#### UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER

### FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE: 2019 THESE 2019/TOU3/2010

# **THESE**

#### POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

par

Robin DEBRAY

Étude observationnelle prospective de l'observance des traitements antiinfectieux dans la prise en charge des infections ostéoarticulaires complexes

Le 14 mars 2019

Directrices de thèse : Docteur Audrey Bigot et Docteur Elodie Civade

#### **JURY**

Présidente : Professeur Brigitte Sallerin 1<sup>er</sup> assesseur : Docteur Audrey Bigot 2<sup>ème</sup> assesseur : Docteur Elodie Civade 3<sup>ème</sup> assesseur : Docteur Charles Deguara





#### PERSONNEL ENSEIGNANT de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier au 1<sup>er</sup> janvier 2019

#### Professeurs Emérites

M. BENOIST H. Immunologie M. BERNADOU J Chimie Thérapeutique M. CAMPISTRON G. Physiologie M. CHAVANT L. Mycologie M. MOULIS C. Pharmacognosie M. ROUGE P. Biologie Cellulaire M. SALLES B. Toxicologie M. SIE P. Hématologie

#### Professeurs des Universités

Mme BARRE A.

#### Hospitalo-Universitaires

#### Mme AYYOUB M. Immunologie 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 Parasitologie M. VALENTIN A.

#### Universitaires

Biologie

Total and the second se	
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
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
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SEGUIB.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Therapeutique

PERSONNEL ENSEIGNANT de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier (version du 1er janyier 2019)

#### Maîtres de Conférences des Universités

#### Hospitalo-Universitaires

M. CESTAC P. (\*) Mme JUILLARD-CONDAT B. M. PUISSET F.

Mme ROUZAUD-LABORDE C. Mme SERONIE-VIVIEN'S (\*) Mme THOMAS F. (\*) Pharmacologie

Pharmacie Clinique Droit Pharmaceutique Pharmacie Clinique Pharmacie Clinique Biochimie

#### Universitaires

Mme ARELLANO C. (\*) Mme AUTHIER H. M. BERGE M. (\*) Mme BON C. M. BOUAJILA J. (\*) M. BROUILLETF. Mme CABOU C. Mme CAZALBOU'S. (\*) Mme CHAPUY-REGAUD S. Mme COLACIOS C. Mme COSTE A. (\*) M. DELCOURT N. Mme DERAEVE C. Mme ECHINARD-DOUIN V. Mme EL GARAH F. Mme EL HAGE S. Mme FALLONE F. Mme FERNANDEZ-VIDAL A. Mme HALOVA-LAJOIE B. Mme JOUANJUS E. Mme LAJOIE-MAZENC I. Mme LEFEVRE L.

Mme LE LAMER A-C. M. LEMARIE A. M. MARTI G. Mme MIREY G. (\*) Mme MONFERRAN S. M. OLICHON A. Mme REYBIER-VUATTOUX K. (\*) Chimie Analytique 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

Chimie Thérapeutique Parasitologie Bactériologie - Virologie Biophysique Chimie analytique Pharmacie Galénique Physiologie Pharmacie Galénique Bactériologie - Virologie Immunologie Parasitologie Biochimie Chimie Thérapeutique Physiologie Chimie Pharmaceutique Chimie Pharmaceutique Toxicologie Toxicologie Chimie Pharmaceutique Pharmacologie Biochimie Physiologie Pharmacognosie Biochimie Pharmacognosie Toxicologie Biochimie Biochimie

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

#### Enseignants non titulaires

#### Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme LARGEAUD L M. MOUMENIA. M. METSUD. Mme PALUDETTO M.N. M. PAGES A Mme SALABERT A.S.

Immunologie Biochimie Pharmacologie Chimie thérapeutique Pharmacie Clinique Biophysique

#### Assistant Associé des Universités

Mme MARTINI H

Physiologie

PERSONNEL ENSEIGNANT de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier (version du 1er janvier 2019)

#### Remerciements:

Aux membres du Jury :

Brigitte Sallerin : Merci d'avoir accepté de présider ce jury. J'admire votre vision de la pharmacie et de l'enseignement. Je suis très reconnaissant pour ce que vous m'avez transmis durant mon cursus. Je garde aussi un excellent souvenir de nos conversations en conseil sur les études et la faculté.

Audrey Bigot : Merci pour ton encadrement lors de mes stages hospitaliers, j'ai beaucoup appris à tes côtés. Merci également de m'avoir donné la possibilité de réaliser cette thèse ainsi que pour ton aide précieuse tout au long de ce travail.

Elodie Civade : Merci d'avoir accepté de co-diriger cette thèse et d'apporter un autre regard sur l'étude. Je garde un excellent souvenir de mon passage au pôle I3LM.

Charles Deguara : Merci d'avoir accepté d'être dans ce jury, cela me fait très plaisir. À toutes ces années de vie étudiante, d'amitié et d'engagement associatif.

Merci aussi à ceux et celles qui ont aidé à la réalisation de cette thèse :

Au pôle I3LM de la pharmacie de l'hôpital Paule de Viguier à Toulouse Purpan.

Au personnel des services d'orthopédie et traumatologie de l'Hôpital Pierre Paul Riquet.

Aux différents acteurs du CRIOAC-GSO de Toulouse.

À Laure Rouch pour son aide sur l'exploitation des résultats.

#### Remerciements:

À Elise pour ton amour et ta complicité. Ton aide et ton soutien me sont toujours précieux et me rendent meilleur. Je suis content de vivre avec toi et des projets que nous avons ensemble. Je t'aime.

À mes Parents, merci de m'avoir toujours soutenu dans ces longues études même dans les moments les plus difficiles. J'espère que vous êtes rassurés maintenant ! Vous pouvez être fiers de l'éducation que vous avez donné à vos enfants qui vous aiment.

À mon frère Antoine, ma sœur Manon ainsi qu'à Fanny pour tous ces moments de bonheur qu'on continue de partager à chaque fois qu'on se retrouve.

À mes grands-parents Nona et Bruno qui m'ont vu investir le bureau d'architecte pendant de nombreux noëls pour diverses révisions.

À mon grand-père Papet pour qui la réussite académique a toujours compté. Tu me manques.

À toute ma famille qui est trop nombreuse pour que je puisse citer tout le monde.

À la famille d'Elise : André, Yvette, Françoise, Remy, Bernard, Marie-Françoise et Raphael. Je me suis toujours senti le bienvenu et vous vous êtes tous toujours intéressés à cette thèse, merci.

À mon ami Arthur qui reste mon ami depuis si longtemps mais avec qui rien ne change à chaque fois qu'on se retrouve.

À Ramu, Adrien, Julien et Pierre pour votre amitié qui date et les sorties entre amis ou au ski.

À Clement mon ami de ces années pharma. J'apprécie nos discussions qui passent du foot à la philosophie en passant par la politique. Je te souhaite beaucoup de bonheur avec Pia.

À Hugo qui est la gentillesse incarnée et qui fait avancer la science comme personne. Je te souhaite beaucoup de bonheur et de réussite également.

À Guillaume sans qui je n'aurai peut-être pas eu ma première année. J'espère que tu t'éclates dans ton boulot.

À Sara ma binôme, on a partagé beaucoup de complicité et une belle amitié. On se voit moins mais je te souhaite beaucoup de bonheur dans ta vie future et avec Guiby.

À mes amis de la fac : Seb, Adri, Dan, François : le foot, les soirées posées, le ski, les engueulades politiques... Des bons souvenirs !

À Alexis mon parrain et ami, tu m'as lancé dans l'associatif et tu es devenu vite quelqu'un sur qui je pouvais compter dans les bons comme dans les mauvais moments.

À Pauline mon amie depuis la première année. Ton amitié m'est précieuse et tu es une belle personne.

À Berengère qui a presque dû me materner parfois...Je vous embrasse Barni et toi.

À Vincent et Céline, pour votre gentillesse et pour l'année que j'ai passé à la pharmacie de Saint Aubin. Félicitations et beaucoup de bonnes choses pour la suite.

À JB, pour ton amitié, ta gentillesse et ta joie de vivre.

À Fanny, Quentin, Amira et Julia : je vous ai d'abord rencontré par l'associatif et je suis heureux de vous compter parmi mes amis aujourd'hui.

À Helene et Valentine : J'ai beaucoup de bons souvenirs de discussions sérieuses ou moins sérieuses, on ne s'ennuie jamais avec vous. Merci Hélène pour ton aide pour les statistiques de la thèse. Je suis content de voir que notre amitié est toujours aussi évidente même quand on ne s'est pas vus depuis longtemps.

À mes amis limougeauds JCC, Fred, Denis, Juliette et Jean Imb : pour la Fête et l'amitié qui perdure encore aujourd'hui.

À Morgane : tu m'as beaucoup apporté durant ces années, je pense que tu es responsable d'une partie de la personne que je suis devenue.

À mes amis de l'AGEMP : Emma, Laura, Milena pour ces années plus ou moins sous la direction de Morgane, ce tyran. Emma je te souhaite beaucoup de bonheur avec Quentin. Laura merci d'avoir été là pour moi dans les moments difficiles. J'espère que tu es heureuse, tu le mérites.

À Mon bureau de l'ANEPF, pour cette belle année d'engagement dont je suis sorti grandi. David, j'espère te revoir bientôt quand t'auras fini de faire avancer la start-up nation.

À Monique, Sandrine et Delphine de la pharmacie Saint-Aubin, merci pour votre enseignement et votre bienveillance. J'admire la vision que vous avez de la pharmacie et du rapport au patient. J'ai beaucoup appris avec vous.

À Françoise, Cécile et Bruno de la pharmacie de Lafeuillade-en-Vézie. Vous êtes tous adorables et extrêmement compétents. Je suis heureux de me lancer dans cette nouvelle aventure avec vous.

Étude observationnelle prospective de l'observance des traiteme infectieux dans la prise en charge des infections ostéoarticulaires	

#### **TABLE DES MATIERES**

LISTE DE	ES FIGURES	12
LISTE DE	ES TABLEAUX	12
LISTE DE	ES ANNEXES	12
INTRODU	JCTION	14
PARTIE	1 : LES INFECTIONS OSTEOARTICULAIRES COMPLEXES	15
1. DE	FINITION	15
2. CL	ASSIFICATION ET PHYSIOPATHOLOGIE DES INFECTIONS OSTEOARTICULAIRES	15
2.1.	Modes de contamination	16
2.1	1.1. Contamination directe	16
2.1	1.2. Contamination hématogène	16
2.1	1.3. Contamination par contiguïté	16
2.2.	Micro-organismes retrouvés dans les IOA et colonisation bactérienne	17
2.2	2.1. Micro-organismes retrouvés dans les IOA	17
2.2	2.2. Colonisation bactérienne	19
2.3.	Matériel de chirurgie orthopédique	21
2.4.	Durée d'évolution des infections ostéoarticulaires	22
2.5.	Localisations anatomiques	22
2.6.	Facteurs de risque des IOA	26
2.7.	Classifications	27
3. Di	AGNOSTIC	30
3.1.	Les signes cliniques	30
3.2.	L'imagerie	31
3.3.	Les prélèvements microbiologiques	32
3.4.	Les données biologiques	
4. Ep	PIDEMIOLOGIE DES IOA ET IMPACT MEDICO-ECONOMIQUE	
	RISE EN CHARGE CHIRURGICALE ET MEDICAMENTEUSE	
5.1.	Prise en charge chirurgicale	
5.2.	Prise en charge anti-infectieuse	
_	2.1. Antibiothérapie probabiliste	
-	2.2. Antibiothérapie adaptée aux prélèvements microbiologiques	
5.2	2.3. Surveillance	
5.2	2.4. Traitements antifongiques	
5.3.	Autres traitements	
6. Lu	ITTE CONTRE LES INFECTIONS ASSOCIEES AUX SOINS ET CENTRES DE REFERENCE EN INF	ECTIONS
	RTICULAIRES (CRIOAC)	
6.1.	Lutte contre les infections associées aux soins	
6.2.	Centres de référence en infections ostéoarticulaires (CRIOAC)	

# PARTIE 2 : ETUDE OBSERVATIONNELLE PROSPECTIVE DU SUIVI DES DECISIONS DU CENTRE DE REFERENCE DES INFECTIONS

)S	TEOAI	RTICULAIRES COMPLEXES DU CHU DE TOULOUSE	48
1.	. Con	ITEXTE	48
2.	. Овј	ECTIFS	49
3.	. Мат	ERIEL ET METHODE	49
	3.1.	Recrutement	49
	3.2.	Recueil des données à l'inclusion	50
	3.3.	Recueil des données pour le suivi patient	51
	3.4.	Evaluation de l'observance	
	3.5.	Critères de jugement de l'étude	54
	3.5.		
	3.5.2	2. Objectifs secondaires	55
4.	. Res	ULTATS	55
	4.1.	Description de la cohorte	55
	4.2.	Description des infections	58
	4.2.	Localisations des infections	58
	4.2.2	2. Délai d'apparition des infections	59
	4.3.	Caractéristiques microbiologiques	60
	4.4.	Traitements anti-infectieux	61
	4.5.	Conclusion	63
5.	. Овј	ECTIF PRINCIPAL: SUIVI DES TRAITEMENTS ANTI-INFECTIEUX	64
	5.1.	Continuité des soins dans les établissements de santé	65
	5.2.	Observance du traitement au domicile du patient	65
	5.3.	Synthèse : objectif principal et étude des sous-groupes	67
	5.3.	l. Objectif principal	67
	5.3.2	2. Etude des sous-groupes	67
6.	. Овј	ECTIFS SECONDAIRES	68
	6.1.	Principales causes de non-conformité du traitement et surveillance des effets	
	indésir	ables	68
	6.2.	Suivi des recommandations concernant les examens biologiques	70
7.	. Disc	CUSSION	71
	7.1.	Suivi thérapeutique des anti-infectieux chez les patients traités pour une IOAC	71
	7.2.	Méthode	74
С	ONCLUS	ION ET PERSPECTIVES	76
		APHIE	
Δ	NNEXES		84

## Liste des Figures

Figure 1 : Cycle du biofilm par Center for Biofilm Engineering	20
Figure 2 : Différents types d'IOA et leur microbiologie	25
Figure 3 : Facteurs de risque des infections sur prothèse	27
Figure 4 : Signes cliniques en faveur d'une infection sur prothèse	31
Figure 5 : Diagnostic morphologique des IOA. Exemples de présentations d'ir	nagerie
médicale	32
Figure 6 : Densité d'incidence des ISO par type d'opération en 2016	35
Figure 7: Schéma de déroulement de l'étude	52
Figure 8 : Effectifs selon la localisation de l'infection	59
Figure 9 : Délai d'apparition des IOAC	60
Figure 10 : Documentation microbiologique des IOAC	60
Figure 11 : Occurrence des molécules anti-infectieuses dans les traitements	63
Figure 12 : Schéma de déroulement de l'étude et résultats	64
Figure 13 : Causes de réévaluation du traitement dans les établissements de	e santé
	68
Figure 14 : Causes évoquées par les patients non-observant	69
Figure 15 : Principaux effets indésirables rencontrés par les patients de l'étude	· 70
<u>Liste des tableaux</u>	
Tableau 1 : Principaux microorganismes identifiés dans les inf	
ostéoarticulaires, France, 2008	18
Tableau 2 : Evolution du taux d'incidence des ISO par type d'intervention	36
Tableau 3 : Principaux antibiotiques utilisés pour les IOA et effet indésira	
surveiller	42
Tableau 4 :Questionnaire d'évaluation de l'observance.	53
Tableau 5 : Caractéristiques des patients	57
Tableau 6 : Description des traitements anti-infectieux	62
Tableau 7 : Suivi des traitements anti-infectieux	66
<u>Liste des annexes</u>	
Annexe 1 : Définition des critères de complexité d'une infection ostéoarticulaire	e 84
Annexe 2 : Lettre d'explication de l'étude	85
Annexe 3 : Formulaire de consentement	86

#### **Introduction**

Les infections ostéoarticulaires complexes (IOAC) sont un enjeu majeur de santé publique. Elles englobent notamment les arthrites septiques, les ostéites et les ostéoarthrites. Les IOAC peuvent survenir sur l'os et l'articulation natifs ou sur du matériel d'orthopédie comme les prothèses articulaires.

Ces infections sont graves. Elles peuvent mettre en jeu le pronostic fonctionnel, plus rarement le pronostic vital. La prise en charge adéquate des IOAC, fait partie des mesures inscrites dans les orientations nationales de lutte contre les infections associées aux soins et constitue également une préoccupation forte exprimée par des associations de malades et des usagers du système de santé.

C'est dans ce cadre que le ministère en charge de la santé à crée en 2008 les Centres de Référence en Infections Ostéoarticulaires Complexes (CRIOAC). Ces centres ont permis d'harmoniser les décisions tout en apportant leur expertise sur les prises en charge chirurgicales et médicamenteuse des IOAC [1].

A la suite de la chirurgie, la conduite à terme du traitement anti-infectieux et son observance est un déterminant majeur du succès de la prise en charge de l'IOAC. La complexité du parcours de soins et de la prise en charge médicamenteuse du patient présentant une IOAC peut interférer avec cet objectif. D'une part la multiplicité des structures de soins et des intervenants favorise les ruptures dans l'application des décisions prises par le centre de référence. D'autre part l'utilisation prolongée d'associations d'anti-infectieux à fortes posologies est associée à un risque accru d'interactions médicamenteuses et de toxicité pouvant conduire le patient à ne pas prendre l'intégralité de son traitement.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la proportion de patients présentant une IOAC arrivant au terme du traitement anti-infectieux décidé au CRIOAC du CHU de Toulouse avec une bonne observance. L'objectif secondaire de cette étude est d'identifier les causes d'arrêt ou de non observance des traitements anti-infectieux.

#### Partie 1 : Les infections ostéoarticulaires complexes

#### 1. Définition

Les infections ostéoarticulaires (IOA) regroupent un ensemble d'entités cliniques ayant en commun l'invasion et la destruction progressive des tissus osseux et cartilagineux par des microorganismes, le plus souvent bactériens. Elles peuvent survenir sur une articulation ou un os natif, ou sur du matériel prothétique ou d'ostéosynthèse [2].

