

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2020

THESES 2020 TOU3 2046

**MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE
HOSPITALIERE**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

CHAMBAULT RÉMY

Né le 24 juillet 1993, à Montauban (82)

**ANALYSE DU RÔLE DU PHARMACIEN CLINICIEN DANS LA PRISE EN CHARGE
DES PATIENTS AVEC UNE INFECTION OSTEOARTICULAIRE COMPLEXE AU
CHU DE TOULOUSE**

Le 21 octobre 2020 à Toulouse

Directeur de thèse et membre du jury : Docteur Ade Mathias

JURY

Président :	Professeur Cestac, Philippe
1 ^{er} assesseur :	Professeur Delobel, Pierre
2 ^{ème} assesseur :	Professeur Reina, Nicolas
3 ^{ème} assesseur :	Docteur Breuker, Cyril
4 ^{ème} assesseur :	Docteur Jouglen, Julien

LISTE DES ENSEIGNANTS

PERSONNEL ENSEIGNANT de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier au 1er octobre 2020

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
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 A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GÉNISSON 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-STAUMONT 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
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
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 A. (*)	Parasitologie
Mme DERAËVE 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 A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

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

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme LARGEAUD L.	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S	Biophysique
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

M. François-Xavier TOUBLET	Chimie Thérapeutique
----------------------------	----------------------

REMERCIEMENTS

Au président du jury,

A Monsieur le Professeur **Philippe CESTAC**, je vous remercie d'avoir accepté de présider cette thèse et de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à mon travail. Merci de m'avoir donné le goût pour la pharmacie clinique lors de vos cours à la faculté. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Aux membres du jury,

A Monsieur le Professeur **Pierre DELOBEL**, je suis très honoré que vous ayez accepté de juger mon travail. Permettez-moi de vous témoigner ici l'expression de mon respect le plus sincère.

A Monsieur le Professeur **Nicolas REINA**, vous me faites l'honneur d'accepter de faire partie de mon jury. Je vous prie de trouver ici mes plus sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur **Cyril BREUKER**, vous me faites l'honneur de siéger parmi les membres de ce jury. Veuillez trouver ici le témoignage de ma considération.

A Monsieur le Docteur **Julien JOUGLEN**, je te remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Merci pour ce semestre en I3LM, merci de m'avoir toujours soutenu et poussé afin que je donne le meilleur de moi-même, pour nos matchs de foot et nos padel et pour ces fous rires et bons moments passés lors des soirées d'adieu ou de fin de stage.

A mon directeur de thèse,

A Monsieur le Docteur **Mathias ADE**, je te remercie sincèrement d'avoir accepté d'encadrer cette toute première thèse et de m'avoir fait confiance. Tu as été un excellent directeur de thèse. Ta précision et ta rigueur (sûrement ton côté allemand) m'ont énormément aidé. Tu m'as poussé à donner le meilleur de moi-même et c'est ce qu'il me fallait. Merci encore pour tes conseils et tes nombreuses relectures ainsi que pour la transmission de toutes tes connaissances. J'ai été ravi de pouvoir partager 6 mois de travail avec toi (et un an de bureau). Merci aussi pour nos soirées et l'initiation à l'escalade. Bonne continuation dans ta région d'origine. Je te souhaite beaucoup de bonheur avec Elodie et Jules.

Aux équipes avec lesquelles j'ai travaillé pendant tout mon internat toulousain,

De **Logipharma** à **Ranguetil**, en passant par **Purpan**, **l'UMFA**, **l'Oncopôle** et **Larrey**, je remercie toutes les personnes qui m'ont aidé et soutenu pendant ces 4 années (Pharmacien, médecins, internes, préparateurs ou encore logisticiens, infirmiers et opérateurs).

Je tiens à remercier plus particulièrement **l'équipe du pôle I3LM** qui m'a supporté, et soutenu pendant 6 mois et qui m'a confié ce sujet de thèse. Merci à **Marie-Claire MORIN**, **Anne-Cécile BV**, **Lucie M**, **Fatiha G**, **Frédérique P** et **Alain R** (sans oublier les personnes qui sont déjà remerciées). Merci d'avoir été là dans les bons et les mauvais moments.

Je remercie aussi **toute l'équipe du CRIOAC de Toulouse** et le **personnel des services d'orthopédie et traumatologie de l'hôpital Pierre Paul Riquet**.

Merci à **Robin D** pour son travail réalisé dans sa thèse.

Merci aux **préparateurs de l'UMFA**, **Priss** (pour ta reprise légendaire de cette chanson sur Umtiti) et **Press** (pour notre just dance), **Aurélié**, **Alex**, **Chacha**, **Célia**, **Erwan**, **Edouard**, pour ce semestre endiablé et nos soirées inoubliables. Merci pour tous les bons moments que j'ai partagé avec vous.

Merci à **Isabelle RECOCHE** de m'avoir fait confiance, je suis ravi de pouvoir travailler avec toi.

A ma famille,

A mon **père**, je suis très heureux d'être ton fils. Tu as toujours été présent quand il le fallait, un vrai papa poule. Merci pour ton aide et ton soutien sans faille. Pour tout l'amour que tu me donnes chaque jour et pour avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Parce que je ne te le dis peut-être pas assez : je t'aime.

A **Chantal**, merci pour ton soutien et ton aide, pour tes pâtisseries et tes bons petits plats. Merci aussi d'arriver à supporter le soixantenaire.

A ma **sœur**, plus alsacienne que toulousaine désormais, je t'avoue que le mélange des deux accents n'est pas le plus joli à entendre mais on s'y fait, ne t'inquiète pas. Merci de m'avoir toujours fait confiance, aidé et soutenu. Malgré les « disputes » régulières quand on était enfants, et ton caractère (avouons-le) un peu impulsif, je sais que tu es et seras toujours là

pour moi si j'en ai besoin. Je te souhaite beaucoup de bonheur dans ta nouvelle vie de maman et avec **Christophe** (bon courage à lui). Je suis fier d'être ton frère.

A mes **grands-parents**, je vous remercie du fond de mon cœur pour tout ce que vous m'avez apporté. Merci d'avoir toujours cru en moi. Merci pour tous les moments passés à vos côtés. Pour les repas qui ne se terminent jamais. Même si la distance ne nous permet pas de nous réunir très souvent, je pense fort à vous et vous embrasse.

A **Violette, Sylvain** et **Lucas**, à tous ces bons moments passés l'été au bord de la piscine, ou pendant les hivers en bourgogne.

A **Michel, Pascale, Alexandre** et **Guillaume**, merci pour ce surnom qui est resté.

A **Anne, Eric, Gilles, Isabelle, Thibaut, Grégoire, Alexandre** et **Rodolphe**, merci pour tous ces Noël passés en famille, les paintball et les balades en motos.

A mes amis,

Aux **montauban's warriors**, je tenais à vous remercier pour toutes ces années passés à vos côtés. Aux magnifiques WE ski (la piste marmotte pour **JB**), et à ceux que nous ferons. **Lucas** (le Stéphane Plaza d'Aix), merci pour ces soirées exceptionnelles de nos années lycées (dont certains ne se souviennent sûrement plus très bien). **Romain** pour tes balades en voiture en terminale et notre Mcdo/piscine avant les maths. **Nico, JB**, les années passent mais les amis restent, merci d'être encore là depuis la maternelle, quand je revois nos vidéos de sorties scolaires, je me dis que vous avez bien grandi ! Il n'y a que moi qui suis resté petit.

Au **traficant catalo-ariègeois**, mon Binôme, je te remercie pour tous ces TP terminés avec 1h30 d'avance, ces concours de sushis à volonté, ton aide, tes informations et ton soutien pour la réalisation de cette thèse. Pour nos 6 mois de VPPH où tu voulais tout révolutionner. Merci aussi pour les vacances et pour ce tour en bateau Captain (même si on a failli couler) et pour nos soirées. Vivement les prochaines ! Parce que sans toi, ces années d'études n'auraient pas été les mêmes.

A **Mickaël, Sarah, Nicolas** (à nos parties de candy crush), **Julie, Wilhelm, Damien**, merci pour nos années fac, nos vacances à la mer (je ne vous remercie pas pour les coups de soleil #vanillefraise) et merci pour nos soirées. Pour les sushis à volonté.

A **Tching Tchang Tchong** tu as été un soutien essentiel dans cette dernière ligne droite, grâce à toi, je me disais que finalement j'étais dans les temps. Alors je tiens à te remercier tout particulièrement ! Parce qu'en faisant du tourniquet avec toi et ton chien, j'ai enfin su que je faisais partie de ta famille (ça restera un des plus beaux jours de ma vie). Parce que tu débordes d'idées de blagues et qu'avec toi on ne s'ennuie jamais. Parce que nos soirées ont été exceptionnelles, parce que tu as inventé les Aliix partyx... Parce qu'on peut toujours compter sur toi. Tout simplement parce que tu es quelqu'un d'exceptionnel. Un immense merci **FloFlo**. N'oublie pas nos WE tour d'Europe des parcs d'attractions ! Port Aventura nous voilà !

A **Fofie**, merci pour ton soutien, merci pour nos soirées (même si notre mamie préférée est parfois difficile à motiver), merci pour nos WE ski de folie et bientôt nos WE dans les parcs d'attractions. Prends bien soin de FloFlo, il commence à se faire vieux..

A **Zampapa**, je te remercie pour ton aide et ton soutien, pour tes conseils mais aussi pour ta bonne humeur ! Malgré les quelques coups (gifles, lancé de glaçons..) que tu m'as donné lors de nos soirées (de manière involontaire bien entendu !) je retiens tes reprises de Céline Dion de fin de soirées ! Elle n'a qu'à bien se tenir, la relève est là.

A **Rémi** et **Chloé** merci à vous deux pour la bonne ambiance que vous mettez partout où vous êtes. Merci pour vos conseils et votre aide. **Rémi**, tes danses endiablées lors de nos soirées resteront gravées dans ma mémoire. Merci pour le semestre qu'on a passé ensemble à l'UMFA.

A **Alix** et **Féfé**, merci pour votre soutien et votre aide. Merci aussi pour les deux réveillons du nouvel an chez vous, j'étais heureux de pouvoir partager des moments de bonheur avec Patrick Sébastien. **Féfé**, tes goûts musicaux sont aussi bons que les miens (à toi de voir si c'est bon ou mauvais signe). **Alix** je ne te remercierai que trop peu de m'avoir soutenu et aidé dans les moments difficiles. J'ai été ravi d'être ton interne pendant 6 mois, merci de m'avoir fait progresser et de m'avoir transmis tout ce que tu savais. Parce que tu es non seulement une très bonne amie, mais aussi une très bonne pharmacienne.

A **Eléonore** et **Guigui**, je suis très content de faire partie de la cour du château. J'espère pouvoir y festoyer de nouveau très rapidement.

A **Tchopopow**, merci pour nos années internat et nos soirées guitar hero et just dance. Merci pour les blessures lors de nos matchs de foot.

Et à la **team Presbytère toute entière** parce que grâce à vous j'ai passé un super internat et que je sais que je passerai un super assistanat !

A **Alix P, Zaza** (j'espère qu'on pourra aller boire des smooochies), **Mathew F** et **Sara M**, pour les Alix partiiiiix, avouons-le elles nous manquent !

A **Romain**, tout a commencé à la PCEC, puis ça s'est vite terminé en coupé décalé. Merci pour ce semestre et ces 2 ans d'internat après ton séjour limougeaud. Pour tous ces BL, parce qu'on se souviendra de nos « madison » endiablés, des fins de soirées à la paillote... je te souhaite plein de bonheur avec Morgane. A **Pauline** n'oublie pas que grâce à moi tu seras toujours CELLE qui a fait des gardes alors que tu ne le méritais pas... merci pour ton soutien, merci pour tout Rebelle. A **Caly** parce qu'on n'a pas assez fait de karaoké et de blind test, j'attends, avec impatience, ton album en featuring avec Matt Pokora. Merci pour ton soutien et nos soirées. Je te souhaite aussi plein de bonheur avec Alex. A **Anne**, je me souviendrai toujours mieux que toi de notre première rencontre en ce soir de mai 2018 à Bordeaux (#Hopipharm). Je te remercie pour ton aide et ton soutien, de m'avoir écouté raconter ma vie et pour tes conseils. A **Mathilde**, pour ta bonne humeur, pour ton soutien quand j'en avais besoin. Parce que tu es une des rares personnes à reconnaître mon talent de danseur de madison. Merci pour tout. A **Lulu**, pour ta gentillesse et nos soirées UMFA, parce que tu étais toujours prête à sortir et à motiver les gens, merci. A **Sylvain** (le crossfiteur), quand je t'ai vu, je dois te l'avouer, tes muscles saillants et ta capacité à réaliser des poiriers en stage m'ont surpris. Merci pour ton humour, ces fous rires, merci pour tout et j'espère te revoir très vite... A **Rémi L**, merci, j'espère qu'on se reverra bientôt. Et à **TOUS** un énorme merci pour avoir toujours été là.

A mon (faux) semestre en gériatrie : merci à **Chavert** (pour les pizzas gratuites, Nini te remercie aussi), à **Princesse Nini** (pour nos Mcdo en garde à l'IUC) et à **Ppuyo**, parce qu'avec vous trois j'ai appris à être aigri.

Aux **Charpentiers du temple** : **Amélie L, Chloé D, Pauline G, Clémentine V, Thomas S, Mégane B, Isabelle R**. Merci pour ces quizz au Péry et les (presques) victoires, pour la soirée de fin de stage mémorable, on s'en souviendra.

A mes co-internes de Ranguel, **Claire** (l'externe, on attend la crémaillère), **Souf** (Joli Djo, bien ou quoi tu veux du pain ou quoi), **Sam** (Castagne sur le palier), **Cédric, Marie-Lou** (Dr Liban), **Sophie** (Ikea), **Adrien** et **Geoffrey** (La rochelle). Un GRAND merci pour ce dernier semestre ! Pour ces fous rires (pour les crêpes whaouuuu), j'espère que vous êtes ravis de

pouvoir toucher vos pieds avec vos mains quand vos jambes sont tendues. Merci pour votre soutien dans cette dernière ligne droite.

A **JBD** et **Pierre P** (pour ces fous rires à l'Oncopôle #parapluie), à **Laure T** (pour cette danse du genou), à **Pierre L** et **Paul G** (pour les matchs avec Logi), à **Pauline C**, à **Marie C**, à **Mathilde S** (parce que tu rigolais à toutes mes blagues), **Sarah P** (#virocult), à **Sophie D** (enfin de retour ?), à **Aude J**, à **Marie B**, à **Aude T**, à **Marie D** (parce que tu ne devais rester que 6 mois).

A tous les internes que j'ai croisé...

A tous ceux que j'ai pu oublier dans ces remerciements écrits tardivement...

*A **Justine**, tu m'as beaucoup aidé et soutenu dans cette période difficile, merci d'avoir été présente dans les bons et surtout les mauvais moments. Je sais que ça n'a pas tout le temps été facile à gérer. Je remercie le destin de t'avoir mis sur mon chemin, il y a maintenant presque un an. Tu es mon évidence. Parce qu'avec toi ma vie a changé. Parce qu'avec toi je suis le plus heureux. Parce qu'on commence vraiment notre vie à deux. Je t'aime.*

A ma mère, parce que tu es partie trop tôt, j'espère que tu es heureuse et fière de ce que je suis devenu. Pour m'avoir donné l'envie de faire ce que je fais aujourd'hui, merci maman.

**Analyse du rôle du pharmacien clinicien dans la prise en charge des patients
avec une infection ostéoarticulaire complexe au CHU de Toulouse**

TABLE DES MATIERES

INDEX DES ABREVIATIONS.....	15
LISTE DES FIGURES.....	16
LISTE DES TABLEAUX	17
LISTE DES ANNEXES	18
INTRODUCTION.....	19
PARTIE 1 : INFECTIONS OSTEOARTICULAIRES COMPLEXES ET PHARMACIE CLINIQUE	20
1. LES INFECTIONS OSTEOARTICULAIRES COMPLEXES	20
1.1. DEFINITION	20
1.2. PHYSIOPATHOLOGIE ET CLASSIFICATION	20
1.2.1. Modes de contamination.....	20
1.2.1.1. Contamination directe.....	21
1.2.1.2. Contamination hématogène	21
1.2.1.3. Contamination par contiguïté.....	21
1.2.2. Localisation des infections ostéoarticulaires et leur physiopathologie	21
1.2.2.1. L'arthrite septique	21
1.2.2.2. L'ostéite	22
1.2.2.3. L'ostéomyélite.....	22
1.2.2.4. Les spondylodiscites	23
1.2.2.5. L'ostéite du pied diabétique.....	23
1.2.3. Présence de matériel.....	24
1.2.4. Répartition des principaux germes impliqués dans les IOA.....	24
1.2.5. Facteurs favorisants et facteurs de risque des IOA	27
1.2.5.1. Facteurs de l'hôte	27
1.2.5.2. Réponse immunitaire.....	28
1.2.5.3. Facteurs bactériens	28
1.2.6. Classifications des IOA.....	30
1.2.6.1. Coventry	30
1.2.6.2. Tsukayama	31
1.2.6.3. Zimmerli	31
1.2.6.4. McPherson	31
1.3. EPIDEMIOLOGIE ET COUTS MEDICO-ECONOMIQUES DES IOA.....	32
1.3.1. Epidémiologie générale	33
1.3.2. Coûts médico-économiques	34
1.4. DIAGNOSTIC DES IOA.....	34

1.4.1.	Clinique	34
1.4.2.	Biologique	35
1.4.3.	Radiologique	35
1.4.4.	Microbiologique.....	36
1.5.	PRISE EN CHARGE.....	38
1.5.1.	Chirurgicale.....	38
1.5.2.	Médicamenteuse	40
1.5.2.1.	<i>Généralités sur le traitement anti-infectieux</i>	40
1.5.2.2.	<i>Antibiothérapie probabiliste</i>	40
1.5.2.3.	<i>Antibiothérapie adaptée au germe</i>	42
1.5.2.4.	<i>Antifongiques</i>	46
1.5.2.5.	<i>Surveillance et effets indésirables</i>	47
2.	PHARMACIE CLINIQUE, ERREURS MEDICAMENTEUSES ET OBSERVANCE.....	48
2.1.	DEFINITION DE LA PHARMACIE CLINIQUE	48
2.2.	LES ERREURS MEDICAMENTEUSES.....	49
2.2.1.	Définition	49
2.2.2.	Epidémiologie	51
2.2.3.	Limiter les erreurs médicamenteuses.....	52
2.3.	MISSIONS DU PHARMACIEN CLINICIEN	53
2.3.1.	Expertise pharmaceutique clinique des prescriptions	54
2.3.2.	Conciliation médicamenteuse et bilan de médication	54
2.3.3.	Les entretiens pharmaceutiques et l'éducation thérapeutique	55
2.3.4.	Les missions du pharmacien clinicien au CHU de Toulouse dans la prise en charge des patients avec une infection ostéoarticulaire complexe.....	56
2.4.	L'OBSERVANCE THERAPEUTIQUE	57
2.4.1.	Définition	57
2.4.2.	Prévalence de l'observance.....	57
2.4.3.	Evaluation et amélioration de l'observance	58
2.4.3.1.	<i>Evaluation de l'observance</i>	58
2.4.3.2.	<i>Les outils et les stratégies d'amélioration de l'observance</i>	61
2.4.4.	Les facteurs influençant l'observance	62
2.4.4.1.	<i>Les caractéristiques des patients</i>	62
2.4.4.2.	<i>La compréhension des traitements et des soins</i>	63
2.4.4.3.	<i>La qualité relationnelle, l'implication du patient</i>	63
2.4.5.	Enjeux de l'observance.....	63
3.	LES CENTRES DE REFERENCES DES INFECTIONS OSTEOARTICULAIRES COMPLEXES.....	64
3.1.	DEFINITION ET HISTORIQUE	64

3.2.	ORGANISATION	64
3.3.	MISSIONS	66

PARTIE 2 : ROLE DU PHARMACIEN CLINICIEN DANS LE CENTRE CORRESPONDANT DES INFECTIONS OSTEOARTICULAIRES COMPELEXES DU CHU DE TOULOUSE.....67

1. OBJECTIFS 67

1.1.	ANALYSE DES INTERVENTIONS PHARMACEUTIQUES REALISEES SUR LA PRISE EN CHARGE ANTI-INFECTIEUSE DES PATIENTS PRESENTANT UNE INFECTION OSTEOARTICULAIRE COMPLEXE	67
------	---	----

1.2.	ETUDE OBSERVATIONNELLE DU SUIVI DES DECISIONS DU CENTRE DE REFERENCE CORRESPONDANT DES INFECTIONS OSTEO-ARTICULAIRES COMPLEXES DU CHU DE TOULOUSE : EVALUATION DE L'OBSERVANCE DES TRAITEMENTS ANTI-INFECTIEUX DEUX ANS APRES LA MISE EN PLACE D'UN ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE DE SORTIE.....	67
------	---	----

1.3.	ETAT DES LIEUX DE L'ORGANISATION ET DU ROLE DU PHARMACIEN CLINICIEN DANS LES CRIOAC DE FRANCE	68
------	---	----

2. PATIENTS ET METHODE 68

2.1.	ANALYSE DES INTERVENTIONS PHARMACEUTIQUES REALISEES SUR LA PRISE EN CHARGE ANTI-INFECTIEUSE DES PATIENTS PRESENTANT UNE INFECTION OSTEOARTICULAIRE COMPLEXE	68
------	---	----

2.2.	ETUDE OBSERVATIONNELLE DU SUIVI DES DECISIONS DU CENTRE DE REFERENCE CORRESPONDANT DES INFECTIONS OSTEO-ARTICULAIRES COMPLEXES DU CHU DE TOULOUSE : EVALUATION DE L'OBSERVANCE DES TRAITEMENTS ANTI-INFECTIEUX DEUX ANS APRES LA MISE EN PLACE D'UN ENTRETIEN PHARMACEUTIQUE DE SORTIE	71
------	--	----

2.2.1.	Inclusions	72
--------	------------------	----

2.2.2.	Recueil de données à l'inclusion	72
--------	--	----

2.2.3.	Schéma de l'étude	73
--------	-------------------------	----

2.2.4.	Evaluation de l'observance.....	75
--------	---------------------------------	----

2.2.4.1.	Score de Girerd	76
----------	-----------------------	----

2.2.4.2.	Pourcentage de prises non administrées.....	77
----------	---	----

2.2.5.	Comparaison de la bonne conduite du traitement anti-infectieux chez les patients avec entretien de sortie pharmaceutique et ceux sans entretien.....	77
--------	--	----

2.2.6.	Questionnaires de satisfaction	78
--------	--------------------------------------	----

2.3.	ETAT DES LIEUX DE L'ORGANISATION ET DU ROLE DU PHARMACIEN CLINICIEN DANS LES CRIOAC DE FRANCE	79
------	---	----

3. RESULTATS 79

3.1.	ANALYSE DES INTERVENTIONS PHARMACEUTIQUES REALISEES SUR LA PRISE EN CHARGE ANTI-INFECTIEUSE DES PATIENTS PRESENTANT UNE INFECTION OSTEOARTICULAIRE COMPLEXE	79
------	---	----

3.1.1.	Lors des RCP	79
--------	--------------------	----

3.1.2.	Lors de l'hospitalisation	81
3.1.3.	Lors des entretiens pharmaceutiques de sortie	83
3.2.	ETUDE OBSERVATIONNELLE DU SUIVI DES DECISIONS DU CENTRE DE REFERENCE CORRESPONDANT DES INFECTIONS OSTEO-ARTICULAIRES COMPLEXES DU CHU DE TOULOUSE : EVALUATION DE L'OBSERVANCE DES TRAITEMENTS ANTI-INFECTIEUX DEUX ANS APRES LA MISE EN PLACE D'UN ENTRETEN PHARMACEUTIQUE DE SORTIE.....	85
3.2.1.	Description de la cohorte	85
3.2.2.	Conformité du traitement selon les recommandations de la RCP	93
3.2.2.1.	<i>En établissement de santé</i>	94
3.2.2.2.	<i>A domicile</i>	94
3.2.2.3.	<i>Synthèse</i>	95
3.2.3.	Facteurs de risque de non observance	96
3.2.4.	Objectifs secondaires	98
3.2.4.1.	<i>Causes de non-conformité</i>	98
3.2.4.2.	<i>Tolérance clinique et biologique</i>	100
3.2.4.3.	<i>Réalisation du suivi biologique</i>	102
3.2.4.4.	<i>Visites chez le médecin traitant</i>	102
3.2.4.5.	<i>Satisfaction globale de l'EPS</i>	103
3.2.4.6.	<i>Satisfaction des informations données sur le traitement anti-infectieux à la sortie d'hospitalisation</i>	103
3.3.	ETAT DES LIEUX DE L'ORGANISATION ET DU ROLE DU PHARMACIEN CLINICIEN DANS LES CRIOAC DE FRANCE	104
4.	DISCUSSION	110
4.1.	RESULTATS.....	110
4.2.	LIMITES.....	119
5.	CONCLUSION ET PERSPECTIVES	124
	BIBLIOGRAPHIE	125
	SERMENT DE GALIEN	150

INDEX DES ABREVIATIONS

ANSM	<i>Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé</i>
AS	<i>Arthrite Septique</i>
BGN	<i>Bacille Gram Négatif</i>
CGP	<i>Cocci Gram Positif</i>
CPK	<i>Créatine phosphokinase</i>
CRIOAC	<i>Centre de Référence des Infections Ostéoarticulaires Complexes</i>
CRP	<i>Protéine C réactive</i>
DGOS	<i>Direction générale de l'Offre de Soins</i>
EIG	<i>Événement Indésirable Grave</i>
EM	<i>Erreur Médicamenteuse</i>
ENEIS	<i>Enquête Nationale sur les Événements Indésirables liés aux Soins</i>
EP	<i>Entretien Pharmaceutique</i>
EPS	<i>Entretien Pharmaceutique de Sortie</i>
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
ILS	<i>Infection Liée aux Soins</i>
IMOA	<i>Infection Ostéoarticulaire sur Matériel</i>
IOA	<i>Infection Ostéoarticulaire</i>
IP	<i>Intervention Pharmaceutique</i>
IRM	<i>Imagerie par Résonance Magnétique</i>
ISO	<i>Infection du Site Opératoire</i>
IV	<i>Intraveineuse</i>
NFS	<i>Numération de la Formule Sanguine</i>
OMS	<i>Organisation Mondiale de la Santé</i>
PET-SCAN	<i>Tomographie par émission de positons</i>
PO	<i>Par voie orale</i>
RAISIN	<i>Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales</i>
RCP	<i>Réunion de Concertation Pluridisciplinaire</i>
SCN	<i>Staphylocoques à Coagulase Négative</i>
SFPC	<i>Société Française de Pharmacie Clinique</i>
SPILF	<i>Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française</i>
TDM	<i>Tomodensitométrie</i>
TEC	<i>Technicienne en Etudes Cliniques</i>

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Physiopathologie des spondylodiscites (21).	23
Figure 2 : Etapes de la formation et de la dispersion d'un biofilm bactérien (29).....	29
Figure 3 : Réseau des CRIOAC en France selon (101,102).	65
Figure 4 : Schéma de l'étude.....	74
Figure 5 : Score de Girerd (108,109).	76
Figure 6 : Répartition des problèmes rencontrés lors des RCP.	80
Figure 7 : Répartition des interventions réalisées lors des RCP.	81
Figure 8 : Répartition des problèmes rencontrés lors des hospitalisations.....	82
Figure 9 : Répartition des interventions réalisées lors des hospitalisations.....	83
Figure 10 : Répartition des problèmes rencontrés lors des EPS.....	84
Figure 11 : Répartition des interventions réalisées lors des EPS.....	85
Figure 12 : Répartition des germes identifiés chez les patients avec EPS.....	90
Figure 13 : Répartition des germes identifiés chez les patients sans EPS.....	91
Figure 14 : Répartition des molécules anti-infectieuses utilisées pour le traitement des patients avec EPS.	92
Figure 15 : Répartition des molécules anti-infectieuses utilisées pour le traitement des patients sans EPS.	93
Figure 16 : Causes de non-conformité chez les patients en établissement de santé.	99
Figure 17 : Causes de non-conformité évoquées par les patients ayant terminé leur traitement à domicile.	100
Figure 18 : Effets indésirables biologiques ou cliniques retrouvés chez les patients.....	101

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Répartition des espèces bactériennes isolées entre 2002 et 2011 dans les IOA au CHU de Lille (24).....	25
Tableau 2 : Micro-organismes identifiés dans les IOA en France en 2008 (3).	26
Tableau 3 : Répartition des principaux germes impliqués dans les ISO en chirurgie orthopédique (25).....	27
Tableau 4 : Classification des IOA sur prothèse selon McPherson (37).....	32
Tableau 5 : Proposition de traitement antibiotique probabiliste selon la HAS (27).	41
Tableau 6 : Propositions du Collège des Universitaires des Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT) concernant les antibiothérapies IV au cours des IOA adaptées au germe (56).....	43
Tableau 7 : Propositions du Collège des Universitaires des Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT) concernant le relais par voie orale selon le germe retrouvé (56).	45
Tableau 8 : Avantages et limites des méthodes directes d'évaluation de l'observance médicamenteuse (96).....	59
Tableau 9 : Avantages et limites des méthodes indirectes d'évaluation de l'observance médicamenteuse (96).....	60
Tableau 10 : Caractéristiques de la population selon le groupe d'intervention.....	86
Tableau 11 : Caractéristiques des infections selon le groupe d'intervention.	88
Tableau 12 : Non-conformité aux recommandations de la RCP en établissement de santé.	94
Tableau 13 : Non-conformité aux recommandations de la RCP à domicile.....	95
Tableau 14 : Non-conformité aux recommandations de la RCP synthèse globale.	96
Tableau 15 : Comparaison des patients dont le suivi du traitement est jugé conforme à la RCP avec ceux jugés non conformes.....	96
Tableau 16 : Suivi biologique optimal.	102
Tableau 17 : Suivi des visites bimensuelles chez le médecin traitant.	103
Tableau 18 : Comparaison de la satisfaction sur les informations données sur le traitement anti-infectieux à la sortie d'hospitalisation entre les patients sans EPS et ceux avec EPS..	104
Tableau 19 : Réponses au questionnaire d'évaluation de l'organisation et du rôle du pharmacien clinicien dans les CRIOAC de France.	105

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Critères de complexité d'une infection ostéoarticulaire (9).....	135
Annexe 2 : Recommandation de bonne pratique de la prise en charge des infections sur prothèse de genou ou de hanche dans le mois suivant l'implantation (51).	136
Annexe 3 : l'erreur médicamenteuse selon l'ANSM (69).....	137
Annexe 4 : Description des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse selon les critères de la SFPC (107).	138
Annexe 5 : Description des interventions pharmaceutiques selon les critères de la SFPC (106).....	139
Annexe 6 : Formulaire de non opposition.	140
Annexe 7 : Lettre d'information.....	141
Annexe 8 : Questionnaire de satisfaction concernant les entretiens pharmaceutiques de sortie.	142

INTRODUCTION

Les infections ostéoarticulaires (IOA) représentent un problème de santé publique qui implique souvent une prise en charge chirurgicale associée à une prise d'antibiotiques au long cours (1,2). Les IOA touchent environ 70 patients pour 100 000 habitants en France avec un risque d'échec thérapeutique élevé ainsi qu'un taux de létalité proche des 5 % ; elles conduisent à des coûts de santé importants, estimés à plus de 259 millions d'euros en 2008 (3,4). C'est dans ce contexte qu'a été créé le réseau des centres de référence des infections ostéoarticulaires complexes (CRIOAC). Ils ont permis d'améliorer la qualité de la prise en charge des patients atteints d'IOA et de faciliter la recherche et la formation (5,6).

Les problèmes de non observance et d'iatrogénie médicamenteuse sont importants notamment à la sortie d'hospitalisation, en raison des durées longues et des fortes posologies d'antibiotiques utilisées ainsi que du parcours de soin complexe du patient (7). Le renforcement de l'adhésion du patient à son traitement et du lien entre les différents acteurs de soins est donc primordial.

Une étude réalisée par le CHU de Toulouse en 2016 dans le cadre d'une thèse de pharmacie (8) portant sur 101 patients présentés en CRIOAC s'est intéressée au sujet de l'observance et du suivi des décisions prises en réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) à la sortie du patient. Elle a montré que 19,8 % des patients n'avaient pas eu de traitement conforme aux recommandations de la RCP.

Au CHU de Toulouse, le pharmacien est impliqué dans la prise en charge des patients avec une IOA complexe ; il participe activement aux RCP, réalise un suivi pharmaceutique des patients et, depuis 2018, réalise des entretiens pharmaceutiques de sortie (EPS) d'hospitalisation pour les patients présentés en RCP et hospitalisés au CHU.

C'est dans ce cadre, que nous avons voulu analyser le rôle du pharmacien clinicien dans la prise en charge des patients avec une IOA complexe, afin d'étudier l'impact des EPS sur la bonne conduite du traitement anti-infectieux préconisé par la RCP mais aussi les interventions pharmaceutiques (IP) réalisées. De plus une analyse du rôle du pharmacien clinicien dans les autres CRIOAC de France a été réalisée pour envisager des axes d'améliorations de nos pratiques actuelles.

PARTIE 1 : INFECTIONS OSTEOARTICULAIRES COMPLEXES ET PHARMACIE CLINIQUE

1. Les infections ostéoarticulaires complexes

1.1. Définition

Les IOA sont des infections qui touchent un os, une articulation et/ou un matériel prothétique ou d'ostéosynthèse. Elles peuvent être natives, la conséquence d'une infection associée aux soins ou bien survenir après un traumatisme grave. Le pronostic fonctionnel, ou plus rarement le pronostic vital peut être mis en jeu. Elles nécessitent très souvent la mise en place d'un traitement antibiotique prolongé associé à un traitement chirurgical (1,2).

Le caractère complexe de ces infections est défini selon l'instruction DGOS/PF2 n°2010-466 du 27 décembre 2010, (Annexe 1) (9).

Les critères de complexité sont :

- le type de programme chirurgical : nécessite un geste majeur d'excision, de couverture, de reconstruction osseuse ou prothétique ;
- la prise en charge antérieure : rechute ou échec de prises en charge antérieures ;
- le terrain du patient complexe : défaillance viscérale sévère interférant avec le programme thérapeutique ou avec un retentissement général chronique associé ;
- la microbiologie : micro-organisme particulier (difficile à traiter, multirésistant), limitation des possibilités thérapeutiques par des allergies aux antibiotiques.

Ces critères de complexités justifient une prise en charge spécifique dans les CRIOAC.

1.2. Physiopathologie et classification

1.2.1. Modes de contamination

Il existe trois modes de contamination différents en fonction de la porte d'entrée du micro-organisme : la contamination directe, la contamination par voie hématogène et la contamination par contiguïté (10,11).

1.2.1.1. Contamination directe

La contamination directe peut se faire de deux manières :

- Par un geste invasif : lors de la réalisation de gestes chirurgicaux ou médicaux à visée curative ou diagnostique mais aussi lors des infections du site opératoire (ISO). Ce sont des infections liées aux soins (ILS) ;
- Post-traumatique : par effraction cutanée (lors d'un traumatisme avec fracture ouverte par exemple). L'os étant exposé à l'air (10,11).

1.2.1.2. Contamination hématogène

La contamination hématogène peut se faire lorsque le micro-organisme est présent dans le sang du patient (bactériémie, fongémie ou virémie) (10,11).

1.2.1.3. Contamination par contiguïté

Une infection des parties molles à proximité de structures ostéoarticulaires (abcès, hypodermite, etc.) peut se propager en suivant préférentiellement des territoires de drainage lymphatique et créer ainsi une IOA par contiguïté (10,11).

1.2.2. Localisation des infections ostéoarticulaires et leur physiopathologie

1.2.2.1. L'arthrite septique

L'arthrite septique (AS) est une affection inflammatoire de la cavité articulaire secondaire à une inoculation pathologique de micro-organismes. La contamination est la plupart du temps hématogène, à la suite d'une bactériémie par exemple (12).

La synovie est une structure hautement vascularisée qui facilite l'accès aux micro-organismes. Lorsque la bactérie atteint la synovie, un environnement propice à l'adhérence, il s'ensuit une rapide prolifération bactérienne qui déclenche une réponse inflammatoire aiguë. Cette inflammation intense ainsi que la libération d'enzymes protéolytiques par les polynucléaires vont causer une destruction progressive du cartilage articulaire. De plus, la progression de l'infection dans la cavité articulaire va provoquer une augmentation de la pression intra-articulaire empêchant le sang et les nutriments d'atteindre et de nourrir l'articulation, entraînant ainsi la destruction de la synovie et du cartilage (11,13).

L'AS peut toucher n'importe quelle articulation, mais l'articulation du genou est la plus souvent impliquée. L'AS polyarticulaire ou polyarthrite septique est plus rare et est

rencontrée le plus souvent chez des patients présentant des maladies inflammatoires articulaires ou avec un sepsis sévère (14).

1.2.2.2. L'ostéite

L'ostéite est une infection qui touche le tissu osseux (médullaire, cortical, périoste, etc.) (15).

L'os devient alors le siège d'une réaction inflammatoire qui conduit à la production de cytokines pro-inflammatoires et au recrutement de macrophages et de leucocytes. D'une part, ces cellules activent les ostéoclastes responsables d'une ostéolyse aboutissant à la destruction osseuse et d'autre part elles activent les ostéoblastes qui entraînent une reconstruction osseuse avec réaction périostée. Lorsque cette inflammation se poursuit, elle entraîne une nécrose osseuse avec apparition de séquestres osseux (structures déconnectées et dévascularisées) par occlusion des vaisseaux sanguins (15,16).

L'ostéite est qualifiée de chronique si son évolution dure plus de six semaines. En effet l'adhérence des bactéries aux séquestres et leur pénétration dans les ostéoblastes permettent aux bactéries d'échapper au système immunitaire en entrant en croissance ralentie ou en phase de quiescence pour donner naissance à des micro-colonies (15,16).

1.2.2.3. L'ostéomyélite

L'ostéomyélite se définit par une infection osseuse d'origine hémotogène, sans corps étranger. Bien que présente chez l'adulte, cette forme clinique prédomine chez l'enfant et l'adolescent (11,14,17,18).

Elle est surtout localisée au niveau des métaphyses des os longs, du fait de la riche vascularisation des os en croissance. La métaphyse osseuse est en effet soumise à de fréquents embolus bactériens : c'est un environnement propice à l'adhésion et à la colonisation de l'endothélium. Si elle n'est pas traitée, l'infection peut s'étendre en direction de la diaphyse, du périoste, de l'épiphyse et de l'articulation. Lorsque l'infection touche l'os et l'articulation on parle d'ostéo-arthrite (11,14,17).

Chez l'adulte, elle touche le plus souvent les corps vertébraux (spondylodiscites).

A noter que lorsque l'infection se situe au niveau d'une fracture non consolidée, il s'agit d'une pseudarthrose septique (19).

1.2.2.4. Les spondylodiscites

Les spondylodiscites infectieuses sont l'infection du disque intervertébral et des corps intervertébraux adjacents par l'inoculation, la plupart du temps hématogène, d'un germe pyogène (20,21).

Les corps vertébraux sont vascularisés par la pénétration de vaisseaux *via* le foramen postérieur et les perforantes antérieures et latérales. Des anastomoses vasculaires se forment dans la région métaphysaire (phase I). Lors d'une bactériémie, les germes embolisent ces artérioles métaphysaires et un foyer infectieux se développe. L'embolie septique dans une anastomose terminale, crée un infarctus septique sous chondral, associé à un œdème périphérique résultant de la réaction inflammatoire. Le cartilage et l'os sous-chondral des plateaux vertébraux sont rapidement détruits (phase II). L'infection se propage à l'ensemble des corps vertébraux avec un œdème intense et diffus ; les plateaux vertébraux peuvent être rapidement détruits ce qui conduit à la formation d'un abcès discal (phase III) (21).

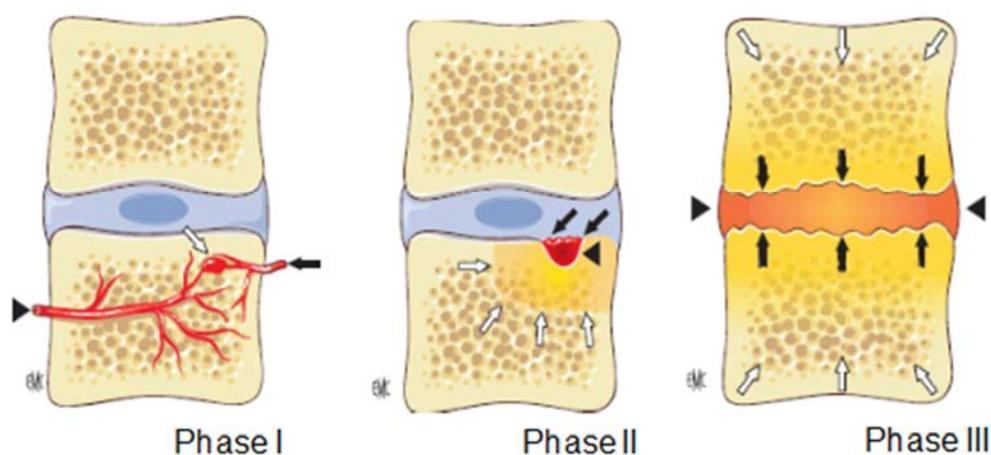


Figure 1 : Physiopathologie des spondylodiscites (21).

