

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2022

THESE : 2022/TOU3/2125

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

Réjane MAIRESSE

Née le 03 avril 1996 à Lyon (4E)

DALBAVANCINE :
TRAITEMENT DE PREMIÈRE LIGNE DES INFECTIONS PROUVÉES OU
SUSPECTÉES DE PROTHÈSES DE HANCHES OU DE GENOUX

Le vendredi 09 décembre 2022 à Toulouse

Directeurs de thèse : Docteur GAUTIE Laurence et Docteur BONNET Éric

JURY

Président : Professeur CESTAC Philippe
1er assesseur : Professeur GANDIA Peggy
2ème assesseur : Docteur GAUTIE Laurence
3ème assesseur : Docteur BONNET Éric
4ème assesseur : Docteur GIORDANO Gérard

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 4 avril 2022

Professeurs Émérites

Mme BARRE À.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI À.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN À.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN À.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT À.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE À. (*)	Parasitologie
Mme DERAÈVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL À.	Toxicologie
Mme GADEA À.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER À-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR À.	Toxicologie
M. LEMARIE À.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE À-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO À. (*)	Pharmacie Galénique Pharmacognosie
Mme VANSTEELANDT M.	Mathématiques
Mme WHITE-KONING M. (*)	

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI À	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme LARGEAUD L	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie clinique
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme AMRANE Dyhia	Chimie Thérapeutique
------------------	----------------------

AUTEUR : Réjane MAIRESSE

TITRE : DALBAVANCINE : TRAITEMENT DE PREMIÈRE LIGNE DES INFECTIONS PROUVÉES OU SUSPECTÉES DE PROTHÈSES DE HANCHES OU DE GENOUX

DIRECTEURS DE THÈSE : Dr. GAUTIE Laurence, Dr BONNET Éric

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Université Paul Sabatier Toulouse III, le 9 décembre 2022

RÉSUMÉ

Les infections de prothèses ostéoarticulaires sont complexes et nécessitent une longue antibiothérapie. La dalbavancine est un lipoglycopeptide à longue demi-vie dont la seule indication est les infections de la peau et tissus mous. Les études sur la diffusion osseuse et articulaire sont prometteuses. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la dalbavancine en association avec la piperacilline-tazobactam en per-opératoire des infections de prothèses de genou ou de hanche. L'étude est prospective, bicentrique, réalisée entre 2018 et 2022 incluant 56 patients. Les infections à cocci Gram positif étaient les plus fréquentes. Toutes les bactéries à Gram positif étaient sensibles à la dalbavancine. Le taux de guérison à 2 ans est de 91,5%. Peu d'effets indésirables ont été rapportés. Cette étude fournit des données de vie réelles dans une indication hors AMM tout en respectant la posologie dans une population avec des critères d'inclusion clairement définis et un suivi de 2ans.

ABSTRACT

Osteoarticular infections are complex and require a long course of antibiotics. Dalbavancin is a long half-life lipoglycopeptide, indicated only for skin and soft tissue infections. Studies on bone and joint diffusion are promising. The objective of this study was to evaluate the efficacy and safety of dalbavancin in combination with piperacillin-tazobactam for intra-operative treatment of knee or hip prosthetic joint infections. The study was prospective, bicentric, conducted between 2018 and 2022, and 56 patients were included. Gram-positive cocci infections were the most common, all Gram-positive bacteria were susceptible to dalbavancin. The cure rate at 2 years was 91.5%. Few adverse events were reported. This study thus provides real-life data outside of the MA, while respecting the authorized dosage in a population of patients with clearly defined inclusion criteria and a 2-year follow-up.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Diplôme d'Études Spécialisées de Pharmacie Hospitalière

MOTS-CLES : Dalbavancine, Infection de prothèse ostéoarticulaire, Efficacité, Sécurité

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier Toulouse III
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35 Chemin des Maraîchers
31 062 Toulouse Cedex

Remerciements

Au Président du jury,

Au Professeur Philippe CESTAC,

Merci de me faire l'honneur de présider cette thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et mon respect.

Aux membres du jury,

Au Professeur Peggy GANDIA,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Votre présence me semblait importante étant donné votre participation à cette étude.

Au Docteur Gérard GIORDANO,

Merci de m'avoir fait découvrir le monde de la chirurgie orthopédique avec autant de plaisir et de simplicité. Je vous remercie pour votre présence aujourd'hui.

Au Docteur Laurence GAUTIE,

Mille merci d'avoir accepté de m'encadrer sur cette thèse. Un grand merci pour ce que j'ai pu apprendre à tes côtés en tant qu'interne. Ton accompagnement tout au long de ce travail m'a beaucoup rassuré. Je suis très heureuse à l'idée de retravailler avec toi prochainement.

Au Docteur Éric BONNET,

C'est avec plaisir que j'ai réellement découvert l'infectiologie lors de mon 2nd semestre. Les RCP du vendredi étaient passionnantes. Merci pour ton écoute et ta disponibilité qui m'ont permis de trouver une place dans cette équipe. Le sujet de thèse est alors devenu une évidence.

A Laurence et Éric, mes deux codirecteurs de thèse, merci de m'avoir accordé votre confiance pour réaliser ce travail.

A mes parents,

Un grand merci pour tout ce que vous m'apportez depuis 26ans. Vos encouragements, votre patience, peu importe la situation vous êtes toujours parmi mes fervents supporters.

A mon frère,

Une complicité aussi belle que précieuse. Merci d'être là pour moi.

A ma marraine,

Merci pour tes conseils, merci d'être là en ce jour important.

A ma Bonne Maman et mon Papy,

Votre petite fille va bientôt avoir fini ses études. Je pense fort à vous.

A mes tantes et oncles et cousines et cousins,

Merci pour tous ces beaux moments en famille. Merci d'être là malgré les nombreux kilomètres qui nous séparent.

A mes amies,

Perrine, à notre amitié où ni les océans ni les montagnes sont des obstacles. Merci d'être à mes côtés depuis si longtemps.

Margaux, merci pour tous tes précieux conseils, ton temps et ta confiance.

Harmonie et Marion, quelle chance que l'anglais européen nous ait réunis.

Dima, un binôme de travaux pratiques sans limites, merci pour tous ces bons moments.

Isabelle, je n'ai malheureusement pas réussi à te convaincre de faire ton internat à Toulouse, merci pour ton amitié sans faille.

A mes amis et cointernes,

A ma promotion d'internat, merci les **CREX** pour ces trois belles premières années d'internat.

A la Team de Cahors, merci pour ces 7 mois passés en si belle compagnie. Un premier semestre mémorable. Des amitiés que je n'oublierai pas à l'image de nos brunchs : drôles, colorés, ensoleillés et sans fin je l'espère.

A Solène et à Laure, merci d'être à mes côtés et d'embellir ces années depuis le début de cet internat toulousain. Merci pour toute votre aide et votre soutien.

A Marie-Lou, merci d'avoir été cette cointerne si maternelle et merci pour tous ces bons moments passés ensemble.

A Romane et Mathilde, merci pour ces 6 mois en Guadeloupe. Je remercie le hasard qui vous a mis sur mon chemin.

A Sarah, Bérénice et Yasmine mes cointernes de pharmacovigilance. Un semestre que je n'oublierai pas.

A Thomas, mon cointerne des derniers instants pré-thèse, merci pour ton soutien.

DALBAVANCINE : TRAITEMENT DE PREMIÈRE LIGNE DES INFECTIONS PROUVÉES OU SUSPECTÉES DE PROTHÈSES DE HANCHES OU DE GENOUX

Table des matières

Remerciements	5
Liste des tableaux	10
Liste des figures	11
Glossaire des abréviations	12
1. Infections de prothèses ostéoarticulaires : hanche et genou	15
1.1 Définition	15
1.2 Épidémiologie	16
1.2.1 Épidémiologie clinique	16
1.2.2 Épidémiologie bactérienne	18
1.3 Diagnostic	19
1.3.1 France	19
1.3.2 Europe	21
1.3.3 Etats-Unis d'Amérique	23
1.3.4 Littérature	24
1.4 Conséquences	26
1.5 Recommandations de prise en charge	27
1.5.1 France	27
1.5.2 Etats-Unis d'Amérique	30
2. Antibiotiques	32
2.1 Généralités	32
2.2 Rifampicine	34
2.3 Linézolide	37
2.4 Tédizolide	39
2.5 Daptomycine	40
2.6 Téricoplanine	41
2.7 Vancomycine	43
2.8 Oritavancine	44
2.9 Lévofoxacine	45
3. Dalbavancine	48
3.1 Généralités	48
3.1.1 Autorisation de mise sur le marché	48
3.1.2 Place de la dalbavancine dans les glycopeptides	49

3.2	Pharmacodynamie.....	52
3.2.1	Rappel sur le peptidoglycane	52
3.2.2	Mécanisme d'action	54
3.2.3	Spectre antibactérien	55
3.2.4	Résistances	56
3.3	Pharmacocinétique	57
3.3.1	Administration.....	58
3.3.2	Distribution.....	58
3.3.3	Métabolisation	59
3.3.4	Élimination.....	59
3.4	Populations particulières.....	59
3.4.1	Insuffisant rénal.....	59
3.4.2	Insuffisant hépatique.....	59
3.4.3	Pédiatrie	60
3.4.4	Sujets âgés.....	60
3.5	Associations étudiées avec la dalbavancine.....	60
4.	Étude.....	63
4.1	Contexte	63
4.2	Matériel et Méthode	64
4.2.1	Conception de l'étude	64
4.2.2	Procédure	65
4.2.3	Critères de jugement.....	67
4.2.4	Ethique	67
5.	Résultats.....	68
5.1	Démographiques	68
5.2	Chirurgicaux.....	70
5.3	Bactériologiques.....	71
5.4	Antibiothérapie	73
5.5	Efficacité	73
5.6	Profil de sécurité – effets indésirables	74
6.	Discussion.....	76
	Bibliographie.....	80
	Liste des annexes.....	88
	SERMENT DE GALIEN.....	106

Liste des tableaux

Tableau 1 : Répartition des micro-organismes retrouvés dans les infections de prothèses ostéo articulaires	18
Tableau 2 : Critères diagnostic de la société européenne des infections osseuses et articulaires mis à jour en 2021.	22
Tableau 3 : Critères diagnostic MSIS mis à jour en 2018.....	25
Tableau 4 : Marqueurs biologiques : intérêt dans le diagnostic	26
Tableau 5 : Prise en charge probabiliste de l'infection précoce de prothèse selon les recommandations de la HAS révisées en 2014	29
Tableau 6 : Prise en charge par antibiothérapie adaptée aux germes selon les recommandations de la HAS révisées en 2014	30
Tableau 7 : Classification des antibiotiques selon leur diffusion osseuse.....	33
Tableau 8 : Spectre antibactérien de la rifampicine - espèces habituellement sensibles	35
Tableau 9 : Spectre antibactérien du linézolide - espèces habituellement sensibles.....	38
Tableau 10 : Spectre antibactérien de la daptomycine – espèces habituellement sensibles	40
Tableau 11 : Spectre antibactérien de la téicoplanine – espèces habituellement sensibles.....	42
Tableau 12 : Spectre antibactérien de la vancomycine – espèces habituellement sensibles....	44
Tableau 13 : Spectre antibactérien de la lévofloxacine – espèces habituellement sensibles ...	46
Tableau 14 : Classification structurelle des glycopeptides	49
Tableau 15 : Effets sur la CMI de la Dalbavancine en bithérapie.....	62
Tableau 16 : Résultats généraux.....	71
Tableau 17 : Epidémiologie bactérienne	72
Tableau 18 : Antibiotiques adaptés aux germes avec relai oral	73
Tableau 19 : Caractéristiques des patients en échecs	74
Tableau 20 : Effets indésirables observés	75

Liste des figures

Figure 1 : Culture bactérienne prolongée pour identifier l'infection tardive de l'articulation péri prothétique : une stratégie prometteuse. (10).....	20
Figure 2 : Démarche diagnostic des infections de prothèses ostéoarticulaires par l'IDSA	24
Figure 3 : Structure chimique de la vancomycine, téicoplanine, oritavancine, télavancine et dalbavancine.....	50
Figure 4 : Synthèse de la dalbavancine	52
Figure 5 : Coloration de Hans Christian Gram	54
Figure 6 : Structure de la membrane et de la paroi des bactéries.....	54
Figure 7 : Passages successifs de <i>Staphylococcus aureus</i> sur dalbavancine, vancomycine et téicoplanine : évolution des CMI	57
Figure 8 : Pharmacocinétique de la dalbavancine.....	58
Figure 9 : Réduction des colonies de staphylocoques dorés (CFU/ml) par différents antibiotiques	61
Figure 10 : Procédure de l'étude sur la prise en charge des patients présentant une infection ou une suspicion d'infection de prothèses articulaires.....	66
Figure 11 : Flowchart de l'étude	69

Glossaire des abréviations

AAOS : American Academy of Orthopaedic Surgeon (Académie Américaine des Chirurgiens Orthopédiques)

ADN : Acide désoxyribonucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARN : Acide ribonucléique

ASC : Aire Sous la Courbe

BCRP : Breast Cancer Protein

BGN : Bacille à Gram Négatif

BHS : Béta Hémolytique Streptocoque

CMAX : Concentration Maximale

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CO : Concentration Osseuse

CoNS : Coagulase Negative Staphylocoque (Staphylocoque à Coagulase Négative)

CS : Concentration Sérique

CPK : Créatine PhosphoKinase

CRIOAC : Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires Complexes

CRP : C Reactive Proteine (Protéine C Réactive)

CT : Commission de Transparence

DAIR : Debridement Antibiotics and Implant Retention (Débridement, Rétention de l'Implant et Antibiothérapie)

DOR : Diagnostic Odds Ratio

EBJIS : European Bone and Joint Infection Society (Société Européenne des Infections Osseuses et Articulaires)

EI : Effet Indésirable

ELISA : Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (dosage immuno-enzymatique sur support solide)

EMA : European Medicines Agency (Agence Européenne du Médicament)

ESCMID : European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Société européenne de microbiologie et des maladies infectieuses)

ESR : Erythrocyt Sedimentation Rate (Vitesse de Sédimentation des Erythrocytes)

FDA : Food and Drug Administration (Administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments.)

FN : Faut Négatif

FV : Faux Négatif

HAS : Haute Autorité de Santé

HMG-CoA : hydroxyméthylglutaryl-CoA reductase

IC : Intervalle de Confiance

IDSA : Infectious Diseases Society of America (Société Américaine des Maladies Infectieuses)

IBATM : Infections Bactériennes Aiguës de la Peau et des Tissus Mous

INR : International Normalized Ratio

IOA : Infection Ostéo Articulaires

IPOA : Infection de Prothèse Ostéo Articulaires

ISO : Infection sur Site Opératoire

LE : Leucocyte Estérase

MRP2: Multi Resistance associated Protein 2 (Protéine 2 de Multi Résistance aux Médicaments)

MSIS : MusculoSkeletal Infection Society (Société des Infections MusculoSquelettiques)

PD : Pharmacodynamie

P-gp : P GlycoProtein (Glycoprotéine P)

PK : Pharmacocinétique

PMN : PolyMorphoNucléaire

PTG : Prothèse Totale de Genou

PTH : Prothèse Totale de Hanche

QI : Quotient inhibiteur

RAISIN : Raseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales

SARM : Staphylococcus Aureus Résistant à la Méricilline

SCoN : Staphylocoque à Coagulase Négative

SFM : Société Française de Microbiologie

SFRA : Société Française Réanimation et Anesthésie

SPILF : Société de Pathologies Infectieuses de Langue Française

UFC : Unité Formant Colonies

VGS : Viridans Group Streptocoque (Streptocoque du Groupe Viridans)

VN : Vrai Négatif

VP : Vrai Positif

WBC : White Blood Cell (Globules Blancs)

1. Infections de prothèses ostéoarticulaires : hanche et genou

1.1 Définition

Les infections ostéo-articulaires (IOA) peuvent concerner des os et des articulations, avec ou sans présence de matériel étranger. Le matériel étranger peut être de type prothèses, dispositifs d'ostéosynthèses, substituts osseux et allogreffes. Les infections de prothèses ostéo-articulaires (IPOA) sont une complication grave, pouvant mettre en jeu le pronostic vital et fonctionnel du patient. La prise en charge des IPOA est complexe et doit être assurée par une équipe multidisciplinaire.

Les termes « aigu » et « chronique » qualifiant l'infection n'ont pas systématiquement la même signification selon le professionnel de santé (biologiste médical, chirurgien, clinicien). Le terme « aigu » est généralement utilisé lorsqu'il y a des signes inflammatoires locaux. Le terme « chronique » qualifie plutôt les infections dont l'évolution se prolonge dans le temps, avec des signes cliniques habituellement plus discrets.

Ainsi, les adjectifs « précoces », « retardés » et « tardifs » seront privilégiés pour qualifier les infections de prothèses ostéoarticulaires. L'infection est dite « précoce » lorsqu'elle survient au cours du premier mois après la chirurgie, l'infection est « retardée » si elle survient entre le 2^{ème} et le 6^{ème} mois et l'infection est considérée comme « tardive » après le 6^{ème} mois.

Il n'existe pas de classification universelle pour les infections de prothèse. Les éléments essentiels des différentes classifications sont : le mode de contamination (hématogène, direct, par contiguïté), la chronologie, l'état infectieux, l'état fonctionnel, l'état de la peau et des parties molles ainsi que l'état général du patient.

La reprise chirurgicale d'une prothèse, peut consister en un changement en un ou deux temps, une arthrodeuse ou être « conservatrice » associant un lavage-débridement, un changement des pièces de polyéthylène et une antibiothérapie avec rétention de l'implant (*Debridement Antibiotics and Implant Retention* (DAIR)).

- **Le changement en un temps** consiste à remplacer tout ou partie de la prothèse au cours d'une même chirurgie. Le résultat fonctionnel est meilleur, le coût est généralement plus faible par rapport aux autres prises en charge (durée d'hospitalisation plus courte, pas de ré hospitalisation pour la repose), le patient ne subit qu'un seul geste avec, donc, une seule anesthésie (1) (2) ;

- **Le changement en deux temps** consiste en deux chirurgies. La première consistera en un retrait de la prothèse infectée associé à un lavage. Un espaceur en ciment, contenant ou non des antibiotiques, est mis en place dans l'attente de la pose d'une nouvelle prothèse. Une antibiothérapie d'une durée minimale de six semaines est instaurée après cette première chirurgie. Si l'évolution est correcte et, après une fenêtre thérapeutique, classiquement, de deux semaines, la deuxième chirurgie, dite de « réimplantation », est réalisée.
- **Le DAIR** est l'association du lavement, débridement, rétention de l'implant complétés d'une antibiothérapie pendant au moins trois mois ;
- **L'arthrodèse** a pour objectif de bloquer définitivement une articulation en faisant fusionner les deux os adjacents à cette dernière.

Le choix de la procédure chirurgicale peut être fonction du germe, de l'état clinique du patient de certaines comorbidités (immunodépression sévère), de l'ancienneté et la gravité de l'infection ainsi que de la qualité du tissu osseux et de l'état des tissus environnants.

En cas de fistule, de tissus endommagés, d'un pathogène non identifié ou multirésistant, d'un patient sévèrement immunodéprimé ou encore d'une nécessité de greffe osseuse, le changement en un temps n'est classiquement pas recommandé (3), bien que ces non-indications du traitement en un temps soient largement remises en question par un nombre croissant d'équipes.

1.2 Épidémiologie

1.2.1 Épidémiologie clinique

Les infections de prothèses de hanches et de genoux concernent 0,5% à 2 % des interventions primaires et jusqu'à 5 % des reprises. L'infection est la cause du descellement de prothèse dans un tiers des cas. Lorsqu'une troisième reprise est réalisée, le risque qu'une infection soit présente s'élève à 40 %. Lorsque qu'une reprise chirurgicale de prothèse est réalisée pour une autre cause, une infection initialement non diagnostiquée est retrouvée dans 10% des cas. (4)

L'augmentation constante du nombre d'implantations s'accompagne d'une augmentation régulière du nombre d'infections de prothèses articulaires malgré les nombreux progrès médicaux concernant l'évolution des prothèses et la prévention des infections. (5)

Les données nationales du Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales (RAISIN) collectées de 2014 à 2018 retrouvent les incidences d'infection du site opératoire suivantes :

- Prothèse de hanche : 1,35%, IC 95% [1,16 - 1,54]
- Reprise de prothèse de hanche : 3,94%, IC 95% [2,89 – 5,00]
- Prothèse de genou : 0,90% IC95% [0,72 - 1,08]
- Reprise de prothèse de genou : 4,31%, IC 95% [2,51 - 6,10]

Les facteurs de risque d'infections identifiés diffèrent selon les sociétés savantes avec divers niveaux de preuves.

En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) définit les comorbidités telles que le diabète, l'obésité, la polyarthrite rhumatoïde et la cirrhose comme des facteurs de risques. Un INR supérieur à 1,5, la présence d'un hématome postopératoire, un temps opératoire de plus de 2,5 heures et un tabagisme actif sont également considérés comme des facteurs de risques. A propos du tabac, la Société Française d'Anesthésistes Réanimateurs (SFAR) a émis des recommandations spécifiques sur la prise en charge des patients tabagiques en per-opératoire. Les études montrent que les bénéfices du sevrage (meilleure récupération et meilleure cicatrisation) sont proportionnels à sa durée. Cependant, aucun de ces facteurs de risque ne permet de prédire la survenue d'infection précoce sur prothèse, la démarche diagnostic doit donc rester la même quels qu'ils soient. Ces facteurs de risque sont tout de même à prendre en compte car ils peuvent influencer l'évolution du tableau clinique et biologique du patient. L'Académie Américaine des Chirurgiens Orthopédiques (*American Academy of Orthopedics Surgeon (AAOS)*) définit comme facteurs de risques évidents les antécédents d'infections (genou), l'infection sur site opératoire superficielle, l'immunodépression (genou), l'obésité (hanche) et un temps opératoire supérieur à 2,5 heures. Les facteurs de risques établis par consensus sont : un antécédent de bactériémie datant de moins d'un an, des pathologies cutanées (psoriasis, cellulite chronique), l'infection ou la colonisation dans les trois dernières années par un staphylocoque doré résistant à la méticilline, l'infection évolutive sur un autre foyer et la consommation de drogues par voie intraveineuse.

1.2.2 Epidémiologie bactérienne

Les bactéries les plus souvent identifiées dans les IPOA sont les staphylocoques à coagulase négative (S_{CoN}) (30% à 43 %), les staphylocoques dorés (12% à 23 %), les streptocoques (9% à 10%), les bacilles à Gram négatifs (3% à 6%), les entérocoques (3% à 7%) et les bactéries anaérobies (2% à 4 %). Dans 10%-11% des cas, l'infection est polymicrobienne. (6,7)

Micro-organismes	Fréquence (%)
Staphylocoques à coagulase négative	30-40
<i>Staphylococcus aureus</i>	15-25
Streptocoques	9-10
Bacilles Gram négatifs	3-6
Entérocoques	3-7
Anaérobies	2-4
Polymicrobienne	10-11
Infection à culture négative	7-15

Tableau 1 : Répartition des micro-organismes retrouvés dans les infections de prothèses ostéo articulaires

Les bactéries peuvent s'organiser en biofilm, qui correspond à une communauté de micro-organismes attachés de façon irréversible. Ce biofilm peut être retrouvé sur une surface vivante comme sur du matériel. Il est composé d'exo polysaccharides bactériens et de substances exogènes de l'environnement local (protéines, acides nucléiques, minéraux, nutriments) L'architecture peut être complexe, avec plusieurs colonies et systèmes de communications. Cette communication peut amener à la transcription et à la répression de gènes à l'origine de modifications de la paroi, du métabolisme et de la croissance de flagelles. (8) Ce système constitue pour les bactéries un environnement protecteur contre les médicaments anti-infectieux et le système immunitaire. La résistance aux antibiotiques peut être multifactorielle :

- L'effet barrière de la matrice extra cellulaire du biofilm ;
- L'état de quiescence des bactéries ;
- Les conditions physico- chimiques (pH acide, anaérobie).

1.3 Diagnostic

Les critères diagnostics sont amenés à évoluer et diffèrent selon les pays. On en distingue de plusieurs sortes : les signes cliniques, biologiques, histologiques et ceux issus de l'imagerie.

1.3.1 France

La HAS qualifie l'infection précoce de « certaine » si au moins un des critères suivants est présent : écoulement purulent, abcès ou fistule. D'autres signes sont dits « évocateurs » comme :

- La persistance ou l'apparition d'inflammation au niveau local ;
- L'absence ou le retard de cicatrisation ;
- La désunion, la nécrose, l'écoulement non purulent ;
- La réapparition ou encore l'aggravation de la douleur locale postopératoire, la dégradation de la récupération fonctionnelle ;
- Un épanchement péri-prothétique douloureux.

Ces signes peuvent être associés à des signes généraux de type frissons ou fièvre.

Concernant les paramètres biologiques, la cinétique de la Protéine C Réactive (CRP) est utile lors d'une suspicion clinique d'infection. Une stagnation ou une augmentation de la CRP peut être un argument dans la démarche diagnostique, même si ces évolutions ne sont pas spécifiques des IPOA. (9) Les mesures de la vitesse de sédimentation et de la procalcitonine ne sont pas recommandées.

Sur le plan microbiologique, les prélèvements superficiels n'ont ni une bonne spécificité ni une bonne valeur prédictive positive. La prise en compte des résultats sans discernement risque d'entraîner une prise en charge non adaptée. Les prélèvements sur fistule, pus ou par écouvillonnage de la cicatrice sont donc à proscrire. Les hémocultures peuvent être pratiquées même en l'absence de signes généraux.

La qualité des prélèvements, leur transport et les méthodes d'analyse sont primordiaux dans la démarche diagnostique. Afin d'optimiser l'identification bactérienne, 5 ou 6 prélèvements profonds peropératoire de nature diverse sont recommandés : écoulement purulent, liquide synovial, tissu d'interface os-matériel. Les prélèvements doivent être rapidement acheminés au

laboratoire, idéalement dans les 2 heures suivant leur réalisation. Une analyse cytologique et histologique sera effectuée en parallèle de l'analyse microbiologique sur ensemencements.