Les infections ostéoarticulaires complexes (IOAC) recouvrent essentiellement les infections sur arthroplastie ou sur matériel et les infections post-traumatiques (fractures ouvertes) [3].

Le caractère complexe de l'infection est défini selon le programme chirurgical, les comorbidités du patient, la microbiologie et l'échec d'une prise en charge antérieure [3]. Cette liste n'est pas exhaustive. Le critère complexe de l'infection doit être proposé en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) du centre de référence en infections ostéoarticulaires complexes (CRIOAC). Le niveau de complexité des IOA répond à plusieurs critères décrits dans l'Annexe 1 extraite de la circulaire qui définit les plans de prise en charge des infections ostéoarticulaires dans les centres de référence [4].

#### 2. Classification et physiopathologie des infections ostéoarticulaires

La classification des infections ostéoarticulaires a pour but de créer des groupes homogènes de patients, induisant une réponse thérapeutique unique au sein d'un même groupe évaluable.

Cependant la complexité de la prise en charge des IOA fait qu'il est très difficile d'obtenir une classification universelle. Il existe plusieurs classifications, même si aucune ne fait consensus, toutes se basent sur le même type d'éléments.

Les infections ostéoarticulaires sont classées en fonction de leur étiologie (type de matériel, mécanisme de survenue, micro-organisme), de la durée d'évolution, de la localisation et selon le terrain de l'hôte. Il est possible de résumer les aspects à prendre en compte dans la physiopathologie des infections ostéoarticulaires par la triade : micro-organisme, localisation/matériel et hôte. Nous détaillerons ici la manière d'aborder chacun de ces aspects avant de conclure sur les classifications existantes [5].

#### 2.1. Modes de contamination

Les infections sont dites communautaires quand elles interviennent en dehors d'un établissement de santé par opposition aux infections nosocomiales qui sont liées aux soins.

Il existe trois grands types de contaminations : les contaminations directes (agent infectieux du « dehors » contamine en « dedans »), les contaminations hématogènes (l'agent arrive par le sang) et les contaminations par contiguïté (l'agent se propage à proximité, en majorité par la lymphe) [5], [6].

#### 2.1.1. Contamination directe

Elle peut venir d'un geste invasif à visé thérapeutique (infection du site opératoire à la suite d'une chirurgie ou à une infiltration articulaire) ou diagnostique (ponction articulaire). On parle d'infection liée aux soins.

Elle peut aussi venir d'une effraction de la barrière cutanée due à un traumatisme : lors d'une fracture ouverte ou lors d'escarres. Cette effraction de la barrière constitue alors un point d'entrée pour les infections communautaires [5], [6].

#### 2.1.2. Contamination hématogène

Elle peut avoir lieu lorsque que le patient présente une bactériémie, c'est-à-dire la présence de bactéries dans le sang (cas le plus fréquent) et à moindre mesure des virus (virémie) ou des champignons (fongémie). Ces agents vont contaminer la cavité articulaire par voie sanguine et on aura une arthrite sceptique puis une infection de l'éventuel matériel de chirurgie orthopédique (par exemple les prothèses). Ce sont la plupart du temps des infections communautaires [5], [6].

#### 2.1.3. Contamination par contiguïté

Les infections peuvent se propager par proximité, par exemple depuis des parties molles vers une articulation ou un os. Ces infections suivent préférentiellement les territoires de drainage lymphatiques. La porte d'entrée est le plus souvent une plaie chronique (infection communautaire) [5], [6].

#### 2.2. Micro-organismes retrouvés dans les IOA et colonisation bactérienne

#### 2.2.1. Micro-organismes retrouvés dans les IOA

Selon une étude L. Grammatico-Guillon et al. portant sur 14 128 patients, dont les résultats microbiologiques sont présentés dans le Tableau 1, 88% de ces infections sont mono-microbiennes (un seul germe identifié).

La plupart de ces infections ostéoarticulaires sont causées par des bactéries (98%), tandis que les champignons (1,4%) et les virus (0,6%) sont très peu représentés [7].

Une grande majorité de ces infections sont causées par des germes de la famille des staphylocoques (66%) avec en tête le *staphylococcus aureus* qui correspond à plus de la moitié des cas, lorsque le type de staphylocoque était spécifié. La même proportion de staphylocoques était retrouvée dans les infections ostéoarticulaires faisant suite à une pose de prothèse totale de hanche ou de genou d'une autre étude [8].

En deuxième position sont retrouvés les streptocoques avec 15,6% des infections reportées. Enfin les bactéries à gram négatif représentent 11,4% de ces infections avec une majorité d'infections à *Escherichia coli* mais aussi *Proteus mirabilis* et *Pseudomonas aeruginosa* tandis que les bacilles tuberculeux représentent tout de même 6,6% des infections décrites. Même si les infections fongiques restent rares au niveau ostéoarticulaire, il est tout de même à signaler qu'elles sont la plupart du temps dues à *Candida albicans* ce qui représente au final 1,2% des infections reportées dans cette étude [7].

Nous pouvons constater qu'environ 80% des infections ostéoarticulaires sont causées par des bactéries de type *Cocci*. C'est pourquoi, lors la mise en place du traitement, les facteurs de virulence propres à ces bactéries doivent être pris en compte. Les mécanismes de colonisation bactérienne auront une grande influence sur la stratégie thérapeutique à adopter notamment la capacité de ces bactéries à produire un biofilm. En effet ce biofilm est généralement produit par des bactéries de type *Cocci* (staphylocoques et streptocoques) mais aussi par des bactéries à gram négatif comme *Pseudomonas aeruginosa* [9].

Tableau 1 : Principaux microorganismes identifiés dans les infections ostéoarticulaires, France, 2008 [3].

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

Bacilles Gram négatif : Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus, paratyphoïde, Salmonella, Shigella, Klebsiella,

Le rapport annuel de surveillance des infections du site opératoire dans les établissements de santé français de 2016 (paru en 2018) portant sur 374 infections du site opératoire en orthopédie donne des résultats similaires en termes de répartition des germes. Environ 60% d'entre elles sont dues à des staphylocoques. Plus précisément, 42% des infections sont dues à Staphylococcus aureus. Les streptocoques représentent environ 10% des infections de l'année 2016 tandis que les entérobactéries en représentent plus de 17% [10].

us : adénovirus, parvovirus, papovavirus, varicelle, rubéole, rougeole, mononucléose infectieuse, autres. tres champignoris : coccidioidomycoses, histoplasmoses, blastomycoses, paracoccidioidomycose, sporotrichoses, chromomyco

#### 2.2.2. Colonisation bactérienne

Le micro-organisme est inoculé dans l'organisme selon l'un des modes de contamination détaillés précédemment : contamination directe, hématogène ou par contiguïté. L'adhérence bactérienne permet ensuite la fixation des premières colonies sur la matrice (os, matériel...) de manière réversible grâce à des liaisons physico-chimiques comme les forces de Van Der Walls ou électrostatiques. Ensuite les bactéries vont s'adapter physiologiquement à la surface de la matrice et la liaison devient irréversible grâce à des interactions moléculaires et cellulaires [11].

Après cette phase d'adhérence, le biofilm va se former pour protéger les colonies bactériennes et faciliter leur croissance. Le biofilm est un assemblage de bactéries irréversiblement associées à une surface inerte (non décrochable par un rinçage doux). Cet assemblage de bactéries est inclus dans une matrice extracellulaire essentiellement polysaccharidique appelée « slime ». Le biofilm peut se développer sur des surfaces environnementales (par exemple dans des canalisations) ou sur des dispositifs médicaux (par exemple sur une prothèse) [9].

Le biofilm est aussi retrouvé dans les plaies chroniques. Il va ainsi assurer la protection des bactéries vis-à-vis de l'immunité et des agents anti-infectieux et induire une inflammation. Il s'agit alors d'un facteur bloquant pour la guérison et la cicatrisation [12], [13].

Le biofilm va se développer pour former des communautés mono ou plurimicrobiennes qui vont pouvoir partager des compétences de survie et réaliser des échanges génétiques de manière facilitée [14].

Il y a ensuite production de la matrice extracellulaire, qui va assurer une protection des micro-colonies notamment contre les agents antimicrobiens et l'immunité cellulaire. De plus, le slime va piéger les nutriments nécessaires à cette phase de croissance.

Enfin le biofilm va libérer quelques bactéries sous forme planctonique qui vont pouvoir aller se fixer ailleurs et former une nouvelle colonie [9].

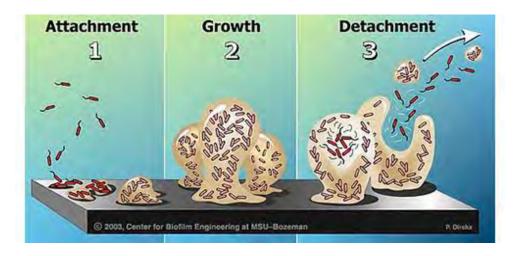


Figure 1 : Cycle du biofilm par Center for Biofilm Engineering

Le biofilm permet ainsi la colonisation de milieux tels que la surface du matériel orthopédique. Il assure aussi une hyper-résistance bactérienne vis-à-vis des agents-antimicrobiens et de l'immunité cellulaire.

Les mécanismes de résistance aux antibiotiques induits par les biofilms sont :

- Barrière physique à la pénétration des antibiotiques ;
- Adsorption des antibiotiques comme par exemple la ciprofloxacine qui peut se lier au biofilm ;
- Inactivation des antibiotiques par des enzymes matricielles comme les bétalactamases qui vont dégrader les antibiotiques de la famille des bétalactamines ;
- Réduction du métabolisme bactérien. Au sein du biofilm, les bactéries ont une croissance plus lente au sein du biofilm ce qui réduit l'efficacité des antibiotiques visant le métabolisme [15].

De plus les Staphylocoques sont associés au phénomène de bactéries quiescentes (Small Colony Variants) qui est un mécanisme d'échappement décrit dans les infections ostéoarticulaires. La bactérie va développer des modifications phénotypiques réversibles pour s'adapter à son environnement. La croissance sera plus lente et les colonies plus petites produisent moins de toxines. La résistance aux antibiotiques semble accrue, l'adhérence et la survie intracellulaire sont augmentées. Cela permet à la bactérie de répondre à un environnement de stress, puis de revenir

vers sa forme plus active lorsque les conditions sont plus favorables. D'autres bactéries fréquemment retrouvées dans les infections ostéoarticulaires (comme pseudomonas aeruginosa ou Escherichia coli) ont aussi été associées au phénomène des « Small Colony Variants » [16], [17].

#### 2.3. Matériel de chirurgie orthopédique

Le matériel utilisé en orthopédie offre un environnement particulier pour le développement des micro-organismes notamment grâce à la production de biofilm en surface. C'est pour cela qu'il faut bien distinguer les infections sur matériel des infections ostéoarticulaires dites natives. Les différents types de matériel rencontrés en chirurgie orthopédique sont :

Le matériel implantable : il peut être apposé à l'os (c'est le cas des plaques) ou en position centromédullaire (c'est le cas des clous centromédullaires, au centre de la moelle d'un os long). Il peut s'agir de tiges, de vis, ligaments artificiels ou encore de prothèses articulaires. Les prothèses sont posées en remplacement total ou partiel de l'articulation. La fixation des prothèses se fait soit grâce à un ciment, soit grâce à un implant prothétique recouvert d'une surface qui favorise la repousse osseuse autour de la prothèse comme l'hydroxyapatite. La fixation par ciment se stabilise plus rapidement mais vieillit moins bien, avec un risque accru de descellement et de fragilité osseuse par ostéolyse. L'ablation de la prothèse induit une dégradation fonctionnelle importante.

<u>Les fixateurs externes</u> : les fiches de maintien implantées dans l'os communiquent avec l'extérieur. Les orifices constituent un point d'entrée notamment pour la flore cutanée.

<u>Les substituts osseux</u> : ce sont des biomatériaux d'origine humaine, animale, végétale ou synthétique visant à reconstituer le stock osseux pour une perte de substance et renforcer la structure osseuse. La guérison de l'infection sur substitut osseux nécessite presque toujours son ablation [5].

#### 2.4. <u>Durée d'évolution des infections ostéoarticulaires</u>

La durée de l'évolution de l'IOA est un point qui fait actuellement consensus : plus l'infection est évoluée, plus il sera difficile de la guérir. Cela se traduit par le caractère aigu ou chronique de l'infection. Une infection aiguë présente des signes de survenue récente, tandis qu'une infection chronique présente un état installé avec des signes radiologiques évocateurs. L'infection aigue est une urgence car le sepsis peut provoquer un choc septique, associé à un fort taux de mortalité. L'infection chronique ne comporte pas de caractère d'urgence ce qui permet souvent des thérapies mieux ciblées. Seule l'infection aiguë est susceptible de guérir sans ablation du matériel d'ostéosynthèse (à cause de la formation du biofilm). Les termes « aigus » ou « chroniques » ne doivent pas être confondus avec le délai de survenue précoce ou tardif de l'IOA. La Société des Pathologies Infectieuses de Langue Française (SPILF) parle d'infection précoce si elle intervient pendant le premier mois suivant l'implantation de matériel, d'infection retardée entre le 2ème et le 6ème mois et enfin d'infection tardive après le 6ème mois [5].

#### 2.5. Localisations anatomiques

Les infections ostéoarticulaires ont trois grands types de localisation. L'arthrite sceptique (articulation), l'ostéite (l'os) et la spondylodiscite (disques intervertébraux). Le pied diabétique constitue un cas particulier d'ostéite nécessitant une prise en charge spécifique.

- <u>L'arthrite septique</u> est une infection de la cavité articulaire. Elle touche le plus souvent le genou, la hanche, l'épaule ou la cheville, mais peut atteindre n'importe quelle articulation [18]. Le développement bactérien entraine une réponse inflammatoire dans la synovie. Les radicaux libres et enzymes protéolytiques produites dans le cadre de la réponse inflammatoire ainsi que les toxines bactériennes vont causer la destruction progressive du cartilage articulaire. Cette inflammation va aussi causer un gonflement de la capsule articulaire ce qui accélère encore la destruction de l'articulation. Si l'infection n'est pas prise en charge elle passe du liquide synovial (synovie) au tissu cartilagineux puis à l'os sous-chondral.
- <u>L'ostéite</u> se définit par l'infection du tissu osseux. Elle peut être hématogène, on parle alors plus précisément d'ostéomyélite (rare chez l'adulte mais courante chez l'enfant).

L'amas bactérien arrivant par voie hématogène forme un embole qui va provoquer l'occlusion des vaisseaux sanguins irriguant l'os et donc la nécrose de ce dernier par ischémie. La nécrose de l'os va favoriser la propagation de l'infection en formant des zones déconnectées et dévascularisées appelées séquestres. Ces zones ne permettent ni l'arrivée de cellules de l'immunité ni la pénétration des antibiotiques et favorisent la chronicisation des ostéites. L'infection non contrôlée peut atteindre la membrane de l'os (périoste) et former une fistule, ou atteindre l'articulation.

A noter que lorsque l'infection touche à la fois l'os et l'articulation, on parle d'ostéoarthrite (quelque que soit l'origine osseuse ou articulaire du premier foyer infectieux).

L'infection peut se localiser au niveau d'une fracture non consolidée. Il se forme alors un foyer infectieux appelée pseudarthrose septique, le plus souvent suite à une fracture ouverte.

- <u>Les spondylodiscites</u> regroupent une forme particulière d'ostéomyélite atteignant les disques intervertébraux [19].
- <u>Le pied diabétique</u>: Le pied diabétique est généralement la conséquence d'un diabète mal équilibré et d'un manque de soins apportés aux plaies du pied. Les neuropathies du diabétique sont responsables de l'insensibilité du pied et donc de la négligence d'une éventuelle plaie qui va subir le poids du corps sans envoyer de message de douleur. Le contexte artériel (athérome) et immunologique (l'hyperglycémie altère les fonctions des cellules de l'immunité) implique des plaies cicatrisant mal qui vont souvent évoluer vers des ulcérations pouvant s'infecter. L'infection va alors pouvoir se répandre vers l'os par contiguïté ou par voie hématogène. On estime qu'environ 20% des diabétiques développent une plaie chronique au pied et que celle-ci a une grande majorité de chance de s'infecter (40 à 80% des cas). Les ostéites sur fond de pied diabétique nécessitent une prise en charge du diabète pour le contrôler, une antibiothérapie, des soins locaux et parfois une chirurgie allant jusqu'à l'amputation (1% des diabétiques) [6].

En outre, les centres de références pour le traitement des infections ostéoarticulaires complexes prendront en charge quelques infections sévères des parties molles (muscles, nerfs, tendons, vaisseaux, peau et aponévroses) :

- Les phlegmons : infections des gaines tendineuses.
- Les fasciites nécrosantes : c'est une complication de dermo-hypodermite lorsque l'infection atteint la membrane externe du muscle (l'aponévrose). Cela s'accompagne d'une libération de toxine entraînant une altération rapide de l'état général avec état de choc.
- Les gangrènes : infections liées à une nécrose musculaire (myonécrose) d'origine bactérienne. Elles peuvent être productrices de bulles de gaz dans les parties molles (gangrène gazeuse). Elles surviennent le plus souvent sur des plaies souillées (Clostridium perfringens) ou après une intervention notamment en cas d'immunodépression ou de diabète [6], [20].

La répartition des germes selon la localisation est présentée dans la Figure 2. On retrouve majoritairement des staphylocoques à coagulase négative dans les infections de prothèse et des staphylocoques dorés dans les autres types d'infections (infection post-traumatique, infection du pied du diabétique et spondylodiscite).

