/m ²)	27.0 (21.6-29.7)	27.8 (22.0-31.6)	24.7 (20.7-28.0)	0.154
Obésité (IMC > 30)	14 (22.2%)	13 (26.5%)	1 (7.1%)	0.116
Diabète	8 (12.3%)	7 (13.7%)	1 (7.1%)	0.447
Immunosuppression	11 (16.9%)	10 (19.6%)	1 (7.1%)	0.253
Insuffisance rénale chronique	9 (14.8%)	6 (12.8%)	3 (21.4%)	0.338
Hépatopathie chronique	2 (3.3%)	2 (4.3%)	0 (0%)	0.591
Pathologie pulmonaire chronique	15 (24.6%)	10 (21.3%)	5 (35.7%)	0.223
Insuffisance cardiaque chronique	5 (8.1%)	3 (6.3%)	2 (14.3%)	0.314
Pathologie cérébro-vasculaire	4 (6.6%)	1 (2.1%)	3 (21.4%)	0.035
AOMI	5 (8.2%)	4 (8.5%)	1 (7.1%)	0.678
Néoplasie	6 (9.8%)	6 (12.8%)	0 (0%)	0.193
Hémopathie	1 (1.5%)	1 (2.0%)	0 (0%)	0.785
Maladie de système	9 (14.8%)	9 (19.1%)	0 (0%)	0.079
Démence	2 (3.1%)	2 (3.9%)	0 (0%)	0.613
Type d'IOA				
IOA native	20 (30.8%)	16 (31.4%)	4 (28.6%)	0.559
Incl. arthrites	5 (25%)	4 (25.0%)	1 (25.0%)	0.708
Incl. ostéites	5 (25%)	5 (31.3%)	0 (0%)	0.284
Incl. SDI	10 (50%)	7 (43.8%)	3 (75.0%)	0.367
IOA / matériel	45 (69.2%)	35 (68.6%)	10 (71.4%)	0.559
Incl. IPA	34 (75.6%)	28 (80.0%)	6 (60.0%)	0.187
Incl ostéosynthèse périphérique	8 (17.8%)	6 (17.1%)	2 (20.0%)	0.579
Incl. ostéosynthèse rachidienne	3 (6.7%)	1 (2.9%)	2 (20.0%)	0.119

Caractéristiques de l'IOA					
Délai d'évolution (sem)	1.6 (0.1-6.7)	1.6 (0.4-9.2)	0.9 (0.2-3.1)	0.299	
IOA chronique > 3 semaines	23 (35.4%)	19 (37.3%)	4 (28.6%)	0.754	
Mécanisme					
Hématogène	30 (46.2%)	24 (47.1%)	6 (42.9%)	1.000	
Inoculation	32 (49.2%)	25 (49.0%)	7 (50.0%)	1.000	
Contiguïté	3 (4.6%)	2 (3.9%)	1 (7.1%)	0.523	
<i>S. aureus</i> méti-R	11 (16.9%)	9 (17.6%)	2 (14.3%)	1.000	
IOA plurimicrobienne	17 (26.2%)	16 (31.4%)	1 (7.1%)	0.062	
Syndrome inflammatoire biologique					
CRP maximale (mg/L)	61 (95.3%)	47 (91.0%)	14 (100%)	1.000	
	164 (92-234.3)	160.2 (86.8-300.0)	264.7 (143.2-332.0)	0.245	
Complications locales et générales					
Abcès	26 (40.0%)	22 (43.1%)	4 (28.6%)	0.252	
Fistule	23 (35.4%)	21 (41.2%)	2 (14.3%)	0.056	
Endocardite infectieuse	2 (3.7%)	2 (4.8%)	0 (0%)	1.000	
Hospitalisation					
Durée d'hospitalisation (sem)	5.6 (1.9-8.9)	5.8 (2.3-8.9)	3.8 (1.6-8.1)	0.580	
Prise en charge chirurgicale					
Lavage (IOA native)	50 (76.9%)	38 (74.5%)	12 (85.7%)	0.491	
Traitement conservateur*	8 (40.0%)	5 (31.3%)	3 (75.0%)	0.153	
Changeement en 1 temps*	24 (53.3%)	20 (57.1%)	4 (40.0%)	0.274	
Changeement en 2 temps*	3 (6.7%)	2 (5.7%)	1 (10.0%)	0.539	
	15 (33.3%)	11 (31.4%)	4 (40.0%)	0.440	
Prise en charge médicale					
Durée totale de traitement (sem)	26.8 (17.7-42.8)	26.2 (17.9-41.6)	28.4 (17.8-48.4)	0.406	
Traitement parentéral (IV, IM, SC)	64 (98.5%)	50 (98.0%)	14 (100%)	1.000	
Durée traitement parentéral (sem)	9.4 (5.9-24.4)	9.4 (6.3-25.1)	10.4 (4.4-16.1)	0.790	
Bi thérapie	65 (100%)	51 (100%)	14 (100%)	NC	
Durée bithérapie (sem)	25.7 (16.4-45.1)	25.6 (15.9-44.3)	27.6 (21.3-43.2)	0.442	
Utilisation de la téicoplanine					
Voie IV	51 (78.5%)	NA	NA	NA	
Dose de charge	55 (85.9%)	44 588.0%	11 (78.6%)	0.521	
Dose de charge (mg/kg/12h)	5.7 (4.7-6.5)	5.6 (4.7-6.5)	6.0 (5.4-6.7)	0.218	
Nombre d'injections	5 (5-5)	5 (5-5)	5 (5-5)		
Dose de relais (mg/kg/24h)	5.7 (4.7-6.5)	5.6 (4.7-6.5)	5.9 (5.1-6.8)	0.406	
Modification de voie	7 (10.8%)	7 (13.7%)	0 (0%)	0.164	
Durée téicoplanine					
Durée totale (sem)	6.0 (2.7-9.9)	6.0 (2.9-9.7)	5.8 (3.0-11.6)	0.750	
Durée IV (sem)	5.0 (2.9-9.7)	5.0 (3.0-9.7)	NA	NA	
Durée SC (sem)	6.2 (3.9-21.4)	NA	5.3 (2.8-11.6)	NA	

Dosages					
Nombre de dosages	2.5 (2-3.3)	3 (2-3)	2 (2-3.8)	0.891	
1 ^{er} taux (J3-J5)	11.7 (9.2-16.3)	10.8 (8.6-15.2)	13.8 (11.4-16.2)	0.130	
Surdosage initiale (≥ 25 mg/L)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NC	
Sous-dosage initiale (< 15 mg/L)	36 (73.5%)	29 (74.4%)	7 (70.0%)	1.000	
Surdosage (J1-J14)	10 (15.6%)	8 (16.0%)	2 (14.3%)	1.000	
Délai pour taux > 15 mg/L (j)	8.5 (6-13)	9 (6-13)	7 (4.5-9.5)	0.259	
Antibiotique associé					
Rifampicine	16 (24.6%)	12 (23.5%)	4 (28.6%)	0.732	
Fluoroquinolone	29 (44.6%)	20 (39.2%)	9 (64.3%)	0.131	
Pristinamycine	11 (16.9%)	11 (21.6%)	0 (0%)	0.102	
EI de la téicoplanine	6 (10%)	4 (8.7%)	2 (14.3%)	0.617	
Evolution et suivi					
Durée de suivi (sem)	91.1 (50.6-182.6)	98.0 (58.3-194.9)	68.2 (40.7-100.3)	0.112	
CRP à 1 mois < 10 mg/L	17 (27.9%)	14 (28.0%)	3 (27.3%)	1.000	
Echec de traitement	27 (41.5%)	21 (41.2%)	6 (42.9%)	1.000	
Infection persistante	18 (28.6%)	14 (28.0%)	4 (30.8%)	1.000	
Récidive	6 (9.7%)	6 (12.2%)	0 (0%)	0.328	
Nécessité de reprise chirurgicale	23 (35.9%)	19 (38.0%)	4 (28.6%)	0.754	
Amputation	2 (3.2%)	2 (4.1%)	0 (0%)	1.000	
Décès	8 (12.7%)	6 (12.2%)	2 (14.3%)	1.000	
Décès lié à l'IOA	1 (1.6%)	1 (2.0%)	0 (0%)	1.000	
Superinfection	13 (20.0%)	10 (19.6%)	3 (21.4%)	1.000	
Séquelles fonctionnelles	33 (57.9%)	27 (60.0%)	6 (50.0%)	0.743	

AOMI, Artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; CRP, Protéine C réactive ; ICC, Index de comorbidité de Charlson ; IMC, Indice de masse corporelle ; IOA,

Infection ostéo-articulaire ; IPA, Infection sur prothèse articulaire ; IV, Intraveineux ; j, jour ; NA, Non applicable ; NC, Non calculable ; SC, Sous-cutané ; sem, semaine ;

SDI, Spondylodiscite infectieuse.

** pour les infections sur matériel orthopédique*

Tableau 2. Comparaison des patients présentant ou non un surdosage (taux résiduel > 25 mg/L) et obtenant ou non un taux thérapeutique efficace (taux résiduel > 15 mg/L) de téicoplanine pendant les 14 premiers jours de traitement.

	Population totale (n=60)	Surdosage (n=8)	<i>p</i>	Taux < 15 mg/L (n=20)	<i>p</i>
Données démographiques					
Sexe (masculin)	34 (56.7%)	4 (50.0%)	0.722	9 (45.0%)	0.274
Age (ans)	61.7 (47.5-74.7)	76.0 (71.9-83.5)	0.007	59.7 (38.5-74.3)	0.345
Comorbidités					
ICC modifié	2.5 (1-5)	7.5 (5.8-8.3)	0.001	2 (0-4.3)	0.119
ICC > 2	30 (50.0%)	7 (87.5%)	0.026	7 (35.0%)	0.170
IMC (kg/m ²)	26.4 (21.4-28.7)	28.0 (26.8-36.3)	0.178	24.1 (21.1-29.1)	0.484
Obésité (IMC > 30)	9 (15.5%)	2 (33.3%)	0.237	2 (10.0%)	0.471
Dénutrition (IMC < 18)	4 (6.9%)	1 (16.7%)	0.367	2 (10.0%)	0.607
Diabète	8 (13.3%)	2 (25.0%)	0.295	2 (10.0%)	0.704
Immunosuppression	10 (16.7%)	2 (25.0%)	0.613	3 (15.0%)	1.000
Insuf. rénale chronique	9 (16.1%)	3 (50.0%)	0.049	3 (15.8%)	1.000
Hépatopathie chronique	2 (3.6%)	0 (0%)	1.000	1 (5.3%)	1.000
Path. pulmonaire chronique	12 (21.4%)	1 (16.7%)	1.000	3 (15.8%)	0.730
Insuf. cardiaque chronique	5 (8.8%)	2 (28.6%)	0.113	1 (5.3%)	0.652
Path. cérébro-vasculaire	4 (7.1%)	2 (33.3%)	0.055	0 (0%)	0.286
AOMI	5 (8.9%)	0 (0%)	1.000	0 (0%)	0.286
Néoplasie	6 (10.7%)	2 (33.3%)	0.123	2 (10.5%)	1.000
Hémopathie	1 (1.7%)	0 (0%)	1.000	0 (0%)	1.000
Maladie de système	8 (14.3%)	0 (0%)	1.000	2 (10.5%)	1.000
Démence	2 (3.3%)	1 (12.5%)	0.255	1 (5.0%)	1.000
Utilisation de la téicoplanine					
Voie IV	46 (76.7%)	6 (75.0%)	1.000	16 (80.0%)	0.753
Dose de charge	50 (84.7%)	6 (85.7%)	1.000	17 (85.0%)	1.000
Dose de charge (mg/kg/12h)	5.8 (4.9-6.5)	6.0 (6.0-6.3)	0.491	5.7 (5.1-6.5)	0.641
Nombre d'injections	5 (5-5)	5 (5-5)	0.648	5 (5-5)	0.684
Dose de relais (mg/kg/24h)	5.8 (4.8-6.6)	6.2 (6.0-6.9)	0.231	5.3 (4.6-6.2)	0.128

Modification de voie IV à SC	5 (8.3%)	1 (12.5%)	0.531	0 (0%)	0.156
Durée téicoplanine					
Durée totale (sem)	5.4 (2.7-9.8)	8.9 (3.3-25.9)	NA	3.1 (2.0-6.3)	NA
Durée IV (sem)	4.6 (2.9-8.4)	4.6 (3.1-15.8)	NA	3.9 (2.1-7.1)	NA
Durée SC (sem)	5.3 (3.4-12.3)	24.1 (18.1-45.1)	NA	2.0 (1.4-2.8)	NA
Dosages					
Nombre de dosages	2 (2-3)	4 (3-5)	0.002	2 (1.8-2.0)	<10 ⁻³
1 ^{er} taux (J3-J5)	12.4 (10.2-16.3)	11.2 (8.9-13.0)	0.413	10.7 (9.4-11.2)	0.010
Surdosage initiale (>25 mg/L)	0 (0%)	0 (0%)	NC	0 (0%)	NA
Sous-dosage initiale (<15 mg/L)	32 (72.7%)	6 (85.7%)	0.653	14 (100%)	NA
Surdosage (J1-J14)	8 (13.6%)	NA	NA	0 (0%)	NA
Délai pour taux > 15 mg/L (j)	9 (6-13)	9 (7.8-12.3)	0.674	NA	NA
Antibiotique associé					
Rifampicine	16 (26.7%)	2 (25.0%)	1.000	7 (35.0%)	0.366
Fluoroquinolone	27 (45.0%)	5 (62.5%)	0.450	6 (30.0%)	0.103
Pristinamycine	9 (15.0%)	0 (0%)	0.582	3 (15.0%)	1.000
EI de la téicoplanine	6 (10.0%)	2 (25.0%)	0.183	3 (15.0%)	0.398
Evolution et suivi					
Durée de suivi (sem)	91.9 (54.6-192.3)	96.5 (52.8-151.3)	0.713	86.9 (61.8-271.6)	0.498
CRP à 1 mois < 10 mg/L	17 (30.4%)	0 (0%)	0.048	7 (38.9%)	0.535
Echec de traitement	25 (41.7%)	3 (37.5%)	1.000	6 (30.0%)	0.273
Infection persistante	18 (31.0%)	2 (25.0%)	1.000	4 (22.2%)	0.537
Récidive	6 (10.5%)	1 (12.5%)	0.552	1 (5.6%)	1.000
Nécessité de reprise chirurgicale	21 (35.6%)	1 (12.5%)	0.241	6 (31.6%)	1.000
Amputation	2 (3.4%)	0 (0%)	1.000	1 (5.3%)	1.000
Décès	8 (13.8%)	5 (62.5%)	0.001	1 (5.3%)	0.247
Décès lié à l'IOA	1 (1.7%)	0 (0%)	1.000	0 (0%)	1.000
Superinfection	11 (18.3%)	1 (12.5%)	1.000	1 (5.0%)	0.079
Hospitalisation initiale (sem)	5.4 (1.6-7.5)	9.2 (4.8-13.6)	0.331	5.6 (2.3-7.2)	0.784

AOMI, Artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; EI, Effet indésirable ; ICC, Index de comorbidité de Charlson ; IMC, Indice de masse corporelle ; IOA, Infection ostéo-articulaire ; IPA, Infection sur prothèse articulaire ; IV, Intraveineux ; j, jour ; NA, Non applicable ; NC, Non calculable ; SC, Sous-cutané ; sem, semaine ; SDI, Spondylodiscite infectieuse.

** pour les infections sur matériel orthopédique ; ** ne concerne que 3 patients, tests statistiques non pertinents*

Tableau 3. Description des sept effets indésirables survenant chez 6 des 60 patients traités par téicoplanine pour une infection ostéo-articulaire à *Staphylococcus aureus*.

Cas	ICC modifié	Type d'IOA	Sous-type d'EI	Grade CTCAE	Voie	Dosage	Délai de survenu	Antibiotiques associés	Arrêt	Hospitalisation (durée)	Résolution
1	5	Ostéite aiguë	Rash maculo-papular	2	IV	Oui (12 mg/L)	7 j	Aucun	Oui	Oui (3 j)	Oui
2	4	IPA aiguë	Rash maculo-papular	2	IV	Non	10 j	Oxacilline Clindamycine	Oui	Oui (17 j)	Oui
3	0	SDI aiguë	Rash maculo-papular Pancytopenia	3	SC	Non	11 j	Rifampicine	Oui	Non	Oui
4	5	Ostéite chronique	Headache	1	IV	Oui (27.8 mg/L)	20 j	Rifampicine	Oui	Non	Oui
5	2	SDI chronique	Rash maculo-papular	3	SC	Non	22 j	Ofloxacine	Oui	Oui (4 j)	Oui
6	2	SDI aiguë	Rash maculo-papular	2	IV	Non	14 j	Ofloxacine	Oui	Non	Oui

CTCAE, Common terminology criteria for adverse events ; EI, Effet indésirable ; ICC, Index de Charlson ; IOA, Infection ostéo-articulaire ; IPA, Infection de prothèse articulaire ; j, jours ; SDI, Spondylodiscite infectieuse.