Il est classiquement recommandé de prolonger les cultures pendant 2 semaines afin de détecter les bactéries à croissance plus lente. Comme l'illustre la figure suivante (**Figure 1**), on peut considérer qu'en conservant les prélèvements quatorze jours l'identification des bactéries est optimale. Cependant, la mise en culture des prélèvements broyés sur flacons d'hémoculture permet de réduire le délai de pousse à 7 jours y compris pour les germes à croissance lente.(10)

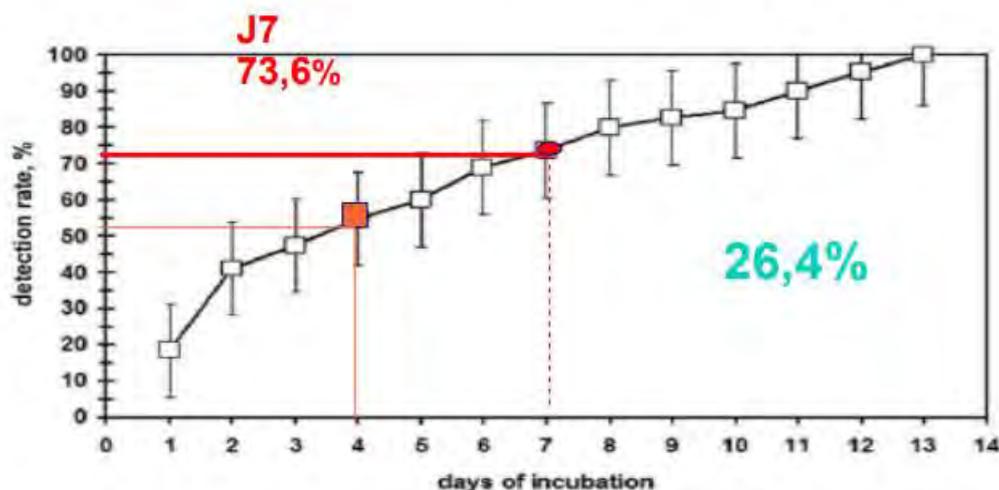


Figure 1 : Culture bactérienne prolongée pour identifier l'infection tardive de l'articulation péri prothétique : une stratégie prometteuse. (11)

Ainsi la multiplicité des prélèvements, l'acheminement rapide et dans de bonnes conditions, la mise en culture sur milieux adéquats pendant une durée de 7 à 15 jours selon les conditions de culture et l'absence d'antibiothérapie concomitante sont les conditions optimales pour l'identification du germe.

L'imagerie n'est pas essentielle au diagnostic cependant une échographie préopératoire peut permettre de guider une ponction et des radiographies peuvent contribuer à éliminer un descellement de prothèse, qui peut être favorisé par une infection.

L'objectif de la ponction préopératoire est de poser le diagnostic et d'identifier la (ou les) pathogène(s), mais elle ne doit pas retarder la prise en charge. Cet examen peut être, notamment utile si une antibiothérapie doit être instaurée en urgence avant l'acte chirurgical ou en cas de doute sur le diagnostic (12)

1.3.2 Europe

En l'absence de test permettant d'exclure définitivement une infection, la Société européenne d'infections ostéo-articulaires (European Bone and Joint Infection Society (EBJIS)) ne retient pas la définition binaire infection ou absence d'infection. Elle propose une approche par 3 niveaux : infection peu probable, probable et certaine. (13)

Une infection sera dite « peu probable » si tous les critères suivants sont présents : autre cause évidente expliquant la dysfonction, moins de 1500 leucocytes par microlitre et moins de 65% de polynucléaires neutrophiles parmi les leucocytes dans le liquide articulaire, prélèvements peropératoires stériles, aucun élément en faveur sur les critères histologiques et aucun signe en faveur sur la scintigraphie osseuse en trois temps (l'examen comporte une phase dynamique (vasculaire) de 3 à 5 minutes, des vues précoces (à 5 minutes) et des clichés tardifs standard ou tomographiques, après 2 heures et demie à 3 heures. Les deux premières phases reflètent l'apport sanguin local, lequel est habituellement corrélé aux phénomènes inflammatoires.) (14)

L'infection sera dite « probable » si au moins deux des critères suivants sont présents : signes de descellement radiologique dans les 5 ans suivant l'intervention, troubles cicatriciels, fièvre ou bactériémie récente, purulence péri-prothétique ; plus de 1500 leucocytes par microlitres ou plus de 65% de neutrophiles sur la cytologie de la ponction ; ponction articulaire positive à une bactérie, un prélèvement peropératoire positif ; une histologie compatible (au moins 5 neutrophiles par champ) ; un syndrome inflammatoire avec une CRP supérieure à 10 mg/L ou encore la mise en évidence de leucocytes marqués à la scintigraphie.

Enfin, une infection sera dite « certaine » si un critère parmi les suivants est retrouvé : présence d'une fistule avec communication intra articulaire ou visualisation de la prothèse ; plus de 3000 leucocytes par microlitres ou plus de 80% de neutrophiles sur la cytologie de la ponction ; un dosage positif de l'alpha défensive dans le liquide synovial ; au moins deux prélèvements positifs au même germe ; la présence à l'histologie de plus de cinq neutrophiles dans au moins cinq champs différents ou un micro-organisme visible.

	Infection peu probable (tous les critères présents)	Infection probable (min 2 critères nécessaires)	Infection certaine (un seul critère suffisant)
Signes cliniques et paracliniques			
	Autre cause évidente de dysfonction (fracture, bris matériel, malposition,...)	1. Signes radiologiques de descellement dans les 5 premières années 2. Notion de troubles cicatriciels 3. Fièvre ou bactériémie récente 4. Purulence autour de la prothèse	Présence d'une fistule avec communication intra-articulaire ou visualisation de la prothèse
Cytologie du liquide articulaire			
Comptage leucocytaire	≤ 1500 cellules/ μ L	> 1500 cellules/ μ L	> 3000 cellules/ μ L
Pourcentage de PMN	≤ 65%	> 65%	> 80%
Biomarqueurs synoviaux			
Alpha-défensine			dosage positif
Microbiologie			
Ponction articulaire		culture positive	
Prélèvements peropératoires (tissus et liquides)	Tous les prélèvements négatifs	un seul prélèvement positif	≥ 2 prélèvements positifs avec le même germe
Histologie			
Champ a fort grossissement (x400)	analyse négative	≥ 5 neutrophiles dans un champ	≥ 5 neutrophiles dans ≥ 5 champs Micro-organismes visibles
Biologie sanguine			
Protéine C-réactive		> 10 mg/L	
Autres			
Imagerie nucléaire	Scintigraphie osseuse 3 temps négative	Scintigraphie - leucocytes marqués positive	
PMN : polymorphonucléaire neutrophile ; Alpha-défensine : peptide antimicrobien présent dans le liquide articulaire en cas d'infection			

Tableau 2 : Critères diagnostic de la société européenne des infections osseuses et articulaires mis à jour en 2021.

Les critères européens prennent en compte l'alpha défensine, un peptide présent dans les neutrophiles et dosé dans le liquide articulaire. Elle peut être dosée de deux façons : par dosage immuno-enzymatique sur support solide (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA)) avec un résultat obtenu en 24 heures ou par test rapide de type antigénique avec un résultat disponible en quelques minutes. Duran et al. ont démontré une spécificité supérieure de l'alpha défensine par rapport aux autres marqueurs synoviaux et sériques actuellement disponibles. Les limites de ce dosage sont l'existence de faux positifs en cas de métallose et la disponibilité des tests ELISA. (15) La spécificité est comprise entre 95% et 100% selon les études. La sensibilité, quant à elle, est plus variable. Dans les infections chroniques, la sensibilité de ce test est moindre, ainsi, sa négativité ne permet pas d'exclure une infection. Un avantage non négligeable du dosage de l'alpha défensine est l'absence de l'influence d'une antibiothérapie préalable et concomitante au test. (16)

1.3.3 Etats-Unis d'Amérique

D'après la Société Américaine des Maladies Infectieuses (*Infectious Diseases Society of America* (IDSA)), la présence d'une fistule est un critère de diagnostic certain. L'inflammation aiguë telle qu'elle ressort à l'examen histopathologique du tissu péri-prothétique au moment de l'intervention est hautement suggestive. La présence d'une purulence, sans autre étiologie connue, autour de la prothèse est la preuve définitive d'une infection de prothèse. Deux ou plusieurs cultures peropératoires ou une combinaison de prélèvements préopératoires retrouvant le même microorganisme peuvent être considérées comme des preuves définitives d'infection. La croissance d'une bactérie non commensale dans un seul échantillon de biopsie tissulaire ou de liquide synovial peut également être une preuve d'infection. Une culture retrouvant un microorganisme qui est un germe commensal ne doit pas nécessairement être considérée comme une preuve et doit être évaluée selon le contexte, la présence d'autres preuves. La présence d'une infection est possible même si les critères ci-dessus ne sont pas remplis. **(Figure 2)** (17)

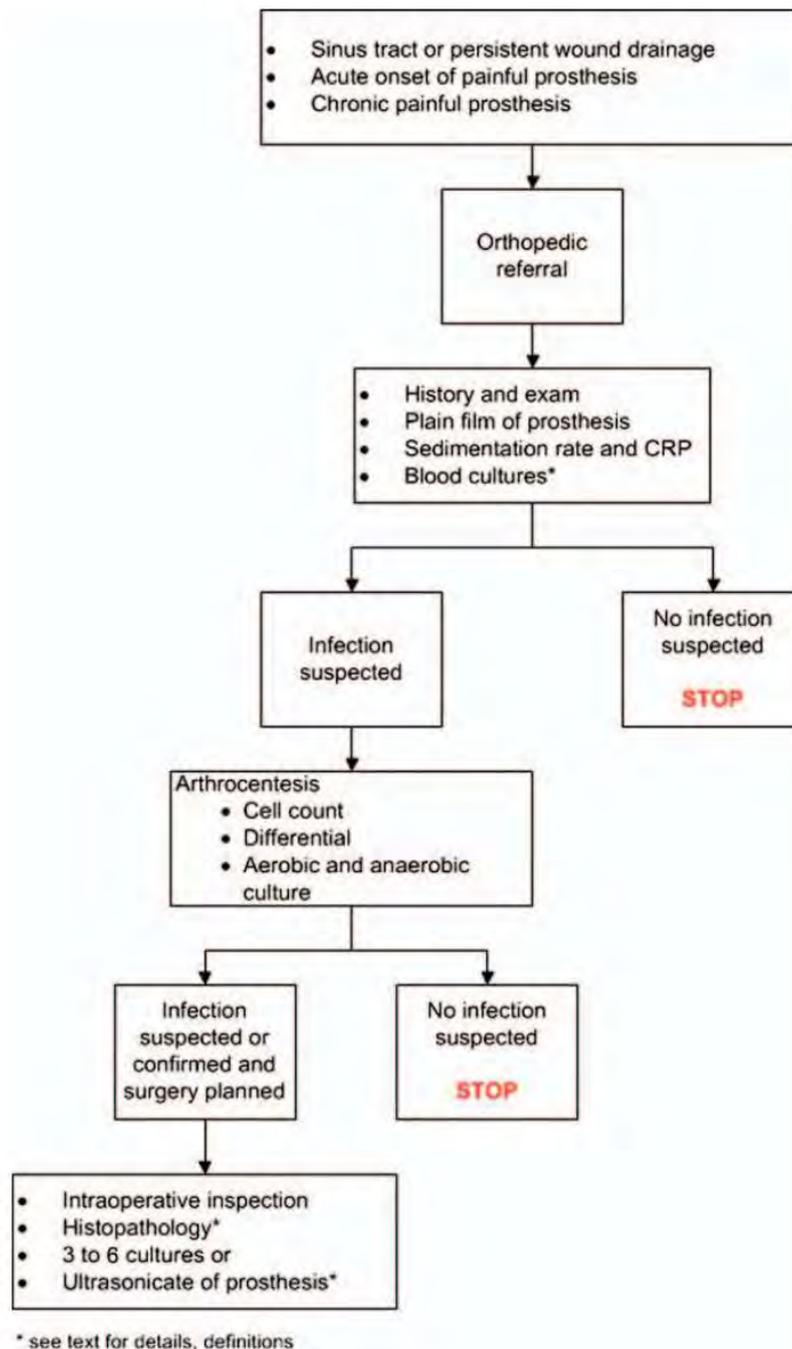


Figure 2 : Démarche diagnostic des infections de prothèses ostéoarticulaires par l’IDSA

1.3.4 Littérature

L’identification de critères de la Société des Infections Musculo-squelettiques (*MusculoSkeletal Infection Society* (MSIS)) pour définir les infections des articulations péri-prothétiques en 2011 a permis d’améliorer la démarche diagnostique. Ces critères ont été mis à jour en 2018. (18) Cette classification retient les termes « infection », « infection possible », « non concluant » ou « absence d’infection ».

Major criteria (at least one of the following)	Decision
Two positive cultures of the same organism	Infected
Sinus tract with evidence of communication to the joint or visualization of the prosthesis	

Preoperative Diagnosis	Minor criteria		Score	Decision
	Serum	Elevated CRP <u>or</u> D-Dimer	2	≥6 Infected 2-5 Possibly Infected* 0-1 Not Infected
		Elevated ESR	1	
	Synovial	Elevated Synovial WBC <u>or</u> LE	3	
		Positive Alpha-defensin	3	
		Elevated Synovial PMN (%)	2	
		Elevated Synovial CRP	1	

Intraoperative Diagnosis	*Inconclusive pre-op score <u>or</u> dry tap		Score	Decision
	Preoperative Score		-	≥6 Infected
	Positive Histology		3	4-5 Inconclusive**
	Positive Purulence		3	
	Single Positive Culture		2	≤3 Not Infected

Tableau 3 : Critères diagnostic MSIS mis à jour en 2018

Contrairement aux critères internationaux, ceux issus de la MSIS prennent en compte de nombreux marqueurs biologiques : la CRP sérique et synoviale, les D-dimères, la vitesse de sédimentation des érythrocytes (ESR), le taux de globules blancs synoviaux (White Blood Cells (WBC)), le pourcentage de polynucléaires neutrophiles (PolyMorphoNucléaires (PMN%)), la leucocyte estérase (LE) et l'alpha-défensine.

La leucocyte estérase est une enzyme présente dans les leucocytes ayant une activité de type protéase. La présence de cette enzyme est fortement corrélée à la présence de globules blancs, or, comme dans le processus infectieux les leucocytes sont fortement mobilisés, la positivité du test témoigne souvent d'une infection.

La vitesse de sédimentation des globules rouges est influencée par la concentration en protéines sanguines. Généralement, elle est augmentée lors d'une infection du fait de l'augmentation de la concentration sérique des protéines de l'inflammation et des immunoglobulines. Ce marqueur n'est donc pas spécifique de l'infection, les hémopathies, les maladies inflammatoires chroniques intestinales et les thromboses sont autant de situations cliniques où la vitesse de sédimentation est également accélérée.

Les D-dimères résultent de la fibrinolyse. Ce marqueur n'est pas spécifique de l'infection puisque diverses situations cliniques comme l'embolie pulmonaire et la coagulation intravasculaire disséminée sont à l'origine d'une augmentation des D-dimères.

Shahi et al. ont étudié en 2016 ces différents marqueurs biologiques pour essayer d'identifier le plus performant dans la démarche diagnostique de l'IPOA. Les auteurs ont déterminé un rapport des chances (Diagnostic Odds Ratio, (DOR)) que le test soit positif si le sujet est atteint d'une maladie par rapport aux chances que le test soit positif si le sujet n'est pas atteint de la maladie. Mathématiquement cela se traduit comme le rapport $VP*VN / FP*FN$, avec VP pour vrais positifs, VN pour vrais négatifs, FP pour faux positifs et FN pour faux négatifs. La présente étude a montré que parmi les critères biologiques (LE, CRP, WBC, PMN et ESR), la leucocyte esterase a la meilleure performance. (19,20) Il est à noter que l'attribution des scores des critères MSIS repose en partie sur ce travail.

	CRP and ESR	CRP or ESR	CRP	ESR	WBC	LE	PMN
Sensitivity	86.74±1.22%	96.01±0.70%	92.31±0.95%	89.95±1.07%	85.78±1.67%	75.00±4.17%	85.82±1.70%
Specificity	78.81±0.68%	51.47±0.84%	68.13±0.78%	62.05±0.78%	83.00±1.88%	90.93±1.22%	80.84±2.02%
Positive Predictive Value	47.13±1.32%	30.12±0.92%	38.48±1.12%	32.80±1.00%	84.62±1.72%	61.83±4.24%	83.26±1.79%
Negative Predictive Value	96.47±0.34%	98.34±0.30%	97.62±0.30%	96.77±0.35%	84.26±1.83%	94.89±0.96%	83.70±1.93%
Diagnostic Odds Ratio	23.33±0.11	25.52±0.19	25.66±0.14	14.64±0.12	29.45±0.19	30.06±0.27	25.53±0.19
Positive Likelihood Ratio	4.09	1.98	2.90	2.37	5.05	8.27	4.48
Negative Likelihood Ratio	0.17	0.08	0.11	0.16	0.17	0.27	0.18

Tableau 4 : Marqueurs biologiques : intérêt dans le diagnostic

Peel et al. ont montré que les signes cliniques les plus fréquemment présents lors des IPOA diagnostiquées dans l'année qui suivait l'implantation de PTH ou PTG étaient : un écoulement purulent (72%), une douleur articulaire (42%), une cicatrice inflammatoire (42%) et la fièvre (38%) ; plus rarement étaient présents un trajet fistuleux (5%) et une hypotension artérielle (6%). (21)

1.4 Conséquences

Les répercussions cliniques des infections de prothèses articulaires sont multiples. Elles exposent le patient à une perte de qualité de vie avec des douleurs, une impotence ou à une limitation fonctionnelle. La durée d'hospitalisation, le risque de ré-hospitalisation et la reprise chirurgicale sont autant d'évènements se répercutant sur la vie personnelle et professionnelle des patients. Une étude française de 2010 a estimé les coûts directs engendrés par une reprise chirurgicale pour infection de prothèse de hanche à 32 000 €, soit 3,6 fois ceux de la 1^{ère}

intervention et 2,6 fois ceux d'une reprise pour une autre indication que l'infection de prothèse. (22)

1.5 Recommandations de prise en charge

L'objectif de prise en charge de l'infection de prothèse est double. Il est de guérir l'infection et de restaurer la fonctionnalité de l'articulation. Plus une infection est prise en charge tardivement, plus elle sera complexe à traiter. La récupération fonctionnelle est dépendante de l'efficacité de la prise en charge initiale. (23)

Les principes généraux du traitement reposent sur une bithérapie intraveineuse avec une bonne diffusion osseuse, puis un relai par voie orale si l'évolution est satisfaisante. Le suivi clinique, biologique, ainsi que le suivi des effets indésirables (EI) et de l'observance sont indispensables.

1.5.1 France

Il n'existe actuellement pas de recommandation sur l'antibioprophylaxie en cas de reprise chirurgicale pour infection de prothèse de hanche et de genou. La HAS précise qu'en l'absence de niveau de preuve suffisant et de consensus sur l'intérêt et les modalités d'une antibioprophylaxie chirurgicale pour éviter une nouvelle infection, il n'est pas possible de statuer sur le recours à une antibioprophylaxie chirurgicale lors d'une reprise pour infection. Les recommandations de bonnes pratiques de la HAS de 2014 sur les infections de prothèses de hanches et genoux portent sur le diagnostic et la prise en charge de l'infection dans le mois suivant l'implantation. Ces recommandations font suite à la demande de la Direction Générale de l'Offre de Soins d'inscrire au programme de travail de 2011 la stratégie de prise en charge de ces infections. Elles sont ciblées sur les infections précoces afin d'éviter le passage à la chronicité entraînant généralement des soins lourds et coûteux avec des répercussions socioprofessionnelles. Le ministère de la Santé a reconnu 9 Centres de Référence des Infections Ostéo Articulaires Complexes (CRIOAC) ainsi que des centres correspondants proposant une coordination, une expertise, une formation et une activité de recherche dans ce domaine. Les recommandations de la HAS stipulent : « Le traitement médical repose sur une antibiothérapie probabiliste secondairement adaptée au micro-organisme identifié soit dans le liquide de ponction articulaire si celle-ci a été réalisée, soit dans les prélèvements peropératoires. L'antibiothérapie de l'infection sur prothèse est du ressort d'un infectiologue du fait des particularités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des antibiotiques en jeu (pénétration osseuse des antibiotiques, relais per os, pathogènes responsables...), éventuellement aidé d'un

avis auprès d'un centre spécialisé ». La prise en charge initiale doit se faire autant que possible par la même équipe médicale responsable de la pose de la prothèse.

Toujours selon les recommandations HAS de 2014, une fois les prélèvements effectués, une antibiothérapie probabiliste bactéricide de large spectre est initiée associant la vancomycine et la combinaison pipéracilline-tazobactam ou une céphalosporine de 3^{ème} génération (ceftriaxone, cefotaxime). Cette bithérapie peut être associée à un aminoside en situation de choc septique. En l'absence de documentation bactérienne, l'antibiothérapie probabiliste doit cibler en priorité les staphylocoques, les streptocoques, les entérocoques et les entérobactéries communautaires. La prolongation de l'administration de l'antibiothérapie par voie intraveineuse est nécessaire en cas de bactériémie, d'intolérance digestive, de résultats microbiologiques incomplets, d'évolution locale ou générale défavorable. Un abord veineux central sera envisagé pour les antibiotiques veinotoxiques administrés pendant plus de 7 jours. La durée optimale de l'antibiothérapie intraveineuse n'ayant pas été évaluée dans la littérature, celle-ci est comprise entre 5 jours et 6 semaines en fonction des micro-organismes retrouvés et du terrain. Des hémocultures positives nécessiteraient une antibiothérapie IV d'au moins 7 jours voire 15 s'il s'agit de *S. aureus*. Il est recommandé de réévaluer l'antibiothérapie à 48 heures et 72 heures. La durée totale de traitement est de 6 semaines à 3 mois maximum ; les données les plus récentes étant en faveur d'une durée de 3 mois (24) En cas d'allergie, bactérie multi-résistante, infection polymicrobienne, ou comorbidité particulière, un avis au CRIOAC peut être nécessaire.

Les posologies dans le cas général sont indiquées dans le tableau suivant (**Tableau 5**). Le poids, la fonction rénale et la fonction hépatique sont à prendre en compte dans l'adaptation des posologies.

ATB	Doses
Vancomycine*	1 000 mg IVL en 1 h (1 250 mg en 1 h - 1 h 30 si poids 80-100 kg ; 1 500 mg si poids > 100 kg)/12 h Réaliser un dosage du taux résiduel à la 72 ^e heure si le traitement est poursuivi pour adapter la dose (objectif de taux résiduel à 20-30 mg/L)
Pipéracilline-tazobactam	4 g IVL/8 h (toutes les 6 h si poids >100 kg)
Cefotaxime	2 g IVL/8 h (3 g/8 h si poids 70-100 kg ; 3 g/6 h si poids > 100 kg)
Ceftriaxone	2 g IVL/24 h (1,5 g/12 h si poids 70-100 kg ; 2 g/12 h si poids > 100 kg)

* Le schéma thérapeutique proposé pour l'administration de vancomycine (produit veinotoxique) pourra être modifié en fonction des pratiques locales.

En particulier, l'utilisation d'une perfusion continue (pousse-seringue électrique) après une dose de charge de vancomycine est pratiquée par certaines équipes.

Tableau 5 : Prise en charge probabiliste de l'infection précoce de prothèse selon les recommandations de la HAS révisées en 2014

Une fois la bactérie identifiée et son profil de résistance connu, l'antibiothérapie sera adaptée ; les antibiotiques recommandés sont présentés dans les tableaux suivants (version exhaustive en **Annexe I**) :

	Traitement initial	Relais oral exclusif ¹
Staphylocoques multisensibles²		
Poids ≤ 70 kg	Oxacilline ou cloxacilline ³ IV 1,5 g/4 h OU Cefazoline ⁴ 1 g/6 h IV	Ofloxacin ^{5,6,7} à la dose de 200 mg 2x/j ET rifampicine ^{8,9} 900 mg 1x/j
Poids > 70 kg	Oxacilline ou cloxacilline ³ IV 2 g/4 h OU Cefazoline ⁴ 2 g/8 h IV	Ofloxacin ^{5,6,7} à la dose de 200 mg 3x/j ET rifampicine ^{8,9} 600 mg 2x/j
Entérobactéries sensibles¹⁰		
Poids ≤ 70 kg	Cefotaxime 2 g/8 h IV OU Ceftriaxone 2 g/24 h IV	Ofloxacin ^{5,6} à la dose de 200 mg 2x/j OU ciprofloxacine ⁶ 500 mg 2x/j
Poids > 70 kg	Cefotaxime 9 à 12 g/j IV en 3 à 6 injections OU Ceftriaxone 1,5 à 2 g/12 h IV	Ofloxacin ^{5,6} à la dose de 200 mg x3/j OU ciprofloxacine ⁶ 750 mg 2x/j
Streptocoques (sauf entérocoques)		
Si poids ≤ 70 kg	Amoxicilline 1,5 g/4 h IV OU ceftriaxone ^{2,3} 2 g/24 h IV	Clindamycine ⁴ 600 mg x3/j OU amoxicilline ⁵ 2 g 3x/j
Si poids > 70 kg	Amoxicilline 2 g/4 h IV OU ceftriaxone ^{2,3} 1,5 à 2 g/12 h IV	Clindamycine ⁴ 600 mgx4/j OU amoxicilline ⁵ 3 g 3x/j

Tableau 6 : Prise en charge par antibiothérapie adaptée aux germes selon les recommandations de la HAS révisées en 2014

Des recommandations françaises sur la prise en charge des IPOA incluant non seulement celle survenant précocement en post-opératoire, mais aussi celles retardés et tardives ont été publiés en 2010. (25) Elles font actuellement l'objet d'une mise à jour

1.5.2 Etats-Unis d'Amérique

Les recommandations américaines proposent une prise en charge en fonction du germe et de l'acte chirurgical (changement en un temps, changement en deux temps, DAIR).

Pour les patients pris en charge par débridement, comme par changement en un temps, avec des prélèvements positifs à staphylocoque, il est recommandé d'instaurer deux à six semaines d'antibiothérapie intraveineuse adaptée au germe, associée à la rifampicine (si sensible) à la

posologie de 300 mg à 450 mg deux fois par jour, suivi d'un relai *per os* associant rifampicine et un autre antibiotique oral adapté à l'antibiogramme. La durée totale de cette antibiothérapie est de 3 mois (hanche) à 6 mois (genou). Pour les autres bactérie une durée de traitement de quatre à six semaines est recommandée, par voie intraveineuse ou orale si la biodisponibilité de l'antibiotique le permet. Pour les patients pris en charge par changement en deux temps, la durée recommandée est de quatre à six semaines d'antibiothérapie adaptée, intraveineuse ou orale si la biodisponibilité le permet.