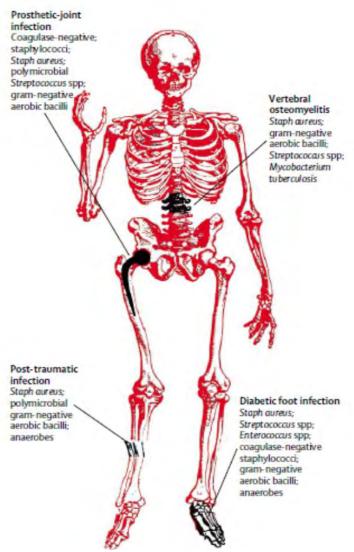


Figure 2 : Différents types d'IOA et leur microbiologie [16]

Dans le cadre de ce travail nous nous intéresserons plus particulièrement aux IOA rencontrées en chirurgie orthopédique et traumatologie. Ainsi, nous ne développerons pas les pieds diabétiques (endocrinologie) et les spondylodiscites (rhumatologie/neurologie).

#### 2.6. Facteurs de risque des IOA

Les IOA en chirurgie orthopédique restent relativement rares et il est donc difficile de mettre en évidence des facteurs de risques suffisamment décrits dans la littérature.

Cependant le diabète est cité dans la totalité des études qui s'intéressent à la description des infections ostéoarticulaires. Il concerne environ 20% des infections ostéoarticulaires en France plus de 60% des infections aux USA [5], [7], [21].

Aussi, une majoration du risque d'infection du site opératoire après une chirurgie orthopédique est établie pour plusieurs facteurs : un âge supérieur à 65 ans, la présence d'un autre foyer infectieux chez le patient, l'obésité et une hospitalisation de durée supérieure à quatre jours dans les six semaines précédant l'intervention. D'autre part une majoration plus faible de ce risque est constatée pour le tabac, la corticothérapie et autres agents immunosuppresseurs, la cirrhose hépatique, la dénutrition, l'insuffisance rénale, la présence d'une artériopathie des membres inférieurs, la réalisation d'une radiothérapie sur le site opératoire, ou la présence d'un hématome ou d'un escarre à proximité [5], [7], [8], [22], [23].

Les hommes ont une probabilité plus grande de développer une infection ostéoarticulaire suite à la pose d'une prothèse totale et à un âge moins avancé que les femmes. Cependant, les femmes se font poser plus de prothèses et représentent une plus grande proportion des infections [5], [7], [8], [22], [23].

La polyarthrite rhumatoïde est aussi identifiée comme facteur de risque par plusieurs études [5], [22], [23].

En ce qui concerne les fractures, peu de facteurs de risque spécifiques ont été identifiés. Bien entendu, la nature ouverte de la fracture et la gravité des lésions au niveau de l'os mais aussi des parties molles augmente significativement la probabilité d'une infection [5].

La Haute Autorité de Santé (HAS) identifie clairement certains facteurs dans le cadre des infections sur prothèse. Comme présenté dans la Figure 3, ces derniers sont communs avec les facteurs précédemment cités.

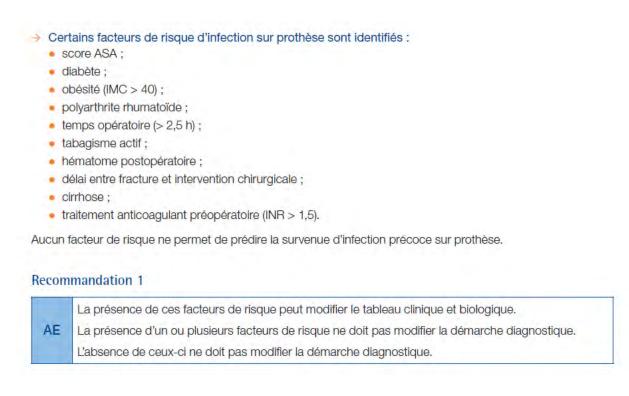


Figure 3 : Facteurs de risque des infections sur prothèse [24].

Les patients associés à un score ASA (American Society of Anesthesiologists) supérieur à 3 et à un NNIS (National Nosocomial Infections Surveillance) non nul ont une probabilité supérieure de développer des infections du site opératoire après une chirurgie orthopédique, notamment une pose de prothèse totale [7], [10].

#### 2.7. Classifications

Les classifications existantes ne font pas consensus.

La classification de Zimmerli rend compte du délai d'apparition de l'infection mais a l'inconvénient de ne pas rendre compte de l'aspect aigu ou chronique. En outre elle utilise des délais plus longs que ceux recommandés par l'HAS et la Société des Pathologies Infectieuse de Langue Française. Elle parle d'une infection précoce si celle-ci intervient dans les trois premiers mois, d'infection retardée entre trois et vingt-quatre mois après une intervention et d'infection tardive si elle intervient plus de deux ans après une chirurgie [25].

La classification de Coventry, amendée ensuite par Fitzgerald RH Jr, propose quatre grands types d'infections sur prothèse articulaire :

- <u>Aiguë et précoce</u> : moins d'un mois après une chirurgie, manifestations cliniques de l'infection et douleurs fonctionnelles importantes ;
- <u>Chronique et précoce</u> : moins de trois mois après une chirurgie, peu de manifestations cliniques associées ;
- <u>Aiguë et tardive</u>: manifestations cliniques de l'infection et douleurs fonctionnelles importantes, mais plus d'un mois après la chirurgie;
- <u>Chronique et tardive</u> : peu de manifestations cliniques associées, plus de trois mois après une chirurgie.

Cette classification est donc plus complète que celle de Zimmerli.

D'autre part, certaines classifications participent au calcul du score NNIS qui évalue le risque de développer une infection du site opératoire. Ce score ne concerne pas seulement les infections ostéoarticulaires mais toutes les infections nosocomiales post-opératoires [26].

Le score NNIS utilise le score ASA, la durée d'intervention et la classification d'Altemeier.

Le score ASA est calculé de la façon suivante :

- 1: Patient normal
- 2 : Patient avec anomalie systémique modérée
- 3 : Patient avec anomalie systémique sévère
- **4 :** Patient avec anomalie systémique sévère représentant une menace vitale constante
- **5**: Patient moribond dont la survie est improbable sans l'intervention
- **6 :** Patient déclaré en état de mort cérébrale dont on prélève les organes pour greffe [27].

Les durées d'intervention sont divisées en deux types : celles qui ont une durée inférieure à 75% des interventions du même type et celles qui ont une durée supérieure à 75%.

La classification d'Altemeier permet d'évaluer la contamination de la chirurgie et de les classer selon quatre types : chirurgie propre, chirurgie propre contaminée (par exemple en cas ouverture du tractus digestif, mais sans complication), chirurgie contaminée (plaies traumatiques ouvertes) et chirurgie sale ou infectée (intervention sur des zones contenant du pus, des corps étrangers voir des fèces) [28].

Le score NNIS est donc calculé ainsi :

#### - Score ASA

0: score ASA 1 et 2

1: score ASA 3, 4 et 5

#### - La durée d'intervention

0 : durée d'intervention égale ou inférieure au percentile 75 de la distribution de la durée de cette intervention dans la population générale ;

1 : durée d'intervention supérieure au percentile 75 de cette distribution.

-<u>La classe de contamination</u> de l'intervention (classification dite « d'Altemeier ») classement de la plaie

0 : chirurgie propre ou propre contaminée

1 : chirurgie contaminée, sale ou infectée

L'indice de risque NNIS est la somme de ces variables recodées et peut donc prendre des valeurs de 0 à 3, où 0 indique un risque faible de développer une infection et 3 le risque maximum.

Les paramètres à prendre en compte dans les infections ostéoarticulaires sont tellement nombreux qu'une classification précise et complète serait trop complexe pour garantir son bon usage. Quelques classifications partielles et scores peuvent donner des bonnes indications mais il est nécessaire de prendre en compte l'intégralité des données décrites pour pouvoir décider de la bonne réponse thérapeutique à apporter.

#### 3. Diagnostic

Le diagnostic repose sur la synthèse des arguments cliniques, de l'imagerie, de la microbiologie et des données biologiques même si ces dernières sont peu spécifiques et peu sensible.

#### 3.1. Les signes cliniques

Ils sont de quatre types :

- <u>Le syndrome septique</u> : Fièvre, frisson, altération de l'état général jusqu'au choc septique.
- L'arthrite : Douleur articulaire et impotence fonctionnelle
- <u>L'incident cicatriciel</u>: si cela fait suite à une intervention chirurgicale, l'état de la cicatrice a un fort potentiel diagnostic, notamment s'il y a un écoulement purulent, une fistule, une désunion, des signes de nécrose ou d'inflammation persistante au niveau de ladite cicatrice.
- <u>Le dysfonctionnement de prothèse évolutif</u> : lorsqu'il y a une prothèse articulaire, il va y avoir une douleur chronique et un descellement de la prothèse renforçant la douleur et l'impotence fonctionnelle.

Ces signes généraux sont le plus souvent retrouvés dans l'infection ostéoarticulaires aiguë. L'infection chronique ne verra pas de fièvre le plus souvent, et peu de signes au niveau de la cicatrice hormis la fistule [6].

L'HAS donne ses recommandations pour les signes cliniques en faveur d'une infection sur prothèse dans la Figure 4 et les classe en deux types : Les signes qui affirment l'infection et les signes évocateurs de l'infection.

# AE Les signes cliniques locaux qui affirment l'infection sur prothèse sont : écoulement purulent ; abcès ; fistule.

#### Recommandation 3

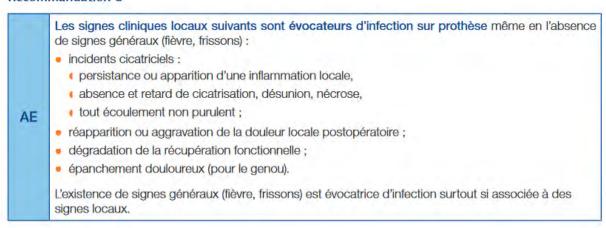


Figure 4 : Signes cliniques en faveur d'une infection sur prothèse [24].

#### 3.2. L'imagerie

Le but de l'imagerie est de détecter les lésions dues à l'infection au niveau de l'os et de l'articulation. Il est conseillé de faire en premier lieu <u>une radiographie osseuse</u> même si 50% d'entre elles restent normales malgré une infection (examen simple, peu couteux et non invasif). Parmi les signes radiologiques à rechercher on trouve notamment la présence d'un séquestre, petit fragment osseux très dense.

La méthode d'imagerie de référence est <u>l'imagerie à résonnance magnétique (IRM)</u>. L'imagerie se fait avec une injection intraveineuse d'un produit de contraste à base de Gadolinium. L'IRM permet une visualisation précoce des lésions osseuses et des parties molles. Cependant, cette imagerie peut être perturbée par des artefacts dus à la présence de matériel.

<u>La tomodensitométrie</u> (TDM ou scanner) est utilisée dans les formes chroniques car elle permet une visualisation tardive des lésions. Elle est aussi perturbée par le matériel.

L'échographie articulaire est inutile au bilan lésionnel osseux mais permet de faire un bilan des parties molles (abcès) et de l'état articulaire.

La scintigraphie osseuse est peu spécifique et utilisée seulement en 2<sup>e</sup> intention.

L'imagerie est le plus souvent inutile en cas d'infection précoce car les marqueurs à rechercher ne seront pas encore visibles. Dans ces cas, seule l'échographie peut être utile pour guider une éventuelle ponction [5], [6], [24].



- l'enfance à S. aureus, montrant l'existence d'une ostèite chronique avec abcès intra-osseux de Brodie (flèches), ostéocondensation (astérisques) et réactions périostées (têtes de flèches).
- B. Tomodensitométrie du patient présenté en A, confirmant l'abcès de Brodie avec séquestre osseux (flèches) et l'ostéocondensation (astérisque).
- C. Radiographie simple de hanche gauche de face montrant les signes caractéristiques d'infection chronique sur prothèse articulaire, incluant ostéolyse (astérisque), descellement prothétique (flèches) et appositions périostées (tête de flèche).
- mois plus tard (A), il a un retard de consolidation avec un foyer de pseudarthrose (astérisque) et une fracture avec déplacement du matériel (flèche).
- E. Imagerie par résonance magnétique rachidienne révélant une spondylodiscite historique T9-T10 avec volumineux abcès intravertébral (astérisque) et prévertébraux (flèches) ainsi qu'une épidurite abcédée compressive (tête de flèche).

Figure 5 : Diagnostic morphologique des IOA. Exemples de présentations d'imagerie médicale [6].

#### 3.3. Les prélèvements microbiologiques

Le diagnostic microbiologique va permettre de confirmer l'infection et va surtout avoir une grande importance dans la thérapeutique à adopter. Un résultat bactériologique négatif n'élimine pas pour autant le diagnostic de l'infection.

Dans l'idéal, il faut que les prélèvements soient effectués à une distance d'au moins 15 jours de toute antibiothérapie, sous peine d'avoir des résultats faussement négatifs. Il n'est cependant pas toujours possible de respecter ce délai. Dans certains cas ce délai se trouve raccourci ou absent. Les conditions de prélèvement doivent être prise en compte dans l'interprétation des résultats.

En ce qui concerne les prélèvements à proprement dit, il sera primordial d'effectuer au moins deux paires d'hémocultures devant toute infection ostéoarticulaire, d'autant plus si le patient a de la fièvre. Cependant le diagnostic bactériologique repose sur des prélèvements locaux de qualité. Ces prélèvements doivent être profonds, les prélèvements superficiels étant difficilement interprétables. Les prélèvements peuvent être réalisés indépendamment de toute chirurgie : ce sont des biopsies, des prélèvements osseux, des ponctions articulaires (liquide articulaire) ou sur abcès (pus). La balance bénéfice risque de ces prélèvements doit toujours être évaluée (risque infectieux) et ne doit pas retarder la prise en charge chirurgicale.

Aussi les prélèvements peuvent être effectués dans le temps chirurgical :

- Les prélèvements préopératoires (avant l'opération) seront des biopsies et des ponctions comme détaillés précédemment.
- Les prélèvements peropératoires seront réalisés pendant l'intervention en collectant au niveau des zones qui apparaissent pathologiques de manière macroscopique et au contact du matériel s'il y en a. Ces prélèvements peuvent être solides (tissus osseux par exemple) ou liquides (pus, liquide articulaire). Les prélèvements solides seront broyés avant d'être mis en culture.
- Les prélèvements post-opératoires concernent les liquides de drainage. Ils ne sont pas toujours exploitables car facilement contaminés par la flore cutanée.

Ces prélèvements seront envoyés aux laboratoires de microbiologie et permettront l'indentification des agents infectieux. La plupart des bactéries sont identifiées en 24-48h mais certaines identifications peuvent prendre plus de dix jours voire jusqu'à trois semaines comme pour *Propionibacterium acnes* [29]. Un antibiogramme est réalisé pour déterminer la sensibilité des germes aux différents antibiotiques. Les données de sensibilités sont complétées par la mesure de la CMI, concentration minimale inhibant totalement la croissance bactérienne.

Les prélèvements peuvent aussi être envoyés aux laboratoires d'anatomopathologie qui vont caractériser l'état histologique des tissus pour confirmer l'infection et éventuellement détecter des mycobactéries et autres microorganismes [5], [6], [24].

Une IOA sera considérée comme une rechute si elle concerne la même localisation et les mêmes germes identifiés.

#### 3.4. Les données biologiques

Aucun paramètre biologique n'est à lui seul spécifique de l'infection ostéoarticulaire. Une hyperleucocytose sera souvent retrouvée dans une infection aiguë. L'augmentation de la vitesse de sédimentation (VS) n'est pas toujours signe d'une infection, surtout qu'elle se retrouve toujours élevée en post-opératoire. Il n'est alors pas recommandé d'effectuer une mesure de la VS qui est peu utilisée en pratique.

La protéine C-réactive (CRP) est un marqueur sensible de l'inflammation. Son dosage donne ainsi des taux élevés en cas d'infection mais également en période post-opératoire. Sa valeur absolue a moins d'intérêt que la courbe d'évolution de son taux qui peut être un élément indiquant une infection si celui-ci est en constante augmentation. Le dosage de la CRP doit toujours être interprété en ayant en tête que des facteurs confondants comme des rhumatismes inflammatoires, d'autres infections ou une insuffisance rénale rendent ces données difficilement exploitables [5], [6], [24].

#### 4. Epidémiologie des IOA et impact médico-économique

La synthèse des données d'épidémiologie proposée ici se base en grande partie sur des études menées par L. Grammatico-Guillon et al. Elle comprend une étude en 2012, qui traite les statistiques recueillies durant l'année 2008 et une seconde publiée en 2015 qui décrit une cohorte de 32 678 patients ayant subi une arthroplastie de genou ou de hanche entre 2008 et 2012 dans la région Centre. Une dernière étude menée par E. Laurent mesure l'évolution des IOA après la mise en place des centres de référence (2008 vs 2013). En outre, le système R.A.I.S.I.N (Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales) publie chaque année son rapport de surveillance. Pour l'année 2016, la partie orthopédie était centrée

autour des poses primaires et des reprises de prothèse totales de hanche et de genou (374 infections du site opératoire pour 29 508 patients).

Les IOA concernent 1% des journées d'hospitalisation en France soit 28453 patients hospitalisés/an en France en 2008. Les IOA sur matériel, plus rares, représenteraient 32% de la totalité des IOA [7]. Le taux d'infection du site opératoire après la pose d'une prothèse totale de hanche ou de genou est estimé entre 1% et 2% par la majorité des études, cependant l'étude Grammatico-Guillon et al. de 2015 qui comporte les plus grands effectifs (mais sur une seule région) suggère que ce taux serait plus haut, aux alentours de 2,3%[7], [8], [10].

Le rapport de surveillance du R.A.I.S.I.N en Figure 6 : Densité d'incidence des ISO par type d'opération en 2016 [10]donnait le détail des taux d'incidence des ISO pour les poses primaires de prothèse de hanche et de genou et les reprises. Il était plus élevé pour les prothèses de hanche et les opérations de reprises de prothèse.

- 1,31% (IC<sub>95%</sub> = [1,13 1,48]) pour les prothèses de hanche (primaire ou de 1<sup>ère</sup> intention)
- 3,22% (IC<sub>95%</sub> = [2,31 4,12]) pour les reprises de prothèse de hanche
- 0,93% (IC<sub>95%</sub> = [0,76 1,11]) pour les prothèses de genou (primaire ou de 1ère intention)
- 2,01% (IC<sub>95%</sub> = [0,76 3,25]) pour les reprises de prothèse de genou

Figure 6 : Densité d'incidence des ISO par type d'opération en 2016 [10].