Tableau 4. Déterminants de la survenue d'un effet indésirable en cours de traitement par téicoplanine pour une infection ostéo-articulaire à *Staphylococcus aureus*.

	Population totale (n=60)	Effet secondaire (n=6)	Pas d'effet secondaire (n=54)	<i>p</i>	OR (95%CI)	<i>p</i>
Données démographiques						
Sexe (masculin)	34 (56.7%)	2 (33.3%)	32 (59.3%)	0.388	0.344 (0.058-2.043)	0.240
Age (ans)	61.7 (47.5-74.7)	61.6 (57.9-71.7)	61.8 (47.2-74.5)	0.824	1.017 (0.650-1.591) [#]	0.942
Comorbidités						
ICC modifié	2.5 (1-5)	3 (2-4.8)	2.5 (1.0-5.0)	1.000	0.952 (0.709-1.279)	0.744
IMC (kg/m ²)	26.4 (21.4-28.7)	21.9 (20.8-29.2)	26.6 (21.5-28.6)	0.542	0.947 (0.809-1.108)	0.495
Obésité (IMC > 30)	9 (15.5%)	2 (33.3%)	7 (13.5%)	0.231	3.214 (0.493-20.958)	0.222
Diabète	8 (13.3%)	1 (16.7%)	7 (13.0%)	1.000	1.343 (0.136-13.250)	0.801
Immunosuppression	10 (16.7%)	1 (16.7%)	9 (16.7%)	1.000	1.000 (0.104-9.614)	1.000
Insuf. rénale chronique	9 (16.1%)	2 (33.3%)	7 (14.0%)	0.244	3.071 (0.471-20.047)	0.241
Hépatopathie chronique	2 (3.6%)	0 (0%)	2 (4.0%)	1.000	NC	NC
Path. pulmonaire chronique	12 (21.4%)	1 (16.7%)	11 (22.0%)	1.000	0.709 (0.075-6.720)	0.764
Insuf. cardiaque chronique	5 (8.8%)	0 (0%)	5 (9.8%)	1.000	NC	NC
Path. cérébro-vasculaire	4 (7.1%)	0 (0%)	4 (8.0%)	1.000	NC	NC
AOMI	5 (8.9%)	0 (0%)	5 (10.0%)	1.000	NC	NC
Néoplasie	6 (10.7%)	0 (0%)	6 (12.0%)	1.000	NC	NC
Hémopathie	1 (1.7%)	0 (0%)	1 (1.9%)	1.000	NC	NC
Maladie de système	8 (14.3%)	1 (16.7%)	7 (14.0%)	1.000	1.229 (0.124-12.142)	0.860
Démence	2 (3.3%)	0 (0%)	2 (3.7%)	1.000	NC	NC
Utilisation de la téicoplanine						
Voie IV	46 (76.7%)	4 (66.7%)	42 (77.8%)	0.617	0.571 (0.093-3.508)	0.546
Dose de charge	50 (84.7%)	5 (83.3%)	45 (84.9%)	1.000	0.889 (0.091-8.646)	0.919
Dose de charge (mg/kg/12h)	5.8 (4.9-6.5)	5.7 (5.4-6.5)	5.8 (4.9-6.5)	0.809	1.850 (0.001-4228.586) ^f	0.876
Nombre d'injections	5 (5-5)	5 (5-5)	5 (5-5)	0.485	0.870 (0.559-1.354)	0.536
Dose de relais (mg/kg/24h)	5.8 (4.8-6.6)	5.7 (5.4-6.8)	5.8 (4.8-6.5)	0.714	5.150 (0.004-6359.356) ^f	0.652
Modification de voie IV à SC	5 (8.3%)	1 (16.7%)	4 (7.4%)	0.421	2.500 (0.232-26.913)	0.450
Durée téicoplanine						

Durée totale (sem)	5.4 (2.7-9.8)	2.5 (1.5-3.9)	6.0 (3.0-9.8)	0.094	NA	NA
Durée IV (sem)	4.6 (2.9-8.4)	2.4 (1.3-7.4)	5.0 (3.0-8.4)	0.350	NA	NA
Durée SC (sem)	5.3 (3.4-12.3)	3.7 (2.6-13.9)	5.9 (4.3-12.0)	0.545	NA	NA
Dosages						
Nombre de dosages	2 (2-3)	3 (2.3-3.8)	2 (2-3)	0.417	NA	NA
1 ^{er} taux (J3-J5)	12.4 (10.2-16.3)	10.8 (5.4-11.3)	12.5 (10.5-16.6)	0.116	0.818 (0.656-1.020)	0.075
Surdosage initiale (>25 mg/L)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NC	NC	NC
Sous-dosage initiale (<15 mg/L)	32 (72.7%)	5 (83.3%)	27 (71.1%)	1.000	2.037 (0.213-19.494)	0.537
Surdosage (J1-J14)	8 (13.6%)	2 (33.3%)	6 (11.3%)	0.183	3.917 (0.587-26.139)	0.159
Délai pour taux > 15 mg/L (j)	9 (6-13)	9 (6.5-12)	8.5 (6-13)	0.832	1.019 (0.769-1.351)	0.894
Antibiotique associé						
Rifampicine	16 (26.7%)	2 (33.3%)	14 (25.9%)	0.653	1.429 (0.235-8.670)	0.698
Fluoroquinolone	27 (45.0%)	2 (33.3%)	25 (46.3%)	0.681	0.580 (0.098-3.438)	0.549
Pristinamycine	9 (15.0%)	0 (0%)	9 (16.7%)	0.578	NC	NC
Evolution et suivi						
Durée de suivi (sem)	91.9 (54.6-192.3)	114.1 (80.3-170.9)	91.9 (46.6-198.9)	0.436	NA	NA
CRP à 1 mois < 10 mg/L	17 (30.4%)	1 (16.7%)	16 (32.0%)	0.655	0.425 (0.046-3.944)	0.452
Echec de traitement	25 (41.7%)	4 (66.7%)	21 (38.9%)	0.223	3.143 (0.528-18.700)	0.208
Infection persistante	18 (31.0%)	2 (40.0%)	16 (30.2%)	0.641	1.542 (0.235-10.132)	0.652
Récidive	6 (10.5%)	1 (20.0%)	5 (9.6%)	0.439	2.350 (0.218-25.325)	0.481
Nécessité de reprise chirurgicale	21 (35.6%)	3 (50.0%)	18 (34.0%)	0.656	1.944 (0.356-10.625)	0.443
Amputation	2 (3.4%)	0 (0%)	2 (3.8%)	1.000	NC	NC
Décès	8 (13.8%)	1 (16.7%)	7 (13.5%)	1.000	1.286 (0.130-12.696)	0.830
Décès lié à l'IOA	1 (1.7%)	0 (0%)	1 (1.9%)	1.000	NC	NC
Superinfection	11 (18.3%)	2 (33.3%)	8 (16.7%)	0.302	2.500 (0.396-15.774)	0.330
Séquelles fonctionnelles	31 (59.6%)	3 (60.0%)	28 (59.6%)	1.000	NA	NA
Hospitalisation initiale (sem)	5.4 (1.6-7.5)	6.4 (5.6-11.1)	5 (1.6-7.3)	0.172	NA	NA

AOMI, Artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; CRP, Protéine C-réactive ; EI, Effet indésirable ; ICC, Index de comorbidité de Charlson ; IMC, Indice de masse corporelle ; IOA, Infection ostéo-articulaire ; IPA, Infection sur prothèse articulaire ; IV, Intraveineux ; j, jour ; NA, Non applicable ; NC, Non calculable ; SC, Sous-cutané ; sem, semaine ; SDI, Spondylodiscite infectieuse.

** pour les infections sur matériel orthopédique ; # pour 10 ans supplémentaires ; † pour 10 mg/L supplémentaires ; ‡ pour 10 mg/kg supplémentaires*

Tableau 5. Déterminants de la survenue d'un échec thérapeutique en cours de traitement par téicoplanine pour une infection ostéo-articulaire à *Staphylococcus aureus*.

	Population totale (n=65)	Evolution favorable (n=38)	Echec thérapeutique (n=27)	p	OR (95%CI)	p
Données démographiques						
Sexe (masculin)	34 (52.3%)	20 (52.6%)	14 (51.9%)	1.000	0.969 (0.361-2.602)	0.951
Age (ans)	61.8 (49.0-74.0)	62.8 (48.8-74.9)	61.4 (50.0-69.3)	0.527	0.933 (0.712-1.223) [#]	0.616
Comorbidités						
ICC modifié	3 (1-5)	2.5 (1-5)	3 (2-5)	0.436	1.084 (0.915-1.284)	0.353
IMC (kg/m ²)	27.0 (21.6-29.7)	26.9 (21.7-29.6)	28.0 (21.3-29.9)	0.902	0.994 (0.920-1.073)	0.869
Obésité (IMC > 30)	14 (22.2%)	7 (19.4%)	7 (25.9%)	0.557	1.450 (0.440-4.778)	0.541
Diabète	8 (12.3%)	2 (5.3%)	6 (22.2%)	0.058	5.143 (0.951-27.826)	0.057
Immunosuppression	11 (16.9%)	6 (15.8%)	5 (18.5%)	1.000	1.212 (0.329-4.470)	0.773
Insuffisance rénale chronique	9 (14.8%)	3 (8.8%)	6 (22.2%)	0.167	2.952 (0.664-13.133)	0.155
Hépatopathie chronique	2 (3.3%)	0 (0%)	2 (7.4%)	0.192	NC	NC
Pathologie pulmonaire chronique	15 (24.6%)	7 (20.6%)	8 (29.6%)	0.551	1.624 (0.503-5.243)	0.417
Insuffisance cardiaque chronique	5 (8.1%)	3 (8.6%)	2 (7.4%)	1.000	0.853 (0.132-5.504)	0.868
Pathologie cérébro-vasculaire	4 (6.6%)	3 (8.8%)	1 (3.7%)	0.623	0.397 (0.039-4.054)	0.436
AOMI	5 (8.2%)	2 (5.9%)	3 (11.1%)	0.647	2.000 (0.310-12.923)	0.467
Néoplasie	6 (9.8%)	3 (8.8%)	3 (11.1%)	1.000	1.292 (0.239-6.977)	0.766
Hémopathie	1 (1.5%)	1 (2.6%)	0 (0%)	1.000	NC	NC
Maladie de système	9 (14.8%)	2 (5.9%)	7 (25.9%)	0.065	5.600 (1.056-29.683)	0.043
Démence	2 (3.1%)	0 (0%)	2 (7.4%)	0.169	NC	NC
Type d'IOA						
IOA native	20 (30.8%)	14 (36.8%)	6 (22.2%)	0.278	0.490 (0.160-1.503)	0.212
Incl. arthrites	5 (25%)	4 (28.6%)	1 (16.7%)	0.393	0.327 (0.034-3.102)	0.330
Incl. ostéites	5 (25%)	2 (14.3%)	3 (50.0%)	0.642	2.250 (0.349-14.486)	0.393
Incl. SDI	10 (50%)	8 (57.1%)	2 (33.3%)	0.175	0.300 (0.058-1.543)	0.150
IOA / matériel	45 (69.2%)	24 (63.2%)	21 (77.8%)	0.278	2.042 (0.665-6.266)	0.212
Incl. IPA	34 (75.6%)	20 (83.3%)	14 (66.7%)	0.299	0.400 (0.098-1.631)	0.201
Incl ostéosynthèse périphérique	8 (17.8%)	3 (12.5%)	5 (23.8%)	0.443	2.187 (0.454-10.538)	0.329
Incl. ostéosynthèse rachidienne	3 (6.7%)	1 (4.2%)	2 (9.5%)	0.592	2.421 (0.204-28.800)	0.484
Caractéristiques de l'IOA						
Délai d'évolution (sem)	1.6 (0.1-6.7)	1.9 (1.0-9.4)	0.6 (0.1-1.9)	0.032	0.993 (0.965-1.021)	0.608
IOA chronique > 3 semaines	23 (35.4%)	17 (44.7%)	6 (22.2%)	0.072	0.353 (0.116-1.071)	0.066

Mécanisme						
Hématogène	18 (47.4%)	18 (47.4%)	12 (44.4%)	1.000	0.889 (0.330-2.394)	0.816
Inoculation	32 (49.2%)	18 (47.4%)	14 (51.9%)	0.804	1.197 (0.446-3.213)	0.722
Contigüité	3 (4.6%)	2 (5.3%)	1 (3.7%)	1.000	0.692 (0.060-8.046)	0.769
<i>S. aureus</i> méti-R	11 (16.9%)	10 (26.3%)	1 (3.7%)	0.020	0.108 (0.013-0.901)	0.040
IOA plurimicrobienne	17 (26.2%)	11 (28.9%)	6 (22.2%)	0.582	0.701 (0.223-2.207)	0.544
Syndrome inflammatoire biologique						
CRP maximale (mg/L)	61 (95.3%)	34 (91.9%)	27 (100%)	0.257	NC	NC
	164 (92-234.3)	161 (86-300)	196 (112.3-335)	0.335	1.018 (0.982-1.054) ^f	0.329
Complications locales et générales						
Abcès	26 (40.0%)	10 (26.3%)	16 (59.3%)	0.011	4.073 (1.420-11.684)	0.009
Fistule	23 (35.4%)	12 (31.6%)	11 (40.7%)	0.599	1.490 (0.533-4.165)	0.447
Endocardite infectieuse	2 (3.7%)	1 (3.6%)	1 (3.8%)	1.000	1.080 (0.064-18.204)	0.957
Hospitalisation						
Durée d'hospitalisation (sem)	5.6 (1.9-8.9)	4.3 (1.8-7.4)	6.1 (2.0-11.1)	0.162	NA	NA
Prise en charge chirurgicale						
Lavage (IOA native)	50 (76.9%)	27 (71.1%)	23 (85.2%)	0.239	2.343 (0.656-8.361)	0.190
Traitement conservateur*	8 (40.0%)	5 (35.7%)	3 (50.0%)	0.642	1.800 (0.259-12.502)	0.552
Changement en 1 temps*	24 (53.3%)	11 (45.8%)	13 (61.9%)	0.373	1.920 (0.583-6.324)	0.283
Changement en 2 temps*	3 (6.7%)	2 (8.3%)	1 (4.8%)	1.000	0.550 (0.046-6.539)	0.636
	15 (33.3%)	9 (37.5%)	6 (28.6%)	0.752	0.667 (0.190-2.343)	0.527
Prise en charge médicale						
Durée totale de traitement (sem)	26.8 (17.7-42.8)	25.1 (14.6-31.6)	36.9 (25.3-58.6)	0.007	NA	NA
Traitement parentéral (IV, IM, SC)	64 (98.5%)	38 (100%)	26 (96.3%)	0.415	NC	NC
Durée traitement parentéral (sem)	9.4 (5.9-24.4)	8.4 (5.9-13.3)	13.9 (6.6-43.3)	0.082	NA	NA
Bithérapie	65 (100%)	38 (100%)	27 (100%)	NC	NC	NC
Durée bithérapie (sem)	25.7 (16.4-45.1)	25.6 (14.1-31.1)	27.6 (23.8-54.5)	0.060	NA	NA
Utilisation de la téicoplanine						
Voie IV	51 (78.5%)	30 (78.9%)	21 (77.8%)	1.000	0.933 (0.282-3.088)	0.910
Dose de charge	55 (85.9%)	32 (86.5%)	23 (85.2%)	1.000	0.898 (0.217-3.716)	0.882
Dose de charge (mg/kg/12h)	5.7 (4.7-6.5)	5.7 (4.5-6.5)	5.7 (4.9-6.5)	0.402	6.392 (0.066-616.156) ^g	0.426
Nombre d'injections	5 (5-5)	5 (5-5)	5 (5-5)	0.836	0.923 (0.684-1.245)	0.600
Dose d'entretien (mg/kg/24h)	5.7 (4.7-6.5)	5.6 (4.1-6.4)	5.9 (5.0-6.7)	0.165	23.756 (0.415-1359.969) ^g	0.125
Modification de voie IV à SC	7 (10.8%)	3 (7.9%)	4 (14.8%)	0.437	2.029 (0.415-9.917)	0.382
Durée téicoplanine						
Durée totale (sem)	6.0 (2.7-9.9)	6.1 (3.2-9.7)	4.6 (2.6-18.8)	0.968	NA	NA
Durée IV (sem)	5.0 (2.9-9.7)	5.9 (2.7-9.7)	4.4 (3.0-13.7)	0.933	NA	NA
Durée SC (sem)	6.2 (3.9-21.4)	5.9 (4.3-12.0)	10.6 (2.4-24.1)	0.565	NA	NA
Dosages						
Nombre de dosages	2.5 (2-3.3)	2 (2-3)	3 (2-3.8)	0.605	NA	NA
1 ^{er} taux (J3-J5)	11.7 (9.2-16.3)	11.3 (8.5-15.8)	12.3 (10.0-15.4)	0.845	0.992 (0.882-1.117)	0.900