1.2.2.5. L'ostéite du pied diabétique

L'ostéite du pied diabétique est un cas particulier d'ostéite localisée, le plus fréquemment, au niveau des orteils et du calcanéum du patient diabétique. L'infection se fait habituellement par contiguïté à partir d'une plaie cutanée. L'origine hématogène est ainsi exceptionnelle chez le diabétique (22).

Les mécanismes physiopathologiques sont divers. Un déficit des mécanismes cellulaires de défense, lié à l'hyperglycémie, altérerait les fonctions des leucocytes et favoriserait alors les

infections du pied diabétique. Un effet délétère de la neuropathie, des perturbations de la vascularisation distale et de l'hyperpression sur la plaie est également évoqué. Un retard de prise en charge de la plaie du fait de la neuropathie (indolence de la plaie), est un facteur favorisant de l'ostéite, tout comme l'ulcération lors de la marche. L'hypoxie présente dans les ulcérations chroniques conduit à une nécrose tissulaire, terrain favorable à la prolifération bactérienne. L'artériopathie, souvent présente chez le diabétique, diminue le flux artériel au niveau de la plaie et diminue ainsi la présence des facteurs endogènes de lutte contre l'infection (22).

1.2.3. Présence de matériel

En chirurgie orthopédique et traumatologique, différents types de matériels implantables peuvent être utilisés (10) :

- le matériel d'ostéosynthèse : il peut être soit interne (vis, plaque...) soit externe (fixateurs externe) ;
- les prothèses d'arthroplastie ;
- les substituts osseux et allogreffes.

La présence de matériel orthopédique augmente le risque d'IOA ; il favorise le développement de micro-organismes à sa surface notamment *via* la production de biofilm. En effet, dès l'implantation de matériel étranger dans le corps, celui-ci se couvre d'une matrice protéique (fibrinogène, fibrine, lamines) qui augmente l'adhérence bactérienne. D'autres mécanismes comme un dysfonctionnement de la phagocytose par les macrophages et les polynucléaires neutrophiles au contact du matériel sont évoqués pour expliquer l'augmentation des infections (23).

1.2.4. Répartition des principaux germes impliqués dans les IOA

Dans une étude rétrospective menée dans le CRIOAC de Lille-Tourcoing de 2002 à 2011 sur l'épidémiologie bactérienne des IOA (avec ou sans matériel), 5006 souches bactériennes ont pu être isolées (Tableau 1).

La distribution des différentes espèces était stable au cours du temps, à l'exception d'une augmentation statistiquement significative du nombre de souches de *Cutibacterium acnes* (24).

Les bactéries de type *Cocci* à Gram positif (CGP) sont les plus impliquées dans les IOA. Elles représentent environ 71 % des infections. Le genre *Staphylococcus* est le plus représenté avec 57 % des isolats ; la majorité des staphylocoques retrouvés sont des

staphylocoques à coagulase négative (SCN) (67%). Les genres *Streptococcus spp.* et *Enterococcus spp.* sont ensuite les plus représentés avec respectivement 7.7 % et 5.3 % des isolats (24).

Les bacilles gram négatif (BGN) sont les deuxièmes plus impliqués dans les IOA avec environ 17.4 % des infections : 71 % correspondent à des entérobactéries (*Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*) et 29 % à des BGN non fermentants (essentiellement *Pseudomonas aeruginosa*) (24).

Les bactéries anaérobies représentent, quant à elles, 8 % des IOA avec essentiellement le *Cutibactérium acnes* (75 % des anaérobies) (24).

Ces résultats sont similaires à ceux retrouvés lors d'une étude menée en 2008 par L. Grammatico-Guillon *et al.* sur la surveillance hospitalière des IOA en France basée sur l'analyse des données médico-administratives (Tableau 2).

Selon cette étude, 88 % des IOA impliquent un seul germe et 66 % des IOA impliquent *Staphylococcus sp.* Les infections fongiques représentaient quant à elles 1.2 % des IOA (3).

Tableau 1 : Répartition des espèces bactériennes isolées entre 2002 et 2011 dans les IOA au CHU de Lille (24).

	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	Moyenne (± DS)	Moyenne % (± DS)
<i>Cocci à Gram positif</i>	446	326	345	342	342	348	331	331	388	339	354 (± 37)	70,7 (± 4,2)
<i>Staphylococcus aureus</i>	122	81	82	73	83	94	90	114	114	97	95 (± 17)	19,1 (± 2,4)
SCN	247	184	187	208	202	195	175	151	204	173	193 (± 26)	38,4 (± 4,3)
<i>Enterococcus spp.</i>	36	27	23	21	21	26	23	33	24	32	27 (± 5)	5,3 (± 0,9)
<i>Streptococcus spp.</i>	41	33	50	40	34	32	38	32	46	37	38 (± 6)	7,7 (± 1,3)
Autres CGP	0	1	3	0	2	1	5	1	0	0	1 (± 2)	0,3 (± 0,3)
<i>BGN type entérobactéries</i>	71	50	47	58	48	65	62	73	63	77	61 (± 11)	12,3 (± 1,7)
<i>Proteus spp.</i>	20	14	19	22	12	21	14	22	15	21	18 (± 4)	3,6 (± 0,7)
<i>Enterobacter spp.</i>	31	12	13	15	19	19	16	17	12	15	17 (± 6)	3,4 (± 0,9)
<i>Escherichia coli</i>	8	15	6	12	6	18	18	17	19	18	14 (± 5)	2,7 (± 1,0)
Autres BGN	12	9	9	9	11	7	14	17	17	23	13 (± 5)	2,5 (± 0,9)
<i>BGN non fermentants</i>	21	29	33	27	28	29	22	18	23	22	25 (± 4)	5,1 (± 1,2)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18	24	28	21	20	20	7	14	14	17	18 (± 6)	3,6 (± 1,2)
<i>Bactéries anaérobies</i>	11	23	26	39	53	60	39	46	47	55	40 (± 16)	8,0 (± 2,9)
<i>Propionibacterium acnes</i>	8	18	21	32	38	42	30	33	37	32	29 (± 10)	5,8 (± 2,0)
<i>Bacilles à Gram positif</i>	13	6	14	14	20	18	22	24	25	29	19 (± 7)	3,7 (± 1,3)
Autres bactéries/levures	0	1	1	0	1	4	4	1	6	0	2 (± 2)	1,8 (± 2,1)
Total (n= 5006)	562	435	466	480	492	524	480	493	552	522	501 (± 39)	

SCN : staphylocoque à coagulase négative ; CGP : cocci à Gram positif ; BGN : bacilles à Gram négatif.

Tableau 2 : Micro-organismes identifiés dans les IOA en France en 2008 (3).

Microorganismes	Fréquence	%
<i>Staphylococci</i>	9 424	66,7
<i>Staphylococcus aureus</i>	4 070	
Coagulase négative	263	
<i>Streptococci</i>	2 208	15,6
Bacilles Gram négatif*	2 548	15,7
<i>E. coli</i>	940	
Anaérobie	75	0,05
Tuberculose	936	6,6
Mycobactéries atypiques	21	0,15
<i>Actinomyces</i>	7	0,0
<i>Bruceella</i>	11	0,0
<i>Borrelia (maladie de Lyme)</i>	80	0,57
<i>Coxiella burnetii</i>	6	0,0
Tréponème	73	0,52
Gonocoque	283	2,0
<i>Chlamydia</i>	3	0,0
Méningocoque	26	0,18
Virus‡	91	0,6
<i>Candida</i>	191	1,2
Autres champignons†	23	0,16
Autres microorganismes : <i>Mycoplasma, Nocardia, Bartonella, parasites</i>	11	0,0

* Bacilles Gram négatif : *Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus, paratyphoïde, Salmonella, Shigella, Klebsiella, Escherichia coli.*
‡ Virus : adénovirus, parvovirus, papovavirus, varicelle, rubéole, rougeole, mononucléose infectieuse, autres.
† Autres champignons : coccidioidomycoses, histoplasmoses, blastomycoses, paracoccidioidomycose, sporotrichoses, chromomycoses, *Aspergillus*, cryptococcoses, zygomycoses, mycétomes.

Concernant les ISO, le Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales (RAISIN) a publié en 2019 les résultats de la surveillance des ISO dans les établissements de santé (Tableau 3). Les résultats montrent que 72,6 % des souches isolées lors des ISO sont des CGP avec une majorité de *Staphylococcus aureus*. Les entérobactéries correspondent à 20.2 % des souches isolées dans cette étude.

Tableau 3 : Répartition des principaux germes impliqués dans les ISO en chirurgie orthopédique (25)

Micro-organismes	Effectif	Pourcentage
Cocci Gram +		
<i>Staphylococcus aureus</i>	154	43,9
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	41	11,7
<i>Enterococcus faecalis</i>	22	6,3
Staphylocoques à coagulase négative autre et non spécifié	19	5,4
<i>Streptococcus agalactiae</i> (B)	6	1,7
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	3	0,9
<i>Enterococcus faecium</i>	2	0,6
Autres Streptocoques hémolytiques (C, G)	2	0,6
Autres cocci Gram +	6	1,7
Entérobactéries		
<i>Escherichia coli</i>	26	7,4
<i>Proteus mirabilis</i>	10	2,9
<i>Enterobacter cloacae</i>	14	4,0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	1,1
<i>Morganella</i>	4	1,1
<i>Moraxella</i>	3	0,9
<i>Serratia</i>	2	0,6
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2	0,6
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	0,6
Autres Entérobactéries	4	1,1
Anaérobies stricts		
<i>Propionibacterium</i>	10	2,9
<i>Clostridium</i> autres	1	0,3
Bacilles Gram - non entérobactéries		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10	2,9
Bacilles Gram +		
Corynébactéries	4	1,1
Total	351	100,0

La prévention et la prise en charge des IOA reposent, entre autres, sur l'antibiothérapie périopératoire ; la connaissance des données microbiologiques locales est donc importante afin d'adapter les protocoles et le choix des molécules à utiliser.

1.2.5. Facteurs favorisants et facteurs de risque des IOA

1.2.5.1. Facteurs de l'hôte

Concernant les IOA en général, les facteurs de risque reconnus sont notamment le diabète, un éthyisme chronique, une immunodépression (pathologique ou iatrogène), un âge supérieur à 60 ans et la toxicomanie. Une lésion de l'articulation est aussi un facteur de risque d'IOA. Cette dernière peut avoir diverses origines (11,14) :

- traumatique sans effraction ;
- chirurgicale ;

- dégénérative comme l'arthrose ou un rhumatisme inflammatoire ;
- tumorale.

La polyarthrite rhumatoïde est aussi fréquemment évoquée comme facteur de risque car elle associe une atteinte articulaire avec, généralement, la prise de médicaments immunosuppresseurs (11).

Concernant les ISO en chirurgie orthopédique, l'obésité, un âge supérieur à 64 ans, le diabète et l'hypertension artérielle seraient des facteurs de risques (3,25). D'autres facteurs de risque comme le sexe masculin, une maladie hépatique, une insuffisance rénale chronique ou une dénutrition ont été mis en évidence (26).

Concernant spécifiquement les infections sur prothèse, la Haute Autorité de Santé (HAS) identifie les facteurs de risque propres à l'hôte suivants (27) :

- score ASA (>1);
- diabète ;
- obésité (IMC>40) ;
- polyarthrite rhumatoïde ;
- tabagisme actif ;
- cirrhose ;
- traitement anticoagulant préopératoire (INR > 1,5).

1.2.5.2. Réponse immunitaire

La réponse immunitaire peut entraîner des lésions cellulaires par action des monocytes, des macrophages et des polynucléaires neutrophiles lors de la réaction inflammatoire. Cette réaction est bénéfique car elle participe à l'élimination du germe en cause de l'IOA mais elle peut également être délétère et intensifier la sévérité des atteintes articulaires par libération de radicaux libres oxygénés et de protéases lysosomales et en entretenant la cascade des cytokines pro-inflammatoires (11).

1.2.5.3. Facteurs bactériens

Il existe un facteur bactérien principal, commun à plusieurs germes, favorisant les IOA : le biofilm (11).

« Les biofilms bactériens sont des amas structurés de cellules bactériennes enrobés d'une matrice polymérique et attachés à une surface. Le biofilm protège les bactéries et leur permet de survivre dans des conditions environnementales hostiles » (28)

La première étape de la formation du biofilm est l'adhérence bactérienne aux tissus de l'hôte. Celle-ci est conditionnée par les propriétés physicochimiques de la bactérie. Elle implique des molécules appelées adhésines qui vont permettre à la bactérie d'interagir avec les protéines de la matrice extra cellulaire. Les bactéries vont ensuite s'agglutiner, se multiplier et former des microcolonies. Il s'ensuit une phase de maturation ; les bactéries vont synthétiser un exopolysaccharide et d'autres composants de la matrice polymérique participant à l'épaississement du biofilm. Lors de cette étape, une incorporation d'espèces différentes de bactéries ou de microorganismes est possible ; on parle alors de biofilm polymicrobiens ou mixte. L'étape finale est la dispersion des bactéries (isolées ou par fragments de biofilm). Elles pourront adhérer à un endroit différent et former à leur tour un biofilm (28,29).

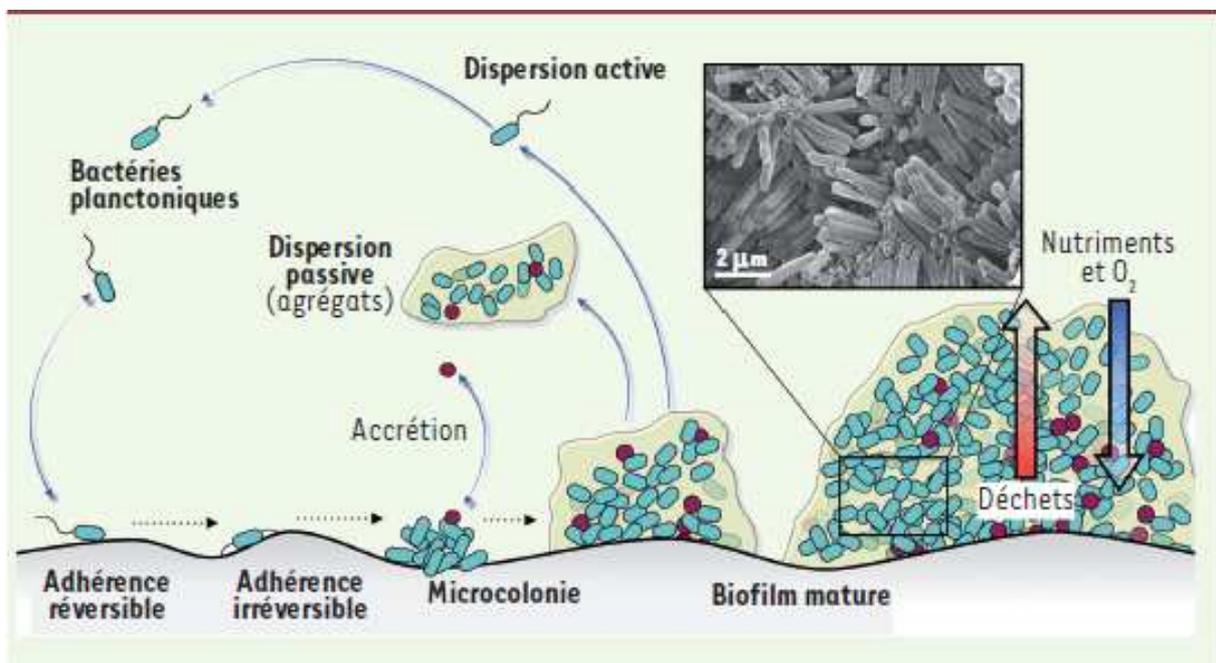


Figure 2 : Etapes de la formation et de la dispersion d'un biofilm bactérien (29).

Le biofilm est un environnement protecteur pour les bactéries et un lieu d'échanges (transfert de caractères bénéfiques pour la survie par exemple).

Le biofilm possède une grande tolérance aux agressions extérieures. En effet, il a été montré que les bactéries du biofilm peuvent résister à des doses d'antibiotiques allant jusqu'à 1000 fois la concentration minimale inhibitrice en comparaison à des bactéries cultivées en milieu liquide. Une résistance élevée aux métaux lourds, acides, ultraviolets, changement d'hydratation et de salinité a aussi été démontrée (29).

Plusieurs hypothèses pour expliquer la tolérance du biofilm aux antibiotiques ont été évoquées :

- une diffusion réduite : la matrice extracellulaire du biofilm agirait comme une barrière de diffusion ;
- des conditions défavorables à l'action de certaines classes d'antibiotiques ;
- des mécanismes génétiques spécifiques : expression de pompes à efflux d'antibiotiques spécifiquement exprimés en biofilm chez *Pseudomonas aeruginosa* par exemple ;
- la présence de bactéries persistantes : ce sont des bactéries en dormance, elles représentent une petite portion des bactéries présentes dans le biofilm. Elles sont protégées du système immunitaire et survivent à un traitement antibiotique. Lors de l'arrêt du traitement, la sortie de dormance de ces bactéries persistantes conduit à la récurrence de l'infection par reformation du biofilm (30).

De plus, le biofilm protège les bactéries contre le système immunitaire de l'hôte (28).

De par sa physiopathologie, le biofilm se développe très rapidement sur le matériel étranger utilisé en médecine humaine (cathéters, prothèses etc.) (31)

Le biofilm est donc un facteur bactérien important dans la physiopathologie des IOA permettant une tolérance accrue au traitement de l'infection.

1.2.6. Classifications des IOA

Ces classifications concernent surtout les IOA avec pose de matériel. Elles se basent notamment sur le délai entre l'infection et la chirurgie pour qualifier les IOA de précoces ou tardives. Elles ne font pas consensus.

Il existe également d'autres classifications d'IOA pour différencier les infections aiguës des infections chroniques : l'interprétation peut être différente en fonction du chirurgien, microbiologiste ou du clinicien (10).

1.2.6.1. Coventry

La classification de Coventry est une des premières classifications et une des plus connues. Elle décrit les infections sur prothèse de hanche totale. Elle met en évidence trois catégories (32) :

- IOA aiguë et précoce : moins d'un mois post-opératoire ;
- IOA chronique plus tardive souvent douloureuse depuis la pose ;

- IOA tardive et aigüe : la contamination est hémotogène.

Deux ans plus tard, Fitzgerald *et al.* ont aussi décrit une classification qui reprend celle de Coventry et met en évidence trois classes (33,34) :

- IOA aigüe et précoce : moins de trois mois post-opératoire le plus souvent moins d'un mois (hématome infecté ou infection superficielle qui progresse vers un sepsis profond) ;
- IOA retardée profonde : qui apparaît dans les 26 mois post-opératoire, souvent plus indolente elle peut devenir apparente qu'au bout de quelques mois ;
- IOA tardive hémotogène : notion de bactériémie, entre 33 et 51 mois après la chirurgie, prothèse initialement asymptomatique qui devient douloureuse avec présence de problème fonctionnel.

1.2.6.2. Tsukayama

Tsukayama décrit une classification similaire à celles de Coventry et Fitzgerald. Elle rajoute un quatrième groupe pour les patients qui ont des cultures per-opératoires positives lors d'une révision *a priori* aseptique d'une prothèse (35) :

- IOA aigüe et précoce : dans le premier mois post-opératoire ;
- IOA chronique et tardive : plus d'un mois post-opératoire ;
- IOA tardive hémotogène : infection aigüe dans un contexte de bactériémie ;
- IOA de découverte tardive : prélèvements positifs lors d'un changement de prothèse pour descellement *a priori* aseptique.

1.2.6.3. Zimmerli

La classification de Zimmerli se base sur le délai d'apparition de l'IOA pour déterminer 3 stades (36) :

- IOA précoce : moins de 3 mois après la chirurgie ;
- IOA retardée : de 3 à 24 mois après la chirurgie ;
- IOA tardive : plus de deux ans après la chirurgie.

L'inconvénient est qu'elle ne distingue pas le caractère aigu ou chronique de l'infection.

1.2.6.4. McPherson

Cette classification (Tableau 4), se base sur le type d'IOA mais aussi sur les caractéristiques de l'hôte et l'état local de la plaie infectée (37).

Tableau 4 : Classification des IOA sur prothèse selon McPherson (37).

Catégorie	Grade	Description
Type d'infection	I	Infection précoce post-opératoire (< 4 semaines)
	II	Infection hématogène (évoluant depuis moins de 4 semaines)
	III	Infection chronique tardive (évoluant depuis plus de 4 semaines)
Etat de santé et immunité du patient	A	Pas de facteurs de risque et immunocompétent
	B	Compromis (1 ou 2 facteur(s) de risque)
	C	Compromis avec plus de 2 facteurs de risque ou un des suivants : <i>neutrophiles < 1000/mm³, CD4 < 100/mm³, toxicomanie intraveineuse, infection active chronique sur un site différent, dysplasie ou néoplasie du système immunitaire</i>
Etat local de la plaie	1	Sans facteurs de risque local
	2	Compromis avec 1 ou 2 facteur(s) de risque
	3	Compromis par plus de 2 facteurs de risque

Facteurs de risque pour la catégorie « état de santé et immunité du patient » : âge de plus de 80 ans, alcoolisme, dermatite chronique active, lymphœdème, sonde urinaire à demeure, dénutrition (albumine <30g/L), addiction nicotinique (inhalée ou orale), diabète nécessitant un traitement par insuline ou médicamenteux, cirrhose, médicaments immunosuppresseurs, cancer, insuffisance pulmonaire avec saturation artérielle en oxygène < 60% en air ambiant, insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse, maladie inflammatoire systémique, immunodépression acquise ou innée (infection ou pathologie).

Facteurs de risque pour la catégorie « état local de la plaie » : infection active depuis plus de 3 ou 4 mois, cicatrices multiples, perte de substance cutanée, abcès sous-cutané de plus de 8 cm², fistule, antécédent de fracture ou de traumatisme péri-articulaire, de radiothérapie locale, insuffisance vasculaire,

1.3. Epidémiologie et coûts médico-économiques des IOA

Les données d'épidémiologie et de coûts des IOA se basent notamment sur une analyse des données médico-administratives concernant les IOA menée en 2008 par L. Grammatico-Guillon (3) ainsi que sur une étude parue en 2016 de E. Laurent qui compare les données médico-administratives des années 2008 et 2013 sur l'évolution des IOA après la mise en place des CRIOAC (4).

1.3.1. Epidémiologie générale

En 2008, les IOA représentaient 0.2 % des séjours hospitaliers et 1 % des séjours hospitaliers hors séances. La prévalence globale des IOA était de 54.6/100 000 avec un âge moyen de 63,1 ans. Cette prévalence augmentait avec l'âge (24,5/100 000 pour les patients de moins de 50 ans et 157/100 000 pour les patients de plus de 70 ans) et est plus élevée chez les hommes que chez les femmes avec un sexe-ratio homme/femme de 1,54. Les hommes étaient significativement plus jeunes que les femmes (60 ans contre 68 ans) (3).

En 2013 cette prévalence globale augmentait pour atteindre 70/100 000. Cette augmentation pourrait être due en partie à une meilleure sensibilisation au codage depuis la création des CRIOAC (4).

En 2008, comme en 2013, une majorité d'AS était retrouvée (52 % en 2008 et 50 % en 2013) puis d'ostéomyélites (34 % en 2008 et 37 % en 2013) et de spondylodiscites (10%) (3,4).

Concernant les IOA sur matériel (IMOA), elles représentaient environ 1/3 des IOA globales en 2008 dont 58,1 % sur prothèse articulaire. L'âge moyen était significativement plus élevé pour les IMOA que pour les IOA natives (64,6 ans contre 62,4 ans). La proportion d'IMOA était stable à tout âge pour les hommes, aux alentours de 30 % alors que pour les femmes elle augmentait avec l'âge passant de 22 % à 35 ans à 45 % à 85 ans et était significativement supérieure aux taux des hommes après 50 ans (3).

L'épidémiologie des IOA complexes n'a pas pu être analysée en 2013 du fait d'une très faible utilisation du codage Z76800 pour caractériser les séjours d'IOAC et par l'absence de consensus clinique sur la définition d'IOA complexes qui reste sujette à interprétation clinique malgré la définition ministérielle parue fin 2010 (4).

Le taux de létalité des IOA était de 4.6 % en 2008 représentant 1322 décès, avec un taux de mortalité plus élevé chez les hommes (2,9/100 000) que chez les femmes (2,1/100 000). Ce taux n'était pas lié à la présence ou non de matériel et le décès était plus fréquent chez les patient avec au moins une comorbidité (3).

Concernant les ISO associées à la chirurgie orthopédique (prothèses de hanche, de genou, et leurs reprises), le rapport de surveillance de 2017 du RAISIN a identifié un taux d'incidence de 1.37 ; ce taux était plus élevé pour les reprises. Il augmente significativement en contexte d'urgence (25).

1.3.2. Coûts médico-économiques

Avec le vieillissement de la population, l'augmentation des comorbidités et des poses de prothèses, les IOA sont un enjeu majeur de santé publique. La prévalence augmente et les coûts médico-économiques sont importants.

En 2008, 83 % des séjours concernant les IOA étaient réalisés en secteur public avec une durée de séjour moyenne de 18,9 jours. En secteur privé, cette durée était de 12,2 jours en moyenne. La durée moyenne de séjour augmente avec la présence de comorbidités et/ou en présence de matériel. Le taux de réhospitalisation est d'environ 20 % avec un peu plus de la moitié des cas dans les 60 jours suivants la sortie (3).

En 2008, le total des coûts directs des séjours pour les IOA s'élevait à 259 millions d'euros soit une moyenne de 7 178 euros par séjour. En présence de matériel, les coûts associés par séjour sont plus élevés (8 161 euros contre 6 721 euros) (3,4).

Ces coûts sont sûrement sous-estimés car seuls les coûts directs ont été pris en compte et correspondraient à 10 % des coûts totaux (3).

Une étude rétrospective menée aux Etats Unis en 2015 par A.F Kammath *et al.* a estimé le coût moyen de reprise d'une prothèse totale de hanche et de genou infectée à 31 753 et 25 692 dollars respectivement (38).

1.4. Diagnostic des IOA

1.4.1. Clinique

Les signes cliniques des IOA ne sont pas spécifiques, ils vont surtout dépendre du caractère aigu ou chronique de l'infection et du type d'IOA.

Généralement, les signes cliniques d'une IOA aigüe sont une fièvre, une douleur articulaire aigüe évoluant depuis une ou deux semaines accompagnée d'une possible réduction d'amplitude de mouvement, un gonflement de l'articulation, un érythème et une chaleur locale. Lors d'une contamination hématogène, un tableau de bactériémie peut aussi être présent. Lorsque l'IOA apparaît après une chirurgie (lors d'une pose de prothèse par exemple), des signes d'incident cicatriciel comme un écoulement, une inflammation ou une désunion cicatricielle peuvent apparaître (39,40).

Dans le cas particulier des spondylodiscites, les signes cliniques habituels sont des douleurs au niveau du rachis qui sont de survenue brutale, des douleurs vertébrales localisées et inflammatoires, ainsi qu'une raideur rachidienne (39).

Les infections chroniques quant à elles, ne présentent que rarement des signes généraux car elles évoluent lentement. Lors d'une IMOA, sur prothèse essentiellement, une douleur non aigüe peut se présenter sous la forme d'une douleur persistante depuis l'intervention sans intervalle libre. Cependant le développement d'une fistule est un marqueur d'IOA chronique (39,40).

1.4.2. Biologique

Il n'existe pas de marqueurs biologiques spécifiques aux IOA. Certains marqueurs peuvent néanmoins orienter le diagnostic en plus des autres méthodes diagnostiques. Il s'agit essentiellement de la protéine C-réactive (CRP) et de la numération de la formule sanguine (NFS) (40).

La CRP est un marqueur précoce de l'inflammation, son taux peut ainsi être élevé dans de nombreuses situations (après une chirurgie, en cas d'infection, de cancer, etc.) : le suivi de sa cinétique est donc très important pour essayer d'orienter le diagnostic. Une absence de diminution de son taux, après une prise en charge adaptée, peut faire évoquer une complication. Dans le cas d'une infection, la baisse de la CRP traduit généralement la bonne efficacité du traitement anti-infectieux (41,42).

La NFS permet la numération des leucocytes dont les polynucléaires neutrophiles qui sont des marqueurs de l'infection (notamment bactériennes) lorsqu'ils sont augmentés (43).

1.4.3. Radiologique

L'imagerie est une aide importante pour le diagnostic des IOA. Plusieurs techniques sont utilisées et ont un intérêt différent (44,45) :

- la radiographie ;
- l'échographie ;
- l'examen tomodensitométrique (TDM) ;
- l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ;
- la scintigraphie ;
- la tomographie par émission de positons (PET-scan).

Il n'y a pas de signes radiologiques durant les premières semaines de l'IOA. Le diagnostic doit donc être évoqué avant l'apparition de signes radiographiques. La radiographie permet de mettre en évidence des ostéolyses, une déminéralisation ou une condensation et des appositions périostées (44,45).

L'échographie n'a que peu de place dans le diagnostic des IOA sur os natif. Elle est utile surtout pour le diagnostic des arthrites quand la radiographie ne montre pas encore de signes. Elle met en évidence un épanchement intra-articulaire et peut guider une éventuelle ponction. Elle est utile pour détecter une collection intramédullaire au cours d'une ostéomyélite (44,45).

Le TDM ou scanner, est utilisé surtout avec injection de produits de contraste permettant une analyse des tissus mous. L'analyse osseuse est meilleure qu'en radiographie standard lorsqu'il existe des superpositions. Les signes apparaissent généralement avant la radiographie standard (44,45).

L'IRM est l'examen de choix pour le diagnostic des IOA même si son utilisation peut être limitée par l'existence de matériel métallique ou de pacemaker. Les signes apparaissent de façon précoce. Elle permet de caractériser l'inflammation des tissus, de donner des informations morphologiques précises et une visualisation précise des parties molles et des collections. Avec injection de Gadolinium, l'IRM met en évidence les œdèmes ou abcès présents. La présence de matériel pourra entraîner des artefacts (44,45).

La scintigraphie osseuse et le TEP-scan sont des méthodes impliquant l'utilisation d'un agent radiopharmaceutique. Elles sont répandues en oncologie mais elles peuvent aussi être utilisées pour le diagnostic des IOA car elles ont une bonne sensibilité (44,45). Cependant, elles sont surtout utilisées en pédiatrie (46).

L'imagerie apporte donc des éléments pour un diagnostic positif, elle permet de caractériser la sévérité de l'atteinte et de faire un suivi de l'évolution de l'IOA.

1.4.4. Microbiologique

Afin de pouvoir traiter l'IOA de façon ciblée, il est indispensable d'identifier le (ou les) germe(s) responsables (47). Cette identification ne peut se faire que si des prélèvements microbiologiques sont réalisés. Ils permettent, en plus d'identifier le germe et de confirmer l'IOA, de pouvoir déterminer la sensibilité aux antibiotiques des micro-organismes présents.

La qualité des prélèvements est indispensable au bon diagnostic microbiologique de l'IOA. Il est donc recommandé (47) :

- de réaliser des prélèvements profonds en condition d'asepsie chirurgicale dans le but d'éviter l'isolement de bactéries contaminantes ;
- de laisser, si l'état de santé le permet, un intervalle libre d'au moins 15 jours (fenêtre thérapeutique) sans antibiotique pour réaliser des prélèvements chez un patient

bénéficiant d'un traitement par antibiotiques. Dans le cas contraire il faut en avertir le laboratoire d'analyse qui pourra éventuellement rechercher l'ADN bactérien ;

- de multiplier les prélèvements pour augmenter la sensibilité, faciliter l'interprétation des cultures et la discrimination entre une contamination et une infection.

Différents types de prélèvements peuvent être effectués en pré et peropératoire.

En préopératoire, des ponctions de liquides (articulaires, collections intra-tissulaires ou au contact du matériel) sont réalisées puis mises en culture et une analyse cytologique est pratiquée. Les prélèvements superficiels de plaies, de cicatrices ou de fistules sont à bannir car il y a un fort risque de contamination par la flore cutanée. Des biopsies percutanées peuvent être réalisées sous scanner dans le cas d'atteinte vertébrale ou en présence d'un tissu de granulation sans liquide ponctionnable (47).

En peropératoire, les prélèvements sont réalisés au bloc chirurgical avec au minimum 3 prélèvements différents (habituellement 5 à 7) et si possible sur des zones macroscopiquement pathologiques. Ils sont de différents types : liquides, solides (os, tissu de granulation, etc.). Il est déconseillé de réaliser de façon systématique ces prélèvements pour tous les patients bénéficiant d'un acte de chirurgie en dehors d'une suspicion d'IOA. Des prélèvements de matériel d'ostéosynthèse peuvent être faits. En cas d'infection sur une fiche de fixateur externe : l'écouvillonnage est déconseillé, une aspiration du liquide purulent le long de la fiche, avec une seringue, après nettoyage aseptique de l'orifice de la fiche est préférable (47).

Lors d'une infection aiguë, en cas de signes généraux associés à une IOA, de fièvre et/ou de signes de bactériémie, des hémocultures pourront être réalisées (47).

L'interprétation des résultats microbiologiques doit associer le contexte clinique. Le diagnostic microbiologique d'une IOA peut être défini classiquement par :

- deux prélèvements positifs à un germe n'appartenant pas à la flore cutanée. Cependant, dans la pratique un seul prélèvement positif à un germe pathogène peut suffire pour retenir le diagnostic d'IOA ;
- trois prélèvements positifs peropératoires ou 2 prélèvements espacés dans le temps positifs à la même bactérie, appartenant à la flore cutanée et dont l'isolement peut poser question d'une contamination (47).

1.5. Prise en charge

La prise en charge d'une IOA nécessite une approche multidisciplinaire avec une discussion médico-chirurgicale et si besoin avec l'aide d'un CRIOAC. Quelle soit chirurgicale ou médicale, la prise en charge est définie et adaptée à chaque cas d'IOA rencontré ; elle prend en compte les comorbidités, le terrain et les capacités de récupération fonctionnelle du patient. Très souvent, une prise en charge chirurgicale est nécessaire associée à une prise d'antibiotiques au long court (48). Une rééducation fonctionnelle, des soins de cicatrice adaptés et un suivi rapproché d'une récurrence des signes d'infection sont également nécessaires.

1.5.1. Chirurgicale

La prise en charge chirurgicale dépend du patient et de son terrain, du type d'IOA et de la présence ou non de matériel. Elle est souvent essentielle, car le geste de ponction, de débridement ou d'excision permet de réduire l'inoculum bactérien.

Concernant les arthrites septiques, une ponction à visée diagnostique et évacuatrice peut être faite et répétée si nécessaire. Un lavage articulaire par arthroscopie peut être indiqué notamment en cas de sepsis ou d'épanchement majeur. Enfin une synovectomie peut être nécessaire (39,48).

Les spondylodiscites ne nécessitent que très rarement une prise en charge chirurgicale. Elle est réservée pour les cas compliqués (48,49) :

- présence de troubles neurologiques ;
- déformation progressive ;
- instabilité rachidienne ;
- persistance des douleurs et de la bactériémie sous traitement adapté.

Dans le cas des ostéomyélites avec abcès, une chirurgie est réalisée pour décompresser l'os et évacuer le pus (48).

Les ostéites natives, quant à elles, ont très souvent besoin d'une prise en charge chirurgicale qui comprend une excision des tissus infectés, une obtention d'une consolidation osseuse par mise en place de matériel d'ostéosynthèse et enfin une couverture de l'os par lambeau en cas de perte cutanée importante (10,15). L'excision peut entraîner une cavité de résection qui peut être comblée temporairement par du ciment chirurgical. Dans un deuxième temps, en cas de pseudarthrose ou d'os fragile, un apport osseux avec autogreffe est nécessaire

(10,15,19). La technique la plus utilisée est la technique de Masquelet aussi appelée technique de la membrane induite (50).

En présence de matériel, la question de son ablation doit se poser.

Dans le cas d'une IMOA précoce ou aigüe, le traitement chirurgical peut permettre de conserver le matériel ; il consiste en une arthrotomie-lavage avec exérèse des tissus infectés, lavage et changement des pièces mobiles. C'est un traitement conservateur, la prothèse reste en place (48). La HAS a publié en 2014 les bonnes pratiques de prise en charge des infections de prothèse de hanche ou de genou dans le mois suivant l'implantation (Annexe 2) (51).

Dans le cas d'une IMOA tardive et chronique, l'ablation du matériel est souvent nécessaire du fait de la formation d'un biofilm bactérien en surface ; elle est suivie, dans la plupart des cas, d'une repose de prothèse. Cette repose peut se faire selon deux techniques (10,48) :

- Le changement en un temps : il consiste en une dépose de la prothèse, réalisation de prélèvements microbiologiques, un débridement, puis une implantation d'une nouvelle prothèse dans le même temps opératoire.
- Le changement en deux temps : la dépose et la repose de la prothèse se feront en deux temps opératoires avec un délai moyen de 6 à 8 semaines entre les deux opérations. Le premier temps va consister en l'ablation de la prothèse, réalisation de prélèvements microbiologiques et un débridement. La mise en place d'une entretoise ou *spacer* peut être réalisée pour combler la cavité dans l'attente de la repose. Lors du deuxième temps, la repose de la prothèse sera effectuée. Celle-ci sera réalisée, la plupart du temps, après un traitement antibiotique de 6 semaines adapté aux germes retrouvés et une fenêtre antibiotique de 2 semaines. Si cette méthode n'est pas possible une repose sans fenêtre antibiotique peut être faite.

Le choix de l'une ou l'autre des deux techniques est laissé à l'appréciation du chirurgien et se fera notamment en fonction des antécédents d'infections du patient, de son terrain, du type d'IOA, du germe impliqué et du risque opératoire ou anesthésique (10).

Les cas d'ablation définitive de prothèse sont réservés aux cas complexes et à risques élevés d'échecs. Une arthrodeuse pourra alors être réalisée afin de bloquer l'articulation par fusion de deux os adjacents (particulièrement pour le genou). Enfin en dernier recours une amputation peut être réalisée (48).

Lors d'IOA sur matériel d'ostéosynthèse (plaque, clou, etc.), une ablation du matériel est réalisée avec la possibilité de mettre en place des fixateurs externes si l'os n'est pas consolidé (48).

1.5.2. Médicamenteuse

La prise en charge médicamenteuse des IOA repose essentiellement sur une antibiothérapie prolongée et un traitement antalgique adapté. L'antibiothérapie fait très souvent suite à la chirurgie.

1.5.2.1. Généralités sur le traitement anti-infectieux

Dans les IOA, il existe des principes généraux communs concernant l'antibiothérapie (10,48) :

- antibiothérapie probabiliste par voie intraveineuse (IV) à doses adaptées, débutée dès que possible après la réalisation des prélèvements bactériologiques peropératoires ;
- adaptation secondaire aux germes retrouvés (en concertation avec un infectiologue) ;
- relais par voie orale (PO) après 10 à 15 jours d'administration IV par des molécules ayant une bonne diffusion osseuse et à posologies optimales ;
- les molécules avec une biodisponibilité insuffisante et une trop grande variabilité interindividuelle ne doivent pas être utilisées PO ;
- association d'antibiotiques pour limiter l'émergence de résistances (surtout pour les staphylocoques et *Pseudomonas aeruginosa*)
- utilisation d'antibiotiques efficaces sur le biofilm en présence de matériel ;
- durée de traitement longue, entre 6 et 12 semaines.

En effet, l'antibiothérapie des IOA est particulière de par la localisation osseuse des infections, la présence possible de matériel et de biofilm. Elle ne prendra donc pas seulement en compte la sensibilité du germe à l'antibiotique qui ne pourrait à lui seul prédire une bonne prise en charge de l'infection.

1.5.2.2. Antibiothérapie probabiliste

L'antibiothérapie probabiliste doit uniquement être instaurée en postopératoire immédiat dans l'attente des résultats microbiologiques peropératoires Elle peut être instaurée en préopératoire lorsqu'il existe des signes généraux conditionnant l'urgence du traitement (sepsis sévère, choc, etc.). Diverses associations peuvent être utilisées et elles doivent être adaptées à l'écologie microbienne de chaque établissement (10).

La société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) propose, en 2009, par ordre préférentiel les 4 associations ci-dessous (10) :

- uréïdopénicilline/inhibiteur de bêta-lactamase (pipéracilline/tazobactam étant la plus utilisée) + vancomycine ;
- céphalosporine de troisième génération + vancomycine ;
- carbapénème (sauf ertapénème) + vancomycine ;
- céphalosporine de troisième génération + fosfomycine.

La fosfomycine injectable doit être réservée aux infections documentées à BGN multi-résistants, en particulier non fermentants, quand il n'existe pas d'alternative.