Ce même rapport identifie quelques facteurs de risques qui ont un impact significatif sur le taux d'incidence des ISO: Le score ASA supérieur ou égal à trois, la durée de l'intervention et de l'hospitalisation, le sexe masculin, le contexte d'urgence et la localisation de la hanche (surtout en reprise) [10].

Pour ce qui est des IOA complexes (IOAC), elles englobent principalement des infections sur arthroplastie ou sur matériel d'ostéosynthèse et des infections post-traumatiques. On estime entre 2000 et 2500 le nombre de patients atteints d'une IOA complexe par an en France [3].

L'impact médico-économique des IOA est important. Il est lié à une morbidité importante, à des durées d'hospitalisation élevées (environ 17 jours en moyenne) et à des soins complexes. En 2008, le total des coûts directs des séjours pour IOA a été estimé à environ 7 000 euros par séjour. Ce coût augmente significativement pour les

IOA sur matériel (+1500 euros). De plus, les patients traités pour des IOA ont un taux de ré-hospitalisation aux alentours de 20% ce qui est conséquent [7], [8], [21].

La prévalence des IOA augmente en France depuis 2008. Cela peut être en partie dû au fait qu'elles sont mieux rapportées depuis la création des centres de référence mais pas seulement. Les coûts pour l'assurance maladie sont donc naturellement en nette hausse, 259 millions € en 2008 contre 421 millions € en 2013 [10], [23].

Le rapport R.A.I.S.I.N confirme cette tendance avec un taux d'incidence des infections du site opératoire en constante augmentation depuis 2012 comme présenté dans le Tableau 2.

Tableau 2: Evolution du taux d'incidence des ISO par type d'intervention [10].

Interventions	2012	2013	2014	2015	2016	p*
Prothèse de hanche (primai	re ou de premièr	e intentio	n)			
N Total	16 266	14 374	14 162	15 818	15 851	NS
Incidence brute (%)	0,79	0,84	0,73	0,80	1,03	
N NNIS-0	9 786	8 379	8 328	9 167	8 263	NS
Incidence NNIS-0 (%)	0,56	0,61	0,50	0,61	0,81	
Reprise de prothèse de han	che					
N Total	1 654	1 545	1 384	1 594	1 493	NS
Incidence brute (%)	1,51	1,75	1,66	1,38	2,21	NS
N NNIS-0	850	202	515	512	400	NS
Incidence NNIS-0 (%)	1,29	1,49	0,78	0,39	2,25	
Prothèse de genou (primaire	e ou de première	intention	)			
N Total		9 430	10 387	11 229	11 666	0,001
Incidence brute (%)		0,34	0,40	0,47	0,57	
N NNIS-0		5 455	6 027	6 676	6 290	0,006
Incidence NNIS-0 (%)		0,22	0,35	0,46	0,46	
Reprise de prothèse de gen	ou					
N Total		484	482	537	498	NS
Incidence brute (%)		1,24	2,07	1,49	1,41	
N NNIS-0		32	190	196	169	NS
Incidence NNIS-0 (%)		0,00	1,58	0,51	1,18	

En outre, les études ont estimé le taux de létalité hospitalière des IOA entre 4,5% et 5,5%, supérieur au taux de létalité hospitalière toutes pathologies confondues. Cela représente 0.5 % de la mortalité hospitalière totale [7], [8].

#### 5. Prise en charge chirurgicale et médicamenteuse

La prise en charge suivant le diagnostic d'une infection ostéo-articulaire est pluridisciplinaire et se base sur une chirurgie ainsi qu'une thérapie médicamenteuse comprenant des anti-infectieux. Cette prise en charge nécessite donc l'intervention multidisciplinaire des services d'orthopédie, d'infectiologie, de bactériologie, d'anesthesie et de pharmacie.

#### 5.1. Prise en charge chirurgicale

La prise en charge chirurgicale doit être mise en place pour atteindre trois objectifs : diminuer la charge infectieuse, sauvegarder le capital osseux, préserver la fonction.

L'intervention la plus commune consiste en un lavage (au sérum physiologique) et un parage (ablation des parties lésées). Lorsque l'articulation est touchée il est souvent nécessaire de réaliser l'ablation de la membrane synoviale, on parle de synovectomie. Des prélèvements seront faits avant le lavage pour pouvoir documenter l'infection.

Lorsque la perte de substance est trop importante, une reconstruction est nécessaire. L'autogreffe d'os spongieux permet de reconstruire l'os par exemple dans une pseudarthrose septique. L'os sera stabilisé à l'aide d'un fixateur externe. Cette reconstruction devra absolument être recouverte pour être isolée et une simple fermeture cutanée n'est pas toujours possible. On utilise alors un lambeau de couverture : on apporte un lambeau de tissus prélevé autre part et qui reste vascularisé pour combler la perte de substance [5], [30].

Lorsque l'infection implique du matériel (prothèse ou matériel d'ostéosynthèse) il faudra décider si on conserve l'implant (chirurgie conservatrice) ou si on effectue l'ablation (totale ou partielle) de l'implant. La chirurgie conservatrice sera possible sur une infection prise en charge précocement. Elle consistera globalement au cas commun de lavage et parage, tout en prenant soins de luxer une éventuelle prothèse articulaire pour un meilleur nettoyage et un changement des pièces mobiles. Dans les infections hématogènes un traitement de la porte d'entrée doit être associé [5], [31].

L'ablation d'une prothèse se fait quasiment toujours dans l'optique de réimplanter du matériel afin de préserver la fonction (même si cela ne sera pas toujours possible). Ce n'est pas forcément le cas pour le matériel d'ostéosynthèse et les substituts osseux qui peuvent subir une ablation simple. L'ablation concerne les infections tardives et

chroniques, mais aussi les infections aiguës qui n'ont pas été prises en charge précocement. Elle a notamment pour objectif l'ablation du biofilm associé au retrait de l'implant.

Dans le cas d'une ablation de prothèse articulaire, deux cas peuvent être envisagés :

- Un changement en un temps de la prothèse sera privilégié si le germe est connu et sensible. La prothèse contaminée est alors retirée et remplacée par une nouvelle prothèse. Des prélèvements sont réalisés pour pouvoir documenter l'infection et adapter l'antibiothérapie. Il faut bien sur veiller à ce que la porte d'entrée soit traitée en cas d'infection hématogène et que le patient n'ait pas d'autres foyers infectieux pour éviter une contamination itérative [5], [31].
- Lorsqu'un changement en un temps n'est pas possible (autre foyers infectieux, germe inconnu ou multi-résistant, sepsis multi-opéré...), on fera alors un changement en deux temps. Le premier temps consiste en l'ablation de la prothèse (dépose) et réalisation de prélèvements. S'en suivront quatre à six semaines de traitement antibiotique adapté aux résultats bactériologiques issus des prélèvements.

Si l'évolution clinique est bonne et en respectant une fenêtre de quinze jours sans traitement antibiotique, une nouvelle prothèse sera alors posée (repose). Le temps entre les deux chirurgies peut parfois être plus long et atteindre entre trois et six mois selon l'état du patient et de son infection. Un espaceur sera posé au niveau de l'articulation, sorte de prothèse temporaire ne permettant pas l'appui total mais permettant de maintenir l'espace intra articulaire en vue de la réimplantation tout en accordant une mobilité relative. L'espaceur peut être implémenté à l'aide d'un ciment imbibé d'antibiotique, méthode aujourd'hui contestée car son bénéfice est jugé insuffisant face aux résistances aux antibiotiques induites par cette méthode [5], [31]–[33].

Parfois la repose sera impossible du fait de l'état général du patient, des dégâts osseux trop importants ou d'infection persistante.

Des solutions moins fonctionnelles existent : la résection tête et col sur le fémur pour l'articulation de la hanche peut être une alternative, mais le patient a une articulation moins fonctionnelle et doit porter des semelles compensatrices pour compenser la perte osseuse (environ cinq centimètres).

Sur d'autres articulations comme le genou ou le rachis on pourra effectuer une arthrodèse, qui est un blocage de l'articulation avec fusion osseuse (obtenue grâce à un fixateur externe, un clou d'arthrodèse ou une plaque) [5], [31].

Lorsque l'arthrodèse est impossible car le stock osseux est insuffisant, que la couverture n'est pas réalisable, le patient peut rester en traitement suspensif si la tolérance fonctionnelle est acceptable. En dernière recours et si toutes les autres méthodes ne sont pas applicables, le patient sera amputé et appareillé.

# 5.2. Prise en charge anti-infectieuse

La prise en charge anti-infectieuse des IOA est particulière sous plusieurs aspects. Premièrement les localisations peuvent influer sur la distribution des agents anti-infectieux puisqu'ils auront une diffusion osseuse variable. La présence de matériel et donc de biofilm permet aux micro-organismes la mise en place de certains mécanismes d'échappement aux agents anti-infectieux. Il faudra documenter l'infection au maximum, et commencer l'antibiothérapie probabiliste dès la réalisation des prélèvements pour l'adapter secondairement en fonction des résultats bactériologiques.

La prescription de ces agents anti-infectieux doit répondre à certaines obligations :

- Utilisation de molécules ayant une bonne pénétration osseuse ;
- Utilisation de molécules ayant un effet sur le biofilm (rifampicine, daptomycine) ;
- Utilisation de molécules à forte doses afin d'obtenir des concentrations osseuses suffisantes ;
- Antibiothérapies associant plusieurs molécules anti-infectieuses.

  Notamment, les antibiothérapies probabilistes associent généralement au moins 2 antibiotiques afin de couvrir les germes nosocomiaux. En cas d'infection documentée, une bithérapie sera systématiquement poursuivie en cas d'infection à staphylocoques et *Pseudomonas aeruginosa*.

- Antibiothérapie initiale par voie intraveineuse si possible pendant quinze jours ;
- Antibiothérapie prolongée (six semaines à trois mois le plus souvent, selon l'infection) [5], [25], [34].

Au bloc opératoire, une antibiothérapie prophylactique est réalisée pour les chirurgies orthopédiques suivant les recommandations de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR). Une injection de céfazoline ou de céfuroxime (dans la plupart des cas) est réalisée [10].

# 5.2.1. Antibiothérapie probabiliste

Il s'agit du schéma antibiotique utilisé en urgence lors d'un sepsis et dans l'attente des résultats bactériologiques permettant une antibiothérapie adaptée. C'est un schéma général qui peut être adapté en fonction du patient (allergies, antécédents d'infection, comorbidités...).

Plusieurs schémas sont proposés par la Société des Pathologies Infectieuses de Langue Française (SPILF) et sont à adapter à l'écologie microbienne de chaque établissement. Par ordre de préférence :

1 - Uréïdopénicilline/inhibiteur de bêta-lactamase + vancomycine

(Par exemple pipéracilline/tazobactam + vancomycine, association retenue au CHU Toulouse en 2016)

- 2 Céphalosporine de 3 e génération + vancomycine
- 3 Carbapénem (sauf ertapénem) + vancomycine
- 4 Céphalosporine de 3<sup>e</sup> génération + fosfomycine [5].

À cette association peut être ajoutée un aminoside sur une durée courte (trois à cinq jours). Les aminosides (par exemple gentamicine, amikacine) ont un effet bactéricide important permettant de réduire la charge bactérienne rapidement avec un effet concentration-dépendant. Ils ont cependant une toxicité pour le rein (nécrose tubulaire) et une ototoxicité cumulative (d'où les traitements courts) [35].

La vancomycine est un glycopeptide qui fait partie de la majorité des schémas du fait sa bonne efficacité sur le staphylocoque doré méticilline-résistant (SARM).

Les glycopeptides présentent aussi une néphrotoxicité (réversible), ce qui rend leur association avec les aminosides d'autant plus complexe et nécessite une surveillance particulière. Les concentrations plasmatiques efficaces de vancomycine sont obtenues 72 heures après le début du traitement ce qui justifie le traitement par un aminoside pendant trois jours pour couvrir cette période [36], [37].

# 5.2.2. Antibiothérapie adaptée aux prélèvements microbiologiques

Lorsque les prélèvements permettent l'identification des germes et la réalisation d'un antibiogramme, l'antibiothérapie est adaptée. Le plus souvent une association d'antibiotiques est recommandée notamment dans les infections à staphylocoques et à *Pseudomonas aeruginosa*. Une antibiothérapie intraveineuse doit être poursuivie pendant une durée minimale de quinze jours. Cette durée prend en compte le temps de traitement probabiliste.

Ensuite un relai par voie orale est proposé s'il existe des molécules ayant une bonne biodisponibilité orale et une bonne diffusion osseuse adaptée aux germes en présence. Certaines molécules comme la rifampicine, les fluoroquinolones ou encore la clindamycine ont quasiment la même biodisponibilité orale qu'intraveineuse et pourront avoir un relai *per os* anticipé. Il faut aussi que la tolérance digestive soit bonne pour ne pas compromettre une bonne observance qui est primordiale [5], [35].

Le pharmacien clinicien peut alors informer le patient sur les effets indésirables et vérifier qu'il n'existe pas d'interaction avec le traitement habituel du patient.

La durée totale du traitement sera comprise entre six semaines et trois mois, en maintenant l'association le plus longtemps possible. Si le relais oral est impossible (par exemple pour les glycopeptides et les carbapénèmes), le patient continuera son traitement par voie parentérale. À ce titre, il sera posé un cathéter veineux central pour les durées de traitement inférieures à six semaines ou une chambre implantable si la durée excède six semaines. Ces dispositifs peuvent se compliquer d'infection, d'obstruction et causer des thromboses (10% des cas) [5], [25], [34].

Les principales molécules utilisées et leurs posologies usuelles sont présentées dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Principaux antibiotiques utilisés pour les IOA et effet indésirables à surveiller (PO = per os, voie orale ; Inj = Injectable) [36], [37].

Molécule	Voie(s)	Posologie pour les IOA	Nbre de prises	Risques	
Amoxicilline	PO/Inj	100 mg/kg/j	4-6	Allergie	
Amoxicilline + ac. Clavulanique	PO/Inj	100 mg/kg/j + 375 mg/j max	3-4	Allergie, troubles digestifs	
Oxacilline	Inj	100-200 mg/kg	3	Allergie, hépatite cytolytique, cytopénie	
Cloxacilline	Inj	100-200 mg/kg	3	Allergie, hépatite cytolytique, cytopénie, néphrotoxicité	
Pipéracilline + Tazobactam	Inj	12 g/j + 1,5 g/j	3	Allergie, troubles digestifs, trouble hématologiques	
Meropénème	Inj	3-6 g/j	3	Allergie, troubles digestifs, réaction locale	
Imipénème	Inj	2-3 g/j	3-4	Allergie, troubles digestifs, réaction locale	
Céfazoline	lnj	60-80 mg/kg/j	2-3	Allergie, troubles digestifs	
Ceftriaxone	lnj	30-35 mg/kg/j	1	Allergie, troubles digestifs	
Cefotaxime	Inj	100-150 mg/kg/j	3	Allergie, troubles digestifs	
Ceftazidime	Inj	100 mg/kg/j	4 ou continu	Allergie, troubles digestifs	
Fosfomycine	lnj	150-200mg/kg/j	Continu	Surcharge sodée, hypokaliémie, troubles digestifs	
Amikacine	Inj	15mg/kg/j	1	Ototoxicité, néphrotoxicité, allergie	
Gentamicine	Inj	3-4mg/kg/j	1	Ototoxicité, néphrotoxicité, allergie	
Vancomycine	Inj	40-60mg/kg/j	Continu	Allergie, néphrotoxicité, ototoxicité	
Teicoplanine	lnj	12mg/kg/j	1 (après 5 jours double- dose)	Allergie, néphrotoxicité, ototoxicité	
Colimycine	lnj	6-9 M.U/j	2-3	Néphrotoxicité	
Clindamycine	PO/inj	1,8-2,4g/j	3-4	Hématotoxicité, allergies, troubles digestifs, troubles hépatiques	

Doxycycline	РО	200mg/j	1-2	Photosensibilisation, troubles digestifs, troubles hématologiques	
Ac. Fusidique	РО	1,5g	3 (repas)	Troubles digestifs, allergies, troubles hépatiques	
Linézolide	PO/inj	1,2g/j	2	Hématotoxicité, céphalées, interactions (avec rifampicine)	
Daptomycine	Inj	10-12mg/kg/j	1-2	Rhabdomyolyse, céphalées, allergies, troubles digestifs	
Rifampicine	PO/inj	20 mg/kg/j	1 à jeun (Ou fractionné en 3 prises)	Troubles digestifs, troubles hépatiques, allergies, troubles hématologiques, interactions	
Ofloxacine	PO/inj	400-600mg/j	2-3	Tendinopathies, phototoxicité,	
Ciprofloxacine	PO/inj	800-1500mg/j	2-3	allergies, allongement QT, troubles	
Levofloxaxine	PO/inj	500-750mg/j	1-2	digestifs, troubles hépatiques	
Métronidazole	PO/inj	1,5g/j	3 (repas)	Troubles digestifs, troubles hématologiques, effet antabuse,	
Sulfaméthoxazole Triméthoprime	РО	1,6-2,4g/j+320- 480mg/j	2-3	Allergie, troubles hématologiques, troubles digestifs	

#### 5.2.3. Surveillance

Un suivi thérapeutique pharmacologique de certaines molécules sera réalisé, deux exemples seront détaillés ici :

Les glycopeptides (vancomycine, teicoplanine) ont un effet (et une toxicité) temps-dépendant, les taux plasmatiques seront mesurés à 72h du début des injections (en continu) pour vérifier leurs concentrations dans le plasma reste supérieure à la concentration minimale inhibitrice (mesurée lors de l'antibiogramme) mais inférieure aux doses potentiellement toxiques. On considère que le médicament est à dose efficace et non toxique si la concentration est égale à 8-10 fois la CMI. La concentration cible pour la vancomycine sera entre 20 et 30 mg/L pour une CMI = 3 mg/L [38].