Surdosage initial (>25 mg/L)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NC	NC	NC
Sous-dosage initial (<15 mg/L)	36 (73.5%)	22 (73.3%)	14 (73.7%)	1.000	1.018 (0.277-3.747)	0.978
Surdosage (J1-J14)	10 (15.6%)	5 (13.2%)	5 (19.2%)	0.728	1.517 (0.405-6.092)	0.513
Délai pour taux > 15 mg/L (j)	8.5 (6-13)	7 (6-11.5)	9 (6.8-14)	0.296	1.074 (0.925-1.246)	0.350
Antibiotique associé						
Rifampicine	16 (24.6%)	10 (26.3%)	6 (22.2%)	0.777	0.800 (0.251-2.551)	0.706
Fluoroquinolone	29 (44.6%)	17 (44.7%)	12 (44.4%)	1.000	0.988 (0.366-2.666)	0.981
Pristinamycine	11 (16.9%)	7 (18.4%)	4 (14.8%)	0.751	0.770 (0.201-2.946)	0.703
Evolution et suivi						
Durée de suivi (sem)	91.1 (50.6-182.6)	72.6 (44.7-106.9)	171.1 (81.8-246.6)	0.009	NA	NA
CRP à 1 mois < 10 mg/L	17 (27.9%)	14 (38.9%)	3 (12.0%)	0.040	0.214 (0.054-0.852)	0.029
Infection persistante	18 (28.6%)	NA	NA	NA	NA	NA
Récidive	6 (9.7%)	NA	NA	NA	NA	NA
Nécessité de reprise chirurgicale	23 (35.9%)	NA	NA	NA	NA	NA
Amputation	2 (3.2%)	NA	NA	NA	NA	NA
Décès	8 (12.7%)	NA	NA	NA	NA	NA
Décès lié à l'IOA	1 (1.6%)	NA	NA	NA	NA	NA
Superinfection	13 (20.0%)	NA	NA	NA	NA	NA
Séquelles fonctionnelles	33 (57.9%)	14 (41.2%)	19 (82.6%)	0.003	NA	NA

AOMI, Artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; EI, Effet indésirable ; ICC, Index de comorbidité de Charlson ; IMC, Indice de masse corporelle ; IOA, Infection ostéo-articulaire ; IPA, Infection sur prothèse articulaire ; IV, Intraveineux ; j, jour ; NA, Non applicable ; NC, Non calculable ; SC, Sous-cutané ; sem, semaine ; SDI, Spondylodiscite infectieuse.

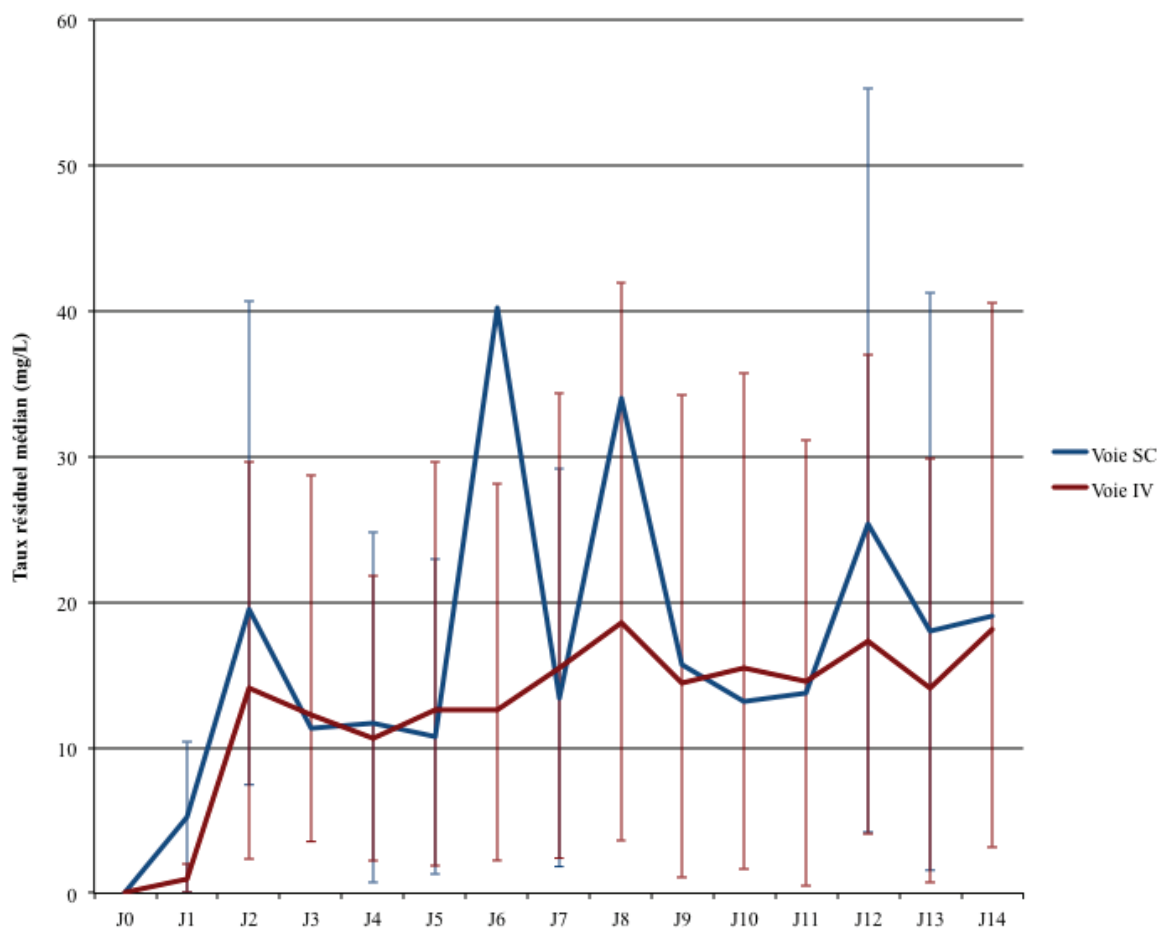
** pour les infections sur matériel orthopédique ; [#] pour 10 ans supplémentaires ; [‡] pour 10 mg/L supplémentaires ; [‡] pour 10 mg/kg supplémentaires*

FIGURES

Figure 1. Dispositif permettant l'administration sous-cutanée de téicoplanine. Chaque dose unitaire était diluée dans 100 mL de sérum salé isotonique (NaCl 0,9%) et administrée par gravité sur aiguille épicroânienne placée en sous-cutané.



Figure 2. Comparaison de l'évolution des taux résiduels de téicoplanine lors de l'administration par voie intra-veineuse et sous-cutanée.



Les données représentent la médiane des taux résiduels disponibles à chaque délai depuis le début du traitement et, lorsqu'ils étaient calculables, son intervalle interquartile. Aucune différence n'a été observée entre les deux voies d'administration, quel que soit le délai considéré.

Efficacy and tolerance of teicoplanin in *Staphylococcus aureus* bone and joint infection

Olivier Peeters^{1,2,3}, Tristan Ferry^{1,2,4}, André Boibieux^{1,2}, Marie-Paule Vallat^{1,2}, Anissa Bouaziz⁵, Judith Karsenty⁶, Frédéric Laurent^{1,4,7}, Sébastien Lustig^{1,4,8}, Christian Chidiac^{1,2,4}, et Florent Valour^{1,2,4}, pour le Lyon BJI study group

¹Regional referral center for Bone and Joint Infection, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

²Department of infectious diseases, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

³Department of general medicine, Claude Bernard Lyon 1 University, Lyon, France

⁴INSERM U1111, International center for research in infectiology (CIRI), Claude Bernard Lyon 1 University, Lyon, France

⁵Department of infectious diseases, Lucien Hussel Hospital Center, Vienne, France

⁶Department of infectious diseases, William Morey Hospital Center, Châlon-sur-Saône, France

⁷Laboratory of bacteriology, National Reference Center for Staphylococci, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

⁸Department of orthopedic surgery, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

Correspondence to Dr. Florent Valour, MD, PhD; Service des maladies infectieuses et tropicales, Hôpital de la Croix-Rousse, 103, Grande-Rue de la Croix-Rousse, 69004 Lyon, France; Phone number: 04.72.07.11.07; Fax number: 04.72.07.17.50; E-mail: florent.valour@chu-lyon.fr.

ABSTRACT

Objective: To describe the efficacy and tolerance of teicoplanin in *Staphylococcus aureus* bone and joint infection (BJI), focusing on subcutaneous administration.

Methods: Retrospective single-center cohort study (2001-2011) including all episodes of *S. aureus* BJI receiving teicoplanin as part of antimicrobial therapy. Treatment failures and teicoplanin-related adverse events (AE) were described, as well as their risk factors.

Results: 65 episodes of *S. aureus* BJI (orthopedic device-related infections (ODI), 69%; methicillin-resistant *S. aureus* 17%) occurred in 60 patients (median age, 62 year-old (IQR, 48-75)). A surgical management was performed in 77% of total cases, and in 93% of ODI. Teicoplanin was used at the initial dose of 5.7 mg/kg/day (IQR, 4.7-6.5) during 6 weeks (IQR, 3-10), after a loading dose (86%) of 5 injections 12h apart. Companion drugs were mainly fluoroquinolones (45%), rifampin (25%) and pristinamycin (17%). The first trough plasmatic teicoplanin level (C_{\min} , day 3 to 5) was 11.7 mg/L (IQR, 9.2-16.3), and was inferior to the therapeutic target of 15 mg/L in 74% of patients. In the two first weeks of treatment, an overdose ($C_{\min} > 25$ mg/L) was observed in 16% of patients, and especially in patients with chronic renal failure (50%; $p=0.049$).

Seven AE were recording in 6 patients (10%) in a delay of 13 days (IQR, 10-19), including 5 cutaneous rashes, one pancytopenia and one episode of headache, all leading to treatment disruption. No predictive factor for AE could be highlighted, including overdose.

After a follow-up period of 91 weeks (IQR, 51-183), 27 treatment failures were observed, including 23 that required iterative surgical procedures: 18 persisting infections, 6 relapses, 13 superinfections and one BJI-related death. In univariate analysis, risk factors for treatment failure included diabetes (OR, 5.1; $p=0.057$), systemic inflammatory disease (OR, 5.6; $p=0.043$), and the presence of abscess (OR, 4.1; $p=0.0009$). A normal CRP-value at 1 month was protective (OR, 0.2; $p=0.029$). A $C_{\min} < 15$ mg/L had no impact on treatment outcome.

Teicoplanin was administered subcutaneously in 14 patients (23%), with no difference regarding pharmacokinetics, tolerance and outcome compared to the intravenous route.

Conclusions: Teicoplanin constitutes a well-tolerated therapeutic alternative in *S. aureus* BJI. The subcutaneous administration may limit central venous catheter-associated risks and shorten patients' hospital stay, without enhancing the risk of AE.

KEY WORDS: Bone and joint infection; *Staphylococcus aureus*; Teicoplanin; Subcutaneous administration.

INTRODUCTION

Staphylococci constitute the first etiologic agents of bone and joint infection (BJI), and are mainly represented by methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) for which antistaphylococcal penicillins (nafcillin, oxacillin, cloxacillin) are the backbone molecules of the initial antimicrobial therapy [1,2]. However, glycopeptides (vancomycin, teicoplanin) are frequently used in this setting because: i) even if the hospital diffusion of methicillin-resistant clones of *S. aureus* is currently repressed in France, MRSA still account for 20% of *S. aureus* isolates implicated in BJI [3]; ii) half of staphylococcal BJI are caused by coagulase negative staphylococci (CNS) among which the prevalence of methicillin resistant had continuously increased in the past years to presently reach 50% of isolates [3]; and iii) antistaphylococcal penicillins are the first cause of antimicrobial-related adverse events during long-term treatment of staphylococcal BJI [4], in case of which glycopeptides constitutes the first alternative.

Vancomycin is largely prescribed in this context. Nevertheless, teicoplanin could theoretically represent an acceptable option in BJI as: i) many studies have shown a comparable efficacy compared to vancomycin in various other conditions [5]; ii) teicoplanin-induced renal toxicity may be less frequent [6]; iii) various studies have shown that teicoplanin pharmacodynamic profile was more favorable compared to vancomycin regarding bone diffusion [7,8]; and iv) the possibility to administrate teicoplanin in a subcutaneous route is particularly interesting in the area of outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT), reducing the risk of central venous catheter complication and shortening patient hospital stay. However, few studies have investigated the use of teicoplanin in BJI, and notably the subcutaneous administration. Consequently, the aim of the present study was to report the experience of a regional referral center for BJI regarding efficacy and tolerance of teicoplanin in *S. aureus* BJI, and especially during a subcutaneous use.

METHODS

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

Inclusion criteria and data collection. All patients receiving teicoplanin as a part of the treatment of a *Staphylococcus aureus* BJI followed-up in our institution between 2001 and 2011 were enrolled in a retrospective cohort study. Patients with diabetic foot- and decubitus ulcer-related BJI were excluded, as they require a specific management [9]. If patients presented more than one osteoarticular infected site, they were considered as independent events for cohort description and outcome analysis, but pooled for tolerance and pharmacologic evaluation. For each patient, data were collected from medical records, nursing charts and biological software in an anonymous standardized case report form. All available trough teicoplanin plasmatic levels (C_{\min}) in the first 14 days of treatment were recorded.

Definitions. BJI diagnosis was based upon the existence of clinical and biological evidences of infection, and at least one reliable bacteriological sample positive for *S. aureus* (i.e., percutaneous joint fluid aspiration, surgical sample, and/or blood culture). BJI were classified according to: i) the existence of orthopedic implant (i.e. joint prosthesis, peripheral or vertebral osteosynthesis); and ii) the time from initiation of symptoms of infection to diagnosis, defining acute (infection lasting for ≤ 3 weeks) and chronic infections.

The modified Charlson's comorbidity index was calculated as previously described [10]. Immunosuppression was defined as: i) steroid therapy > 10 mg of prednisone per day or equivalent for at least 3 months; ii) immunosuppressive drug during the two last months before BJI onset; or iii) chemotherapy for hematologic malignancy or solid tumor.

A $C_{\min} > 15$ mg/L was taken as an acceptable therapeutic target. Patients with a $C_{\min} > 25$ mg/L were considered as overdosed.

Teicoplanin-related adverse event (AE) occurring during follow-up were notified and classified according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, National Cancer Institute, 2003). The accountability of pristinamycin in AE occurrence was left to the clinician appreciation, with the help of a pharmacovigilance specialist in doubtful cases.

Treatment failure included i) persisting infection under appropriate antimicrobial therapy, ii) relapse after the interruption of antimicrobial therapy, iii) a septic indication of surgical revision more than five days after the initial one, iv) superinfections, and/or v) the patient death if related to the BJI or to complication of its management.

Teicoplanin administration: Each dose was diluted in 100 mL of 0.9% NaCl and perfused intravenously among a 60 min period. Subcutaneous injections were delivered by a 30- to 60-minutes gravity infusion using butterfly disposable needle (Figure 1).

Statistical analysis. Descriptive statistics were used to estimate the frequencies of the study variables, described as effectives (%) for dichotomous variables, and medians (interquartile range (IQR)) for continuous values. For the percentage calculation of each variable, the number of missing values was excluded from the denominator. Non-parametric statistical methods were used to compare the study groups (Chi-squared test, Fisher exact test and Mann-Whitney U test), as appropriate. Determinants of pristinamycin-related AE and treatment failure were assessed using binary logistic regression, including the clinically relevant variables in each model, and expressed by their Odd ratio (OR) and 95% confidence intervals (95%CI). Clinically pertinent variables with a p-value < 0.15 in the univariate analysis were included in the final multivariate models. A value of $p < 0.05$ was considered as significant. All analyses were performed using SPSS software version 19.0 (SPSS, Chicago, IL).

RESULTS

Population characteristics. Sixty patients were included (male, 56.7%; median age, 62 years (interquartile range (IQR), 48-75), with two and one of them presenting three and two concomitant infected osteoarticular site, respectively. Consequently, a total of 65 episodes of BJI were analyzed, including 20 native (30.8%) and 45 orthopedic device-related (69.2%) infections, and 23 chronic infections (35.4%). A MRSA was implicated in 11 cases (16.9%), and 17 infections were plurimicrobial (26.2%). A surgical procedure was performed in 50 of total cases (76.9%) and in 93.3% of orthopedic device-related infections. All patients were initially treated by a combination antimicrobial therapy. Total duration of treatment was 26.8 weeks (IQR, 17.7-42.8). All patients' characteristics are described in Table 1.