La HAS a aussi émis des recommandations concernant l'antibiothérapie probabiliste. Celle-ci doit être bactéricide et cibler en priorité le *Staphylococcus aureus*, les streptocoques, les entérocoques et les entérobactéries communautaires mais doit également s'adapter à l'écologie du service où l'infection a été acquise (27).

Tableau 5 : Proposition de traitement antibiotique probabiliste selon la HAS (27).

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 72e 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.

Au CHU de Toulouse, l'antibiothérapie probabiliste préconisée en cas de suspicion d'infection associée aux soins, est l'association pipéracilline/tazobactam / vancomycine dans la plupart des cas associée à un aminoside sur 48 heures (si la fonction rénale le permet). L'ajout de l'aminoside permet un effet bactéricide rapide, quel que soit la taille de l'inoculum, dans l'attente de l'obtention de concentrations plasmatiques efficaces avec la vancomycine.

Cette association nécessite une surveillance accrue de la fonction rénale. En effet l'association de la vancomycine et de la pipéracilline/tazobactam augmenterait le risque de survenue d'insuffisance rénale aiguë (52). L'ajout de l'aminoside, également néphrotoxique,

nécessite donc une plus grande vigilance, même si ce dernier n'est prescrit que sur 48 heures.

Dans le cas d'une infection communautaire, une double antibiothérapie par amoxicilline/acide clavulanique et gentamicine est préconisée.

La daptomycine à forte posologie (10 mg/kg/j) peut être utilisée en probabiliste en remplacement de la vancomycine, notamment dans le cas d'antécédent d'infection à *Staphylococcus epidermidis* ou *haemolyticus* de sensibilité diminuée à la vancomycine (CMI 2), en cas d'allergie ou d'intolérance aux glycopeptides, d'insuffisance rénale, de bactériémie associée, de multiples reprises opératoires ou d'implantation ou de reprise de prothèse de reconstruction et dépendra des intolérances et comorbidités du patient. A noter que l'utilisation de la daptomycine se fait hors de l'autorisation de mise sur le marché et se base sur l'avis d'experts. Elle présente un effet bactéricide rapide et est active sur le biofilm et les bactéries quiescentes (53–55).

Si une documentation fiable a été réalisée en préopératoire, l'antibiothérapie probabiliste comprendra les germes identifiées dans son spectre.

1.5.2.3. Antibiothérapie adaptée au germe

Les prélèvements réalisés vont permettre, après identification du (ou des) germe(s) et détermination de leurs sensibilités aux différents antibiotiques, d'adapter l'antibiothérapie (Tableau 6).

Cette antibiothérapie doit être poursuivie pour une durée de 6 à 12 semaines au total avec un relais PO après 10 à 15 jours d'IV si possible. En cas de relai PO, les molécules utilisées doivent avoir une bonne diffusion osseuse ainsi qu'un profil acceptable d'effets indésirables sur la durée et une bonne biodisponibilité. L'observance du patient et la tolérance au traitement sont donc un point essentiel pour la bonne prise en charge des IOA. Une analyse pharmaceutique est idéalement réalisée afin de rechercher les interactions médicamenteuses avec le traitement habituel du patient et les contre-indications et précautions d'emploi potentielles liées au terrain et aux comorbidités du patient (10).

Tableau 6 : Propositions du Collège des Universitaires des Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT) concernant les antibiothérapies IV au cours des IOA adaptées au germe (56).

Micro-organisme	Antibiothérapie parentérale (1 ^{ère} intention)	Alternatives parentérales
Staphylocoque méti-S	Cloxacilline ou Oxacilline 150 à 200 mg/kg/j en 4 à 6 perfusions/j	Céfazoline 50 à 100mg/kg/j en 3 perfusions ou en perfusion continue après dose de charge de 2 g Si allergie vraie aux bêta-lactamines : Vancomycine perfusion continue 30 mg/kg/j après dose de charge de 15 mg/kg sur 1h (objectifs de concentrations de plateau de 20 à 25 mg/L) ou Daptomycine 8-10mg/kg/j en 1 perfusion de 45 min
Staphylocoque méti-R	Vancomycine perfusion continue 30 mg/kg/j après dose de charge de 15 mg/kg sur 1h (objectifs de concentrations de plateau de 20 à 25 mg/L) ou Daptomycine 8-10mg/kg/j en 1 perfusion de 45 min	Teicoplanine 10-12 mg/kg/12h 5 perfusions puis 10-12 mg/kg/j (objectifs de concentrations résiduelles de 25 à 30 mg/L) ou Céfotaxime 150-200 mg/kg/j en 3 perfusions/j + Fosfomycine 4 g/8 h en perfusions de 4 h
<i>Streptococcus spp.</i>	Amoxicilline 150-200 mg/kg/j en 4 à 6 perfusions/j	Ceftriaxone 2 g x 1/j ou Céfotaxime 150-200 mg/kg/j en 3 perfusions/j ou si allergie vraie aux bêta-lactamines : Vancomycine perfusion continue 30 mg/kg/j après dose de charge de 15 mg/kg sur 1h (objectifs de concentrations de plateau de 20 à 25 mg/L)

<i>Enterococcus spp.</i>	Amoxicilline 150-200 mg/kg/j en 4 à 6 perfusions/j	Si résistance à l'Amoxicilline ou allergie vraie aux bêta-lactamines : Teicoplanine 10-12 mg/kg/12h 5 perfusions puis 10-12 mg/kg/j (objectifs de concentrations résiduelles de 25 à 30 mg/L) ou Vancomycine perfusion continue 30 mg/kg/j après dose de charge de 15 mg/kg sur 1h (objectifs de concentrations de plateau de 20 à 25 mg/L)
Entérobactéries	Ceftriaxone 2 g x 1/j ou Céfotaxime 150-200 mg/kg/j en 3 perfusions/j ou Céfépime 2 g /12 h (<i>Enterobacter spp.</i> , <i>Serratia spp.</i> , <i>Morganella spp.</i>)	Si résistance aux céphalosporines, selon antibiogramme : Imipénème/cilastatine 1 g/8 h ou Méropénème 2 g/8 h ou 6 g/24 h en perfusion continue ou Ertapénème 2 g /24 h
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(Ticarcilline 5 g /8 h) ou Pipéracilline-tazobactam 4 g/6 h ou Ceftazidime 100 mg/kg/j en 3 perfusions ou en perfusion continue après dose de charge de 2 g) + Ciprofloxacine per os 750 mg/12 h ou IV 400 mg/8 h	Céfépime 2 g /12 h ou si résistance aux autres bêta-lactamines Imipénème ou Méropénème
<i>Cutibacterium acnes</i>	Amoxicilline 150-200 mg/kg/j en 4 à 6 perfusions/j	
Anaérobies	Selon antibiogramme	

Tableau 7 : Propositions du Collège des Universitaires des Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT) concernant le relais par voie orale selon le germe retrouvé (56).

Micro-organisme	Relais oral
Staphylocoque méti-S ou Staphylocoque méti-R	<p>Bithérapie parmi les molécules suivantes, selon l'antibiogramme :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rifampicine : 600 mg (poids < 70 kg) à 900 mg (poids > 70 kg) par jour en 1 prise à jeun, à ne pas associer avec la clindamycine ou l'acide fusidique (importantes interactions médicamenteuses) - Fluoroquinolones : Lévofoxacine 500 mg/j (< 70 kg) à 750 mg/j (> 70 kg) ou Ofloxacine 200 mg x 2/j (< 70 kg) ou 3/j (> 70 kg) - Clindamycine 600 mg à 900 mg x 3/j - Acide fusidique 500 mg x 3/j - Cotrimoxazole 800 mg x 3/j à 1 600 mg x 2/j - Linézolide 600 mg x 2/j (risque de toxicité au-delà de 28 jours)
<i>Streptococcus spp.</i>	<p>Amoxicilline 2 à 3 g x 3/j ou Clindamycine 600 mg à 900 mg x 3/j</p>
<i>Enterococcus spp.</i>	<p>Amoxicilline 2 à 3 g x 3/j ou Linézolide 600 mg x 2/j</p>
Entérobactéries	<p>Ofloxacine 200 mg x 2/j (< 70 kg) ou 3/j (> 70 kg) ou Ciprofloxacine 500 mg x 2/j (< 70 kg) à 750 mg x 2/j (> 70 kg)</p>
<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	<p>Ciprofloxacine 750 mg/12 h ou IV 400 mg/8 h</p>
<i>P. Acnes</i>	<p>Amoxicilline 2 à 3 g x 3/j ou Clindamycine 600 mg à 900 mg x 3/j</p>
Anaérobies	<p>Métronidazole 500 mg/8 h</p>

En pratique au CHU de Toulouse, concernant les IOA à staphylocoques, la rifampicine est utilisée pour atteindre une posologie de 10 mg/kg/j avec parfois des posologies de 600 mg 2 fois par jour. La rifampicine est aussi parfois associée à la clindamycine. L'acide fusidique n'est, quant à lui, que très rarement utilisé. Les tétracyclines, doxycycline ou minocycline, sont également utilisées en bithérapie contre les staphylocoques.

Concernant les IOA à Cutibacterium acnes, une bithérapie amoxicilline/rifampicine est fréquemment utilisée.

La prescription de métronidazole est très souvent limitée à 28 jours afin d'éviter les effets indésirables neurologiques.

1.5.2.4. Antifongiques

Le traitement des IOA fongiques nécessite l'utilisation de molécules qui répondent aux mêmes exigences que pour les antibiotiques (bonne diffusion, tolérance, etc.). La durée du traitement sera prolongée, souvent jusqu'à 24 semaines (10).

En cas d'IOA à *Candida spp.* le fluconazole (800 mg pendant 24h puis 400 mg/j) ou la caspofungine (70mg J1 puis 70mg/j si > 80kg ou 50mg/j si < 80kg) pourront être utilisés par voie IV avec un relais PO par du fluconazole (400 mg/j avec monitoring des concentrations résiduelles) (56).

Pour les IOA à *Aspergillus spp.*, le voriconazole (6 mg/kg/12 h le 1^{er} jour puis 4 mg/kg/12 h avec monitoring des concentrations résiduelles) ou bien l'amphotéricine B liposomale (3-5 mg/kg/j) seront les antifongiques de première intention. Un relai PO par voriconazole à 200 mg x 2/j avec monitoring des concentrations résiduelles pourra être réalisé (56).

Pour les mucormycoses, infections opportunistes rares dues à des champignons filamenteux saprophytes, notamment dans les cas de fractures ouvertes souillées avec contamination tellurique majeure, l'amphotéricine B liposomale reste privilégiée. La posologie varie de 7,5 mg/kg/j à 10 mg/kg/. Après un traitement d'induction d'un mois minimum, un relais PO par du posaconazole, à une posologie de 400 mg 2x/j après dose de charge de 200 mg 4x/j sur 48 heures est possible. La durée du traitement est de 3 mois minimum (57).

1.5.2.5. Surveillance et effets indésirables

Au cours d'une antibiothérapie prolongée, il est nécessaire de surveiller la tolérance clinique et biologique afin de limiter le risque de modifications des posologies ou d'arrêt du traitement par le patient lui-même. En effet, une bonne tolérance est essentielle pour renforcer l'observance et optimiser les chances de réussite du traitement (27).

De façon générale, les antibiotiques ont des effets indésirables communs de type digestif (nausées, diarrhées, vomissements, perte d'appétit, douleurs abdominales) et allergique (possibilité de rash, d'éruptions cutanées voire de syndrome de Stevens Johnson ou de Lyell). Des effets indésirables plus spécifiques liés à certaines classes ou molécules comme une photosensibilité (fluoroquinolones et tétracyclines), une ototoxicité (aminoside et glycopeptide), une neurotoxicité ou des risques de tendinopathies (fluoroquinolones) sont aussi à rechercher (58,59).

La tolérance biologique sera évaluée par la réalisation de prise de sang, hebdomadaire en début de traitement puis bimensuelle après le premier mois. Des analyses de la fonction rénale (créatininémie), hépatique (enzymes hépatiques ASAT et ALAT), de la CRP et de la NFS seront réalisées (58). Une surveillance particulière de la NFS et des plaquettes devra être faite pour le linézolide connu pour son risque de survenue, notamment au-delà de 28 jours de traitement, d'une myélosuppression réversible. Sa prescription est donc limitée à un mois (60). Lors de l'utilisation de la daptomycine, un dosage régulier de la créatine phosphokinase (CPK) devra être réalisé afin de vérifier l'absence de toxicité musculaire (59).

Enfin, un suivi thérapeutique pharmacologique avec mesure des concentrations plasmatiques des antibiotiques (principalement pour les glycopeptides et aminosides) ou des antifongiques (fluconazole et voriconazole) peut être utilisé afin de limiter les toxicités doses-dépendantes des anti-infectieux et optimiser l'efficacité thérapeutique (61).

2. Pharmacie clinique, erreurs médicamenteuses et observance

2.1. Définition de la pharmacie clinique

Le terme de pharmacie clinique a été défini pour la première fois en 1961, aux Etats-Unis, par Charles Walton comme « l'utilisation optimale du jugement et des connaissances pharmaceutiques et biomédicales du pharmacien, dans le but d'améliorer l'efficacité, la sécurité, l'économie et la précision selon lesquelles les médicaments doivent être utilisés dans le traitement des patients » (62,63).

Ce n'est que dans les années 80 que celle-ci prend son essor en Europe avec le premier congrès français de pharmacie clinique à Paris en 1983 et la mise en place de la réformes des études de pharmacie avec l'introduction de la 5^{ème} année hospitalo-universitaire en 1985 (63).

Le rôle du pharmacien hospitalier s'est alors progressivement renforcé, notamment avec l'arrêté du 16 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé (64), qui confie aux pharmaciens hospitaliers des missions de dispensation et donc d'analyse pharmaceutique (63).

La Société française de pharmacie clinique (SFPC) quant à elle, réactualise sa définition de la pharmacie clinique en 2016 pour répondre aux enjeux de santé publique et à ses nouvelles missions : « La pharmacie clinique est une discipline de santé centrée sur le patient, dont l'exercice a pour objectif d'optimiser la prise en charge thérapeutique, à chaque étape du parcours de soins. Pour cela, les actes de pharmacie clinique contribuent à la sécurisation, à la pertinence et à l'efficience du recours aux produits de santé. Le pharmacien exerce en collaboration avec les autres professionnels impliqués, le patient et ses aidants » (62,63).

Selon l'instruction n° DGOS/PF2/2016-49 du 19 février 2016 relative à l'appel à projet de mise en œuvre de la pharmacie clinique en Établissement de santé (65), la pharmacie clinique doit être « pensée comme un outil de dialogue et de gestion en interne. Elle recouvre des activités réalisées exclusivement ou non par le pharmacien, notamment l'analyse pharmaceutique des thérapeutiques, la conciliation médicamenteuse, l'éducation thérapeutique du patient, le conseil aux patients et aux soignants, la surveillance du traitement, le suivi pharmaceutique des patients, l'évaluation des pratiques professionnelles. Ces activités concourent, dans les champs sanitaire, médico-social et ambulatoire :

- à la maîtrise de l'iatrogénie médicamenteuse et du bon usage des produits de santé dans l'esprit de l'arrêté du 6 avril 2011 ;
- à l'évaluation de la pertinence et l'efficacité des traitements ;
- à la sécurisation du parcours du patient aux différents points de transition (intra/extra structures, ville-hôpital-ville). »

L'ordonnance n°82016-1729 du 15 décembre 2016 (66) introduit les actions de pharmacie clinique comme nouvelles missions des pharmacies à usage intérieur (PUI) ; les PUI ont pour missions « De mener toute action de pharmacie clinique, à savoir de contribuer à la sécurisation, à la pertinence et à l'efficacité du recours aux produits de santé mentionnés au 1° et de concourir à la qualité des soins, en collaboration avec les autres membres de l'équipe de soins mentionnée à l'article L. 1110-12, et en y associant le patient ».

Ces différentes évolutions législatives se traduisent aussi par une incitation aux projets de pharmacie clinique et de leur évaluation (63).

2.2. Les erreurs médicamenteuses

2.2.1. Définition

L'erreur médicamenteuse (EM) a été définie, dans les années 90, par le National Coordinating Council for Medication individual Error Reporting and Prevention comme « tout événement évitable lié à une utilisation inappropriée du médicament et pouvant nuire au patient » (67).

En 2006, la SFPC propose sa définition de l'EM : « L'erreur médicamenteuse est un écart par rapport à ce qui aurait dû être fait au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse du patient. L'erreur médicamenteuse est l'omission ou la réalisation non intentionnelle d'un acte relatif à un médicament, qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient. Par définition, l'erreur médicamenteuse est évitable car elle manifeste ce qui aurait dû être fait et qui ne l'a pas été au cours de la prise en charge thérapeutique médicamenteuse d'un patient » (68).

L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), de son côté, donne une définition large et similaire à celle proposée par la SFPC mais en prenant en compte la notion de réalisation de l'erreur. C'est le fait, « au cours du processus de soins impliquant un médicament, d'omettre ou de réaliser non intentionnellement un acte qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient » (Annexe 3). Elle précise qu'il existe 3 situations :

- « L'erreur médicamenteuse est avérée : le patient a reçu un médicament erroné, une dose incorrecte, *via* une mauvaise voie, ou selon un mauvais schéma thérapeutique ;
- L'erreur médicamenteuse est potentielle : elle est interceptée avant l'administration du produit au patient ;
- L'erreur médicamenteuse est latente (risque d'erreur) : une observation a permis d'identifier un danger potentiel pour le patient (conditionnements ou dénomination similaires de médicaments) » (68,69).

A noter que les définitions des EM sont multiples. Certaines prennent en compte les erreurs avérées, potentielles et latentes, d'autres ne prennent que les erreurs avérées ou bien ne s'intéressent qu'à une étape du circuit du médicament. Vingt-six définitions différentes ont notamment été retrouvées dans 203 études scientifiques (68,70).

2.2.2. Epidémiologie

Une des premières études relatives aux EM a été publiée en 1995 par Bates *et al.* Elle met en évidence 5.3 erreurs pour 100 prescriptions ce qui représente 0.3 EM par patient et par jour. Cinquante-trois pour cent de ces erreurs impliquent au moins un oubli de dose d'un médicament, 15 % impliquent des erreurs de posologie, 8 % des erreurs de fréquence d'administration et 5 % une mauvaise voie d'administration. Cette étude met aussi en évidence que seulement 0.9 % des EM ont conduit à des effets indésirables médicamenteux (71).

C'est au début des années 2000 que le rapport américain « To Err Is Human » alerte sur l'importance d'une prise de conscience dans la sécurisation des soins. En effet, les auteurs estiment qu'environ 98 000 personnes meurent chaque année suite à une erreur dans leur prise en charge médicale. Les EM ambulatoires ou hospitalières représentent une part significative estimée à 7000 décès par an (72).

En France, c'est l'enquête nationale sur les événements indésirables liés aux soins (ENEIS) conçue en 2004 et rééditée en 2009 qui a permis d'évaluer l'importance des événements indésirables graves (EIG) dans la prise en charge médicale et chirurgicale des patients. Les objectifs de cette étude étaient (73) :

- « d'estimer l'incidence des EIG observés en milieu hospitalier, en distinguant ceux qui sont à l'origine d'une admission dans les unités de médecine et chirurgie des établissements de santé et ceux qui surviennent dans de telles unités au cours d'une hospitalisation ;
- d'estimer la gravité et la part évitable de ces événements ;
- de décrire les causes immédiates de survenue de ces événements liés aux soins. »

Les données recueillies entre avril et juin 2009 ont permis d'identifier 374 EIG sur 31 663 journées d'hospitalisations : 160 étaient à l'origine d'hospitalisations, 214 sont survenus pendant l'hospitalisation. En moyenne cette étude estime à 6,2, le nombre d'EIG pour 1000 journées d'hospitalisation. Une différence significative du nombre d'EIG a été mise en évidence entre les services de chirurgie et de médecine (9,2 contre 4,7 EIG pour 1000 journées d'hospitalisation).

L'incidence des EIG évitables est quant à elle estimée à 2,6 pour 1000 journée d'hospitalisation et environ 43 % de ces EIG seraient liés aux produits de santé (74).

Les EM représenteraient un coût annuel d'environ 42 milliards de dollars dans le monde, soit 1 % de l'ensemble des dépenses de santé mondiales (75).

Diverses études ont été menées pour essayer de quantifier les EM, mais les difficultés méthodologiques que représentent ces études ne permettent pas de les comparer et la variabilité des données et des résultats est grande. En effet la définition de l'EM n'est pas clairement définie et identique dans toutes les études, les méthodes de recueil (prospectives, rétrospectives, etc.) sont très différentes, l'appréciation d'une EM a une part de subjectivité, la prise en charge médicamenteuse diffère d'un établissement de santé à un autre et l'évaluation de la sévérité n'est pas standardisée (76).

Une revue de la littérature internationale sur les EM, publiée en 2018, montre bien les difficultés rencontrées lors de la comparaison de ces études. Elle met cependant en évidence une prévalence d'EM très variable estimée entre 2 à 94 % selon les différentes études. Plus de la moitié des études ne s'intéressaient qu'à l'étape de la prescription, d'autres études sont nécessaires pour évaluer la prévalence des EM lors de l'administration et de la dispensation des médicaments (77).

2.2.3. Limiter les erreurs médicamenteuses

L'arrêté du 6 avril 2011 impose aux établissements de santé de faire de la sécurisation du circuit du médicament une priorité avec notamment la mise en place d'un système de management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse des patients. Il donne ainsi des directives spécifiques de sécurisation à toutes les étapes de la prise en charge médicamenteuse (78).

La réduction des EM est aussi une des priorités de la HAS. Elle se mobilise sur ce sujet à travers différents travaux (79) :

- l'expérimentation Med'Rec sur la conciliation des traitements médicamenteux ;
- la publication en 2012 d'un guide d'amélioration de la sécurisation de l'administration des médicaments, mettant en avant la méthode des 5B (administration au bon patient, du bon médicament, à la bonne posologie, selon la bonne voie et dans les bonnes conditions).

La mise en place de la certification obligatoire des établissements de santé par la HAS permet aussi d'évaluer et de s'assurer que (79) :

- chaque établissement possède une politique de management de la prise en charge médicamenteuse du patient conformément aux exigences ;

- qu'il a un projet d'informatisation de la prise en charge médicamenteuse du patient ;
- qu'il mène régulièrement des actions de sensibilisation et de formations aux erreurs médicamenteuses.

La HAS a également publié une fiche d'aide à la gestion de l'interruption de tâches lors de l'administration de médicaments permettant de limiter les EM liées à l'étape de l'administration (80).

La réduction des EM est aussi un enjeu mondial. En 2017, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a lancé un « Défi mondial » dans le but de réduire les EM (75).

Le but de ce Défi est de réduire de 50% les effets graves évitables des EM sur 5 ans par le biais de stratégies et de plans centrés sur la sécurité de la prise en charge médicamenteuse des patients.

Afin de limiter les EM, il est indispensable que les établissements de santé mettent en place un système de gestion des risques permettant notamment la déclaration interne et l'analyse des EM. Il doit ainsi pouvoir identifier les risques *a priori*, qui pourraient conduire à la survenue d'une EM, mais aussi suivre et repérer les risques *a posteriori*. L'analyse de ces événements et la mise en place de mesures correctives appropriées doit permettre de diminuer la survenue des EM. L'ANSM met en place depuis 2005 le guichet des EM qui a pour but de centraliser les signalements d'erreurs et de risques d'erreurs liés aux médicaments en lien avec les centres régionaux de pharmacovigilance (68).

2.3. Missions du pharmacien clinicien

Les missions du pharmacien clinicien dans les pharmacies à usage intérieur (PUI) n'ont fait l'objet d'une inscription dans les textes réglementaires que depuis la parution du décret n° 2019-489 du 21 mai 2019 au journal officiel le 23 mai (81).

Ce décret précise cinq actions de pharmacie clinique pouvant être réalisées par les PUI :

- « L'expertise pharmaceutique clinique des prescriptions faisant intervenir des médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article L. 4211-1 ainsi que des dispositifs médicaux stériles aux fins d'assurer le suivi thérapeutique des patients ;
- la réalisation de bilans de médication définis à l'article R. 5125-33-5 ;
- l'élaboration de plans pharmaceutiques personnalisés en collaboration avec les autres membres de l'équipe de soins, le patient, et, le cas échéant, son entourage ;
- les entretiens pharmaceutiques et les autres actions d'éducation thérapeutique auprès des patients ;

- l'élaboration de la stratégie thérapeutique permettant d'assurer la pertinence et l'efficacité des prescriptions et d'améliorer l'administration des médicaments. »

2.3.1. Expertise pharmaceutique clinique des prescriptions

Selon la SFPC, l'expertise pharmaceutique clinique des prescriptions est « l'évaluation structurée par le pharmacien de la situation médico-pharmaceutique du patient et de ses besoins pharmaco-thérapeutiques au regard des paramètres cliniques et biologiques contribuant à sécuriser et optimiser la prise en soins » (82).

Afin de garantir la qualité de l'analyse pharmaceutique, le pharmacien clinicien consulte les données de base du patient (motif d'hospitalisation, antécédents, historique médicamenteux et traitement habituel) ainsi que ses données biologiques, microbiologiques et cliniques. Lors de son analyse, le pharmacien compare la situation actuelle du patient et ses thérapeutiques aux recommandations de pratiques cliniques. Une évaluation du choix et de la posologie des médicaments et des possibles interactions médicamenteuses est réalisée. Il relève aussi les problèmes liés à la sécurité et à l'efficacité du traitement médicamenteux afin de les corriger et de prévenir leur apparition (83) (gestion des effets indésirables, modalités d'utilisation des thérapeutiques, suivi du bilan biologique).

Suite à cette analyse, en cas d'éventuels problèmes liés à la thérapeutique, le pharmacien clinicien pourra proposer des interventions pharmaceutiques (IP) au prescripteur.

2.3.2. Conciliation médicamenteuse et bilan de médication

La conciliation médicamenteuse « est un processus formalisé qui prend en compte, lors d'une nouvelle prescription, tous les médicaments pris et à prendre par le patient. Elle associe le patient et repose sur le partage d'informations et sur une coordination pluriprofessionnelle » (82).

La HAS a publié un guide méthodologique, revu en 2018, pour permettre aux établissements de santé et aux pharmaciens cliniciens de mettre en œuvre la conciliation des traitements médicamenteux. Elle permet de prévenir et d'intercepter des EM liées notamment aux points de transitions (admission, transfert, sortie) lors de la prise en charge du patient et ainsi de garantir la continuité et la sécurité de la prise en charge médicamenteuse (84).

La conciliation peut être proactive si elle est réalisée avant la rédaction de la prescription hospitalière ou bien rétroactive si l'ordonnance à l'admission est déjà prescrite ; celle-ci est alors comparée au bilan médicamenteux (liste exhaustive des médicaments pris à domicile

habituellement par le patient avant l'hospitalisation) afin de mettre en évidence d'éventuelles divergences intentionnelles ou non (84).

Elle sert d'appui à l'expertise pharmaceutique clinique, à la réalisation de bilans de médication (association de l'analyse pharmaceutique et de la conciliation) et à l'identification de patients ou de situations à risque nécessitant un plan pharmaceutique personnalisé (suivi thérapeutique personnalisé, proposé par le pharmacien à la suite du bilan de médication, dans le cadre d'une concertation pluriprofessionnelle et dans un souci de continuité des soins) (82).

Les bilans de médication permettent d'optimiser la prise en charge thérapeutique en prévenant le risque de iatrogénie médicamenteuse, et en accompagnant le patient afin qu'il adhère à son traitement (63).

2.3.3. Les entretiens pharmaceutiques et l'éducation thérapeutique

Les entretiens pharmaceutiques (EP) sont des « échanges entre un patient et un pharmacien permettant de recueillir des informations et de renforcer les messages de conseil, de prévention et d'éducation » (85).

Il existe différents types d'EP (85) :

- conciliation médicamenteuse d'entrée ;
- conciliation médicamenteuse de sortie ;
- EP réalisé dans le cadre d'une consultation pluridisciplinaire ;
- EP ciblé ;
- bilan de médication ;
- télésurveillance, télésoin, accompagnement thérapeutique ;
- bilan éducatif partagé ;
- séance éducative d'ETP.

Lors de ces EP, le pharmacien doit faire connaissance avec le patient et s'assurer de la capacité du patient à participer à l'entretien. Il peut repérer des problèmes liés à la thérapeutique, à l'automédication et prodiguer des conseils. Une évaluation des connaissances et du savoir-faire du patient autour de sa pathologie et de ses traitements peut-être réalisée. Des informations concernant les bénéfices attendus, les modalités de prise des traitements et le suivi thérapeutique à réaliser sont données. Le pharmacien informe le patient des possibles effets indésirables et de la conduite à tenir en cas de survenue de ces derniers (85).

Selon les types d'EP, les objectifs à atteindre peuvent varier légèrement (85).

Le pharmacien clinicien peut aussi participer aux séances d'éducation thérapeutiques pluridisciplinaires. Elles « visent à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique ». Elles font partie intégrante du parcours de soins du patient (86).

2.3.4. Les missions du pharmacien clinicien au CHU de Toulouse dans la prise en charge des patients avec une infection ostéoarticulaire complexe.

Au CHU de Toulouse, le pharmacien clinicien spécialisé, participe activement à la bonne prise en charge des patients atteints d'IOA.

Il réalise, avec l'aide des externes et de l'interne en pharmacie, les missions de conciliation médicamenteuse d'entrée et d'analyse pharmaceutique de niveau 3.

Un suivi pharmaceutique est réalisé en lien avec la conciliation ; le pharmacien clinicien participe également au suivi clinique, biologique et microbiologique et au suivi des taux plasmatiques éventuels des médicaments avec la réalisation d'IP au besoin.

Il participe activement, de façon hebdomadaire, aux RCP du CRIOAC. Il aide au choix de la bonne thérapeutique et vérifie l'absence d'interactions et/ou de contre-indications avec le traitement habituel et les antécédents du patient ; des IP y sont réalisées au besoin.

Au CHU de Toulouse, nous avons mis en place, depuis 2018, des entretiens pharmaceutiques de sortie (EPS) en lien avec l'équipe du CRIOAC dont une technicienne en études cliniques (TEC). Le but est d'améliorer l'adhésion du patient à son traitement et de l'aider à mieux comprendre son traitement. Des conseils et des informations pharmaceutiques lui sont donnés oralement ou sous formes de fiches ou de lettres sur le mode de prise du médicament, sur les effets indésirables possibles, etc. Un carnet de suivi de l'observance et des effets indésirables lui est également remis.

2.4. L'observance thérapeutique

2.4.1. Définition

Les premières études sur l'observance apparaissent dans les années 1970. C'est le terme de « *compliance* » issu des études anglo-saxonnes qui est alors utilisé pour définir le « degré de respect ou d'écart entre les prescriptions et les pratiques du patient en termes de santé ». Il se traduit en français par le terme observance, qui peut donc être définie, comme le degré avec lequel le patient suit les prescriptions médicales : l'observance est un comportement. Le terme de *compliance* est aussi retrouvé dans la littérature française comme synonyme d'observance thérapeutique mais il émet ici une idée de soumission du patient aux prescriptions du médecin (87–90).

C'est ainsi que le terme d'adhésion thérapeutique est apparu. Il met le patient au centre de sa prise en charge en devenant actif et non plus passif. Il prend en compte la motivation du patient et son implication à suivre correctement ses thérapeutiques. Cette notion met en avant que l'observance est un comportement dynamique, soumis à des facteurs psychologiques et environnementaux (87,90).

L'observance thérapeutique fait donc l'objet d'un débat sémantique qui est le miroir de l'évolution de la relation patient-médecin ou le patient devient de plus en plus actif (87).

2.4.2. Prévalence de l'observance

La prévalence de l'observance a fait l'objet de très nombreuses études mais reste difficile à évaluer à cause des diverses méthodes pouvant être utilisées et de la subjectivité ou non de l'évaluation (91).

En 2003, l'OMS estime qu'environ 50 % des patients ne suivent pas correctement leur traitement et que ce chiffre serait encore plus élevé dans les pays en développement (91).

Ce taux atteindrait même 80 % dans des maladies chroniques telles que l'hypertension artérielle, l'asthme ou le diabète. D'autres études ont montré des résultats équivalents dans le traitement des troubles mentaux comme la schizophrénie (88).

En ce qui concerne les IOA, une étude sur l'observance du traitement antibiotique a été menée en 2019 par Bretagnolle *et al.* Cette étude, basée sur l'utilisation du questionnaire de Girerd, montre qu'à 6 semaines 20% des patients ont un taux d'observance élevé (score de Girerd égal à 6), 76% un taux modéré (score de Girerd égal à 4 ou 5) et 4% un taux faible (score de Girerd inférieur à 4). Elle montre une adhésion thérapeutique non parfaite mais

stable sur le temps. Il n'existe pas de différence significative des taux d'observance entre des traitements de 6 semaines ou de 3 mois. (92).

Une étude chinoise réalisée en 2009, sur l'observance du traitement antituberculeux, montre que 12,2 % des patients ne sont pas observants (93). Une autre étude, menée en 2015, portant sur l'observance des antibiotiques dans les infections de la peau et des tissus mous, montre un taux d'adhérence de 57 % calculé à partir du nombre de doses délivrées par un système électronique. Ce taux est bien plus faible que celui rapporté par les patients lors d'un entretien confidentiel (96%) (94).

Les données épidémiologiques de l'observance sont très variables et dépendent de la population étudiée, de la méthodologie employée et de la maladie ciblée (88,91,95).

2.4.3. Evaluation et amélioration de l'observance

2.4.3.1. Evaluation de l'observance

Il existe deux grands types de méthodes pour mesurer et évaluer l'observance médicamenteuse des patients : celles dites « directes » et celles dites « indirectes » (96,97).

Le principal avantage des méthodes directes est leur objectivité. En effet, elles sont basées sur des mesures de marqueurs biologiques ou cliniques ou sur des dosages de la concentration de médicaments ou de métabolites au niveau sanguin et urinaire. Bien que considérées comme robustes, ces méthodes sont compliquées à mettre en place, coûteuses, limitées à certains médicaments ou pathologies et contraignantes pour le patient. Ces limites justifient donc parfois l'emploi des méthodes indirectes (96).

Tableau 8 : Avantages et limites des méthodes directes d'évaluation de l'observance médicamenteuse (96).

Méthodes	Avantages	Limites
Dosages plasmatiques des médicaments et/ou de métabolites	Méthode objective	<ul style="list-style-type: none"> Pas possible pour tous les médicaments Nécessité de standardisation des méthodes Possibilité de variations intra- et interindividuelles du métabolisme des médicaments ⇒ difficultés d'interprétation des résultats Délai nécessaire (réalisation du prélèvement et délai de résultat) Coûteux Reflète en général d'une observance à court terme Intrusif Biais de comportement du patient (induction de prise, si le patient connaît le but du dosage)
Dosages urinaires des médicaments et/ou de métabolites	Méthode objective	<ul style="list-style-type: none"> Pas possible pour tous les médicaments Nécessité de disponibilité d'informations concernant la pharmacocinétique (absorption, excrétion) Temps de collecte important (recueil des urines sur 24 heures par exemple) Coûteux Biais de comportement du patient (induction de prise, si le patient connaît le but du dosage)
Marqueurs biologiques	Mesure objective	<ul style="list-style-type: none"> Pas possible pour tous les médicaments Intrusif Coûteux
Marqueurs cliniques	Mesure objective	<ul style="list-style-type: none"> Pas possible pour tous les médicaments Possibilité de variations intra-individuelle (par exemple, effet « blouse blanche » dans la mesure de la pression artérielle), ⇒ difficultés d'interprétation des résultats Certains autres facteurs peuvent affecter la réponse clinique

Les méthodes indirectes quant à elles, se basent sur des analyses de données administratives (nombre de comprimés délivrés par la pharmacie par exemple) ou bien sur des questionnaires réalisés par le soignant au patient, des auto-questionnaires, des carnets de suivi de prises ou encore des entretiens avec la famille. Ces méthodes sont très souvent de type déclaratif. Bien que jugées pertinentes et faciles à mettre en place, elles surévaluent souvent l'observance et peuvent entraîner des biais de déclaration en fonction du type de questions posées ou de la formulation (96).

Tableau 9 : Avantages et limites des méthodes indirectes d'évaluation de l'observance médicamenteuse (96).

Méthodes	Avantages	Limites
Décompte des comprimés [8]	Reflète uniquement d'une consommation globale	Le patient ne doit pas oublier de ramener ses boîtes de comprimés Sous réserve de non-falsification par le patient Ne garantit pas que les comprimés manquants aient été pris Ne reflète pas les variations de prises journalières
Registres manuel ou électronique des renouvellements d'ordonnances à la pharmacie [9–13]	Permet de calculer un ratio (medication possession ratio, MPR) simple, précis = nombre de jours de traitement délivrés par le pharmacien pendant une période donnée (le plus souvent un an) divisé par le nombre total de jours dans cette période (365 jours)	Ne garantit pas que les comprimés achetés aient été consommés Ne reflète pas les variations de prises journalières
Systèmes électroniques (blister, flacon, pilulier type MEMS) [14,15]	Évaluation du nombre et des horaires de prises Reflète des variations de prises journalières Effet « impliquant » [16]	Mesure l'ouverture du dispositif mais ne garantit pas que les comprimés manquants ont été réellement consommés Risque d'augmenter le sentiment de contrôle, de surveillance chez les patients (possibilité d'augmentation de l'anxiété, des plaintes somatiques) [15] Coûteux Non adapté à toutes les galéniques
Auto-questionnaires, carnets de suivi dédiés au relevé des prises de médicaments	Aussi fiables que le décompte des comprimés si relation de soins entre le patient et le soignant définie Faible coût Facilité de mise en place Différentes dimensions de l'observance explorées	Impact des facteurs lié à la mémoire du patient (oublis), à un sentiment de désirabilité sociale (désir de donner la bonne réponse), d'où risque de surestimation (omissions, mensonges) si pas de relation de confiance entre le patient et le soignant [8] Importance de la formulation des questions [17]
Entretien avec la famille	Assez peu fiable	Risque de sur ou sous-estimation si le but de l'entretien n'a pas été explicité à la famille
Avis des soignants	Dépend de la qualité de la relation patient–soignant	Peu précis, peu reproductible : sur ou sous-estimation en fonction des soignants

MEMS: medication event monitoring system.

L'association des deux types de méthodes pourrait être un bon moyen d'évaluer les différentes composantes de l'observance (96).

2.4.3.2. Les outils et les stratégies d'amélioration de l'observance

Une revue de littérature de Kini *et al.* concernant les moyens d'améliorer l'observance a été publiée en 2018 et identifie 6 grandes stratégies (98) :

- éducation thérapeutique du patient ;
- modification et optimisation du plan de prise du traitement (préférer une association fixe plutôt que deux molécules séparées, réduire le nombre de prise par jour, etc.) ;
- consultation pharmaceutique clinique ;
- thérapie cognitivo-comportementale ;
- rappels de prises des médicaments ;
- incitations financières pour la promotion de l'observance.

L'éducation thérapeutique permet au patient de bien comprendre sa maladie et les objectifs de ses traitements. Il devient un réel acteur dans la prise de ses médicaments. Elle demande cependant un temps important et du personnel formé et disponible (98).

L'optimisation du plan de prise est aussi facile à mettre en œuvre mais peut demander un temps important (98).

Les rappels de prises de médicaments ou de renouvellement d'ordonnance sont quant à eux plus efficaces quand ils sont personnalisés. Ils peuvent être compliqués à mettre en place en fonction des patients et de la technologie employée (98).

Les stratégies pouvant être utilisées vont dépendre du patient, de la maladie et des objectifs thérapeutiques à atteindre. Elles se basent essentiellement sur une approche éducative ou comportementale. Il n'y a pas de stratégie plus efficace qu'une autre, bien qu'en pratique clinique, l'association de plusieurs de ces techniques serait certainement plus performante (98).

D'autres études plus anciennes ont aussi mis en évidence des approches similaires afin de renforcer l'observance des patients (99,100).

2.4.4. Les facteurs influençant l'observance

De très nombreux facteurs peuvent influencer la qualité de l'observance thérapeutique (87,88,97).

Selon Tarquinio *et al.*, trois déterminants majeurs sont à prendre en compte afin de comprendre, suivre et améliorer l'observance des patients. Ces facteurs sont les plus documentés et sont ceux qui ont le plus d'impact (88) :

- Les caractéristiques des patients ;
- La compréhension des traitements et des soins ;
- La qualité relationnelle, l'implication du patient.

2.4.4.1. Les caractéristiques des patients

Les variables psychosociales, les variables inhérentes au patient comme l'âge, le sexe ou encore les croyances ou connaissances du patient en matière de santé peuvent influencer l'observance. Le statut émotionnel du patient en fait aussi partie (87,88).

Le grand âge est un facteur de risque d'inobservance ; les patients sont en effet polymédiqués, avec un risque de confusion et d'interactions médicamenteuses important. Des modifications physiologiques ou pathologiques (démence, etc.) augmentent le risque d'effets indésirables et par conséquent celui d'inobservance ; la baisse de la vue, les troubles de la déglutition, les difficultés lors de la réalisation de gestes précis ou encore les pertes de mémoires sont des obstacles à une bonne observance (87).