2. Antibiotiques

2.1 Généralités

Les antibiotiques de choix dans les IPOA doivent présenter plusieurs qualités :

- Être actifs sur les bactéries impliquées habituellement dans ces pathologies s'il s'agit d'un traitement probabiliste (staphylocoques, streptocoques, entérobactéries, *Pseudomonas* spp. et anaérobies dont ceux du genre *Cutibacterium*) ;
- Pénétrer efficacement dans la synoviale, l'os cortical et spongieux infectés. Les antibiotiques à forte pénétration intra-osseuse sont principalement la rifampicine, les fluoroquinolones, la clindamycine, la fosfomycine, et l'acide fusidique ;
- Exercer une activité sur le biofilm, la présence de matériel implanté étant un facteur de risque majeur de formation de biofilm.

En raison des difficultés d'accès du tissu osseux infecté et de la possible présence de biofilm, il est nécessaire d'utiliser de fortes posologies sur des longues durées. En pratique, les posologies utilisées sont souvent celles recommandées en cas de bactériémies, or les concentrations obtenues dans l'os sont inférieures et pour de nombreux antibiotiques, nettement inférieures à celles mesurées dans le sang. Cela signifie donc que les posologies du RCP ne sont pas adaptées dans la plupart des cas.

L'os fait partie avec le système nerveux central, la prostate et l'œil des sites où la diffusion des médicaments est la plus difficile. La capacité des antibiotiques de diffuser dans l'os peut être séparée en trois classes en fonction du rapport Concentration Osseuse sur Concentration Sérique (CO/CS) exprimé en pourcentage. Plus ce rapport est élevé plus la diffusion osseuse est importante.

Bonne diffusion (>30%)*	Fluoroquinolones, lincosamides, rifampicine, acide fusidique, fosfomycine, teicoplanine, macrolides, pristinaamycine, métronidazole
Diffusion moyenne (15-30%)	Bêta-lactamines, vancomycine, cotrimoxazole, phénicolés
Diffusion faible (<15%)	Aminosides, inhibiteurs de β lactamases

* Pourcentage de concentration os/sérum

Tableau 7 : Classification des antibiotiques selon leur diffusion osseuse

Le quotient inhibiteur (QI) correspondant à la concentration tissulaire d'antibiotique sur la concentration minimale inhibitrice est également un paramètre important à prendre en compte lors du traitement des infections osseuses. Un QI inférieur à 1 est considéré comme mauvais, entre 1 et 10 il est considéré comme correct et s'il est supérieur à 10 l'antibiotique sera considéré comme très efficace. Les bêta-lactamines ont une diffusion osseuse moyenne mais le QI étant élevé, elles constituent une option intéressante

Par ailleurs, les antibiotiques doivent aussi pouvoir être efficaces en condition d'acidose et d'anaérobiose, parfois observée au niveau du site infectieux. Dans les os spongieux et tout os infectés, la vascularisation est plus importante ainsi les concentrations en antibiotiques sont supérieures à celles des os corticaux et sains.

Plusieurs antibiotiques ont la caractéristique de sélectionner très rapidement des mutants résistants, naturellement présents, dans l'inoculum initial. Il est donc recommandé de ne pas les utiliser en monothérapie, particulièrement pendant la première phase du traitement lorsque l'inoculum est élevé et si possible pendant toute la durée de l'antibiothérapie.

Enfin, étant donné la nécessité d'une durée de traitement longue dans les IPOA, un relai oral, doit être envisagé dès que possible. Certains antibiotiques tels que la rifampicine, la lévofloxacine, linézolide, tédizolide, cotrimoxazole, cyclines et clindamycine doivent être privilégiés à chaque fois que possible au vu de leur excellente biodisponibilité orale. (26)

Le suivi des patients traités par antibiotiques pour une IPOA est primordial pour garantir une bonne efficacité et éviter une rechute. L'entretien pharmaceutique dans le cadre d'une équipe pluridisciplinaire apparaît comme une plus-value certaine dans cette prise en charge : le pharmacien échange avec le patient sur les objectifs du traitement antibiotique, sur les

contraintes qu'il s'agisse de la disponibilité (en ville ou à l'hôpital), des modalités de prises, des interactions, des effets secondaires principaux et de leur gestion.

Les antibiotiques suivants ont un intérêt particulier dans le traitement des IPOA dues à des bactéries à Gram + (pathogènes le plus souvent impliqués) : rifampicine, linézolide, tédizolide, daptomycine, téicoplanine, oritavancine, vancomycine et lévofloxacine. Leurs principales caractéristiques et intérêts vont être détaillés. La lévofloxacine est la quinolone actuellement la plus utilisée en France et dans de nombreux pays européens dans les infections ostéo articulaires. Ceci est dû à son activité sur de nombreux BGN mais surtout sur la plupart des staphylocoques en association, le plus souvent, avec la rifampicine. La rifampicine est largement prescrite du fait de son activité sur le biofilm. Les autres antibiotiques sont principalement utilisés pour leur activité sur les staphylocoques méti-résistants ainsi que les entérocoques dont *E. faecium*.

2.2 Rifampicine

La rifampicine est un antibiotique de la famille des rifamycines dont le mode d'action est la formation d'un complexe stable avec l'ARN polymérase des bactéries. La rifampicine joue un rôle majeur dans le traitement des IPOA, notamment à staphylocoques.

Son activité sur les bactéries situées dans le biofilm présent à la surface des corps étrangers lui confère une place privilégiée dans la stratégie thérapeutique par rapport aux autres agents antibactériens. La rifampicine est un antibiotique concentration dépendant, le temps entre deux administrations pendant lequel la concentration de l'antibiotique dépasse la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI) est la caractéristique la mieux corrélée à l'activité antimicrobienne. La rifampicine a un large spectre, incluant les bactéries à Gram positif et négatif.

Aérobies à Gram positif
<i>Bacillus anthracis</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Rhodococcus equi</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> méti-S
<i>Staphylococcus</i> méti-R *
<i>Staphylococcus</i> à coagulase négative
<i>Streptocoques</i> A, B, C, G
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptocoques viridans</i> ou non groupables
Aérobies à Gram négatif
<i>Branhamella catarrhalis</i>
<i>Brucella</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Pasteurella</i>
Anaérobies
<i>Bacteroides</i>
<i>Clostridium difficile</i>
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Fusobacterium</i>
<i>Peptostreptococcus</i>
<i>Propionibacterium acnes</i>
Autres
<i>Chlamydia trachomatis</i>
<i>Chlamydia psittaci</i>
<i>Coxiella burnetii</i>
<i>Legionella</i>
<i>Mycobacterium africanum</i>
<i>Mycobacterium bovis</i>
<i>Mycobacterium bovis</i> BCG
<i>Mycobacterium kansasii</i>
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>

Tableau 8 : Spectre antibactérien de la rifampicine - espèces habituellement sensibles

Plusieurs études démontrent une excellente pénétration de la rifampicine dans les tissus osseux avec des niveaux supérieurs au seuil de sensibilité de la CMI de la rifampicine contre *S. aureus*.(27–29)

La sélection rapide de souches résistantes sous monothérapie rend cependant obligatoire son association à un autre antibiotique actif sur le (ou les) pathogène(s) ciblé (s). Lors de

l'association à un autre antibiotique, la rifampicine est l'antibiotique majeur, l'autre antibiotique ayant pour objectif principal de diminuer le risque d'émergence de résistance.

L'efficacité d'un traitement contenant de la rifampicine dans la stratégie DAIR varie de 70% à 90% selon les études. Cependant, une bithérapie incluant la rifampicine est souvent difficile à gérer en pratique du fait des effets indésirables digestifs.

La résorption digestive de la rifampicine est rapide et pratiquement totale mais la prise simultanée d'aliments réduit son absorption. La rifampicine doit donc être prise préférentiellement à distance des repas, c'est-à-dire 30 minutes avant ou 2 heures après. En cas de prise alimentaire concomitante, il est conseillé de réaliser un dosage de la rifampicine au pic, soit 2 heures après la prise. Le suivi thérapeutique pharmacologique repose sur la mesure de la concentration résiduelle (témoin de la bonne élimination de la rifampicine), et de la concentration au pic (témoin de l'obtention d'une concentration suffisante) après obtention de l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques, soit à partir du 5ème jour de traitement du fait du caractère auto-inductible du métabolisme de la rifampicine.

La rifampicine présente de nombreuses interactions médicamenteuses potentielles. La rifampicine est un inducteur puissant d'enzymes du métabolisme, notamment des cytochromes P450 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A4 et des UDP-glucuronosyltransférases. Des études *in vitro* et *in vivo* ont montré qu'elle est également inductrice des transporteurs tels que la glycoprotéine P (*P glycoprotein* (P-gp)), de la Protéine Résistante de Cancer du Sein (*Breast Cancer Resistance Protein* (BCRP)) et de la protéine 2 de multi-résistance aux médicaments (*Multidrug Resistance associated Protein 2*(MRP2)). De nombreux médicaments sont des substrats d'au moins une ou plusieurs enzymes et/ou de ces transporteurs. La rifampicine pourrait accélérer le métabolisme et donc diminuer l'activité de certains médicaments co-administrés ou augmenter l'activité d'une pro drogue co-administrée. À la suite de l'instauration comme à l'arrêt de la rifampicine, un ajustement de la posologie du (ou des) médicament(s) co-administré(s) peut être nécessaire afin de maintenir des concentrations sanguines optimales en tenant compte que l'effet inducteur atteint un niveau maximal en 15 jours environ et persiste 1 à 2 semaines après l'arrêt de la rifampicine.

Concernant les effets indésirables, principalement digestifs, jusqu'à 20% des patients recevant de la rifampicine pour des IPOA doivent arrêter prématurément le médicament. (30)

Les perturbations biologiques les plus fréquentes sont l'augmentation des enzymes hépatiques et de la bilirubine ainsi que les thrombopénies, ce qui justifie une surveillance hépatique et de l'hémogramme.

Lors de l'entretien pharmaceutique, le pharmacien doit avertir le patient du risque de troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées) et insister sur la nécessité de respecter les horaires de prise par rapport aux repas. Le patient sera également informé sur la possible coloration orangée des fluides corporels (urines, larmes).

Des études sont en cours pour rechercher des alternatives à la rifampicine comme la rifabutine qui est structurellement apparentée à la rifampicine. Au niveau pharmacocinétique, elle présente une excellente concentration intracellulaire, une bonne diffusion tissulaire et moins d'induction enzymatique que la rifampicine (31). Au niveau bactériologique, les CMI pour *S. aureus* sont similaires entre rifampicine et rifabutine (32,33), le nombre de mutants résistants est équivalent. (34) Elle présente un meilleur profil de tolérance que la rifampicine, moins d'EI sévères (35,36) et moins d'interactions médicamenteuses. Cet avantage sur le profil d'effets indésirables est susceptible d'améliorer l'observance du traitement notamment s'il doit être prolongé comme dans les IPOA.

2.3 Linézolide

Le linézolide est un antibiotique de synthèse appartenant à la classe des oxazolidinones. Le linézolide inhibe de façon sélective la synthèse des protéines en se fixant sur la partie 23S de la sous-unité 50S du ribosome bactérien. Ceci empêche la formation du complexe d'initiation fonctionnel 70S qui est un élément essentiel du processus de réplication de l'ADN.

L'efficacité est dépendante de la durée pendant laquelle la concentration plasmatique du linézolide est supérieure à la concentration minimale inhibitrice du germe causal.

La biodisponibilité orale est de 100% et n'est pas modifiée par la nourriture. Ainsi ce médicament peut être administré pendant le repas afin de limiter les troubles digestifs. Aucune adaptation hépatique ou rénale n'est habituellement requise, bien que des données récentes indiquent qu'il existe une corrélation entre la sévérité de l'insuffisance rénale (à l'origine de fortes concentrations sériques de linézolide) et le risque de thrombopénie. (37)

Un des intérêts du linézolide est son activité sur les staphylocoques résistants à la méticilline, les entérocoques résistants à la vancomycine et les streptocoques résistants à la pénicilline.

Aérobies à Gram positif :

Enterococcus faecalis

*Enterococcus faecium**

*Staphylococcus aureus**

Staphylocoques à coagulase négative

*Streptococcus agalactiae**

*Streptococcus pneumoniae**

*Streptococcus pyogenes**

Streptocoques du groupe C

Streptocoques du groupe G

Anaérobies à Gram positif :

Clostridium perfringens

Peptostreptococcus anaerobius

Peptostreptococcus sp.

Tableau 9 : Spectre antibactérien du linézolide - espèces habituellement sensibles

La résistance au linézolide est principalement associée à des mutations au niveau de la sous unité 23S. Une résistance au linézolide a été rapportée chez les entérocoques *S. aureus* et staphylocoques à coagulase négative (SCN).

Lors de l'entretien pharmaceutique, le pharmacien abordera le risque d'interactions en lien avec l'inhibition de la dégradation des monoamines cérébrales. En effet, le linézolide faisant partie de la famille chimique des inhibiteurs de la mono amine oxydase, plusieurs interactions pharmacodynamiques sont décrites en lien avec l'inhibition de la dégradation de la sérotonine, tyramine, phényléthylamine, tryptamine, dopamine, noradrénaline et adrénaline. Les principaux risques sont l'augmentation de la pression artérielle et le syndrome sérotoninergique. Les patients doivent avoir un suivi tensionnel rapproché et ne pas être traités concomitamment par inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, antidépresseurs tricycliques, agonistes des récepteurs 5HT1 sérotoninergiques, sympathomimétiques directs ou indirects, les vasopresseurs, les médicaments dopaminergiques et la buspirone. Ainsi un syndrome sérotoninergique peut être observé en cas de co-administration avec des médicaments sérotoninergiques, constituant ainsi une contre-indication sauf si l'association est jugée indispensable. Dans ce cas, les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe de syndrome sérotoninergique (trouble cognitif, hyperthermie, hyperréflexie et incoordination).

En cas de traitement long, supérieur à 28 jours, des effets indésirables de type neurotoxicité et hémato toxicité peuvent être plus fréquemment observés. En effet, le linézolide inhibe la synthèse protéique mitochondriale et peut engendrer de ce fait une acidose lactique et des

neuropathies périphériques et optiques. L'hémo toxicité est un des effets indésirables qui peut amener à arrêter le linézolide. Elle peut toucher les trois lignées sanguines.

Les patients âgés traités par linézolide présentent un risque plus important de développer ces effets indésirables. En raison de l'hématotoxicité du linézolide, il est recommandé de contrôler la numération sanguine toutes les semaines.

2.4 Tédizolide

Le phosphate de tédizolide est la prodrogue du tédizolide de la famille des oxazolidinones. Il est transformé rapidement par des phosphatases en tédizolide, la forme active. Le tédizolide exerce son activité antibactérienne en se liant à la sous-unité 50S du ribosome bactérien, inhibant alors la synthèse des protéines. Il a une activité bactériostatique.

Le rapport aire sous la courbe sur concentration minimale inhibitrice est le paramètre pharmacodynamique le mieux corrélé à l'efficacité du tédizolide.

Le spectre du tédizolide est similaire à celui du linézolide. En effet, il est actif sur les bactéries à Gram positif comme les entérocoques, les staphylocoques dorés, streptocoques pyogènes, agalactiae et du groupe anginosus.

Le mécanisme de résistance le plus observé chez les staphylocoques et les entérocoques est lié à des mutations des gènes codant pour l'ARNr 23S. En comparaison avec le linézolide, le tédizolide a été optimisée pour maintenir une activité vis-à-vis des souches de staphylocoques résistantes au linézolide par méthylation de l'ARN ribosomal.

Les interactions de type pharmacodynamie sont liées à l'effet inhibiteur réversible de la mono amine oxydase comme pour le linézolide.

Un des avantages du tédizolide par rapport au linézolide est son schéma d'administration. En effet, il s'administre une seule fois par jour par voie orale (biodisponibilité de 100%) comme intraveineuse, une seule fois par jour. De plus, dans les études ESTABLISH-1 et 2, comparant le linézolide au tédizolide, une moindre hémo toxicité du tédizolide a été mise en évidence. Plusieurs effets indésirables du linézolide sont dus à l'inhibition des ribosomes humains ou mitochondriaux alors que le tédizolide serait plus spécifique. Sa moindre toxicité hématologique pourrait le faire préférer chez des patients ayant des cytopénies préexistantes ou lorsqu'une durée prolongée de traitement est prévue.(38)

Les principales précautions d'emploi et effets indésirables sont liés au mécanisme d'action du tédizolide et sont identiques à ceux du linézolide :

- L'acidose lactique et la neuropathie (optique et périphérique) pouvant survenir en lien avec l'inhibition de la synthèse des protéines mitochondriales ;
- L'hématotoxicité avec des cas de neutropénies, anémies et thrombopénies ;
- Le syndrome sérotoninergique.

2.5 Daptomycine

La daptomycine fait partie des antibiotiques de la famille des lipopéptides cycliques naturels actifs uniquement sur les bactéries à Gram positif. Le mécanisme d'action implique la liaison, en présence d'ions calcium, aux membranes des bactéries en phase de croissance et en phase stationnaire, entraînant une dépolarisation et aboutissant à une inhibition rapide de la synthèse protéique, de l'ADN et de l'ARN.

Les ratios ASC/CMI et Cmax/CMI sont prédictifs de l'efficacité et de l'activité bactéricide de la daptomycine.

Le spectre est certes limité aux bactéries à Gram positif mais la daptomycine a l'avantage d'être active sur les staphylocoques dorés dont les méticilline résistants et ceux à sensibilité intermédiaires aux glycopeptides, les streptocoques, les entérocoques dont ceux résistants aux glycopeptides ainsi que sur *Clostridium spp.* et *C. acnes*

<i>Staphylococcus aureus</i> *
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
Staphylocoques coagulase négative
<i>Streptococcus agalactiae</i> *
<i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp <i>equisimilis</i> *
<i>Streptococcus pyogenes</i> *
Streptocoques du groupe G
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Peptostreptococcus spp</i>

Tableau 10 : Spectre antibactérien de la daptomycine – espèces habituellement sensibles

La daptomycine n'a pas d'indication officielle dans les IPOA, en effet sa faible diffusion en extravasculaire ne positionnait pas cet antibiotique dans ce type d'infections. Cependant les nombreuses études réalisées chez l'animal sont encourageantes. (39) Les études chez l'homme sont assez prometteuses avec des taux d'efficacité autour de 80%, comparables à ceux connus

dans ces infections avec d'autres antibiotiques. (40) Plusieurs études ont montré la supériorité de l'action *in vitro* de la daptomycine par rapport à la vancomycine et au linézolide sur la formation du biofilm, d'où l'intérêt dans les infections sur matériel. (41–43)

La daptomycine est peu métabolisée par les cytochromes P450 et ne semble pas avoir d'action inductrice ou inhibitrice. Ainsi aucune interaction pharmacocinétique est attendue.

Concernant les effets indésirables, une vigilance doit être portée sur le risque de myopathie particulièrement chez les patients traités par inhibiteurs de la HMG-CoA réductase. Un bilan biologique avec dosage des CPK avant initiation puis un suivi hebdomadaire est recommandé. Les symptômes comme la fièvre et la dyspnée sont également à prendre rapidement en considération car ils peuvent être les premiers signes de pneumonie à éosinophiles.

2.6 Téricoplanine

La téricoplanine est un glycopeptide qui inhibe la croissance des bactéries en interférant avec la synthèse de leur paroi cellulaire au niveau d'un site différent de celui des bêta-lactamines. La synthèse du peptidoglycane est bloquée par une liaison spécifique à des résidus D-alanyl-D-alanine.

L'activité antibactérienne de la téricoplanine dépend essentiellement de la durée pendant laquelle la concentration est supérieure à la concentration minimale inhibitrice. Il existe une grande variabilité interindividuelle de la cinétique de la téricoplanine, expliquant l'absence de corrélation nette entre la dose administrée et les concentrations plasmatiques obtenues. C'est pourquoi, les concentrations sériques résiduelles de téricoplanine doivent être mesurées afin de s'assurer que la dose administrée est suffisante pour espérer obtenir une efficacité clinique. Lors des doses d'entretien, un contrôle hebdomadaire est recommandé.

La téricoplanine a une activité bactéricide sur les bactéries aérobiques et anaérobiques à Gram positif.

Globalement la téricoplanine est, *in vitro*, un peu moins active sur les staphylocoques notamment les SCN et un peu plus active sur les entérocoques que la vancomycine

Bactéries aérobies à Gram positif

Corynebacterium jeikeium^a

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus (dont souches résistantes à la métilcilline)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus dysgalactiae subsp. *equisimilis*^a

(Streptocoques des groupes C & G)

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Streptocoques du groupe viridans^{a, b}

Bactéries anaérobies à Gram positif

Clostridioides difficile^a

Peptostreptococcus spp.^a

Tableau 11 : Spectre antibactérien de la téicoplanine – espèces habituellement sensibles

Une résistance à la téicoplanine est possible par deux mécanismes différents :

- Modification de la structure cible : particulièrement observée chez *Enterococcus faecium*. La modification concerne le remplacement de la fonction de la chaîne terminale d'acides aminés D-alanyl-D-alanine en un précurseur de muréine D-Ala-D-lactate, ce qui réduit l'affinité ;
- Les staphylocoques peuvent produire beaucoup de précurseurs de muréine sur lesquels se fixe la téicoplanine. Ainsi cela entraîne une réduction de la sensibilité voire une résistance.

La téicoplanine diffuse principalement dans les poumons, le myocarde et le tissu osseux avec des rapports concentration tissulaire/concentration sérique supérieurs à 1. Une étude sur modèle animal mesurant la diffusion de la téicoplanine radiomarquée, suite à l'injection de souches de SAMR, a montré une bonne diffusion osseuse.(44) Comparativement à la vancomycine, la téicoplanine a une longue demi-vie d'élimination comprise entre 100 heures et 170 heures. Après la dose de charge initiale toutes les 12 heures les deux premiers jours, une administration toutes les 24 (voire 48) heures est suffisante.

Un autre intérêt de la téicoplanine par rapport à la vancomycine est l'administration possible par voie intramusculaire (biodisponibilité > 90%).

Compte tenu de ces caractéristiques, la téicoplanine est une option thérapeutique dans les IPOA. La téicoplanine est à instaurer uniquement lorsque le germe et l'antibiogramme sont documentés.

En comparaison à la vancomycine, la téicoplanine est équivalente en termes d'efficacité, et meilleure en termes de profil de tolérance avec une moindre néphrotoxicité et un moindre risque de Syndrome de l'homme rouge ou *Red Man Syndrome*, car la téicoplanine n'implique pas de phénomène d'histaminolibération.(45)

Les principales précautions d'emplois de la téicoplanine sont liées à la toxicité auditive et rénale comme pour tous les glycopeptides et apparentés. Une vigilance est nécessaire lorsque plusieurs médicaments ototoxiques et néphrotoxiques sont co-administrés. Une réaction à la perfusion de type red man syndrome nécessite une perfusion sur 30 minutes afin de limiter ce risque. Une hémato toxicité touchant plus particulièrement les plaquettes justifie un suivi périodique de la formule sanguine.

2.7 Vancomycine

La vancomycine est un antibiotique glycopeptide tricyclique qui inhibe la synthèse de la paroi cellulaire des bactéries sensibles en se liant avec une forte affinité à la terminaison D-alanyl-D-alanine des précurseurs de la paroi cellulaire. Le médicament est bactéricide sur les micro-organismes en division. Il bloque la perméabilité de la membrane de la cellule bactérienne et la synthèse d'ARN. La vancomycine présente une activité dépendante du rapport ASC/CMI.

La vancomycine a une diffusion moyenne au sein du tissu osseux. Le taux de diffusion varie entre 7 et 30 % dans l'os cortical et entre 13 et 21 % dans l'os spongieux. (46,47) Dans une étude, chez des patients recevant 1 gramme de vancomycine 2 fois par jour, la diffusion est respectivement de 21 % et 89 % au sein de l'os cortical et de l'os spongieux. La variabilité de ces résultats est due en partie aux différentes méthodes utilisées pour extraire la vancomycine du tissu osseux.(48)

Son spectre est superposable à celui de la téicoplanine avec une action anti-staphylocoque dorée marquée ce qui justifie l'AMM dans les infections des os et articulations malgré une diffusion moyenne.

Gram positif

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus résistant à la métiline

Staphylocoques coagulase négative

Streptococcus spp.

Streptococcus pneumoniae

Enterococcus spp.

Staphylococcus spp.

Anaérobies

Clostridium spp. à l'exclusion de *Clostridium innocuum*

Eubacterium spp.

Peptostreptococcus spp.

Tableau 12 : Spectre antibactérien de la vancomycine – espèces habituellement sensibles

La résistance acquise aux glycopeptides est plus fréquente chez les entérocoques (*E. faecium*, en particulier) et est liée à l'acquisition de plusieurs complexes de gènes van qui modifient la cible D-alanyl-D-alanine en D-alanyl-D-lactate ou D-alanyl-D-sérine qui se lie faiblement à la vancomycine.

Il y a souvent une résistance croisée de la vancomycine avec la téicoplanine, parfois avec la daptomycine, mais pas avec les autres classes d'antibiotiques.

Concernant les effets indésirables, l'ototoxicité et la néphrotoxicité sont dose dépendantes et généralement réversibles ce qui justifie le suivi thérapeutique pharmacologique. L'association de la vancomycine avec d'autres médicaments comme les aminosides peut potentialiser ces toxicités. La vancomycine s'est avérée aussi efficace que la téicoplanine pour traiter les infections causées par le staphylocoque doré, avec des résultats similaires en termes de guérison clinique, de guérison microbiologique et de décès. Cependant, moins d'événements indésirables (toxicité rénale, éruption cutanée et érythrodermie) ont été observés avec la téicoplanine. (45) Une prémédication par antihistaminique peut être réalisée afin de limiter le risque de syndrome de l'homme rouge.

2.8 Oritavancine

L'oritavancine est un antibactérien du groupe des glycopeptides. L'oritavancine a trois mécanismes d'action :

- Inhibition de l'étape de transglycosylation (polymérisation) de la biosynthèse de la paroi cellulaire par fixation au peptide souche du précurseur du peptidoglycane ;

- Inhibition de l'étape de transpeptidation (réticulation) de la synthèse de la paroi cellulaire par fixation aux segments de liaison des peptides ;
- Perturbation de l'intégrité de la membrane bactérienne, conduisant à la dépolarisation, à la perméabilisation et à la mort rapide des cellules.