Teicoplanin prescription modalities. Teicoplanin was used at the median dose of 5.7 mg/kg (IQR, 4.7-6.5) administrated in a unique daily injection, after a loading dose (n=55, 85.9%) of 5 injections (IQR, 5-5) of 5.7 mg/kg/12h (IQR, 4.7-6.5). Total duration of teicoplanin therapy was 6.0 weeks (IQR, 2.7-9.9). Teicoplanin was mainly administrated via intravenous route (n=51, 78.5%), but 14 cases (21.5%) were treated subcutaneously with no difference

regarding prescription modalities (median dose, loading dose, duration) compared to patients treated intravenously (Table 1). Seven switches in administration route were observed, all in patients initially receiving intravenous treatment.

The principal companion drugs were fluoroquinolones (44.6%), rifampin (24.6%) and pristinamycin (16.9%).

Pharmacological data. During the first 14 days of treatment, at least one C_{\min} value was available in 59 patients, in whom a median of 2 dosages (IQR, 2-3) was performed during this period. An early C_{\min} (on day 3, 4 or 5) was available in 44 patients and was under the therapeutic target of 15 mg/L in 73.5% of them, with a median value of 11.7 mg/L. A $C_{\min} > 15$ mg/L was finally obtained in only 39 patients (66.1%) within the first two weeks of treatment, in a median delay of 9 days (IQR, 6-13), without difference between the intravenous and subcutaneous routes of administration (Figure 1). No difference was observed between patients who reach or not the therapeutic target of 15 mg/L (Table 2).

During the two first weeks of treatment, an overdose was observed in 8 patients who had a significantly higher age (76.0 year-old, $p=0.007$) and modified Charlson comorbidity index (7.5, $p=0.001$) than those with no overdose (Table 2). Their baseline renal function was more frequently altered (50.0%, $p=0.049$).

Tolerance. Seven adverse events occurred in 6 of the 60 included patients (10.0%) in a median delay of 12.5 days (10.3-18.5) after teicoplanin initiation, and consisting in 5 cutaneous rashes, 1 episode of headache, and one pancytopenia (Table 3). Four and one patients were treated intravenously and subcutaneously, respectively ($p=0.617$). As shown in Table 4, no difference was shown between patients presenting or not a teicoplanin-related adverse event, and no predictive factor could be highlighted, and especially chronic renal failure, daily dose and early overdose. The occurrence of an adverse event did not significantly impact outcome.

Outcome. In a median follow-up of 91.1 weeks (IQR, 50.6-182.6), 27 treatment failure were observed, including 18 persisting infections (66.7%), 6 relapses (22.2%) and 13 superinfections (48.1%), leading to iterative surgical procedure(s) in 23 cases (35.4%) including two limb amputations. One sepsis-related death was observed.

Determinants of treatment failure are detailed in Table 5. In univariate analysis, pertinent variables associated with a p -value < 0.15 were inflammatory systemic disease (OR, 5.600;

95%CI, 1.056-29.683), diabetes mellitus (OR, 5.143; 95%CI, 0.951-27.826), and abscess (OR, 4.073; 95%CI, 1.420-11.684). The normalization of CRP value at 1 month was protective (OR, 0.214; IC95%, 0.051-0.852). Only the presence of an abscess remained independently associated to treatment failure in the multivariate final model (OR, 3.641; 95%CI, 1.110-11.944). Of note, teicoplanin administration route did not influence the outcome.

DISCUSSION

This study reports the experience of a referral center with teicoplanin in the treatment of 65 episodes *Staphylococcus aureus* BJI. Despite limitations related to its retrospective and observational nature, our study provides important features concerning the management of staphylococcal BJI. As developed in the introduction section, teicoplanin is theoretically a molecule of choice for the treatment of these infections. However, few studies justify its use in this indication, and especially providing efficacy, safety, and pharmacokinetics data.

In a retrospective multicentric study, Daquet et al reported a success rate of 91% among 98 patients with BJI, of which approximately 50% were orthopedic device-related infections [11]. A success rate of 72% was described in a prospective study of 220 patients with native BJI treated by teicoplanin [12]. Marone et al noted a lower cure rate of 53% in a 1990 study including 28 patients, of which 18 had PJI [13]. Finally, a response rate of 87% was reported in a retrospective study of 45 native BJI [14]. The treatment success rate observed in our study was lower, reaching 60%. Several factors may explain this difference. First, there is a significant selection bias as patients were recruited in a reference center dedicated to manage particularly complex BJI with a high risk of failure. In addition, many of these studies only included native BJI with follow-up period < 1 year. Finally, the observed pharmacological data have to be discussed. In our study, a C_{\min} reaching the therapeutic target of 15 mg/L was achieved in a quarter of cases concerning the first assay (day 3 to 5) and two in thirds of patients during the first two weeks of treatment, only. The use of higher doses may improve these pharmacological parameters. Indeed, in the study of LeFrock et al, the teicoplanin C_{\min} averaged 10 mg/L after 6 days in patients receiving 6 mg/kg/day after a loading dose of 6 mg/kg/12h for 3 days compared to 20 mg/L from the third day in patients receiving 12 mg/kg/day after a loading dose of 12 mg/kg/12 h for 3 days [12]. If no difference was observed regarding osteomyelitis outcome, a better efficacy was noted in the high dose group of patients with native septic arthritis, with a success rate of 93.9% versus 64.3%.

Nevertheless, the correlation between clinical outcome and C_{\min} was not assessed. Greenberg et al also reported a favorable outcome in patients with an $C_{\min} > 30$ mg/L, but with no comparative data [15]. In the same way, an association between C_{\min} and therapeutic outcome was described in patients with bacteremia and endocarditis [16,17]. However, neither the teicoplanin daily dose nor a $C_{\min} < 15$ mg/L during the first two weeks of treatment appeared as a predictor of treatment failure in our study. The only determinants of therapeutic success were already described in other studies, including the existence of an inflammatory systemic disease (mainly represented by rheumatoid arthritis), diabetes and abscess [18,19]. In the opposite, the classically described excess risk of treatment failure in case of MRSA infection was not described [20]. This important point can probably be explained because all patients were treated with teicoplanin, thus losing the advantage of anti-staphylococcal penicillins compared to glycopeptides described in MSSA bacteremia and BJI [21,22].

Concerning safety data, our results highlighted an excellent tolerance of teicoplanin with a 10% incidence of adverse events, which is consistent with the toxicity rate of 9 to 18% observed in the other studies reporting the use of teicoplanin in BJI [11,13,23]. However, the incidence of adverse event had probably been underestimated due to the retrospective nature of our study, with a possible memory bias for non-severe adverse events. Indeed, in the prospective study of LeFrock et al, a 35% rate of adverse events was observed, requiring discontinuation of treatment in 17% of cases [12]. Of note, all these studies reported that most adverse events occurred in the first two weeks of treatment, requiring close clinical and laboratory monitoring during this period. Finally, a higher risk of toxicity may be expected because of the possible need for increasing doses as suggested by our pharmacological results and literature data [24]. However, few studies have documented the dose-effect in teicoplanin toxicity. In the study of LeFrock et al, fever was described in 5.6% and 13.1% of patients receiving 6 and 12 mg/kg/day of teicoplanin, respectively, with similar data regarding cutaneous rashes (7.6% and 15.4%, respectively) [12]. In our study, the teicoplanin daily dose and the existence of an overdose during the two first week of treatment did not appear as predictors of adverse events. In two other studies, a dose increase from 400 to 600 mg/day was not associated with an increased risk of toxicity [25,26].

Finally, the description of subcutaneous administration of teicoplanin is another important highlight of our study, showing that the subcutaneous route had similar characteristics compared to intravenous administration regarding efficacy, safety and pharmacokinetics. However, the retrospective nature of our study may lead to an underestimation of non-serious adverse events such as injection site reactions, probably not routinely reported in medical

records. By the way, the recent study of El Samad et al did not identify poor local tolerance with the use of subcutaneously administrated teicoplanin in 27 patients [27]. Confirmation of these results in a larger prospective study may give teicoplanin a place of choice in OPAT in BJI [28,29]. The patient characteristics were comparable to those of other studies using OPAT in this indication [30,31]. OPAT had shown a clear benefit in terms of patient satisfaction and cost reductions, estimated at £13,000 per episode of BJI [32], and approximately £10,000 during the specific use of teicoplanin [33]. Some authors even propose a 3 injections per week therapeutic schedule, allowing a satisfactory success rate and an estimated saving of \$60,000 per episode of BJI [34,35]. Of note, the use of teicoplanin was however significantly associated with OPAT failure in skin and soft tissue infections and infective endocarditis [36]. In the same way, a study showed a nonsignificant trend toward an higher risk of failure in patients treated by teicoplanin for BJI [37]. Nevertheless, these studies had many confounding factors, and prospective clinical trials must be provided.

CONCLUSIONS

In summary, teicoplanin appeared as a well-tolerated alternative in the treatment of *S. aureus* BJI at the dose of 6 mg/kg/24h after a loading dose of 5 injections of 6 mg/kg/12h. In this indication, the use of higher doses (10-12 mg/kg) may be envisaged to optimize pharmacokinetic parameters of which clinical pertinence remains to be demonstrated. Furthermore, subcutaneous administration of teicoplanin showed similar results in terms of efficacy, tolerance and pharmacokinetics compared to the intravenous administration, which encourage its use during OPAT. However, the implication of a multidisciplinary referral center for the management of complex BJI is needed to ensure a successful outpatient management, as suggested by the need for a close clinical, biological and pharmacological monitoring, particularly during the first 2 weeks of treatment when the majority of side effects occurs.

ACKNOWLEDGEMENT

Lyon Bone and Joint Infection Study Group: Physicians – *Tristan Ferry, Thomas Perpoint, André Boibieux, François Biron, Florence Ader, Julien Saison, Florent Valour, Sandrine Roux, Fatiha Daoud, Johanna Lippman, Evelyne Braun, Marie-Paule Vallat, Patrick Mialhes, Christian Chidiac, Yves Gillet, Laure Hees*; **Surgeons** – *Sébastien Lustig,*

Philippe Neyret, Olivier Reynaud, Adrien Peltier, Anthony Viste, Jean-Baptiste Bérard, Frédéric Dalat, Olivier Cantin, Romain Desmarchelier, Thibault Vermersch, Michel-Henry Fessy, Cédric Barrey, Francesco Signorelli, Emmanuel Jouanneau, Timothée Jacquesson, Pierre Breton, Ali Mojallal, Fabien Boucher, Hristo Shipkov; Microbiologists – Frederic Laurent, François Vandenesch, Jean-Philippe Rasigade, Céline Dupieux; Nuclear Medicine – Isabelle Morelec, Marc Janier, Francesco Giammarile; PK/PD specialists – Michel Tod, Marie-Claude Gagnieu, Sylvain Goutelle; Clinical Research Assistant – Eugénie Mabrut

REFERENCES

1. Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG. Staphylococcus aureus infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin. Microbiol. Rev.* 2015; 28:603–661.
2. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2013; 56:e1–e25.
3. Titécat M, Senneville E, Wallet F, et al. Microbiologic profile of Staphylococci isolated from osteoarticular infections: evolution over ten years. *Surg. Infect.* 2015; 16:77–83.
4. Valour F, Karsenty J, Bouaziz A, et al. Antimicrobial-related severe adverse events during treatment of bone and joint infection due to methicillin-susceptible Staphylococcus aureus. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014; 58:746–755.
5. Svetitsky S, Leibovici L, Paul M. Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin: systematic review and meta-analysis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009; 53:4069–79.
6. Wood MJ. Comparative safety of teicoplanin and vancomycin. *J. Chemother. Florence Italy* 2000; 12 Suppl 5:21–25.
7. Landersdorfer CB, Bulitta JB, Kinzig M, Holzgrabe U, Sorgel F. Penetration of antibacterials into bone: pharmacokinetic, pharmacodynamic and bioanalytical considerations. *Clin. Pharmacokinet.* 2009; 48:89–124.
8. De Lalla F, Novelli A, Pellizzer G, et al. Regional and systemic prophylaxis with teicoplanin in monolateral and bilateral total knee replacement procedures: study of pharmacokinetics and tissue penetration. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1993; 37:2693–2698.

9. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2012; 54:e132–73.
10. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J. Clin. Epidemiol.* 1994; 47:1245–51.
11. Dacquet V. Treatment of bone and joint infection with teicoplanin: a retrospective analysis of 50 cases. *Int. J. Antimicrob. Agents* 1996; 7:49–51.
12. 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; 5:32–39.
13. Marone P, Concia E, Andreoni M, Suter F, Cruciani M. Treatment of bone and soft tissue infections with teicoplanin. *J. Antimicrob. Chemother.* 1990; 25:435–439.
14. Weinberg WG. Safety and efficacy of teicoplanin for bone and joint infections: results of a community-based trial. *South. Med. J.* 1993; 86:891–897.
15. Greenberg RN. Treatment of bone, joint, and vascular-access-associated gram-positive bacterial infections with teicoplanin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1990; 34:2392–2397.
16. 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; 45:835–841.
17. Wilson AP. Clinical pharmacokinetics of teicoplanin. *Clin. Pharmacokinet.* 2000; 39:167–183.
18. Senneville E, Joulie D, Legout L, et al. Outcome and predictors of treatment failure in total hip/knee prosthetic joint infections due to *Staphylococcus aureus*. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2011; 53:334–40.
19. Marculescu CE, Berbari EF, Hanssen AD, et al. Outcome of prosthetic joint infections treated with debridement and retention of components. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2006; 42:471–8.
20. Salgado CD, Dash S, Cantey JR, Marculescu CE. Higher risk of failure of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infections. *Clin. Orthop.* 2007; 461:48–53.
21. Kim SH, Kim KH, Kim HB, et al. Outcome of vancomycin treatment in patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008; 52:192–7.
22. Tice AD, Hoaglund PA, Shoultz DA. Risk factors and treatment outcomes in osteomyelitis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2003; 51:1261–8.

23. Pensotti C, Nacinovich F, Vidiella G, 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 2:40–47.
24. Senneville E, Legout L, Corroyer B, Yazdanpanah Y, Mouton Y. Adequate use of teicoplanin in bone and joint infections. *Med. Mal. Infect.* 2004; 34 Suppl 1:S99–102.
25. Matthews PC, Chue AL, Wyllie D, et al. Increased teicoplanin doses are associated with improved serum levels but not drug toxicity. *J. Infect.* 2014; 68:43–49.
26. Matthews PC, Taylor A, Byren I, Atkins BL. Teicoplanin levels in bone and joint infections: are standard doses subtherapeutic? *J. Infect.* 2007; 55:408–413.
27. 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 ostéo-articulaires. Nancy, France: 2015.
28. Tice AD, Rehm SJ, Dalovisio JR, et al. Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy. IDSA guidelines. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2004; 38:1651–72.
29. Chapman ALN, Dixon S, Andrews D, Lillie PJ, Bazaz R, Patchett JD. Clinical efficacy and cost-effectiveness of outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT): a UK perspective. *J. Antimicrob. Chemother.* 2009; 64:1316–1324.
30. Esposito S, Leone S, Noviello S, et al. Outpatient parenteral antibiotic therapy for bone and joint infections: an italian multicenter study. *J. Chemother.* 2007; 19:417–22.
31. Tice AD, Hoaglund PA, Shoultz DA. Outcomes of osteomyelitis among patients treated with outpatient parenteral antimicrobial therapy. *Am. J. Med.* 2003; 114:723–8.
32. Sims AL, Baker P, Bellamy R, McMurtry IA. Outpatient parenteral antibiotic therapy in primary hip and knee arthroplasty infection managed with debridement and retention of prosthesis: a retrospective cohort study. *Surg. Infect.* 2013; 14:293–296.
33. Nathwani D, Barlow GD, Ajdukiewicz K, 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; 51:391–396.
34. Lazzarini L, Tramarin A, Bragagnolo L, Tositti G, Manfrin V, de LF. Three-times weekly teicoplanin in the outpatient treatment of acute methicillin-resistant staphylococcal osteomyelitis: a pilot study. *J. Chemother. Florence Italy* 2002; 14:71–75.
35. 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; 14:643–647.

36. 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; 68:1650–1654.
37. 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; 66:408–415.

TABLES

Table 1. Description of the 65 included episodes of BJI and comparison between the intravenous and subcutaneous routes of administration.