Les aminosides (gentamicine, amikacine...) ont quant à eux un effet concentration-dépendant. Si la poursuite d'un aminoside est indiquée au-delà de 3 jours un suivi des concentrations résiduelles sera indiqué pour tous les patients afin de s'assurer de l'absence de toxicité cumulative. Un suivi des concentrations résiduelles est également indiqué en cas de traitement de moins de 3 jours chez les patients présentant un risque majoré de toxicité (insuffisants rénaux...). Pour certains patients (obèses, patients de réanimation...) une mesure de la  $C_{max}$  (le pic) 30 minutes après la fin de la perfusion peut être indiquée afin de vérifier que les médicaments se trouvent à dose efficace [39].

Une surveillance de l'évolution clinique et de la tolérance au traitement sera faite par le chirurgien. Les principaux points à surveiller pour le traitement sont indiqués dans le Tableau 3.

La tolérance au niveau hématologique (plaquettes), hépatique (TGO-TGP) et rénal (créatinémie) seront contrôlés régulièrement (au minimum de manière mensuelle). Une surveillance renforcée avec un dosage des plaquettes hebdomadaire sera nécessaire en cas de traitement par linézolide (hors AMM dans les IOA), dont la durée de traitement ne peut aller au-delà de vingt-huit jours pour limiter l'apparition d'effets indésirables hématologiques [40]. Aussi, quelques myopathies ont été reportées avec la daptomycine. Il est donc recommandé d'effectuer un dosage de la créatine phosphokinase (CPK, marqueur de la souffrance musculaire) de manière hebdomadaire ou bihebdomadaire selon le contexte. Le taux de CPK doit rester inférieur à cinq fois la limite supérieure de la normale [41].

En outre l'évolution de la CRP est un bon indicateur du succès thérapeutique [24].

#### 5.2.4. Traitements antifongiques

Les contraintes de durée, de tolérance et de pénétration osseuse sont les mêmes pour les traitements antifongiques. Un antifongigramme sera réalisé pour adapter au mieux le traitement. Les azolés (notamment fluconazole, voriconazole, posaconazole) ont un rôle majeur dans ces traitements car ils couvrent bien les affections les plus souvent rencontrées, et sont adaptés pour des traitements au long cours.

#### 5.3. Autres traitements

Une prise en charge efficace de la douleur devra être réalisée, en faisant intervenir si besoin l'avis d'un centre antidouleur. La rééducation est mise en place par le chirurgien en accord avec un éventuel centre de rééducation fonctionnelle ou un service de soins et de réadaptation. Une prise en charge médico-psychologique ou sociale peut être nécessaire en fonction des besoins du patient et de son état psychologique.

# 6. <u>Lutte contre les infections associées aux soins et Centres de référence en</u> infections ostéoarticulaires (CRIOAC)

## 6.1. Lutte contre les infections associées aux soins

La lutte contre les infections associées aux soins (IAS) est une mission de l'Agence Nationale de Santé Publique (qui remplace entre autres l'Institut National de Veille Sanitaire INVS). Elle s'appuie sur le programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins (PROPIAS) qui fait partie du programme national de sécurité du patient (PNSP) du Ministère des Solidarités et de la Santé.

Il a pour ambition de développer la prévention des IAS dans les trois secteurs de l'offre de soins (établissements de santé, établissements médico-sociaux et soins de ville), en impliquant les usagers [42].

Parmi les acteurs de ce programme, le réseau CPias (anciennement CClin et Arlin) représente un ensemble de structures publiques hébergées dans des centres hospitaliers universitaires, chargées par le Ministère de la santé de mettre en œuvre la politique nationale de prévention des infections nosocomiales associées aux soins et de contribuer à la maitrise de l'antibiorésistance bactérienne. En étroite relation avec les hygiénistes et les autres acteurs de la prévention du risque infectieux, le réseau CPias met en œuvre différentes actions : la surveillance et le signalement des IAS, l'alerte et l'investigation des épisodes épidémiques, l'évaluation des pratiques de soins, l'information, la prévention, la formation, la documentation, l'assistance et le conseil auprès des autres professionnels de soins et des usagers [43].

Ces acteurs agissent en partenariat pour le R.A.I.S.I.N (Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales).

# 6.2. Centres de référence en infections ostéoarticulaires (CRIOAC)

La prise en charge adéquate des infections ostéoarticulaires complexes est un enjeu majeur de santé publique. Les IOA complexes (IOAC) ont une prévalence relativement faible, mais nécessitent un niveau élevé d'expertise, de compétence et de moyens. La création de centres dits « de référence » est donc particulièrement adaptée à une situation où il existe une pathologie grave à faible prévalence et que peu de structures ont le niveau d'expertise pour prendre en charge cette pathologie [3], [44].

C'est ainsi que le Ministère de la Santé a labellisé depuis 2008, 9 Centres de Coordonnateur auxquels sont rattachés un à deux Centres Correspondants (ou Centres Associés). Actuellement, le CHU de Bordeaux est coordonnateur du Centre de Référence des Infections Ostéoarticulaires Complexes du Grand Sud-Ouest (CRIOAC-GSO) avec le CHU de Toulouse et de Limoges comme centres correspondants. Cette étude a cependant été menée lorsque le centre de référence du grand sud-ouest était le CHU de Toulouse [1], [44], [45].

Les centres coordonnateurs ont une mission de coordination et d'expertise. Ils doivent optimiser et harmoniser la prise en charge des patients atteints d'une IOAC sur leur région. Ils doivent aussi s'assurer que les centres correspondants ont la même qualité de prise en charge. Cette mission s'applique aux protocoles de soin, notamment de diagnostic (modalités de prélèvement, qualité de l'analyse microbiologique) et de traitement (protocoles d'usage des antibiotiques, décisions chirurgicales). À ce titre, les décisions sont prises en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), et n'importe quel praticien de la région peut soumettre des dossiers de patients qui nécessitent un avis spécialisé. Les différents centres constituent des centres d'expertise pour le diagnostic et le traitement des patients atteint d'une IOAC. Ils assurent la même mission d'expertise de diagnostic et de traitement suivant des protocoles communs dans le secteur.

Le centre de référence (ou coordinateur) peut être sollicité en recours par un des centres associés (ou correspondant) ou directement par les soignants (médecin traitant ou spécialiste en charge du patient) d'une structure privée ou publique de la région. L'expertise est apportée par la prise en charge multidisciplinaire [3].

Au centre du CHU Toulouse (centre correspondant CRIOAC-GSO), les RCP impliquent chirurgiens orthopédistes, infectiologues, microbiologistes, anesthésistes et pharmaciens.

Aussi, les centres de référence sont situés dans des centres hospitaliers universitaires et doivent assurer de la formation et de la recherche au sujet des infections ostéoarticulaires.

# Partie 2 : Etude observationnelle prospective du suivi des décisions du Centre de référence des Infections Ostéoarticulaires Complexes du CHU de Toulouse

#### 1. Contexte

Nous avons vu dans la première partie de ce travail que les infections ostéoarticulaires représentent un objectif de santé publique important. Ces infections sont complexes à appréhender de par leur variété et la multitude des paramètres qui les caractérisent. Depuis leur création en 2008, les centres de référence constituent l'outil majeur d'amélioration de la prise en charge de ces infections. Ils apportent coordination, expertise, formation et recherche sur les IOA. Les réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) permettent des décisions collégiales pour les dossiers qui sont soumis dans les CRIOAC. Ces réunions conviennent de la prise en charge chirurgicale mais aussi du traitement anti-infectieux à suivre.

Les traitements anti-infectieux indiqués dans la prise en charge des IOA sont particulièrement lourds. Ils nécessitent le plus souvent d'avoir recours à une association de plusieurs molécules, avec des posologies élevées et pendant des durées prolongées.

La conduite à terme du traitement anti-infectieux et son observance sont des déterminants majeurs du succès de la prise en charge de l'IOA.

La complexité du parcours de soins et de la prise en charge médicamenteuse du patient présentant un IOA peut interférer avec cet objectif. D'une part, la prise en charge d'une IOA peut nécessiter le recours à différentes structures de soins (Centre de Rééducation Fonctionnelle, Soins de Suite et Réadaptation...). La multiplicité des structures de soins et des intervenants favorise les ruptures dans la continuité de la prise en charge médicamenteuse des patients. D'autre part, l'utilisation prolongée de combinaisons d'anti-infectieux est associée à un risque accru d'interactions médicamenteuses et de toxicité.

Depuis la mise en place des CRIOAC, aucune étude n'a évalué la proportion de patients arrivant au terme du traitement anti-infectieux préconisé en RCP des centres de référence. Ce présent travail est une étude observationnelle prospective

monocentrique ayant pour objectif d'évaluer l'observance des patients ayant bénéficié d'un avis issu d'une RCP du centre de référence de Toulouse pendant l'année 2016.

# 2. Objectifs

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la proportion de patients présentant une IOA complexe arrivant au terme du traitement anti-infectieux décidé en RCP du CRIOAC-GSO du CHU de Toulouse avec une bonne observance.

Les objectifs secondaires de cette étude sont de deux types. D'une part, il s'agit d'identifier les causes d'arrêt et/ou de non observance des traitements anti-infectieux, tout en effectuant une surveillance globale de la survenue d'effets indésirables. D'autre part il s'agit de déterminer la proportion de patients ayant suivi les recommandations en termes de suivi biologique.

### 3. Matériel et méthode

#### 3.1. Recrutement

Ce recrutement vise les patients présentant une infection ostéoarticulaire complexe hospitalisés dans les services d'orthopédie-traumatologie du CHU Purpan pour lesquels un traitement anti-infectieux a été instauré sur une décision prise en RCP du CRIOAC-GSO entre février 2016 et aout 2016 (6 mois).

Les patients présentant les critères d'exclusion suivant n'ont pas été inclus dans l'étude :

- Patient mineur, sous tutelle ou curatelle, sous sauvegarde de justice ;
- Patients pour lesquels une antibiothérapie suppressive a été décidée ;
- Patients inclus dans une autre étude concomitante (étude EVRIOS);
- Patients sortants du CHU de Toulouse sans antibiothérapie ;
- Patients n'ayant pas donné leur consentement.

Le recueil du consentement était réalisé lors d'un entretien à la sortie du patient pour lui expliquer l'objectif et le déroulement de l'étude, ainsi que le traitement de ses données personnelles. Il lui était remis une lettre d'information (Cf. Annexe 2) pour résumer ce qu'il lui a été dit pendant l'entretien. Après avoir répondu à ses éventuelles

questions le patient donnait ou non son consentement à l'aide d'un formulaire (Cf. Annexe 3).

#### 3.2. Recueil des données à l'inclusion

Le choix des données patient à recueillir s'est fait au regard du travail bibliographique réalisé en partie 1.

Pour chaque patient, les données suivantes ont été recueillies : age, sexe, durée d'hospitalisation, nombre de comorbidités, nombre de rechutes d'IOA, nombre d'autre IOA antécédentes (hors rechute).

Grâce aux fiches de conciliation médicamenteuse, nous avons relevé le nombre de médicaments différents pris habituellement par le patient.

Les facteurs de risques suivants ont été notés : diabète, cirrhose, corticothérapie, autre traitement immunosuppresseur, autre cause d'immunodépression, tabac, score ASA.

Le devenir du patient à sa sortie du CHU (centre de rééducation, retour à domicile, service de soin et de réadaptation...) était reporté après entretien et avec l'aide de l'assistante sociale du CHU. De même, nous avons évalué si le patient vivait seul ou s'il pouvait compter sur un ou plusieurs aidants.

Les caractéristiques de l'infection (aigue ou chronique, précoce ou tardive, localisation, présence et type de matériel, type de tissus touchés, germes impliqués) ainsi que les traitements de sortie (molécules, durée, voie d'administration) étaient également recueillis.

Les variables étudiées ont fait l'objet d'une analyse descriptive.

Les variables qualitatives ont été présentées par l'effectif et le pourcentage de chaque modalité.

Les variables quantitatives ont été décrites par leur moyenne, la valeur médiane et l'écart type.

# 3.3. Recueil des données pour le suivi patient

La continuité et l'observance du traitement anti-infectieux instauré en RCP ont fait l'objet d'un suivi prospectif observationnel depuis la sortie d'hospitalisation des unités de chirurgie orthopédique jusqu'à la fin du traitement préconisé.

Pendant cette durée de traitement l'ensemble des critères suivants ont été recueillis :

- 1- La conformité du traitement anti-infectieux au regard de la décision du CRIOAC-GSO :
  - Maintien des mêmes molécules, mêmes voies d'administrations, mêmes doses, mêmes rythmes d'administration, sur la même durée.
  - Evaluation via un questionnaire d'observance et le calcul du pourcentage de doses administrées (uniquement pour les patients terminant leur traitement à domicile).
- 2- La survenue d'éventuels effets indésirables durant le traitement anti-infectieux.
- 3- Les principales causes de non-conformité du traitement au regard de la décision du CRIOAC-GSO
- 4- La réalisation des surveillances biologiques, que le patient soit à domicile ou dans un autre établissement de santé.

Ces différents critères ont été recherchés tout au long de la prise en charge thérapeutique du patient :

- Au sein des structures de soins (Centres de Rééducation Fonctionnelle (CRF), des Services de Soins et de Réadaptation (SRR), des Etablissements d'Hébergement pour Personne Agée Dépendante (EHPAD), centres hospitaliers), de façon bimensuelle, par téléphone auprès du personnel de soin.
- A domicile, à l'issue du traitement, par téléphone, auprès du patient, de son entourage et de professionnels de santé (notamment dans le cadre d'une HAD, mais aussi auprès de son pharmacien et du laboratoire d'analyses biologiques).

Le déroulement général de l'étude est résumé dans la Figure 7.

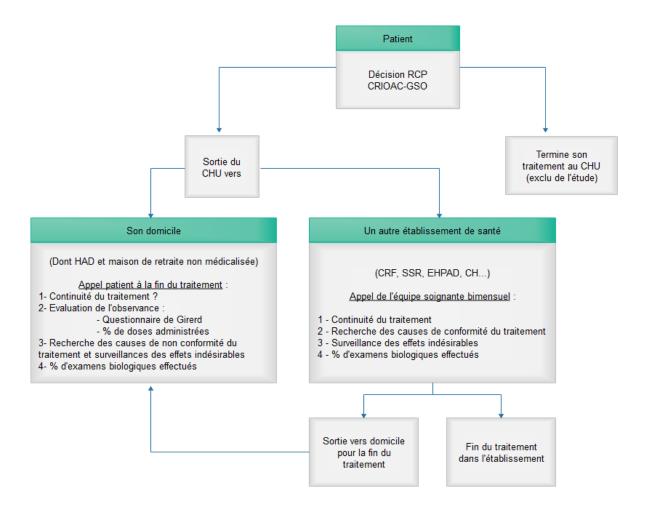


Figure 7: Schéma de déroulement de l'étude

# 3.4. Evaluation de l'observance

L'observance du traitement anti-infectieux a été évaluée pour les patients terminant leur traitement à domicile via :

- Un questionnaire d'observance : Score de Girerd (Tableau 4)
- Le calcul du pourcentage de prises administrées

Le score de Girerd est calculé à partir d'un questionnaire de six questions présentées en Tableau 4 pour évaluer l'observance.

Tableau 4 : Questionnaire d'évaluation de l'observance [46].

Test d'évaluation de l'observance	Oui	Non
Ce matin avez-vous oublié de prendre votre		
médicament		
2. Depuis la dernière consultation, avez-vous oublié de		
prendre votre médicament		
3. Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec		
retard par rapport à l'heure habituelle		
4. Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement		
parce que certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?		
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 ?		
6. Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à		
prendre ?		
Total des oui		1
Interprétation du test		
Total des OUI = 0 Bonne observance		

Total des OUI = 1 ou 2 Minime problème d'observance

Total des OUI ≥ 3 Mauvaise observance

Ces questions ont été posées au patient par téléphone le jour de la fin de son traitement et les réponses ont été reportées dans un tableur. Lorsque le patient n'était pas joignable le jour de la fin de son traitement, l'entretien téléphonique était réalisé quelques jours plus tard. La question 1 était alors reformulée de la sorte « Le xx/xx/2016 (date théorique du dernier jour de traitement), avez-vous oublié de prendre votre traitement ? ».

La question 2 a aussi été remaniée pour ne plus faire référence à une ancienne consultation. Elle a été formulée ainsi : « Depuis que vous êtes partis du CHU de Toulouse, avez-vous oublié de prendre vos antibiotiques ? ».

Le pourcentage de prises non administrées a été calculé en fin de traitement après appel à la pharmacie de ville désignée par le patient. Il prend en compte le nombre d'unités dispensées par la pharmacie et le nombre d'unités restantes à domicile.

# 3.5. Critères de jugement de l'étude

# 3.5.1. Objectif principal

La proportion de patients ayant menée à terme le traitement anti-infectieux selon les recommandations de la RCP du CRIOAC-GSO constitue le critère de jugement principal. Le suivi de la décision RCP a été jugé comme conforme si :

- Les anti-infectieux ont été poursuivi pendant toute la durée préconisée en RCP avec les mêmes molécules, les mêmes doses, les mêmes voies d'administration et les mêmes rythmes d'administration.
- L'observance du traitement anti-infectieux pour les patients ayant terminé leur traitement à domicile a été jugée conforme au regard du score de Girerd (score < 3) et du pourcentage de prise administrée (≥ 80%).</li>

Si toutes ces conditions n'étaient pas entièrement respectées, le suivi du traitement anti-infectieux est jugé comme non conforme au regard de la décision RCP.

Le respect du critère de jugement principal a ensuite été étudié de manière comparative au sein de plusieurs sous-groupes.

Les tests statistiques de comparaison ont été réalisés à l'aide du logiciel XLSTATS<sup>®</sup>. Le test du Khi carré a été utilisé pour déterminer si les différences de résultat entre les groupes étaient significatives pour le critère de jugement principal. Dans les cas où les conditions d'application du test du Khi carré n'étaient pas respectées (effectifs inférieurs à 5) un test exact de Fisher a été réalisé. Le seuil de signification était fixé à : p-critique = 0,05.