Comme la dalbavancine, cet antibiotique est actuellement indiqué, uniquement dans le traitement des infections de la peau et des tissus mous chez les adultes. Il ne peut être proposé qu'en situation d'indication formelle d'un glycopeptide, chez les patients adultes ayant des infections d'un certain degré de gravité, pour lesquelles une infection due à un staphylocoque résistant à la méticilline est prouvée ou suspectée.

L'oritavancine est uniquement active sur les bactéries à Gram positif. Les essais cliniques *in vitro* ont montré une activité sur les staphylocoques, les entérocoques, les streptocoques dont *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, et ceux du groupe *anginosus*. Elle est active sur les souches d'entérocoques résistants aux glycopeptides par expression de l'opéron *vanA*. Cette activité représente un avantage de l'oritavancine sur la dalbavancine. L'oritavancine par sa longue demi-vie de 245 heures s'administre une seule fois dans son indication officielle qui est le traitement des infections de la peau et des parties molles

Les réactions d'hypersensibilité et les réactions au site de perfusion sont parmi les effets indésirables les plus fréquents. Le médicament doit donc être perfusé pendant 3 heures afin de minimiser la réaction liée à la perfusion. Les perfusions intraveineuses d'oritavancine peuvent provoquer des réactions de type « syndrome de l'homme rouge », comprenant un érythème de la partie supérieure du corps, un prurit, une urticaire et/ou une éruption cutanée. Des réactions associées à la perfusion caractérisée par une douleur thoracique, une gêne thoracique, des frissons, des tremblements, une dorsalgie, une cervicalgie, une dyspnée, une hypoxie, une douleur abdominale et de la fièvre ont été observés. Dans l'étude de Redell M et al. de 2019 incluant 440 patients, il n'est rapporté que 3 cas de diarrhées, 3 cas de vomissements, 5 cas d'hypersensibilité et 1 cas d'infection à *Clostridium*. Van Hise et al. rapportent également peu d'effets indésirables (3 hypoglycémies et 2 épisode de tachycardie sur 134 patients) avec un taux de succès de 88%. (49,50)

2.9 Lévofoxacine

La lévofoxacine est un antibiotique de synthèse de la classe des fluoroquinolones. Elle est l'énantiomère S de la substance active racémique ofloxacine. La lévofoxacine agit sur le

complexe ADN-ADN-gyrase et sur la topoisomérase IV. L'activité bactéricide de la lévofloxacine dépend du rapport entre la concentration sérique maximale et la concentration minimale inhibitrice ou du rapport ASC / CMI.

La lévofloxacine a un large spectre, elle est notamment active sur de nombreux bacilles à Gram négatif et bactéries à Gram positif.

Bactéries aérobies à Gram positif

Bacillus anthracis

Staphylococcus aureus sensible à la méticilline

Staphylococcus saprophyticus

Streptocoques, groupes C et G

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Bactéries aérobies à Gram négatif

Eikenella corrodens

Haemophilus influenzae

Haemophilus para-influenzae

Klebsiella oxytoca

Moraxella catarrhalis

Pasteurella multocida

Proteus vulgaris

Providencia rettgeri

Bactéries anaérobies

Peptostreptococcus

Autres

Chlamydophila pneumoniae

Chlamydophila psittaci

Chlamydia trachomatis

Legionella pneumophila

Mycoplasma pneumoniae

Mycoplasma hominis

Ureaplasma urealyticum

Tableau 13 : Spectre antibactérien de la lévofloxacine – espèces habituellement sensibles

La résistance à la lévofloxacine s'acquiert par mutations de l'ADN gyrase et de la topoisomérase IV. D'autres mécanismes de résistance tels que des mécanismes d'imperméabilité membranaire et des mécanismes d'efflux peuvent également affecter la sensibilité à la lévofloxacine.

Il n'existe que très peu de résistances croisées entre la lévofloxacine et les autres classes d'antibactériens. Cependant, il est observé que les staphylocoques dorés résistants à la méticilline possèdent souvent une co-résistance aux fluoroquinolones, dont la lévofloxacine.

La biodisponibilité orale des fluoroquinolones est très bonne, variant de 70 à 100%, elle est supérieure à 90% pour la lévofloxacine. Un relais par voie orale peut donc se faire facilement, car il permet de maintenir un niveau d'exposition comparable à la voie intraveineuse. Les

fluoroquinolones ont une excellente pénétration tissulaire, Rimmelé et al retrouvent des concentrations élevées de lévofloxacine dans l'os cortical et le liquide synovial après administration de 500mg par voie intraveineuse. (51) L'ofloxacine, la lévofloxacine et la ciprofloxacine ont une pénétration tissulaire similaire. (52) Un intérêt de la lévofloxacine est une administration possible en une fois par jour contrairement à la majorité des quinolones qui s'administrent en deux ou trois prises. Un autre intérêt est son activité plus marquée sur les bactéries en phase stationnaire du biofilm. (53)

La lévofloxacine a l'avantage d'avoir des CMI plus basses et des concentrations sériques plus élevées que l'ofloxacine.

Les patients doivent être informés sur les risques tendineux, cutanés, hépatiques, visuels, cardiaques (allongement de l'intervalle QT), neuropsychiatriques, hématologiques et d'hypoglycémie chez les patients diabétiques.

3. Dalbavancine

3.1 Généralités

3.1.1 Autorisation de mise sur le marché

La dalbavancine est un antibiotique à usage systémique de la famille des glycopeptides, disponible sur le marché français depuis 2015.

D'après la Commission de Transparence (CT), il existe un besoin thérapeutique pour les infections à cocci à Gram positif, en particulier pour le traitement des infections à staphylocoques dorés résistants à la méticilline et à entérocoques résistants à la vancomycine. Dans le traitement des infections de la peau et des tissus mous à SARM, le besoin thérapeutique était, en grande partie, couvert par les antibiotiques suivants : glycopeptides (vancomycine, teicoplanine, oritavancine), synergistines (pristinamycine et quinupristine-dalfopristine), oxazolidinones (linézolide et tedizolide), lipopeptides cycliques (daptomycine). La ceftaroline a également l'AMM pour le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous.

Dans ce contexte, la CT considère que le service médical rendu par la dalbavancine est important dans le traitement des IBAPTM uniquement chez les patients adultes ayant des infections d'un certain degré de gravité, pour lesquelles une étiologie staphylococcique avec résistance à la méticilline est prouvée ou suspectée.

Malgré le schéma d'administration de la dalbavancine qui semble avantageux, la CT considère que la dalbavancine n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport à la vancomycine (profil d'activité *in vitro*, efficacité et profil d'effets indésirables comparables) dans la prise en charge des IBAPTM chez l'adulte.

Compte-tenu de la difficile comparaison et transposabilité des résultats dans les infections sévères et/ou dues à des bactériémies multirésistantes, de la longue demi-vie de la dalbavancine et du manque de données sur l'impact de cette caractéristique en termes d'effets indésirables et de résistances, la CT recommande que la décision d'instaurer ce médicament soit prise avec l'aide d'un référent antibiotique. Un suivi de vie réelle des patients traités par dalbavancine devrait être mis en place afin de documenter ses modalités d'utilisation ainsi que son profil d'efficacité, d'effets indésirables et de résistances.

Actuellement, la seule indication autorisée est le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous chez l'adulte. Deux schémas posologiques existent :

- Une perfusion unique de 1 500 mg ;
- Une perfusion de 1 000 mg suivie d'une perfusion de 500 mg une semaine plus tard.

La dalbavancine est une poudre à reconstituer avec de l'eau pour préparation injectable puis à diluer dans du glucose 5%. La durée d'administration est de 30 minutes sur voie périphérique.

3.1.2 Place de la dalbavancine parmi les glycopeptides

La dalbavancine est un antibiotique naturel de structure lipoglycopeptidique dérivé de la téicoplanine. Au sein de la famille des glycopeptides, quatre groupes sont définis selon la structure chimique (Bryskier, 2005).

Groupe	Antibiotiques	Acide aminé en position 1	Acide aminé en position 3	Sucres
I	Vancomycine, Oritavancine Chloroorienticine, Orienticine, Décaplanine, Erémomycine, N- désméthylvancomycine, A-82846, UK-72051	Leucine	Asparagine	Glucose, vancosamine, 4- épivancosamine
II	Avoparcine, Actinodine Chloropolysporine, Galacardine Helvecardine, Synmonicine	Para- hydroxyphényl- glycine	Para- hydroxyphényl- glycine	Acosamine, actinosamine, ristosamine, mannose, rhamnose,
III	Ristocétine, Actaplanine	β -hydroxyphényl- glycine	Méta- hydroxyphényl- glycine	Ristosamine
IV	Téicoplanine, Dalbavancine Télévancine, Ardacine, Kibdéline, Parvocidine	p-hydroxyphényl- glycine	3,5- hydroxyphényl- glycine	Glucosamine, mannose

Tableau 14 : Classification structurelle des glycopeptides

La vancomycine, la téicoplanine, la dalbavancine et l'oritavancine sont commercialisés en France. La vancomycine est le plus vieux glycopeptide avec une mise sur le marché dans les années 1950.

La vancomycine, la téicoplanine, l'oritavancine, la télévancine et la dalbavancine ont une même structure chimique initiale. L'objectif de ces différentes mises sur le marché de glycopeptides

est d'améliorer progressivement les propriétés antimicrobiennes et pharmacocinétiques en étudiant les relations structures-activités.

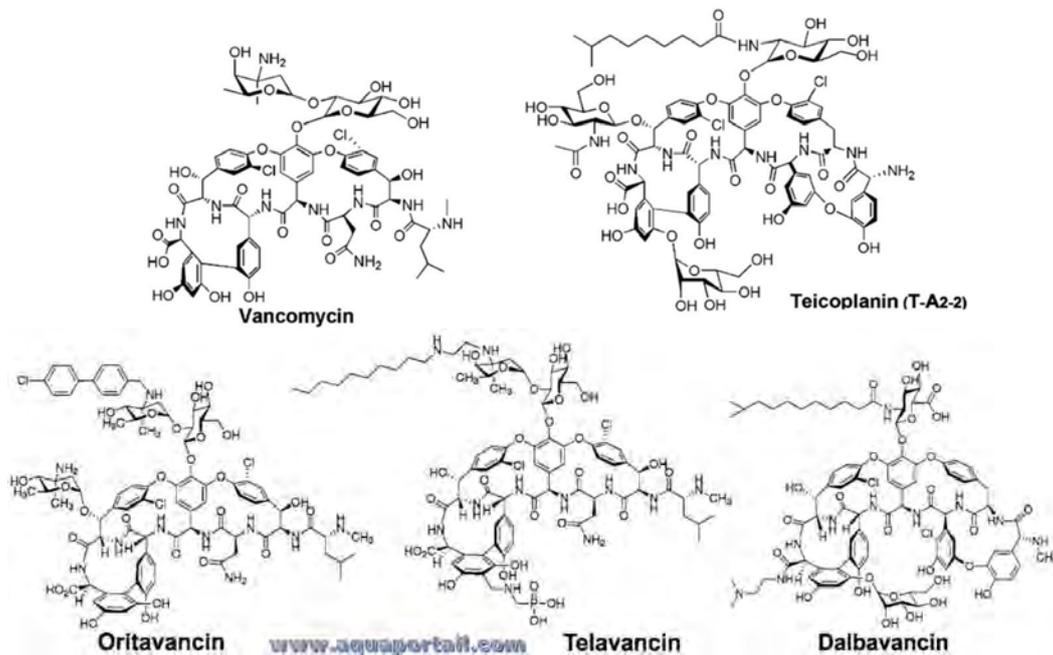


Figure 3 : Structure chimique de la vancomycine, téicoplanine, oritavancine, télavancine et dalbavancine.

Ces glycopeptides produits naturellement sont des heptapeptides linéaires hautement modifiés avec cinq acides aminés. Les principaux éléments structurels les différenciant sont les acides aminés 1 et 3. D'autres éléments importants de différenciation sont :

- Le nombre, la structure et la position des sucres ;
- Le nombre et la position des atomes de chlore ;
- Le nombre et la position des groupes méthyle et groupes hydroxyle.

Dans les glycopeptides de type téicoplanine, la conversion du groupe carboxy en un ester, un amide ou une hydrazide permet d'améliorer l'activité antimicrobienne ; en particulier, la dérivation de l'extrémité carboxy du peptide améliore l'activité contre le staphylocoque à coagulase négative. Le radical N-acylglucosamine est responsable de la longue demi-vie plasmatique.

La molécule précurseur à l'origine de la dalbavancine est appelée A 40926. Elle se différencie de la téicoplanine par :

- L'absence de l'acétylglucosamine dans la position benzylique ;

- La présence d'un acide acylaminoglucuronique sur l'acide aminé 4 à la place de l'acylglucosamine ;
- La présence d'un groupe méthylamino terminal ;
- La position d'un atome de chlore ;
- La demi-vie est plus longue que celle de la téicoplanine grâce à la longueur de la chaîne lipophile ;
- A 40926 comprend l'élimination ou la substitution de sucres et la dérivation de groupes fonctionnels tels que le groupe carboxy de l'acide aminé 7 (l'extrémité C-terminale de la téicoplanine), l'extrémité N du peptide et différents groupes hydroxyle.

Toutes les modifications ont été effectuées sur des sites qui n'affectaient pas directement la poche de liaison D-alanyl-D-alanine.

La dalbavancine appelée aussi 5,31-dichloro-38-de(methoxycarbonyl)-7-demethyl19-deoxy-56-O-[2-deoxy-2-[(10-methyl-1-oxoundecanoyl)amino]-b-D-glucopyranosyl]-38-[[[3-(diméthylamino)propyl]amino]carbonyl]-42-O-a-D-mannopyranosyl-N15-N-méthylristomycine aglycon, a été préparée selon une procédure en trois grandes étapes à partir de l'A 40926. Premièrement la fonction acide N-acylaminoglucuronique a été sélectivement estérifiée par incubation dans du méthanol en présence d'acide sulfurique pendant 24 heures. Ensuite, le groupe carboxyle du peptide a été amidifié avec de la 3-(diméthylamino)-1-propylamine dans du diméthylsulphoxyde en présence de benzotriazoloxo-tris-pyrrolidinophosphoniumhexafluoro-phosphate. Enfin, l'ester méthylique de sucre a été saponifié avec de l'hydroxyde de sodium à 15%. (54) (55) (56)

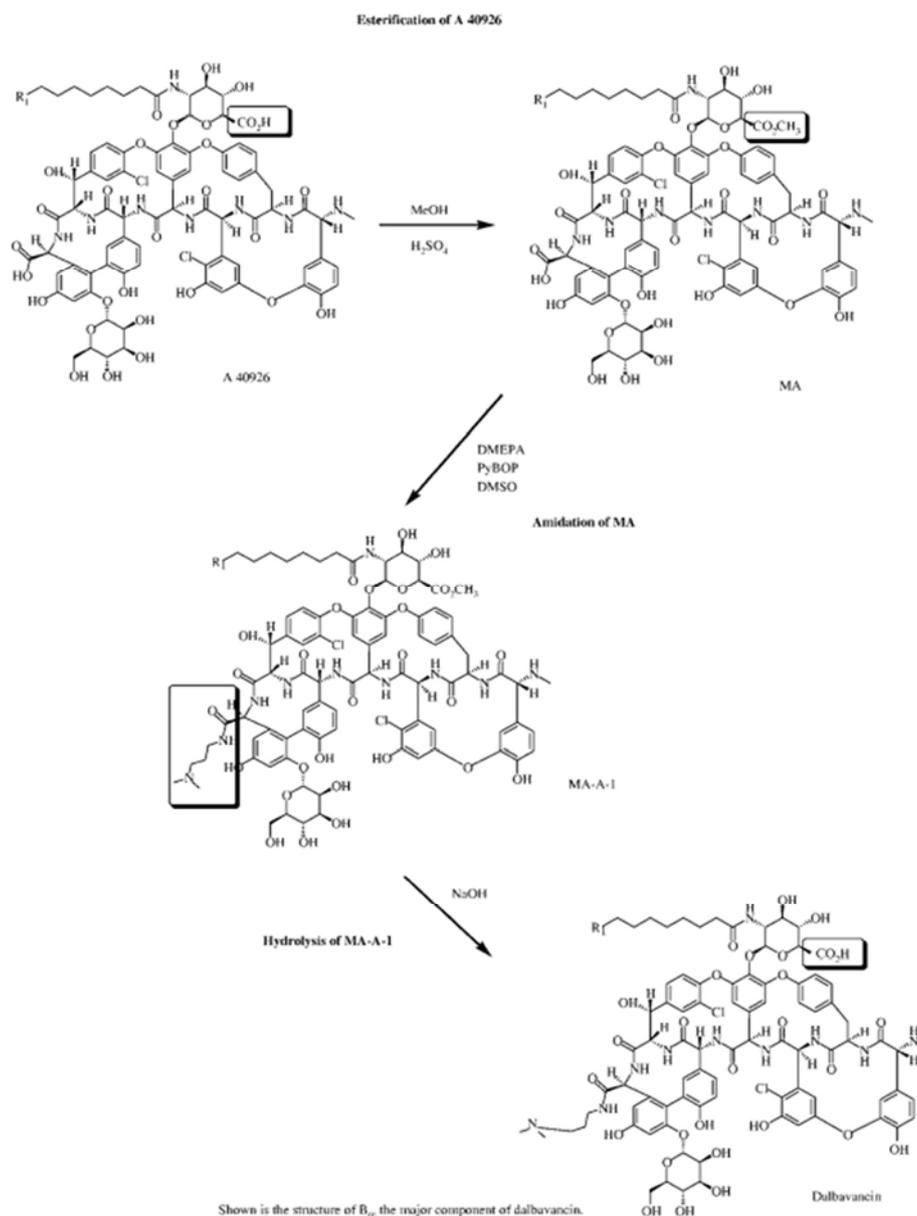


Figure 4 : Synthèse de la dalbavancine

3.2 Pharmacodynamie

3.2.1 Rappel sur le peptidoglycane

Le peptidoglycane est un hétéropolymère constitué d'une partie glucidique, le polysaccharide, et d'une partie peptidique. La partie glucidique est une alternance de molécules de N-acétylglucosamine et d'acide N-acétylmuramique. La partie peptidique est composée de chaînes de quatre acides aminés. Les deux parties sont reliées par des ponts interpeptidiques formant une macromolécule tridimensionnelle réticulée.

La biosynthèse du peptidoglycane s'effectue par sous-unités dans le cytoplasme jusqu'à l'assemblage du disaccharide-pentapeptide qui traverse la membrane cytoplasmique fixé sur un transporteur phospholipidique puis est attaché à la chaîne glucidique de la paroi pré-existante (réaction de transglycosylation). Ce peptidoglycane est ainsi un composant majeur de la paroi des bactéries et peut servir à classer les bactéries en deux groupes : Gram positif et Gram négatif.

En effet, les bactéries peuvent être classées en fonction de la coloration liée au peptidoglycane, leur forme ou leur besoin en oxygène. La classification par coloration la plus utilisée est celle de Hans Christian Gram de 1884. On distingue les bactéries dites Gram positif de celles dites Gram négatif. Les bactéries dites positives prennent une couleur bleue alors que les négatives sont roses-rouges. Cette différence est liée à la composition des parois des bactéries.(57)

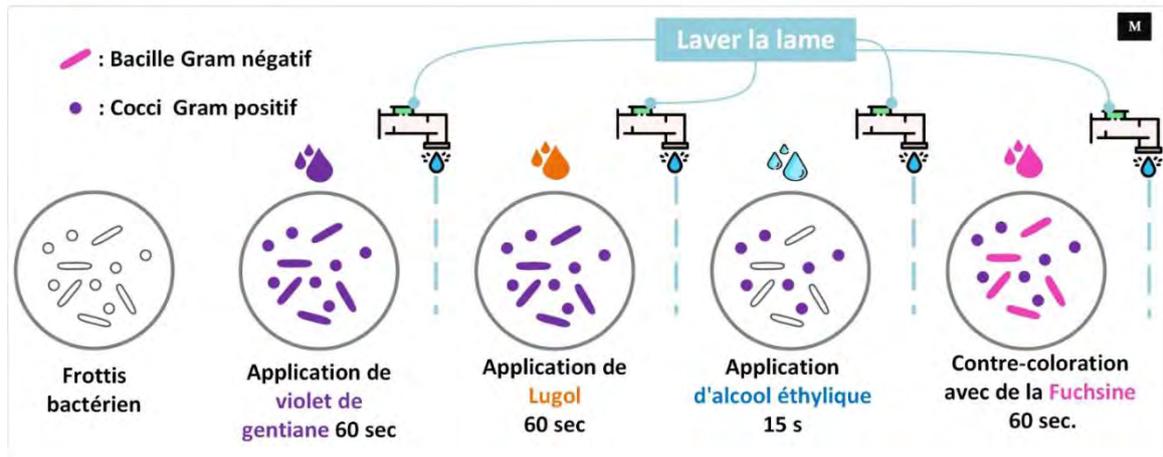


Figure 5 : Coloration de Hans Christian Gram

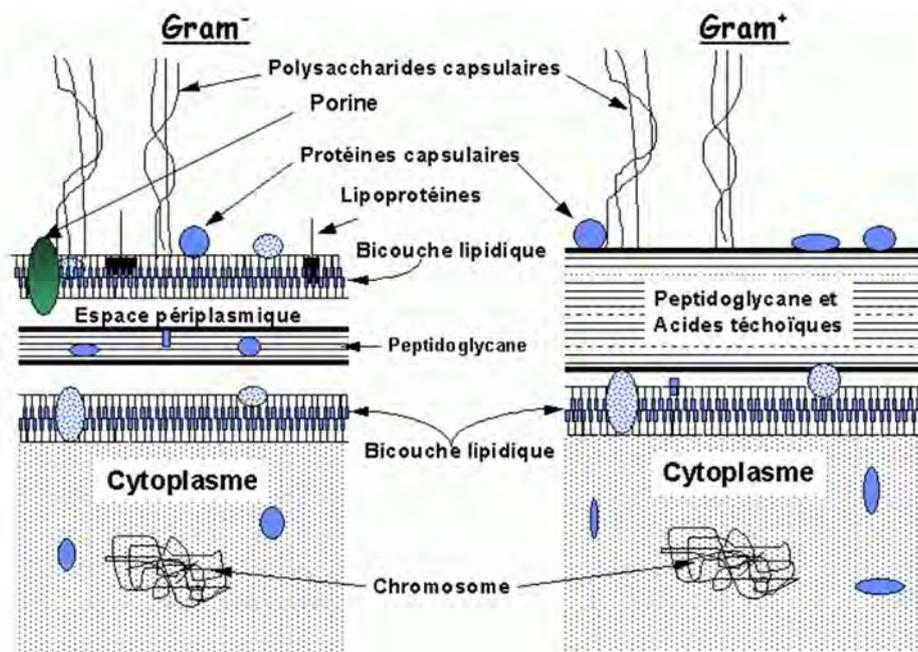


Figure 6 : Structure de la membrane et de la paroi des bactéries

3.2.2 Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de la dalbavancine repose donc sur l'inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne grâce à sa liaison au résidu terminal D-alanyl-D-alanine du peptide précurseur du peptidoglycane. Ceci empêche les liaisons covalentes des sous-unités disaccharides, ce qui provoque la mort cellulaire bactérienne. De ce fait, la dalbavancine est active uniquement sur les bactéries à Gram positif.

Silva et al. ont étudié l'activité de la dalbavancine sur le biofilm. Ils ont analysé 33 souches de SARM isolées d'infections osseuses chez l'homme, multi résistantes (résistance à aux moins trois antibiotiques) et sensibles à la dalbavancine. L'efficacité des antibiotiques sur le biofilm a été évaluée sur deux critères : la concentration empêchant l'adhésion initiale des bactéries et la concentration empêchant la formation du biofilm (synthèse de la matrice, multiplication bactérienne). La dalbavancine était efficace dans 78,8 % des cas sur les SARM à l'état d'adhérence et dans 69,5 % des cas sur les SARM à l'état de biofilm. Cette étude met ainsi en évidence l'activité de la dalbavancine sur les bactéries à l'état d'adhérence et sur le biofilm. (58) L'étude de Seltzer et al. confirme ces résultats sur le SARM ainsi que sur le streptocoque. La dalbavancine présente une activité *in vitro* contre les biofilms de SARM et des streptocoques à des concentrations comprises entre 1 et 16 mg/l, qui sont des concentrations facilement atteintes *in vivo*, puisqu'il a été démontré que les concentrations plasmatiques moyennes étaient > 35 mg/l pendant 7 jours après une dose de 1 000 mg. (59) Au total, la dalbavancine semble exercer une activité sur le biofilm, mais ces résultats doivent être interprétés avec prudence puisqu'ils ont été obtenus *in vitro*.

3.2.3 Spectre antibactérien

D'après les données du RCP, la dalbavancine est bactéricide sur les bactéries à Gram positif, y compris le staphylocoque doré résistant à la méticilline. La dalbavancine a été testée sur le *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus dysgalactiae* et *Streptococcus anginosus*.

Le Comité européen des tests de sensibilité aux antimicrobiens (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST)) et la société Française de Microbiologie (SFM) définissent actuellement une espèce comme sensible à la dalbavancine si la CMI est inférieure à 0,125mg/l et résistante si supérieure ou égale à 0,125 mg/l. Jusqu'en 2020, le seuil était à 0,250mg/l.

Pfaller *et al.* ont mené une étude sur 801 staphylocoques dorés, 160 staphylocoques à coagulase négative (CoNS), 164 streptocoques β -hémolytiques (BHS), 82 entérocoques faecalis et 45 streptocoques du groupe viridans (VGS), entre 2011 et 2016, afin de déterminer leur sensibilité. La dalbavancine, la vancomycine, la téicoplanine, le linézolide, la daptomycine, l'oxacilline ainsi que d'autres antibiotiques ont été testés *in vitro*. Tous les isolats de staphylocoques dorés étaient sensibles à la dalbavancine, au linézolide et à la vancomycine. Les CMI de la dalbavancine étaient au moins 8 fois plus faibles que celles de ces comparateurs contre tous les

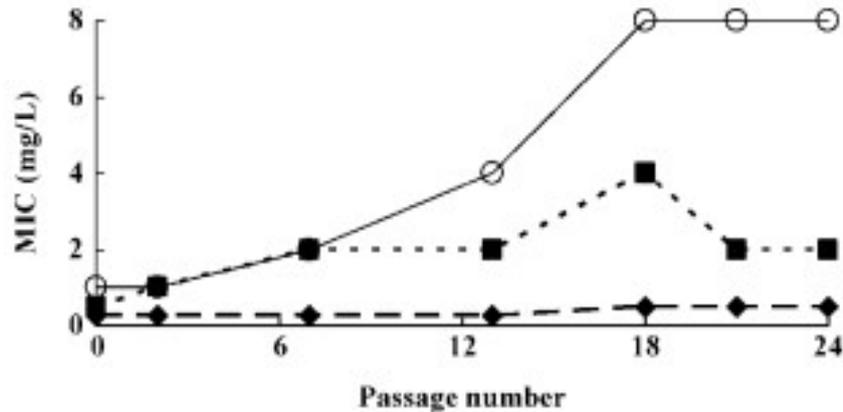
staphylocoques dorés. La dalbavancine était l'antibiotique le plus efficace contre les CoNS (63,1 % résistants à la méthicilline), suivie par la daptomycine, le linézolide et la vancomycine. La dalbavancine était également active contre le BHS (CMI90, $\leq 0,03$ $\mu\text{g/mL}$) et était aussi l'antibiotique le plus actif contre le VGS (CMI la plus élevée, $\leq 0,06$ mg/L). (16, **Annexe 2**).