	Total population (n=65)	Intravenous administration (n=51)	Subcutaneous administration (n=14)	p-value
Demographics				
Sex (male)	34 (52.3%)	27 (52.9%)	7 (50.0%)	1.000
Age (year-old)	61.8 (49.0-74.0)	61.8 (52.1-73.8)	59.1 (39.1-75.5)	0.678
Comorbidities				
Modified CCI	3 (1-5)	3 (2-5)	1.5 (0.3-5.8)	0.478
BMI (kg/m ²)	27.0 (21.6-29.7)	27.8 (22.0-31.6)	24.7 (20.7-28.0)	0.154
Obesity (BMI > 30)	14 (22.2%)	13 (26.5%)	1 (7.1%)	0.116
Diabetes	8 (12.3%)	7 (13.7%)	1 (7.1%)	0.447
Immunosuppression	11 (16.9%)	10 (19.6%)	1 (7.1%)	0.253
Chronic renal failure	9 (14.8%)	6 (12.8%)	3 (21.4%)	0.338
Chronic hepatic disease	2 (3.3%)	2 (4.3%)	0 (0%)	0.591
Chronic pulmonary disease	15 (24.6%)	10 (21.3%)	5 (35.7%)	0.223
Congestive heart failure	5 (8.1%)	3 (6.3%)	2 (14.3%)	0.314
Cerebrovascular disease	4 (6.6%)	1 (2.1%)	3 (21.4%)	0.035
Peripheral artery disease	5 (8.2%)	4 (8.5%)	1 (7.1%)	0.678
Neoplastic disease	6 (9.8%)	6 (12.8%)	0 (0%)	0.193
Malignant hemopathy	1 (1.5%)	1 (2.0%)	0 (0%)	0.785
Inflammatory systemic disease	9 (14.8%)	9 (19.1%)	0 (0%)	0.079
Dementia	2 (3.1%)	2 (3.9%)	0 (0%)	0.613
BJI types				
Native BJI	20 (30.8%)	16 (31.4%)	4 (28.6%)	0.559
Incl. arthritis	5 (25%)	4 (25.0%)	1 (25.0%)	0.708
Incl. osteomyelitis	5 (25%)	5 (31.3%)	0 (0%)	0.284
Incl. vertebral osteomyelitis	10 (50%)	7 (43.8%)	3 (75.0%)	0.367
ODI	45 (69.2%)	35 (68.6%)	10 (71.4%)	0.559
Incl. PJI	34 (75.6%)	28 (80.0%)	6 (60.0%)	0.187
Incl peripheral osteosynthesis	8 (17.8%)	6 (17.1%)	2 (20.0%)	0.579
Incl. vertebral osteosynthesis	3 (6.7%)	1 (2.9%)	2 (20.0%)	0.119
BJI characteristics				

Evolution delay (weeks)	1.6 (0.1-6.7)	1.6 (0.4-9.2)	0.9 (0.2-3.1)	0.299
Chronic BJI (> 3 weeks)	23 (35.4%)	19 (37.3%)	4 (28.6%)	0.754
Mechanism				
Hematogenous	30 (46.2%)	24 (47.1%)	6 (42.9%)	1.000
Inoculation	32 (49.2%)	25 (49.0%)	7 (50.0%)	1.000
Contiguity	3 (4.6%)	2 (3.9%)	1 (7.1%)	0.523
MRSA	11 (16.9%)	9 (17.6%)	2 (14.3%)	1.000
Plurimicrobial infection	17 (26.2%)	16 (31.4%)	1 (7.1%)	0.062
Biological inflammatory syndrome	61 (95.3%)	47 (91.0%)	14 (100%)	1.000
Maximal CRP value (mg/L)	164 (92-234.3)	160.2 (86.8-300.0)	264.7 (143.2-332.0)	0.245
Local and general complications				
Abscess	26 (40.0%)	22 (43.1%)	4 (28.6%)	0.252
Sinus tract	23 (35.4%)	21 (41.2%)	2 (14.3%)	0.056
Infective endocarditis	2 (3.7%)	2 (4.8%)	0 (0%)	1.000
Hospitalization				
Length of stay (weeks)	5.6 (1.9-8.9)	5.8 (2.3-8.9)	3.8 (1.6-8.1)	0.580
Surgical management	50 (76.9%)	38 (74.5%)	12 (85.7%)	0.491
Debridement (native BJI)	8 (40.0%)	5 (31.3%)	3 (75.0%)	0.153
Conservative procedure*	24 (53.3%)	20 (57.1%)	4 (40.0%)	0.274
One-stage exchange*	3 (6.7%)	2 (5.7%)	1 (10.0%)	0.539
Two-stage exchange*	15 (33.3%)	11 (31.4%)	4 (40.0%)	0.440
Antimicrobial therapy				
Total duration (weeks)	26.8 (17.7-42.8)	26.2 (17.9-41.6)	28.4 (17.8-48.4)	0.406
Parenteral treatment	64 (98.5%)	50 (98.0%)	14 (100%)	1.000
Duration (weeks)	9.4 (5.9-24.4)	9.4 (6.3-25.1)	10.4 (4.4-16.1)	0.790
Combination therapy	65 (100%)	51 (100%)	14 (100%)	NC
Duration (weeks)	25.7 (16.4-45.1)	25.6 (15.9-44.3)	27.6 (21.3-43.2)	0.442
Teicoplanin use				
IV route	51 (78.5%)	NA	NA	NA
Loading dose	55 (85.9%)	44 (88.0%)	11 (78.6%)	0.521
Loading dose (mg/kg/12h)	5.7 (4.7-6.5)	5.6 (4.7-6.5)	6.0 (5.4-6.7)	0.218
Number of injections	5 (5-5)	5 (5-5)	5 (5-5)	0.406
Maintenance dose (mg/kg/24h)	5.7 (4.7-6.5)	5.6 (4.7-6.5)	5.9 (5.1-6.8)	0.164
Administration route switch	7 (10.8%)	7 (13.7%)	0 (0%)	
Duration of treatment				
Total duration (weeks)	6.0 (2.7-9.9)	6.0 (2.9-9.7)	5.8 (3.0-11.6)	0.750
IV treatment duration (weeks)	5.0 (2.9-9.7)	5.0 (3.0-9.7)	NA	NA
SC treatment duration (weeks)	6.2 (3.9-21.4)	NA	5.3 (2.8-11.6)	NA
Pharmacological data				

Number of dosages	2.5 (2-3.3)	3 (2-3)	2 (2-3.8)	0.891
Initial C_{min} (day 3 to 5, mg/L)	11.7 (9.2-16.3)	10.8 (8.6-15.2)	13.8 (11.4-16.2)	0.130
Initial $C_{min} > 25$ mg/L	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NC
Initial $C_{min} < 15$ mg/L	36 (73.5%)	29 (74.4%)	7 (70.0%)	1.000
Overdose (day 1 to 14)	10 (15.6%)	8 (16.0%)	2 (14.3%)	1.000
Delay for $C_{min} > 15$ mg/L (days)	8.5 (6-13)	9 (6-13)	7 (4.5-9.5)	0.259
Companion drugs				
Rifampin	16 (24.6%)	12 (23.5%)	4 (28.6%)	0.732
Fluoroquinolone	29 (44.6%)	20 (39.2%)	9 (64.3%)	0.131
Pristinamycin	11 (16.9%)	11 (21.6%)	0 (0%)	0.102
Teicoplanin-related AE	6 (10%)	4 (8.7%)	2 (14.3%)	0.617
Follow-up and outcome				
Follow-up period (weeks)	91.1 (50.6-182.6)	98.0 (58.3-194.9)	68.2 (40.7-100.3)	0.112
One-month CRP level < 10 mg/L	17 (27.9%)	14 (28.0%)	3 (27.3%)	1.000
Treatment failure	27 (41.5%)	21 (41.2%)	6 (42.9%)	1.000
Persisting infection	18 (28.6%)	14 (28.0%)	4 (30.8%)	1.000
Relapse	6 (9.7%)	6 (12.2%)	0 (0%)	0.328
Iterative surgery	23 (35.9%)	19 (38.0%)	4 (28.6%)	0.754
Limb amputation	2 (3.2%)	2 (4.1%)	0 (0%)	1.000
Death	8 (12.7%)	6 (12.2%)	2 (14.3%)	1.000
BJI-related death	1 (1.6%)	1 (2.0%)	0 (0%)	1.000
Superinfection	13 (20.0%)	10 (19.6%)	3 (21.4%)	1.000
Functional sequel	33 (57.9%)	27 (60.0%)	6 (50.0%)	0.743

AE, Adverse event; BJI, Bone and joint infection; BMI, Body mass index; CCI, Charlson's comorbidity index; C_{min} , Plasmatic teicoplanin trough concentration; CRP, C-reactive protein; Incl, Including; IV, Intravenous; MRSA, Methicillin-resistant Staphylococcus aureus; ODI, Orthopedic device-associated infection; PJI, Prosthetic joint infection; SC, Subcutaneous.

** for orthopedic device-related infections*

Table 2. Comparison of patients presenting or not a teicoplanin overdose (teicoplanin plasmatic trough concentration > 25 mg/L) and reaching or not the therapeutic concentration of 15 mg/L during the first 14 days of treatment.

	Total population (n=60)	Overdose (n=8)	p-value	C _{min} < 15 mg/L (n=20)	p-value
Demographics					
Sex (male)	34 (56.7%)	4 (50.0%)	0.722	9 (45.0%)	0.274
Age (year-old)	61.7 (47.5-74.7)	76.0 (71.9-83.5)	0.007	59.7 (38.5-74.3)	0.345
Comorbidities					
Modified CCI	2.5 (1-5)	7.5 (5.8-8.3)	0.001	2 (0-4.3)	0.119
BMI (kg/m ²)	26.4 (21.4-28.7)	28.0 (26.8-36.3)	0.178	24.1 (21.1-29.1)	0.484
Obesity (BMI > 30)	9 (15.5%)	2 (33.3%)	0.237	2 (10.0%)	0.471
Diabetes	8 (13.3%)	2 (25.0%)	0.295	2 (10.0%)	0.704
Immunosuppression	10 (16.7%)	2 (25.0%)	0.613	3 (15.0%)	1.000
Chronic renal failure	9 (16.1%)	3 (50.0%)	0.049	3 (15.8%)	1.000
Chronic hepatic disease	2 (3.6%)	0 (0%)	1.000	1 (5.3%)	1.000
Chronic pulmonary disease	12 (21.4%)	1 (16.7%)	1.000	3 (15.8%)	0.730
Congestive heart failure	5 (8.8%)	2 (28.6%)	0.113	1 (5.3%)	0.652
Cerebrovascular disease	4 (7.1%)	2 (33.3%)	0.055	0 (0%)	0.286
Peripheral artery disease	5 (8.9%)	0 (0%)	1.000	0 (0%)	0.286
Neoplastic disease	6 (10.7%)	2 (33.3%)	0.123	2 (10.5%)	1.000
Malignant hemopathy	1 (1.7%)	0 (0%)	1.000	0 (0%)	1.000
Inflammatory systemic disease	8 (14.3%)	0 (0%)	1.000	2 (10.5%)	1.000
Dementia	2 (3.3%)	1 (12.5%)	0.255	1 (5.0%)	1.000
Teicoplanin use					
IV route	46 (76.7%)	6 (75.0%)	1.000	16 (80.0%)	0.753
Loading dose	50 (84.7%)	6 (85.7%)	1.000	17 (85.0%)	1.000
Loading dose (mg/kg/12h)	5.8 (4.9-6.5)	6.0 (6.0-6.3)	0.491	5.7 (5.1-6.5)	0.641
Number of injections	5 (5-5)	5 (5-5)	0.648	5 (5-5)	0.684
Maintenance dose (mg/kg/24h)	5.8 (4.8-6.6)	6.2 (6.0-6.9)	0.231	5.3 (4.6-6.2)	0.128
Administration route switch	5 (8.3%)	1 (12.5%)	0.531	0 (0%)	0.156
Treatment duration					
Total duration (weeks)	5.4 (2.7-9.8)	8.9 (3.3-25.9)	NA	3.1 (2.0-6.3)	NA
IV treatment duration (weeks)	4.6 (2.9-8.4)	4.6 (3.1-15.8)	NA	3.9 (2.1-7.1)	NA
SC treatment duration (weeks)	5.3 (3.4-12.3)	24.1 (18.1-45.1)	NA	2.0 (1.4-2.8)	NA
Pharmacological data					

Number of dosages	2 (2-3)	4 (3-5)	0.002	2 (1.8-2.0)	<10 ⁻³
Initial C _{min} (day 3 to 5, mg/L)	12.4 (10.2-16.3)	11.2 (8.9-13.0)	0.413	10.7 (9.4-11.2)	0.010
Initial C _{min} >25 mg/L	0 (0%)	0 (0%)	NC	0 (0%)	NA
Initial C _{min} <15 mg/L	32 (72.7%)	6 (85.7%)	0.653	14 (100%)	NA
Overdose (day 1 to 14)	8 (13.6%)	NA	NA	0 (0%)	NA
Delay for C _{min} >15 mg/L (days)	9 (6-13)	9 (7.8-12.3)	0.674	NA	NA
Companion drug					
Rifampin	16 (26.7%)	2 (25.0%)	1.000	7 (35.0%)	0.366
Fluoroquinolone	27 (45.0%)	5 (62.5%)	0.450	6 (30.0%)	0.103
Pristinamycin	9 (15.0%)	0 (0%)	0.582	3 (15.0%)	1.000
Teicoplanin-related AE	6 (10.0%)	2 (25.0%)	0.183	3 (15.0%)	0.398
Follow-up and outcome					
Follow-up period (weeks)	91.9 (54.6-192.3)	96.5 (52.8-151.3)	0.713	86.9 (61.8-271.6)	0.498
One-month CRP level < 10 mg/L	17 (30.4%)	0 (0%)	0.048	7 (38.9%)	0.535
Treatment failure	25 (41.7%)	3 (37.5%)	1.000	6 (30.0%)	0.273
Persisting infection	18 (31.0%)	2 (25.0%)	1.000	4 (22.2%)	0.537
Relapse	6 (10.5%)	1 (12.5%)	0.552	1 (5.6%)	1.000
Iterative surgery	21 (35.6%)	1 (12.5%)	0.241	6 (31.6%)	1.000
Limb amputation	2 (3.4%)	0 (0%)	1.000	1 (5.3%)	1.000
Death	8 (13.8%)	5 (62.5%)	0.001	1 (5.3%)	0.247
BJI-related death	1 (1.7%)	0 (0%)	1.000	0 (0%)	1.000
Superinfection	11 (18.3%)	1 (12.5%)	1.000	1 (5.0%)	0.079
Initial hospitalization (weeks)	5.4 (1.6-7.5)	9.2 (4.8-13.6)	0.331	5.6 (2.3-7.2)	0.784

AE, Adverse event; BJI, Bone and joint infection; BMI, Body mass index; CCI, Charlson's comorbidity index; C_{min}, Plasmatic teicoplanin trough concentration; CRP, C-reactive protein; IV, Intravenous; SC, Subcutaneous.

Table 3. Description of the seven teicoplanin-related adverse events observed in 6 of the 60 included patients.

Case	Modified CCI	BJI type	AE subtype	CTCAE grade	Route	Dosage	Delay	Companion drug	Stop	Hospitalization (duration)	Resolution
1	5	Acute osteomyelitis	Rash maculo-papular	2	IV	12 mg/L	7 days	None	Yes	Yes (3 days)	Yes
2	4	Acute PJI	Rash maculo-papular	2	IV	No	10 days	Oxacillin Clindamycin	Yes	No (17 days)	Yes
3	0	Acute VO	Rash maculo-papular Pancytopenia	3	SC	No	11 days	Rifampin	Yes	No	Yes
4	5	Chronic osteomyelitis	Headache	1	IV	27.8 mg/L	20 days	Rifampin	Yes	No	Yes
5	2	Chronic VO	Rash maculo-papular	3	SC	No	22 days	Ofloxacin	Yes	Yes (4 days)	Yes
6	2	Acute VO	Rash maculo-papular	2	IV	No	14 days	Ofloxacin	Yes	No	Yes

AE, Adverse event; BJI, Bone and joint infection; CCI, Charlson's comorbidity index; CTCAE, Common terminology criteria for adverse events; IV, Intravenous; PJI, Prosthetic joint infection; SC, Subcutaneous; VO, Vertebral osteomyelitis.

Table 4. Adverse events determinants in the 60 included patients treated by teicoplanin for a *Staphylococcus aureus* bone and joint infection.