# 3.5.2. Objectifs secondaires

L'identification des causes d'arrêt et/ou de non observance des traitements antiinfectieux constitue un des objectifs secondaires de l'étude. Elle repose sur les entretiens téléphoniques réalisés avec les patients, le personnel soignant et les laboratoires d'analyses biologiques. Les principales causes de non observance mais aussi les types d'effets indésirables rencontrés par tous les patients ont été reportés à la suite de ces entretiens.

Nous avons aussi effectué une surveillance des effets indésirables. Pour cela, nous avons listé les effets indésirables rencontrés par l'ensemble des patients.

#### Cela inclus:

- Les plaintes du patient lors de l'entretien téléphonique à la fin de son traitement.
- Les comptes rendus de l'équipe soignante lors des appels dans les différents établissements de soins.
- Les perturbations des constantes biologiques dont nous avons pu avoir connaissance auprès des laboratoires d'analyses biologiques.

Un autre objectif secondaire est de déterminer la proportion de patients ayant effectué la surveillance biologique décidée en réunion RCP CRIOAC-GSO. Des appels téléphoniques aux établissements de santé et aux laboratoires d'analyse des patients permettent de déterminer la proportion d'examens biologiques que le patient a réalisé par rapport aux recommandations du CRIOAC-GSO.

# 4. Résultats

#### 4.1. Description de la cohorte

Les caractéristiques des patients inclus dans l'étude sont rapportées dans le Tableau 5. La cohorte comporte 101 patients avec un sex-ratio de 2,06 hommes pour 1 femme. La moyenne d'âge des hommes et des femmes est sensiblement la même et se situe aux alentours de 61 ans. Bien entendu, comme les patients mineurs étaient exclus de l'étude il n'y a pas de patient ayant moins de 18 ans.

Nous avons reporté à la fois le nombre de comorbidités globales, mais aussi l'occurrence de certains facteurs de risque. Nous avons différencié parmi les facteurs de risque agissant sur l'immunité la prise de corticothérapie, la prise d'autres traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs et les autres causes d'immunodépression. Le nombre de chirurgies antérieures comprend toutes les opérations chirurgicales que le patient a subies au cours de sa vie au moment où il débute son traitement antibiotique. Cela comprend donc les opérations liées à son IOAC.

L'étude ne comprend aucun patient ayant un score ASA de 5 ou 6 car ces scores font référence à des états moribonds ou même de mort cérébrale incompatibles avec les critères de recrutement de l'étude (le patient doit pouvoir donner son consentement).

Tableau 5 : Caractéristiques des patients n=101

	Moyenne	Médiane	Ecart Type
Age	61	64	20
Durée d'hospitalisation	28	18	26
(jours)	20	10	20
Nombre de comorbidités	2,8	3	2,2
Nombre de médicaments	5.1	5	4,5
dans le traitement habituel	5,1	3	4,5
Nombre de chirurgies	4,2	4	2,3
antérieures globales	4,2	4	2,3
		n	Pourcentage
Sexe			
	Féminin	33	33%
	Masculin	68	67%
Age			
	Moins de 75 ans	69	68%
	75 ans ou plus	32	32%
Facteurs de risque			
	Diabète	17	17%
	Cirrhose	6	6%
	Corticothérapie	16	16%
	Immunosuppresseur	17	17%
	Immunodépression	30	30%
	Tabac	19	19%
Polymédiqués (5 médicame	nts ou plus)		
		51	50%
Score ASA			
	1	22	22%
	2	45	44%
	3	27	27%
	4	1	1%
	5	0	0%

6	0	0%
Non communiqué	6	6%
Nombre de rechute de l'infection en cours		
0	73	72%
1	21	21%
2	6	6%
3	1	1%
Antécédent(s) d'autre(s) Infections Ostéoarticulai	res	
0	65	64%
1	19	19%
2	5	5%
3	8	8%
4	3	3%
5	1	1%
Devenir du patient à la sortie du CHU Toulouse		
Retour à domicile	50	49%
Hospitalisation à domicile	8	8%
Autre établissement de santé	28	28%
Autre établissement de santé et	4.5	4.50/
Fin du traitement à domicile	15	15%
Patients vivant seuls		
	13	13%

# 4.2. <u>Description des infections</u>

# 4.2.1. Localisations des infections

Les zones infectées retrouvées le plus souvent étaient la hanche, le genou et le tibia, comme résumé dans la Figure 8. A noter qu'il n'y a pas de spondylodiscite ni de pied diabétique puisque ces infections ne sont pas traitées dans les services d'orthopédie au CHU de Toulouse mais respectivement dans les services de rhumatologie et de diabétologie.

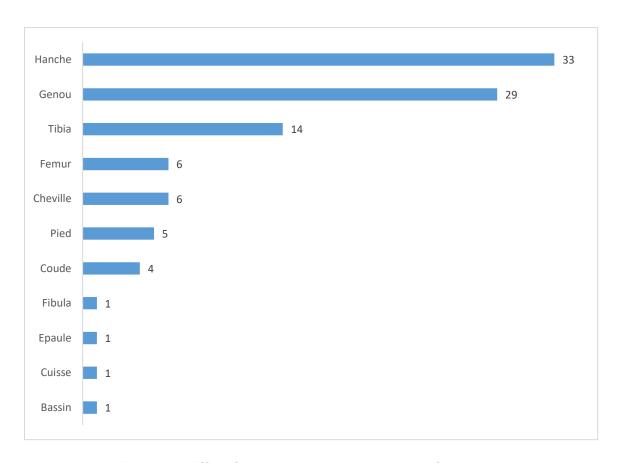


Figure 8 : Effectifs selon la localisation de l'infection n = 101

L'os était atteint dans 95% des cas. Les tissus mous étaient concernés dans 70% des cas. L'infection concernait à la fois l'os et les tissus mous dans 65% des cas.

Aussi, 82% des infections impliquaient du matériel d'orthopédie.

# 4.2.2. <u>Délai d'apparition des infections</u>

La majorité (59%) des infections de l'étude étaient d'apparition retardée ou tardive (plus d'un mois après une chirurgie) tandis que les infections précoces (moins d'un mois après une chirurgie) représentaient 41% des cas comme présenté en Figure 9.

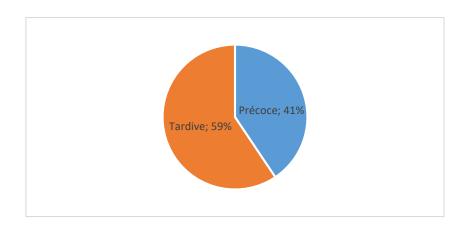


Figure 9 : Délai d'apparition des IOAC

# 4.3. Caractéristiques microbiologiques

L'espèce bactérienne la plus fréquemment identifiée sur les prélèvements est le Staphylococcus species avec 46% des germes identifiés au total comme présenté en Figure 10.

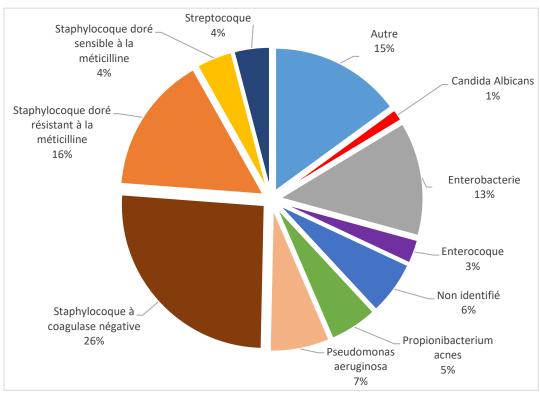


Figure 10 : Documentation microbiologique des IOAC

Les staphylocoques à coagulase négative regroupent majoritairement *Staphylococcus epidermidis* et *Staphylococcus capitis*.

Au total, 54 patients avaient une infection comportant au moins une espèce de staphylocoque.

La catégorie « autre » regroupe toutes les bactéries qui n'ont été retrouvées qu'une seule fois durant l'étude.

Pour 64 patients (63%) inclus dans l'étude, un seul germe a été isolé sur les prélèvements. Deux germes ont été isolés pour 20 patients (20%) et au moins trois germes pour 11 patients (11%).

Pour 6 patients, aucun germe n'a été isolé. Pour ces patients, l'instauration du traitement anti-infectieux a tenu compte du contexte clinique et des germes précédemment identifiés lors des prises en charge antérieures.

# 4.4. Traitements anti-infectieux

Conformément aux stratégies de prise en charge, les patients ont bénéficié au préalable d'une antibiothérapie injectable dans un premier temps probabiliste puis secondairement adaptée à la documentation microbiologique. En l'absence d'alternative de traitement anti-infectieux par voie orale, l'antibiothérapie injectable (intraveineuse ou sous cutanée) a été maintenue pour 26 patients (26%). La durée des antibiothérapies varie entre 1 semaine et 12 semaines. Un traitement antifongique a été mis en place pour un patient pendant 26 semaines.

Le Tableau 6 présente les modalités de prise des traitements anti-infectieux.

Tableau 6 : Description des traitements anti-infectieux n=101

	Moyenne	Médiane	Ecart-type
Durées d'antibiothérapies (semaines)	8,2	6	4,0
		n	Pourcentage
Associations		101	
	Monothérapie	34	34%
	Bithérapie	61	60%
	Trithérapie	6	6%
Nombre de prise par jour			
	1	11	11%
	2	22	22%
	3	57	56%
	4	11	11%
Voie			
	Seulement orale	75	74%
	Injectable	26	26%

Les traitements rencontrés dans l'étude comportaient la rifampicine pour 43 patients, le détail des molécules utilisées est détaillé en Figure 11.

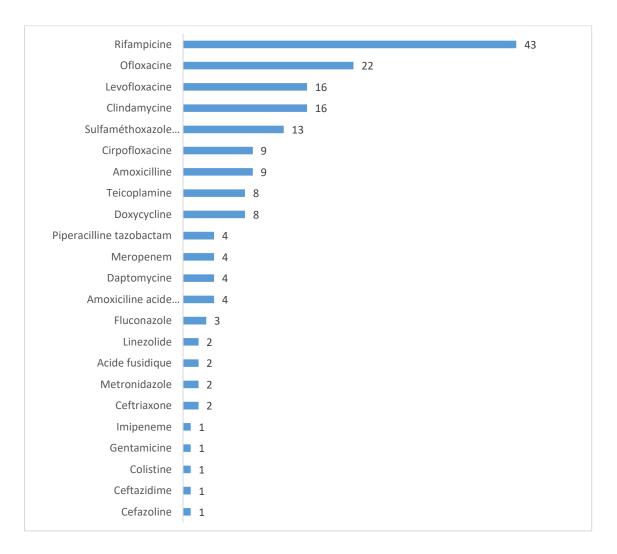


Figure 11 : Occurrence des molécules anti-infectieuses dans les traitements

# 4.5. Conclusion

La cohorte que nous avons étudiée semble cohérente vis-à-vis de la bibliographie des infections ostéoarticulaires. Les patients avaient une moyenne d'âge de 61 ans et il y avait 33% de femmes contre 67% d'hommes. L'étude épidémiologique portant sur 28 453 patients présentée dans la partie bibliographique trouvait des caractéristiques similaires avec un âge moyen de 63 ans et 36% de femmes contre 64% d'hommes. Cependant dans notre étude nous ne retrouvons un staphylocoque que dans 53% des infections contre 66% dans l'étude présentée [7].

# 5. Objectif principal: Suivi des traitements anti-infectieux

Le suivi a été réalisé selon le schéma de l'étude présenté précédemment, repris en Figure 12. Parmi les 101 patients inclus dans l'étude, 58 sont rentrés directement vers leur domicile et 43 sont sortis vers un autre établissement de santé. Ensuite, 15 de ces patients sont sortis de l'établissement de santé pour finalement terminer leur traitement à leur domicile. Leur observance a été évaluée de la même manière que pour les 58 autres patients qui étaient sortis du CHU directement vers leur domicile. Nous avons donc effectué 43 suivis de la continuité des soins dans les établissements de santé et 73 évaluations de l'observance au domicile du patient.

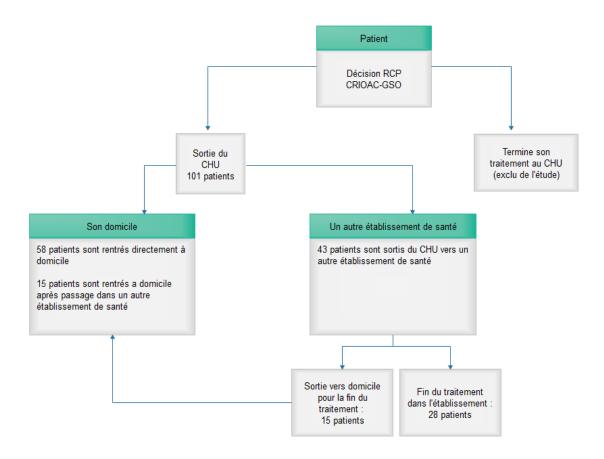


Figure 12 : Schéma de déroulement de l'étude et résultats

# 5.1. Continuité des soins dans les établissements de santé

L'évaluation de la continuité des soins dans les autres établissements de santé a révélé que parmi les 43 patients concernés, 9 (21%) n'ont pas bénéficié d'un traitement conforme aux recommandations du CRIOAC comme détaillé en Tableau 7.

# 5.2. Observance du traitement au domicile du patient

Pour 69 patients parmi les 73 ayant terminé leur traitement au domicile, le traitement a été maintenu avec les mêmes molécules, aux mêmes posologies et sur la même durée sans réévaluation. Un patient a arrêté son traitement et demandé une réévaluation par le CHU de Toulouse.

Le questionnaire de Girerd a révélé un score de 0 (bonne observance) pour 49,3% des patients et 34,3% des patients avaient un score de 1 ou 2 (minimes problèmes d'observance). Un score supérieur ou égal à 3 (mauvaise observance) a été retrouvé pour 9 patients soit 12,3%.

Le pourcentage de prises administrées était inférieur à 80% pour 8 patients (11,0%).

Parmi les 9 patients ayant une mauvaise observance selon Girerd, 5 ont aussi un pourcentage de prises médicamenteuses non administrées inférieur à 80%.

Ainsi, un patient est concerné à la fois par une rupture de la continuité du traitement, une mauvaise observance selon Girerd et un pourcentage de prises administrées inférieur à 80%.

Trois patients n'ont pas pu être contactés et sont donc perdus de vue pour l'étude. Ces informations sont retrouvées dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Suivi des traitements anti-infectieux

En structure de soins	n = 43	
Continuité du traitement		
Oui	34	79%
Non	9	21%
A Domicile	n = 73	
Continuité du traitement		
Oui	69	95%
Non	1	1%
Perdus de vue	3	4%
Score de Girerd	n = 73	
Score ≥ 3 (Mauvaise observance)	9	12,3%
Score = 1 ou 2 (Minime problème d'observance)	25	34,3%
Score = 0 (Bonne observance)	36	49,3%
Perdus de vue	3	4,1%
Pourcentage de prises administrées	n =73	
Inférieur à 80%	8	11,0%
Supérieur à 80%	62	84,9%
Perdus de vue	3	4,1%
Conformité du traitement	n =73	
Non	12	16,4%
Oui	58	79,5%
Perdus de vue	3	4,1%

Au total, il y a 12 patients sur 73 (16,4%) qui ne respectent pas au moins un des deux critères de jugements que nous avions établis.

# 5.3. Synthèse : objectif principal et étude des sous-groupes

# 5.3.1. Objectif principal

Au sein de notre cohorte de 101 patients, nous avons déterminé que 9 patients ont subi une rupture des soins recommandés par le CRIOAC dans un établissement de santé et que 12 patients ont eu une mauvaise observance lors de leur retour à domicile. Un patient est concerné à la fois par une rupture de soins lorsqu'il était dans un service de soins de suite et de réadaptation, et par une mauvaise observance lors de son retour à domicile.

Il y a donc 20 patients sur 101 (19,8%) qui n'ont pas eu un traitement conforme au regard de la décision du CRIOAC-GSO selon les critères précédemment détaillés. Trois patients sont perdus de vue.

# 5.3.2. Etude des sous-groupes

L'âge du patient ne semble pas avoir une influence sur le respect du critère de jugement principal. La comparaison « patient de moins de 75 ans » et « patient de 75 ans et plus » n'a pas révélé de différence significative (p-value=0,86) entre ces deux sous-groupes.

Le nombre de traitements non-conformes aux recommandations du CRIOAC-GSO est significativement plus élevé chez les femmes que chez les hommes (p-value=0,017).

L'étude des sous-groupes « Patients polymédiqués » (5 médicaments et plus) et « Patients non-polymédiqués » n'a pas révélé de différence significative (p-value =0,653) entre ces deux sous-groupes pour le respect du critère principal.

Il n'existe pas de différence significative entre les sous-groupes « Patients avec traitement en voie orale seule » et « Patients avec au moins une partie du traitement en injectable » (p-value=0,606) pour le respect du critère de jugement principal.

On ne peut pas non plus mettre en évidence de différence significative de résultat du critère de jugement principal en fonction du parcours du patient à la sortie du CHU : directement rentré à son domicile (p-value=0,690) ; séjourné dans un autre établissement de santé puis fin du traitement à domicile (p-value=0,728) ; séjourné dans un autre établissement de santé jusqu'à la fin du traitement (p-value=0,476) et patient en hospitalisation à domicile (p-value=0,664).

En revanche, il y avait significativement plus de traitements non-conformes (p-value =0,014) aux recommandations chez les patients vivants seuls (parmi les patients ayant terminé leur traitement à domicile).

# 6. Objectifs secondaires

# 6.1. <u>Principales causes de non-conformité du traitement et surveillance des effets</u> indésirables

Les principales causes de réévaluation du traitement avancées par les professionnels de santé sont détaillées dans la Figure 13. La cause « incompréhension » englobe des problèmes de communication entre les différentes structures par rapport au traitement et à l'importance de le mener à son terme. Dans ces 3 cas (3%) le traitement a été écourté par un professionnel de santé au vu de la bonne évolution clinico-biologique de leur patient. Les réactions cutanées comptent notamment un « Red-man syndrome » et une toxicodermie grave.