Concernant les variables psychosociales, il existe un lien entre isolement social et inobservance. L'instabilité familiale, les attitudes des proches vis-à-vis du traitement du malade et une domiciliation stabilisée sont aussi des déterminants à prendre en compte (88). Un faible niveau d'éducation semble aussi être un frein à l'observance, tout comme les conduites addictives (87). Les troubles du comportement, la dépression et l'anxiété sont des facteurs défavorables alors qu'une bonne estime de soi est un facteur favorisant l'observance. (87).

Les croyances et connaissances du patient en matière de santé sont aussi des éléments importants. Les représentations culturelles ou ethniques en conflit avec les exigences médicales sont à risque d'inobservance. Le sentiment d'efficacité à, quant à lui, un fort lien avec l'observance (88).

2.4.4.2. La compréhension des traitements et des soins

Le lien entre bonne compréhension des traitements et observance est bien démontré. L'explication du traitement par le médecin, est un élément nécessaire pour une bonne adhésion du patient à son traitement. Plusieurs études ont montré le bénéfice d'avoir des explications précises : Crane en 1996, montre d'ailleurs que seulement 59 % des informations médicales données au patient, lors d'un passage aux urgences, sont retenues. Une étude de Daltroy *et al* montre, quant à elle, que le taux d'adhérence, 5 mois après la prescription initiale, était de 58% chez les patients jugeant avoir bien compris les explications du médecin contre 29 % chez les patients jugeant peu compréhensibles les informations données (88).

2.4.4.3. La qualité relationnelle, l'implication du patient

Le lien affectif entre le patient et son médecin, est aussi un déterminant important de l'observance. Plus le médecin est dans l'empathie, l'écoute et plus l'observance est importante (88). De même, il ressort des études qu'une attitude active du patient lors des consultations ainsi qu'une implication forte envers sa maladie augmentent l'observance (88).

2.4.5. Enjeux de l'observance

Le problème d'inobservance est un enjeu majeur de santé publique. Selon l'OMS, la résolution des problèmes d'observance pourrait avoir un plus grand impact sur la santé mondiale que toute autre innovation dans le domaine des médicaments (91).

L'inobservance entraîne une augmentation de la mortalité, des hospitalisations et des complications ainsi que l'émergence de résistances microbiologiques ; elle conduit donc à d'importantes répercussions économiques (87).

3. Les centres de références des infections ostéoarticulaires complexes

3.1. Définition et historique

Le réseau des CRIOAC a pour but d'améliorer la prise en charge des IOA complexes par le regroupement des compétences des différentes spécialités concernées au sein d'un même centre (6).

C'est en février 2007, que l'idée de mettre en place un réseau de CRIOAC en France a émergé lors des « premiers états généraux des infections nosocomiales » organisés par l'association de patient « Le Lien ». Cette idée, validée par le conseil supérieur d'hygiène publique et le comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins, va prendre forme en 2008 avec la création de 8 centres CRIOAC identifiés par les agences régionales de santé de l'époque. Le cahier des charges du réseau a été validé par six sociétés savantes dans la prise en charge des IOA. En 2011, un 9^{ème} CRIOAC a été créé afin d'optimiser la couverture géographique sur l'ensemble du territoire (5).

Un budget annuel de 150 000 euros est versé à chaque CRIOAC pour financer les assistantes de recherche clinique et les secrétaires. Un financement, avec un code spécifique basé sur le codage du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), a aussi été créé pour chacune des admissions en rapport avec une IOA complexe. Une valorisation de +12% du séjour est appliquée (5).

Enfin en 2011, 15 centres correspondants ont été mis en place pour finaliser le maillage du territoire (5).

C'est aussi depuis 2011 qu'un congrès national des CRIOAC est organisé tous les deux ans afin de discuter et partager sur des thématiques concernant les IOA complexes (5).

3.2. Organisation

Il existe actuellement 9 centres de référence coordonnateurs et 21 centres correspondants répartis sur tout le territoire selon les 7 inter-régions définies (101) :

- Sud-ouest
- Grand ouest
- Nord et nord-ouest
- Auvergne et Rhône-Alpes
- Sud-Méditerranée
- Est

- Ile de France

Les régions grand-ouest et Ile de France possèdent 2 centres de références coordonnateurs, les autres régions n'en possèdent qu'un seul.

Concernant la région Sud-ouest, le CHU de Bordeaux est centre coordonnateur et le CHU de Toulouse et de Limoges sont les deux centres correspondants.

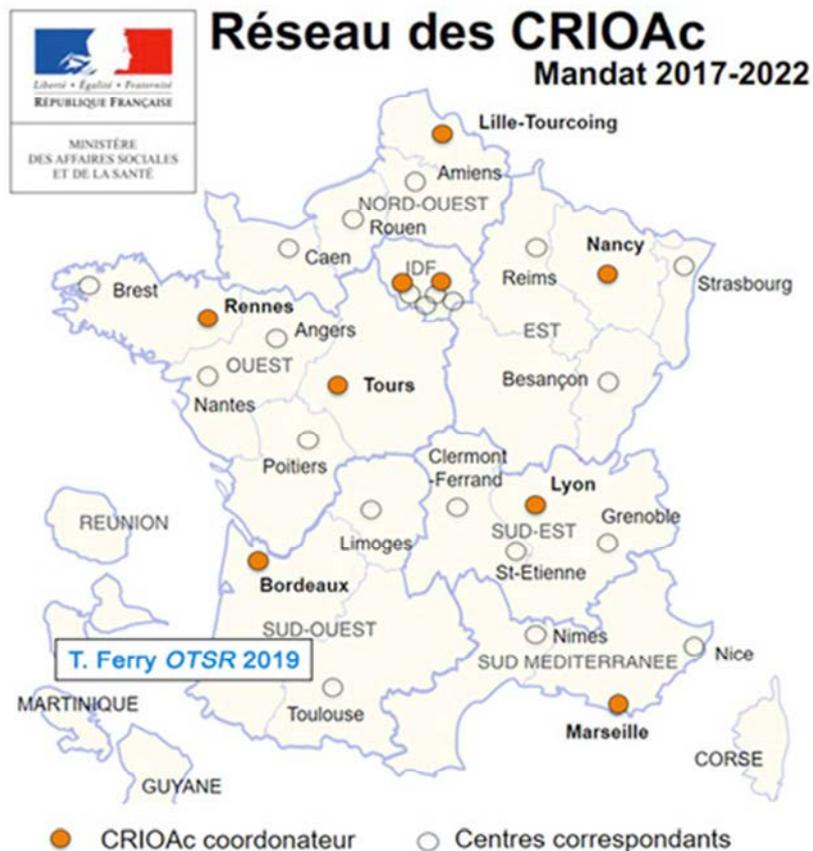


Figure 3 : Réseau des CRIOAc en France selon (101,102).

Les centres de références sont toujours composés au minimum :

- d'un infectiologue référent ;
- d'un chirurgien orthopédique ;
- d'un microbiologiste.

D'autres professionnels de santé (anesthésiste, rhumatologue, pharmacien clinicien, etc.) peuvent prendre part au fonctionnement de ce centre.

3.3. Missions

Les CRIOAC ont 3 missions principales (5,6,103–105) :

- la coordination ;
- l'expertise ;
- la formation et la recherche.

Ces centres ont pour objectif d'harmoniser, de simplifier et d'optimiser la prise en charge et le parcours de soin des patients atteints d'IOA complexes. Des protocoles communs de soins, de diagnostic et de traitement seront appliqués au niveau des centres correspondants voire au niveau national. Les décisions thérapeutiques doivent se faire après la tenue d'une RCP (6,104).

Les CRIOAC, en tant que centres spécialistes de la prise en charge des IOA, sont des centres de recours pour tous les établissements de santé de leur région. Ils possèdent tous les moyens nécessaires à la bonne prise en charge de ces patients (6).

Ils promeuvent la recherche dans le domaine des IOA et participent à la formation et l'enseignement. Un système d'information national sécurisé a été mis en place pour la traçabilité des fiches RCP permettant de faciliter la décision thérapeutique, le suivi du patient, de faciliter des recherches épidémiologiques et de produire des données d'activités. Un diplôme national sur le domaine des IOA a été créé et en 2016 un comité scientifique où chaque CRIOAC et chaque spécialité sont représentés (chirurgien, infectiologue et microbiologiste) a été mis en place. Dans le domaine de la recherche, la création de ce réseau a permis la réalisation de plusieurs projets régionaux et nationaux ainsi que le financement par la direction générale de l'offre de soins (DGOS) de programmes hospitaliers de recherche clinique comme DATIPO qui compare la durée du traitement des infections sur prothèses 6 semaines *versus* 12 semaines ou PHAGOS qui s'intéresse à l'addition de la phagothérapie au traitement standard des infections de prothèses de hanche ou de genou à *Staphylococcus aureus* (5,6,104).

PARTIE 2 : ROLE DU PHARMACIEN CLINICIEN DANS LE CENTRE CORRESPONDANT DES INFECTIONS OSTEOARTICULAIRES COMPELEXES DU CHU DE TOULOUSE

1. Objectifs

1.1. Analyse des interventions pharmaceutiques réalisées sur la prise en charge anti-infectieuse des patients présentant une infection ostéoarticulaire complexe

L'objectif de cette étude est d'évaluer et de classer les différentes IP concernant les traitements anti-infectieux des patients avec une IOA complexe au CHU de Toulouse.

1.2. Etude observationnelle du suivi des décisions du Centre de Référence correspondant des Infections Ostéo-Articulaires Complexes du CHU de Toulouse : évaluation de l'observance des traitements anti-infectieux deux ans après la mise en place d'un entretien pharmaceutique de sortie

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact de l'EPS sur la bonne conduite du traitement anti-infectieux par les patients conformément aux recommandations de la RCP.

La comparaison du nombre de patients ayant bénéficié d'un EPS et ayant menée à terme le traitement anti-infectieux selon les recommandations de la RCP, avec le nombre de patients n'ayant pas bénéficié d'EPS et ayant mené à terme le traitement anti-infectieux selon les recommandations de la RCP, constitue le critère de jugement principal.

Les objectifs secondaires suivants seront recherchés :

- l'identification des causes de mauvaise observance et/ou d'arrêt
- le pourcentage de patients avec mauvaise tolérance clinique ;
- le pourcentage de patients ayant réalisé le suivi biologique prescrit pendant la durée du traitement ;
- le pourcentage de patients ayant suivi les recommandations de visites bimensuelles chez le médecin traitant ;
- le pourcentage de patients satisfaits de l'EPS parmi les patients ayant bénéficié d'un EPS (critère composite exprimé en pourcentage du score maximal)
- le pourcentage de patients satisfaits des informations données à leur sortie sur les traitements anti-infectieux parmi les patients ayant bénéficié d'un EPS
- le pourcentage de patients satisfaits des informations données à leur sortie sur les traitements anti-infectieux parmi les patients n'ayant pas bénéficié d'un EPS.

1.3. Etat des lieux de l'organisation et du rôle du pharmacien clinicien dans les CRIOAC de France

L'objectif de cette étude est d'établir une cartographie du rôle du pharmacien clinicien dans les différents CRIOAC de France.

2. Patients et méthode

Le CHU de Toulouse compte 2980 lits et places. En 2019, 302 patients ont été présentés en RCP IOA complexes et 187 séjours IOA complexes ont été codés.

2.1. Analyse des interventions pharmaceutiques réalisées sur la prise en charge anti-infectieuse des patients présentant une infection ostéoarticulaire complexe

Cette étude prospective a été menée lors de 3 étapes différentes de la prise en charge des patients présentant une IOA complexe au CHU de Toulouse :

- lors des RCP IOA complexes : du 08/01/2020 au 07/08/20 incluant tous les patients présentés en RCP ;
- lors de l'hospitalisation : du 20/12/19 au 07/08/20 incluant les patients hospitalisés avec une IOA complexe avant ou après discussion en RCP ;
- lors des EPS : du 27/02/18 au 07/08/20 incluant tous les patients ayant bénéficié d'un EPS après passage en RCP IOA complexes.

Un recueil de données *via* un tableur Excel® a été réalisé pour renseigner :

- lors des RCP : date de RCP, nom, prénom, date de naissance, détail de l'IP, acceptation ou non ;
- lors de l'hospitalisation : date de l'IP, nom, prénom, date de naissance, mode de transmission (logiciel de prescription, téléphone, mail, oral), destinataire, détail de l'IP, acceptation ou non ;
- lors des EPS : date de l'EPS, nom, prénom, date de naissance, service, lieu de sortie, informations transmises au centre d'aval, anti-infectieux de sortie, détail de l'entretien (remarques/questions ou problèmes particuliers), détail de l'IP le cas échéant.

Lors des RCP, toute intervention sur les propositions de traitements anti-infectieux du patient, réalisée par l'équipe pharmaceutique (pharmaciens et internes) pour signaler :

- une contre-indication (antécédents, allergies, interactions médicamenteuses etc.) ;

- une interaction médicamenteuses déconseillées ou considérée à risque pour le patient (ex : rifampicine et anticoagulants ou antiépileptiques) ;
- une posologie inadaptée (liée au poids ou à une insuffisance rénale par exemple) ;
- un mode d'administration non adapté ;
- Etc.

a été considérée comme une IP.

Lors de l'hospitalisation, avant ou après passage en RCP, toute intervention sur les traitements anti-infectieux du patient, réalisée par l'équipe pharmaceutique (pharmaciens et internes) pour signaler :

- une posologie inadaptée ;
- une antibiothérapie inadaptée (aux germes retrouvés ou au terrain) ;
- un mode d'administration non adapté (ex : cloxacilline per os) ;
- une non-conformité à la RCP ;
- une interaction médicamenteuse ;
- etc.

a été considérée comme une IP.

A la sortie, toute intervention sur le traitement anti-infectieux du patient, réalisée par l'équipe pharmaceutique (pharmaciens et internes) pour signaler :

- une divergence par rapport à la décision RCP (posologie, durée, etc.) ;
- une mauvaise tolérance au traitement ;
- un suivi biologique inadapté (bilan, fréquence, etc.) ;
- la pousse retardée d'un microorganisme non pris en compte ;
- etc.

a été considérée comme une IP.

Toutes les divergences aux propositions de la RCP sont recherchées dans les comptes rendus d'hospitalisation et les ordonnances de sortie et font l'objet d'une IP.

Lors de la RCP, les IP proposées sont directement recueillies au cours de la séance.

Lors de l'hospitalisation, les IP sont réalisées sur le logiciel de prescription (Orbis®) et si besoin par mail ou par téléphone selon la gravité de l'erreur.

Lors des EPS, les IP sont réalisées par mail ou par téléphone selon la disponibilité du médecin responsable et si possible avant la sortie du patient.

Une analyse des différentes IP, en fonction des moments de prise en charge, est ensuite réalisée selon les critères de la SFPC (Annexe 4, 5) (106,107).

Ces IP concernent les problèmes liés à la pharmacothérapie suivants :

- indication non traitée : critère 2 de la SFPC (antibiotique ou médicaments associés non prescrits) ;
- interactions médicamenteuses : critère 6 de la SFPC ;
- modalités d'administration : critère 8 de la SFPC (erreur de durée de prescription ou de voie d'administration) ;
- non-conformité à la RCP ou contre-indication à l'anti-infectieux choisi : critères 1 et 5 de la SFPC (erreur de médicament prescrit) ;
- sur/sous dosage : critères 3 et 4 de la SFPC ;
- effet indésirable : critère 7 de la SFPC ;
- monitoring à suivre : critère 10 de la SFPC (suivi des paramètres biologiques non prescrit ou manquant : créatine phosphokinase avec la daptomycine, dosage de la vancomycémie, etc.).

Ces IP peuvent proposer les solutions suivantes :

- ajout d'un médicament : critère 1 de la SFPC ;
- arrêt d'un médicament : critère 2 de la SFPC ;
- substitution ou échange d'un médicament : critère 3 de la SFPC ;
- optimisation de la voie d'administration : critère 4 de la SFPC ;
- suivi thérapeutique : critère 5 de la SFPC ;
- optimisation des modalités d'administration : critère 6 de la SFPC ;
- adaptation de la posologie : critère 7 de la SFPC ;

L'analyse des IP est réalisée par une seule personne, au fil de l'eau, pour éviter les biais possibles interindividuels de classification.

Les données recueillies ont été analysées (analyse statistique descriptive) afin de rechercher : les différentes proportions d'IP (selon les critères de la SFPC) ainsi que le degré d'acceptation des IP.

2.2. Etude observationnelle du suivi des décisions du Centre de Référence correspondant des Infections Ostéo-Articulaires Complexes du CHU de Toulouse : évaluation de l'observance des traitements anti-infectieux deux ans après la mise en place d'un entretien pharmaceutique de sortie

La méthodologie de la présente étude est similaire à une étude réalisée au CHU de Toulouse en 2016 : « étude observationnelle prospective de l'observance des traitements anti-infectieux dans la prise en charge des infections ostéoarticulaires complexes » (8). Dans cette précédente étude, l'objectif principal était également d'évaluer l'observance de l'antibiothérapie préconisée en CRIOAC à la sortie de l'hospitalisation. La population ciblée dans les 2 études est identiques, à savoir les patients atteints d'IOA dont les cas ont été discutés en RCP IOA complexe.

Depuis cette étude de 2016, la prise en charge générale de ces patients n'a pas changé ; la seule modification, initiée en 2018, consiste en la réalisation d'EPS lorsque l'activité le permet. Tous les patients atteints d'IOA dont le cas a été discuté en RCP IOA complexe sont susceptibles de bénéficier d'un EPS à leur sortie d'hospitalisation. Cependant, cet entretien ne peut pas être systématiquement réalisé pour chaque patient par manque de temps pharmacien ou par manque d'anticipation, ou lors des sorties hors jours ouvrés notamment. Le fait ou non de bénéficier d'un EPS est donc aléatoire.

Par ailleurs, depuis ce travail de 2016, il n'y a pas eu de démarche régulière pour sensibiliser les prescripteurs des services d'orthopédie et de traumatologie concernés sur l'importance de la bonne prescription de l'antibiothérapie préconisée en RCP IOAC. Tout cela, ajouté au *turn over* biennuel des internes en médecine, principaux prescripteurs, permet de s'assurer qu'il n'y a pas d'effet de contamination, pas de phénomène d'apprentissage pouvant créer un biais.

Au final, du fait d'une méthodologie, d'une population visée et d'une prise en charge générale (hors EPS) identique, les patients inclus dans l'étude de 2016 ont pu être inclus dans cette présente étude.

L'étude de 2016 ayant été réalisée en l'absence d'EPS, les patients ont donc été inclus dans le groupe sans EPS.

2.2.1. Inclusions

Tous les patients présentant une IOA complexe, hospitalisés dans les services de chirurgie orthopédique et traumatologique du CHU de Toulouse et pour lesquels une instauration d'un traitement anti-infectieux a été décidée après passage en RCP des IOA complexes de décembre 2019 à mai 2020, ont été inclus.

Un recueil de la non opposition du patient (Annexe 6) a été réalisé et une lettre d'information concernant l'étude lui a été remise (Annexe 7) lors de sa sortie.

Les critères d'exclusion suivants ont été retenus :

- patient mineur, sous tutelle ou curatelle, sous sauvegarde de justice ;
- patient avec décision d'antibiothérapie suspensive uniquement ;
- patient sortant du CHU sans anti-infectieux ;
- patient pour lequel le recueil de non opposition n'a pas pu être fait.

La base de données des patients utilisée dans l'étude de 2016 (8) a été intégrée dans la présente étude ; les 101 patients ont été inclus dans le groupe de patients sans EPS.

Les tests statistiques de comparaison ont été réalisés à l'aide du site internet BiostatTGV[®]. Le test du Khi carré a été utilisé pour déterminer si les populations sont comparables. Si les conditions d'applications n'étaient pas remplies (effectifs théoriques inférieurs à 5) alors un test exact de Fisher a été réalisé. Le seuil de significativité a été fixé à p-critique = 0.05. Pour l'analyse des variables quantitatives un test de Mann-Whitney a été réalisé.

2.2.2. Recueil de données à l'inclusion

Suite à l'inclusion du patient, diverses données ont été recueillies (tableur Excel[®]). Elles concernaient :

- les caractéristiques de l'infection en cours : le caractère aigu ou chronique, tardif (plus d'un mois après la chirurgie) ou précoce (moins d'un mois après la chirurgie), le site de l'infection, la présence de matériel, le type de tissus atteints (tissus mous et/ou os), les germes impliqués, le geste chirurgical réalisé ;
- le patient : la date de non opposition, le nom, le prénom, la date de naissance, l'âge, le sexe, le motif et la durée d'hospitalisation, le nombre de comorbidités, le nombre d'antécédents chirurgicaux, le nombre de rechutes d'IOA, le nombre d'antécédents d'IOA (hors rechute), patient isolé ou non, la pharmacie habituelle, le médecin traitant ;

- le traitement habituel du patient : le nombre de molécules, la polymédication (plus de 5 molécules par jour), l'aide pour la prise médicamenteuse (aidant, IDE, etc.), le nombre de prises par jour (correspondant au moment de prise, par exemple 3 si prise de médicament matin, midi et soir) ;
- les facteurs de risque : diabète, corticothérapie ou autres traitements immunosupresseurs, autres causes d'immunodépression, tabac, score ASA ;
- la sortie du patient : lieux de sortie (retour à domicile (RAD), hospitalisation à domicile (HAD) ou service de soins et de réadaptation (SSR)), réalisation d'un EPS ou non, prescription d'un suivi biologique ;
- le traitement anti infectieux de sortie : classes d'anti infectieux, nom et nombre de molécules, posologie journalière et nombre de prises, voie d'administration, durée et date de fin prévue.

Ces données ont été recueillies par interrogatoire du patient, du personnel médical et par analyse du dossier patient informatisé (Orbis®).

2.2.3. Schéma de l'étude

Un suivi prospectif observationnel de la continuité et de l'observance du traitement anti-infectieux a été réalisé depuis la sortie d'hospitalisation jusqu'au terme prévu du traitement.

Deux types de suivi du traitement anti-infectieux, décidé en RCP, ont été effectués en fonction du devenir du patient :

- sortie en SSR, dans d'autres centres de rééducation, dans un Etablissement d'Hébergement pour Personne Agée Dépendante (EHPAD) ou dans un centre hospitalier ;
- RAD ou HAD.

Dans le 1er cas, un suivi prospectif observationnel bimensuel a été réalisé avec appel du centre et recueil des données auprès du personnel soignant jusqu'au retour à domicile du patient ou jusqu'à la fin de son traitement anti-infectieux.

Dans le 2ème cas, un suivi prospectif observationnel a été effectué à la fin prévue du traitement anti-infectieux du patient ; les données sont recueillies par téléphone auprès du patient et de sa pharmacie d'officine ou auprès du personnel médical si la sortie a été réalisée en HAD.

Pour les patients sortis en SSR (ou autre établissement de santé : 1^{er} cas), ils ont été appelés à la fin prévu du traitement anti-infectieux de la même manière que dans le cas 2.

Au cours du suivi, les données suivantes ont été recueillies :

- pour les patients sortis en SSR : nom du SSR, dates d'appel, tolérance biologique et clinique, antibiotiques prescrits, posologie, voie d'administration, suivi biologique.
- pour les patients finissant leur traitement à domicile : questionnaire Girerd, nombre de prises d'antibiotique restantes, commentaires/remarques sur un défaut d'observance, réalisation du suivi biologique, tolérance biologique, réalisation du suivi par le médecin traitant, questionnaire de satisfaction sur l'EPS ou sur les informations données à la sortie concernant le traitement anti-infectieux (pour les patients sortis sans EPS).

Par ailleurs, l'officine habituelle du patient a été contactée pour rechercher : les dates de délivrance, les antibiotiques délivrés, le nombre de prises délivrées.

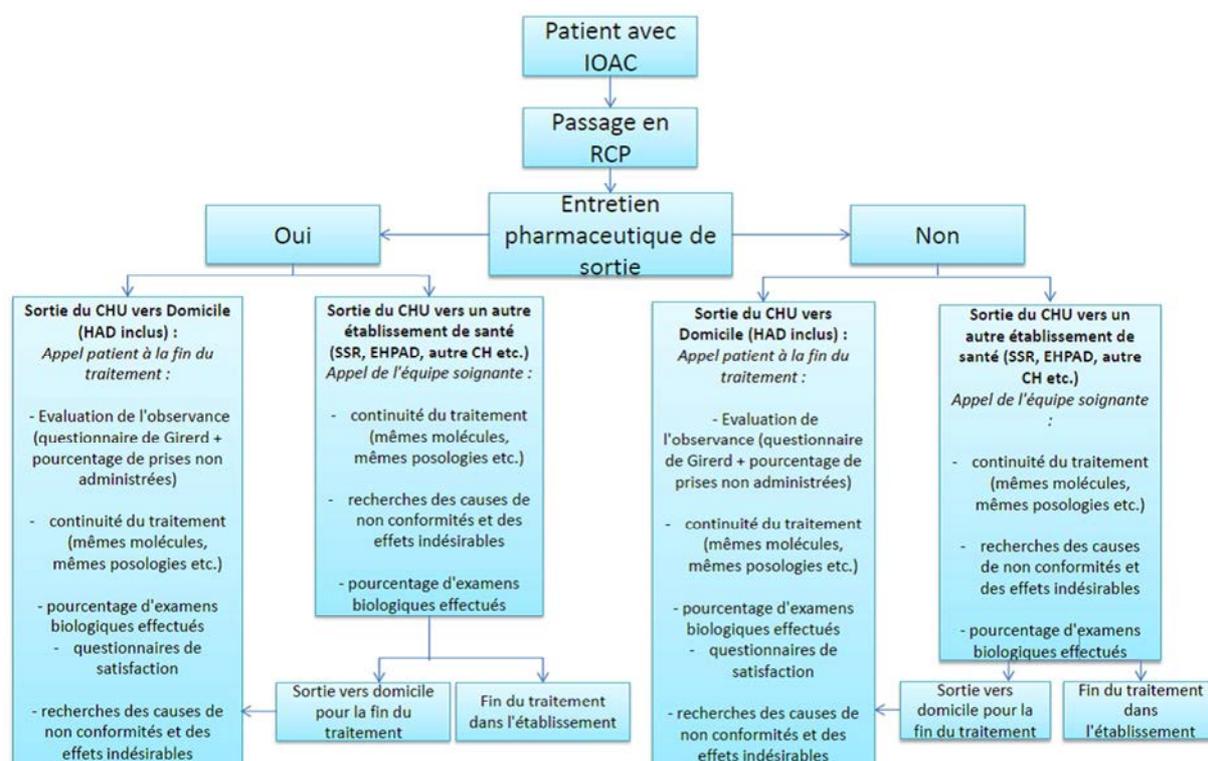


Figure 4 : Schéma de l'étude.

Au final, ces données permettent d'évaluer :

- la conformité du traitement anti-infectieux au regard de la décision de la RCP des IOA complexes du CHU de Toulouse ;
- le maintien des mêmes molécules, mêmes voies d'administration, mêmes doses, mêmes rythmes d'administration, sur la même durée ;

- l'observance, *via* un questionnaire d'observance et le calcul du pourcentage de doses non administrées pour les patients sortis à domicile ;
- la survenue d'éventuels effets indésirables imputables au traitement anti-infectieux ;
- les causes de non-conformité du traitement au regard de la décision en RCP ;
- le suivi des surveillances biologiques comme préconisé par la RCP et la tolérance biologique du traitement anti-infectieux ;
- le suivi des consultations chez le médecin traitant de façon bimensuelle ;
- La satisfaction du patient sur l'EPS ou sur les informations données à la sortie sur les traitements anti-infectieux (pour les patients sortis sans EPS).

Le suivi de la décision RCP a été jugé comme conforme si :

- le traitement anti-infectieux a été poursuivi jusqu'à la date de fin prévue, avec les mêmes molécules, aux mêmes posologies, avec les mêmes voies d'administration ;
- l'observance de ce traitement pour les patients ayant fini leur traitement à domicile est jugée conforme au regard du score de Girerd (nombre de « NON » doit être strictement supérieur à 3) et du pourcentage de prises non administrées (inférieur à 20 %) ;
- le changement de traitement anti-infectieux que ce soit en termes de molécules, de posologies, de voies ou de rythme d'administration a été fait après avis auprès du centre correspondant des IOA complexes du CHU de Toulouse.

2.2.4. Evaluation de l'observance

L'évaluation de l'observance a été réalisée par le biais d'un questionnaire (score de Girerd) et le recueil du nombre de prises non administrées pour les patients terminant leur traitement anti infectieux à domicile.

2.2.4.1. Score de Girerd

Le questionnaire de Girerd (108), initialement mis en place pour évaluer l'observance des patients avec un traitement antihypertenseur, a été utilisé lors de l'appel au patient au terme de son traitement. Six questions leur ont été posées.

Nom du patient :	Date : ... / ... / ...	oui	non
1 Ce matin, avez-vous oublié de prendre votre médicament ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6 Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Compter un point par réponse notée « non » :

- bonne observance : score = 6
- faible observance : score 4 ou 5
- non-observance : score <= 3

Source : Girerd X, Hanon O, Anagnostopoulos K. Évaluation de l'observance du traitement anti-hypertenseur par un questionnaire : mise au point et utilisation dans un service spécialisé. Presse médicale. 2001 ; 30 : 1044-48.

Figure 5 : Score de Girerd (108,109).

Si le jour de l'appel ne correspondait pas au jour prévu initialement de fin de traitement, la question 1 a été reformulée par : « le (date de fin théorique), avez-vous oublié de prendre vos antibiotiques ? ».

La question 2 a été remplacé par : « depuis votre sortie du CHU de Toulouse, avez-vous été en panne de médicament ? »

Le patient a été jugé non observant lorsque le score (correspondant au nombre de « non ») était inférieur ou égal à 3.

2.2.4.2. Pourcentage de prises non administrées

Le pourcentage de prises non administrées a été calculé indépendamment pour chaque anti-infectieux après recueil du nombre de comprimés délivrés par la pharmacie du patient et/ou la HAD le cas échéant. Le recueil du nombre de comprimés restants a été fait lors de l'appel au patient en fin de traitement sur déclaration de ce dernier. Enfin un calcul du nombre théorique de comprimés nécessaires a été réalisé en fonction de la date de sortie du patient, de la posologie et de la durée du traitement anti infectieux.

Calcul du pourcentage de prises non administrées :

$$100 - \left(\frac{\text{nombre de comprimés délivrés} - \text{nombre de comprimés restants}}{\text{nombre de comprimés à prendre}} \right) \times 100$$

Lorsque le patient est sorti en SSR puis a continué son traitement à son domicile, le même calcul que précédemment a été réalisé en prenant la date de sortie du SSR comme base de calcul du nombre de comprimé à prendre. Le pourcentage de prise non administrées en SSR étant considéré comme nul, l'observance a été jugée sur la période où le patient est à domicile.

Un patient a été qualifié de non observant lorsque le pourcentage de prises non administrées était supérieur à 20 % (le pourcentage de prise était inférieur à 80 %) pour au moins l'un de ses traitements anti-infectieux.

2.2.5. Comparaison de la bonne conduite du traitement anti-infectieux chez les patients avec entretien de sortie pharmaceutique et ceux sans entretien

Pour évaluer l'impact de l'EPS sur la bonne conduite du traitement anti-infectieux préconisé en RCP :

- le nombre de patients n'ayant pas bénéficié d'EPS et dont le suivi du traitement a été considéré comme conforme à la RCP ;
- et le nombre de patients ayant bénéficié d'un EPS et dont le suivi du traitement a été considéré comme conforme ;

ont été comparés.

Le test du Khi carré a été utilisé pour déterminer la présence d'une différence significative entre les deux groupes. Le seuil de signification a été fixé à p-critique = 0.05.

2.2.6. Questionnaires de satisfaction

Ces questionnaires n'ont été posés qu'aux patients inclus à partir de décembre 2019 et ayant fini leur traitement à domicile.

Lors de l'appel au patient à domicile en fin de traitement, un questionnaire de satisfaction concernant l'EPS a été réalisé (Annexe 8) si le patient donnait son accord. Ce questionnaire se compose de 9 questions, toutes à choix unique.

Si le patient n'avait pas eu d'EPS, le questionnaire ne consistait qu'en deux questions à choix unique afin d'évaluer si les informations données à sa sortie concernant son traitement anti-infectieux étaient jugées suffisantes (Annexe 9).

Les réponses aux questionnaires ont fait l'objet d'une analyse statistique descriptive.

Afin d'évaluer la satisfaction globale des patients ayant bénéficié d'un EPS, un pourcentage de satisfaction a été calculé grâce au rapport entre le score obtenu par le patient et le score maximal.

Il s'agit d'un score composite calculé de la manière suivante : un score de 3 a été attribué à chaque réponse « oui », un score de 2 pour chaque réponse « plutôt oui » ou « parfois », un score de 1 pour chaque réponse « plutôt non » et enfin un score de 0 pour chaque réponse « non ». La première question ne rentrait pas en compte lors du calcul de ce score. De plus si la réponse à la question 7 était « non applicable » alors le score maximal et le score du patient était calculé sans prendre en compte cette question.

Pour le questionnaire concernant les EPS, afin de juger si les informations données sur le traitement anti-infectieux étaient claires et suffisantes ; un score de satisfaction a été calculé de la même manière que précédemment mais seules les réponses à la question 3 ont été prises en compte. Pour le questionnaire aux patients sans EPS, les deux questions ont été prises en comptes. Les pourcentages de satisfactions des patients avec EPS et sans EPS ont ensuite été comparés à l'aide d'un test du Khi carré.

Trois classes ont été définies :

- pourcentage supérieur ou égal à 80 % : patient très satisfait ;
- pourcentage compris entre 50 % et 80 % : Patient satisfait ;
- pourcentage inférieur à 50 % : Patient non satisfait.

2.3. Etat des lieux de l'organisation et du rôle du pharmacien clinicien dans les CRIOAC de France

Un questionnaire en ligne « google form[®] » a été créé (Annexe 10). Il se compose de 23 questions dont 3 à choix multiples, 20 à choix unique.

Ce questionnaire a été envoyé aux différents CRIOAC par mail, grâce aux adresses électroniques disponibles sur le site « solidarites-sante.gouv.fr » (101). Le questionnaire était adressé au pharmacien clinicien de chaque centre CRIOAC, si celui-ci existe. Dans le cas contraire, les différents membres des équipes du CRIOAC pouvaient être sollicités pour remplir le questionnaire, à savoir :

- l'infectiologue ;
- le chirurgien ;
- l'anesthésiste ;
- le microbiologiste ;
- l'attaché de recherche clinique.

Un mail de rappel a été envoyé à un mois de la date d'envoi. Un deuxième mail de rappel a été envoyé à deux mois aux centres n'ayant pas encore répondu.

Une analyse statistique descriptive des réponses reçues a été réalisée.

3. Résultats

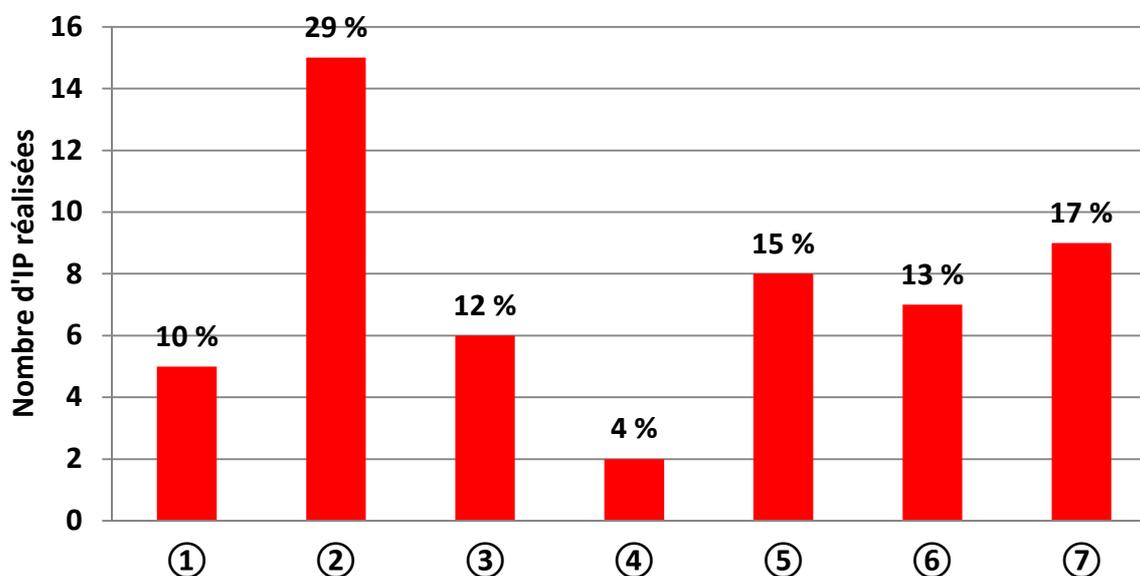
3.1. Analyse des interventions pharmaceutiques réalisées sur la prise en charge anti-infectieuse des patients présentant une infection ostéoarticulaire complexe

3.1.1. Lors des RCP

Lors des 31 RCP organisées entre le 08/01/2020 et le 05/08/2020, un total de 52 IP a été réalisé (Figures 6 et 7).

La majorité des IP ont concerné des problèmes d'interactions médicamenteuses (29 %) (par exemple anticoagulant antivitamin K et rifampicine), de sur ou de sous dosage (17 %) (en raison d'une insuffisance rénale par exemple) ou de monitoring thérapeutique à suivre (15 %) (proposition de la réalisation d'électrocardiogramme s'il y a une association de plusieurs molécules allongeant l'espace QT par exemple). Les IP ont concerné une contre-indication (une allergie par exemple), un effet indésirable (altération du bilan hépatique sous rifampicine par exemple), une indication non traitée (pousse de bactérie non couverte pas le traitement anti-infectieux) ou des problèmes de modalités d'administration (possibilité de

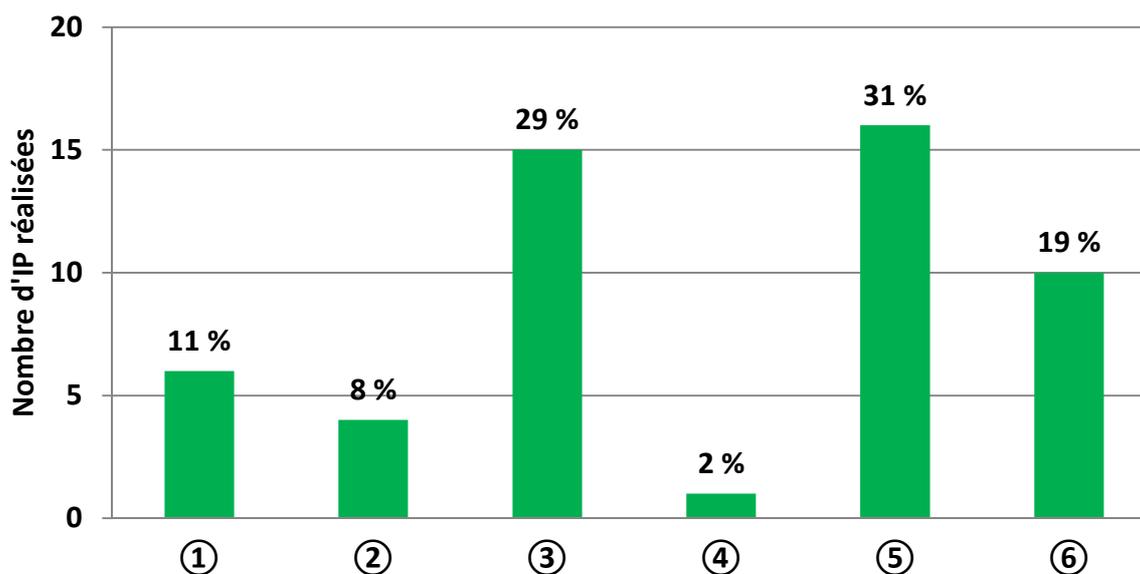
simplification du schéma thérapeutique) dans 13 %, 12 %, 10 % et 4 % des cas respectivement.



- ① : Indication non traitée
- ② : Interactions médicamenteuses
- ③ : Effets indésirables
- ④ : Modalités d'administrations
- ⑤ : Monitoring thérapeutique à suivre
- ⑥ : Contre-indication
- ⑦ : Sur/sous dosage

Figure 6 : Répartition des problèmes rencontrés lors des RCP.

Les IP réalisées ont proposé, comme solution, dans 31 % des cas un suivi thérapeutique. La substitution de médicaments, la modification de la posologie ou l'ajout d'un traitement comptaient quant à eux respectivement pour 29 %, 19 % et 11 % des propositions réalisées. Enfin 8 % des IP ont proposé l'arrêt de médicament et 2 % le changement de voie d'administration.