3.2.4 Résistances

Toutes les bactéries à Gram négatif sont naturellement résistantes à la dalbavancine. La résistance à la dalbavancine des staphylocoques et des entérocoques est principalement médiée par le gène VanA qui entraîne la modification du peptide cible dans la paroi cellulaire. D'après des études *in vitro*, l'activité de la dalbavancine n'est pas affectée par d'autres gènes de résistance à la vancomycine. Il a été mis en évidence que :

- Les concentrations minimales inhibitrices de la dalbavancine sont plus élevées pour les staphylocoques de moindre sensibilité à la vancomycine que pour les souches pleinement sensibles à la vancomycine ;
- Aucune résistance croisée entre la dalbavancine et d'autres classes d'antibiotiques n'a été observée dans des études *in vitro* ;

L'étude de Lopez *et al.* de 2015 s'est intéressé plus précisément l'activité de la dalbavancine sur le staphylocoque et le risque d'émergence de résistances après passages successifs sur des disques de dalbavancine à des concentrations inférieures à la CMI. À la suite de ces passages successifs, la CMI de la dalbavancine sur *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 a doublé (0,25 mg/L à 0,5 mg/L), tandis que celles de la vancomycine et de la téicoplanine ont été multipliées par quatre et huit respectivement. (61)



Losange : dalbavancine, carré : vancomycine, cercle : téicoplanine

Figure 7 : Passages successifs de *Staphylococcus aureus* sur dalbavancine, vancomycine et téicoplanine : évolution des CMI

La résistance à la dalbavancine est actuellement très rare. Une concentration résiduelle inférieure à 20mg/l devrait être évitée dans les traitements longs comme les endocardites, les infections osseuses et sur matériel pour ne pas favoriser l'apparition de mutants. L'exposition aux glycopeptides via des traitements ultérieurs est également à prendre en compte. (61–63)

3.3 Pharmacocinétique

Dunne et al. met en évidence que le paramètre PK/PD le plus susceptible de prédire l'efficacité de la dalbavancine est le rapport Aire sous la courbe /Concentration minimale inhibitrice. Par ailleurs, les données expérimentales suggèrent que l'efficacité des médicaments ayant une longue demi-vie, comme la dalbavancine, est améliorée en administrant des doses plus élevées au début du traitement. L'efficacité de la dalbavancine serait en partie concentration dépendante, expliquant l'intérêt d'avoir des pics les plus élevés possible. (64) (65)

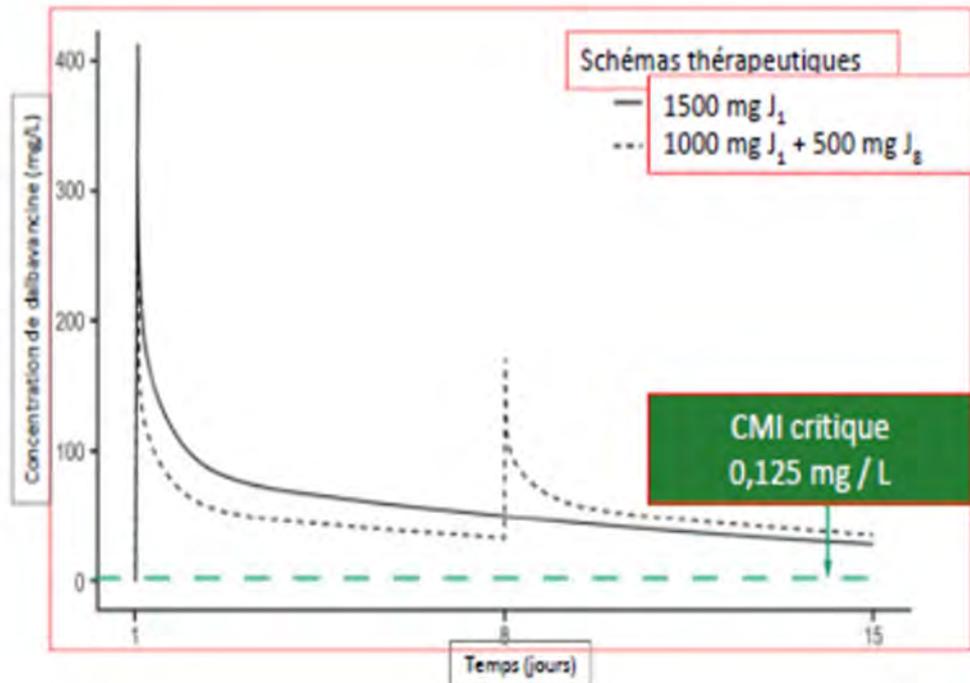


Figure 8 : Pharmacocinétique de la dalbavancine

3.3.1 Administration

La seule voie d'administration autorisée est la voie intraveineuse. L'exposition systémique à la dalbavancine est proportionnelle à la dose, ce qui indique la linéarité de la pharmacocinétique. Aucune accumulation de dalbavancine n'a été observée après plusieurs perfusions intraveineuses administrées une fois par semaine pendant un maximum de 8 semaines (1 000 mg au Jour 1, suivi d'un maximum de 7 doses hebdomadaires de 500 mg) chez des adultes sains.

3.3.2 Distribution

Le volume de distribution à l'état d'équilibre est similaire au volume de liquide extracellulaire, soit environ 14 litres. La dalbavancine se lie aux protéines plasmatiques humaines, principalement à l'albumine de manière réversible. Le taux de liaison de la dalbavancine aux protéines plasmatiques est très élevé, 93 %, et n'est pas modifié en fonction de la concentration en dalbavancine, de l'insuffisance rénale ou de l'insuffisance hépatique.

Différentes études mettent en évidence une diffusion osseuse de la dalbavancine prometteuse. Dunne et al. démontrent dans leur étude que les concentrations de dalbavancine dans l'os semblent être adéquates pour le traitement des infections comme les ostéites.. En effet, dans le sérum, la dalbavancine est liée à 93 % aux protéines, principalement à l'albumine, et le rapport

os/plasma est de 13 %. Les concentrations de dalbavancine mesurées dans l'os sont très similaires aux concentrations de dalbavancine libre dans le sérum et, par conséquent, les concentrations dans l'os devraient être libres et disponibles pour une activité antimicrobienne. Ces résultats proviennent de l'os cortical de sujets non infectés, les concentrations dans l'os infecté pourraient être plus élevées que celles mesurées chez ces patients. (65,66)

3.3.3 Métabolisation

La dalbavancine est métabolisée en hydroxy-dalbavancine et en mannosyl aglycone. Les voies de métabolisations ne sont pas clairement identifiées. En raison de la contribution relativement faible du métabolisme à l'élimination totale de la dalbavancine, aucune interaction médicamenteuse intervenant par inhibition ou induction du métabolisme de la dalbavancine n'est attendue. L'hydroxy-dalbavancine et le mannosyl aglycone montrent une activité antibactérienne considérablement moindre par rapport à celle de la dalbavancine.

3.3.4 Élimination

L'élimination de la dalbavancine est mixte, environ 20 % dans les selles, 19 à 33 % dans les urines sous forme inchangée, 8 à 12 % dans les urines sous forme de métabolite hydroxy-dalbavancine.

3.4 Populations particulières

3.4.1 Insuffisant rénal

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients en insuffisance rénale légère à modérée. Chez les patients avec hémodialyse régulière aucune adaptation posologique n'est nécessaire. La dalbavancine peut être administrée sans tenir compte du moment où se déroule l'hémodialyse. Chez les patients en insuffisance rénale chronique sévère ou terminale et qui ne sont pas traités par hémodialyse, la dose recommandée est réduite : soit une seule perfusion de 1 000 mg, soit une perfusion de 750 mg, suivie d'une perfusion de 375 mg sept jours plus tard.

3.4.2 Insuffisant hépatique

Aucune adaptation posologique de la dalbavancine n'est recommandée chez les patients en insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A). La dalbavancine doit être utilisée avec

précaution chez les patients en insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child-Pugh B et C), car aucune donnée disponible ne permet de déterminer une posologie appropriée.

3.4.3 Pédiatrie

La sécurité et l'efficacité de la dalbavancine chez les enfants n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles sont les suivantes : les expositions plasmatiques moyennes pour la dalbavancine et sur la Cmax étaient comparables, après administration de 1 000 mg aux sujets pédiatriques (12-16 ans) dont le poids était supérieur 60 kg ou de 15 mg/kg aux sujets pédiatriques dont le poids était inférieur 60 kg. La demi-vie terminale apparente était similaire pour les doses de dalbavancine de 1 000 mg et de 15 mg/kg, avec des valeurs moyennes de 227 et 202 heures, respectivement. Le profil de sécurité de la dalbavancine chez les sujets de 12 à 16 ans dans le cadre de cette étude correspondait au profil de sécurité observé chez les adultes traités par dalbavancine.

3.4.4 Sujets âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les sujets âgés.

3.5 Associations étudiées avec la dalbavancine

Dans la littérature, plusieurs études rapportent l'administration de dalbavancine en association avec un autre antibiotique. On retrouve principalement des études avec la rifampicine et le linézolide.

Les études avec la rifampicine testaient l'hypothèse d'une plus grande synergie entre dalbavancine et rifampicine qu'entre vancomycine et rifampicine et particulièrement sur le biofilm.

La vancomycine, n'a montré qu'une faible activité contre le biofilm, réduisant les bactéries viables (UFC/ml) de moins d'un logarithme malgré de fortes concentrations. La dalbavancine et la rifampicine ont présenté une activité anti-biofilm dépendante de la concentration. À une concentration de 16 mg/l, la dalbavancine a réduit les bactéries viables de 2,7 logs, tandis que 32 mg/l de rifampicine permettait une réduction de 1,9 log. En bithérapie, la rifampicine et la dalbavancine étaient synergiques.

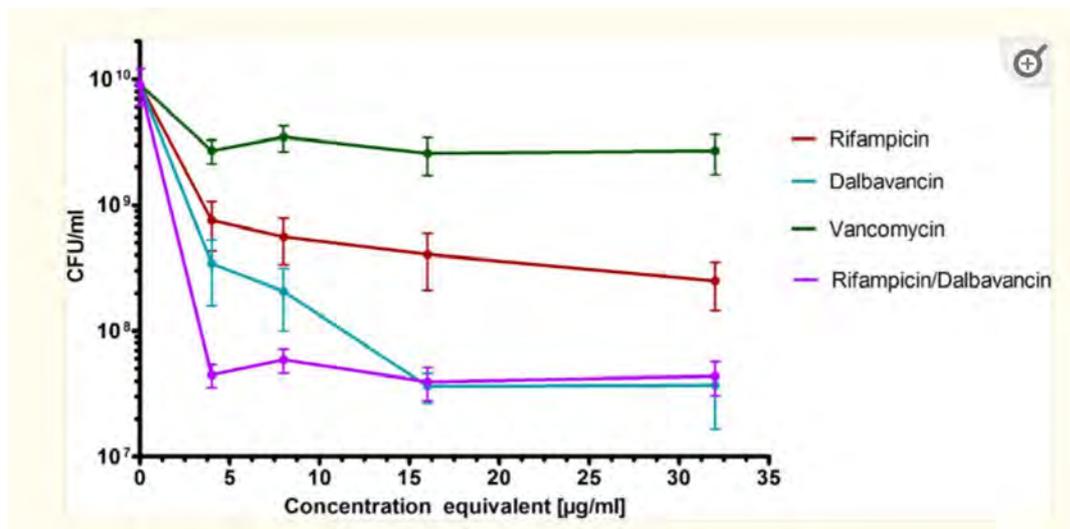


Figure 9 : Réduction des colonies de staphylocoques dorés (CFU/ml) par différents antibiotiques

Cette action synergique sur le biofilm est importante puisqu'il a été démontré que les antibiotiques actifs sur le biofilm permettent d'obtenir de meilleurs résultats cliniques et une intensité de douleur plus faible dans les infections de prothèses par rapport aux traitements avec d'autres antibiotiques ayant une activité faible ou nulle sur le biofilm..(67) Cependant, cette étude a comme limite d'être *in vitro*. Dans un modèle d'infection à SAMR chez le cobaye, où a été testée la dalbavancine seule et en association avec la rifampicine l'éradication du biofilm n'a pas pu être obtenue. Les auteurs ont conclu que la dalbavancine n'était ni synergique ni antagoniste avec la rifampicine, mais qu'elle empêchait tout de même l'émergence de résistances à la rifampicine. En pratique, l'effet chez l'homme n'est pas bien connu. (68)

Une étude turque a testé l'association linézolide – dalbavancine ainsi que daptomycine – dalbavancine sur trente souches de SARM issues d'infections chez l'homme, sensibles à ces trois antibiotiques. Les résultats *in vitro* suggèrent que l'association des deux antibiotiques est synergique. Aucune action antagoniste n'a été mise en évidence. (69)

Une autre étude a ciblé les associations dalbavancine et bêta-lactamines (céfépime, ceftaroline, céfazoline, oxacilline et ertapénème) sur cinquante souches de SARM, regroupées en 8 profils de sensibilité différents. Les associations de la dalbavancine avec la céfazoline, la céfépime et l'ertapénème se sont révélées synergiques contre toutes les souches testées. L'association de la dalbavancine et de la ceftaroline était synergique contre toutes les souches, sauf une. L'association dalbavancine et oxacilline était synergique sur cinq des huit souches. (70)

Phenotype (number of strains)	DAL 2-fold reduction average (range) with the various β -lactams				
	DAL + CFZ	DAL + FEP	DAL + CPT	DAL + ETP	DAL + OXA
MRSA (15)	4.67 (4 to >6)	4.67 (4 to >6)	4.6 (4 to >6)	4.67 (4 to >6)	4.27 (2 to >6)
hVISA (10)	4 (1 to >7)	5.5 (5 to >7)	5 (3 to >7)	5.7 (5 to >7)	4.1 (2 to >7)
VISA (5)	5 (2 to >7)	4.6 (1 to >7)	5.2 (2 to >7)	4.8 (2 to >6)	5 (3 to >6)
DNS (10)	5 (3 to >7)	5 (3 to >7)	4.2 (2 to >7)	5 (3 to >7)	4.3 (2 to >7)
Linezolid resistant (10)	3.7 (3 to >5)	3.8 (3 to >5)	3.2 (1 to >5)	3.4 (0 to >5)	2.6 (0 to >5)

DAL, dalbavancin; CFZ, ceftazolin; FEP, cefepime; CPT, ceftaroline; ETP, ertapenem; OXA, oxacillin.

Tableau 15 : Effets sur la CMI de la Dalbavancine en bithérapie

4. Étude

4.1 Contexte

Les infections sur prothèses ostéo-articulaires nécessitent un traitement médico-chirurgical incluant une antibiothérapie dont la durée optimale semble être de 3 mois. Actuellement, le traitement probabiliste repose sur une bithérapie couvrant les cocci à Gram positif, y compris les staphylocoques résistants à la méticilline, et les bacilles à Gram négatif. Outre l'efficacité *in vitro*, le choix du traitement des IPOA doit prendre en compte les notions d'efficacité, de biodisponibilité, de distribution dans le tissu cible, ainsi que le profil d'effets indésirables, l'observance et le coût. Le rôle du Centre de Référence des Infections Ostéoarticulaires Complexes (CRIOAC) est d'optimiser, par le biais de réunions pluri professionnelles (RCP), la prise en charge de ces infections lorsqu'elles présentent des critères de complexité

La dalbavancine est un lipoglycopeptide semi-synthétique à très longue demi-vie. Ce médicament est indiqué dans le cadre de son autorisation de mise sur le marché dans le traitement des infections bactériennes aiguës de la peau et des tissus mous chez l'adulte. Il est administré en perfusion intraveineuse d'une dose unique de 1500 mg ou de deux doses (1000 mg, suivi de 500 mg 7 jours plus tard). La dalbavancine est active contre la grande majorité des bactéries à Gram positif associées aux infections osseuses et articulaires, incluant les staphylocoques (sensibles et résistants à la méticilline), les streptocoques, les entérocoques et certains anaérobies comme *Cutibacterium spp.* En effet, l'activité bactéricide est puissante contre les entérocoques vancomycine-sensibles, les staphylocoques dorés, les staphylocoques à coagulase négative, les streptocoques bêta hémolytique et les streptocoques viridans. L'activité bactéricide est en moyenne 4 à 32 fois supérieure à celle de la vancomycine, de la daptomycine ou du linézolide. (71)

Les études de Zimmerli et al. et Nagra et al. ont mis en évidence une bonne diffusion osseuse de la dalbavancine *in vitro* et *in vivo* sur des modèles animaux. (66)(60,65) Dans la littérature, il existe essentiellement des études descriptives rétrospectives dans le traitement d'infections diverses, telles que les endocardites, les infections des tissus mous, les infections de cathéter central et les infections osseuses et articulaires. (72–74) Cependant, les données prospectives dans ce domaine font défaut.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité et le profil de sécurité de la dalbavancine utilisée en association avec la pipéracilline-tazobactam, en per-post-opératoire,

dans le traitement probabiliste des infections, ou suspicions d'infections, sur prothèse articulaire du genou ou de la hanche.

4.2 Matériel et Méthode

4.2.1 Conception de l'étude

Cette étude est descriptive, prospective, non randomisée, non contrôlée, bi-centrique. Les deux établissements sont situés en Occitanie, l'un est une clinique privée et l'autre un hôpital à but non lucratif. Le premier patient a été inclus en janvier 2018 et le dernier patient a été inclus en mars 2020 avec un suivi total de deux ans. L'étude a donc pris fin en mars 2022. Ainsi, soixante patients ont été inclus de façon homogène entre les deux centres, après validation par la RCP Infection Ostéo Articulaire (IOA) de chaque établissement.

Les critères utilisés pour poser le diagnostic d'infections sur prothèses ostéoarticulaires étaient ceux établis en 2011 par la Société des Infections Musculosquelettiques modifiés en 2013 lors de la Réunion de Consensus International des Infections de Prothèses Ostéo Articulaires (*International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection*). (**Annexe 3**) Une nouvelle révision des critères a été réalisée fin 2018 mais comme plusieurs patients avaient déjà été inclus dans l'étude, seule la version 2013 a été utilisée. (18)

Lors de la visite de pré-inclusion, les données recueillies étaient : l'âge, le sexe, les antécédents médicaux, l'état clinique général, le type de prothèse articulaire (genou ou hanche), le bilan hématologique et biochimique, le traitement médicamenteux habituel du patient. De plus, la date de pose de la prothèse infectée en place, la date de l'intervention chirurgicale pour le traitement de cette infection ainsi que le nom du chirurgien ayant opéré étaient également renseignées dans le dossier du patient. (**Annexe 4**)

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Infection ou suspicion d'infection sur prothèse articulaire (hanche, genou) avec au moins un des critères suivants
 - o Fistule ou purulence
 - o Signes inflammatoires
 - o Hyperleucocytose : globules blancs (GB) > 2000/ μ l ou >70% des GB sont des polynucléaires neutrophiles (PNN)

- Culture positive du liquide synovial ou au moins deux prélèvements différents positifs au même germe ou au moins 50ufc/ml après sonication du liquide
- Age du patient supérieur à 18ans
- Prescription validée en RCP

Les critères de non-inclusion étaient les suivants :

- Allergie aux glycopeptides ;
- Infection aigue de prothèse documentée à staphylocoque ;

4.2.2 Procédure

La prise en charge chirurgicale dépendait des antécédents, du terrain, de l'histoire de la maladie, du type d'infection, de l'état général du patient et de l'état loco-régional au niveau de la hanche ou du genou. Cinq techniques différentes ont été réalisées : un traitement « conservateur » associant lavage-débridement-changement des pièces mobiles avec rétention de l'implant, le changement en un temps, le changement en deux temps, l'arthrodèse et la résection tête-col. En pratique, le traitement « conservateur » était principalement réalisé chez les patients présentant une infection précoce. Pour les patients souffrant d'une infection tardive, le traitement consistait majoritairement en un changement d'implant en un ou deux temps.

Les prélèvements peropératoires effectués étaient principalement le liquide synovial, le liquide articulaire, le tissu osseux et les tissus d'interposition os-prothèse. Dès la réalisation de ces prélèvements, le patient recevait une perfusion de 1500mg de dalbavancine sur 30 minutes sur voie veineuse périphérique (**Annexe 5**). Avant la fermeture du site opératoire, du liquide péri-prothétique était prélevé pour dosage *in situ* de dalbavancine. Enfin, l'administration de 4 g de piperacilline-tazobactam, toutes les 8 heures pour les patients de moins de 80 kg, et toutes les 6 heures pour les patients de plus de 80 kg, était initiée en post-opératoire après fermeture chirurgicale. L'étude ne prévoyait pas d'antibioprophylaxie. Les prélèvements étaient mis en culture pour une durée totale de 2 semaines.

La Société Française de Microbiologie et l'EUCAST avait défini la concentration critique (*breakpoint*) de dalbavancine à 0,250 µg/ml au moment de l'étude. Une souche bactérienne est donc considérée sensible à la dalbavancine si la CMI est inférieure à 0,250 µg/ml.

L'administration de dalbavancine permettait une couverture sur les bactéries à Gram positif pour une durée de 15 jours.

Si aucun bacille à Gram négatif (BGN) ne poussait au cinquième jours (J5), la prescription de piperacilline-tazobactam était arrêtée. Un relai était alors instauré par rifampicine, à la posologie de 10 mg/kg/j, si les bactéries y étaient sensibles, en raison notamment de son activité sur le biofilm. En cas d'identification d'un staphylocoque, la rifampicine était associée à un autre antibiotique *per os* actif selon les données de l'antibiogramme, en privilégiant la lévofloxacine sur les souches sensibles aux quinolones ou le linézolide sur les souches résistantes aux quinolones. Si des BGN sensibles à la lévofloxacine étaient identifiées, une monothérapie par cet antibiotique était instaurée. La durée totale de l'antibiothérapie, en l'absence de complications, était de 60 jours pour tous les patients.

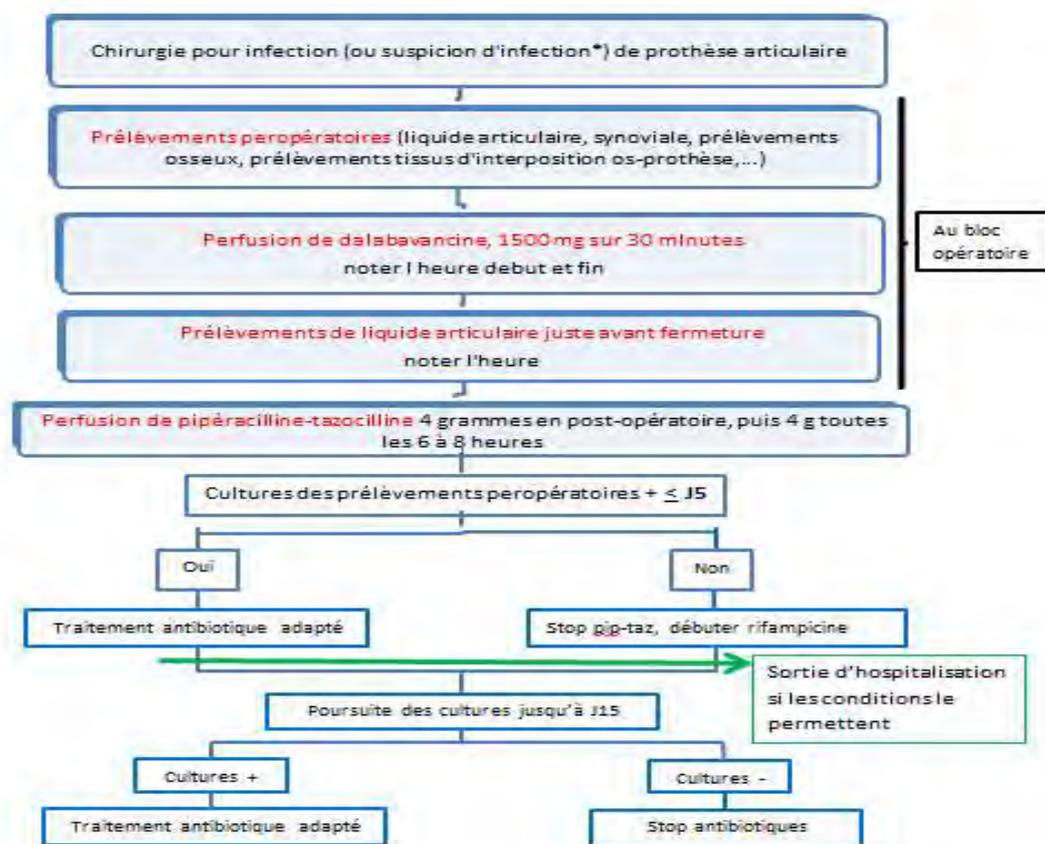


Figure 10 : Procédure de l'étude sur la prise en charge des patients présentant une infection ou une suspicion d'infection de prothèses articulaires

Un suivi médical rapproché des patients était réalisé à 5, 15, 30 et 45 jours après la chirurgie. Des rendez-vous de contrôle étaient programmés par le chirurgien et/ou par l'infectiologue à 3, 6, 12 et 24 mois après la chirurgie. L'antibiothérapie des patients hospitalisés plus de 5 jours était réévaluée en RCP de façon hebdomadaire.

4.2.3 Critères de jugement

Le critère de jugement de l'efficacité est l'absence de rechute, au cours des deux années de suivi. Le profil de sécurité est évalué sur la présence d'effets indésirables et leur caractère grave ou non. Un effet indésirable était considéré comme grave s'il provoquait une prolongation d'hospitalisation ou une réhospitalisation, une mise en jeu du pronostic vital, un décès, des séquelles ou une invalidité.