	Total population (n=60)	Adverse event (n=6)	No adverse event (n=54)	p-value	OR (95%CI)	p-value
Demographics						
Sex (male)	34 (56.7%)	2 (33.3%)	32 (59.3%)	0.388	0.344 (0.058-2.043)	0.240
Age (year-old)	61.7 (47.5-74.7)	61.6 (57.9-71.7)	61.8 (47.2-74.5)	0.824	1.017 (0.650-1.591) [#]	0.942
Comorbidities						
Modified CCI	2.5 (1-5)	3 (2-4.8)	2.5 (1.0-5.0)	1.000	0.952 (0.709-1.279)	0.744
BMI (kg/m ²)	26.4 (21.4-28.7)	21.9 (20.8-29.2)	26.6 (21.5-28.6)	0.542	0.947 (0.809-1.108)	0.495
Obesity (BMI > 30)	9 (15.5%)	2 (33.3%)	7 (13.5%)	0.231	3.214 (0.493-20.958)	0.222
Diabetes	8 (13.3%)	1 (16.7%)	7 (13.0%)	1.000	1.343 (0.136-13.250)	0.801
Immunosuppression	10 (16.7%)	1 (16.7%)	9 (16.7%)	1.000	1.000 (0.104-9.614)	1.000
Chronic renal failure	9 (16.1%)	2 (33.3%)	7 (14.0%)	0.244	3.071 (0.471-20.047)	0.241
Chronic hepatic disease	2 (3.6%)	0 (0%)	2 (4.0%)	1.000	NC	NC
Chronic pulmonary disease	12 (21.4%)	1 (16.7%)	11 (22.0%)	1.000	0.709 (0.075-6.720)	0.764
Congestive heart failure	5 (8.8%)	0 (0%)	5 (9.8%)	1.000	NC	NC
Cerebrovascular disease	4 (7.1%)	0 (0%)	4 (8.0%)	1.000	NC	NC
Peripheral artery disease	5 (8.9%)	0 (0%)	5 (10.0%)	1.000	NC	NC
Neoplastic disease	6 (10.7%)	0 (0%)	6 (12.0%)	1.000	NC	NC
Malignant hemopathy	1 (1.7%)	0 (0%)	1 (1.9%)	1.000	NC	NC
Inflammatory systemic disease	8 (14.3%)	1 (16.7%)	7 (14.0%)	1.000	1.229 (0.124-12.142)	0.860
Dementia	2 (3.3%)	0 (0%)	2 (3.7%)	1.000	NC	NC
Teicoplanin use						
IV route	46 (76.7%)	4 (66.7%)	42 (77.8%)	0.617	0.571 (0.093-3.508)	0.546
Loading dose	50 (84.7%)	5 (83.3%)	45 (84.9%)	1.000	0.889 (0.091-8.646)	0.919
Loading dose (mg/kg/12h)	5.8 (4.9-6.5)	5.7 (5.4-6.5)	5.8 (4.9-6.5)	0.809	1.850 (0.001-4228.586) [£]	0.876
Number of injections	5 (5-5)	5 (5-5)	5 (5-5)	0.485	0.870 (0.559-1.354)	0.536
Maintenance dose (mg/kg/24h)	5.8 (4.8-6.6)	5.7 (5.4-6.8)	5.8 (4.8-6.5)	0.714	5.150 (0.004-6359.356) [£]	0.652
Administration route switch	27 (50.0%)	1 (20.0%)	26 (53.1%)	0.351	0.221 (0.023-2.124)	0.191
Treatment duration						
Total duration (weeks)	5.4 (2.7-9.8)	2.5 (1.5-3.9)	6.0 (3.0-9.8)	0.094	NA	NA
IV treatment duration (sem)	4.6 (2.9-8.4)	2.4 (1.3-7.4)	5.0 (3.0-8.4)	0.350	NA	NA
SC treatment duration (sem)	5.3 (3.4-12.3)	3.7 (2.6-13.9)	5.9 (4.3-12.0)	0.545	NA	NA
Pharmacological data						
Number of dosages	2 (2-3)	3 (2.3-3.8)	2 (2-3)	0.417	NA	NA
Initial C _{min} (day 3 to 5, mg/L)	12.4 (10.2-16.3)	10.8 (5.4-11.3)	12.5 (10.5-16.6)	0.116	0.818 (0.656-1.020)	0.075

Initial C _{min} >25 mg/L	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NC	NC	NC
Initial C _{min} <15 mg/L	32 (72.7%)	5 (83.3%)	27 (71.1%)	2.037 (0.213-19.494)	1.000	2.037 (0.213-19.494)	NC
Overdose (day 1 to 14)	8 (13.6%)	2 (33.3%)	6 (11.3%)	3.917 (0.587-26.139)	0.183	3.917 (0.587-26.139)	0.537
Delay for C _{min} > 15 mg/L (days)	9 (6-13)	9 (6.5-12)	8.5 (6-13)	1.019 (0.769-1.351)	0.832	1.019 (0.769-1.351)	0.159
Companion drug							0.894
Rifampin	16 (26.7%)	2 (33.3%)	14 (25.9%)	1.429 (0.235-8.670)	0.653	1.429 (0.235-8.670)	0.698
Fluoroquinolone	27 (45.0%)	2 (33.3%)	25 (46.3%)	0.580 (0.098-3.438)	0.681	0.580 (0.098-3.438)	0.549
Pristinamycin	9 (15.0%)	0 (0%)	9 (16.7%)	NC	0.578	NC	NC
Follow-up and outcome							
Follow-up period (weeks)	91.9 (54.6-192.3)	114.1 (80.3-170.9)	91.9 (46.6-198.9)	NA	0.436	NA	NA
One-month CRP level < 10 mg/L	17 (30.4%)	1 (16.7%)	16 (32.0%)	0.425 (0.046-3.944)	0.655	0.425 (0.046-3.944)	0.452
Treatment failure	25 (41.7%)	4 (66.7%)	21 (38.9%)	3.143 (0.528-18.700)	0.223	3.143 (0.528-18.700)	0.208
Persisting infection	18 (31.0%)	2 (40.0%)	16 (30.2%)	1.542 (0.235-10.132)	0.641	1.542 (0.235-10.132)	0.652
Relapse	6 (10.5%)	1 (20.0%)	5 (9.6%)	2.350 (0.218-25.325)	0.439	2.350 (0.218-25.325)	0.481
Iterative surgery	21 (35.6%)	3 (50.0%)	18 (34.0%)	1.944 (0.356-10.625)	0.656	1.944 (0.356-10.625)	0.443
Limb amputation	2 (3.4%)	0 (0%)	2 (3.8%)	NC	1.000	NC	NC
Death	8 (13.8%)	1 (16.7%)	7 (13.5%)	1.286 (0.130-12.696)	1.000	1.286 (0.130-12.696)	0.830
BJI-related death	1 (1.7%)	0 (0%)	1 (1.9%)	NC	1.000	NC	NC
Superinfection	11 (18.3%)	2 (33.3%)	8 (16.7%)	2.500 (0.396-15.774)	0.302	2.500 (0.396-15.774)	0.330
Functional sequel	31 (59.6%)	3 (60.0%)	28 (59.6%)	NA	1.000	NA	NA
Initial hospitalization (weeks)							
95%CI, 95% confident interval; AE, Adverse event; BJI, Bone and joint infection; BMI, Body mass index; CCI, Charlson's comorbidity index; C _{min} th , Plasmatic teicoplanin trough concentration; CRP, C-reactive protein; OR, Odd ratio; IV, Intravenous; SC, Subcutaneous.	5.4 (1.6-7.5)	6.4 (5.6-11.1)	5 (1.6-7.3)	NA	0.172	NA	NA

for 10 additional years; † for 10 additional mg/L; ‡ for 10 additional mg/kg

Table 5. Treatment failure determinants of the 65 included episodes of *Staphylococcus aureus* bone and joint infection...

	Total population (n=65)	Favorable outcome (n=38)	Treatment failure (n=27)	p-value	OR (95%CI)	p-value
Demographics						
Sex (male)	34 (52.3%)	20 (52.6%)	14 (51.9%)	1.000	0.969 (0.361-2.602)	0.951
Age (year-old)	61.8 (49.0-74.0)	62.8 (48.8-74.9)	61.4 (50.0-69.3)	0.527	0.933 (0.712-1.223) [#]	0.616
Comorbidities						
Modified CCI	3 (1-5)	2.5 (1-5)	3 (2-5)	0.436	1.084 (0.915-1.284)	0.353
BMI (kg/m ²)	27.0 (21.6-29.7)	26.9 (21.7-29.6)	28.0 (21.3-29.9)	0.902	0.994 (0.920-1.073)	0.869
Obesity (BMI > 30)	14 (22.2%)	7 (19.4%)	7 (25.9%)	0.557	1.450 (0.440-4.778)	0.541
Diabetes	8 (12.3%)	2 (5.3%)	6 (22.2%)	0.058	5.143 (0.951-27.826)	0.057
Immunosuppression	11 (16.9%)	6 (15.8%)	5 (18.5%)	1.000	1.212 (0.329-4.470)	0.773
Chronic renal failure	9 (14.8%)	3 (8.8%)	6 (22.2%)	0.167	2.952 (0.664-13.133)	0.155
Chronic hepatic disease	2 (3.3%)	0 (0%)	2 (7.4%)	0.192	NC	NC
Chronic pulmonary disease	15 (24.6%)	7 (20.6%)	8 (29.6%)	0.551	1.624 (0.503-5.243)	0.417
Congestive heart failure	5 (8.1%)	3 (8.6%)	2 (7.4%)	1.000	0.853 (0.132-5.504)	0.868
Cerebrovascular disease	4 (6.6%)	3 (8.8%)	1 (3.7%)	0.623	0.397 (0.039-4.054)	0.436
Peripheral artery disease	5 (8.2%)	2 (5.9%)	3 (11.1%)	0.647	2.000 (0.310-12.923)	0.467
Neoplastic disease	6 (9.8%)	3 (8.8%)	3 (11.1%)	1.000	1.292 (0.239-6.977)	0.766
Malignant hemopathy	1 (1.5%)	1 (2.6%)	0 (0%)	1.000	NC	NC
Inflammatory systemic disease	9 (14.8%)	2 (5.9%)	7 (25.9%)	0.065	5.600 (1.056-29.683)	0.043
Dementia	2 (3.1%)	0 (0%)	2 (7.4%)	0.169	NC	NC
BJI type						
Native BJI	20 (30.8%)	14 (36.8%)	6 (22.2%)	0.278	0.490 (0.160-1.503)	0.212
Incl. arthritis	5 (25%)	4 (28.6%)	1 (16.7%)	0.393	0.327 (0.034-3.102)	0.330
Incl. osteomyelitis	5 (25%)	2 (14.3%)	3 (50.0%)	0.642	2.250 (0.349-14.486)	0.393
Incl. vertebral osteomyelitis	10 (50%)	8 (57.1%)	2 (33.3%)	0.175	0.300 (0.058-1.543)	0.150
ODI	45 (69.2%)	24 (63.2%)	21 (77.8%)	0.278	2.042 (0.665-6.266)	0.212
Incl. PJI	34 (75.6%)	20 (83.3%)	14 (66.7%)	0.299	0.400 (0.098-1.631)	0.201
Incl peripheral osteosynthesis	8 (17.8%)	3 (12.5%)	5 (23.8%)	0.443	2.187 (0.454-10.538)	0.329
Incl. vertebral osteosynthesis	3 (6.7%)	1 (4.2%)	2 (9.5%)	0.592	2.421 (0.204-28.800)	0.484
BJI characteristics						
Evolution delay (weeks)	1.6 (0.1-6.7)	1.9 (1.0-9.4)	0.6 (0.1-1.9)	0.032	0.993 (0.965-1.021)	0.608
Chronic BJI (> 3 weeks)	23 (35.4%)	17 (44.7%)	6 (22.2%)	0.072	0.353 (0.116-1.071)	0.066
Mechanism						
Haematogenous	30 (46.2%)	18 (47.4%)	12 (44.4%)	1.000	0.889 (0.330-2.394)	0.816

Inoculation	32 (49.2%)	18 (47.4%)	14 (51.9%)	0.804	1.197 (0.446-3.213)	0.722
Contiguity	3 (4.6%)	2 (5.3%)	1 (3.7%)	1.000	0.692 (0.060-8.046)	0.769
MRSA	11 (16.9%)	10 (26.3%)	1 (3.7%)	0.020	0.108 (0.013-0.901)	0.040
Plurimicrobial infection	17 (26.2%)	11 (28.9%)	6 (22.2%)	0.582	0.701 (0.223-2.207)	0.544
Biological inflammatory syndrome	61 (95.3%)	34 (91.9%)	27 (100%)	0.257	NC	NC
Maximal CRP value (mg/L)	164 (92-234.3)	161 (86-300)	196 (112.3-335)	0.335	1.018 (0.982-1.054) [‡]	0.329
Local and general complications						
Abscess	26 (40.0%)	10 (26.3%)	16 (59.3%)	0.011	4.073 (1.420-11.684)	0.009
Sinus tract	23 (35.4%)	12 (31.6%)	11 (40.7%)	0.599	1.490 (0.533-4.165)	0.447
Infective endocarditis	2 (3.7%)	1 (3.6%)	1 (3.8%)	1.000	1.080 (0.064-18.204)	0.957
Hospitalization						
Length of stay (weeks)	5.6 (1.9-8.9)	4.3 (1.8-7.4)	6.1 (2.0-11.1)	0.162	NA	NA
Surgical management						
Debridement (native BJI)	50 (76.9%)	27 (71.1%)	23 (85.2%)	0.239	2.343 (0.656-8.361)	0.190
Conservative procedure*	8 (40.0%)	5 (35.7%)	3 (50.0%)	0.642	1.800 (0.259-12.502)	0.552
One-stage exchange*	24 (53.3%)	11 (45.8%)	13 (61.9%)	0.373	1.920 (0.583-6.324)	0.283
Two-stage exchange*	3 (6.7%)	2 (8.3%)	1 (4.8%)	1.000	0.550 (0.046-6.539)	0.636
	15 (33.3%)	9 (37.5%)	6 (28.6%)	0.752	0.667 (0.190-2.343)	0.527
Antimicrobial therapy						
Total duration (weeks)	26.8 (17.7-42.8)	25.1 (14.6-31.6)	36.9 (25.3-58.6)	0.007	NA	NA
Parenteral treatment	64 (98.5%)	38 (100%)	26 (96.3%)	0.415	NC	NC
Duration (weeks)	9.4 (5.9-24.4)	8.4 (5.9-13.3)	13.9 (6.6-43.3)	0.082	NA	NA
Combination therapy	65 (100%)	38 (100%)	27 (100%)	NC	NC	NC
Duration (weeks)	25.7 (16.4-45.1)	25.6 (14.1-31.1)	27.6 (23.8-54.5)	0.060	NA	NA
Teicoplanin use						
IV route	51 (78.5%)	30 (78.9%)	21 (77.8%)	1.000	0.933 (0.282-3.088)	0.910
Loading dose	55 (85.9%)	32 (86.5%)	23 (85.2%)	1.000	0.898 (0.217-3.716)	0.882
Loading dose (mg/kg/12h)	5.7 (4.7-6.5)	5.7 (4.5-6.5)	5.7 (4.9-6.5)	0.402	6.392 (0.066-616.156) [‡]	0.426
Number of injections	5 (5-5)	5 (5-5)	5 (5-5)	0.836	0.923 (0.684-1.245)	0.600
Maintenance dose (mg/kg/24h)	5.7 (4.7-6.5)	5.6 (4.1-6.4)	5.9 (5.0-6.7)	0.165	23.756 (0.415-1359.969) [‡]	0.125
Administration route switch	7 (10.8%)	3 (7.9%)	4 (14.8%)	0.437	2.029 (0.415-9.917)	0.382
Duration of treatment						
Total duration (weeks)	6.0 (2.7-9.9)	6.1 (3.2-9.7)	4.6 (2.6-18.8)	0.968	NA	NA
IV treatment duration (weeks)	5.0 (2.9-9.7)	5.9 (2.7-9.7)	4.4 (3.0-13.7)	0.933	NA	NA
SC treatment duration (weeks)	6.2 (3.9-21.4)	5.9 (4.3-12.0)	10.6 (2.4-24.1)	0.565	NA	NA
Pharmacological data						
Number of dosages	2.5 (2-3.3)	2 (2-3)	3 (2-3.8)	0.605	NA	NA
Initial C _{min} (day 3 to 5, mg/L)	11.7 (9.2-16.3)	11.3 (8.5-15.8)	12.3 (10.0-15.4)	0.845	0.992 (0.882-1.117)	0.900
Initial C _{min} >25 mg/L	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	NC	NC	NC
Initial C _{min} <15 mg/L	36 (73.5%)	22 (73.3%)	14 (73.7%)	1.000	1.018 (0.277-3.747)	0.978

Overdose (day 1 to 14)	10 (15.6%)	5 (13.2%)	5 (19.2%)	0.728	1.517 (0.405-6.092)	0.513
Delay for C _{min} > 15 mg/L (days)	8.5 (6-13)	7 (6-11.5)	9 (6.8-14)	0.296	1.074 (0.925-1.246)	0.350
Companion drug						
Rifampin	16 (24.6%)	10 (26.3%)	6 (22.2%)	0.777	0.800 (0.251-2.551)	0.706
Fluoroquinolone	29 (44.6%)	17 (44.7%)	12 (44.4%)	1.000	0.988 (0.366-2.666)	0.981
Pristinamycin	11 (16.9%)	7 (18.4%)	4 (14.8%)	0.751	0.770 (0.201-2.946)	0.703
Follow-up and outcome						
Follow-up period (weeks)	91.1 (50.6-182.6)	72.6 (44.7-106.9)	171.1 (81.8-246.6)	0.009	NA	NA
One-month CRP level < 10 mg/L	17 (27.9%)	14 (38.9%)	3 (12.0%)	0.040	0.214 (0.054-0.852)	0.029
Persisting infection	18 (28.6%)	NA	NA	NA	NA	NA
Relapse	6 (9.7%)	NA	NA	NA	NA	NA
Iterative surgery	23 (35.9%)	NA	NA	NA	NA	NA
Limb amputation	2 (3.2%)	NA	NA	NA	NA	NA
Death	8 (12.7%)	NA	NA	NA	NA	NA
BJI-related death	1 (1.6%)	NA	NA	NA	NA	NA
Superinfection	13 (20.0%)	NA	NA	NA	NA	NA
Functional sequel	33 (57.9%)	14 (41.2%)	19 (82.6%)	0.003	NA	NA

AE, Adverse event; BJI, Bone and joint infection; BMI, Body mass index; CCI, Charlson's comorbidity index; C_{min}, Plasma teicoplanin trough concentration; CRP, C-reactive protein; Incl, Including; IV, Intravenous; MRSA, Methicillin-resistant Staphylococcus aureus; ODI, Orthopedic device-associated infection; PJI, Prosthetic joint infection; SC, Subcutaneous.