- ① : Ajout d'un médicament
- ② : Arrêt d'un médicament
- ③ : Substitution d'un médicament
- ④ : Changement de la voie d'administration
- ⑤ : Suivi thérapeutique
- ⑥ : Modification de la posologie

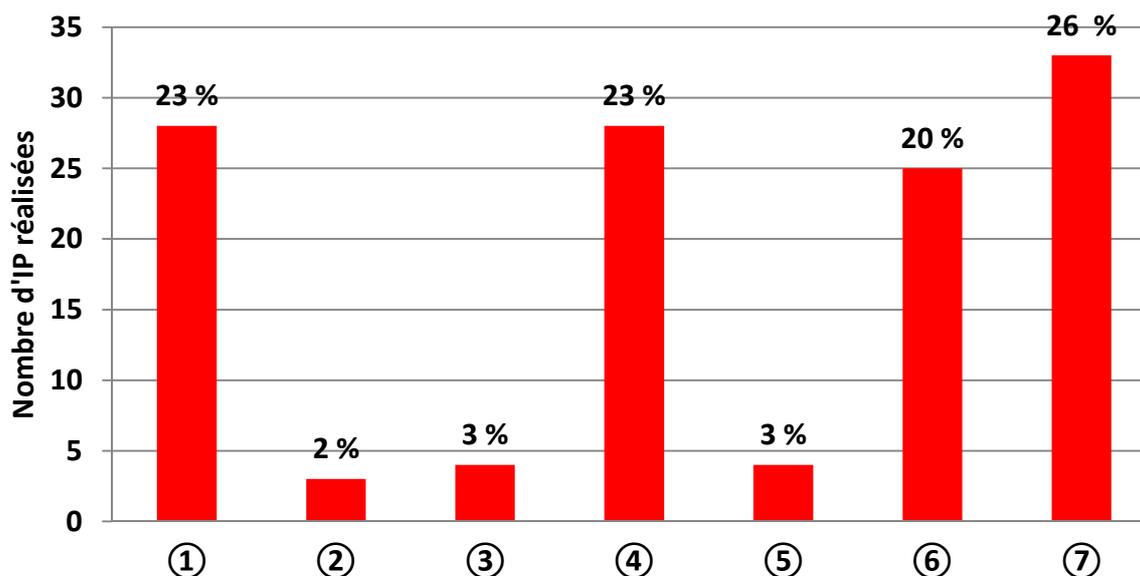
Figure 7 : Répartition des interventions réalisées lors des RCP.

Parmi les 52 IP proposées, seulement 2 d'entre elles n'ont pas été acceptées. Le taux d'acceptation est de 96 %.

3.1.2. Lors de l'hospitalisation

Du 20/12/2019 au 07/08/2020, 125 IP ont été réalisées lors de l'hospitalisation des patients avec une IOA complexe (Figures 8 et 9).

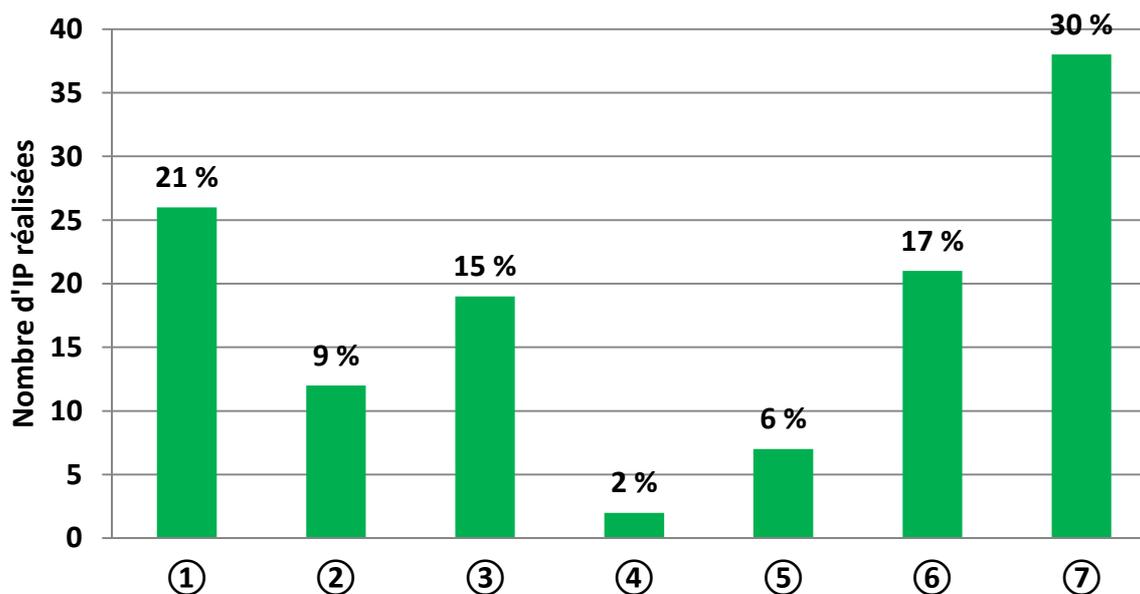
La majorité des IP ont concerné un problème de sur ou de sous dosage (26 %), d'indication non traitée (pousse d'un germe non couvert par des anti-infectieux par exemple) et de modalités d'administrations pour 23 % chacun et de non-conformité à la RCP pour 20 % des cas. Les IP ont concerné un problème d'effet indésirable, de monitoring thérapeutique, pour 3 % des cas chacun et d'interactions médicamenteuses à suivre pour 2 %.



- ① : Indication non traitée
- ② : Interactions médicamenteuses
- ③ : Effets indésirables
- ④ : Modalités d'administrations
- ⑤ : Monitoring thérapeutique à suivre
- ⑥ : Non-conformité à la RCP
- ⑦ : Sur/sous dosage

Figure 8 : Répartition des problèmes rencontrés lors des hospitalisations.

Les IP réalisées ont proposé dans 30 % une adaptation de posologie. L'ajout de médicament, l'adaptation des modalités d'administration ou la substitution comptaient quant à eux respectivement pour 21 %, 17 % et 15 % des propositions réalisées. Enfin 9 % ont proposé un arrêt d'un médicament, 6 % un suivi thérapeutique et 2 % la modification de la voie d'administration.



- ① : Ajout d'un médicament
- ② : Arrêt d'un médicament
- ③ : Substitution d'un médicament
- ④ : Changement de la voie d'administration
- ⑤ : Suivi thérapeutique
- ⑥ : Adaptation des modalités d'administration
- ⑦ : Adaptation de la posologie

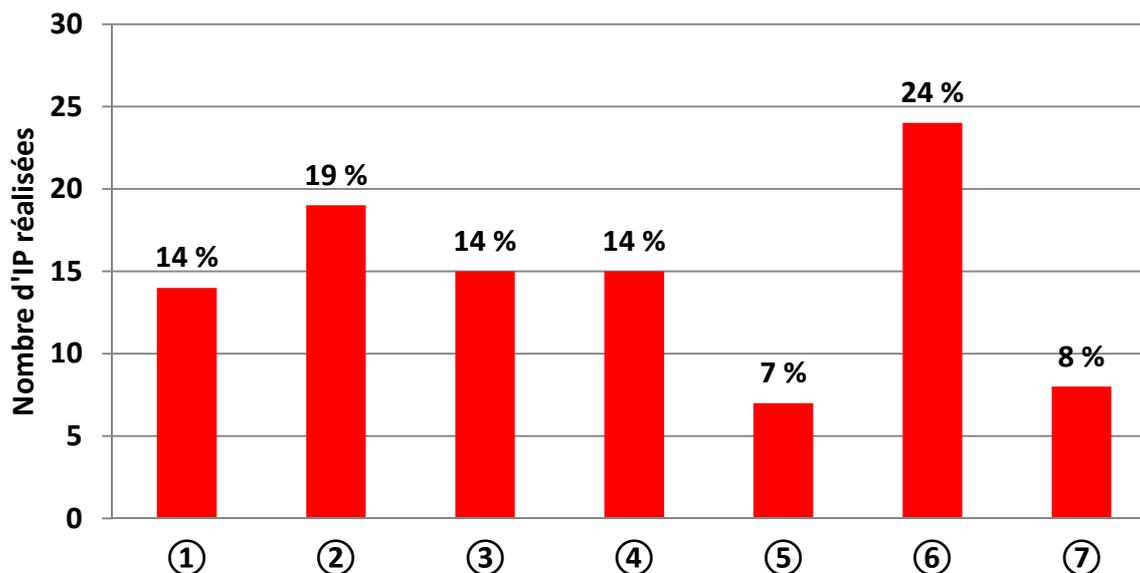
Figure 9 : Répartition des interventions réalisées lors des hospitalisations.

Parmi les 125 IP réalisées, 97 d'entre elles ont été acceptées par le prescripteur soit environ 78 %.

3.1.3. Lors des entretiens pharmaceutiques de sortie

Du 27/02/2018 au 07/08/2020, 388 EPS ont été réalisés. Cent deux IP qui concernent 88 EPS (23 %) ont été nécessaires. Pour 12 patients, 2 IP ont été réalisées et pour un patient, 3 IP ont été proposées (Figures 10 et 11).

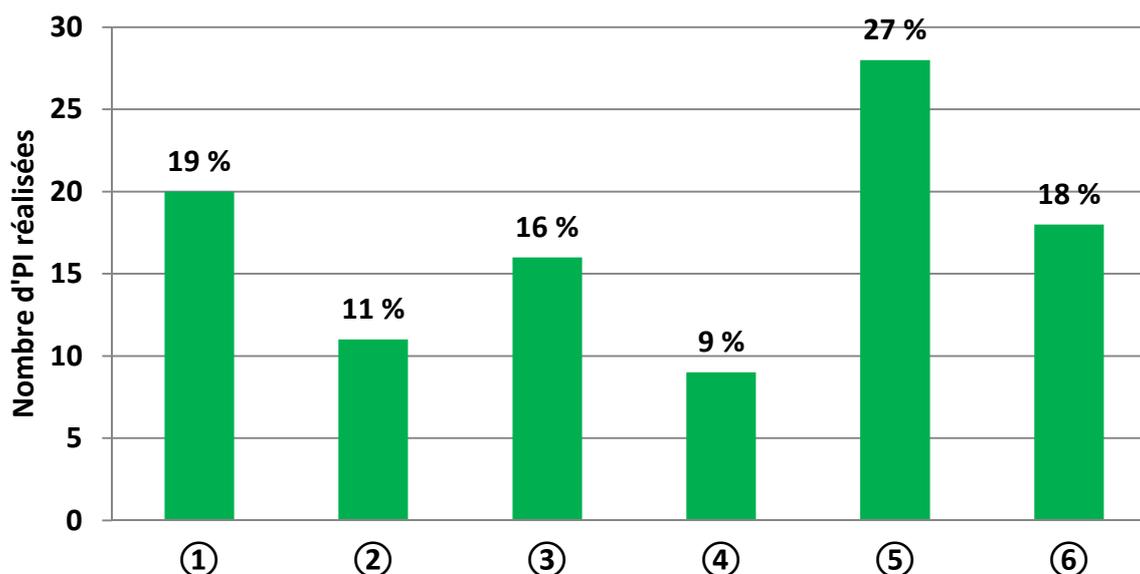
La majorité des IP ont concerné des problèmes de modalités d'administration (24 %) (problèmes de durée de l'antibiothérapie par exemple) ou d'indication non traitée (traitement anti infectieux ou médicaments associés non prescrit) (19 %). Les IP ont concerné un sur ou sous dosage, une interaction médicamenteuse ou une non-conformité à la RCP pour 14 % chacun. Un problème de monitoring à suivre était rencontré dans 8 % des cas et des problèmes d'effets indésirables dans 7 % des cas.



- ① : Non-conformité à la RCP
- ② : Indications non traitées
- ③ : Sur/sous dosage
- ④ : Interaction médicamenteuse
- ⑤ : Effets indésirables
- ⑥ : Modalités d'administration
- ⑦ : Monitoring thérapeutique à suivre

Figure 10 : Répartition des problèmes rencontrés lors des EPS.

Les IP ont proposé dans 27 % des cas une adaptation des modalités d'administration. L'ajout de médicaments, la modification de posologie ou la substitution comptaient respectivement pour 19 %, 18 % et 16 % des IP. Enfin, 11 % des IP ont proposé un arrêt d'un médicament et 9 % un suivi thérapeutique.



- ① : Ajout d'un médicament
- ② : Arrêt d'un médicament
- ③ : Substitution d'un médicament
- ④ : Suivi thérapeutique
- ⑤ : Adaptation des modalités d'administration
- ⑥ : Modification de la posologie

Figure 11 : Répartition des interventions réalisées lors des EPS.

Toutes les IP réalisées lors des EPS ont été acceptées après appel téléphonique, ou envoi de mails aux prescripteurs. Cependant une IP acceptée par téléphone, concernant une erreur de posologie d'un antibiotique sur une ordonnance de sortie, n'a pas été réalisée par le prescripteur.

3.2. Etude observationnelle du suivi des décisions du Centre de Référence correspondant des Infections Ostéo-Articulaires Complexes du CHU de Toulouse : évaluation de l'observance des traitements anti-infectieux deux ans après la mise en place d'un entretien pharmaceutique de sortie

3.2.1. Description de la cohorte

Cent soixante et un patients ont été inclus dans notre étude. Cent vingt-cinq patients n'ont pas bénéficié d'EPS. Parmi ces derniers, 101 patients proviennent de l'étude conduite au CHU de Toulouse publiée en 2019 dont les inclusions ont eu lieu en 2016 (8).

Les deux groupes de patients, avec ou sans EPS, sont comparables au niveau du sexe, de l'âge, du score ASA, du nombre de chirurgies globales, et du nombre de patients isolés

socialement. Le nombre de patients avec un traitement immunosuppresseur est significativement plus élevé dans le groupe sans EPS tout comme le nombre moyen de comorbidités par patient. Il existe un nombre significativement plus élevé de fumeurs dans le groupe des patients avec EPS. Aucune différence concernant le nombre de patients avec un traitement chronique n'a été retrouvée entre les deux groupes. Cependant le nombre de patients polymédiqués est plus important dans le groupe sans EPS (Tableau 10).

Les deux groupes sont comparables au niveau du nombre de journées d'hospitalisation et du devenir du patient à la sortie (Tableau 10).

Tableau 10 : Caractéristiques de la population selon le groupe d'intervention.

Caractéristiques	Patients sans EPS (n = 125)	Patients avec EPS (n = 36)	P Value
Sexe, n (%)			0.166
Femme	43 (34.4)	8 (22.2)	
Homme	82 (65.6)	28 (77.8)	
Catégorie d'âge (ans), n (%)			0.47
18-49	37 (29.6)	12 (33.4)	
50-69	47 (37.6)	16 (44.4)	
Plus de 70	41 (32.8)	8 (22.2)	
Tabac, n (%)			0.033
Fumeur	24 (19.2)	13 (36.1)	
Non-fumeur	101 (80.8)	23 (63.9)	
Score ASA, n (%)			0.37
1	33 (26.4)	10 (27.8)	
2	57 (45.6)	20 (55.5)	
3 ou plus	35 (28.0)	6 (16.7)	
Nombre de chirurgies globales, moyenne (écart type)	4.6 (2.5)	5.3 (2.6)	0.14
Nombre de comorbidités, moyenne (écart type)	2.6 (2.3)	1.2 (1.4)	0.001
Traitement chronique, n (%)			0.25
Oui	92 (73.6)	23 (63.9)	
Non	33 (26.4)	13 (36.1)	

Polymédication, n (%)			0.02
Oui	55 (44.0)	8 (22.2)	
Non	70 (56.0)	28 (77.8)	
Facteurs de risque, n (%)			
Diabète	20 (16.0)	3 (8.3)	0.24
Cirrhose	6 (4.8)	0 (0)	0.34
Corticothérapie	17 (13.6)	3 (8.3)	0.57
Traitement Immunosuppresseur	18 (14.4)	0 (0)	0.01
Autres facteurs de risque d'immunodépression	38 (30.4)	7 (19.5)	0.19
Pas de facteur de risque	68 (54.4)	25 (69.4)	0.10
Nombre de journées d'hospitalisation, moyenne (écart type)	25.5 (24.4)	20.3 (16.1)	0.36
Devenir, n (%)			0.16
Retour à domicile	78 (62.4)	27 (75.0)	
Autre établissement de santé	47 (37.6)	9 (25.0)	
Patient isolé, n (%)			0.527
Oui	14 (11.2)	2 (5.6)	
Non	111 (88.8)	34 (94.4)	

En ce qui concerne l'infection, aucune différence significative n'a été retrouvée concernant la localisation, la présence de matériel et le délai d'apparition de l'IOA. Le nombre de patients avec 2 germes identifiés par infection est significativement plus élevé dans le groupe des patients avec EPS. Il en est de même pour le nombre de patients avec 4 germes ou plus identifiés par infection (Tableau 11).

Pour la prise en charge anti-infectieuse, les groupes sont comparables sur le nombre de prises par jour et sur le nombre d'antibiotiques utilisés par schéma thérapeutique. Enfin la voie d'administration injectable est significativement plus élevée dans le groupe des patients sans EPS et la durée du traitement est significativement plus élevée chez les patients avec EPS (Tableau 11).

Tableau 11 : Caractéristiques des infections selon le groupe d'intervention.

Caractéristiques	Patients sans EPS (n = 125)	Patients avec EPS (n=36)	P Value
Localisation, n (%)			0.54
Membre supérieur	12 (9.6)	5 (13.9)	
Membre inférieur	113 (90.4)	31 (86.1)	
Matériel, n (%)			0.26
Présence	101 (80.8)	32 (88.9)	
Absence	24 (19.2)	4 (11.1)	
Nombre de germes identifiés, n (%)			
1	76 (60.8)	16 (47.2)	0.08
2	24 (19.2)	13 (36.1)	0.03
3	10 (8.0)	2 (5.6)	1
4 et plus	3 (2.4)	4 (11.0)	0.04
Non applicable	12 (9.6)	1 (0.1)	0.30
Délai d'apparition de l'IOA, n (%)			0.76
Précoce	52 (41.6)	16 (44.4)	
Tardive	73 (58.4)	20 (55.6)	
Nombre d'antibiotiques utilisés par schéma, n (%)			0.26
1	36 (28.8)	7 (19.5)	
2 et plus	89 (71.2)	29 (80.5)	
Nombre de prise par jour, n (%)			0.12
2 ou moins	38 (30.4)	5 (13.9)	
3	71 (56.8)	24 (66.7)	
4	16 (12.8)	7 (19.4)	
Voie d'administration, n (%)			0.022
Uniquement orale	97 (77.6)	34 (94.4)	
Injectable	28 (22.4)	2 (5.6)	
Durée du traitement, n (%)			< 0.01
Inférieur ou égal à 6 semaines	62 (49.6)	9 (25.0)	
Supérieur à 6 semaines	63 (50.4)	27 (75.0)	

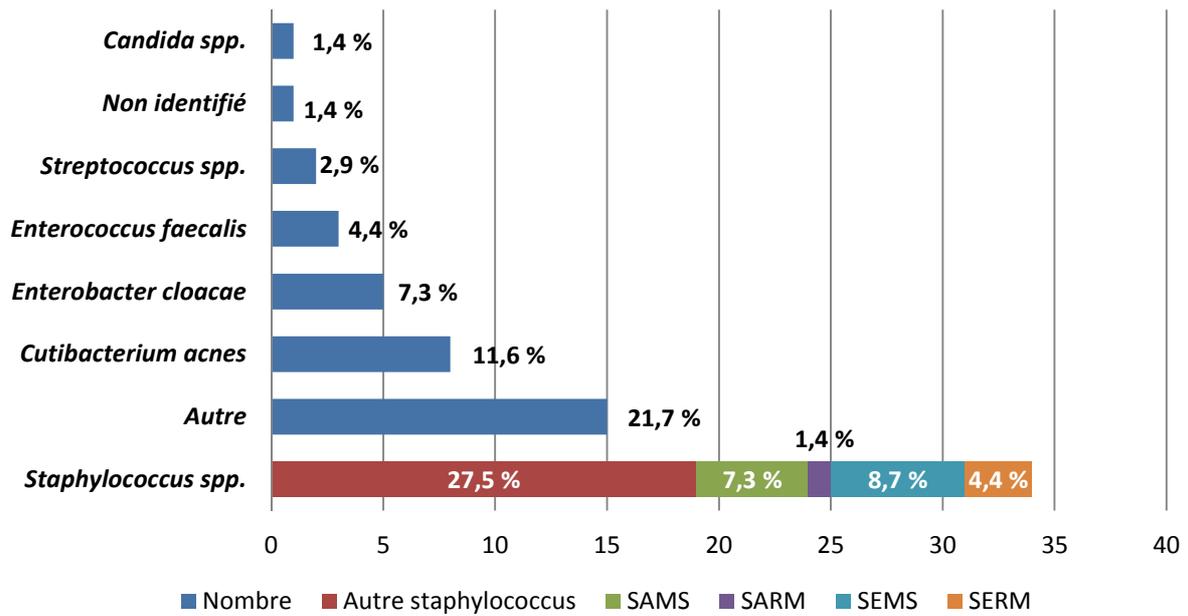
Au total, 168 germes ont été identifiés dans la population sans EPS et 68 dans le groupe avec EPS. Les *staphylococcus spp.* sont les espèces bactériennes les plus fréquemment rencontrées dans notre population. Ils représentent 46,7 % des germes rencontrés dans le groupe des patients sans EPS et 49,3 % dans celui avec EPS. Les SCN sont majoritaires (53,7 % et 82,3 % respectivement). Ils sont principalement représentés par le *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus lugdunensis* et *Staphylococcus capitis* (Figure 12 et 13). Le *Staphylococcus aureus* n'est retrouvé que dans 8,7 % des IOA du groupe des EPS et dans 21,6 % des IOA du groupe sans EPS avec seulement 16,1 % et 15,3 % de SARM respectivement.

Le *Cutibacterium acnes* se place en deuxième position des germes retrouvés que ce soit dans le groupe avec ou sans EPS (11,6 et 8,3 % respectivement). Les autres anaérobies retrouvés sont *Bacteroides sp.*, *Prevotella sp.*, *Porphyromonas sp.*, *Actinomyces sp.*, *Clostridium sp.*, *Veillonella sp.* et *Peptostreptococcus sp.* Les BGN sont peu retrouvés et représentent 25 % des IOA du groupe avec EPS et 24,4 % des IOA du groupe sans EPS avec 82,3 % et 65,8 % d'entérobactéries respectivement. Aucun *Pseudomonas aeruginosa* n'a été identifié dans les prélèvements des patients avec EPS (Figures 12 et 13).

Au total, avec les deux groupes, 236 germes ont été identifiés avec 50 % de Staphylocoques dont une majorité de SCN (61,9 %) ; dans le détail les staphylocoques sont représentés par 5,9 % de SARM, 6,8 % de SERM, 21,2 % de SEMS et 32,2 % SAMS. Les BGN ont été identifiés dans 24,6 % des IOA de notre étude dont 70,7 % d'entérobactéries les autres correspondant essentiellement à *Pseudomonas aeruginosa*, retrouvé dans 4,2 % des IOA complexes. Le *Cutibacterium acnes*, principale bactérie anaérobie retrouvée dans notre étude, représente 9,7 % des germes identifiés. Les streptocoques et les entérocoques sont faiblement représentés avec respectivement 4,2 % et 2,5 % des germes identifiés. Enfin les infections fongiques (seulement à *Candida sp.* dans notre étude) correspondent à 2,1 % des IOA.

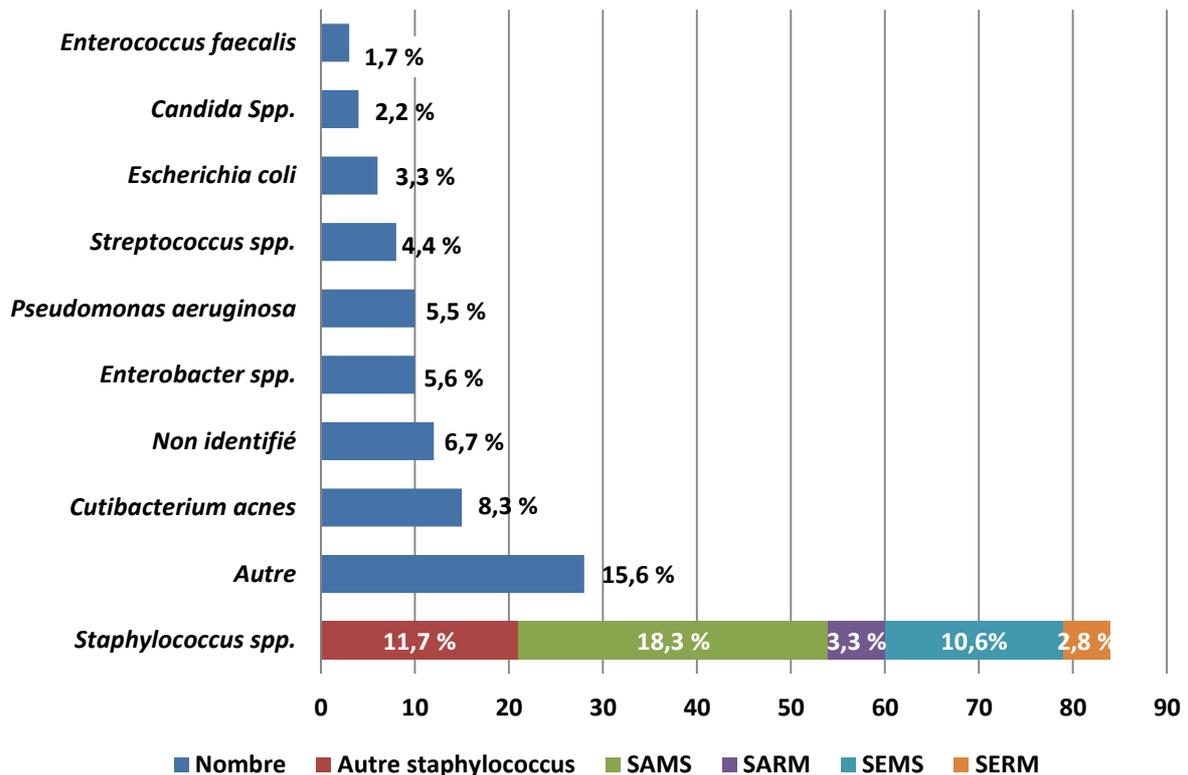
Pour 1 patient du groupe avec EPS et 12 du groupe sans EPS, aucun germe n'a été identifié. L'instauration du traitement anti-infectieux a été réalisée en tenant compte de la clinique, des précédents germes identifiés et des antécédents du patient (Figures 12 et 13).

La catégorie « autre » regroupe les bactéries identifiées moins de 3 fois dans chaque groupe (Figures 12 et 13).



SAMS : *Staphylococcus aureus* sensible à la métililine
SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la métililine
SEMS : *Staphylococcus epidermidis* sensible à la métililine
SERM : *Staphylococcus epidermidis* résistant à la métililine

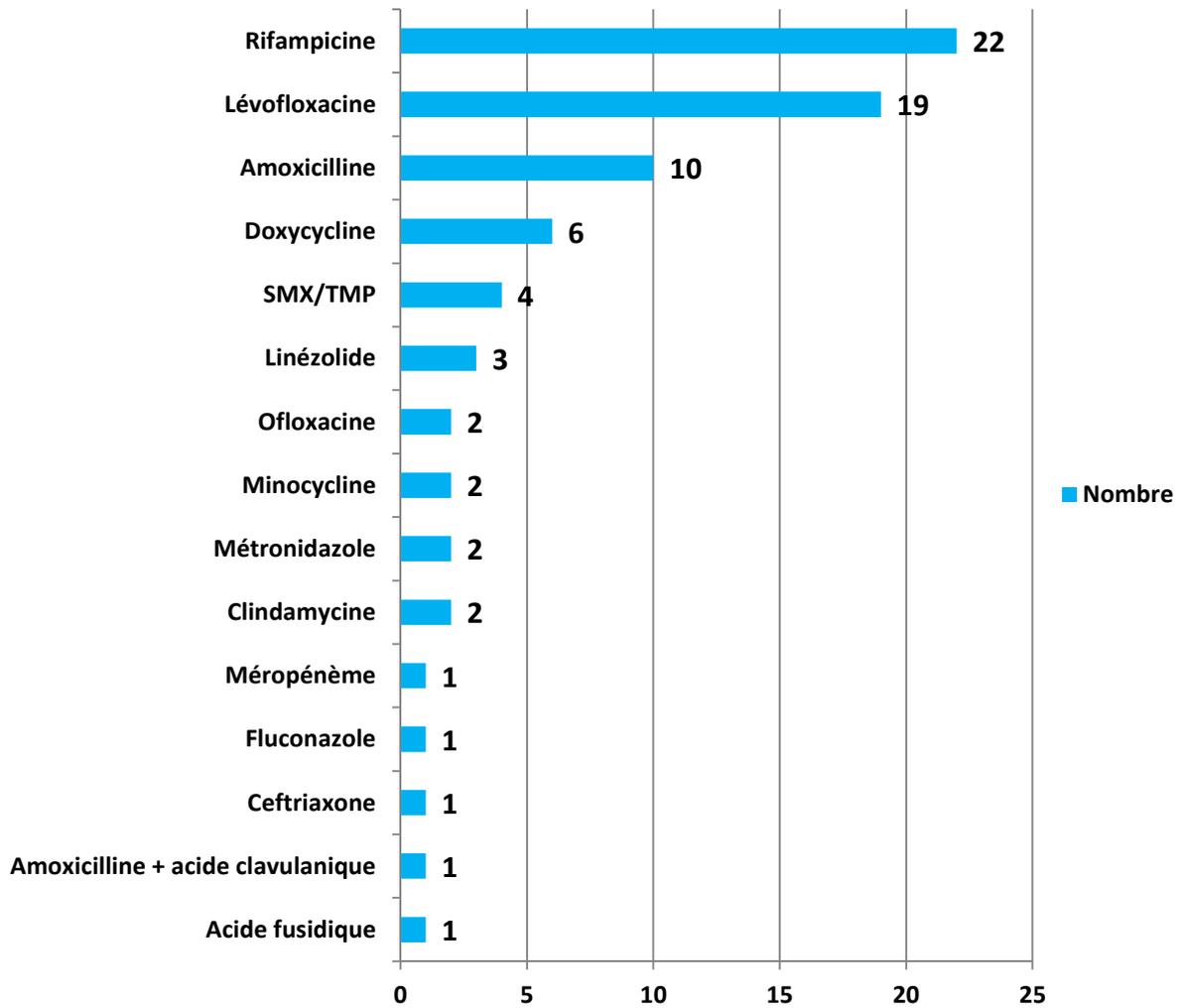
Figure 12 : Répartition des germes identifiés chez les patients avec EPS.



SAMS : *Staphylococcus aureus* sensible à la métilcilline
SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la métilcilline
SEMS : *Staphylococcus epidermidis* sensible à la métilcilline
SERM : *Staphylococcus epidermidis* résistant à la métilcilline

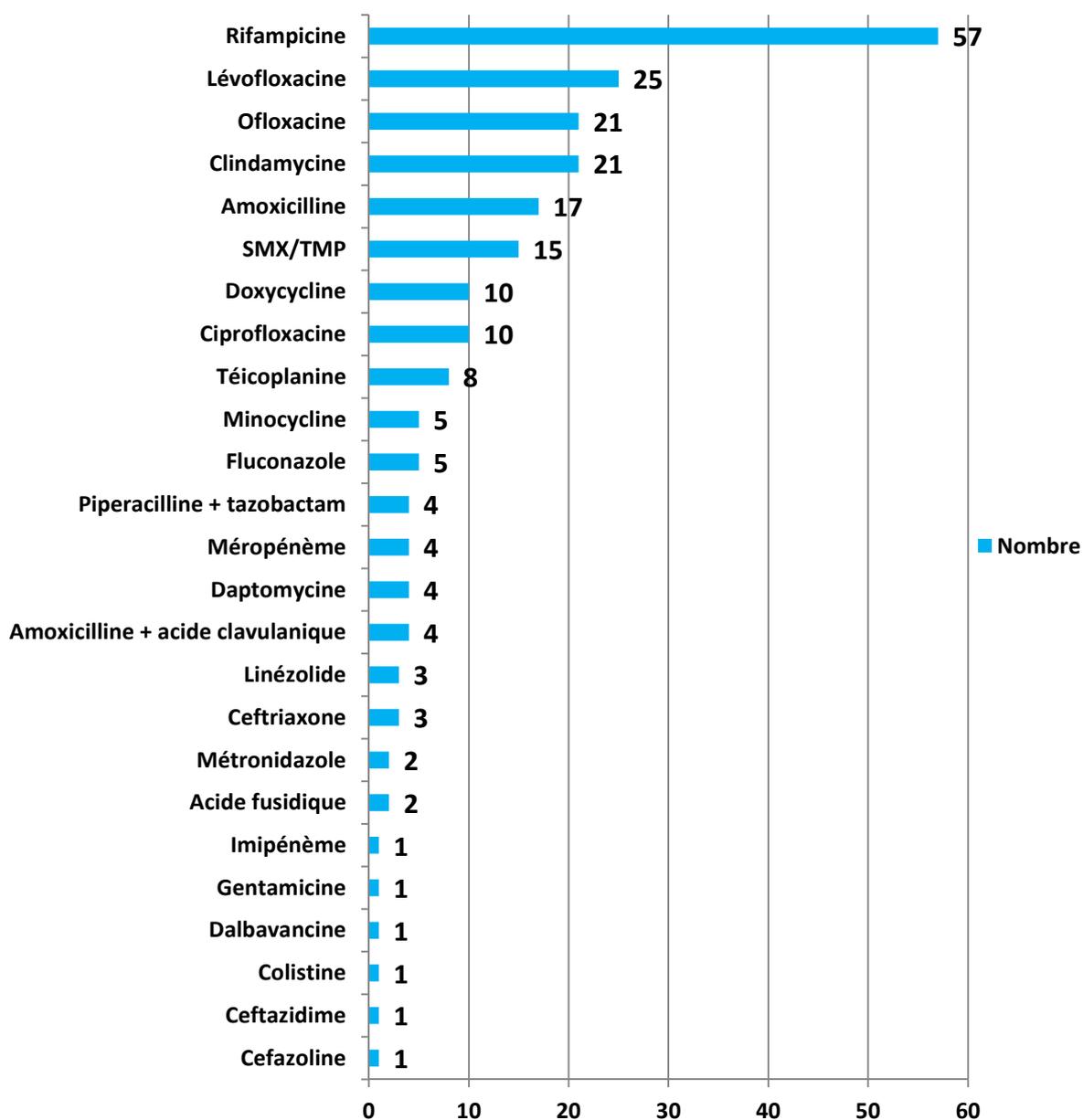
Figure 13 : Répartition des germes identifiés chez les patients sans EPS.

Les principales molécules utilisées dans le traitement des IOA complexes sont la rifampicine et la lévofloxacine, bithérapie utilisée pour le traitement des *Staphylococcus spp.* L'amoxicilline est aussi très utilisée en raison de la forte proportion de *Cutibacterium acnes*. Les autres molécules anti-staphylococciques, de 2ème intention, sont également retrouvées (tétracyclines, clindamycine, sulfamethoxazole/trimethoprime). Ci-dessous est représentée la répartition des molécules utilisées dans les deux groupes (Figure 14 et 15).



SMX/TMP : sulfaméthoxazole / Triméthoprime

Figure 14 : Répartition des molécules anti-infectieuses utilisées pour le traitement des patients avec EPS.



SMX/TMP : sulfaméthoxazole / Triméthoprime

Figure 15 : Répartition des molécules anti-infectieuses utilisées pour le traitement des patients sans EPS.

3.2.2. Conformité du traitement selon les recommandations de la RCP

Parmi les 161 patients inclus dans l'étude, 105 patients sont rentrés directement à leur domicile après leur hospitalisation et 56 sont sortis dans un autre établissement de santé. Parmi les 56 passés par un autre établissement de santé, 19 patients ont ensuite fini leur traitement à domicile (pour rappel voir Figure 4).

3.2.2.1. En établissement de santé

Sur les 56 patients sortis dans un autre établissement de santé, **9 patients (16 %)** n'ont pas bénéficié d'un traitement conforme aux recommandations de la RCP (Tableau 12). A noter que ces patients n'ont pas bénéficié d'EPS.

Deux modifications de la prise en charge anti-infectieuse des patients ont été réalisées en SSR après avis du CRIOAC : le traitement a donc été jugé conforme. Une patiente est décédée.

Tableau 12 : Non-conformité aux recommandations de la RCP en établissement de santé.

Continuité du traitement, n (%)	N = 56
Oui	46 (82.2)
Non	9 (16)
Perdu de vue	1 (1.8)

3.2.2.2. A domicile

Cent vingt-quatre évaluations de l'observance et de la continuité du traitement anti-infectieux ont été réalisées pour les patients finissant leur traitement à domicile (Tableau 13).

Au total, concernant l'observance, un pourcentage inférieur à 80 % de prises administrées pour au moins un des traitements anti-infectieux par schéma thérapeutique a été retrouvé chez 10 patients soit 8,1 %. L'évaluation par le score de Girerd a permis de mettre en évidence un score inférieur ou égal à 3 (mauvaise observance) pour 12 patients (9,7 %), un score de 4 ou 5 (moyennement observant) pour 41 patients (33 %) et enfin un score de 6 (bonne observance) pour 62 patients (50 %).

Dans le détail, 5 patients avec un pourcentage de prise supérieur à 80 % ont été jugés non observants par le questionnaire de Girerd (score inférieur ou égal à 3). Trois patients avec une observance moyenne selon Girerd ont un pourcentage de prise inférieur à 80 %. Enfin 7 patients ont à la fois un pourcentage de prises inférieur à 80 % et une observance jugée mauvaise par le questionnaire de Girerd. Au total 15 patients (12,9 %) ont donc été jugés non observants selon les critères établis.

Une rupture du traitement anti-infectieux (ne concernant pas l'observance, par exemple un médecin qui stoppe le traitement avant la date théorique) a été retrouvée pour 4 patients (3,2

%). Parmi ces 4 patients, 1 est aussi concerné par une mauvaise observance selon Girerd et un pourcentage de prises administrées inférieur à 80 %.

Huit patients ont été perdus de vue et n'ont pas répondu aux différents appels (6,5 %), un entretien n'a pas été possible pour cause d'incompréhension au niveau de la langue et de la qualité de la liaison téléphonique (0,8 %).

Au total, **18 patients (14,5 %)**, ayant terminé leur traitement à domicile, n'ont pas bénéficié d'un traitement conforme aux recommandations de la RCP selon les critères établis précédemment (observance et continuité du traitement).

Tableau 13 : Non-conformité aux recommandations de la RCP à domicile.

Observance	N = 124
Score de Girerd, n (%)	
= 6	62 (50)
= 4 ou 5	41 (33)
< ou = 3	12 (9.7)
Pourcentage de prises, n (%)	
Inférieur à 80 %	10 (8.1)
Supérieur à 80 %	105 (84.6)
Continuité du traitement, n (%)	
Oui	111 (89.5)
Non	4 (3.2)
Perdus de vue, n (%)	9 (7.3)

3.2.2.3. Synthèse

Parmi les 161 patients, 9 patients sortis en établissements de santé ont été jugés non conformes aux recommandations de la RCP. Dix-huit patients ayant terminé leur traitement à domicile ont aussi été jugés non conformes aux recommandations de la RCP. Un patient est à la fois concerné par une rupture de soins en établissement de santé et au retour à domicile.

Au total, **26 patients (16,2 %)** ont donc été jugés comme non conformes aux recommandations de la RCP selon les critères établis (Tableau 14).

Tableau 14 : Non-conformité aux recommandations de la RCP synthèse globale.

Conformité aux recommandations de la RCP, n (%)	N = 161
Oui	125 (77.6)
Non	26 (16.2)
Perdus de vue	10 (6.2)

3.2.3. Facteurs de risque de non observance

Au total 151 patients ont pu être jugés comme ayant reçu un traitement conforme, ou non, aux recommandations de la RCP après leur sortie de l'hôpital.

Parmi les variables étudiées, seulement quatre différences significatives ont pu être retrouvées :

- le nombre de fumeurs est plus élevé dans le groupe des patients non conformes ;
- le nombre de patients isolés socialement est aussi plus élevé ;
- le nombre de patients sans facteur de risque chez les patients conformes est plus élevé ;
- le nombre de patients, avec au moins un autre facteur de risque que ceux détaillés, est plus élevé chez les patients non conformes.

Le fait de ne pas avoir bénéficié d'un EPS n'apparaît pas comme un facteur de risque de mauvaise conduite du traitement anti-infectieux recommandé en RCP.

Tableau 15 : Comparaison des patients dont le suivi du traitement est jugé conforme à la RCP avec ceux jugés non conformes.