4.2.4 Ethique

Le comité local d'éthique a donné son approbation pour la réalisation de cette étude. Les patients recevaient un document d'information et signaient un document de consentement libre et éclairé. (**Annexe 6**)

5. Résultats

5.1 Démographiques

Après les visites de pré-inclusion, 56 patients ont été retenus pour faire partie de cette étude. En effet, 4 patients ne remplissaient pas tous les critères d'inclusion. Les caractéristiques principales des patients étaient : un âge moyen de 69,4 ans et un sexe ratio de 1,95 (37 hommes et 19 femmes). Plus de la moitié (54,0%) des patients étaient en surpoids (IMC > 25), 37,5% des patients étaient obèses (IMC > 30), 18,0% des patients étaient diabétiques et 30,0% des patients avaient des antécédents cardiovasculaires. Le suivi a pu être réalisé pendant 2 ans pour 55 des 56 patients ; un patient est décédé dans un contexte d'insuffisance cardiaque à 18 mois de suivi.

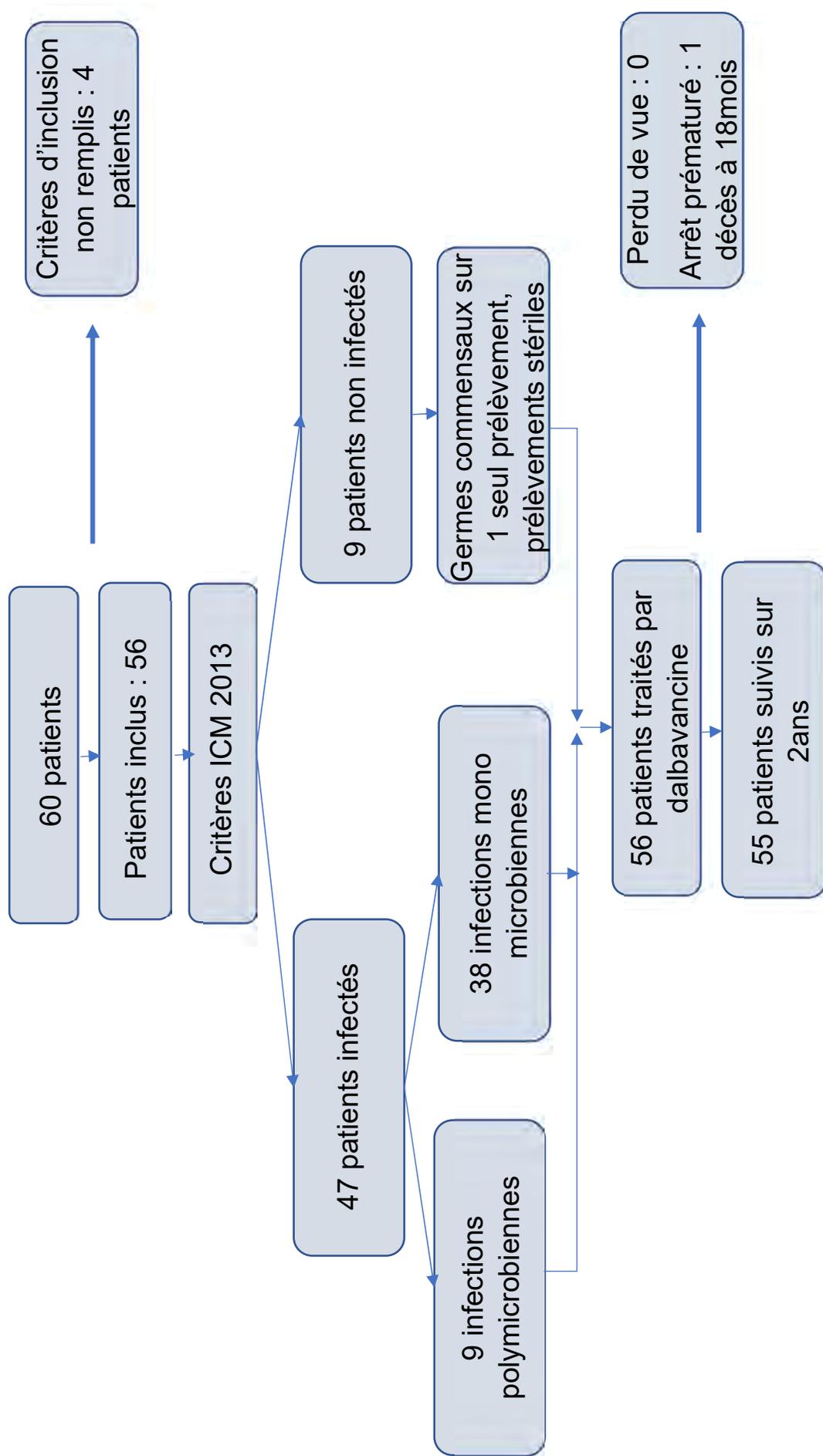


Figure 11 : Flowchart de l'étude

5.2 Chirurgicaux

Parmi les 56 patients, 33 avaient une prothèse articulaire de genou et 23 avaient une prothèse articulaire de hanche. Parmi les patients, 26 présentaient une suspicion d'infection post-opératoire précoce, tandis que 28 patients présentaient une suspicion d'infection retardée et pour 2 patients il y avait une suspicion d'infection tardive. Pour 18 patients, la prise en charge a consisté en un lavage-synovectomie, pour 32 patients, en un changement de prothèse en 1 temps, pour 3 patients en 2 temps, enfin pour 2 patients en une arthrodeèse et chez un patient en une résection tête-col.

CARACTERISTIQUES	N (%)
Age moyen (années)	69,4±10
Sexe ratio	1,95
Comorbidités	
Diabète	10 (18%)
Antécédents cardiovasculaires	17 (30%)
Obésité	21 (37,5%)
Prothèse	
Genou	33 (59%)
Hanche	26 (41%)
Type d'intervention	
DAIR	18 (32,1%)
Changement en 1 temps	32 (57,1%)
Changement en 2 temps	3 (5,4%)
Arthrodèse	2 (3,6%)
Résection tête col	1 (1,8%)
Signes locaux	
Fièvre	7 (12,5%)
Douleur	40 (71,4%)
Inflammation	31 (55,4%)
Défaut de cicatrisation	13 (23,2%)
Fistule	18 (32,1%)
Prélèvements per-opératoires	
Prélèvements per-opératoires moyen par patient	6 ±2

Tableau 16 : Résultats généraux

5.3 Bactériologiques

Tous les patients ont eu au moins 3 prélèvements avec une moyenne de 6 prélèvements par patient. L'infection a été confirmée microbiologiquement sur au moins 2 prélèvements différents chez 42 patients. Le diagnostic d'infection a été retenu sur des critères mixtes cliniques, biologiques et/ou anatomopathologiques chez 3 patients avec un seul prélèvement positif et chez 2 patients sans prélèvement microbiologique positif. Ainsi, au total, 47 patients

ont été considérés comme infectés. En effet, 9 (16%) patients ne répondaient pas aux critères retenus pour définir une infection. Par ailleurs, 9 patients présentaient une infection polymicrobienne ; dans chacun de ces cas il y avait au moins la présence d'un cocci à Gram positif. Ainsi, pour les 45 patients (42 + 3) retenus comme infectés avec des arguments microbiologiques, cela représentait 56 souches responsables d'infections. Pour 46 des 56 patients avec infection ou suspicion d'infection, les prélèvements ont été envoyés pour étude anatomo-pathologique, pour 31 patients (67,0%), le résultat était en faveur d'une infection.

Les cocci à Gram positif étaient les plus fréquemment retrouvés, 51 germes sur les 56 souches responsables d'infections (91,1%), 42 (75,0%) était du genre *Staphylococcus*. Parmi les staphylocoques, 34 (60,8%) étaient des staphylocoques à coagulase négative (SCoN) et 8 (14,2%) prélèvements montraient la présence de *S. aureus*. Les streptocoques étaient retrouvés dans 3 (5,3%) prélèvements et *Cutibacterium spp* dans 6 (10,8%) des prélèvements. Les bacilles à Gram négatifs étaient identifiés sur 5 (8,9%) prélèvements : dans 4 cas (7,1%) il s'agissait d'*Enterobacter* et dans un cas (1,8%) de *Pseudomonas aeruginosa*.

BACTÉRIES	N (%)
Staphylocoques à coagulase négative	34 (60,8%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	8 (14,2%)
<i>Streptococcus spp</i>	3 (5,3%)
<i>Enterobacter spp</i>	4 (7,1%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (1,8%)
<i>Cutibacterium acnes</i>	6 (10,8%)

Tableau 17 : Epidémiologie bactérienne

La CMI de la dalbavancine comprise entre 0,030 et 0,125 µg/ml et entre 0,125 µg/ml et 0,250 µg/ml pour respectivement 91,0% et 9,0% des souches de bactéries à Gram positif. Pour aucune souche de bactérie à Gram positif la CMI n'était supérieure à 0,250 µg/ml. Donc, toutes les souches de bactéries à Gram positif isolées étaient considérées comme sensibles à la dalbavancine. Le seuil a été revu récemment par l'EUCAST et la SFM : actuellement un germe est dit sensible si la CMI est inférieure ou égale à 0,125 µg/ml.

5.4 Antibiothérapie

Tous les patients considérés comme infectés ou avec suspicion d'infection ont reçu une perfusion intraveineuse de dalbavancine pendant 30 minutes en per-opératoire ainsi qu'une perfusion intraveineuse de pipéracilline- tazobactam. Aucun patient n'a eu besoin de pose d'une voie veineuse centrale. L'antibiothérapie était secondairement adaptée au germe identifié avec un relai *per os* autant que possible comme décrit dans le tableau ci-dessous. Les patients avec des prélèvements négatifs à J5 recevait de la rifampicine en monothérapie jusqu'au quinzième jour. Si les prélèvements restaient négatifs, la rifampicine était alors arrêtée.

ANTIBIOTIQUES	N (%)
R	9 (16%)
R - LNZ	8 (15%)
R - C	2 (4%)
R - LVF	30 (53%)
R - TS	5 (8%)
Autres	2 (4%)

R : rifampicine, LNZ : linézolide, C : clindamycine, LVF : lévofloxacine, TS : trimothoprime sulfametoazole

Tableau 18 : Antibiotiques adaptés aux germes avec relai oral

5.5 Efficacité

Un taux de guérison à 2 ans de 91,5%, soit 43 patients sur les 47 retenus, a été observé dans cette étude. Pour les patients pris en charge par arthrodrèse et changement en 2 temps, l'efficacité était de 100%. Elle était de 93,8% pour les patients avec changement en 1 temps et de 88,9% pour les patients traités par un lavage. Le taux d'échec est donc de 8,5%, représentant 4 patients. Parmi ces 4 échecs, il y a eu 3 rechutes d'infections à staphylocoques à coagulase négative et un cas de récurrence à *Candida spp.* Le nombre de patient en échec était réparti de façon équivalente entre les deux centres (soit 2 patients par centre).

	1	2	3	4
Age	71	77	86	NR
Comorbidités	Diabète	HTA, HBP	HBP	NA
Prothèse	Genou	Genou	Hanche	Hanche
Prise en charge chirurgicale initiale	Changement en 1 temps	Changement en 1 temps	DAIR	DAIR
Culture	Stérile	<i>S. epidermidis</i>	<i>S. lugdunensis</i>	<i>S. caprae</i>
Probabiliste	Dalbavancine + PT			
CMI dalbavancine (µg/ml)	NA	0,064	0,032	NR
Relai oral	Rifampicine + LNZ	Bactrim + minocycline	Rifampicine + Bactrim	Rifampicine + LV
Délai de rechute en mois	11	6	6	5
Clinique	Écoulement séro sanglant	Etat pré fistuleux	Inflammation chronique	NR
Antibiotiques	PT + vancomycine + caspofungine puis relai fluconazole	Linézolide	Clindamycine puis LV + LNZ	Clindamycine + céfazoline puis rifampicine + LV

HTA : Hyper Tension Artérielle, HBP : Hypertrophie Bénigne de la Prostate, PT : Pipéracilline tazobactam, LV : lévofloxacine, LNZ : linézolide, NA : Non Approprié, NR : Non Renseigné

Tableau 19 : Caractéristiques des patients en échecs

5.6 Profil de sécurité – effets indésirables

Au total, quinze effets indésirables ont été rapportés. L'imputabilité était difficile à établir du fait du contexte chirurgical et des différents médicaments concomitants. Parmi tous les patients, 8 ont présenté des effets indésirables, un patient pouvant en présenter plusieurs. Des troubles digestifs ont été rapportés chez 5 patients différents (plusieurs troubles digestifs pour certains

patients) : diarrhées (8,9%), constipations (3,6%), douleurs gastriques (3,6%) et vomissements (3,6%). Parmi les 5 patients ayant eu des troubles digestifs au cours des 5 premiers jours, 3 patients étaient symptomatiques à la visite du quinzième jour. Une mycose des plis inguinaux et buccale chez un même patient, deux cas d'anémie et une insuffisance rénale aigue ont également été rapportés. Aucun patient n'a présenté d'effet indésirable grave. Tous ces effets indésirables s'étaient amendés à la visite de contrôle numéro 3, c'est-à-dire un mois après l'intervention.

EFFETS INDÉSIRABLES	N (%)
Constipation	2(3,6%)
Douleur abdominale	2(3,6%)
Diarrhée	5(8,9%)
Insuffisance rénale aigue	1(1,8%)
Mycose	1 (1,8%)
Anémie	2(3,6%)
Vomissement	2(3,6%)

Tableau 20 : Effets indésirables observés

6. Discussion

La dalbavancine est un nouveau lipoglycopeptide qui se distingue par sa très longue demi-vie. En raison de son mécanisme d'action, l'inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne, la dalbavancine est active uniquement sur les bactéries à Gram positif : staphylocoques (dont ceux résistants à la méticilline), streptocoques, *Enterococcus spp* et *Cutibacterium spp*. Depuis sa commercialisation en 2015, plusieurs études ont souligné l'intérêt de la dalbavancine du fait d'un schéma d'administration simplifié, d'un profil d'effets indésirables très favorable de son spectre et de son activité bactéricide. (75) (60) (68) (76) (77) Des données de pharmacocinétiques, montrant notamment une diffusion osseuse satisfaisante, ont également motivé notre étude. (65,66) L'utilisation de la dalbavancine en probabliste et dans une population homogène faisait défaut jusqu'ici. Cette étude apporte des données de vie réelle sur une indication hors AMM de la dalbavancine, tout en respectant la posologie décrite dans le RCP.

En effet, dans de nombreuses études, la dalbavancine était instaurée soit après échec à une ou plusieurs lignes de traitement, soit en raison d'une résistance, soit après un effet indésirable (en raison d'une allergie au précédent antibiotique), soit dans un objectif de simplification du rythme d'administration, ou encore en raison d'un accès veineux difficile. (78) Les principaux antibiotiques utilisés avant le recours à la dalbavancine étaient la vancomycine, la daptomycine ou le linézolide, avec une médiane de 18 jours de durée d'antibiothérapie. Dans 84,1% des cas l'issue était favorable après l'introduction de la dalbavancine. (74) Cependant, du fait de la multiplicité des indications et des traitements antérieurs, l'efficacité intrinsèque de la dalbavancine était difficile à évaluer.

Les schémas d'administration évalués par la HAS sont : 1 500 mg le premier jour (J1), ou 1000 mg à J1, suivi de 500 mg au huitième jour (J8). Pourtant, de nombreuses études utilisent d'autres schémas d'administration, dont la plupart sont hors AMM : 1500 mg à J1 et J8 (79) ; 1000 mg à J1 puis 500 mg hebdomadaire pendant plusieurs semaines, 1000 mg bimensuel ; 1500mg à J1, J8, puis à la huitième semaine (80) ; 1500 mg à J1, 500 mg à J7 puis 500 mg bihebdomadaire pendant 2 à 3 mois (81). Ainsi les cohortes sont de petites tailles, hétérogènes et donc difficilement comparables. Dans cette étude, tous les patients ont reçu une seule administration de dalbavancine le jour de l'opération. Le schéma posologique de 1000 mg à J1 suivi d'une perfusion de 500 mg à J8 n'a pas été retenu pour éviter une administration au-delà de la date de sortie d'hospitalisation. Par ailleurs, dans l'étude internationale multicentrique randomisée de

Klouche et al., il n'y avait pas de différence significative entre les deux schémas posologiques tant pour l'efficacité et que les effets indésirables. (82).

Concernant l'objectif principal de cette étude, le taux d'efficacité de 91,5% est généralement supérieur à celui des études publiées dans les infections de prothèse articulaire avec une antibiothérapie probabiliste n'incluant pas la dalbavancine. Selon l'étude de Chen et al., datant de 2014, le taux d'efficacité moyen était de 51,3 % pour le DAIR, de 85% pour les changements en un temps et 90,1% en 2 temps.(83) Cette répartition est semblable à celle obtenue dans cette étude, à l'exception de la méthode par DAIR où l'efficacité est nettement supérieure (51,3% vs 88,89%). Des données sur la dalbavancine en traitement probabiliste d'infection de prothèse articulaire n'étant jusqu'à maintenant pas disponibles, il n'est pas possible de comparer les résultats de cette étude avec ceux d'autres équipes. Une méta-analyse publiée en 2018 rapportait, parmi les 20 patients traités par dalbavancine pour une infection de prothèse ostéoarticulaire, une efficacité de 80%. (74) Deux études ont été publiées en 2019, la première avec 32 patients traités par dalbavancine pour IPOA montrait un taux d'efficacité de 87 5% et la seconde, avec 44 patients traités pour infection de prothèse orthopédique, retrouvait un taux d'efficacité de 70,4%. (81) (84) Dans notre étude, la rifampicine était précocement prescrite, dès le quatrième jour post-opératoire, et était rapidement associée à un autre antibiotique actif. Cette instauration de deux molécules actives, quelques jours après la perfusion de dalbavancine, s'ajoute à l'activité bactéricide de cette dernière. Ainsi, il est difficile de faire la part propre de la dalbavancine dans la guérison définitive. Des études avec la dalbavancine en probabiliste puis en entretien sont nécessaires afin d'étudier de façon plus précise son efficacité. Il a été montré que l'antibiothérapie probabiliste est importante pour la guérison à long terme. (4) Le relai par l'association rifampicine-lévofloxacine, instauré rapidement chez la majorité des patients, est recommandé par de nombreuses sociétés savantes (IDSA, Espagnols, SPILF).

Le suivi a pu être réalisé chez 97,8% des patients pendant les deux années après la chirurgie. Un patient est décédé dans un contexte d'insuffisance cardiaque, 18 mois après la chirurgie. Ce suivi sur 2 ans est un point fort car la majorité des études ont une période de suivi courte. Parmi les études publiées avec les suivis les plus longs, notamment l'étude de Morata et al., le suivi médian est de 5,5 mois avec un taux de succès de 73,7 %, et un taux d'amélioration de 15,8% (aucune preuve d'infection n'était présente lors de la dernière visite médicale, mais une antibiothérapie suppressive avait été initiée après avoir terminé la dalbavancine) et un taux d'échec de 10,5%. (84) Un suivi à un an de patients traités pour ostéomyélite, comparant la

dalbavancine avec le schéma posologique 1500 mg J1 et J8 au traitement standard, a montré respectivement 95,5% et 87,5% d'efficacité clinique à un an. (79)

Concernant la sécurité clinique et le confort du patient, notre étude suggère un bon profil de sécurité de la dalbavancine. Dans la littérature, il n'y a pas de mise en évidence de toxicité liée à la dose ou à la durée du traitement.(85) D'après un essai de phase III, comparant le linézolide à la dalbavancine, les effets indésirables ont été plus souvent signalés dans le groupe de patients traités par linézolide (32,2%) que dans le groupe de patients traités par dalbavancine (25,4%). Dans cette étude, les symptômes gastro-intestinaux (nausées (3,2%), diarrhée (2,5%) et vomissements (1,9%) étaient les EI les plus fréquemment rapportés avec la dalbavancine. (86) Ces chiffres sont comparables à ceux de notre étude. La dalbavancine fait partie de la famille des glycopeptides, pour autant les réactions au site de perfusion, le « red man syndrome », l'ototoxicité et la néphrotoxicité, EI notables de la vancomycine, ne sont pas rapportés avec la dalbavancine. (86,87) Le suivi thérapeutique pharmacologique n'est pas requis avec la dalbavancine contrairement à la vancomycine et à la téicoplanine. Les études avec administration de dalbavancine à des posologies supérieures à celle de l'AMM et supérieures à celles de notre étude sont également rassurantes quant au profil de sécurité de ce médicament. (74,88) D'autres études comparant les effets indésirables de la téicoplanine, de la vancomycine, du linézolide ou encore de la daptomycine, utilisés dans les infections de prothèses ostéoarticulaires sont également en faveur de la dalbavancine. Les réactions d'hypersensibilité, comme les pneumopathies à éosinophiles, décrites avec la daptomycine, n'ont pas été retrouvées avec la dalbavancine. Enfin l'hématotoxicité et les interactions médicamenteuses du linézolide ne sont pas retrouvés avec la dalbavancine. (89) (90) (91)

Un autre intérêt de la dalbavancine est son rythme d'administration permettant d'éviter de recourir à une voie veineuse centrale et de réduire la durée totale des perfusions. Une étude comparant la durée de traitement et le temps de perfusion dans le traitement de l'ostéomyélite montrait une durée de 31,6 jours (\pm 7 jours) et une durée de perfusion de 101,3 h (\pm 20,8 h) pour un traitement standard versus 2 jours de traitement et 1 h (\pm 0,02 h) pour les patients traités par dalbavancine.(79)

Un avantage supplémentaire de la dalbavancine est la possibilité de raccourcir la durée d'hospitalisation en raison de la perfusion unique initiale et de la prise en charge possible en hospitalisation à domicile.

Dans notre étude, le premier patient en échec de traitement est finalement un échec attendu puisqu'il présentait une infection à *Candida spp.* Les 3 autres patients en échec avaient tous initialement un staphylocoque à coagulase négative, respectivement *S. epidermidis*, *S. lugdunensis* et *S. caprae*. La littérature ne retrouve pas de résistance spécifiquement pour ces espèces. Concernant les facteurs de risque de ces patients, on peut noter qu'il y avait un diabète de type deux pour l'un d'entre eux mais les 2 autres patients n'avaient aucune comorbidité renseignée.

Dans notre étude, les CMI de la dalbavancine étaient inférieures ou égales à 0,250 mg/ml sur l'ensemble des bactéries à Gram positif et la dalbavancine était donc considérée comme active sur 100% des souches présentes sur les prélèvements. Actuellement, la concentration critique définie par l'EUCAST et la SFM étant de 0,125 µg/ml, cinq (9%) des patients seraient considérés comme ayant une souche résistante à la dalbavancine. Les patients en échec n'auraient pourtant pas été considérés comme ayant des souches résistantes, puisque les CMI étaient nettement inférieures à 0,125 µg/ml. Une étude multicentrique, incluant des patients traités pour endocardite, infection articulaire sur prothèse et infection cutanée (80), rapportait 5 échecs sur 94 patients dont 4 avec un staphylocoque à coagulase négative sans facteur de risque évident d'échec.

Bien que notre étude ne soit ni comparative ni randomisée, elle inclut une population de 47 patients infectés, traitée par une dose unique de dalbavancine, schéma conforme à l'AMM, pour une infection de prothèse de hanche et de genoux avec une répartition équivalente entre infections précoces et infections tardives ainsi qu'un suivi à 2 ans. Le taux de guérison à 2 ans est élevé (supérieur à 90%), avec un très bon profil de sécurité.

Pour appuyer ces résultats il serait intéressant de mettre en place des études randomisées comparatives avec la dalbavancine en traitement d'entretien

Bibliographie

1. Haddad FS, Sukeik M, Alazzawi S. Is Single-stage Revision According to a Strict Protocol Effective in Treatment of Chronic Knee Arthroplasty Infections? *Clinical Orthopaedics & Related Research* [Internet]. janv 2015 [cité 26 oct 2022];473(1):8-14. Disponible sur: <https://journals.lww.com/00003086-201501000-00003>
2. Nagra NS, Hamilton TW, Ganatra S, Murray DW, Pandit H. One-stage versus two-stage exchange arthroplasty for infected total knee arthroplasty: a systematic review. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* [Internet]. oct 2016 [cité 26 oct 2022];24(10):3106-14. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00167-015-3780-8>
3. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-Joint Infections. *N Engl J Med*. 14 oct 2004;351(16):1645-54.
4. Cornu O, Cauter MV, Thienpont E, Rodriguez H, Yombi JC. Infections de matériels prothétiques. :19.
5. Borens O, Nussbaumer F, Baalbaki R, Trampuz A. Diagnostic et traitement des infections d'implants orthopédiques. *Revue Médicale Suisse*. 2009;6.
6. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-Joint Infections. *N Engl J Med* [Internet]. 14 oct 2004 [cité 26 oct 2022];351(16):1645-54. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra040181>
7. Palan J, Nolan C, Sarantos K, Westerman R, King R, Foguet P. Culture-negative periprosthetic joint infections. *EFORT Open Reviews* [Internet]. oct 2019 [cité 26 oct 2022];4(10):585-94. Disponible sur: <https://eor.bioscientifica.com/view/journals/eor/4/10/2058-5241.4.180067.xml>
8. Dunne WM. Bacterial Adhesion: Seen Any Good Biofilms Lately? *Clin Microbiol Rev*. avr 2002;15(2):155-66.
9. Bejon P, Byren I, Atkins BL, Scarborough M, Woodhouse A, McLardy-Smith P, et al. Serial measurement of the C-reactive protein is a poor predictor of treatment outcome in prosthetic joint infection. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. juill 2011;66(7):1590-3.
10. Peel TN, Dylla BL, Hughes JG, Lynch DT, Greenwood-Quaintance KE, Cheng AC, et al. Improved Diagnosis of Prosthetic Joint Infection by Culturing Periprosthetic Tissue Specimens in Blood Culture Bottles. *Gilligan P, éditeur. mBio*. 2 mars 2016;7(1):e01776-15.
11. Schäfer P, Fink B, Sandow D, Margull A, Berger I, Frommelt L. Prolonged Bacterial Culture to Identify Late Periprosthetic Joint Infection: A Promising Strategy. *CLIN INFECT DIS*. déc 2008;47(11):1403-9.
12. Haute Autorité de Santé. Prothèse de hanche ou de genou : diagnostic et prise en charge de l'infection dans le mois suivant l'implantation [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2014 [cité 1 nov 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1228574/fr/prothese-de-hanche-ou-de-genou-diagnostic-et-prise-en-charge-de-l-infection-dans-le-mois-suivant-l-implantation
13. McNally M, Sousa R, Wouthuyzen-Bakker M, Chen AF, Soriano A, Vogely HC, et al. The EBJIS definition of periprosthetic joint infection: a practical guide for clinicians. *The Bone & Joint Journal*. 1 janv 2021;103-B(1):18-25.