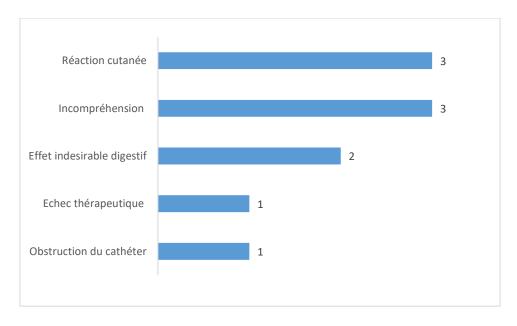


Figure 13 : Causes de réévaluation du traitement dans les établissements de santé

Pour les patients ayant terminés leur traitement à domicile, les principales causes de non-observance exprimées lors de l'entretien sont résumées dans la Figure 14. Certains patients ont listé plusieurs causes. La cause « Oubli » avancée par 3 patients fait référence à des rythmes de prises incompatibles avec leur activité pour 2 d'entre eux. Deux patients ont évoqué les résultats de leurs analyses biologiques comme motif de non-observance. Ces deux patients avaient leurs constantes rénales perturbées. Un des deux patients avait aussi un bouleversement de ses constantes hépatiques. Les effets indésirables digestifs incluent : nausées, vomissements, diarrhées et douleurs abdominales.

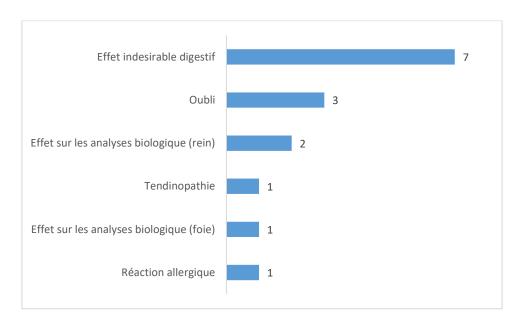


Figure 14 : Causes évoquées par les patients non-observant

Dans le cadre de la surveillance des effets indésirables, nous avons listé les effets indésirables rencontrés par l'ensemble des patients.

Ces informations sont compilées dans la Figure 15. Les anomalies du bilan hépatique étaient le plus souvent des élévations des transaminases asymptomatiques (5 patients) mais deux patients présentaient une cholestase. Il n'y a pas eu d'autre effet indésirable grave que ceux reportés précédemment.

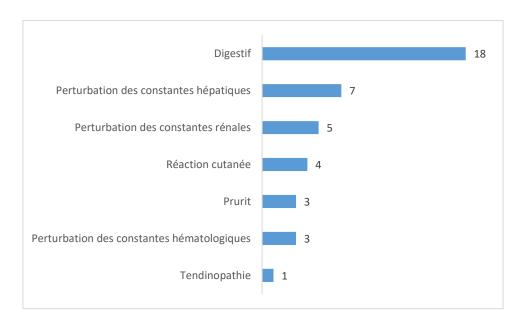


Figure 15 : Principaux effets indésirables rencontrés par les patients de l'étude

En établissement de santé, l'équipe soignante a déclaré des effets indésirables avec un retentissement clinique ou biologique pour 16 patients sur 43 (37%).

Lors des entretiens téléphoniques, 25 sur 73 des patients ayant terminé le traitement à leur domicile (34%) ont déclaré des effets indésirables cliniques ou biologiques.

### 6.2. Suivi des recommandations concernant les examens biologiques

Dans les centres de soins nous avons pu constater que 14 patients sur 43 (32,6%) n'ont pas bénéficié d'un suivi biologique conforme à 100% aux recommandations faites par le CRIOAC-GSO. Dans 10 cas sur 43 (23,3%), le suivi réalisé n'était pas à 80% conforme.

Lorsque le patient est rentré à domicile ce pourcentage baisse encore. Ils sont 20 sur 73 (27,4%) à n'avoir pas effectué au moins 80% des examens biologiques recommandés par le CRIOAC-GSO. Trois patients sont perdus de vue.

# 7. Discussion

7.1. Suivi thérapeutique des anti-infectieux chez les patients traités pour une IOAC La conduite à terme du traitement anti-infectieux et son observance sont des déterminants majeurs du succès de la prise en charge d'une IOAC, en complément d'un programme chirurgical adéquat. Ces traitements sont lourds, longs et peu d'études se sont intéressées à évaluer le suivi de ces thérapies.

L'objectif principal était de déterminer la proportion de patients ayant mené à terme le traitement anti-infectieux selon les recommandations de la RCP du CRIOAC-GSO et avec une bonne observance.

Pour 19,8% des patients le traitement n'était pas conforme au regard de la décision du CRIOC-GSO (20 patients sur 101).

Ce traitement était jugé non conforme à cause d'une mauvaise observance du patient lors de son retour à domicile dans 12% des cas. Ce qui implique que 12 patients sur les 73 ayant terminé leur traitement à domicile (16,5%) étaient concernés par une mauvaise observance.

Pour les autres traitements non-conformes, il s'agit de modifications thérapeutiques décidées par des professionnels de santé d'aval (8%). Ces modifications ont été décidées en raison d'effets indésirables (réactions cutanées, troubles digestifs...) jugées trop importants dans 5% des cas. Dans 3% des cas le traitement a été écourté par un professionnel de santé au vu de la bonne évolution clinico-biologique. Cela ne respecte pas les recommandations de prise en charge des IOAC qui nécessite des traitements anti-infectieux sur des périodes prolongées. Ces arrêts précoces interrogent sur la transmission des informations, la formation et la coordination entre les centres de références et les structures d'aval.

Nous pouvons comparer ces chiffres avec une étude Masson et al. qui s'est intéressée au suivi des décisions RCP IOA des CHU de Montpellier et Perpignan. C'est une étude rétrospective réalisée entre mai 2011 et mai 2012 qui portait sur 130 patients. L'observance des propositions issues des RCP était contrôlée sur dossier et le cas échéant par contact avec les patients ou médecins/chirurgiens référents. Elle a déterminé que les propositions d'antibiothérapie n'étaient pas suivies dans 30% des cas. Néanmoins les décisions RCP IOA n'étaient pas issues d'un centre de référence. Dans 20% des cas, le non suivi de l'avis était dû à un choix divergent du médecin

référent, tandis que dans notre étude, la décision RCP du CHU fait référence d'autant plus que nous n'avons inclus que des patients hospitalisés au CHU de Toulouse [49]. Par ailleurs, l'étude TAPIOCA est une étude prospective unicentrique menée entre novembre 2010 et mars 2012 en France. Elle a analysée l'observance de 51 patients. L'évaluation de l'observance était réalisée par comptage des comprimés lors du suivi. Les patients étaient considérés comme non observants pour un pourcentage de doses administrées inférieur à 80%. D'après l'étude, 29% des patients avaient une mauvaise observance avec un critère de jugement pourtant moins discriminant que le nôtre (pas de questionnaire de Girerd). Il faut toutefois prendre en compte que l'étude TAPIOCA excluait les patients qui n'étaient pas en charge de leur prise médicamenteuse ce qui peut expliquer la différence de résultat. De plus le comptage des comprimés s'effectuait en présentiel avec les boîtes de médicaments apportées par le patient et pas sur simple déclaration par téléphone comme dans notre étude [50].

L'observance des patients à domicile donne des résultats supérieurs à ce qu'on peut retrouver dans les pathologies chroniques. Ainsi la plupart des études retrouvent entre 30% et 60% de patients prenant moins de 80% des doses prescrites quand notre étude n'en trouve que 11% [51], [52]. Cela peut s'expliquer par le fait que même si les traitements sont longs pour une antibiothérapie (8 semaines en moyenne dans notre étude), la durée n'est pas comparable à un traitement chronique et que l'intérêt des traitements antibiotiques est souvent bien connu des patients.

L'étude des sous-groupes a révélé plusieurs types de résultats. Tout d'abord nos résultats n'ont pas montré d'influence de l'âge ou même de la polymédication sur la conduite à terme des traitements préconisés en RCP. L'âge et la polymédication font pourtant partie des facteurs influençant l'observance d'après plusieurs études [51] [52]. Nous avons aussi relevé significativement plus de traitements non conformes chez les femmes que chez les hommes. Même si cela peut paraître contre-intuitif, les femmes sont en moyenne moins observantes que les hommes dans notre étude. Il n'existe pas de consensus sur la relation entre le genre et l'observance dans la littérature [53]. Notre ressenti au travers des entretiens téléphoniques avec les patients était que beaucoup de patients de sexe masculin de plus de 65 ans se font aider par leur compagne pour la prise médicamenteuse. L'inverse n'est pas forcément vrai et les habitudes sociétales peuvent donc expliquer en partie ces résultats. D'ailleurs, lorsque les patients vivaient seuls, l'observance était significativement moins bonne.

Nous n'avons pas trouvé de différence significative au niveau de la conduite à terme des traitements pour les patients ayant au moins un médicament à prendre par voie injectable et ceux qui prenaient tout leur traitement par voie orale. L'intervention d'un professionnel de santé pour l'injection n'a donc pas eu d'influence significative sur l'observance des traitements oraux associés.

Cette étude ne révèle pas de différence significative de suivi du traitement antiinfectieux préconisé en RCP selon le devenir du patient en sortie d'hospitalisation. Que ce soit à leur domicile, avec ou sans l'aide d'une HAD, dans un autre établissement de soins ou encore en partie en établissement puis en partie à domicile, les résultats restent sensiblement les mêmes. Il faut tout de même prendre en compte que les patients qui sortaient du CHU vers d'autres établissements de santé étaient souvent plus âgés, et avaient subi des chirurgies plus lourdes que ceux rentrant directement à leur domicile.

Un objectif secondaire était d'identifier les causes d'arrêt et/ou de non observance des traitements anti-infectieux en effectuant notamment une surveillance des effets indésirables.

Les causes de non-conformité du traitement aux recommandations du CRIOAC-GSO font quasiment toutes référence à des effets indésirables importants. Il est tout de même important de noter qu'en marge des effets indésirables, nous pouvons aussi citer les problèmes de plan de prise incompatibles avec l'activité du patient et les défauts de communication entre les différents établissements de santé.

La surveillance des effets indésirables a révélé qu'environ un tiers des patients déclarent des effets indésirables (34% des patients à domicile et 37% en établissement de santé). Sans surprise, on retrouve les effets indésirables digestifs nettement en tête avec 25 déclarations. En revanche, très peu de patients ont développé un effet indésirable grave contrairement à ce qui a été constaté dans l'étude de Valour et al. (15% d'effets indésirables graves) [54]. Cette différence importante d'événements indésirables jugés graves peut s'expliquer de plusieurs façons. D'une part le recueil des événements indésirables a été réalisé dès l'initiation de l'antibiothérapie tandis dans notre étude le recueil s'effectuait après la sortie du CHU de Toulouse. Ainsi la bonne tolérance au traitement avait déjà été mise à l'épreuve durant l'hospitalisation au CHU. D'autre part, l'étude de Valour et al. ne s'intéressait qu'a des antibiothérapies

prolongées (26 semaines contre 8 semaines en moyenne dans notre étude) et les patients avaient tous une infection à staphylocoque dorée. Enfin les résultats de notre étude se basent sur les éléments rapportés par le patient et les professionnels de santé ce qui peut laisser place à une sous déclaration des évènements indésirables survenus au cours du traitement.

# Un autre objectif secondaire était de déterminer la proportion de patients ayant effectué la surveillance biologique décidée en réunion RCP CRIOAC-GSO.

Le suivi des recommandations en termes d'examen biologique a montré qu'environ un quart des patients en centre ou à domicile n'effectuait pas au moins 80% des analyses recommandées. Cela peut paraitre étonnant que des patients pris en charge dans d'autres établissements de soins n'aient pas respecté les recommandations. Les équipes de soins ont souvent avancé l'argument que les bilans n'évoluaient pas et n'étaient donc pas nécessaires. Beaucoup d'équipes de soins n'ont pas réalisé les bilans hépatiques. Il faut aussi prendre en compte que les prescriptions des analyses biologiques n'ont été prescrites et archivées avec le logiciel de gestion de l'hôpital (logiciel ORBIS) que dans 52 cas sur 101 (51%). Dans certains cas une ordonnance papier non archivée numériquement était réalisée. Dans d'autres cas, les recommandations de suivi biologiques étaient simplement retranscrites dans une lettre à destination du médecin référent.

#### 7.2. Méthode

Tout d'abord on peut se demander si le questionnaire de Girerd était le choix adéquat pour évaluer l'observance des patients puisqu'il est adapté aux traitements chroniques et notamment les traitements de l'hypertension artérielle [46]. C'est l'absence d'autre test plus adapté et facilement réalisable qui nous a poussé à utiliser le questionnaire de Girerd malgré ces arguments. Cette étude a aussi pour objectif secondaire d'identifier les causes de non-observance dans les traitements des IOA et cela pourrait aider à la rédaction d'un questionnaire d'évaluation de l'observance plus adapté. En mettant plus l'accent sur l'apparition des effets indésirables, sur les rythmes de prise ou encore sur la réalisation des analyses biologiques, nous pourrions aboutir à un questionnaire d'évaluation de l'observance qui serait plus adapté que le questionnaire de Girerd.

La deuxième méthode pour mesurer l'observance portait sur les pourcentages de prises administrées, calculées après un appel à la pharmacie du patient, par soustraction avec les quantités restantes qu'il nous disait avoir par téléphone lors de l'entretien de fin de traitement. Cette méthode n'a pas forcément identifié les mêmes patients comme étant de mauvais observants que le questionnaire de Girerd. Sur les 12 patients non-observants, 5 ne remplissent pas les deux critères (prises administrées >80% et score de Girerd < 3), 4 patients ne remplissaient pas le critère concernant le questionnaire de Girerd seul et 3 ne remplissaient pas le critère de prises administrées seul.

Beaucoup de patients ont dit qu'il ne leur restait plus de comprimés lors de l'entretien téléphonique en répondant parfois dans des temps qui ne pouvaient pas leur permettre d'être allé vérifier leur information. Certains patients pour qui il aurait dû rester des comprimés si le traitement avait été suivi selon la décision CRIOAC-GSO ont déclaré ne plus en avoir aucun. Nous pensons que beaucoup de patients n'ont pas répondu honnêtement à cette question dans le but d'écourter l'entretien téléphonique ou parce qu'ils n'assumaient pas le fait de ne pas avoir suivi le traitement correctement.

Pour réaliser une étude de ce type il pourrait être judicieux de réaliser l'entretien final en présentiel lors par exemple de la visite de contrôle à l'hôpital. Il serait demandé au patient d'apporter les boites restantes de médicament. Il est cependant possible que cette rencontre physique entre le patient et l'équipe de soin influe sur ses réponses au questionnaire. Aussi, notre étude était peu contraignante pour le patient puisqu'il n'y avait qu'un entretien téléphonique avec ce dernier, ce qui nous a permis de réduire le nombre de perdus de vue à seulement 3%.

# **Conclusion et perspectives**

La conformité des traitements en regard des décisions prises par le CRIOAC-GSO n'a pas été assurée pour environ 20% des patients ce qui reste relativement haut pour une pathologie de cette gravité. Les traitements sont lourds et comportent un nombre d'effets indésirables importants, ce qui peut conduire l'équipe de soin qui prend le relai ou le patient lui-même à modifier traitement recommandé sans avis du CRIOAC. La mise en place des CRIOAC et leur mission d'information et de formation peut permettre de mieux prendre en charge ces évènements. Depuis 2017, au CHU de Toulouse, un dossier CRIOAC est créé pour chaque patient lors de son passage en RCP. Ce dossier accompagne le patient dès sa sortie d'hospitalisation du CHU. Ce dossier regroupe les ordonnances (traitements anti-infectieux, suivi biologique, soins...), un carnet d'observance des traitements anti-infectieux, des fiches d'informations sur les traitements anti-infectieux prescrits et les coordonnées du centre du CHU de Toulouse. Les pharmaciens référents des services d'orthopédie traumatologie sont impliqués dans cette démarche. Ils réalisent une information orale sur les traitements antiinfectieux prescrits auprès des patients en sortie d'hospitalisation. La distribution de fiches informatives concernant les anti-infectieux, leur bon usage, les conseils et les principaux effets indésirables est également mise en œuvre au sein du CRIOAC-NO. Une évaluation de l'impact de ces mesures sur le suivi des traitements anti-infectieux reste à faire.

Le suivi des effets indésirables dans cette étude, concerne uniquement les évènements iatrogènes survenant après la sortie d'hospitalisation du CHU de Toulouse. Le traitement à poursuivre dans l'établissement d'aval ou à domicile est éprouvé au cours de l'hospitalisation au CHU. Ainsi, les effets indésirables relevés dans cette étude sont généralement peu graves. Ils concernent principalement des effets indésirables digestifs. Cependant ces effets indésirables sont nombreux et ont un impact sur la conduite à terme du traitement médicamenteux. Des recommandations pour la surveillance et le traitement de ces effets indésirables doivent être intégrés dans les informations transmises aux professionnels de santé d'aval et aux patients. Le pharmacien a un rôle clef dans la prévention et la maitrise de ses effets en conseillant sur les modalités de prises, les mesures hygiéno-diététiques et en assurant un suivi thérapeutique pour améliorer l'observance.

Le travail pluridisciplinaire qui a lieu au sein du CRIOAC doit se prolonger en ville pour assurer une prise en charge optimale de ces affections complexes. Le pharmacien de ville du fait de ses connaissances pharmacologiques et son rapport privilégié avec le patient peut être moteur dans la coordination de cette prise en charge pluridisciplinaire.