Caractéristiques	Patients Conformes (n = 125)*	Patients non conformes (n = 26)*	P Value
Sexe, n (%)			0.33
Femme	36 (28.8)	10 (38.5)	
Homme	89 (71.2)	16 (61.5)	
Catégorie d'âge (ans), n (%)			0.87
18-49	37 (29.6)	9 (34.6)	
50-69	50 (40.0)	10 (38.5)	
Plus de 70	38 (30.4)	7 (26.9)	

Tabac, n (%)			0.04
Fumeur	25 (20.0)	10 (38.5)	
Non-fumeur	100 (80.0)	16 (61.5)	
Score ASA, n (%)			0.89
1	33 (26.4)	8 (30.8)	
2	60 (48.0)	12 (46.1)	
3 ou plus	32 (25.6)	6 (23.1)	
Nombre de chirurgies globales, moyenne (écart type)	4.65 (2.5)	4.81 (2.4)	0.63
Nombre de comorbidités, moyenne (écart type)	2.1 (2.2)	2.8 (2.2)	0.07
Traitement chronique, n (%)			0.91
Oui	90 (72.0)	19 (73.1)	
Non	35 (28.0)	7 (26.9)	
Polymédication, n (%)			0.20
Oui	79 (63.2)	13 (50.0)	
Non	46 (36.8)	13 (50.0)	
Facteurs de risque, n (%)			
Diabète	17 (13.6)	6 (23.1)	0.24
Cirrhose	3 (2.4)	3 (11.5)	0.06
Corticothérapie	14 (11.2)	3 (11.5)	1
Traitement immunosuppresseur	15 (12.0)	3 (11.5)	1
Autres facteurs de risque d'immunodépression	27 (21.6)	12 (46.2)	<0.01
Pas de facteur de risque	82 (65.6)	11 (39.3)	0.03
Nombre de journées d'hospitalisation, moyenne (écart type)	25 (22.7)	22.2 (26.4)	0.22
Devenir, n (%)			0.89
Retour à domicile	80 (64.0)	17 (65.4)	
Autre établissement de santé	45 (36.0)	9 (34.6)	
Patient isolé, n (%)			<0.01
Oui	9 (7.2)	7 (26.9)	
Non	116 (92.8)	19 (73.1)	

Entretien pharmaceutique de sortie, n (%)			0.78
Oui	27 (21.6)	5 (19.2)	
Non	98 (78.4)	21 (80.8)	
Nombre d'antibiotiques utilisés par schéma, n (%)			0.06
1	37 (29.6)	3 (11.5)	
2 et plus	88 (70.4)	23 (88.5)	
Nombre de prise par jour, n (%)			0.12
2 ou moins	38 (30.4)	4 (15.4)	
3 ou 4	87 (69.6)	22 (84.6)	
Voie d'administration, n (%)			0.59
Uniquement orale	102 (81.6)	20 (76.9)	
Injectable	23 (18.4)	6 (23.1)	
Délai d'apparition de l'IOA, n (%)			0.56
Précoce	50 (40.0)	12 (46.2)	
Tardive	75 (60.0)	14 (53.8)	
Durée du traitement, n (%)			0.94
Inférieur ou égal à 6 semaines	59 (47.2)	12 (48.0)	
Supérieur à 6 semaines	66 (52.8)	13 (52.0)	

*Les tests statistiques et les résultats sont donnés sans les patients perdus de vue ($n = 10$)

3.2.4. Objectifs secondaires

Tous les résultats donnés ici ne tiennent pas compte des 10 patients perdus de vue. Le total de patients sortis en établissement de santé est donc de 55 (56 moins un perdu de vue) et le nombre d'évaluations à domicile est de 115 (124 moins les 9 perdus de vue).

3.2.4.1. Causes de non-conformité

Plusieurs causes de non-conformité ont pu être évoquées ou retrouvées pour un même patient.

Parmi les patients sortis en établissement de soins, les principales causes de non-conformité retrouvées sont des problèmes de communication entre les différents établissements de soins (3 fois). Ils sont regroupés dans la catégorie « incompréhension ». Les réactions cutanées graves se placent deuxièmes (3 fois) (Figure 16).

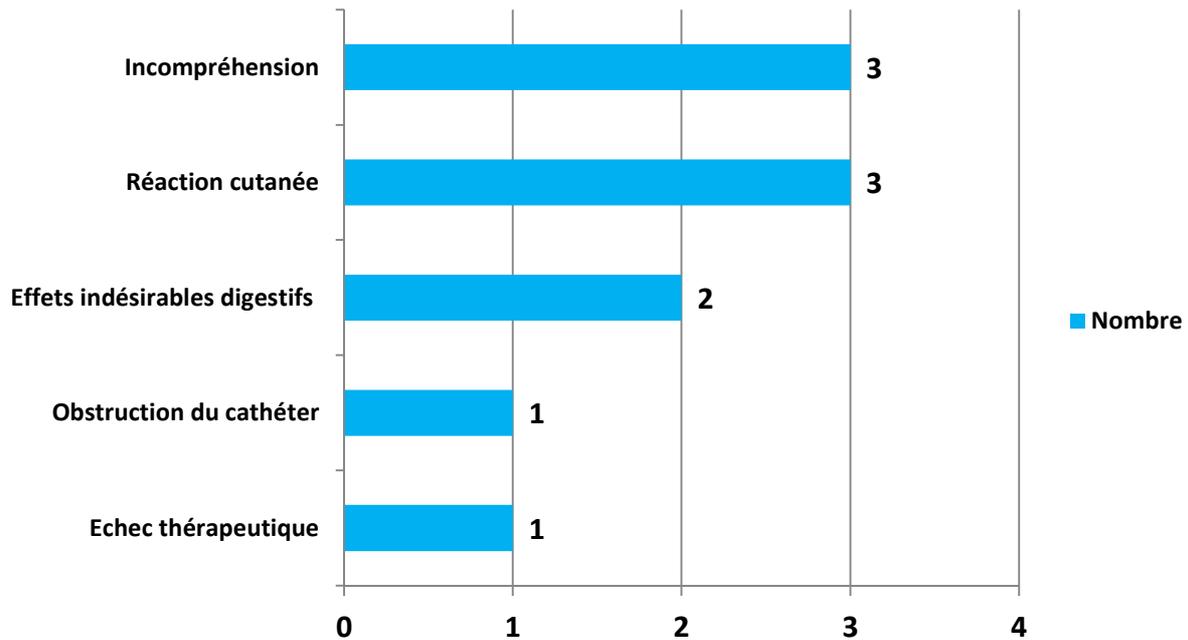


Figure 16 : Causes de non-conformité chez les patients en établissement de santé.

Parmi les patients ayant terminé leur traitement à domicile, les principales causes de non-conformité évoquées sont les effets indésirables digestifs (9 fois). Les oublis de prises se placent deuxièmes (5 fois). Ces oublis sont liés à une incompatibilité avec l'emploi du temps pour deux patients. Les autres patients évoquent des problèmes d'ordre mnésiques (Figure 17). Trois patients ont évoqué des problèmes liés aux effets indésirables biologiques comme motif d'arrêt.

A noter que trois patients ont arrêté leur traitement précocement après l'avis d'un chirurgien ou d'un médecin suite à la « bonne évolution » de l'infection. Le traitement n'a donc pas été mené à son terme. Un patient sans EPS a évoqué quatre causes d'arrêt : le confinement, la coloration des urines en rouge, le nombre trop important de comprimés et l'oubli de prise (Figure 17).

Parmi les 5 patients non conformes ayant bénéficié d'un EPS, 1 patient a été jugé non conforme à cause d'un arrêt précoce du traitement anti-infectieux par le chirurgien, 1 autre par ajout d'un antibiotique par son médecin traitant sans avis auprès du CRIOAC. Un patient a arrêté son traitement pendant deux semaines suite à des effets indésirables digestifs malgré plusieurs tentatives infructueuses d'appels pour avoir un avis du CRIOAC. Un patient a arrêté volontairement son traitement mais selon lui l'EPS « l'a fait tenir plus longtemps ». Enfin une autre patiente a évoqué une fatigue très intense et des problèmes mnésiques.

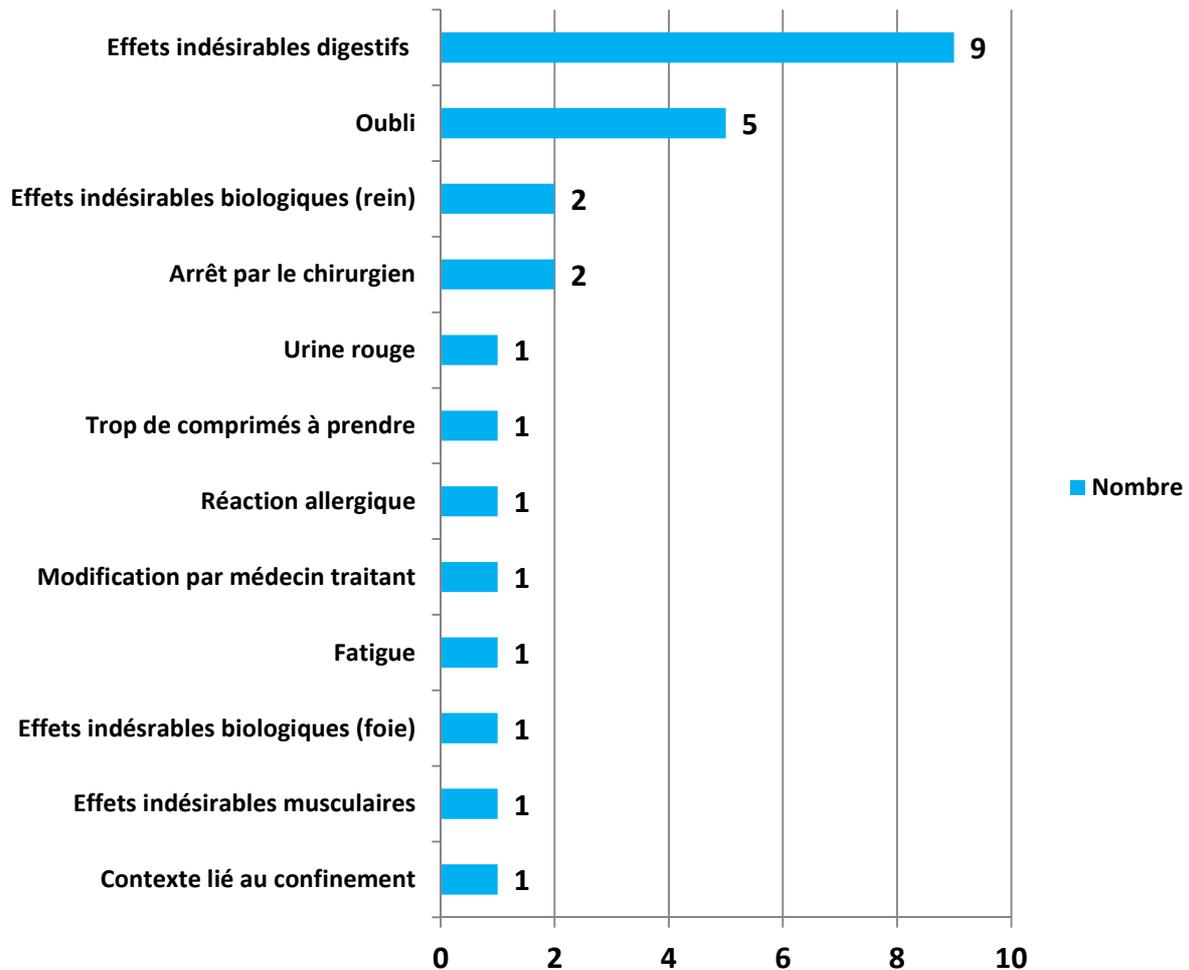


Figure 17 : Causes de non-conformité évoquées par les patients ayant terminé leur traitement à domicile.

3.2.4.2. Tolérance clinique et biologique

En établissement de santé, un total de 19 effets indésirables biologiques ou cliniques ont été retrouvés chez 18 patients (32,7 %). Une patiente sur les 18 a présenté à la fois une mauvaise tolérance clinique et biologique.

Parmi les 115 évaluations faites aux patients ayant fini leur traitement à domicile, un total de 83 effets indésirables biologiques ou cliniques ont été retrouvés chez 57 patients (49,6 %). Sept patients (6,1 %) ont eu plus de 3 effets indésirables cliniques ou biologiques, 6 (5,2 %) en ont eu 2 et 44 (38,3 %) ont présenté un seul effet indésirable.

Les principaux effets indésirables cliniques rapportés par les équipes médicales des établissements de santé ou par les patients à domicile sont des effets indésirables digestifs. Ils représentent 48,0 % des effets indésirables totaux. Le second type d'effets indésirables le plus fréquemment retrouvé est dermatologique (prurit, éruption cutanée) et représente 12,7

% . D'autres effets indésirables moins fréquents ont été retrouvés comme des maux de têtes ou vertiges et de la fatigue. Les douleurs musculaires ou articulaires sont associées à la prise de fluoroquinolones (Figure 18).

Concernant les effets indésirables biologiques, des perturbations du bilan hépatique, du bilan rénal et du bilan hématologique ont été retrouvées et représentent respectivement 7,8 %, 5,9 % et 4,9 % (Figure 18).

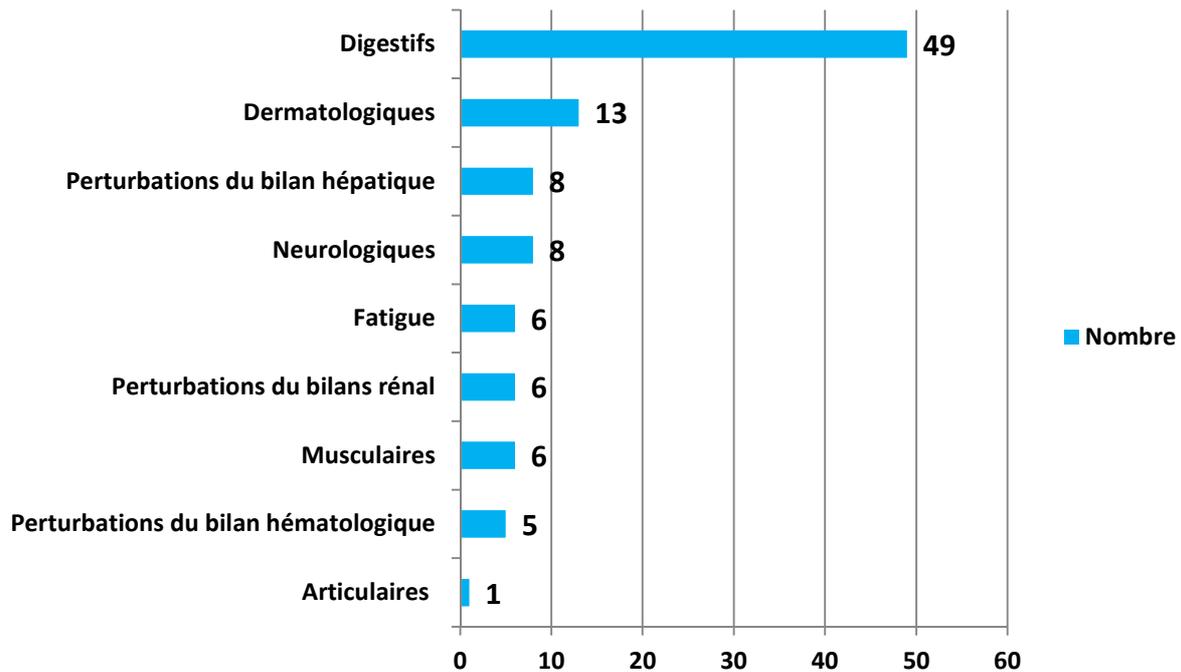


Figure 18 : Effets indésirables biologiques ou cliniques retrouvés chez les patients.

3.2.4.3. Réalisation du suivi biologique

Dans les établissements de santé, 14 patients (25,4 %) sur les 55 évalués n'ont pas réalisé 100 % du suivi biologique recommandé par la RCP. Pour 6 (10,9 %) d'entre eux, le pourcentage d'examens biologiques réalisés est en dessous de 50 %.

Au retour à domicile, le pourcentage de patients n'ayant pas réalisés 100 % du suivi biologique conformément aux recommandations de la RCP diminue. Vingt-six patients sur 115 évalués (22.6 %) n'ont pas eu un suivi biologique optimal et 73 patients ont eu un suivi biologique optimal avec 100 % des examens réalisés. Parmi ces 73 patients 24 ont eu un EPS (Tableau 16).

Une différence significative a pu être mise en évidence ; **le nombre de patients avec un suivi biologique optimal à domicile est plus élevé dans le groupe des EPS.**

Tableau 16 : Suivi biologique optimal.

Variable	Patients sans EPS (n =87)	Patients avec EPS (n = 28)	P Value
Suivi biologique optimal, n (%)			< 0.01
Conforme aux recommandations	49 (56.3)	24 (85.7)	
Non conforme aux recommandations	38 (43.7)	4 (14.3)	

3.2.4.4. Visites chez le médecin traitant

Ces résultats ne sont disponibles que pour les patients inclus sur la période de décembre 2019 à mai 2020 (60 patients inclus) et ayant terminé leur traitement à domicile et non perdus de vue (47 patients au total). Une visite (ou au minima un appel) bimensuelle chez le médecin traitant est préconisée par l'équipe du CRIOAC pour les patients sortant à domicile, cette information est redonnée et précisée lors de l'EPS.

Au total 21 patients sont allés voir leur médecin traitant au minimum 2 fois par mois pendant la durée de leur traitement anti-infectieux. Parmi ces 21 patients, 17 avaient bénéficié d'un EPS (80,9 %). Quatre patients y sont allés une seule fois dont 3 avaient bénéficié d'un EPS (75 %) (Tableau 17).

Vingt patients ne se sont pas rendus chez leur médecin traitant durant leur traitement. Sept patients avaient bénéficié d'un EPS (35 %). Enfin deux patients ne s'y sont pas rendus car la

durée de leur traitement n'était pas assez longue (considérés comme conformes aux recommandations) (Tableau 17).

Tableau 17 : Suivi des visites bimensuelles chez le médecin traitant.

Variable	Patients sans EPS (n =19)	Patients avec EPS (n = 28)	P Value
Visite chez le médecin, n (%)			0.01
Conforme aux recommandations	5 (26.3)	18 (64.3)	
Non conforme aux recommandations	14 (73.7)	10 (35.7)	

Les patients qui ont bénéficié d'un EPS réalisent un meilleur suivi chez leur médecin traitant par rapport aux patients n'en ayant pas bénéficié.

3.2.4.5. Satisfaction globale de l'EPS

Vingt-huit patients ont répondu au questionnaire de satisfaction sur l'EPS.

Douze patients (42,9 %) ont jugé l'EPS comme très satisfaisant (pourcentage de satisfaction supérieur ou égal à 80 %), 8 comme satisfaisant (pourcentage de satisfaction compris entre 50 % et 80 %) et 8 patients comme non satisfaisant (pourcentage de satisfaction inférieur 50 %).

Pour 4 patients un pourcentage de satisfaction de 100 % a été calculé.

A noter que parmi les patients non satisfaits par l'EPS, un patient ne se souvenait plus d'avoir eu l'entretien.

3.2.4.6. Satisfaction des informations données sur le traitement anti-infectieux à la sortie d'hospitalisation

Dix-neuf patients, n'ayant pas bénéficié d'un EPS et 28 patients ayant bénéficié d'un EPS ont répondu au questionnaire de satisfaction sur les informations données concernant le traitement anti-infectieux à leur sortie d'hospitalisation.

Parmi les patients sans EPS, 7 (36,8 %) ont trouvé les informations données satisfaisantes (pourcentage de satisfaction compris entre 50 % et 80 %). Douze patients (63.2 %) ont trouvé les informations données insatisfaisantes (pourcentage de satisfaction inférieur à 50 %).

Parmi les patients avec EPS, 20 patients (71,4 %) ont jugé les informations données sur leur traitement anti-infectieux très satisfaisantes, 6 (21,4 %) les ont jugées satisfaisantes. Un patient n'a pas été satisfait. Un patient ne se souvenait pas d'avoir eu un EPS il a donc été classé comme non satisfait.

Tableau 18 : Comparaison de la satisfaction sur les informations données sur le traitement anti-infectieux à la sortie d'hospitalisation entre les patients sans EPS et ceux avec EPS.

Variable	Patients sans EPS (n =19)	Patients avec EPS (n = 28)	P Value
Satisfaction, n (%)			<0.001
Très satisfait	0 (0.0)	20 (71.4)	
Satisfait	7 (36.8)	6 (21.4)	
Non satisfait	12 (63.2)	2 (7.2)	

Le pourcentage de patients très satisfaits par les informations données sur leur traitement anti-infectieux à leur sortie d'hospitalisation est significativement supérieur pour ceux ayant bénéficié d'un EPS.

3.3. Etat des lieux de l'organisation et du rôle du pharmacien clinicien dans les CRIOAC de France

Quatorze CRIOAC ont répondu au questionnaire qui leur a été envoyé (sur 30 centres, soit 47 % de réponse). Parmi les 14 CRIOAC, 5 sont des centres coordonnateurs et 9 des centres correspondants. La majorité des questionnaires ont été remplis par des pharmaciens (11), 2 l'ont été par des infectiologues et 1 par un interne en pharmacie. Les réponses aux différentes questions sont présentées ci-dessous sous forme de tableau (Tableau 19). En jaune sont surlignées les réponses du CRIOAC du CHU de Toulouse. Le taux de documentation globale est de 99 %.

La majorité des CRIOAC (11/14) implique le pharmacien dans leur fonctionnement, même s'il n'est pas systématiquement présent aux RCP. Lorsque le pharmacien clinicien est impliqué, il sécurise la prise en charge des patients en réalisant une analyse pharmaceutique des prescriptions des patients présentés en RCP. Il corrige ou aide à la décision thérapeutique lorsqu'il est présent en RCP. Cependant, peu de pharmaciens participent aux entretiens de sortie lorsque ceux-ci sont organisés (5/10).

Tableau 19 : Réponses au questionnaire d'évaluation de l'organisation et du rôle du pharmacien clinicien dans les CRIOAC de France.

Q1 - Votre établissement dispose-t-il d'une unité d'hospitalisation dédiée aux patients CRIOAC ?	
Oui	14
Non	0
Q2 - Quelle est la fréquence des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) CRIOAC au sein de votre établissement ?	
Une fois par semaine	9
Deux fois par mois	1
Une fois par mois	0
Autre ¹	4
¹ Un établissement réalise environ 2 RCP par semaine, un autre 2 à 3 RCP par mois. Un autre CRIOAC réalise 1 à 3 RCP par semaine. Enfin un centre réalise 2 RCP par mois, cependant les visites IOA complexes, qui concernent les patients hospitalisés dans les unités IOA complexes, sont réalisées une fois par semaines et cotées comme RCP.	
Q3 - Le pharmacien (ou l'interne en pharmacie) est-il impliqué dans l'organisation/fonctionnement du CRIOAC au niveau de votre établissement ?	
Oui	11
Non	3
Q4 - Le pharmacien (ou l'interne en pharmacie) est-il présent lors des RCP CRIOAC de votre établissement ?	
Oui	10
Non	4
Q5 - Si "Oui", à quelle fréquence ?	
Systématiquement	6
Parfois	0
Rarement	4
Q6 - Pendant la RCP, le pharmacien (ou l'interne en pharmacie) intervient pour :	
Aider à la décision sur la prise en charge antibiotique ²	0
Corriger la décision sur la prise en charge antibiotique ³	1
Les deux	7

Autre⁴	1
² Informe à priori sur les potentielles interactions médicamenteuses, les adaptations à la fonction rénale, les allergies etc.	
³ En cas de contre-indication, de rupture ou d'indisponibilité etc.	
⁴ Un centre dont le pharmacien clinicien participe aux RCP n'a pas répondu à cette question. Dans un autre établissement le pharmacien n'intervient que pour donner des informations si nécessaire.	
Q7 - Les protocoles d'antibiothérapies sur les infections ostéoarticulaires sont-ils formalisés dans votre établissement ? (ie : protocole d'antibioprophylaxie postopératoire pour reprise d'arthroplastie, protocole pour infection d'arthroplastie à SASM, etc.)	
Oui	11
Non	2
Un CRIOAC n'a pas répondu à cette question.	
Q8 - Si "Oui", le pharmacien (ou l'interne en pharmacie) a-t-il participé à la formalisation de ces protocoles ?	
Oui	9
Non	2
Q9 - Une conciliation médicamenteuse à l'entrée est-elle réalisée pour les patients présentés en RCP CRIOAC ?	
Oui systématiquement pour tous les patients	4
Oui mais seulement pour les patients dans les services dotés d'une activité de pharmacie clinique	3
Non	6
Autre⁵	1
⁵ Un CRIOAC n'effectue une conciliation d'entrée que pour les patients de plus de 75 ans. A terme la conciliation à l'entrée sera réalisée pour tous les patients avec une IOA complexe.	
Q10 - Si "Oui", un recueil a été fait pour :	
Les allergies médicamenteuses	7
Les intolérances médicamenteuses	6
Les prises récentes d'antibiotiques	7

Six CRIOAC sur les 8 qui réalisent des conciliations médicamenteuses recherchent systématiquement les allergies et les intolérances médicamenteuses ainsi que les prises d'antibiotiques récentes. Un établissement ne recherche que les allergies médicamenteuses et les prises récentes d'antibiotiques. Un centre n'a pas répondu à cette question alors qu'ils pratiquent une conciliation d'entrée.

Q11 - Les ordonnances des patients présentés en CRIOAC sont-elles validées par un pharmacien ?

Oui systématiquement pour tous les patients	8
Oui mais seulement pour les patients dans les services dotés d'une activité de pharmacie clinique	2
Non	3
Autre⁶	1

⁶ Un établissement valide théoriquement toutes les ordonnances des patients présentés en RCP. Cependant la présence d'un seul pharmacien à 80% pour tous ces lits ne permet pas de faire systématiquement l'analyse d'ordonnance.

Q12 - Concernant la prise en charge pendant l'hospitalisation, l'application de la décision prise en RCP (prescription de l'antibiothérapie) est réalisée par :

Le chirurgien	6
L'infectiologue	2
L'anesthésiste	1
Le chirurgien ou l'infectiologue	4
L'infectiologue ou l'anesthésiste	1

Q13 - Un suivi de cette décision est-il réalisé par un pharmacien ?

Oui	9
Non	5

Q14 - Concernant la prise en charge pendant l'hospitalisation, une visite médico-chirurgicale est-elle organisée ?

Oui	10
Non	4

Q15 - Si "Oui", le pharmacien (ou l'interne en pharmacie) participe-t-il à cette visite ?

Oui	1
Non	9

Q16 - Concernant la prise en charge à la sortie d'hospitalisation, un suivi pharmaceutique de l'application de la décision en RCP est-il réalisé ? (concordance décision RCP/ordonnance de sortie : molécules, posologie, durée, etc.) :

Oui systématiquement pour tous les patients	5
Oui mais seulement pour les patients dans les services dotés d'une activité de pharmacie clinique	2
Non	7

Q17 - Concernant la prise en charge à la sortie d'hospitalisation, un entretien ciblé sur les antibiotiques est-il réalisé auprès du patient ? (informations/conseils : effets indésirables, modalités de prise, précautions d'emploi, etc.) :

Oui	10
Non	4

Q18 - Si "oui", par :

L'infectiologue	4
L'infirmière	1
Le pharmacien	3
Le chirurgien et le pharmacien	1
L'infectiologue et le pharmacien	1

Un centre ne fait pas encore d'entretien de sortie, mais un projet d'EPS est en élaboration.

Q19 - Des documents supports sont-ils remis au patient lors de sa sortie d'hospitalisation ? (carnet d'observance, documents d'information, fiches d'explications sur les médicaments, etc.)

Oui	8
Non	6

Q20 - Un suivi régulier sur l'antibiothérapie, en dehors des consultations, est-il réalisé pour s'assurer de la bonne continuité du traitement ? (observance, effets indésirables, etc.)

Oui	0
Parfois	2
Non	12

Q21 - Si "oui" ou "parfois", merci de préciser dans quel cas :

Les 2 centres ayant répondu parfois ont précisé que le suivi de l'antibiothérapie était réalisé si une

étude était en cours ou bien en cas de programme d'éducation thérapeutique.

Q22 - Si "oui" ou "parfois", comment est réalisé ce suivi : (téléphone, mail, etc.) ?

Un seul des 2 centres a répondu, le suivi est réalisé par téléphone.

Q23 - Lors des travaux de recherches, publications scientifiques, le pharmacien (ou l'interne en pharmacie) est-il impliqué ?

Oui	9
Non	5

4. Discussion

4.1. Résultats

Analyse des interventions pharmaceutiques réalisées sur la prise en charge anti-infectieuse des patients présentant une infection ostéoarticulaire complexe

Lors des RCP et des EPS, les IP concernent des problèmes très hétérogènes tandis que lors des hospitalisations la majorité des IP se centralisent autour de quatre problèmes : de posologie, de non-conformité à la RCP, d'indications non traitées et de modalités d'administration.

Lors des RCP, la majorité des problèmes concernent des interactions médicamenteuses (29 %). Ce résultat s'explique par la préparation, en avance, de la RCP par le pharmacien clinicien. Il identifie, *a priori*, les risques potentiels d'interactions médicamenteuses en lien avec le traitement habituel du patient. L'efficacité de cette analyse est d'autant plus importante lorsque le patient a bénéficié d'une conciliation médicamenteuse à son admission à l'hôpital qui permet de connaître l'exhaustivité des traitements pris à domicile par le patient. Les problèmes de sur/sous dosage (17 %) sont, la plupart du temps, liés à une adaptation de posologie à la fonction rénale. Un recueil des données biologiques (fonction rénale, hépatique etc.) est aussi réalisé, *a priori*, ou lors de la RCP, par le pharmacien clinicien permettant ainsi l'adaptation des posologies du traitement anti-infectieux. Les problèmes de monitoring thérapeutique à suivre (15 %) et de contre-indications (13 %) s'expliquent également par la préparation de la RCP par le pharmacien et la recherche des traitements habituels du patient de ses allergies et de ses intolérances. Enfin l'analyse pharmaceutique, en routine, des ordonnances des patients hospitalisés (avant la RCP) permet d'intervenir lors de la RCP pour des problèmes d'indication non traitée (pousse d'une bactérie non couverte par les antibiotiques actuels) ou d'effets indésirables. Le taux d'acceptation des IP lors des RCP est bon (96 %).

A la sortie d'hospitalisation, le principal problème concerne les modalités d'administration (24 %). Le pharmacien réalise de nombreuses IP sur les erreurs de durées de prescription du traitement anti-infectieux lors des EPS. Les problèmes d'indications non traitées (19 %) s'expliquent, d'une part, par l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance avant l'EPS et donc le contrôle de la bactériologie et de l'absence de pousse retardée de bactéries (*Cutibacterium acnes*) par le pharmacien clinicien, et d'autre part, par les oublis de médicaments associés sur les ordonnances de sortie (folinate de calcium et sulfaméthoxazole/triméthoprimine par exemple). Des problèmes de sur/sous dosage et de non-conformité à la RCP sont aussi beaucoup retrouvés (14 % chacun). Les prescriptions de

sortie sont souvent rédigées avant la parution de la décision de la RCP dans le dossier informatisé du patient. Les prescripteurs utilisent leurs notes présent pendant la RCP afin de retranscrire la décision ce qui peut générer des erreurs. De plus, le prescripteur qui réalise l'ordonnance de sortie n'est pas systématiquement celui qui prend en charge le patient ce qui peut entraîner des erreurs dans les transmissions d'informations. Les problèmes d'interactions médicamenteuses retrouvés lors des EPS sont majoritairement liés à l'ajout sur l'ordonnance de sortie de tramadol avec le linézolide ou d'un anticoagulant oral avec un antifongique azolé. Lors des EPS, le pharmacien clinicien interroge les patients sur les possibles effets indésirables ressentis depuis le début de l'antibiothérapie (souvent initiée en hospitalisation) ce qui explique les problèmes liés aux effets indésirables (7 %). Les informations données par le patient permettent au pharmacien d'intervenir auprès du chirurgien ou de l'infectiologue afin d'optimiser le traitement. Les erreurs de retranscription de la décision de la RCP (mauvais choix de molécules, sur ou sous dosage, durée de prescription etc.) sur l'ordonnance de sortie du patient sont donc fréquentes et le pharmacien permet d'intercepter et de corriger ces erreurs par l'analyse de l'ordonnance de sortie et la réalisation d'EPS. Le taux d'acceptation des IP lors des EPS est excellent (100 %). La diversité des IP retrouvées lors des EPS ne permet pas d'identifier d'axe précis d'amélioration. Cependant, une formation des prescripteurs, avec une sensibilisation sur l'importance des prescriptions de sortie, ainsi que la mise à disposition des conclusions RCP dans le dossier patient informatisé avant la sortie du patient pourraient diminuer les erreurs. La prescription de sortie reste un moment sensible de la prise en charge des patients malgré l'encadrement en RCP. Le grand nombre d'IP réalisées lors des EPS permet de mettre en évidence le rôle important du pharmacien clinicien dans l'interception de possibles erreurs sur les ordonnances de sortie notamment.

Les résultats retrouvés lors des IP des patients hospitalisés sont confirmés par une étude de Bouchand *et al.* menée en 2016 dans une unité de chirurgie septique d'un CRIOAC. Les principaux problèmes concernent le sur/sous dosage (27,7 %), les durées de prescriptions trop longues et les indications non traitées (13,3 et 12,2 % respectivement). Cependant, l'étude ne concerne pas seulement le traitement anti-infectieux (110). Lors des hospitalisations, la présence de nombreux interlocuteurs (chirurgiens, internes, anesthésistes) complique la transmission des IP. Dans notre étude, le taux d'acceptation des IP réalisées pendant l'hospitalisation est de 78 %. Dans l'étude de Bouchand *et al.* (110) le taux d'acceptation est de 80 %, similaire à celui retrouvé dans l'étude de Mas-Morey *et al.* (83,4%) ciblant les IP réalisées sur les anti-infectieux (111). Bouchand *et al.* montre aussi

que la présence du pharmacien dans l'unité septique du CRIOAC a permis d'augmenter le pourcentage d'acceptation des IP réalisées (31 % contre 80 %) (110).

Le nombre d'IP réalisées lors des trois moments clés de la prise en charge des patients avec une IOA complexe montre le rôle important du pharmacien clinicien quant à la sécurisation des thérapeutiques anti-infectieuses. Il serait intéressant par ailleurs, d'évaluer l'impact clinique et économique de ces IP. En effet, des études montrent le rôle du pharmacien dans la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse du patient et la réduction des coûts dans les services de traumatologie et d'orthopédie. Dans la revue de la littérature publiée par Xie *et al.* l'analyse de 74 articles met en évidence que les interventions du pharmacien permettent de limiter l'utilisation d'antibiotiques (diminution de 100 % à 20-30 % d'administration d'antibiotiques en prophylaxie lors des chirurgies de plaies propres avec une diminution des coûts de 308,67 à 69,75 dollars par cas), une meilleure prise en charge de la douleur (réduction des doses de morphiniques administrées après les chirurgies) et une meilleure utilisation des anticoagulants. Le pharmacien a aussi un rôle de conseil et d'éducation auprès du patient concernant son traitement. En participant à la promotion de l'observance et en limitant l'usage d'antibiotiques inappropriés, le pharmacien permet aussi de réduire les coûts de santé (112). Une étude de Renaudin *et al.* publiée en 2018, montre que 3.8 % des IP réalisées ont un impact clinique majeur et que le rapport coût/bénéfice des interventions du pharmacien clinicien est de 1,94 euros d'économie pour 1 euro investi (113). Dans une étude menée au Danemark, l'introduction d'un pharmacien clinicien a permis de réduire de 70 % le nombre de prescriptions qui ne suivent pas les recommandations internationales et/ou nationales sur 10 critères établis par les auteurs. Cependant la réduction des coûts de santé, conséquences de l'intervention du pharmacien, ne permet pas de couvrir toutes les dépenses liées à l'activité de pharmacie clinique (114).

Etude observationnelle du suivi des décisions du Centre de Référence correspondant des Infections Ostéo-Articulaires Complexes du CHU de Toulouse : évaluation de l'observance des traitements anti-infectieux deux ans après la mise en place d'un entretien pharmaceutique de sortie

Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence concernant la bonne conduite du traitement anti-infectieux par les patients ayant bénéficié d'un EPS par rapport à ceux étant sortis d'hospitalisation sans EPS (84,2 % de conformité versus 82,3 % respectivement, $p = 0.78$). Aucune étude s'intéressant à l'impact des EPS sur le bon suivi d'un traitement chronique n'a pu être retrouvé dans la littérature cependant des études suggèrent que les entretiens pharmaceutiques pourraient améliorer l'observance (98,115). Les entretiens

pharmaceutiques en officine ont quant à eux montré une amélioration de l'observance chez les patients traités par antivitamine K (116).

La répartition des germes retrouvés dans notre étude est similaire à celle retrouvée dans l'étude menée au CRIOAC de Lille-Tourcoing (24). En détail, notre étude et celle de Titécat *et al.* retrouvent des pourcentages identiques concernant les staphylocoques en général (50 % *versus* 57 % respectivement) ainsi que les SCN (61,9% *versus* 67 % des staphylocoques). L'étude de Gramatico-Guillon *et al.*, quant à elle, retrouve un pourcentage plus élevé de staphylocoques, impliqués dans les IOA (66 %) (3). Les BGN sont légèrement plus représentées dans notre étude (21,4 % *versus* 17,4 %) mais le pourcentage d'entérobactéries est identique (70,7 % *versus* 71 % des BGN). Notre étude retrouve un pourcentage plus faible de *Pseudomonas aeruginosa* par rapport à celle de Titécat *et al.* (17,2 % des BGN dans notre étude contre 29 %). Le *Cutibacterium acnes* est la bactérie la plus représentée des anaérobies (9,7 % des germes identifiés dans notre étude et 5,8 % dans celle de Titécat *et al.* des germes identifiés). Enfin, notre étude retrouve une plus faible proportion de streptocoques (4,2 % *versus* 7,7 %) et d'entérocoques (2,5 % *versus* 5,3 %). Les infections fongiques représentent 2,1 % des IOA dans notre étude, un taux similaire à celui retrouvé dans l'étude de Grammatico-Guillon *et al.* (1,2%) (3).

Les patients du groupe sans EPS, bien que présentant plus de comorbidités, de prises d'immunosuppresseurs et étant plus polymédiqués, sont plus souvent atteints d'IOA monomicrobiennes, ce qui peut simplifier le schéma anti-infectieux. Ils sont plus souvent traités par voie IV et pour une durée moins longue par rapport aux patient ayant bénéficié d'un EPS. Or, la durée de prescription est un point critique de l'observance ; plus la durée est longue, plus l'observance baisse (117). Les administrations IV étant réalisées par des infirmières à domicile, l'observance est sensée être parfaite. Au final, les 2 groupes ne nous paraissent pas totalement comparables ; les caractéristiques des patients avec EPS ne semblent pas, de base, en faveur d'une bonne observance.

Notre étude montre que 26 patients n'ont pas suivi les recommandations de la RCP jusqu'au bout de leur traitement (16,2 % des patients ou 17,2 % si l'on ne tient pas compte des 10 patients perdus de vue). Parmi ces patients, 15 (9,9 %) n'ont pas été jugés observants. Dans notre étude, l'évaluation de l'observance n'a été effectuée que pour les patients terminant leur traitement à domicile (n=124). Le pourcentage de patients non observants est donc de 12,1 %. Ce chiffre est supérieur à celui retrouvé dans l'étude menée dans le CRIOAC de Lyon par Bretagnolle *et al.* qui s'intéresse à l'observance des patients avec antibiothérapie supérieure à 30 jours. Les infectiologues de l'équipe du CRIOAC de Lyon réalisent des

entretiens de sortie ciblés sur le traitement anti-infectieux. Dans cette étude, le taux d'inobservance est de 4 % à 6 semaines (score de Girerd inférieur ou égal à 3) et 5 % à 3 mois. Cette différence peut s'expliquer par l'utilisation de deux tests d'évaluation de l'observance dans notre étude (score de Girerd associé au décompte des prises administrées) (118). L'étude TAPIOCA menée par Gras *et al.* sur l'observance du traitement anti-infectieux chez 51 patients avec une IOA montre, quant à elle, que 29 % des patients n'ont pas été observants (moins de 80 % de prises administrées). L'observance a été mesurée par décompte des comprimés restants en présence du patient lors des visites de suivi, et non pas par téléphone, ce qui peut expliquer le pourcentage plus élevée que dans notre étude (119). L'observance mesurée dans notre étude, bien que moins élevée que dans l'étude de Bretagnolle *et al.* reste supérieure aux données d'observance disponibles pour des traitements chroniques (estimé à 50 % par l'OMS) (120). L'importance et le bénéfice attendu du traitement anti-infectieux sont souvent mieux connus des patients que pour d'autres traitements chroniques et peuvent expliquer cette différence.

L'étude des variables pouvant influencer l'observance des traitements recommandés par la RCP montre que l'isolement social des patients tout comme le tabagisme sont des facteurs de risque de non observance. Seul l'isolement social est connu pour diminuer l'observance (88,121), le tabagisme est donc possiblement un facteur de confusion. Bien que non significatifs, le nombre d'antibiotiques utilisés par schéma thérapeutique, le nombre de prises par jour et le nombre de comorbidités (souvent en lien avec une prise de médicaments de façon chronique) semblent montrer un lien en rapport avec la non-conformité du traitement anti-infectieux. Dans la littérature d'autres facteurs d'inobservance ont été identifiés comme par exemple l'âge, la complexité du traitement, les effets indésirables, les facteurs socio-économiques, les caractéristiques de la maladie ou encore un manque d'informations concernant le traitement et son bénéfice (88). Ces différents facteurs n'ont pas pu être mis en évidence dans notre étude. Des méthodes pour améliorer l'observance ont été décrites dans la littérature ; simplification du plan de prise des médicaments par le pharmacien, réalisation de tableaux de rappels de prises, informations claires sur le traitement, éducation thérapeutique du patient ou encore entretien et suivi pharmaceutique régulier (98,100).