14. Chauvot P, Giammarile F, Desuzinges C, Petit G. Apport de la scintigraphie osseuse trois phases dans la pathologie du pied du sportif. *Science & Sports* [Internet]. mars 1999 [cité 20 sept 2022];14(2):94-7. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0765159799800409>
15. Mitchell D, Perez J, Grau L, Summers S, Rosas S, Ong A, et al. Systematic Review of Novel Synovial Fluid Markers and Polymerase Chain Reaction in the Diagnosis of Prosthetic Joint Infection. *Am J Orthop* (Belle Mead NJ). août 2017;46(4):190-8.
16. Renz N, Yermak K, Perka C, Trampuz A. Alpha Defensin Lateral Flow Test for Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection: Not a Screening but a Confirmatory Test. *The Journal of Bone and Joint Surgery* [Internet]. 2 mai 2018 [cité 20 sept 2022];100(9):742-50. Disponible sur: <https://journals.lww.com/00004623-201805020-00004>
17. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 1 janv 2013;56(1):e1-25.
18. Parvizi J, Tan TL, Goswami K, Higuera C, Della Valle C, Chen AF, et al. The 2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence-Based and Validated Criteria. *The Journal of Arthroplasty* [Internet]. mai 2018 [cité 27 oct 2022];33(5):1309-1314.e2. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0883540318302262>
19. Shahi A, Parvizi J. The role of biomarkers in the diagnosis of periprosthetic joint infection. *EFORT Open Reviews*. juill 2016;1(7):275-8.
20. Shahi A, Tan TL, Kheir MM, Tan DD, Parvizi J. Diagnosing Periprosthetic Joint Infection: And the Winner Is? *The Journal of Arthroplasty*. sept 2017;32(9):S232-5.
21. Peel TN, Cheng AC, Buising KL, Choong PFM. Microbiological Aetiology, Epidemiology, and Clinical Profile of Prosthetic Joint Infections: Are Current Antibiotic Prophylaxis Guidelines Effective? *Antimicrob Agents Chemother*. mai 2012;56(5):2386-91.
22. Klouche S, Sariali E, Mamoudy P. Analyse du coût des reprises des prothèses totales de hanche infectées. *Revue de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique*. avr 2010;96(2):167-75.
23. Eyer M, Sendi P. Infections de prothèse articulaire : aspects pratiques à l'attention du médecin de premier recours. :5.
24. Bernard L, Arvieux C, Brunschweiler B, Touchais S, Ansart S, Bru JP, et al. Antibiotic Therapy for 6 or 12 Weeks for Prosthetic Joint Infection. *N Engl J Med*. 27 mai 2021;384(21):1991-2001.
25. Spilf Orgn. Recommendations for bone and joint prosthetic device infections in clinical practice (prosthesis, implants, osteosynthesis). *Médecine et Maladies Infectieuses*. avr 2010;40(4):185-211.
26. Senneville E, Joulie D, Legout L, Valette M, Dezeque H, Beltrand E, et al. Outcome and Predictors of Treatment Failure in Total Hip/Knee Prosthetic Joint Infections Due to *Staphylococcus aureus*. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 15 août 2011 [cité 20 oct 2022];53(4):334-40. Disponible sur: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/cir402>
27. Thabit AK, Fatani DF, Bamakhrama MS, Barnawi OA, Basudan LO, Alhejaili SF. Antibiotic penetration into bone and joints: An updated review. *International Journal of Infectious Diseases*

- [Internet]. avr 2019 [cité 20 oct 2022];81:128-36. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201971219300694>
28. Roth B. Penetration of Parenterally Administered Rifampicin into Bone Tissue. *Chemotherapy* [Internet]. 1984 [cité 31 oct 2022];30(6):358-65. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/FullText/238294>
 29. Cluzel RA, Lopitiaux R, Sirot J, Rampon S. Rifampicin in the treatment of osteoarticular infections due to staphylococci. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [Internet]. 1 janv 1984 [cité 31 oct 2022];13(suppl C):23-9. Disponible sur: https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/13.suppl_C.23
 30. Piggott DA, Higgins YM, Melia MT, Ellis B, Carroll KC, McFarland EG, et al. Characteristics and Treatment Outcomes of Propionibacterium acnes Prosthetic Shoulder Infections in Adults. *Open Forum Infectious Diseases* [Internet]. 1 janv 2015 [cité 20 oct 2022];3(1):ofv191. Disponible sur: <https://academic.oup.com/ofid/article/doi/10.1093/ofid/ofv191/2460486>
 31. Aziz DB, Low JL, Wu ML, Gengenbacher M, Teo JWP, Dartois V, et al. Rifabutin Is Active against Mycobacterium abscessus Complex. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. juin 2017 [cité 31 oct 2022];61(6):e00155-17. Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.00155-17>
 32. Rothstein DM. Rifamycins, Alone and in Combination. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. juill 2016 [cité 31 oct 2022];6(7):a027011. Disponible sur: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/lookup/doi/10.1101/cshperspect.a027011>
 33. Kunin CM. Antimicrobial Activity of Rifabutin. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 1 avr 1996 [cité 31 oct 2022];22(Supplement_1):S3-14. Disponible sur: http://academic.oup.com/cid/article/22/Supplement_1/S3/329544/Antimicrobial-Activity-of-Rifabutin
 34. Fujii K, Tsuji A, Miyazaki S, Yamaguchi K, Goto S. In vitro and in vivo antibacterial activities of KRM-1648 and KRM-1657, new rifamycin derivatives. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. mai 1994 [cité 31 oct 2022];38(5):1118-22. Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.38.5.1118>
 35. Phillips MC, Wald-Dickler N, Loomis K, Luna BM, Spellberg B. Pharmacology, Dosing, and Side Effects of Rifabutin as a Possible Therapy for Antibiotic-Resistant Acinetobacter Infections. *Open Forum Infectious Diseases* [Internet]. 1 nov 2020 [cité 31 oct 2022];7(11):ofaa460. Disponible sur: <https://academic.oup.com/ofid/article/doi/10.1093/ofid/ofaa460/5923848>
 36. Horne DJ, Spitters C, Narita M. Experience with rifabutin replacing rifampin in the treatment of tuberculosis. *int j tuberc lung dis* [Internet]. 1 nov 2011 [cité 31 oct 2022];15(11):1485-90. Disponible sur: <http://www.ingentaconnect.com/content/10.5588/ijtld.11.0068>
 37. Shi C, Xia J, Ye J, Xie Y, Jin W, Zhang W, et al. Effect of renal function on the risk of thrombocytopenia in patients receiving linezolid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Brit J Clinical Pharma*. févr 2022;88(2):464-75.
 38. Prokocimer P, De Anda C, Fang E, Mehra P, Das A. Tedizolid Phosphate vs Linezolid for Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: The ESTABLISH-1 Randomized Trial. *JAMA*. 13 févr 2013;309(6):559.

39. Dandekar PK. Pharmacodynamic profile of daptomycin against Enterococcus species and methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a murine thigh infection model. Journal of Antimicrobial Chemotherapy [Internet]. 13 août 2003 [cité 17 oct 2022];52(3):405-11. Disponible sur: <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkg337>
40. Rice DAK, Mendez-Vigo L. Daptomycin in bone and joint infections: a review of the literature. Arch Orthop Trauma Surg [Internet]. nov 2009 [cité 17 oct 2022];129(11):1495-504. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00402-008-0772-x>
41. Smith K, Perez A, Ramage G, Gemmell CG, Lang S. Comparison of biofilm-associated cell survival following in vitro exposure of methicillin-resistant Staphylococcus aureus biofilms to the antibiotics clindamycin, daptomycin, linezolid, tigecycline and vancomycin. International Journal of Antimicrobial Agents [Internet]. avr 2009 [cité 17 oct 2022];33(4):374-8. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924857908004469>
42. Raad I, Hanna H, Jiang Y, Dvorak T, Reitzel R, Chaiban G, et al. Comparative Activities of Daptomycin, Linezolid, and Tigecycline against Catheter-Related Methicillin-Resistant Staphylococcus Bacteremic Isolates Embedded in Biofilm. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. mai 2007 [cité 17 oct 2022];51(5):1656-60. Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.00350-06>
43. Luther MK, Arvanitis M, Mylonakis E, LaPlante KL. Activity of Daptomycin or Linezolid in Combination with Rifampin or Gentamicin against Biofilm-Forming Enterococcus faecalis or E. faecium in an *In Vitro* Pharmacodynamic Model Using Simulated Endocardial Vegetations and an *In Vivo* Survival Assay Using Galleria mellonella Larvae. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. août 2014 [cité 17 oct 2022];58(8):4612-20. Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.02790-13>
44. Saleh Mghir A, Claude Crémieux A, Bleton R, Ismael F, Manteau M, Dautrey S, et al. Efficacy of Teicoplanin and Autoradiographic Diffusion Pattern of [¹⁴C]Teicoplanin in Experimental Staphylococcus aureus Infection of Joint Prostheses. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. nov 1998 [cité 17 oct 2022];42(11):2830-5. Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.42.11.2830>
45. Peng Y, Ye X, Li Y, Bu T, Chen X, Bi J, et al. Teicoplanin as an Effective Alternative to Vancomycin for Treatment of MRSA Infection in Chinese Population: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Schlievert PM, éditeur. PLoS ONE [Internet]. 18 nov 2013 [cité 17 oct 2022];8(11):e79782. Disponible sur: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0079782>
46. Massias L, Dubois C, de Lentdecker P, Brodaty O, Fischler M, Farinotti R. Penetration of vancomycin in uninfected sternal bone. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. nov 1992 [cité 18 oct 2022];36(11):2539-41. Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.36.11.2539>
47. Graziani AL, Lawson LA, Gibson GA, Steinberg MA, MacGregor RR. Vancomycin concentrations in infected and noninfected human bone. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. sept 1988 [cité 18 oct 2022];32(9):1320-2. Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.32.9.1320>
48. Garazzino S, Aprato A, Baietto L, D'Avolio A, Maiello A, De Rosa FG, et al. Glycopeptide Bone Penetration in Patients with Septic Pseudoarthrosis of the Tibia: Clinical Pharmacokinetics [Internet]. 2008 [cité 18 oct 2022];47(12):793-805. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.2165/0003088-200847120-00004>

49. Redell M, Sierra-Hoffman M, Assi M, Bochan M, Chansolme D, Gandhi A, et al. The CHROME Study, a Real-world Experience of Single- and Multiple-Dose Oritavancin for Treatment of Gram-Positive Infections. *Open Forum Infectious Diseases* [Internet]. 1 nov 2019 [cité 18 oct 2022];6(11):ofz479. Disponible sur: <https://academic.oup.com/ofid/article/doi/10.1093/ofid/ofz479/5612294>
50. Van Hise NW, Chundi V, Didwania V, Anderson M, McKinsey D, Roig I, et al. Treatment of Acute Osteomyelitis with Once-Weekly Oritavancin: A Two-Year, Multicenter, Retrospective Study. *Drugs - Real World Outcomes* [Internet]. juin 2020 [cité 18 oct 2022];7(S1):41-5. Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/s40801-020-00195-7>
51. Rimmel T. Diffusion of levofloxacin into bone and synovial tissues. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [Internet]. 12 févr 2004 [cité 19 oct 2022];53(3):533-5. Disponible sur: <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkh110>
52. Metallidis S, Topsis D, Nikolaidis J, Alexiadou E, Lazaraki G, Grovaris L, et al. Penetration of Moxifloxacin and Levofloxacin into Cancellous and Cortical Bone in Patients Undergoing Total Hip Arthroplasty. *Journal of Chemotherapy* [Internet]. déc 2007 [cité 19 oct 2022];19(6):682-7. Disponible sur: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/joc.2007.19.6.682>
53. Murillo O, Doménech A, Garcia A, Tubau F, Cabellos C, Gudiol F, et al. Efficacy of High Doses of Levofloxacin in Experimental Foreign-Body Infection by Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. déc 2006 [cité 19 oct 2022];50(12):4011-7. Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.00523-06>
54. Malabarba A, Nicas TI, Thompson RC. Structural modifications of glycopeptide antibiotics. *Med Res Rev*. janv 1997;17(1):69-137.
55. Goldstein BP, Selva E, Gastaldo L, Berti M, Pallanza R, Ripamonti F, et al. A40926, a new glycopeptide antibiotic with anti-Neisseria activity. *Antimicrob Agents Chemother*. déc 1987;31(12):1961-6.
56. Malabarba A, Ciabatti R. Glycopeptide Derivatives. *CMC*. 1 déc 2001;8(14):1759-73.
57. Coico R. Gram Staining. *CP Microbiology* [Internet]. févr 2006 [cité 21 août 2022];00(1). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780471729259.mca03cs00>
58. Silva V, Miranda C, Bezerra M, Antão HS, Guimarães J, Prada J, et al. Anti-biofilm activity of dalbavancin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolated from human bone infection. *Journal of Chemotherapy*. 3 oct 2021;33(7):469-75.
59. Seltzer E, Dorr MB, Goldstein BP, Perry M, Dowell JA, Henkel T, et al. Once-Weekly Dalbavancin versus Standard-of-Care Antimicrobial Regimens for Treatment of Skin and Soft-Tissue Infections. *Clinical Infectious Diseases*. 15 nov 2003;37(10):1298-303.
60. Pfaller MA, Flamm RK, Castanheira M, Sader HS, Mendes RE. Dalbavancin in-vitro activity obtained against Gram-positive clinical isolates causing bone and joint infections in US and European hospitals (2011-2016). *Int J Antimicrob Agents*. avr 2018;51(4):608-11.
61. Lopez S, Hackbarth C, Romanò G, Trias J, Jabes D, Goldstein BP. In vitro antistaphylococcal activity of dalbavancin, a novel glycopeptide. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [Internet]. 1 mars 2005 [cité 31 oct 2022];55(suppl_2):ii21-4. Disponible sur:

http://academic.oup.com/jac/article/55/suppl_2/ii21/2473419/In-vitro-antistaphylococcal-activity-of

62. Kussmann M, Karer M, Obermueller M, Schmidt K, Barousch W, Moser D, et al. Emergence of a dalbavancin induced glycopeptide/lipoglycopeptide non-susceptible *Staphylococcus aureus* during treatment of a cardiac device-related endocarditis. *Emerging Microbes & Infections* [Internet]. 1 déc 2018 [cité 31 oct 2022];7(1):1-10. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1038/s41426-018-0205-z>
63. Lepak A, Marchillo K, VanHecker J, Andes D. Impact of Glycopeptide Resistance in *Staphylococcus aureus* on the Dalbavancin *In Vivo* Pharmacodynamic Target. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. déc 2015 [cité 31 oct 2022];59(12):7833-6. Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.01717-15>
64. Andes D, Craig WA. In Vivo Pharmacodynamic Activity of the Glycopeptide Dalbavancin. *Antimicrob Agents Chemother*. mai 2007;51(5):1633-42.
65. Dunne MW, Puttagunta S, Sprenger CR, Rubino C, Van Wart S, Baldassarre J. Extended-duration dosing and distribution of dalbavancin into bone and articular tissue. *Antimicrob Agents Chemother*. avr 2015;59(4):1849-55.
66. Solon EG, Dowell JA, Lee J, King SP, Damle BD. Distribution of Radioactivity in Bone and Related Structures following Administration of [¹⁴C]Dalbavancin to New Zealand White Rabbits. *Antimicrob Agents Chemother*. août 2007;51(8):3008-10.
67. Gellert M, Hardt S, Köder K, Renz N, Perka C, Trampuz A. Biofilm-active antibiotic treatment improves the outcome of knee periprosthetic joint infection: Results from a 6-year prospective cohort study. *International Journal of Antimicrobial Agents*. avr 2020;55(4):105904.
68. Baldoni D, Furustrand T, Aeppli S, Angevaere E, Oliva A, Haschke M, et al. Activity of dalbavancin, alone and in combination with rifampicin, against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a foreign-body infection model. *Int J Antimicrob Agents*. sept 2013;42(3):220-5.
69. Aktas G, Derbentli S. *In vitro* activity of daptomycin combined with dalbavancin and linezolid, and dalbavancin with linezolid against MRSA strains. *J Antimicrob Chemother*. févr 2017;72(2):441-3.
70. Xhemali X, Smith JR, Kebriaei R, Rice SA, Stamper KC, Compton M, et al. Evaluation of dalbavancin alone and in combination with β -lactam antibiotics against resistant phenotypes of *Staphylococcus aureus*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* [Internet]. 27 sept 2018 [cité 25 sept 2022]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/jac/advance-article/doi/10.1093/jac/dky376/5107805>
71. Jones RN, Sader HS, Flamm RK. Update of dalbavancin spectrum and potency in the USA: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2011). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. mars 2013;75(3):304-7.
72. Tobudic S, Forstner C, Burgmann H, Lagler H, Ramharter M, Steininger C, et al. Dalbavancin as Primary and Sequential Treatment for Gram-Positive Infective Endocarditis: 2-Year Experience at the General Hospital of Vienna. *Clinical Infectious Diseases*. 16 août 2018;67(5):795-8.

73. Raad I, Darouiche R, Vazquez J, Lentnek A, Hachem R, Hanna H, et al. Efficacy and Safety of Weekly Dalbavancin Therapy for Catheter-Related Bloodstream Infection Caused by Gram-Positive Pathogens. *Clinical Infectious Diseases*. 1 févr 2005;40(3):374-80.
74. Bouza E, Valerio M, Soriano A, Morata L, Carus EG, Rodríguez-González C, et al. Dalbavancin in the treatment of different gram-positive infections: a real-life experience. *International Journal of Antimicrobial Agents*. avr 2018;51(4):571-7.
75. Smith JR, Roberts KD, Rybak MJ. Dalbavancin: A Novel Lipoglycopeptide Antibiotic with Extended Activity Against Gram-Positive Infections. *Infect Dis Ther*. sept 2015;4(3):245-58.
76. Neudorfer K, Schmidt-Malan SM, Patel R. Dalbavancin is active in vitro against biofilms formed by dalbavancin-susceptible enterococci. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. janv 2018;90(1):58-63.
77. Gatti M, Andreoni M, Pea F, Viale P. Real-World Use of Dalbavancin in the Era of Empowerment of Outpatient Antimicrobial Treatment: A Careful Appraisal Beyond Approved Indications Focusing on Unmet Clinical Needs. *DDDT*. août 2021;Volume 15:3349-78.
78. Bryson-Cahn C, Beieler AM, Chan JD, Harrington RD, Dhanireddy S. Dalbavancin as Secondary Therapy for Serious Staphylococcus aureus Infections in a Vulnerable Patient Population. *Open Forum Infectious Diseases*. 1 févr 2019;6(2):ofz028.
79. Rappo U, Puttagunta S, Shevchenko V, Shevchenko A, Jandourek A, Gonzalez PL, et al. Dalbavancin for the Treatment of Osteomyelitis in Adult Patients: A Randomized Clinical Trial of Efficacy and Safety. *Open Forum Infectious Diseases*. 1 janv 2019;6(1):ofy331.
80. Wunsch S, Krause R, Valentin T, Prattes J, Janata O, Lenger A, et al. Multicenter clinical experience of real life Dalbavancin use in gram-positive infections. *International Journal of Infectious Diseases*. avr 2019;81:210-4.
81. Buzón Martín L, Mora Fernández M, Perales Ruiz JM, Ortega Lafont M, Álvarez Paredes L, Morán Rodríguez MA, et al. Dalbavancin for treating prosthetic joint infections caused by Gram-positive bacteria: A proposal for a low dose strategy. A retrospective cohort study. *Rev Esp Quimioter*. déc 2019;32(6):532-8.
82. Dunne MW, Puttagunta S, Giordano P, Krievins D, Zelasky M, Baldassarre J. A Randomized Clinical Trial of Single-Dose Versus Weekly Dalbavancin for Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infection. *Clin Infect Dis*. 1 mars 2016;62(5):545-51.
83. Chen AF, Heller S, Parvizi J. Prosthetic Joint Infections. *Surgical Clinics of North America*. déc 2014;94(6):1265-81.
84. Morata L, Cobo J, Fernández-Sampedro M, Guisado Vasco P, Ruano E, Lora-Tamayo J, et al. Safety and Efficacy of Prolonged Use of Dalbavancin in Bone and Joint Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. mai 2019;63(5):e02280-18.
85. Chen AY, Zervos MJ, Vazquez JA. Dalbavancin: a novel antimicrobial: Dalbavancin: a novel antimicrobial. *International Journal of Clinical Practice*. 16 mars 2007;61(5):853-63.
86. Jauregui LE, Babazadeh S, Seltzer E, Goldberg L, Krievins D, Frederick M, et al. Randomized, Double-Blind Comparison of Once-Weekly Dalbavancin versus Twice-Daily Linezolid Therapy for

the Treatment of Complicated Skin and Skin Structure Infections. *Clinical Infectious Diseases*. 15 nov 2005;41(10):1407-15.

87. Campbell KCM, Kelly E, Targovnik N, Hughes L, Van Saders C, Gottlieb AB, et al. Audiologic monitoring for potential ototoxicity in a phase I clinical trial of a new glycopeptide antibiotic. *J Am Acad Audiol*. avr 2003;14(3):157-68; quiz 170-1.
88. Almangour TA, Fletcher V, Alessa M, Alhifany AA, Tabb D. Multiple Weekly Dalbavancin Dosing for the Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus*: A Case Report. *Am J Case Rep*. 9 déc 2017;18:1315-9.
89. Lee E, Burger S, Melton C, Mullen M, Warren F, Press R. Linezolid-Associated Toxic Optic Neuropathy: A Report of 2 Cases. *Clinical Infectious Diseases*. 15 nov 2003;37(10):1389-91.
90. Kim PW, Sorbello AF, Wassel RT, Pham TM, Tønning JM, Nambiar S. Eosinophilic pneumonia in patients treated with daptomycin: review of the literature and US FDA adverse event reporting system reports. *Drug Saf*. 1 juin 2012;35(6):447-57.
91. Álvarez R, López Cortés LE, Molina J, Cisneros JM, Pachón J. Optimizing the Clinical Use of Vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother*. mai 2016;60(5):2601-9.

Liste des annexes

Annexe 1 : Proposition de traitement antibiotique selon le micro-organisme retrouvé HAS 2014.....	89
Annexe 2 : Sensibilité de la dalbavancine et autres antibiotiques étude de Pfaller et al	91
Annexe 3 : Critères de 2013 de la Réunion de Internationale de Consensus.....	93
Annexe 4 Extrait du protocole – Case Report Form	94
Annexe 5 : Ordonnance du protocole.....	103
Annexe 6 : Lettre d’information du protocole	104

**Annexe 1 : Proposition de traitement antibiotique selon le micro-organisme retrouvé
HAS 2014**

	Traitement initial	Relais oral exclusif ¹
Staphylocoques multisensibles²		
Poids ≤ 70 kg	Oxacilline ou cloxacilline ³ IV 1,5 g/4 h OU Cefazoline ⁴ 1 g/6 h IV	Ofloxacin ^{5,6,7} à la dose de 200 mg 2x/j ET rifampicine ^{8,9} 900 mg 1x/j
Poids > 70 kg	Oxacilline ou cloxacilline ³ IV 2 g/4 h OU Cefazoline ⁴ 2 g/8 h IV	Ofloxacin ^{5,6,7} à la dose de 200 mg 3x/j ET rifampicine ^{8,9} 600 mg 2x/j
Entérobactéries sensibles¹⁰		
Poids ≤ 70 kg	Cefotaxime 2 g/8 h IV OU Ceftriaxone 2 g/24 h IV	Ofloxacin ^{5,6} à la dose de 200 mg 2x/j OU ciprofloxacine ⁶ 500 mg 2x/j
Poids > 70 kg	Cefotaxime 9 à 12 g/j IV en 3 à 6 injections OU Ceftriaxone 1,5 à 2 g/12 h IV	Ofloxacin ^{5,6} à la dose de 200 mg x3/j OU ciprofloxacine ⁶ 750 mg 2x/j

Notes d'utilisation explicatives

¹ Le relais oral exclusif ne peut s'envisager que si l'aspect local est favorable, et que si l'antibiogramme définitif du micro-organisme en cause est disponible.

² Sensibles à la méticilline et sensibles aux fluoroquinolones et à la rifampicine.

³ La pénicilline M (cloxacilline) ne doit pas être utilisée par voie orale.

⁴ si antécédent d'allergie non grave à la pénicilline.

Fluoroquinolones :

⁵ S'assurer de l'absence de contre-indication (antécédent d'intolérance, d'allergie ou d'épilepsie), adapter la posologie à la fonction rénale, ne pas utiliser d'antiacides (ulcar®, maalox® et apparentés) qui limitent

l'absorption des fluoroquinolones. Recommander au patient de ne pas s'exposer au soleil et informer le patient que les fluoroquinolones peuvent entraîner des tendinopathies.

⁶ Les fluoroquinolones peuvent être introduites plus tôt, *per os*, en association avec le traitement intraveineux.

⁷ Concernant le SAMS et l'utilisation des fluoroquinolones, la ciprofloxacine et la lévofloxacine sont des alternatives à l'ofloxacine. Le recul d'utilisation de l'ofloxacine est supérieur à celui de la lévofloxacine. À noter que la ciprofloxacine a un spectre plus large (anti-*Pseudomonas*) que l'ofloxacine et devrait être réservée aux infections à bactéries Gram négatif.

Rifampicine :

⁸ La rifampicine doit être donnée en dehors de toute prise alimentaire (30 minutes avant ou 1 h 30 après toute prise alimentaire). S'assurer de l'absence de contre-indication, de l'absence d'interaction médicamenteuse significative (antivitamine K, anticonvulsivants, antirétroviraux, pilule œstroprogestative). Prévenir d'une coloration rouge-orangée des urines.

⁹ Concernant le SAMS et l'utilisation de la rifampicine, le choix de ne pas l'introduire immédiatement est dicté par le souci de ne pas induire de résistance en cas d'évolution défavorable (inoculum élevé persistant).

¹⁰ Entérobactéries du groupe 1 et 2 (*E. coli*, *K. pneumoniae*) sensibles aux céphalosporines de 3^e génération (cefotaxime ou ceftriaxone) et aux quinolones (y compris l'acide nalidixique).