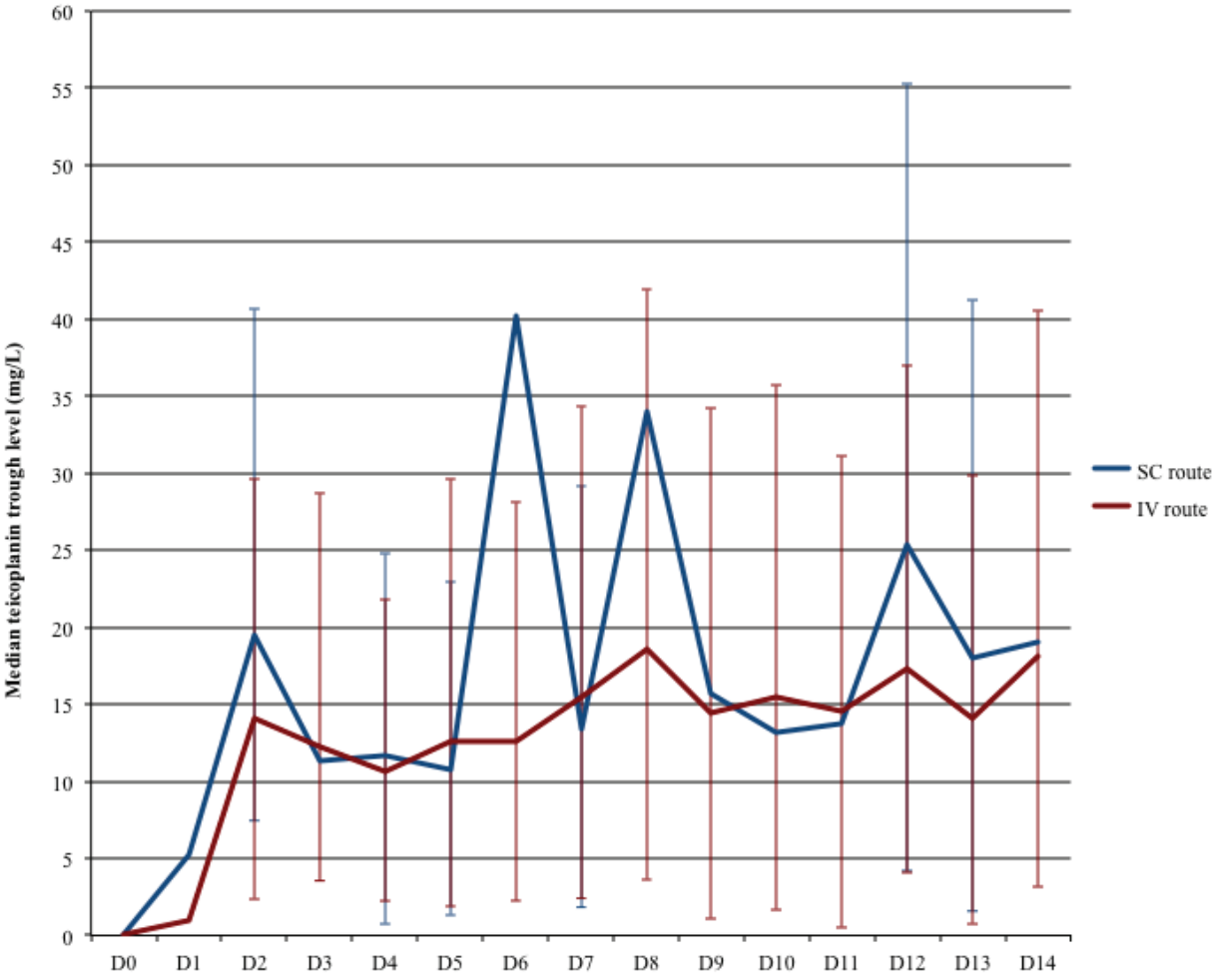
* for orthopedic device-related infections; [†] pour 10 mg/kg supplémentaires; [‡] for 10 additional years; [§] for 10 additional mg/L; [¶] for 10 additional mg/kg

FIGURES

Figure 1. Photography of patient receiving a subcutaneous teicoplanin infusion.



Figure 2. Comparison of median teicoplanin trough concentrations in intravenously- and subcutaneously-treated patients during the first two weeks of treatment.



CONCLUSIONS

Les staphylocoques, première cause d'IOA, sont principalement représentés par les SARM pour lequel les pénicillines anti-staphylococciques constituent le traitement de référence. Toutefois, les glycopeptides sont une alternative fréquemment utilisée car : 1) la prévalence des SARM atteint encore 20% dans les IOA en France ; 2) la résistance à la méticilline parmi les SCN est importante, et a continuellement augmenté ces dix dernières années pour atteindre actuellement près de 50% dans les IOA ; et 3) les pénicillines M représentent la classe d'antibiotiques la plus pourvoyeuse d'effets secondaires en cours de traitement prolongé dans les IOA staphylococciques, les glycopeptides étant alors la première alternative. La vancomycine est souvent la première molécule proposée dans ce contexte. Toutefois, la téicoplanine 1) a montré une efficacité similaire à la vancomycine dans de nombreuses indications ; 2) aurait une toxicité moindre ; et 3) a l'avantage théorique de pouvoir être utilisée en sous-cutanée, évitant ainsi les complications liés aux voies d'abord veineuses centrales et facilitant le retour à domicile des patients. Néanmoins, il n'existe que très peu d'études disponibles sur l'utilisation de cette molécule dans le traitement des IOA, et encore moins par voie sous-cutanée.

Dans ce contexte, le but de cette étude de cohorte rétrospective (2001-2011) était de rapporter l'expérience d'un CRIOAC quant à l'efficacité et à la tolérance de la téicoplanine dans le traitement des IOA à *S. aureus*, et notamment de son utilisation par voie sous-cutanée.

Soixante-cinq épisodes d'IOA (sur matériel, 69% ; SARM, 17%) survenant chez 60 patients (âge médian 62 ans [48-75] ans) ont été inclus, dont 77% traités chirurgicalement. La téicoplanine était prescrite à la dose de 5.7 (4.7-6.5) mg/kg/24h pendant 6 [3-10] semaines, après une dose de charge (86%) de 5 injections espacées de 12h. Les principaux antibiotiques associés étaient une fluoroquinolone (45%), la rifampicine (25%) ou la pristinaamycine (17%). Le premier taux résiduel (TR, J3-J5) était de 11.7 (9.2-16.3) mg/L, infra-thérapeutique chez 74% des patients. Un surdosage (TR > 25mg/L) dans les 2 premières semaines était observé chez 16% des patients, et plus fréquemment en cas d'insuffisance rénale (50%, p=0.049).

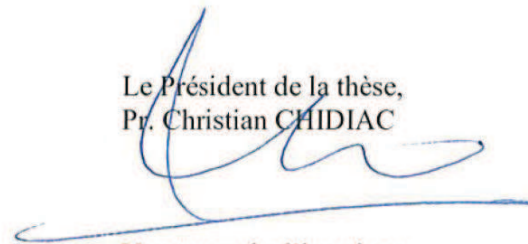
Sept effets indésirables ont été observés chez 6 patients (10%) après un délai de 13 (10-19) jours, incluant 5 rashes, une pancytopénie et un épisode de céphalées, menant tous à l'arrêt du traitement. Aucun facteur prédictif n'a pu être mis en évidence, notamment le surdosage.

Après un suivi de 91 (51-183) semaines, 27 échecs ont été observés (42%) dont 23 nécessitant une reprise chirurgicale, incluant 18 infections persistantes, 6 récurrences, 13 superinfections et 1 décès lié à l'IOA. En analyse univariée, les facteurs de risque d'échec étaient le diabète (OR 5.1, p=0.057), une maladie de système (OR 5.6, p=0.043) ou d'un abcès (OR 4.1, p=0.009). La négativation de la CRP à 1 mois de traitement était protectrice (OR 0.2, p=0.029). Un

sous-dosage observé dans les deux premières semaines de traitement n'avait pas d'impact sur l'évolution de l'IOA. Quatorze patients (23%) ont été traités par voie sous-cutanée, sans différence en termes de pharmacocinétique, de tolérance ou d'évolution.

La téicoplanine utilisée à la dose de 6 mg/kg/24h après une dose de charge de 5 injections de 6 mg/kg/12h apparaît donc comme une alternative bien tolérée dans le traitement d'une population de patients porteurs d'IOA staphylococciques. Dans cette indication, l'utilisation de posologies plus élevées (10-12 mg/kg) pourrait permettre d'optimiser les paramètres pharmacocinétiques, dont l'intérêt clinique reste toutefois à démontrer. De plus, l'administration de la téicoplanine en sous-cutanée présente des caractéristiques similaires à la voie intraveineuse en termes d'efficacité, de tolérance et de pharmacocinétique, ce qui pourrait favoriser son utilisation en APA. La nécessité d'une surveillance clinique, biologique et pharmacologique rapprochée, notamment lors des 2 premières semaines de traitement où surviennent la majorité des effets secondaires, impose toutefois le rattachement à un centre de référence multidisciplinaire pour la prise en charge des IOA complexes pour garantir le succès d'une prise en charge ambulatoire. Dans cette optique, l'évaluation et le développement des connaissances de l'APA des IOA en médecine générale doivent être favorisés.

Le Président de la thèse,
Pr. Christian CHIDIAC



Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 27/08/2015

10 SEP. 2015

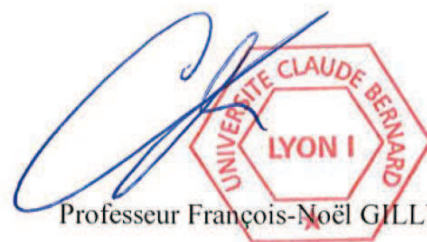
VU :
Le Doyen de la Faculté de Médecine
Lyon-Est

Professeur Jérôme ETIENNE



VU :
Pour Le Président de l'Université
Le Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales

Professeur François-Noël GILLY



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Garcia-Arias M, Balsa A, Mola EM. Septic arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* **2011**; 25:407–21.
2. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet* **2004**; 364:369–79.
3. Mathews CJ, Weston VC, Jones A, Field M, Coakley G. Bacterial septic arthritis in adults. *Lancet* **2010**; 375:846–55.
4. Zimmerli W. Clinical practice. Vertebral osteomyelitis. *N. Engl. J. Med.* **2010**; 362:1022–9.
5. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N. Engl. J. Med.* **2004**; 351:1645–54.
6. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). [Primary infectious spondylitis, and following intradiscal procedure, without prosthesis. Recommendations]. *Médecine Mal. Infect.* **2007**; 37:573–583.
7. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). [Clinical practice recommendations. Osteoarticular infections on materials (prosthesis, implant, osteosynthesis)]. *Médecine Mal. Infect.* **2009**; 39:815–863.
8. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **2013**; 56:e1–e25.
9. Tarkowski A. Infection and musculoskeletal conditions: Infectious arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* **2006**; 20:1029–44.
10. Calhoun JH, Manring MM, Shirliff M. Osteomyelitis of the long bones. *Semin. Plast. Surg.* **2009**; 23:59–72.
11. Mylona E, Samarkos M, Kakalou E, Fanourgiakis P, Skoutelis A. Pyogenic vertebral osteomyelitis: a systematic review of clinical characteristics. *Semin. Arthritis Rheum.* **2009**; 39:10–7.
12. Ainscow DA, Denham RA. The risk of haematogenous infection in total joint replacements. *J. Bone Joint Surg. Br.* **1984**; 66:580–2.
13. Lalani T, Chu VH, Grussemeyer CA, et al. Clinical outcomes and costs among patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia and orthopedic device infections. *Scand. J. Infect. Dis.* **2008**; 40:973–7.
14. Murdoch DR, Roberts SA, Fowler Jr VG Jr, et al. Infection of orthopedic prostheses after *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **2001**; 32:647–9.
15. Sendi P, Banderet F, Graber P, Zimmerli W. Periprosthetic joint infection following

- Staphylococcus aureus bacteremia. *J. Infect.* **2011**; 63:17–22.
16. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **2012**; 54:e132–73.
 17. Zimmerli W, Sendi P. Pathogenesis of implant-associated infection: the role of the host. *Semin. Immunopathol.* **2011**; 33:295–306.
 18. Dubost JJ, Soubrier M, De Champs C, Ristori JM, Bussiere JL, Sauvezie B. No changes in the distribution of organisms responsible for septic arthritis over a 20 year period. *Ann. Rheum. Dis.* **2002**; 61:267–9.
 19. Peel TN, Dowsey MM, Daffy JR, Stanley PA, Choong PF, Buising KL. Risk factors for prosthetic hip and knee infections according to arthroplasty site. *J. Hosp. Infect.* **2011**; 79:129–33.
 20. Haute Autorité de Santé. Recommandation de bonne pratique - Prothèse de hanche ou de genou : diagnostic et prise en charge de l'infection dans le mois suivant l'implantation. 2014.
 21. Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo RB. Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections. *J. Bone Joint Surg. Am.* **1996**; 78:512–23.
 22. Trampuz A, Zimmerli W. Diagnosis and treatment of implant-associated septic arthritis and osteomyelitis. *Curr. Infect. Dis. Rep.* **2008**; 10:394–403.
 23. Laffer RR, Graber P, Ochsner PE, Zimmerli W. Outcome of prosthetic knee-associated infection: evaluation of 40 consecutive episodes at a single centre. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2006**; 12:433–9.
 24. Marculescu CE, Berbari EF, Hanssen AD, et al. Outcome of prosthetic joint infections treated with debridement and retention of components. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **2006**; 42:471–8.
 25. Martinez-Pastor JC, Munoz-Mahamud E, Vilchez F, et al. Outcome of acute prosthetic joint infections due to gram-negative bacilli treated with open debridement and retention of the prosthesis. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2009**; 53:4772–7.
 26. Waldman BJ, Hostin E, Mont MA, Hungerford DS. Infected total knee arthroplasty treated by arthroscopic irrigation and debridement. *J. Arthroplasty* **2000**; 15:430–6.
 27. Zimmerli W, Frei R, Widmer AF, Rajacic Z. Microbiological tests to predict treatment outcome in experimental device-related infections due to *Staphylococcus aureus*. *J. Antimicrob. Chemother.* **1994**; 33:959–67.