Quinze patients ont été jugés non conformes sur le suivi de leur traitement anti-infectieux, à cause d'une mauvaise observance à leur retour à domicile (dont un patient qui avait déjà eu une rupture de traitement en établissement de soins). Les autres patients ont été jugés non conformes du fait de modifications thérapeutiques réalisées par les centres d'aval suite à la survenue d'effets indésirables trop importants (réactions cutanée etc.), ou par leur médecin

traitant ou par leur chirurgien devant la bonne évolution clinico-biologique sans prise d'avis auprès du CRIOAC.

Dans le détail, concernant les causes de non-conformité des patients ayant bénéficié d'un EPS, 5 patients ont été jugés non conformes, 3 patients ont été non observants ; dont un suite à des effets indésirables digestifs et après des appels au CRIOAC infructueux en période de crise sanitaire. Un autre patient nous a précisé avoir pris son traitement plus longtemps grâce à l'EPS. Le troisième a expliqué son manque d'observance par des problèmes mnésiques et une fatigue intense. L'EPS, a notamment pour objectif de responsabiliser d'avantage le patient sur l'importance de sa prise en charge anti-infectieuse ; ces exemples montrent que l'objectif n'est que partiellement atteint. Il est intéressant de noter aussi qu'aucun patient sorti dans un établissement de soins après avoir eu un EPS n'a eu d'interruption ou de modification de traitement sans prise d'avis auprès du CRIOAC du CHU de Toulouse. L'EPS avec remise d'un dossier CRIOAC permettrait donc d'éviter les incompréhensions dans les structures d'aval.

Concernant la tolérance clinico-biologique, environ 30 % des patients en établissement de soins et 50 % des patients à domicile ont présenté au moins un effet indésirable. Les effets indésirables digestifs représentent quasiment la moitié des effets indésirables décrits. Ces effets sont très bien connus pour être les plus fréquents lors de prises d'anti-infectieux. Les effets indésirables cutanés sont aussi fréquemment retrouvés. Notre étude retrouve pour les quinolones des effets indésirables musculaires et articulaires bien connus (58) ; un patient a notamment présenté un EIG lié à un surdosage en lévofloxacine sur son ordonnance de sortie. Cette EM a entraîné une rechute et une aggravation de sa dermatomyosite avec pour conséquence une hospitalisation. Pourtant un EPS avait été réalisé et l'EM avait été signalée. Concernant les effets indésirables biologiques, nous retrouvons, peu fréquemment, une mauvaise tolérance hépatique, rénale et hématologique. Cependant un EIG hématologique est survenu lors de notre étude, avec une pancytopenie sous linézolide quelques jours avant la date d'arrêt prévue. Cet événement a nécessité une hospitalisation aux urgences ainsi qu'une transfusion de globules rouge. Le linézolide a été arrêté du fait de cette toxicité hématologique. Une sous-déclaration des effets indésirables est possible, car notre recueil ne se base que sur les déclarations des patients et des professionnels de santé. La proportion de patients ayant présenté au moins un effet indésirable (49,6 %) est similaire à l'étude de Valour *et al.* publiée en 2014 (45%) ; cependant, le pourcentage d'EIG est beaucoup plus élevé et atteint 15 % dans cette étude. Cette différence peut s'expliquer par le fait que les EIG surviennent généralement dans les jours qui suivent l'initiation de l'antibiothérapie ; or notre étude ne recueille pas les effets indésirables à l'initiation de

l'antibiothérapie ; celle-ci étant réalisée dans la majorité des cas en hospitalisation et avant la sortie du patient. De plus les EIG retrouvés dans l'étude de Valour *et al.* concernent majoritairement les traitements par voie IV peu présents dans notre étude car le relai oral est souvent fait avant la sortie d'hospitalisation (122).

Notre étude montre qu'environ un quart des patients sortis en établissement de soins n'avaient pas un suivi biologique conforme aux recommandations de la RCP. Ce résultat inattendu est justifié par les équipes de soins, par le fait que les bilans n'évoluaient pas et n'étaient pas nécessaires. L'évaluation faite à domicile montre, quant à elle, que 22.6 % des patients n'ont pas un suivi biologique optimal. Cependant, nous notons que lorsque les patients ont eu un EPS, le nombre de patients avec un suivi biologique optimal (100% des examens réalisés) est significativement plus élevé. Une étude de Raebel *et al.* menée sur le suivi des paramètres biologiques chez des patients ambulatoires lors de l'initiation d'un nouveau traitement montre que 39 % des dispensations ont été réalisées sans les dosages biologiques recommandés ; cependant cette étude n'a pas pu évaluer la part liée à la non-observance du patient et celle liée à la non prescription de l'analyse par le médecin (123). Dans notre étude la prescription du suivi biologique recommandé est systématiquement réalisée. Une autre étude qui s'est intéressée au suivi biologique chez des patients avec un traitement chronique a retrouvé qu'entre 44 et 47 % des patients ne recevaient pas au moins un test biologique recommandé (124). Les EPS permettent une meilleure réalisation des suivis biologiques réalisés en ville en sensibilisant le patient à l'importance de ce suivi afin de détecter des possibles effets indésirables.

Le CRIOAC du CHU de Toulouse recommande une consultation ou a minima un appel au médecin traitant tous les 15 jours. Notre étude montre que les patients ayant bénéficié d'EPS respecte mieux cette recommandation. Cette différence significative peut s'expliquer par un rappel de cette information à la fin de chaque EPS. En effet lors de la sortie d'hospitalisation sans EPS, cette information n'est que très rarement donnée au patient. L'étude de Thompson *et al.* décrit que 52,1 %, 33, 7 % et 30,3 % des patients atteints de glaucome, de dégénérescence maculaire liée à l'âge et de rétinopathie diabétique ont un faible suivi médical (défini par le nombre de patients qui n'ont pas reprogrammé de consultation dans le mois suivant la date de suivi prévue) (125). Ces taux sont plus faibles que celui retrouvé dans notre étude chez les patients sans EPS (73,7 %) mais se rapprochent de celui des patients avec EPS (35,7 %). Cependant, le suivi bimensuel recommandé par le CRIOAC du CHU de Toulouse est plus contraignant que le suivi médical dans les maladies étudiées dans l'étude de Thompson *et al.* et la crise sanitaire n'a pas facilité les consultations médicales chez le médecin traitant.

Lors de cette étude, nous avons voulu nous intéresser à la satisfaction globale des patients vis-à-vis des EPS effectués et de leur utilité en questionnant le patient à la fin de son traitement anti-infectieux. La majorité des patients ayant répondu (71,4 %) sont satisfaits de l'EPS. Cependant il est important de noter que 8 patients (28,6 %) ne sont pas satisfaits de l'EPS et ne le juge pas forcément utile (fiches d'informations sur les anti-infectieux, carnet de suivi de l'observance non utilisés). Ainsi, des améliorations pourront certainement être apportées sur les EPS et sur les outils d'information et de suivi remis au patient. Ces améliorations à apporter pourraient être discutées lors d'une prochaine réunion du CRIOAC. Les patients non satisfaits sont souvent des patients conscients de l'importance de leur traitement et pour qui des informations complémentaires ne sont peut-être pas forcément nécessaires à leurs yeux. Il est intéressant de noter que la majorité de ces patients recommande pourtant l'EPS pour les autres patients.

La satisfaction sur les informations données à la sortie du patient sur son traitement anti-infectieux a aussi été évaluée. Lorsque les patients sortent sans EPS, plus de la moitié des patients (63,2 %) jugent que les informations données ne sont pas suffisantes. Avec les EPS, 92,8 % des patients interrogés ont trouvé les informations données satisfaisantes. L'étude de van Geffen *et al.* portant sur la satisfaction sur les informations données en officine sur les médicaments cardiovasculaires montre que seulement 30,8 % des patients sont pleinement satisfaits (126). En comparaison, le taux retrouvé dans notre étude après EPS est bien plus élevé et peut s'expliquer par la réalisation d'un entretien ciblé, avec prise du temps nécessaire, et réponse aux questions du patient ; en officine le temps dont dispose le pharmacien n'est, la plupart du temps, pas suffisant pour donner des informations précises et complètes. Ceci montre que l'EPS est utile pour donner des informations claires et précises aux patients concernant leur traitement anti-infectieux.

Etat des lieux de l'organisation et du rôle du pharmacien clinicien dans les CRIOAC de France

Quatorze CRIOAC ont répondu au questionnaire qui leur a été envoyé soit environ 50 % des centres. Le taux de documentation global est bon (99 %). La majorité des CRIOAC réalise une RCP par semaine et ils ont tous une unité dédiée pour ces patients. Les protocoles d'antibiothérapie sont formalisés dans la très grande majorité des centres et le pharmacien a participé à la rédaction de ces derniers. Dans la majorité des centres (11), le pharmacien clinicien est impliqué dans le fonctionnement du CRIOAC. Cependant une différence dans l'implication du pharmacien semble apparaître : parmi les 11 centres où le pharmacien est impliqué, sa présence en RCP est systématique dans seulement 6 centres. Lorsqu'il est présent le pharmacien intervient pour aider à la décision de la prise en charge en informant,

a priori, par exemple sur les adaptations des posologies de médicaments à la fonction rénale ou sur les interactions médicamenteuses. Il intervient aussi pour corriger la décision en cas de contre-indication, d'indisponibilité ou de ruptures. De plus une conciliation médicamenteuse d'entrée avec, à minima, recueil des allergies médicamenteuses et de la prise récente d'antibiotiques, est réalisée pour tous les patients présentés en RCP dans seulement 4 centres. Il est d'ailleurs intéressant de noter que parmi ces 4 centres, le pharmacien clinicien n'est pas systématiquement présent en RCP et que dans un centre il n'est jamais présent. Pourtant ces conciliations d'entrée peuvent être un outil d'aide à la décision de la thérapeutique médicamenteuse lors des RCP. En effet elles permettent de connaître le traitement habituel du patient et d'éviter les potentielles interactions médicamenteuses. L'accès à cette conciliation lors des RCP permettrait une meilleure prise en charge des patients. Les prescriptions hospitalières des patients présents dans des services dotés de pharmacie clinique avec une IOA complexe sont toutes analysées par un pharmacien lorsque celui-ci est impliqué dans le fonctionnement du CRIOAC. Dans 8 centres elles sont même systématiquement validées pour tous les patients.

Pendant l'hospitalisation, la décision prise en RCP est appliquée dans 6 centres par le chirurgien, dans 2 centres par l'infectiologue, dans 4 centres par le chirurgien ou l'infectiologue. Le chirurgien est donc le plus souvent impliqué pour la prescription de l'antibiothérapie. Un suivi pharmaceutique de cette décision (vérification que la prescription soit en accord avec les recommandations de la RCP ; bonne posologie, bonne durée etc.) est réalisé dans 9 des 11 centres où le pharmacien est impliqué. Dix centres réalisent aussi une visite médico-chirurgicale mais le pharmacien n'est présent lors de cette visite que dans 1 seul centre.

Concernant la sortie d'hospitalisation, un suivi pharmaceutique de la décision prise en RCP (concordance entre la décision et les ordonnances de sortie), à minima dans les services dotés d'une activité de pharmacie clinique, est réalisée dans la moitié de centres ayant répondu aux questionnaires. Cette étape est un point clé du parcours de soin du patient ; c'est pourquoi de nombreux centres réalisent des entretiens ciblés sur la prise en charge anti-infectieuse à la sortie du patient (10 centres). Il est aussi intéressant de voir que ces entretiens sont réalisés par l'infectiologue seul dans 2 centres où le pharmacien est impliqué et par une infirmière dans un autre centre où le pharmacien est aussi impliqué. Une collaboration est présente entre le pharmacien et l'infectiologue dans 1 centre et entre le chirurgien et le pharmacien dans un autre. Des documents supports ne sont pas systématiquement remis lors de ces entretiens, en effet 6 centres en distribuent. Deux

centres qui ne réalisent pas d'entretiens de sortie, remettent quant à eux, des documents supports.

Aucun centre ne réalise systématiquement un suivi régulier de l'antibiothérapie pour s'assurer de la bonne conduite du traitement par le patient après sa sortie d'hospitalisation. Enfin lorsque le pharmacien est impliqué dans le CRIOAC, il est très souvent aussi impliqué dans les travaux de recherches qui sont menés.

Finalement, les pratiques des CRIOAC sont très hétérogènes et une harmonisation entre les différents centres semble difficile à mettre en œuvre (présence systématique en RCP, EPS, fiche d'informations sur le traitement anti-infectieux etc.). Les différents résultats de notre étude tendent à montrer que le pharmacien peut contribuer à optimiser la prise en charge médicamenteuse des patients présentant une IOA complexe. Ce constat est partagé par une autre équipe pharmaceutique impliquée dans un CRIOAC ; selon elle, le pharmacien a un rôle à jouer important pour sécuriser la prise en charge du patient atteint d'IOA, permettre une démarche rationalisée des antibiotiques, aider aux choix des thérapeutiques anti-infectieuses en fonction des règles de délivrances et des disponibilités des traitements et dans le conseil au patient (127). Mais des difficultés organisationnelles, ou économiques peuvent être un frein pour améliorer l'implication du pharmacien dans les CRIOAC. En effet, tous les hôpitaux ne bénéficient pas du temps pharmacien nécessaire à une implication totale du pharmacien dans cette activité. Par ailleurs, l'organisation d'un suivi régulier de l'antibiothérapie après la sortie d'hospitalisation du patient avec mise en place de consultations pharmaceutiques, téléphoniques, par exemple, permettrait d'évaluer plus aisément l'observance des patients, et peut-être, de l'améliorer.

4.2. Limites

Analyse des interventions pharmaceutiques réalisées sur la prise en charge anti-infectieuse des patients présentant une infection ostéoarticulaire complexe

Notre étude se base sur un recueil prospectif des différentes IP qui concernent le traitement anti-infectieux. Pendant l'hospitalisation, les IP sont réalisées sur le logiciel de prescription Orbis[®] et une retranscription est donc nécessaire sur un tableur excel[®]. Ce recueil est réalisé quotidiennement par différentes personnes (interne, pharmacien en fonction de l'auteur de l'IP). Il existe donc une possibilité d'oubli de retranscription d'IP pouvant sous-estimer le nombre total d'interventions. L'absence d'une requête facilement accessible sur le logiciel d'aide à la prescription nous permettant d'obtenir les IP réalisées sur la prise en charge anti-infectieuse des patients CRIOAC nous a poussé à utiliser cette méthode de recueil.

La classification de la SFPC concernant les problèmes liés à la thérapeutique et les IP n'est pas toujours très explicite dans la pratique quotidienne et il existe une part de subjectivité lors du classement. Cependant afin de limiter au maximum les biais de classification, la quotation des IP a été réalisée par une seule et même personne.

Suite à la baisse de l'activité chirurgicale liée à la crise sanitaire du SARS-CoV-2 (mars à mai 2020), le nombre d'IP réalisées, que ce soit en hospitalisation, en RCP, ou lors des EPS, est donc sous-estimé sur la période étudiée. Cependant nous ne pensons pas que cette crise a eu un impact sur la répartition des différents types d'IP.

L'impact clinique des IP n'a pas été étudié dans notre étude. Seul le nombre d'IP a été relevé. Bien que représentatif du rôle du pharmacien clinicien, cette analyse seulement quantitative représente un frein pour déterminer réellement l'impact et le rôle du pharmacien dans l'optimisation de la prise en charge du patient. La SFPC a mis en place une échelle (CLEO) dans le but d'étudier l'impact clinique, économique et organisationnel des IP (128). Une analyse qualitative de ces IP pourrait donc être réalisée dans un second temps.

Etude observationnelle du suivi des décisions du Centre de Référence correspondant des Infections Ostéo-Articulaires Complexes du CHU de Toulouse : évaluation de l'observance des traitements anti-infectieux deux ans après la mise en place d'un entretien pharmaceutique de sortie

La méthodologie employée dans l'étude menée au CHU de Toulouse en 2016 dans le cadre d'une thèse de pharmacie (8) a été utilisée afin de pouvoir reprendre la base de données des patients malgré la présence de biais. Les inclusions des patients ayant été réalisées avec 4 ans d'intervalle, il existe un biais lié aux possibles différences de prises en charge entre les deux périodes. Néanmoins, les recommandations de prises en charge des patients avec une IOA complexe au niveau des traitements anti-infectieux ont peu évoluées depuis 2016 ; si ce n'est un relai PO *a priori* plus rapide et plus facilement réalisé. De plus, une autre limite liée à l'inclusion, dans notre étude, de la base de données de la thèse de 2016 est que le recueil des données et leur analyse ne sont pas effectués par la même personne.

Le recueil des données des patients a été réalisé à l'aide du dossier médical informatisé du patient, de l'interrogatoire du patient et/ou de l'équipe médicale. Les données peuvent ne pas être exhaustives notamment en ce qui concerne les comorbidités ou bien les facteurs de risque.

L'analyse de la conformité du suivi du traitement anti-infectieux lors du retour à domicile du patient a été réalisée par l'étude de l'observance (*via* le score de Girerd et le pourcentage de

prises non administrées) et de la continuité du traitement (même molécules, même voie d'administration, même posologie à la fin du traitement). Les méthodes d'évaluation de l'observance utilisées sont indirectes et présentent donc un biais lié aux déclarations du patient malgré une bonne corrélation avec les méthodes directes dans la littérature (96,129). Il est en revanche difficile de remettre en cause un patient qui déclare ne pas être observant. Ces méthodes surestiment souvent l'observance des patients (94).

Le questionnaire de Girerd utilisé dans notre étude, bien que très utilisé, n'est pas totalement adapté pour estimer l'observance d'un traitement antibiotique au long-cours. Celui-ci a, en effet, été créé pour l'étude de l'observance de traitements antihypertenseurs (108). Cependant, il a également été utilisé par Bretagnolle *et al.* pour leur étude de l'observance des antibiotiques dans les IOA (92).

La méthode d'estimation des prises non administrées peut aussi constituer un biais à notre étude. En effet, le nombre de comprimés restants de chaque molécule anti-infectieuse n'est évalué que sur simple déclaration du patient. Des patients ont notamment mentionné qu'ils ne leur restaient aucun comprimé ; cependant, le nombre de comprimés délivrés par la pharmacie et la durée de traitement prévue par la RCP ne justifiaient pas une prise de la totalité des comprimés. L'absence des comprimés, lors de l'appel au patient, ne signifie pas qu'ils ont été administrés ; ils peuvent avoir été jetés ou perdus. Un problème se pose également lorsqu'un patient a déjà eu quelques mois auparavant la même molécule ; en effet, des reliquats des précédentes délivrances par la pharmacie ont pu être conservés et une confusion lors du décompte des comprimés restants est possible. La fiabilité de cette technique serait plus importante si une visite surprise chez le patient était réalisée afin de compter les comprimés restants (130). Une méthode de recueil avec retour des comprimés restants à la pharmacie ou la réalisation d'un entretien en présence du patient permettraient de limiter ce biais.

Le seuil de prises administrées établi à 80 % peut aussi être discuté. En effet ce seuil est régulièrement utilisé dans les publications pour évaluer l'observance de traitements chroniques (130,131) mais ce seuil paraît insuffisant à la vue de l'importance du traitement anti-infectieux. Un seuil proche des 95 % pris pour étudier l'observance des traitements antirétroviraux serait peut-être une meilleure base afin d'évaluer la bonne conduite du traitement (132).

Malgré les différents biais présents dans les deux méthodes d'évaluations de l'observance, la combinaison des deux méthodes permet de renforcer nos résultats.

Une autre limite de notre étude est la durée sur laquelle est réalisée l'évaluation de l'observance. Pour un patient sorti en établissement de santé et qui termine son traitement à domicile, nous pouvons supposer que l'observance évaluée sera surestimée par rapport à un patient sortant directement à domicile et ce pour une même durée totale de traitement. En effet plus l'hospitalisation est longue, plus l'évaluation de l'observance sera effectuée sur une durée courte. De plus, nous avons décidé de ne pas prendre en compte l'observance en établissement de santé (considérée à 100 %) dans le calcul de l'observance des patients finissant leur traitement à domicile ; la prise en compte favoriserait obligatoirement une surestimation de l'observance par comparaison aux patients sortis directement à domicile.

Les dates prévues d'arrêt du traitement anti-infectieux peuvent aussi être interprétées différemment. En effet, pendant la RCP, lorsqu'un relai vers une antibiothérapie orale est décidé, la durée totale de l'antibiothérapie est énoncée (6 ou 12 semaines la plupart du temps). Or celle-ci comprend la durée de l'antibiothérapie IV reçue en hospitalisation. Lors de la rédaction des ordonnances de sortie avec relai oral, la durée totale du traitement est très souvent notée sans date de fin précise. Le patient arrête donc son traitement oral une à deux semaines après la date initialement prévue en RCP ; la durée de l'antibiothérapie IV n'ayant pas été prise en compte. La prescription du traitement anti-infectieux en mois et non en semaines, peut aussi générer des décalages de date de fin prévue de traitement. Dans ces cas-là, l'observance a été évaluée à la fin de la durée prévue du traitement et non pas à la date de fin réelle.

Concernant notre objectif principal, le peu de patients inclus par rapport à nos attentes (environ 100 patients) limite la puissance de notre étude. Les EPS ont dû être stoppés pendant le pic épidémique et le confinement lié au SARS-CoV-2 (mars à mai 2020) ce qui ne nous a pas permis d'inclure un nombre suffisant de patients. De plus avec la baisse de l'activité chirurgicale et la fermeture des lits, le nombre de patients présentés en RCP a aussi très grandement diminué lors de cette crise sanitaire, limitant encore l'inclusion de patients. Afin d'avoir le temps d'analyser les résultats, les traitements anti-infectieux pouvant se prolonger jusqu'à 3 mois, aucune inclusion ne pouvait être réalisée après la fin mai. Dix patients ont été perdus de vue au cours de l'étude (6,2% de nos patients inclus) ce qui diminue le nombre de patients que nous avons pu évaluer.

Etat des lieux de l'organisation et du rôle du pharmacien clinicien dans les CRIOAC de France

Concernant les limites du questionnaire, certaines questions ont pu être interprétées différemment selon le répondeur. Pourtant, le type de réponses attendues aux différentes

questions a été détaillé afin de laisser le moins d'interprétation possible. Ce questionnaire a été envoyé par courriel aux différentes adresses mentionnées sur le site « solidarites-sante.gouv.fr » (101) ; cependant, certaines adresses sont incorrectes, ou renvoyaient des messages d'absence. Malgré des recherches pour renvoyer le questionnaire aux bonnes adresses, nous avons possiblement eu un biais lors de la diffusion. Une liste des pharmaciens cliniciens référents CRIOAC aurait permis une diffusion plus facile du questionnaire et sûrement un meilleur taux de réponse. La période de crise sanitaire n'a pas non plus facilité les réponses de la part des centres.

5. Conclusion et perspectives

La prise en charge des patients avec une IOA complexe est pluriprofessionnelle et associe le plus souvent une chirurgie à un traitement anti-infectieux long et à de fortes posologies ; le risque d'erreurs, notamment médicamenteuses, est donc important. Le grand nombre d'IP réalisées par le pharmacien clinicien tout au long du parcours de soin du patient et leur diversité montre l'importance du rôle du pharmacien afin de limiter ces erreurs. Le pharmacien, en interceptant et en corrigeant les EM à la sortie d'hospitalisation, permet de sécuriser le retour à domicile des patients et de renforcer le lien ville/hôpital. Une analyse approfondie des IP et un retour d'expérience auprès des prescripteurs afin de les sensibiliser sur l'importance du traitement anti-infectieux pourraient être réalisés.

Depuis l'instauration des EPS en 2018, le pharmacien réalise une démarche d'information et de conseils pharmaceutiques sur les traitements anti-infectieux des patients dont le cas a été discuté en RCP IOA. Les EPS n'ont pas permis d'améliorer significativement la bonne conduite du traitement anti-infectieux des patients à leur sortie d'hospitalisation mais ils ont permis d'améliorer le suivi des examens biologiques et des consultations auprès des médecins traitants ainsi que d'améliorer la satisfaction des patients sur l'information donnée à leur sortie sur les traitements anti-infectieux. Une étude sur un plus grand nombre de patients et en dehors d'un contexte de crise sanitaire permettrait peut-être de montrer un bénéfice de l'EPS. Les EPS, en favorisant l'implication des patients dans leur traitement anti-infectieux, améliorent donc le suivi médical et biologique à leur sortie d'hospitalisation.

Le pharmacien clinicien est très souvent impliqué dans le fonctionnement des CRIOAC à des degrés d'implication variables. La présence en RCP n'est pas systématique et la mise en place d'entretiens de sortie n'est pas développée dans tous les centres ; lorsqu'ils existent, les entretiens de sorties sont minoritairement conduits par les pharmaciens. L'implication des pharmaciens dans les CRIOAC peut encore être développée afin de renforcer la multidisciplinarité des équipes.

Le pharmacien clinicien a donc un rôle important à jouer en limitant l'iatrogénie médicamenteuse et en favorisant le bon usage des traitements anti-infectieux afin de sécuriser la prise en charge du patient tout au long de son parcours de soin à l'hôpital. Un suivi des patients à leur sortie d'hospitalisation par le biais de consultations pharmaceutiques (par le pharmacien d'officine ou hospitalier) pourrait être intéressant dans le but de favoriser l'observance et de renforcer l'action des EPS.

BIBLIOGRAPHIE

1. Une IOA c'est quoi ? [Internet]. Une IOA c'est quoi ? [cité 9 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.chu-bordeaux.fr/>
2. CRIOGO :: Les IOA :: Les infections ostéo-articulaire (IOA) : définition [Internet]. [cité 9 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.criogo.fr/les-ioa/definition-d-une-infection-osteo-articulaire-complexe>
3. Grammatico-Guillon L, Baron S, Lecuyer A-I, Gettner S, Bernard L, Rusch E. Épidémiologie et impact économique des infections ostéoarticulaires chez les adultes hospitalisés en France. *Rev D'Épidémiologie Santé Publique*. 1 mars 2012;60:S28.
4. Laurent E, Gras G, Druon J, Rosset P, Bernard L, Grammatico-Guillon L. Évolution des infections ostéo-articulaires (IOA) en France après mise en place des centres de références des IOA complexes (CRIOAC) : PMSI 2008 versus 2013. *Rev D'Épidémiologie Santé Publique*. mars 2016;64:S23-4.
5. Ferry T, Seng P, Mainard D, Jenny J-Y, Laurent F, Senneville E, et al. Le réseau des CRIOAc en France : un programme national de la DGOS pour améliorer la prise en charge des infections ostéoarticulaires. */data/revues/18770517/unassign/S187705171830488X*. 11 nov 2018;6369:1-117.
6. Présentation du Centre de Référence - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse [Internet]. [cité 30 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.chu-toulouse.fr/presentation-du-centre-de,1635->
7. Guillemette L, Dozias G, Harry M, Briand T, Khatchaturian L, Saidani N, et al. Consultations pharmaceutiques pour les patients sous antibiothérapie au long cours dans le cadre des Infections Ostéo-Articulaires (IOA). *Médecine Mal Infect*. juin 2019;49(4):S52.
8. Debray R. Étude observationnelle prospective de l'observance des traitements anti-infectieux dans la prise en charge des infections ostéoarticulaires complexes. 2019.
9. Instruction du 27 décembre 2010 relative au dispositif de prise en charge des infections ostéoarticulaires complexes, vol. DGOS/PF2. 2010 [Internet]. [cité 9 avr 2020]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/instruction_466_271210.pdf
10. Guery B, Roblot F, Schmit J-L, Strady C, Varon E. SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE DE LANGUE FRANÇAISE Président : Jean-Paul Stahl Pôle de Médecine aiguë spécialisée, CHU de Grenoble, BP 217, 38043 Grenoble Cedex Tél : +33 (0)4 76 76 52 91 - Fax : +33 (0)4 76 76 55 69. Mail : JPStahl@chu-grenoble.fr. 2009;62.
11. Ghislain Aubin G, Corvec S. Épidémiologie et physiopathologie générale des infections ostéo-articulaires. *Rev Francoph Lab*. 1 mars 2016;2016(480):25-31.
12. Ahmadi S, Sanchez-Sotelo J. 80 - Septic Arthritis. In: Morrey BF, Sanchez-Sotelo J, Morrey ME, éditeurs. *Morrey's the Elbow and its Disorders*. Fifth Edition. Philadelphia; 2018. p. 756-9.
13. García-Arias M, Balsa A, Mola EM. Septic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. juin 2011;25(3):407-21.

14. Colston J, Atkins B. Bone and joint infection. Clin Med. avr 2018;18(2):150-4.
15. Ea HK, Zeller V, Lhotellier L, Ziza JM, Mamoudy P, Desplaces N. Ostéite chronique de l'adulte. Diagnostic et prise en charge. Antibiotiques. 1 mai 2007;9(2):120-9.
16. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. The Lancet. juill 2004;364(9431):369-79.
17. Boukhris J, Chafry B, Benchebba D, Bouabid S, Boussouga M. OSTEOARTICULAR INFECTIONS. :10.
18. Chihara S, Segreti J. Osteomyelitis. Dis Mon. janv 2010;56(1):6-31.
19. Bauer T, Klouche S, Grimaud O, Lortat-Jacob A, Hardy P. Prise en charge des pseudarthroses septiques du fémur et du tibia dans un centre de référence des infections ostéoarticulaires. Résultats de 55 patients suivis de 2 à 11 ans. Rev Chir Orthopédique Traumatol. 1 févr 2018;104(1):89-97.
20. Sans N, Faruch M, Lapègue F, Ponsot A, Chiavassa H, Railhac J-J. Infection du rachis – Spondylodiscites. J Radiol Diagn Interv. juin 2012;93(6):551-60.
21. Bierry G, Dietemann J-L. Imagerie des spondylodiscites infectieuses. EMC - Radiol Imag Médicale - Musculosquelettique - Neurol - Maxillofac. déc 2012;7(4):1-16.
22. Lavigne J-P, Dunyach-Rémy C, Sotto A. Ostéite du pied diabétique. Rev Francoph Lab. mars 2016;2016(480):55-60.
23. Zimmerli W, Sendi P. Pathogenesis of implant-associated infection: the role of the host. Semin Immunopathol. mai 2011;33(3):295-306.
24. Titécat M, Senneville E, Wallet F, Dezèque H, Migaud H, Courcol R-J, et al. Épidémiologie bactérienne des infections ostéo-articulaires dans un centre de référence : étude sur 10 ans. Rev Chir Orthopédique Traumatol. 1 oct 2013;99(6):543-9.
25. Surveillance des infections du site opératoire dans les établissements de santé. Réseau ISO-Raisin, France. Résultats 2017. :220.
26. Grammatico-Guillon L, Baron S, Rosset P, Gaborit C, Bernard L, Rusch E, et al. Surgical Site Infection After Primary Hip and Knee Arthroplasty: A Cohort Study Using a Hospital Database. Infect Control Hosp Epidemiol. oct 2015;36(10):1198-207.
27. rbp_reco2clics_protheses_infectees.pdf [Internet]. [cité 17 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-04/rbp_reco2clics_protheses_infectees.pdf
28. Tremblay YDN, Hathroubi S, Jacques M. Les biofilms bactériens : leur importance en santé animale et en santé publique. Can J Vet Res. avr 2014;78(2):110-6.
29. Lebeaux D, Ghigo J-M. Infections associées aux biofilms - Quelles perspectives thérapeutiques issues de la recherche fondamentale ? médecine/sciences. 1 août 2012;28(8-9):727-39.

30. Lewis K. Persister cells, dormancy and infectious disease. *Nat Rev Microbiol.* janv 2007;5(1):48-56.
31. Espinasse F, Page B, Cottard-Boulle B. Risques infectieux associés aux dispositifs médicaux invasifs. *Rev Francoph Lab.* nov 2010;2010(426):51-63.
32. Coventry MB. Treatment of infections occurring in total hip surgery. *Orthop Clin North Am.* oct 1975;6(4):991-1003.
33. Fitzgerald RH, Nolan DR, Ilstrup DM, Van Scoy RE, Washington JA, Coventry MB. Deep wound sepsis following total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* oct 1977;59(7):847-55.
34. Lee HD, Prashant K, Shon WY. Management of Periprosthetic Hip Joint Infection. *Hip Pelvis.* juin 2015;27(2):63-71.
35. Tsukayama DT, Goldberg VM, Kyle R. Diagnosis and management of infection after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2003;85-A Suppl 1:S75-80.
36. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-Joint Infections. *N Engl J Med.* 14 oct 2004;351(16):1645-54.
37. McPherson EJ, Woodson C, Holtom P, Roidis N, Shufelt C, Patzakis M. Periprosthetic total hip infection: outcomes using a staging system. *Clin Orthop.* oct 2002;(403):8-15.
38. Kamath AF, Ong KL, Lau E, Chan V, Vail TP, Rubash HE, et al. Quantifying the Burden of Revision Total Joint Arthroplasty for Periprosthetic Infection. *J Arthroplasty.* sept 2015;30(9):1492-7.
39. Pilly E, Épaulard O, Le Berre R, Chirouze C, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France). ECN.Pilly 2020: maladies infectieuses et tropicales : prépa. ECN, tous les items d'infectiologie. 2019.
40. Sigmund IK, McNally MA. Diagnosis of bone and joint infections. *Orthop Trauma.* 1 juin 2019;33(3):144-52.
41. Gabay C, Kushner I. Acute-Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflammation. Epstein FH, éditeur. *N Engl J Med.* 11 févr 1999;340(6):448-54.
42. Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci.* janv 2013;50(1):23-36.
43. Gucyetmez B, Atalan HK. C-Reactive Protein and Hemogram Parameters for the Non-Sepsis Systemic Inflammatory Response Syndrome and Sepsis: What Do They Mean? Stover CM, éditeur. *PLOS ONE.* 10 févr 2016;11(2):e0148699.
44. Dutronc H, Bocquentin F, Dupon M. Apport de l'imagerie au diagnostic de l'infection ostéoarticulaire. *Médecine Mal Infect.* juin 2004;34(6):257-63.
45. Pilly et al. - 2019 - ECN.Pilly 2020 maladies infectieuses et tropicale.pdf [Internet]. [cité 14 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/formation/ecn-pilly-2020/ecn-2020-ue6-153-nb.pdf>

46. Keller I, Vagne B, Ducou Le Pointe H, de Labriolle-Vaylet C. La scintigraphie osseuse dans la démarche diagnostique d'une infection ostéoarticulaire. *Perfect En Pédiatrie*. 1 mars 2019;2(1):80-5.
47. Dupieux C, Laurent F. Diagnostic des infections ostéo-articulaires. *Rev Francoph Lab*. mars 2016;2016(480):47-53.
48. L D, Lemaigen A, Buzelé R, Druon J, Bémer P, Gras G, et al. Item 153 INFECTIONS OSTÉO- ARTICULAIRES (IOA). *Rev Prat*. 1 janv 2015;65.
49. Berbari EF, Kanj SS, Kowalski TJ, Darouiche RO, Widmer AF, Schmitt SK, et al. 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in Adults. *Clin Infect Dis*. 15 sept 2015;61(6):e26-46.
50. Masquelet AC. La technique de la membrane induite dans les reconstructions osseuses segmentaires: développement et perspectives. *Bull Académie Natl Médecine*. janv 2017;201(1-3):439-53.
51. 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. [cité 5 mai 2020]. 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
52. Hammond DA, Smith MN, Li C, Hayes SM, Lusardi K, Bookstaver PB. Systematic Review and Meta-Analysis of Acute Kidney Injury Associated with Concomitant Vancomycin and Piperacillin/tazobactam. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 01 2017;64(5):666-74.
53. Roux S, Valour F, Karsenty J, Gagnieu M-C, Perpoint T, Lustig S, et al. Daptomycin > 6 mg/kg/day as salvage therapy in patients with complex bone and joint infection: cohort study in a regional reference center. *BMC Infect Dis*. 17 févr 2016;16(1):83.
54. Rice DAK, Mendez-Vigo L. Daptomycin in bone and joint infections: a review of the literature. *Arch Orthop Trauma Surg*. nov 2009;129(11):1495-504.
55. Carsenti Dellamonica H. Place de la daptomycine dans les infections ostéoarticulaires. *Antibiotiques*. sept 2010;12(3):145-51.
56. Infections :: Infection sur prothèse articulaire/ostéites :: ePOPI [Internet]. [cité 11 mai 2020]. Disponible sur: https://www.epopi.fr/?page=fiche&id=160&cat_id=233
57. Rammaert B, Lortholary O. Diagnostic et traitement des mucormycoses en 2014. *Réanimation*. mai 2014;23(3):309-16.
58. Cunha BA. ANTIBIOTIC SIDE EFFECTS. *Med Clin North Am*. janv 2001;85(1):149-85.
59. Granowitz EV, Brown RB. Antibiotic Adverse Reactions and Drug Interactions. *Crit Care Clin*. avr 2008;24(2):421-42.

60. Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB, Le V, Arellano FM, Hafkin B, et al. Hematologic Effects of Linezolid: Summary of Clinical Experience. *Antimicrob Agents Chemother.* août 2002;46(8):2723-6.
61. R. Garraffo. Apport de la pharmacologie à l'optimisation d'une antibiothérapie. *Antibiotiques.* mars 2001;773(1):3.
62. Allenet B, Juste M, Mouchoux C, Collomp R, Pourrat X, Varin R, et al. De la dispensation au plan pharmaceutique personnalisé : vers un modèle intégratif de pharmacie clinique. /data/revues/22111042/unassign/S2211104218302005/ [Internet]. 14 janv 2019 [cité 7 avr 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/1268703>
63. LA PHARMACIE CLINIQUE État des lieux et perspectives d'une discipline en développement [Internet]. [cité 7 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/429903/2024829/version/11/file/Cahier+th%C3%A9matique+13+-+Pharmacie+clinique.pdf>
64. Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé.
65. Instruction no DGOS/PF2/2016-49 du 19 février 2016 relative à l'appel à projet de mise en œuvre de la pharmacie clinique en Établissement de santé [Internet]. [cité 19 mai 2020]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2016/16-03/ste_20160003_0000_0072.pdf
66. Ordonnance n° 2016-1729 du 15 décembre 2016 relative aux pharmacies à usage intérieur.
67. Ferner RE, Aronson JK. Clarification of Terminology in Medication Errors: Definitions and Classification. *Drug Saf.* 2006;29(11):1011-22.
68. MAHE J. Erreurs médicamenteuses: définition, fréquence et gestion du risque. *Erreurs Médicamenteuses Défin Fréquence Gest Risque.* 2014;28(1):21-7.
69. Qu'est ce qu'une erreur médicamenteuse ? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 22 mai 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Erreurs-medicamenteuses/Qu-est-ce-qu-une-erreur-medicamenteuse/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Erreurs-medicamenteuses/Qu-est-ce-qu-une-erreur-medicamenteuse/(offset)/0)
70. Lisby M, Nielsen LP, Brock B, Mainz J. How are medication errors defined? A systematic literature review of definitions and characteristics. *Int J Qual Health Care J Int Soc Qual Health Care.* déc 2010;22(6):507-18.
71. Bates DW, Boyle DL, Vander Vliet MB, Schneider J, Leape L. Relationship between medication errors and adverse drug events. *J Gen Intern Med.* avr 1995;10(4):199-205.
72. Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America. *To Err is Human: Building a Safer Health System* [Internet]. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, éditeurs. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000 [cité 12 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK225182/>
73. L'enquête nationale sur les événements indésirables liés aux soins (ENEIS) - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 12 juin 2020]. Disponible sur:

<https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/open-data/etablissements-de-sante-sociaux-et-medico-sociaux/article/l-enquete-nationale-sur-les-evenements-indesirables-lies-aux-soins-eneis>

74. Les événements indésirables graves associés aux soins observés dans les établissements de santé [Internet]. [cité 14 juin 2020]. Disponible sur: <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/article201017.pdf>
75. L'OMS inaugure une initiative mondiale pour réduire de moitié les erreurs médicamenteuses en 5 ans [Internet]. [cité 17 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/detail/29-03-2017-who-launches-global-effort-to-halve-medication-related-errors-in-5-years>
76. Ferner RE. The epidemiology of medication errors: the methodological difficulties. *Br J Clin Pharmacol.* juin 2009;67(6):614-20.
77. Assiri GA, Shebl NA, Mahmoud MA, Aloudah N, Grant E, Aljadhey H, et al. What is the epidemiology of medication errors, error-related adverse events and risk factors for errors in adults managed in community care contexts? A systematic review of the international literature. *BMJ Open* [Internet]. 5 mai 2018 [cité 14 juin 2020];8(5). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5942474/>
78. Arrêté du 6 avril 2011 relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé.
79. Sécuriser la prise en charge médicamenteuse en établissement de santé [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 20 juin 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2574453/fr/securiser-la-prise-en-charge-medicamenteuse-en-etablissement-de-sante
80. L'interruption de tâche lors de l'administration des médicaments [Internet]. [cité 20 juin 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-03/guide_it_140316vf.pdf
81. Décret n° 2019-489 du 21 mai 2019 relatif aux pharmacies à usage intérieur. 2019-489 mai 21, 2019.
82. Lexique de la pharmacie clinique [Internet]. [cité 28 juin 2020]. Disponible sur: <https://sfpc.eu/wp-content/uploads/2019/11/1-s2.0-S2211104218302005-mmc1.pdf>
83. Juste M. Recommandation de bonne pratique en pharmacie clinique. Analyse d'ordonnance et niveaux d'analyse pharmaceutique. *Pharm Hosp Clin.* déc 2012;47(4):293-5.
84. Mettre en œuvre la conciliation des traitements médicamenteux en établissement de santé [Internet]. [cité 29 juin 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-01/dir1/guide_conciliation_des_traitements_medicamenteux_en_etablissement_de_sante.pdf
85. Huon J-F, Roux C, Pourrat X, Conort O, Ferrera F, Janoly-Dumenil A, et al. Entretien pharmaceutique : création d'un outil de synthèse des objectifs par la Société Française de Pharmacie Clinique. *Pharm Hosp Clin.* déc 2019;54(4):417-23.