Tableau 2 (suite). Proposition de traitement antibiotique selon le micro-organisme retrouvé

	Traitement initial	Relais oral exclusif ¹
Streptocoques (sauf entérocoques)		
Si poids ≤ 70 kg	Amoxicilline 1,5 g/4 h IV OU ceftriaxone ^{2,3} 2 g/24 h IV	Clindamycine ⁴ 600 mg x3/j OU amoxicilline ⁵ 2 g 3x/j
Si poids > 70 kg	Amoxicilline 2 g/4 h IV OU ceftriaxone ^{2,3} 1,5 à 2 g/12 h IV	Clindamycine ⁴ 600 mgx4/j OU amoxicilline ⁵ 3 g 3x/j

Notes d'utilisation explicatives

¹ Le relais oral exclusif ne peut s'envisager que si l'aspect local est favorable, et que si l'antibiogramme définitif du micro-organisme en cause est disponible.

² À privilégier si antécédent d'allergie non grave à l'amoxicilline et si nécessité d'une antibiothérapie IV en l'absence de voie veineuse centrale disponible.

³ Certaines équipes utilisent la cefazoline (1 g toutes les 6 h IV).

⁴ Vérifier que la souche est sensible à l'érythromycine et à la clindamycine

⁵ L'amoxicilline peut être donnée au cours des repas pour des raisons de tolérance.

Annexe 2 : Sensibilité de la dalbavancine et autres antibiotiques étude de Pfaller et al

Organism (no. tested) antimicrobial agent	MIC (mg/L)		%S / %R	
	50%	90%	CLSI ^a	EUCAST ^a
<i>Staphylococcus aureus</i> (801)				
Dalbavancin	≤0.03	0.06	100.0 / ^b	100.0 / 0.0
Oxacillin	0.5	>2	66.7 / 33.3	66.7 / 33.3
Clindamycin	≤0.25	>2	89.0 / 11.0	88.4 / 11.0
Daptomycin	0.25	0.5	99.9 /	99.9 / 0.1
Erythromycin	0.25	>8	57.6 / 39.0	57.8 / 40.6
Levofloxacin	0.25	>4	71.8 / 27.6	71.8 / 28.2
Linezolid	1	1	100.0 / 0.0	100.0 / 0.0
Teicoplanin	≤2	≤2	100.0 / 0.0	99.9 / 0.1
Tetracycline	≤0.5	≤0.5	94.1 / 5.4	93.5 / 6.1
Trimethoprim-sulfamethoxazole	≤0.5	≤0.5	98.4 / 1.6	98.4 / 1.6
Vancomycin	1	1	100.0 / 0.0	100.0 / 0.0
MSSA (534)				
Dalbavancin	≤0.03	0.06	100.0 / ^b	100.0 / 0.0
Oxacillin	0.5	0.5	100.0 / 0.0	100.0 / 0.0
Clindamycin	≤0.25	≤0.25	97.8 / 2.2	97.4 / 2.2
Daptomycin	0.25	0.5	100.0 /	100.0 / 0.0
Erythromycin	0.25	>8	74.9 / 20.6	75.3 / 22.5
Levofloxacin	≤0.12	0.5	93.3 / 6.6	93.3 / 6.7
Linezolid	1	1	100.0 / 0.0	100.0 / 0.0
Teicoplanin	≤2	≤2	100.0 / 0.0	100.0 / 0.0
Tetracycline	≤0.5	≤0.5	96.6 / 3.2	96.1 / 3.7
Trimethoprim-sulfamethoxazole	≤0.5	≤0.5	99.4 / 0.6	99.4 / 0.6
Vancomycin	1	1	100.0 / 0.0	100.0 / 0.0
MRSA (267)				
Dalbavancin	0.06	0.06	100.0 / ^b	100.0 / 0.0
Oxacillin	>2	>2	0.0 / 100.0	0.0 / 100.0
Clindamycin	≤0.25	>2	71.5 / 28.5	70.4 / 28.5
Daptomycin	0.25	0.5	99.6 /	99.6 / 0.4
Erythromycin	>8	>8	22.8 / 75.7	22.8 / 76.8
Levofloxacin	4	>4	28.8 / 69.7	28.8 / 71.2
Linezolid	1	1	100.0 / 0.0	100.0 / 0.0
Teicoplanin	≤2	≤2	100.0 / 0.0	99.6 / 0.4
Tetracycline	≤0.5	8	89.1 / 9.8	88.3 / 10.9
Trimethoprim-sulfamethoxazole	≤0.5	≤0.5	96.3 / 3.7	96.3 / 3.7
Vancomycin	1	1	100.0 / 0.0	100.0 / 0.0
Coagulase-negative staphylococci (160)				
Dalbavancin	≤0.03	0.06		99.4 / 0.6
Oxacillin	2	>2	36.9 / 63.1	36.9 / 63.1
Clindamycin	≤0.25	>2	69.4 / 30.0	69.4 / 30.6

Organism (no. tested) antimicrobial agent	MIC (mg/L)		%S / %R	
	50%	90%	CLSI ^a	EUCAST ^a
Daptomycin	0.25	0.5	100.0 /	100.0 / 0.0
Erythromycin	>8	>8	43.1 / 56.9	43.1 / 56.9
Levofloxacin	0.25	>4	58.8 / 36.9	58.8 / 41.2
Linezolid	0.5	1	100.0 / 0.0	100.0 / 0.0
Teicoplanin	≤2	4	100.0 / 0.0	92.5 / 7.5
Tetracycline	≤0.5	>8	85.6 / 13.1	82.5 / 15.0
Trimethoprim-sulfamethoxazole	≤0.5	>4	75.0 / 25.0	75.0 / 11.9
Vancomycin	1	2	100.0 / 0.0	100.0 / 0.0
<i>Enterococcus faecalis</i> (82)				
Dalbavancin	0.06	0.12	96.3 / ^c	
Ampicillin	1	2	98.8 / 1.2	97.6 / 1.2
Daptomycin	1	1	100.0 /	
Levofloxacin	1	>4	72.0 / 28.0	72.0 / 28.0 ^d
Linezolid	1	1	100.0 / 0.0	100.0 / 0.0
Teicoplanin	≤2	≤2	95.1 / 4.9	95.1 / 4.9
Tetracycline	>8	>8	23.2 / 75.6	
Vancomycin	1	2	95.1 / 4.9	95.1 / 4.9
β-haemolytic streptococci (164)				
Dalbavancin	≤0.03	≤0.03	100.0 / ^b	100.0 / 0.0
Ceftriaxone	≤0.06	0.12	100.0 /	100.0 / 0.0
Clindamycin	≤0.25	>2	76.1 / 23.3	76.7 / 23.3
Daptomycin	0.12	0.25	100.0 /	100.0 / 0.0
Erythromycin	≤0.12	>4	60.4 / 39.0	60.4 / 39.0
Levofloxacin	0.5	1	98.8 / 1.2	98.8 / 1.2
Linezolid	1	1	100.0 /	100.0 / 0.0
Penicillin	≤0.06	≤0.06	100.0 /	100.0 / 0.0
Tetracycline	>8	>8	44.8 / 51.5	44.8 / 55.2
Trimethoprim-sulfamethoxazole	≤0.5	≤0.5		
Vancomycin	0.25	0.5	100.0 /	100.0 / 0.0
Viridans group streptococci (45)				
Dalbavancin	≤0.03	≤0.03	100.0 / ^b	
Ceftriaxone	0.12	1	93.3 / 0.0	84.4 / 15.6
Clindamycin	≤0.25	>2	84.4 / 15.6	84.4 / 15.6
Daptomycin	0.5	1	100.0 /	
Erythromycin	1	>4	46.7 / 53.3	
Levofloxacin	1	2	93.3 / 2.2	
Linezolid	1	1	100.0 /	
Penicillin	≤0.06	1	82.2 / 2.2	86.7 / 2.2
Tetracycline	1	>8	57.8 / 37.8	
Trimethoprim-sulfamethoxazole	≤0.5	2		
Vancomycin	0.5	0.5	100.0 /	100.0 / 0.0

Annexe 3 : Critères de 2013 de la Réunion de Internationale de Consensus

2013 International Consensus Meeting criteria^[2]

PJI is present when one major criteria exist or three out of five minor criteria exist

Major criteria:

- Two positive periprosthetic cultures with phenotypically identical organisms
- A sinus tract communicating with the joint

Minor criteria:

- Elevated CRP and ESR
- Elevated synovial fluid WBC count or ++ changed on leukocyte esterase test strip
- Elevated synovial fluid PMN%
- Positive histologic analysis of periprosthetic tissue
- A single positive culture

Annexe 4 Extrait du protocole – Case Report Form

VISITE 1 (SCREENING) INFORMATIONS DEMOGRAPHIQUES

Date de l'évaluation : ___/___/___

(JJ / MMM / AAAA)

Informations démographiques :	
Date de naissance :	___/___/___ (JJ / MMM / AAAA)
Sexe :	<input type="checkbox"/> Homme <input type="checkbox"/> Femme

VISITE 1 (SCREENING) ANTECEDENTS MEDICAUX

Date de l'évaluation: ___/___/___

(JJ / MMM / AAAA)

Le patient a-t-il eu des antécédents médicaux pertinents ?	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui, merci de Compléter		
Conditions / maladies /interventions chirurgicales / Allergies	Date de début (JJ/MMM/AAAA)	Date de fin (JJ/MMM/AAAA)	<u>Ou cocher si</u> toujours en cours au moment de la visite
	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>
	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>
	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>
	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>
	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>
	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>
	___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>

VISITE 1 (SCREENING) EXAMEN PHYSIQUE

Date de l'évaluation : ___ / ___ / ___

(JJ / MMM / AAAA)

L'examen physique a-t-il été effectué ?				<input type="checkbox"/> Non	<input type="checkbox"/> Oui, merci de compléter
Système	*Anormal	Normal	Non effectuer	*Si anormal, merci de fournir une brève description et un commentaire si cliniquement significatif ou non (CS / CNS)	
Etat Général	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Peau	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Yeux, Oreilles, Nez, Gorge	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Tête, Cou ,Thyroïde	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Cardiovasculaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Respiratoire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Abdomen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Extremités	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Génital	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Rectal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Ganglions Lymphatiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Musculaire – Squelettique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Neurologique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Autres (Merci de préciser)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

VISITE 1 (SCREENING) PROTHESE ARTICULAIRE

Date de l'évaluation : ___ / ___ / ___

(JJ / MMM / AAAA)

Prothèse articulaire suspecte d'infection	
Type de prothèse :	<input type="checkbox"/> Totale <input type="checkbox"/> Intermédiaire <input type="checkbox"/> Autre matériel, préciser :
Localisation :	<input type="checkbox"/> Hanche <input type="checkbox"/> Genou <input type="checkbox"/> Epaule
Date de mise en place de la première prothèse : ___ / ___ / ___ <p style="text-align: center;">(JJ / MMM / AAAA)</p>	
Nombre total de changement de prothèse : ___	
Date de mise en place de la prothèse actuelle : ___ / ___ / ___ <p style="text-align: center;">(JJ / MMM / AAAA)</p>	
Date de la dernière intervention sur site : ___ / ___ / ___ <p style="text-align: center;">(JJ / MMM / AAAA)</p>	
Type d'intervention :	
Signes cliniques faisant suspecter une infection de la prothèse :	
<input type="checkbox"/> Fièvre	
<input type="checkbox"/> Douleur	
<input type="checkbox"/> signes inflammatoires locaux	
<input type="checkbox"/> Défaut cicatriciel	
<input type="checkbox"/> Apparition d'une fistule communiquant avec l'articulation	

VISITE 1 (SCREENING) SIGNES VITAUX ET ECG

<p>Les signes vitaux ont-ils été évalués ?</p>	<p><input type="checkbox"/> Non (merci de commenter) <input type="checkbox"/> Oui</p> <p>Commentaire*: _____</p>
<p>Date de l'évaluation :</p>	<p>____/____/____ (JJ / MMM / AAAA)</p>
<p>Tension artérielle : ____/____ mmHg</p>	
<p>Pouls : _____ battements/min</p>	
<p>Poids : _____ kg</p>	<p>Taille : ____ m</p>
<p>Température : ____ °C</p>	

<p>Est-ce qu'un ECG a été effectué ?</p>	<p><input type="checkbox"/> Non (merci de commenter) <input type="checkbox"/> Oui</p> <p>Commentaire*: _____</p>
<p>Date de l'ECG :</p>	<p>____/____/____ (JJ / MMM / AAAA)</p>
<p>L'ECG est-il :</p> <p><input type="checkbox"/> Normal</p> <p><input type="checkbox"/> Anormal, cliniquement non significatif</p> <p><input type="checkbox"/> Anormal, cliniquement significatif, merci de préciser : _____</p>	

VISITE 1 (SCREENING) HEMATOLOGIE

<p>Bilan pre opératoire</p> <p>Des analyses hématologiques ont-elles été effectuées ? <input type="checkbox"/> Non (merci de commenter) <input type="checkbox"/> Oui</p> <p style="text-align: right;">Commentaire : _____</p>
<p>Date de l'échantillonnage : _____ / _____ / _____</p> <p style="text-align: center;">(JJ / MMM / AAAA)</p>

HEMATOLOGIE Paramètres	Valeur	Unité	Si le paramètre est indiqué est hors de l'intervalle normale, vérifiez s'il est cliniquement significatif :
Leucocytes		/mm ³	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
Hématies		Tera/L	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
Hémoglobine		g/dl	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
Hématocrite		%	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
VGM		fl	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
TCMH		pg	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
Plaquettes		G/L	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
Neutrophiles		/mm ³	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
Lymphocytes		/mm ³	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
Monocytes		/mm ³	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
Eosinophiles		/mm ³	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
Basophiles		/mm ³	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui

VISITE 1 (SCREENIN) BIOCHIMIE

<p>Des analyses biochimiques ont-elles été effectuées ? <input type="checkbox"/> Non (merci de commenter) <input type="checkbox"/> Oui</p> <p style="text-align: right;">Commentaire : _____</p>
<p>Date de l'échantillonnage _____ / _____ / _____ (JJ / MMM / AAAA)</p>

BIOCHIMIE ¶ Paramètres	Valeur	Unité	Si le paramètre est indiqué hors de l'intervalle normale sur le rapport, vérifiez s'il est cliniquement significatif.
SODIUM	⌘	mmol/L	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
POTASSIUM	⌘	mmol/L	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
CHLORURE	⌘	mmol/L	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
BICARBONATE	⌘	mmol/L	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
UREE	⌘	mmol/L	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
CREATININE	⌘	µmol/L	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
PROTEINES TOTALES	⌘	g/L	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
BILIRUBINE TOTALE	⌘	µmol/L	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
ALBUMINE	⌘	g/L	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
PAL	⌘	UI/L	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
ALAT	⌘	UI/L	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
ASAT	⌘	UI/L	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
CALCIUM	⌘	mmol/L	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui
CRP	⌘	mg/L	<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui

VISITE 1 (SCREENING) BACTERIOLOGIE

Ponction articulaire préopératoire : oui non

Date de la ponction : : ___ / ___ / _____

(JJ / MMM / AAAA)

Paramètres	Résultats
Leucocyte estérase	
Numération leucocytaire	/mm ³
Polynucléaires neutrophiles	%
Culture	<input type="checkbox"/> Stérile
Microorganisme 1*	
Microorganisme 2*	
Microorganisme 3*	

* Joindre les antibiogrammes respectifs

VISITE 1 (SCREENING) MEDICAMENTS CONCOMITANTS

Date de l'évaluation : ___ / ___ / _____

(JJ / MMM / AAAA)

Le patient a-t-il pris des médicaments concomitants					<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui, merci de préciser		
Médicament (Substance active/générique)	Indication	Dose et unités	Fréquence	Voie	Date de début (JJ/MMM/AAAA)	Date d'arrêt (JJ/MMM/AAAA)	Ou en cours lors de la visite
1.					___ / ___ / ___	___ / ___ / ___	<input type="checkbox"/>
2.					___ / ___ / ___	___ / ___ / ___	<input type="checkbox"/>
3.					___ / ___ / ___	___ / ___ / ___	<input type="checkbox"/>
4.					___ / ___ / ___	___ / ___ / ___	<input type="checkbox"/>

VISITE 1 (SCREENING) CRITERES D'INCLUSION

Date d'évaluation : ___ / ___ / ___

(JJ / MMM / AAAA)

Les critères suivants DOIVENT être sélectionnés pour que le patient soit inclus dans l'étude (sauf lorsque NA est approprié):		Oui	Non	N/A
1.	Infection ou suspicion d'infection sur prothèse articulaire (hanche, genou) au moins 1 des 4 critères ci-dessous	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	- Sinus tract (fistula) or purulence around prosthesis			
	- Inflammation (≥ 2 granulocytes high-power field)			
	- $> 2000/\mu\text{l}$ leukocytes or $> 70\%$ granulocytes (PMN)			
	- Microbial growth in : <ul style="list-style-type: none"> • Synovial fluid or • ≥ 2 tissue samples or • Sonication fluid (>50 cfu/ml) 			
2.	Patient de 18 ans ou plus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	Prescription validée en RCP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si un NON a été sélectionné pour l'un des critères 1, 2, 3 ci-dessus, le patient n'est PAS éligible à l'étude et ne doit pas être inclus.				

VISITE 1 (SCREENING) CRITERES DE NON-INCLUSION

Un NON ne DOIT pas être sélectionné pour que le patient soit inclus dans l'étude :		Oui	Non
1.	Allergie aux glycopeptides	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	Infection aigue de prothèse documentée à staphylocoques, antibiothérapie post opératoire ciblée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si un OUI a été sélectionné pour l'un des critères ci-dessus, le patient n'est PAS éligible à l'étude et ne doit pas être inclus dans l'étude.			

VISITE 1 (SCREENING) ELIGIBILITE DU PATIENT

Checklist pour la fin du Screening :			
		Oui	Non
1.	Est-ce que le patient remplit les critères d'inclusion ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	Est-ce que les procédures de Screening ont bien été complétées ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	Est-ce que les informations sur les antécédents médicaux et sur les médicaments concomitants ont bien été récoltées ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Participant's eligibility Investigator Sign-Off:			
Est-ce que le patient est éligible à l'étude ?		<input type="checkbox"/> Oui	
Signature de l'investigateur : _____ Date : ___ / ___ / _____ <small>Infectiologue</small> <small>(JJ / MMM / AAAA)</small>		<input type="checkbox"/> Non, merci de préciser	
Nom de l'Investigateur : _____			
Raison(s) pour la non-éligibilité :			
1.			
2.			
3.			

Annexe 5 : Ordonnance du protocole

Patient	Infectiologue		Signature	Date
DALBAVANCINE Flacon de 500mg	Perfusion	30 mn	Heure début perf	Heure fin perf
	G5%	250 ml		
Posologie	1500 mg			
RECONSTITUTION DES FLACONS DE XYDALBA 500 mg (à conserver à T. ambiante)				
Reconstitution	Ajouter EPPi	25 ml	Concentration obtenue de 20 mg/ml	Agitation douce, le temps de reconstitution peut atteindre 5 minutes
Dilution	G5%	250mg	Concentration obtenue de 4.6 mg/ml après transfert de la solution reconstituée (75ml) dans le G5% 250ml	

Attention : ne pas utiliser de solutions contenant du Na Cl car risque de précipitation

Annexe 6 : Lettre d'information du protocole

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Une infection de votre prothèse articulaire est prouvée ou suspectée et une intervention chirurgicale concernant cette prothèse est programmée prochainement.

Des prélèvements en vue d'identifier l'agent (ou les agents) pathogène(s) responsable(s) de cette infection vont être réalisés pendant cette intervention et, en attendant l'identification de ce(s) micro-organismes, un traitement antibiotique dit probabiliste, débuté dès le bloc opératoire, va être administrée, selon les règles de bonne pratique. Cette antibiothérapie doit être en particulier active sur les staphylocoques et, dans ce but, nous utilisons habituellement la Vancomycine (associée à un antibiotique actif sur d'autres bactéries). La vancomycine, si elle a l'avantage d'être active sur la quasi-totalité des staphylocoques, présente des inconvénients non négligeables : son administration est quotidienne (soit en plusieurs perfusions, soit en perfusion continue), elle nécessite pratiquement systématiquement la mise en place d'une voie veineuse centrale, le contrôle, dans les bilans sanguins, de l'absence de toxicité sur les reins et un dosage de ces concentrations dans le sang afin de s'assurer qu'elle est à taux efficace et, a priori, non toxique.

Le traitement probabiliste par vancomycine peut être relayé par un autre antibiotique également actif sur les staphylocoques et d'autres bactéries (dont la croissance peut être lente) pour que la durée totale du traitement probabiliste soit de 2 semaines si aucune bactérie n'a été mise en évidence avant dans les cultures. Si une (ou des) bactérie(s) a (ont) été identifiée(s) avant ou au terme des 2 semaines de culture, un traitement antibiotique adapté sera instauré. Sinon, c'est-à-dire si au bout de 2 semaines les cultures sont toujours stériles, le traitement sera interrompu.

Une nouvelle molécule, la dalbavancine (commercialisée sous le nom de Xydalba) ayant une activité similaire à celle de la vancomycine sur les staphylocoques (et d'autres bactéries) et une durée d'activité d'au moins 15 jours après une seule perfusion est commercialisée depuis quelques années aux Etats-Unis et depuis peu en France et en Europe. Des données d'études incluant un nombre important de patients présentant des infections cutanées et sous-cutanées montre que l'efficacité de la dalbavancine est identique à celle de la vancomycine. La tolérance notamment au niveau rénal, est meilleure.

En outre, il existe des données expérimentales et chez des volontaires sains montrant une bonne diffusion et une durée d'action prolongée de la dalbavancine au niveau osseux et articulaire.

La combinaison d'une bonne activité anti-bactérienne sur les staphylocoques (et d'autres bactéries souvent responsables d'infections ostéo-articulaires notamment sur prothèse), d'une bonne tolérance et d'une durée d'action prolongée (supérieure ou égale à 15 jours) autorisant une seule perfusion qui permet de maintenir des concentrations suffisantes au niveau du site de l'infection jusqu'à l'obtention des résultats microbiologiques définitifs, nous a conduit à proposer l'utilisation de la dalbavancine dans le traitement probabiliste des infections de prothèse articulaire (hanche, genou, épaule).

Un autre avantage potentiel de l'utilisation de la dalbavancine serait de permettre, dans un certain nombre de cas, une sortie de l'hôpital plus rapidement (puisque'il n'y a pas de nécessité de perfusions quotidiennes comme avec la vancomycine).

Si vous êtes d'accord, vous recevrez donc une perfusion unique de cet antibiotique associé à un autre antibiotique ayant une activité sur d'autres bactéries. Ce traitement remplacera le traitement probabiliste habituel dans lequel la vancomycine, antibiotique nécessitant des perfusions quotidiennes, est utilisé à la place de la dalbavancine. En fonction des résultats bactériologiques des prélèvements réalisés lors de

l'intervention, un traitement antibiotique ciblé sur la (ou les) bactérie(s) responsable(s) de l'infection sera administré. Même si celui-ci est instauré avant les 15 jours suivant l'intervention et donc cumulé avec la dalbavancine (encore présente à concentration efficace) cela ne présente pas d'inconvénients et pourrait même être théoriquement bénéfique dans certaines situations.

Les objectifs de notre étude observationnelle sont de confirmer la bonne tolérance de la dalbavancine, son activité dans les infections sur prothèse articulaire et de démontrer, lorsque l'évolution postopératoire est satisfaisante, un raccourcissement de la durée de l'hospitalisation.

Je soussigné(e) M/M^{me} (Nom, Prénom)

déclare avoir été bien informé(e) sur le traitement par Dalbavancine et accepte de participer à cette étude dans les conditions précisées ci-dessus.

Fait à Toulouse, en deux exemplaires dont un est remis à l'intéressé(e).

Nom et prénom du pharmacien

Nom et prénom du patient

.....

.....

Date : .../...../20.....

Date : .../...../20.....

Signature du médecin

Signature du patient

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens
- De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ;

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Version validée par la conférence des Doyens de facultés de Pharmacie le 7 février 2018

AUTEUR : Réjane MAIRESSE

TITRE : DALBAVANCINE : TRAITEMENT DE PREMIÈRE LIGNE DES INFECTIONS PROUVÉES OU SUSPECTÉES DE PROTHÈSES DE HANCHES OU DE GENOUX

DIRECTEURS DE THÈSE : Dr. GAUTIE Laurence, Dr BONNET Éric

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Université Paul Sabatier Toulouse III, le 9 décembre 2022

RÉSUMÉ

Les infections de prothèses ostéoarticulaires sont complexes et nécessitent une longue antibiothérapie. La dalbavancine est un lipoglycopeptide à longue demi-vie dont la seule indication est les infections de la peau et tissus mous. Les études sur la diffusion osseuse et articulaire sont prometteuses. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la sécurité de la dalbavancine en association avec la piperacilline-tazobactam en per-opératoire des infections de prothèses de genou ou de hanche. L'étude est prospective, bicentrique, réalisée entre 2018 et 2022 incluant 56 patients. Les infections à cocci Gram positif étaient les plus fréquentes. Toutes les bactéries à Gram positif étaient sensibles à la dalbavancine. Le taux de guérison à 2 ans est de 91,5%. Peu d'effets indésirables ont été rapportés. Cette étude fournit des données de vie réelles dans une indication hors AMM tout en respectant la posologie dans une population avec des critères d'inclusion clairement définis et un suivi de 2ans.

ABSTRACT

Osteoarticular infections are complex and require a long course of antibiotics. Dalbavancin is a long half-life lipoglycopeptide, indicated only for skin and soft tissue infections. Studies on bone and joint diffusion are promising. The objective of this study was to evaluate the efficacy and safety of dalbavancin in combination with piperacillin-tazobactam for intra-operative treatment of knee or hip prosthetic joint infections. The study was prospective, bicentric, conducted between 2018 and 2022, and 56 patients were included. Gram-positive cocci infections were the most common, all Gram positive bacteria were susceptible to dalbavancin. The cure rate at 2 years was 91.5%. Few adverse events were reported. This study thus provides real-life data outside of the MA, while respecting the authorized dosage in a population of patients with clearly defined inclusion criteria and a 2-year follow-up.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Diplôme d'Études Spécialisées de Pharmacie Hospitalière

MOTS-CLES : Dalbavancine, Infection de prothèse ostéoarticulaire, Efficacité, Sécurité

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Paul Sabatier Toulouse III
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35 Chemin des Maraîchers
31 062 Toulouse Cedex