28. Bernard L, Dinh A, Ghout I, et al. Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial. *Lancet Lond. Engl.* **2015**; 385:875–882.
29. Conterno LO, da Silva Filho CR. Antibiotics for treating chronic osteomyelitis in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2009**; :CD004439.
30. Stengel D, Bauwens K, Sehouli J, Ekkernkamp A, Porzsolt F. Systematic review and meta-analysis of antibiotic therapy for bone and joint infections. *Lancet Infect. Dis.* **2001**; 1:175–88.
31. Osmon DR, Berbari EF. Outpatient intravenous antimicrobial therapy for the practicing orthopaedic surgeon. *Clin. Orthop.* **2002**; :80–6.
32. Tice AD, Hoaglund PA, Shoultz DA. Outcomes of osteomyelitis among patients treated with outpatient parenteral antimicrobial therapy. *Am. J. Med.* **2003**; 114:723–8.
33. Tice AD, Rehm SJ, Dalovisio JR, et al. Practice guidelines for outpatient parenteral antimicrobial therapy. IDSA guidelines. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **2004**; 38:1651–72.
34. Esposito S, Leone S, Noviello S, et al. Outpatient parenteral antibiotic therapy for bone and joint infections: an italian multicenter study. *J. Chemother.* **2007**; 19:417–22.
35. Lazzarini L, Lipsky BA, Mader JT. Antibiotic treatment of osteomyelitis: what have we learned from 30 years of clinical trials? *Int. J. Infect. Dis. IJID Off. Publ. Int. Soc. Infect. Dis.* **2005**; 9:127–38.
36. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **1998**; 279:1537–41.
37. McHenry MC, Easley KA, Locker GA. Vertebral osteomyelitis: long-term outcome for 253 patients from 7 Cleveland-area hospitals. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **2002**; 34:1342–50.
38. Grados F, Lescure FX, Senneville E, Flipo RM, Schmit JL, Fardellone P. Suggestions for managing pyogenic (non-tuberculous) discitis in adults. *Jt. Bone Spine Rev. Rhum.* **2007**; 74:133–9.
39. Karsenty J. Effets indésirables liés à l'antibiothérapie au cours des spondylodiscites : cohorte historique monocentrique dans un service hospitalo-universitaire - Thèse de médecine, Université Claude Bernard Lyon 1. **2012**.
40. Park KH, Chong YP, Kim SH, et al. Clinical characteristics and therapeutic outcomes of

- hematogenous vertebral osteomyelitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Infect.* **2013**; Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23916563>.
41. Roblot F, Besnier JM, Giraudeau B, et al. Lack of association between rifampicin plasma concentration and treatment-related side effects in osteoarticular infections. *Fundam. Clin. Pharmacol.* **2007**; 21:363–9.
 42. Seaton RA, Barr DA. Outpatient parenteral antibiotic therapy: principles and practice. *Eur. J. Intern. Med.* **2013**; 24:617–623.
 43. Rucker RW, Harrison GM. Outpatient intravenous medications in the management of cystic fibrosis. *Pediatrics* **1974**; 54:358–360.
 44. Galperine T, Ader F, Piriou P, Judet T, Perronne C, Bernard L. Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in bone and joint infections. *Med. Mal. Infect.* **2006**; 36:132–7.
 45. Touzard Romo F, Resnick B, Perez-Cioe M, Flanigan TP, Kojic EM, Beckwith CG. Outpatient parenteral antibiotic therapy in an academic practice in Rhode Island. *R. I. Med. J.* 2013 **2015**; 98:38–42.
 46. 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**; 68:1650–1654.
 47. Chapman ALN, Dixon S, Andrews D, Lillie PJ, Bazaz R, Patchett JD. Clinical efficacy and cost-effectiveness of outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT): a UK perspective. *J. Antimicrob. Chemother.* **2009**; 64:1316–1324.
 48. Dalovisio JR, Juneau J, Baumgarten K, Kateiva J. Financial impact of a home intravenous antibiotic program on a medicare managed care program. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* **2000**; 30:639–642.
 49. Tice AD, Hoaglund PA, Nolet B, McKinnon PS, Mozaffari E. Cost perspectives for outpatient intravenous antimicrobial therapy. *Pharmacotherapy* **2002**; 22:63S–70S.
 50. Bernard L, El-Hajj null, Pron B, et al. Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) for the treatment of osteomyelitis: evaluation of efficacy, tolerance and cost. *J. Clin. Pharm. Ther.* **2001**; 26:445–451.
 51. Eron LJ, Passos S. Early discharge of infected patients through appropriate antibiotic use. *Arch. Intern. Med.* **2001**; 161:61–65.
 52. Goodfellow AF, Wai AO, Frighetto L, et al. Quality-of-life assessment in an outpatient parenteral antibiotic program. *Ann. Pharmacother.* **2002**; 36:1851–1855.
 53. Hitchcock J, Jepson AP, Main J, Wickens HJ. Establishment of an outpatient and home

- parenteral antimicrobial therapy service at a London teaching hospital: a case series. *J. Antimicrob. Chemother.* **2009**; 64:630–634.
54. Kieran J, O'Reilly A, Parker J, Clarke S, Bergin C. Self-administered outpatient parenteral antimicrobial therapy: a report of three years experience in the Irish healthcare setting. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol.* **2009**; 28:1369–1374.
 55. Barr DA, Semple L, Seaton RA. Outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) in a teaching hospital-based practice: a retrospective cohort study describing experience and evolution over 10 years. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2012**; 39:407–413.
 56. Duncan CJA, Barr DA, Seaton RA. Outpatient parenteral antimicrobial therapy with ceftriaxone, a review. *Int. J. Clin. Pharm.* **2012**; 34:410–417.
 57. Gilbert DN, Dworkin RJ, Raber SR, Leggett JE. Outpatient parenteral antimicrobial-drug therapy. *N. Engl. J. Med.* **1997**; 337:829–838.
 58. Hoffman-Terry ML, Fraimow HS, Fox TR, Swift BG, Wolf JE. Adverse effects of outpatient parenteral antibiotic therapy. *Am. J. Med.* **1999**; 106:44–9.
 59. Valour F, Karsenty J, Bouaziz A, et al. Antimicrobial-related severe adverse events during treatment of bone and joint infection due to methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2014**; 58:746–755.
 60. Heintz BH, Halilovic J, Christensen CL. Impact of a multidisciplinary team review of potential outpatient parenteral antimicrobial therapy prior to discharge from an academic medical center. *Ann. Pharmacother.* **2011**; 45:1329–1337.
 61. Subedi S, Looke DFM, McDougall DA, Sehu MM, Playford EG. Supervised self-administration of outpatient parenteral antibiotic therapy: a report from a large tertiary hospital in Australia. *Int. J. Infect. Dis. IJID Off. Publ. Int. Soc. Infect. Dis.* **2015**; 30:161–165.
 62. 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**; 66:408–415.
 63. Malone M, West D, Xuan W, Lau NS, Maley M, Dickson HG. Outcomes and cost minimisation associated with outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) for foot infections in people with diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* **2015**;
 64. White HA, Davis JS, Kittler P, Currie BJ. Outpatient parenteral antimicrobial therapy-treated bone and joint infections in a tropical setting. *Intern. Med. J.* **2011**; 41:668–673.
 65. Sims AL, Baker P, Bellamy R, McMurtry IA. Outpatient parenteral antibiotic therapy in

- primary hip and knee arthroplasty infection managed with debridement and retention of prosthesis: a retrospective cohort study. *Surg. Infect.* **2013**; 14:293–296.
66. Titécat M, Senneville E, Wallet F, et al. Microbiologic profile of Staphylococci isolated from osteoarticular infections: evolution over ten years. *Surg. Infect.* **2015**; 16:77–83.
 67. Campoli-Richards DM, Brogden RN, Faulds D. Teicoplanin. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* **1990**; 40:449–486.
 68. Parenti F, Schito GC, Courvalin P. Teicoplanin Chemistry and Microbiology. *J. Chemother. Florence Italy* **2000**; 12 Suppl 5:5–14.
 69. Nathwani D. Non-inpatient use of teicoplanin. *Int. J. Clin. Pract.* **1998**; 52:577–581.
 70. Svetitsky S, Leibovici L, Paul M. Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin: systematic review and meta-analysis. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2009**; 53:4069–79.
 71. 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**; 49:587–596.
 72. Wilson AP. Comparative safety of teicoplanin and vancomycin. *Int. J. Antimicrob. Agents* **1998**; 10:143–52.
 73. Wood MJ. Comparative safety of teicoplanin and vancomycin. *J. Chemother. Florence Italy* **2000**; 12 Suppl 5:21–25.
 74. 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**; 14:643–647.
 75. Nathwani D, Barlow GD, Ajdukiewicz K, et al. Cost-minimization analysis and audit of antibiotic management of bone and joint infections with ambulatory teicoplanin, inpatient care or outpatient oral linezolid therapy. *J. Antimicrob. Chemother.* **2003**; 51:391–396.
 76. Wilson AP, Grüneberg RN, Neu H. Dosage recommendations for teicoplanin. *J. Antimicrob. Chemother.* **1993**; 32:792–796.
 77. 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**; 51:971–975.
 78. Kim S-W. Is therapeutic drug monitoring of teicoplanin useful? *Infect. Chemother.* **2014**; 46:64–65.

79. 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**; 45:835–841.
80. Gilbert DN, Wood CA, Kimbrough RC. Failure of treatment with teicoplanin at 6 milligrams/kilogram/day in patients with *Staphylococcus aureus* intravascular infection. The Infectious Diseases Consortium of Oregon. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1991**; 35:79–87.
81. Darley ESR, MacGowan AP. The use and therapeutic drug monitoring of teicoplanin in the UK. *Clin. Microbiol. Infect. Off. Publ. Eur. Soc. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2004**; 10:62–69.
82. Nah S-Y, Im JH, Yeo JY, et al. Therapeutic drug concentrations of teicoplanin in clinical settings. *Infect. Chemother.* **2014**; 46:35–41.
83. Matthews PC, Chue AL, Wyllie D, et al. Increased teicoplanin doses are associated with improved serum levels but not drug toxicity. *J. Infect.* **2014**; 68:43–49.
84. Matthews PC, Taylor A, Byren I, Atkins BL. Teicoplanin levels in bone and joint infections: are standard doses subtherapeutic? *J. Infect.* **2007**; 55:408–413.
85. Dacquet V. Treatment of bone and joint infection with teicoplanin: a retrospective analysis of 50 cases. *Int. J. Antimicrob. Agents* **1996**; 7:49–51.
86. 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**; 21:370.e1–3.
87. 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**; 20:775–778.
88. Barbot A, Venisse N, Rayeh F, Bouquet S, Debaene B, Mimos O. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sequential intravenous and subcutaneous teicoplanin in critically ill patients without vasopressors. *Intensive Care Med.* **2003**; 29:1528–1534.
89. Landersdorfer CB, Bulitta JB, Kinzig M, Holzgrabe U, Sorgel F. Penetration of antibacterials into bone: pharmacokinetic, pharmacodynamic and bioanalytical considerations. *Clin. Pharmacokinet.* **2009**; 48:89–124.
90. De Lalla F, Novelli A, Pellizzer G, et al. Regional and systemic prophylaxis with teicoplanin in monolateral and bilateral total knee replacement procedures: study of

- pharmacokinetics and tissue penetration. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1993**; 37:2693–2698.
91. Nehrer S, Thalhammer F, Schwameis E, Breyer S, Kotz R. Teicoplanin in the prevention of infection in total hip replacement. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* **1998**; 118:32–36.
 92. Wilson AP. Clinical pharmacokinetics of teicoplanin. *Clin. Pharmacokinet.* **2000**; 39:167–183.
 93. Saleh Mghir A, Crémieux AC, Bleton R, et al. Efficacy of teicoplanin and autoradiographic diffusion pattern of [14C]teicoplanin in experimental *Staphylococcus aureus* infection of joint prostheses. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**; 42:2830–2835.
 94. 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**; 5:32–39.
 95. Senneville E, Legout L, Corroyer B, Yazdanpanah Y, Mouton Y. Adequate use of teicoplanin in bone and joint infections. *Med. Mal. Infect.* **2004**; 34 Suppl 1:S99–102.
 96. LeFrock JL, Ristuccia AM, Ristuccia PA, et al. Teicoplanin in the treatment of bone and joint infections. Teicoplanin Bone and Joint Cooperative Study Group, USA. *Eur. J. Surg. Suppl. Acta Chir. Suppl.* **1992**; :9–13.
 97. Capelle, F, Gaudias, J, Leveque, D, Jehl, F, Gourieux, B. Bon usage de la téicoplanine : analyse rétrospective d’une pratique clinique dans la prise en charge des infections ostéo-articulaires. Nancy, France: 2015.
 98. Lazzarini L, Tramarin A, Bragagnolo L, Tositti G, Manfrin V, de LF. Three-times weekly teicoplanin in the outpatient treatment of acute methicillin-resistant staphylococcal osteomyelitis: a pilot study. *J. Chemother. Florence Italy* **2002**; 14:71–75.
 99. Tascini C, Tagliaferri E, Di Paolo A, et al. Three-times weekly teicoplanin as outpatient treatment of chronic osteoarticular infections. *J. Chemother. Florence Italy* **2009**; 21:421–425.
 100. Greenberg RN. Treatment of bone, joint, and vascular-access-associated gram-positive bacterial infections with teicoplanin. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1990**; 34:2392–2397.
 101. Pensotti C, Nacinovich F, Vidiella G, 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 2:40–47.

102. 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 ostéo-articulaires. Nancy, France: 2015.

PEETERS Olivier : Utilisation de la téicoplanine dans les infections ostéo-articulaires à *Staphylococcus aureus*. Intérêt de la voie sous-cutanée dans l'optique d'une prise en charge ambulatoire.

Nbr f. 106, ill. 4, tab. 12
Th Méd : Lyon 2015 n°

Résumé :

Objet de l'étude : Description de l'efficacité et la tolérance de la téicoplanine, en particulier par voie sous-cutanée, dans le traitement des infections ostéo-articulaires (IOA) à *S. aureus*.

Méthodes : Etude rétrospective (2001-2011) monocentrique incluant toute IOA à *S. aureus* traitée par téicoplanine. Evaluation des risques d'échec et d'effets indésirables (EI, selon le Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]).

Résultats obtenus : Soixante-cinq épisodes d'IOA (sur matériel, 69% ; *S. aureus* résistant à la méticilline, 17%) survenant chez 60 patients (âge médian 62 ans [intervalle interquartile (IQR), 48-75]) ont été inclus, dont 77% traités chirurgicalement (93% des IOA sur matériel). La téicoplanine était prescrite à la dose initiale de 5.7 mg/kg/24h (IQR, 4.7-6.5) pendant 6 semaines [IQR, 3-10], après une dose de charge (86% des patients) de 5 injections espacées de 12h. Les principaux antibiotiques associés étaient une fluoroquinolone (45%), la rifampicine (25%) ou la pristinaamycine (17%). Le premier taux résiduel (TR, J3-J5) était de 11.7 mg/L (9.2-16.3), soit infra-thérapeutique (TR < 15 mg/L) chez 74% des patients. Un surdosage (TR > 25 mg/L) dans les 2 premières semaines était observé chez 16% des patients, et plus fréquemment chez l'insuffisant rénal (50%, $p=0.049$).

Sept EI ont été observés chez 6 patients (10%) après un délai de 13 jours (IQR, 10-19), incluant 5 rashes, une pancytopenie et un épisode de céphalées, menant tous à l'arrêt du traitement. Aucun facteur prédictif n'a pu être mis en évidence, incluant le surdosage.

Après une durée de suivi de 91 semaines (IQR, 51-183), 27 échecs ont été observés (42%) dont 23 nécessitant une reprise chirurgicale, incluant 18 infections persistantes, 6 récurrences, 13 superinfections et 1 décès lié à l'IOA. En analyse univariée, les facteurs de risque d'échec étaient le diabète (OR 5.1, $p=0.057$), la présence d'une maladie de système (OR 5.6, $p=0.043$) ou d'un abcès (OR 4.1, $p=0.009$). La négativation de la CRP à 1 mois était protectrice (OR 0.2, $p=0.029$), sans impact d'un éventuel sous-dosage.

Quatorze patients (23%) ont été traités par voie sous-cutanée, sans différence de comorbidités, de type d'IOA, de pharmacocinétique, de tolérance ou d'évolution.

Conclusion : La téicoplanine représente une alternative bien tolérée dans le traitement des IOA staphylococciques, avec une possibilité intéressante d'utilisation en sous-cutanée sans sur-risque d'échec ou d'effet secondaire.

MOTS CLES : Infections ostéo-articulaires, *Staphylococcus aureus*, Téicoplanine, Sous-cutané

JURY :

Président :	Monsieur le Professeur Christian Chidiac
Membres :	Monsieur le Professeur Sébastien Lustig
	Monsieur le Professeur Tristan Ferry
	Monsieur le Docteur Florent Valour (Directeur)
Membre invité :	Madame le Docteur Simone Farjas

DATE DE SOUTENANCE : Vendredi 16 octobre 2015

Adresse de l'auteur : 30 bis rue Vaubecour, 69002 Lyon – olive.peeters@orange.fr