86. Éducation thérapeutique du patient Définition, finalités et organisation: Juin 2007. *Obésité*. mars 2009;4(1):39-43.
87. Desbrus-Qochih A, Cathébras P. Obéir ou adhérer ? L'observance thérapeutique en question. *Médecine Longévité*. 1 déc 2012;4(3):111-22.
88. Tarquinio C, Tarquinio M-P. L'observance thérapeutique: déterminants et modèles théoriques. *Prat Psychol*. mars 2007;13(1):1-19.
89. Brus H, van de Laar M, Taal E, Rasker J, Wiegman O. Determinants of compliance with medication in patients with rheumatoid arthritis: the importance of self-efficacy expectations. *Patient Educ Couns*. janv 1999;36(1):57-64.
90. Lamouroux A, Magnan A, Vervloet D. Compliance, observance ou adhésion thérapeutique : de quoi parlons-nous ? *Rev Mal Respir*. févr 2005;22(1):31-4.
91. Weltgesundheitsorganisation, éditeur. *Adherence to long-term therapies: evidence for action*. Geneva; 2003. 198 p.
92. Bretagnolle C, Lalande L, Mabrut E, Ferry T, Goutelle S. Observance au traitement antibiotique par voie orale dans les infections ostéo-articulaires : étude pilote. *Médecine Mal Infect*. juin 2019;49(4):S50.
93. Xu W, Lu W, Zhou Y, Zhu L, Shen H, Wang J. Adherence to anti-tuberculosis treatment among pulmonary tuberculosis patients: a qualitative and quantitative study. *BMC Health Serv Res*. 18 sept 2009;9(1):169.
94. Eells SJ, Nguyen M, Jung J, Macias-Gil R, May L, Miller LG. Relationship between Adherence to Oral Antibiotics and Postdischarge Clinical Outcomes among Patients Hospitalized with Staphylococcus aureus Skin Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 1 mai 2016;60(5):2941-8.
95. Legrain PS. *Consommation Médicamenteuse chez le Sujet Agé*. 2005;16.
96. Allenet B, Baudrant M, Lehmann A, Gauchet A, Roustit M, Bedouch P, et al. Comment évaluer l'adhésion médicamenteuse ? Le point sur les méthodes. *Ann Pharm Fr*. mars 2013;71(2):135-41.
97. Benoit M, Pon J, Zimmermann MA. Comment évaluer la qualité de l'observance ? *L'Encéphale*. janv 2009;35:S87-90.
98. Kini V, Ho PM. Interventions to Improve Medication Adherence: A Review. *JAMA*. 18 déc 2018;320(23):2461.
99. Peterson AM, Takiya L, Finley R. Meta-analysis of trials of interventions to improve medication adherence. *Am J Health Syst Pharm*. 1 avr 2003;60(7):657-65.
100. Williams A, Manias E, Walker R. Interventions to improve medication adherence in people with multiple chronic conditions: a systematic review. *J Adv Nurs*. 2008;63(2):132-43.

101. centres référents coordonnateurs et correspondants [Internet]. [cité 7 avr 2020]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgos_tableau_centres_ioa_010819.pdf
102. Réseau des CRIOAc [Internet]. [cité 2 juill 2020]. Disponible sur: <https://www.crioac-lyon.fr/reseau-des-crioac/>
103. Infections Ostéo-Articulaires complexes - Ministère des Solidarités et de la Santé [Internet]. [cité 7 juill 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/infections-osteo-articulaires/article/infections-osteo-articulaires-complexes>
104. Quelles sont les missions des centres de référence ? [Internet]. [cité 7 juill 2020]. Disponible sur: [les_missions_des_crioac.html](https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/infections-osteo-articulaires/article/infections-osteo-articulaires-complexes)
105. Circulaire DGOS/PF2 no 2013-69 du 26 février 2013 relative au rapport d'activité annuel 2012 des centres de référence pour la prise en charge des infections ostéo-articulaires complexes [Internet]. [cité 7 juill 2020]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/fichiers/bo/2013/13-03/ste_20130003_0100_0090.pdf
106. description des interventions pharmaceutiques selon la SFPC [Internet]. [cité 23 juin 2020]. Disponible sur: <http://actip.sfpc.eu/docs/tableau2-intervention.pdf>
107. Description des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse selon la SFPC [Internet]. [cité 23 juin 2020]. Disponible sur: <http://actip.sfpc.eu/docs/tableau1-probleme.pdf>
108. Girerd X, Hanon O, Anagnostopoulos K, Ciupek C, Mourad JJ, Consoli S. Evaluation de l'observance du traitement antihypertenseur par un questionnaire: mise au point et utilisation dans un service spécialisé. *Presse Médicale*. juin 2001;30(21):1044-8.
109. questionnaire-evaluation-observance_assurance-maladie.pdf [Internet]. [cité 8 juin 2020]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5396/document/questionnaire-evaluation-observance_assurance-maladie.pdf
110. Bouchand F, Petroni G, Schutz R, Dinh A, Guichard L, Nich C, et al. Place du pharmacien au sein d'un centre de référence des infections ostéo-articulaires. *Pharm Hosp Clin*. déc 2016;51(4):340.
111. Mas-Morey P, Ballesteros-Fernández A, Sanmartin-Mestre E, Valle M. Impact of clinical pharmacist intervention on antimicrobial use in a small 164-bed hospital. *Eur J Hosp Pharm*. 1 mars 2018;25(e1):e46-51.
112. Xie C, Mu X, Hu Z, Wang W, Huang W, Huang G, et al. Impact of pharmaceutical care in the orthopaedic department. *J Clin Pharm Ther*. 2020;45(3):401-7.
113. Renaudin P, Coste A, Audurier Y, Berbis J, Canovas F, Jalabert A, et al. Clinical, Economic, and Organizational Impact of the Clinical Pharmacist in an Orthopedic and Trauma Surgery Department. *J Patient Saf*. 25 oct 2018;
114. Buck TC, Brandstrup L, Brandslund I, Kampmann JP. The effects of introducing a clinical pharmacist on orthopaedic wards in Denmark. *Pharm World Sci PWS*. févr 2007;29(1):12-8.

115. Lombardi J, Prudent C, Cregut-Corbaton J. Observance des patients bénéficiant d'un traitement chronique sous Autorisation Temporaire d'Utilisation : mise en place d'entretiens pharmaceutiques ciblés. *Pharm Hosp Clin* [Internet]. 25 mai 2020 [cité 9 sept 2020]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211104220300588>
116. Amélioration de l'observance des patients sous AVK grâce aux entretiens pharmaceutiques [Internet]. USPO. 2017 [cité 9 sept 2020]. Disponible sur: <https://uspo.fr/amelioration-de-lobservance-des-patients-sous-avk-grace-aux-entretiens-pharmaceutiques/>
117. Wood W, Gray J. An Integrative Review of Patient Medication Compliance from 1990-1998. *Worldviews Evid Based Nurs*. mars 2000;E7(1):10-21.
118. BRETAGNOLLE C. Etude pilote sur l'observance des antibiotiques administrés par voie orale dans les infections ostéo-articulaires. Lyon; 2018.
119. G. Gras, J. Druon, P. Rosset, C. Van Weymers, X. Pourrat, L. Bernard. L-14 - Observance dans les infections ostéo-articulaires : l'étude TAPIOCA. *Médecine Mal Infect*. juin 2013;4126(1004):1.
120. Brown MT, Bussell JK. Medication Adherence: WHO Cares? *Mayo Clin Proc*. avr 2011;86(4):304-14.
121. Cottin Y, Lorgis L, Gudjoncik A, Buffet P, Brulliard C, Hachet O, et al. Observance aux traitements : concepts et déterminants. *Arch Cardiovasc Dis Suppl*. déc 2012;4(4):291-8.
122. Valour F, Karsenty J, Bouaziz A, Ader F, Tod M, Lustig S, et al. Antimicrobial-Related Severe Adverse Events during Treatment of Bone and Joint Infection Due to Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. févr 2014;58(2):746-55.
123. Raebel MA, Lyons EE, Andrade SE, Chan KA, Chester EA, Davis RL, et al. Laboratory Monitoring of Drugs at Initiation of Therapy in Ambulatory Care. *J Gen Intern Med*. déc 2005;20(12):1120-6.
124. Hurley JS, Roberts M, Solberg LI, Gunter MJ, Nelson WW, Young L, et al. Laboratory Safety Monitoring of Chronic Medications in Ambulatory Care Settings. *J Gen Intern Med*. avr 2005;20(4):331-3.
125. Thompson AC, Thompson MO, Young DL, Lin RC, Sanislo SR, Moshfeghi DM, et al. Barriers to Follow-Up and Strategies to Improve Adherence to Appointments for Care of Chronic Eye Diseases. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 8 juill 2015;56(8):4324.
126. van Geffen ECG, Philbert D, van Boheemen C, van Dijk L, Bos MB, Bouvy ML. Patients' satisfaction with information and experiences with counseling on cardiovascular medication received at the pharmacy. *Role Pharm Patient Educ Couns*. 1 juin 2011;83(3):303-9.
127. Nicolas S. Place de la pharmacie clinique dans la rcp infections ostéo articulaire. :13.
128. Echelle CLEO [Internet]. [cité 8 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.actip.sfpc.eu/docs/CLEOV3.pdf>

129. Fletcher SW, Pappius EM, Harper SJ. Measurement of medication compliance in a clinical setting. Comparison of three methods in patients prescribed digoxin. *Arch Intern Med.* juin 1979;139(6):635-8.
130. Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL, Gibson ES, Bernholz CD, Mukherjee J. Can simple clinical measurements detect patient noncompliance? *Hypertension.* nov 1980;2(6):757-64.
131. Cottin Y, Lorgis L, Gudjoncik A, Buffet P, Brulliard C, Hachet O, et al. Observance aux traitements : concepts et déterminants. *Arch Cardiovasc Dis Suppl.* déc 2012;4(4):291-8.
132. Mbopi-Kéou F-X, Dempouo Djomassi L, Monebenimp F. Etude des facteurs liés à l'observance au traitement antirétroviral chez les patients suivis à l'Unité de Prise En Charge du VIH/SIDA de l'Hôpital de District de Dschang, Cameroun. *Pan Afr Med J* [Internet]. 29 juin 2012 [cité 9 sept 2020];12. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3428175/>

ANNEXES

Annexe 1 : Critères de complexité d'une infection ostéoarticulaire (9).



Annexe I Définition des critères de complexité d'une infection ostéo-articulaire

L'objectif d'une telle définition est triple :

- *l'orientation des infections ostéo-articulaires complexes vers des structures adaptées au niveau de gravité de l'infection,*
- *l'accès au tarif majoré pour des structures identifiées,*
- *la possibilité de contrôle par l'assurance maladie sur des critères définis.*

La complexité est définie par l'association de critères concernant le type de chirurgie, le terrain, la microbiologie et la prise en charge thérapeutique antérieure. Cette liste n'est pas exhaustive. Le critère complexe de l'infection doit être proposé sur la fiche de synthèse de la réunion de concertation pluridisciplinaire et au final validé par un centre de référence en infection ostéo-articulaire.

Certaines lésions ou situations peuvent être d'emblées considérées comme complexes

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

Exclusion : Ablation de matériel en milieu septique, amputation en zone saine, synovectomie, excision des parties molles sans reconstruction
2. Selon la prise en charge thérapeutique antérieure : Infection osseuse ou articulaire en échec d'une prise en charge thérapeutique médico-chirurgicale antérieure ayant associé un geste chirurgical d'excision et une antibiothérapie.

Autres cas

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

1. Critères microbiologiques :

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

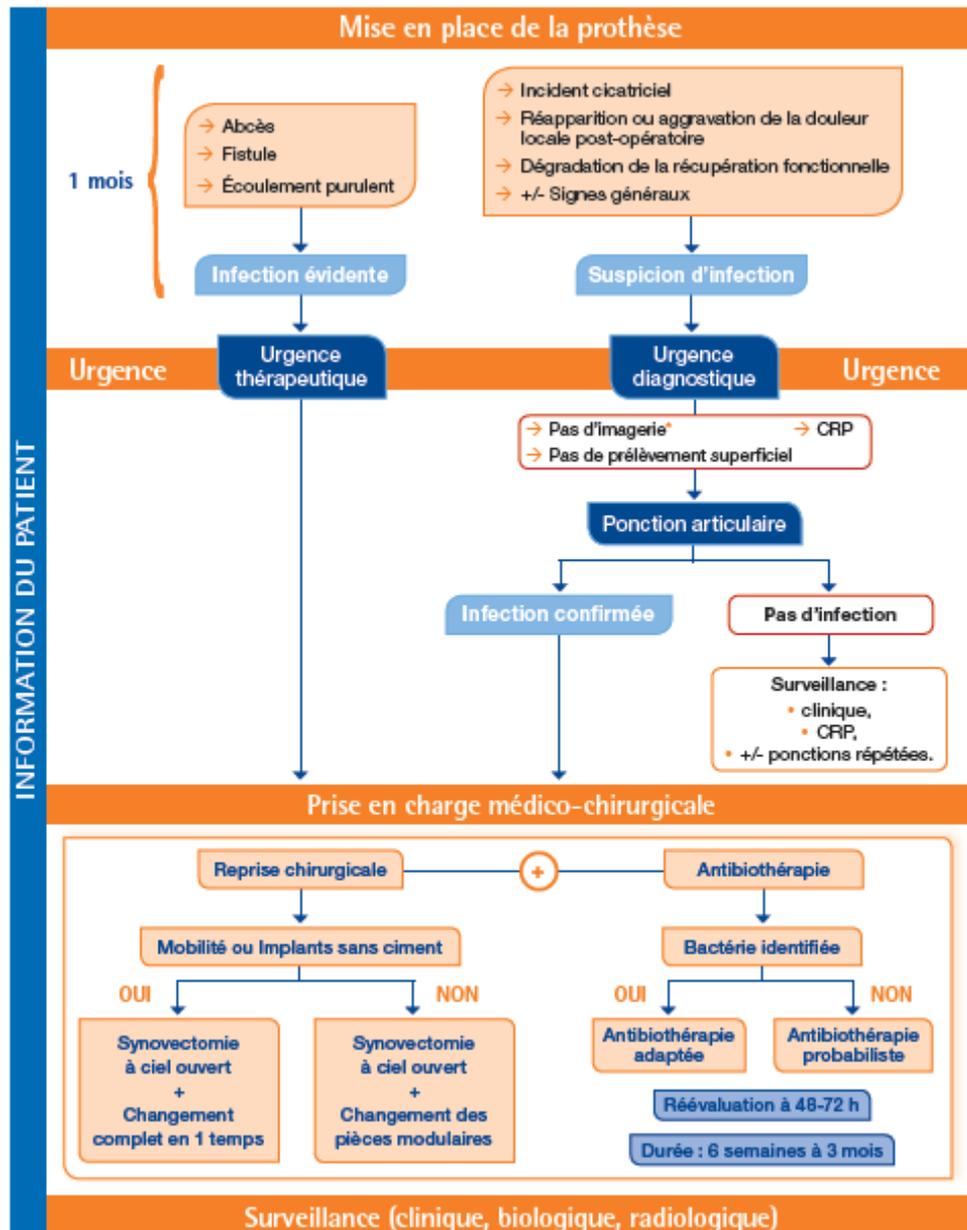
2. Terrain complexe

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

Cas particuliers

Les escarres et le pied diabétique nécessitent une prise en charge dans des structures spécifiques mais peuvent, dans certaines situations cliniques où une infection ostéo-articulaire profonde est associée (ostéo-arthrite), entrer dans le cadre d'une infection ostéo-articulaire complexe si les critères précédemment énoncés sont remplis.

Annexe 2 : Recommandation de bonne pratique de la prise en charge des infections sur prothèse de genou ou de hanche dans le mois suivant l'implantation (51).



* Une analyse radiographique standard peut être nécessaire pour éliminer un problème mécanique

L'erreur médicamenteuse

Elle peut arriver à n'importe qui, à tout moment, et tout le monde peut en commettre : les professionnels de santé comme les patients.
Pourtant, une erreur médicamenteuse est évitable.

QU'EST-CE QU'UNE ERREUR MÉDICAMENTEUSE ?

C'est le fait "au cours du processus de soins impliquant un médicament, d'omettre ou de réaliser non intentionnellement un acte qui peut être à l'origine d'un risque ou d'un événement indésirable pour le patient".



QUELS SONT LES DIFFÉRENTS TYPES D'ERREURS ?



1 les erreurs avérées :
le médicament a déjà été administré au patient.



2 les erreurs potentielles,
détectées avant l'administration du médicament.



3 les risques d'erreurs,
ou de danger pour le patient.
Ex. deux médicaments aux conditionnements et dénominations similaires mais avec un dosage différent.

QUAND SURVIENT-ELLE ET À QUOI EST-ELLE LIÉE ?

L'erreur médicamenteuse peut survenir à chaque étape de la chaîne de soins



Prescription

>



Délivrance

>



Préparation

>



Administration

>



suivi thérapeutique

Il peut s'agir d'une **erreur de posologie ou de concentration**, d'une **confusion de médicament ou de voie d'administration**, de **durée de traitement**, etc.

Annexe 4 : Description des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse selon les critères de la SFPC (107).

Tableau 1 : description des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse

- ∞ L'identification des problèmes liés à la thérapeutique médicamenteuse se fait au vu de l'ensemble des prescriptions (sous forme ou non d'ordonnance), et en fonction des données cliniques disponibles sur le patient.
- ⌘ **Un seul choix** : Si la situation thérapeutique du patient fait émerger plusieurs problèmes, remplir autant de fiches que de problèmes.
- ? **Se poser la question** : Ce patient développe ou est susceptible de développer un symptôme clinique lié à **OU** il existe un problème lié à la thérapeutique médicamenteuse nécessitant une intervention pour éviter une mobilisation inutile de ressources.

	PROBLEME LIE A	DESCRIPTION
1.1	Non conformité aux référentiels ou Contre-indication	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Non conformité du choix du médicament au livret thérapeutique</i> : Il existe un équivalent au livret thérapeutique. - <i>Non conformité du choix du médicament aux différents consensus</i> : Un autre médicament est tout aussi efficace et moins coûteux ou moins toxique pour ce patient conformément aux consensus ou recommandations ou référentiels. - <i>Il existe une contre-indication à l'usage de ce médicament</i> : Par exemple, le patient présente un terrain qui contre-indique le médicament prescrit : asthme et bêtabloquant.
1.2	Indication non traitée	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Absence de thérapeutique pour une indication médicale valide.</i> - <i>Un médicament n'a pas été prescrit après un transfert.</i> - <i>Le patient n'a pas bénéficié d'une prescription de prophylaxie ou de prémédication.</i> - <i>Un médicament synergique ou correcteur devrait être associé.</i>
1.3	Sous-dosage	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Posologie infra-thérapeutique</i> : le médicament est utilisé à une dose trop faible pour ce patient (dose par période de temps). - <i>La durée de traitement est anormalement raccourcie</i> (Ex : antibiotique prescrit sur 5 jours au lieu de 10 jours)
1.4	Surdosage	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Posologie supra-thérapeutique</i> : <ul style="list-style-type: none"> . Le médicament est utilisé à une dose trop élevée pour ce patient. . Il existe une accumulation du médicament. - <i>Un même principe actif est prescrit plusieurs fois sur l'ordonnance</i> (Ex : Doliprane® et Di-antalvic®).
1.5	Médicament non indiqué	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Un médicament est prescrit sans indication justifiée.</i> - <i>Un médicament est prescrit sur une durée trop longue sans risque de surdosage</i> (Ex : antibiothérapie sur 15 jours). - <i>Prescriptions de deux médicaments à principe actif différent mais appartenant à la même classe thérapeutique créant une redondance pharmacologique</i> (Ex : Josir® et Xatral®).
1.6	Interaction	<p><i>Un médicament du traitement interfère avec un autre médicament</i> et peut induire une réponse pharmacologique exagérée ou insuffisante.</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>D'après le GTIAM de l'AFSSAPS</i> : Association à prendre en compte (selon la pertinence clinique), Précaution d'emploi, Association déconseillée, Association contre-indiquée. - <i>Interaction publiée mais non validées par le GTIAM de l'AFSSAPS.</i> (préciser les références bibliographiques).
1.7	Effet indésirable	<i>Le patient présente un effet indésirable alors que le médicament est administré à la bonne posologie.</i> Il peut s'agir d'un effet clinique ou biologique, cinétique.
1.8	Voie et/ou administration inappropriée	Le médicament choisi est correct mais la voie d'administration n'est pas adaptée : <ul style="list-style-type: none"> - <i>Autre voie plus efficace, ou moins coûteuse à efficacité équivalente</i> - <i>La méthode d'administration n'est pas adéquate</i> (reconstitution, dilution, manipulation, durée). - <i>Mauvais choix de galénique.</i> - <i>Libellé incomplet</i> (absence de dosage...) - <i>Plan de prise non optimal</i> (répartition horaire et moment).
1.9	Traitement non reçu	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Incompatibilité physico-chimique entre plusieurs médicaments injectables</i> : risque de précipitation entre des médicaments incompatibles en cours d'administration par perfusion. - <i>Problème d'observance.</i>
1.10	Monitoring à suivre	<i>Le patient ne bénéficie pas d'un suivi approprié ou suffisant</i> pour son traitement : suivi biologique ou cinétique ou clinique (glycémie, ECG, tension artérielle, mesure de concentration d'un médicament...)

Annexe 5 : Description des interventions pharmaceutiques selon les critères de la SFPC (106).

Tableau 2 : description des interventions pharmaceutiques

un seul choix possible sur la fiche

	INTERVENTION	DESCRIPTIF
2.1	Ajout (prescription nouvelle)	<i>Ajout d'un médicament au traitement d'un patient.</i>
2.2	Arrêt	<i>Arrêt d'un médicament du traitement d'un patient <u>sans</u> substitution.</i>
2.3	Substitution /échange	<p><i>Mise en place d'une alternative générique ou thérapeutique à un médicament du traitement d'un patient :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Il peut s'agir d'une substitution générique (application de décisions liées à un marché) ou thérapeutique (formulaire local). - L'échange thérapeutique correspond à la dispensation d'une alternative dans le cadre d'un protocole approuvé. - L'alternative est mieux adaptée au patient.
2.4	Choix de la voie d'administration	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Relais voie injectable /voie orale :</i> . Alternative thérapeutique <i>d'un produit différent</i> à efficacité équivalente et passage voie injectable vers voie orale. . Alternative voie injectable vers voie orale <i>du même produit</i> avec efficacité conservée. - <i>Choix d'une voie d'administration plus adaptée au patient.</i>
2.5	Suivi thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Suivi INR, kaliémie, suivi clinique, suivi cinétique...</i> - <i>Demande / arrêt du dosage d'un médicament.</i> - <i>Demande / arrêt prélèvement biologique.</i>
2.6	Optimisation des modalités d'administration	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Plan de prise :</i> . Répartition des prises par rapport au repas ou aux interactions médicamenteuses sans modification de posologie. . Conseils de prise optimale (Ex : Prise à jeun, à distance des repas, en position debout...). - <i>Précisions des modalités d'administration ou du libellé (dosage...)</i> (Ex : Modalité de reconstitution, de dilution, durée d'une perfusion...).
2.7	Adaptation posologique	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Adaptation de la posologie d'un médicament à marge thérapeutique étroite</i> en tenant compte d'un résultat de concentration de ce médicament dans un milieu biologique, de la fonction rénale (clairance de la créatinine) et/ou de la fonction hépatique ou du résultat d'un autre examen biologique. - <i>Adaptation de la posologie d'un médicament par ajustement des doses avec le poids, l'âge, l'AMM ou la situation clinique du patient.</i> - <i>Allongement d'une durée de traitement jugée trop courte.</i>

Annexe 6 : Formulaire de non opposition.

FORMULAIRE DE NON OPPOSITION

Etude observationnelle du suivi des décisions du Centre de référence des Infections Ostéo-Articulaires Complexes du CHU de Toulouse : comparaison de la tolérance et de l'observance des traitements antibiotiques deux ans après la mise en place d'un entretien pharmaceutique de sortie.

*Promoteur : CHU de Toulouse, Hôpital Purpan, Place du Docteur Baylac TSA 40031 31059 Toulouse cedex 9.
Investigateur principal : Mathias Ade et Julien Jouglen, Pharmaciens, CHU Toulouse, Hôpital Paule de Viguier, Service Pharmacie, 330 Avenue de Grande Bretagne TSA70034, 31059 Toulouse cedex 9.*

Le patient (la patiente)

Nom :

Prénom(s) :

A indiqué ce jour sa non-opposition à sa participation à l'étude ci-dessus.

Date de non-opposition : / / (JJ/MM/AAAA).

Nom du pharmacien investigateur recueillant la non-opposition : ADE Mathias

Signature :

Annexe 7 : Lettre d'information.

NOTE D'INFORMATION DESTINEE AU PATIENT ET A SON ENTOURAGE

Etude observationnelle du suivi des décisions du Centre de référence des Infections Ostéo-Articulaires Complexes du CHU de Toulouse : comparaison de la tolérance et de l'observance des traitements antibiotiques deux ans après la mise en place d'un entretien pharmaceutique de sortie.

*Promoteur : CHU de Toulouse, Hôpital Purpan, Place du Docteur Baylac TSA 40031 31059 Toulouse cedex 9.
Investigateur principal : Mathias Ade et Julien Jouglen, Pharmaciens, CHU Toulouse, Hôpital Paule de Viguier, Service Pharmacie, 330 Avenue de Grande Bretagne TSA70034, 31059 Toulouse cedex 9.*

Toulouse, le 13 janvier 2020,

Madame, Monsieur,

Dans le cadre de la prise en charge de votre infection ostéoarticulaire un traitement anti-infectieux vous a été instauré après avis du Centre de référence des Infections Ostéo-Articulaires Complexes du CHU de Toulouse.

Nous réalisons actuellement une étude observationnelle sur le suivi des décisions instaurées par le Centre de référence des Infections Ostéo-Articulaires Complexes du CHU de Toulouse. L'objectif de cette étude est d'évaluer la tolérance et l'observance des traitements anti-infectieux pendant toute la durée de votre traitement.

Si vous acceptez de participer à cette étude :

- A l'issue de votre hospitalisation au CHU de Toulouse, les centres de rééducation et autres établissements ou organismes de santé qui assurent la suite de votre prise en charge seront contactés afin de s'assurer du bon déroulement du traitement et du suivi des recommandations associées.
- Si vous poursuivez votre traitement à domicile, vous serez contacté par téléphone à l'issue de votre traitement antibiotique. Lors de cet entretien téléphonique, 7 à 8 questions visant à évaluer votre observance et votre tolérance au traitement antibiotique vous seront posées. Nous recueillerons également à cette occasion les coordonnées :
 - Du/des laboratoire(s) de biologie médicale dans lequel/lesquels vous aurez réalisé vos analyses biologiques pendant la durée du traitement antibiotique afin de le(s) contacter pour recueillir les résultats de vos analyses biologiques.
 - De votre pharmacien d'officine, afin de connaître la date de dernière délivrance des traitements antibiotiques ainsi que les quantités délivrées.
 - De votre médecin traitant.

Si l'ensemble des informations contenues dans ce courrier sont claires et que vous n'avez pas d'autres questions, vous pouvez si vous le souhaitez participer à cette étude en déclarant votre non-opposition.

Merci pour l'attention que vous avez portée à ce courrier.

Nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de nos sentiments les meilleurs.

Mathias Ade et Julien Jouglen (pharmaciens)

Pour toutes questions vous pouvez également nous contacter aux numéros suivants :

Mathias Ade (pharmacien) : 05 61 77 13 72

Julien Jouglen (pharmacien) : 05 61 77 65 16

Questionnaire de satisfaction concernant l'entretien de sortie pharmaceutique

1. Avez-vous eu avant votre sortie, un entretien pour vous expliquer votre traitement anti-infectieux et vous remettre un carnet de suivi ?

Oui *Non*
2. Cet entretien vous a-t-il aidé à comprendre l'intérêt de votre traitement antibiotique ?

Oui *Plutôt oui* *Plutôt non* *Non*
3. Au moment de l'entretien, les explications fournies sur la prise des antibiotiques et leurs possibles effets indésirables vous ont-elles paru claires et suffisantes ?

Oui *Plutôt oui* *Plutôt non* *Non*
4. Jugez-vous utiles les fiches d'informations sur les antibiotiques qui vous ont été remises ?

Oui *Plutôt oui* *Plutôt non* *Non*
5. Le carnet de suivi de l'observance qui vous a été remis, vous a-t-il été utile pour prendre vos antibiotiques ?

Oui *Non*
6. L'avez-vous rempli quotidiennement pour votre prise d'antibiotiques ?

Oui *Non* *Parfois*
7. L'avez-vous rempli pour renseigner vos effets indésirables ?

Oui *Non* *Non applicable*
8. Au final selon vous, tout ce dispositif (entretien avec remise du dossier) vous a-t-il permis de mieux prendre vos antibiotiques ?

Oui *Non*
9. Pensez-vous, que tout ce dispositif (entretien avec remise du dossier) peut être utile pour tous les patients sortant sous antibiotiques per os au long cours ?

Oui *Non*

**Questionnaire de satisfaction pour les patients
n'ayant pas bénéficié d'un entretien pharmaceutique
de sortie**

1. Les informations données à votre sortie sur votre traitement antibiotiques (effets indésirables, mode d'administration, durée..) vous ont elles parues suffisantes ?

Oui Plutôt oui Plutôt non Non

2. Auriez-vous aimé avoir d'autres informations concernant votre traitement antibiotiques ?

Oui Plutôt oui Plutôt non Non

Organisation des CRIOAC et pharmaciens

Dans le cadre de ma thèse de pharmacie, nous aimerions connaître l'organisation de chaque centre de référence et centre correspondant du réseau CRIOAC en France ainsi que le rôle pouvant être occupé par le pharmacien clinicien.

Rémy Chambault, interne en pharmacie CHU de TOULOUSE

**Obligatoire*

1. Adresse e-mail *

2. Merci de renseigner ci-dessous votre Nom, Prénom et Profession :

3. Votre établissement dispose-t-il d'une unité d'hospitalisation dédiée aux patients CRIOAC ?

Plusieurs réponses possibles.

- Oui
 Non

4. Quelle est la fréquence des réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) CRIOAC au sein de votre établissement ?

Plusieurs réponses possibles.

- Une fois par semaine
 Deux fois par mois
 Une fois par mois

Autre : _____

5. Le pharmacien (ou l'interne en pharmacie) est-il impliqué dans l'organisation/fonctionnement du CRIOAC au niveau de votre établissement ?

Plusieurs réponses possibles.

- Oui
 Non

6. Le pharmacien (ou l'interne en pharmacie) est-il présent lors des RCP CRIOAC de votre établissement ?

Plusieurs réponses possibles.

- Oui
 Non

7. Si "Oui", à quelle fréquence ?

Plusieurs réponses possibles.

- Systématiquement
 Parfois
 Rarement

8. Pendant la RCP, le pharmacien (ou l'interne en pharmacie) intervient pour :

Plusieurs réponses possibles.

- Aider à la décision sur la prise en charge antibiotique (ie : informe a priori sur les potentielles interactions médicamenteuses, les adaptations à la fonction rénale, les allergies...)
 Corriger la décision sur la prise en charge antibiotique (ie : en cas de contre-indication, de rupture ou d'indisponibilité...)
 Les deux

Autre : _____

9. Les protocoles d'antibiothérapies sur les infections ostéoarticulaires sont-ils formalisés dans votre établissement ? (ie : protocole d'antibioprophylaxie postopératoire pour reprise d'arthroplastie, protocole pour infection d'arthroplastie à SASM, etc.)

Plusieurs réponses possibles.

- Oui
 Non

10. Si "Oui", le pharmacien (ou l'interne en pharmacie) a-t-il participé à la formalisation de ces protocoles ?

Plusieurs réponses possibles.

- Oui
 Non

Autre : _____

11. Une conciliation médicamenteuse à l'entrée est-elle réalisée pour les patients présentés en RCP CRIOAC ?

Plusieurs réponses possibles.

- Oui, systématiquement pour tous les patients
 Oui mais seulement pour les patients présents dans les services dotés d'une activité de pharmacie clinique
 Non

Autre : _____

12. Si "Oui", un recueil a été fait pour :

Plusieurs réponses possibles.

- Les allergies médicamenteuses
 Les intolérances médicamenteuses
 Les prises récentes d'antibiotiques

13. Les ordonnances des patients présentés en CRIOAC sont-elles validées par un pharmacien ?

Plusieurs réponses possibles.

- Oui, systématiquement pour tous les patients
 Oui mais seulement pour les patients présents dans les services dotés d'une activité de pharmacie clinique
 Non

Autre : _____

14. Concernant la prise en charge pendant l'hospitalisation, l'application de la décision prise en RCP (prescription de l'antibiothérapie) est réalisée par :

Plusieurs réponses possibles.

- Le chirurgien
 L'infectiologue
 L'anesthésiste

Autre : _____

15. Un suivi de cette décision est-il réalisé par un pharmacien ?

Plusieurs réponses possibles.

- Oui
 Non

16. Concernant la prise en charge pendant l'hospitalisation, une visite médico-chirurgicale est-elle organisée ?

Plusieurs réponses possibles.

- Oui
 Non

17. Si "Oui", le pharmacien (ou l'interne en pharmacie) participe t-il à cette visite ?

Plusieurs réponses possibles.

- Oui
 Non

18. Concernant la prise en charge à la sortie d'hospitalisation, un suivi pharmaceutique de l'application de la décision en RCP est-il réalisé ? (concordance décision RCP/ordonnance de sortie : molécules, posologie, durée, etc.) :

Plusieurs réponses possibles.

- Oui, systématiquement pour tous les patients
 Oui mais seulement pour les patients présents dans les services dotés d'une activité de pharmacie clinique
 Non
Autre : _____

19. Concernant la prise en charge à la sortie d'hospitalisation, un entretien ciblé sur les antibiotiques est-il réalisé auprès du patient ? (informations/conseils : effets indésirables, modalités de prise, précautions d'emploi, etc.)

Plusieurs réponses possibles.

- Oui
 Non

20. Si "oui", par :

Plusieurs réponses possibles.

- Le chirurgien
 L'infectiologue
 L'anesthésiste
 Le pharmacien
Autre : _____

21. Des documents supports sont-ils remis au patient lors de sa sortie d'hospitalisation ? (carnet d'observance, documents d'information, fiches d'explications sur les médicaments, etc.)

Plusieurs réponses possibles.

- Oui
 Non

22. Un suivi régulier sur l'antibiothérapie, en dehors des consultations, est-il réalisé pour s'assurer de la bonne continuité du traitement ? (observance, effets indésirables, etc.)

Plusieurs réponses possibles.

- Oui, systématiquement
 Parfois
 Non

23. Si "parfois", merci de préciser dans quel cas :

24. Si "oui" ou "parfois", comment est réalisé ce suivi : (téléphone, mail, etc.) ?

25. Lors des travaux de recherches, publications scientifiques, le pharmacien (ou l'interne en pharmacie) est-il impliqué ?

Plusieurs réponses possibles.

- Oui
 Non

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

Analysis of the role of the clinical pharmacist in the management of patients with complex osteoarticular infection at the university hospital center of Toulouse

Osteoarticular infections (OAI) are a public health issue because of their high morbidity and mortality and the significant health costs they imply. In order to improve the quality of care for patients with OAI; the network of reference centers for complex osteoarticular infections (CRIOAC) has been created. In this context, an analysis of the role of the clinical pharmacist in the management of these patients was carried out through 3 studies. The first study analyzes the pharmaceutical interventions (PI) performed by the pharmacist during hospitalization (from December 2019 to August 2020), during multidisciplinary consultation meetings (MCM) (from January 2020 to July 2020) and during pharmaceutical hospital discharge interviews (PHDI) (from February 2018 to August 2020). The second assesses the impact of the PHDI implemented in January 2018 on the proper conduct of anti-infective treatment by patients upon discharge from hospital, according to the recommendations of the MCM. The third study establishes a state of play of the clinical pharmacist role and his involvement in the various CRIOACs in France. A total of 279 PIs were performed (125 during hospitalization, 52 during MCM and 102 during PHDI); they concerned a very wide variety of pharmaceutical-related problems. PHDI did not significantly improve the proper conduct of anti-infective treatment by patients (84.3% patients judged compliant in the PHDI group versus 82.3% in the group without PHDI, $p = 0.78$). The carrying out of biological tests and the visits to the treating doctor were, however, better monitored in patients who had benefited from PHDI; the latter are also more satisfied with the information given on their hospital discharge concerning their anti-infective treatment compared to patients discharged without PHDI. Fourteen centers replied to the questionnaire (14/30); the majority of CRIOACs involve the pharmacist (11/14) at different levels depending on the center. The pharmacist therefore plays a role, throughout the care pathway and in particular at hospital discharge, securing the drug management of patients with complex OAI and strengthening the information given about anti-infectious treatment and the laboratory tests to be carried out. A pharmaceutical consultation for monitoring patients at home could be interesting in order to strengthen the action of PHDI and promote compliance.

Keywords : pharmacy, interview, antibiotic, infections, patient adherence, orthopedic

RESUME en français :

Les infections ostéoarticulaires (IOA) sont un enjeu de santé publique en raison de leur morbi-mortalité élevée et des coûts de santé importants qu'elles impliquent. Dans le but d'améliorer la qualité de la prise en charge des patients atteints d'IOA ; le réseau des centres de référence des infections ostéoarticulaires complexes (CRIOAC) a été créé. Dans ce contexte une analyse du rôle du pharmacien clinicien dans la prise en charge de ces patients a été réalisée au travers de 3 études. La première étude analyse les interventions pharmaceutiques (IP) réalisées par le pharmacien lors de l'hospitalisation (de décembre 2019 à août 2020), lors des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) (de janvier 2020 à juillet 2020) et lors des entretiens pharmaceutiques de sortie d'hospitalisation (EPS) (de février 2018 à août 2020). La deuxième évalue l'impact des EPS mis en place en janvier 2018 sur la bonne conduite du traitement anti-infectieux par les patients à leur sortie d'hospitalisation selon les recommandations de la RCP. La troisième étude établit un état des lieux du rôle du pharmacien clinicien et de son implication dans les divers CRIOAC de France. Au total, 279 IP ont été réalisées (125 pendant l'hospitalisation, 52 pendant les RCP et 102 pendant les EPS) ; elles ont concerné une très grande variété de problèmes liés à la pharmacothérapie. Les EPS n'ont pas permis d'améliorer significativement le suivi du traitement anti-infectieux par les patients (84,3 % patients jugés conformes dans le groupe EPS *versus* 82,3 % dans le groupe sans EPS, $p=0.78$). La réalisation des examens biologiques et des visites chez le médecin traitant a cependant été mieux suivie chez les patients ayant bénéficié d'EPS ; ces derniers sont également plus satisfaits des informations données à leur sortie concernant leur traitement anti-infectieux par rapport aux patients sortis sans EPS. Quatorze centres ont répondu au questionnaire (14/30) ; la majorité des CRIOAC implique le pharmacien (11/14) à des niveaux différents selon les centres. Le pharmacien joue donc un rôle, tout au long du parcours de soin et notamment à la sortie d'hospitalisation, dans la sécurisation de la prise en charge médicamenteuse des patients atteints d'IOA complexes et dans le renforcement des informations données quant au traitement anti-infectieux et les examens à réaliser. Une consultation pharmaceutique de suivi des patients à domicile pourrait être intéressante afin de renforcer l'action des EPS et de favoriser l'observance.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : Pharmacie, entretien, antibiotique, infections, observance par le patient, orthopédie.

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des sciences pharmaceutiques
UPS 35 chemin des Maraîchers
31400 TOULOUSE

Directeur de thèse : Dr Ade Mathias