# **Bibliographie**

- [1] « Infections ostéoarticulaire : questions réponses Ministère des Solidarités et de la Santé ». [En ligne]. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/infections-osteo-articulaires/infections-osteo-articulaire-questions-reponses/. [Consulté le : 09-janv-2019].
- [2] F. Valour, « Infections ostéoarticulaires à Staphylococcus aureus et Staphylococcus epidermidis : épidémiologie moléculaire et corrélation entre expression clinique et interactions hôte bactérie », Université Claude Bernard Lyon I, Lyon, 2014.
- [3] Ministère des Solidarités et de la Santé, AVIS DU COMITE TECHNIQUE DES INFECTIONS NOSOCOMIALES ET DES INFECTIONS LIEES AUX SOINS relatif aux centres de référence pour la prise en charge des infections ostéoarticulaires à l'exclusion des infections ostéoarticulaires d'origine hématogène adopté en séance le 28 août 2006.
- [4] Instruction du 27 décembre 2010 relative au dispositif de prise en charge des infections ostéoarticulaires complexes, vol. DGOS/PF2. 2010.
- [5] B. Guery, F. Roblot, J.-L. Schmit, C. Strady, et E. Varon, « SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE DE LANGUE FRANÇAISE : Recommandations de pratique clinique, infections ostéoarticulaires sur matériel », p. 62, 2009.
- [6] E. Pilly, O. Épaulard, R. Le Berre, P. Tattevin, et Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France), *ECN Pilly : maladies infectieuses et tropicales : préparation ECN, tous les items d'infectiologie*. 2017.
- [7] L. Grammatico-Guillon *et al.*, « Bone and joint infections in hospitalized patients in France, 2008 : clinical and economic outcomes », *J. Hosp. Infect.*, vol. 82, n° 1, p. 40-48, sept. 2012.
- [8] L. Grammatico-Guillon *et al.*, « Surgical Site Infection After Primary Hip and Knee Arthroplasty: A Cohort Study Using a Hospital Database », *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, vol. 36, no 10, p. 1198-1207, oct. 2015.
- [9] R. M. Donlan, « Biofilm Formation : A Clinically Relevant Microbiological Process », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 33, n° 8, p. 1387-1392, oct. 2001.

- [10] Juliette TANGUY et Martine AUPÉE, « Surveillance des infections du site opératoire 2016 RAISIN », Santé Publique France, France, 2018.
- [11] Laboratory of Biomechanics and Biomedical Engineering, Department of Mechanical Engineering, University of Patras, Patras, Greece, M. Katsikogianni, et Y. Missirlis, « Concise review of mechanisms of bacterial adhesion to biomaterials and of techniques used in estimating bacteria-material interactions », Eur. Cell. Mater., vol. 8, p. 37-57, déc. 2004.
- [12] G. A. James *et al.*, « Biofilms in chronic wounds », *Wound Repair Regen.*, vol. 16, no 1, p. 37-44, janv. 2008.
- [13] A. Buret, K. H. Ward, M. E. Olson, et J. W. Costerton, « An in vivo model to study the pathobiology of infectious biofilms on biomaterial surfaces », *J. Biomed. Mater. Res.*, vol. 25, n° 7, p. 865-874, juill. 1991.
- [14] J. Davison, « Genetic Exchange between Bacteria in the Environment », *Plasmid*, vol. 42, n° 2, p. 73-91, sept. 1999.
- [15] T.-F. C. Mah et G. A. O'Toole, « Mechanisms of biofilm resistance to antimicrobial agents », *Trends Microbiol.*, vol. 9, no 1, p. 34-39, janv. 2001.
- [16] P. Sendi, M. Rohrbach, P. Graber, R. Frei, P. E. Ochsner, et W. Zimmerli, « Small Colony Variants in Prosthetic Joint Infection », *Clin. Infect. Dis.*, vol. 43, n° 8, p. 961-967, oct. 2006.
- [17] R. A. Proctor et al., « Small colony variants: a pathogenic form of bacteria that facilitates persistent and recurrent infections », Nat. Rev. Microbiol., vol. 4, nº 4, p. 295-305, avr. 2006.
- [18] M. García-Arias, A. Balsa, et E. M. Mola, « Septic arthritis », *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, vol. 25, n° 3, p. 407-421, juin 2011.
- [19] Collège Français des Enseignants en Rhumatologie. Cofer, « Item 92 : Infection ostéoarticulaire. Discospondylite », p. 18.
- [20] « Qu'est-ce qu'une infection ostéo-articulaire complexe (IOAC)? | CRIOAC ». [En ligne]. Disponible sur : http://www.crioac.org/les\_ioac.html. [Consulté le : 27-oct-2018].

- [21] B. A. Lipsky, J. A. Weigelt, V. Gupta, A. Killian, et M. M. Peng, « Skin, Soft Tissue, Bone, and Joint Infections in Hospitalized Patients: Epidemiology and Microbiological, Clinical, and Economic Outcomes», *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, vol. 28, no 11, p. 1290-1298, nov. 2007.
- [22] R. Debarge, M. C. Nicolle, A. Pinaroli, T. Ait Si Selmi, et P. Neyret, « [Surgical site infection after total knee arthroplasty: a monocenter analysis of 923 first-intention implantations] », *Rev. Chir. Orthop. Reparatrice Appar. Mot.*, vol. 93, nº 6, p. 582-587, oct. 2007.
- [23] E. Laurent, G. Gras, J. Druon, P. Rosset, L. Bernard, et L. Grammatico-Guillon, « 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. DÉpidémiologie Santé Publique, vol. 64, p. S23-S24, mars 2016.
- [24] « Haute Autorité de Santé Prothèse de hanche ou de genou : diagnostic et prise en charge de l'infection dans le mois suivant l'implantation ». [En ligne]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\_1228574/fr/prothese-de-hanche-ou-de-genou-diagnostic-et-prise-en-charge-de-l-infection-dans-le-mois-suivant-l-implantation. [Consulté le : 07-janv-2019].
- [25] W. Zimmerli, A. Trampuz, et P. E. Ochsner, « Prosthetic-Joint Infections », *N. Engl. J. Med.*, vol. 351, n° 16, p. 1645-1654, oct. 2004.
- [26] T. G. Emori et al., « National nosocomial infections surveillance system (NNIS): Description of surveillance methods », Am. J. Infect. Control, vol. 19, nº 1, p. 19-35, févr. 1991.
- [27] ASA House of Delegates/Executive Committee, « ASA Physical Status Classification System », p. 2, oct. 2014.
- [28] W. A. Altemeier, W. R. Culbertson, et R. P. Hummel, « Surgical considerations of endogenous infections--sources, types, and methods of control », *Surg. Clin. North Am.*, vol. 48, n° 1, p. 227-240, févr. 1968.
- [29] M.-F. Lutz et al., « Arthroplastic and osteosynthetic infections due to Propionibacterium acnes: a retrospective study of 52 cases, 1995–2002 », Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., vol. 24, no 11, p. 739, nov. 2005.
- [30] A. C. Masquelet, Les lambeaux. SAURAMPS MEDICAL, 2010.

- [31] P. Rosset, J. Druon, S. Floch, G. Gras, et L. Bernard, « Principes du traitement chirurgical des infections sur prothèses articulaires », Cours DESC Pathol. Infect. Trop., oct. 2016.
- [32] D. Shields, R. Kong, S. Gupta, et A. Mahendra, « A Novel Antibiotic Spacer for Significant Proximal Femoral Loss - Surgical Technique », *Open Orthop. J.*, vol. 11, p. 508-516, mai 2017.
- [33] D. Neut, H. van de Belt, I. Stokroos, J. R. van Horn, H. C. van der Mei, et H. J. Busscher, « Biomaterial-associated infection of gentamicin-loaded PMMA beads in orthopaedic revision surgery », *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 47, nº 6, p. 885-891, juin 2001.
- [34] L. Lazzarini, B. A. Lipsky, et J. T. Mader, « Antibiotic treatment of osteomyelitis: what have we learned from 30 years of clinical trials? », Int. J. Infect. Dis. IJID Off. Publ. Int. Soc. Infect. Dis., vol. 9, no 3, p. 127-138, mai 2005.
- [35] Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique (SFPT), Collège National de Pharmacologie Médicale (CNPM), *Pharmacologie des anti-infectieux*, Elsevier Masson. 2018.
- [36] D. Vital Durand, C. Le Jeune, *Guide pratique des Médicaments DOROSZ 2014*, 33e éd. Maloine, 2014.
- [37] Collectif, *Dictionnaire Vidal 2017*, 95e édition. Vidal, 2017.
- [38] M. D. Kitzis et F. W. Goldstein, « Monitoring of vancomycin serum levels for the treatment of staphylococcal infections », Clin. Microbiol. Infect., vol. 12, nº 1, p. 92-95, janv. 2006.
- [39] AFSSAPS., « Mise au point sur le bon usage des aminosides administres par voie injectable », p. 10, mars 2011.
- [40] HAS, « Avis de la commission de la transparence Zyvoxid (linézolide) ». 14-janv-2004.
- [41] Merck Sharp & Dohme B.V., « Résumé des caractéristiques du produit Cubicin (Daptomycine) ». 19-mars-2007.

- [42] DGOS, « Programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins - PROPIAS », Ministère des Solidarités et de la Santé, 12-nov-2015. [En ligne]. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/qualitedes-soins-et-pratiques/securite/propias/article/programme-national-d-actions-deprevention-des-infections-associees-aux-soins. [Consulté le : 09-janv-2019].
- [43] « CPias Etablissements de santé Surveillance ». [En ligne]. Disponible sur : http://www.cpias.fr/ES/surveillance/surveillance.html. [Consulté le : 09-janv-2019].
- [44] « CRIOAc Lyon Présentation du réseau des CRIOAc ». [En ligne]. Disponible sur : http://www.crioac-lyon.fr/presentation.html. [Consulté le : 09-janv-2019].
- d'information N° [45] Ministère des Solidarités et de la Santé, Note DGOS/PF2/2017/212 du 26 juin 2017 relative au renouvellement du dispositif labellisées structures pour la prise en charge des ostéoarticulaires complexes.
- [46] X. GIRERD et al., « Evaluation de l'observance du traitement antihypertenseur par un questionnaire : mise au point et utilisation dans un service spécialisé. », Presse Med., vol. 30, nº 21, p. 1044-1048, 2001.
- [47] J. Larsen, A. Vaccheri, M. Andersen, N. Montanaro, et U. Bergman, « Lack of adherence to lipid-lowering drug treatment. A comparison of utilization patterns in defined populations in Funen, Denmark and Bologna, Italy », *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 49, no 5, p. 463-471, mai 2000.
- [48] R. Nuesch, K. Schroeder, T. Dieterle, B. Martina, et E. Battegay, « Relation between insufficient response to antihypertensive treatment and poor compliance with treatment: a prospective case-control study », *BMJ*, vol. 323, n° 7305, p. 142-146, juill. 2001.
- [49] E. Masson, « L-15 Évaluation et observance des propositions de réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) ostéoarticulaire », *EM-Consulte*.
- [50] G. Gras, J. Druon, P. Rosset, C. V. Weymers, X. Pourrat, et L. Bernard, « L-14 Observance dans les infections ostéo-articulaires: l'étude TAPIOCA », /data/revues/0399077X/004304HS/55/, août 2013.
- [51] A. J. Scheen et D. Giet, « Non-observance thérapeutique : causes, conséquences, solutions », *Rev Med Liège*, p. 7.

- [52] C. Devys et V. Bildstein, « Etude de l'observance médicamenteuse des patients diabétiques de type II en Île-de-France », p. 4.
- [53] M. R. DiMatteo, « Enhancing patient adherence to medical recommendations », *JAMA*, vol. 271, n° 1, p. 79, 83, janv. 1994.
- [54] F. Valour *et al.*, « Antimicrobial-related severe adverse events during treatment of bone and joint infection due to methicillin-susceptible Staphylococcus aureus », *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 58, n° 2, p. 746-755, 2014.
- [55] « Instruction DGOS/PF2 n° 2010-466 du 27 décembre 2010 relative au dispositif de prise en charge des infections ostéoarticulaires complexes ».

# **Annexes**

Annexe 1 : Définition des critères de complexité d'une infection ostéoarticulaire [4]



#### Annexe I

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

L'obiectif 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

- 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

 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 :

#### 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, polypathologies...) 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.

DGOS/PF2/Décembre 2010 1/1

# Annexe 2 : Lettre d'explication de l'étude

#### NOTE D'INFORMATION DESTINEE AU PATIENT ET A SON ENTOURAGE

Etude observationnelle du suivi des décisions du Centre des Infections Ostéo-Articulaires Complexes du CHU de Toulouse : tolérance et observance des traitements antibiotiques.

Promoteur: CHU de Toulouse, Hôpital Purpan, Place du Docteur Baylac TSA 40031 31059 Toulouse cedex 9. Investigateur principal: Audrey Bigot et Elodie Civade, Pharmaciens, CHU Toulouse, Hôpital Paule de Viguier, Service Pharmacie, 330 Avenue de Grande Bretagne TSA70034, 31059 Toulouse cedex 9.

Toulouse, le 22 février 2016,

Madame, Monsieur,

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

Nous réalisons actuellement une étude observationnelle sur le suivi des décisions instaurées par le Centre des Infections Ostéo-Articulaires Complexes du CHU de Toulouse afin d'évaluer la tolérance et l'observance des traitements antibiotiques. Une centaine de patients seront inclus dans cette étude.

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 confirmer le bon déroulement du traitement antibiotique et du suivi des recommandations associées.
- Votre pharmacien d'officine sera contacté afin de connaître la date de dernière délivrance des traitements antibiotiques ainsi que les quantités délivrées.
- Vous serez contacté par téléphone à l'issu de votre traitement antibiotique par un des membres investigateurs de l'étude. 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 à cette occasion le nom du/des laboratoire(s) de biologie médicale dans lequel/lesquels vous aurez réalise vos analyses biologiques pendant la durée du traitement antibiotique afin de le(s) contacter pour recueillir les résultats de vos analyses biologiques.

Si l'ensemble des informations contenues dans ce courrier sont claires et que n'avez pas d'autres questions, vous pouvez si vous le souhaitez participer à cette étude en renseignant le formulaire de consentement

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.

Audrey Bigot et Elodie Civade (pharmaciens)

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

Audrey Bigot (pharmacien) Elodie Civade (pharmacien)

85

# Annexe 3 : Formulaire de consentement

#### FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Etude observationnelle du suivi des décisions du Centre des Infections Ostéo-Articulaires Complexes du CHU de Toulouse : tolérance et observance des traitements antibiotiques.

Promoteur: CHU de Toulouse, Hôpital Purpan, Place du Docteur Baylac TSA 40031 31059 Toulouse cedex 9. Investigateur principal: Audrey Bigot et Elodie Civade, Pharmaciens, CHU Toulouse, Hôpital Paule de Viguier, Service Pharmacie, 330 Avenue de Grande Bretagne TSA70034, 31059 Toulouse cedex 9.

soussigné(e) : .....

domicilie(e)					
déclare accepter de participer au protocole de recherche clinique intitulé « Etude observationnelle du suivi des décisions du Centre des Infections Ostéo-Articulaires Complexes du CHU de Toulouse : tolérance et observance des traitements antibiotiques ».					
J'ai lu et compris la lettre d'information (version du 22 février 2016) que je conserve. J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions qui me paraissaient utiles et on a répondu à toutes les questions que j'ai posées. Je pourrai à tout moment demander des informations complémentaires.					
J'ai eu le temps nécessaire pour réfléchir à mon implication dans cette étude et j'accepte librement et volontairement de participer.					
Je peux à tous moment décider de quitter l'étude sans motiver ma décision et sans qu'elle n'entraine de conséquences dans la qualité de ma prise en charge.					
J'ai compris que les données collectées à l'occasion de cette étude seront protégées dans le respect de la confidentialité. Elles pourront uniquement être consultées par les personnes soumises au secret professionnel appartenant à l'équipe investigatrice. La publication des résultats de la recherche ne comportera aucun résultat individuel identifiant.					
J'accepte le traitement informatisé des données à caractère personnel me concernant dans les conditions prévues par la loi informatique et liberté. J'ai été informé(e) de mon droit d'accès et de rectification des données me concernant.					
Ma participation ne fera l'objet d'aucune rétribution.					
Je certifie que je suis majeur(e) et que je ne bénéficie d'aucun régime de protection légale (sauvegarde de justice, tutelle, curatelle).					
J'accepte de participer à cette étude : □ Oui □ Non					
Fait en 2 exemplaires leà Toulouse.					
Nom, prénom de l'investigateur : Signature : Signature du volontaire :					
Pour toutes questions vous pouvez également nous contacter aux numéros suivants : Audrey Bigot (pharmacien) Elodie Civade (pharmacien)					

Complex bone-join infections are serious conditions requiring special expertise and resources. Ensuring optimal treatment of these infections is a major public health issue. The French Ministry of Health has since 2008 labeled reference centers for coordination, practice harmonization, expertise and training. The anti-infective treatments of these conditions are at high dosages and over long periods which increase the risk of adverse effects and breakage of treatment. This study followed 101 patients during their treatment decided at Centre de Référence des Infections Ostéoarticulaires (CRIOAC) of Toulouse in 2016. The treatment was judged non-compliant with the recommendations in 19.8% of cases. It is non-compliant regarding insufficient medication adherence (12% of cases) or because the treatment was modified by a health professional from outside of the reference center (8% of cases). Moreover, 35.5% of the patients reported a side effect, these were digestive disorders in most of the cases. About 25% of patients did not perform the recommended biological monitoring.

### **RESUME**

Les infections ostéoarticulaires complexes sont des affections graves qui nécessitent une expertise et des moyens particuliers. Assurer une prise en charge optimale de ces infections est un enjeu de santé public majeur. Le ministère de la santé à labelisé depuis 2008 des centres de références permettant coordination, harmonisation des pratiques, expertise et formation. Les traitements anti-infectieux de ces affections sont à posologies élevées et sur des longues durées ce qui augmente le risque d'effets indésirables et de rupture du traitement. Cette étude a suivi 101 patients durant leur traitement décidé au Centre de Référence des Infections Ostéoarticulaires (CRIOAC) de Toulouse en 2016. Le traitement a été jugé non conforme aux recommandations dans 19,8% des cas. Il pouvait être non-conforme au regard d'une observance insuffisante du patient (12% des cas) ou parce que le traitement a été modifié par un professionnel de santé extérieur au centre de référence (8% des cas). En outre 35,5% des patients ont déclaré un effet indésirable, il s'agissait de troubles digestifs dans la majorité des cas. Environ 25% des patients n'ont pas réalisé le suivi biologique qui leur était recommandé.

# Prospective observational study of the adherence of anti-infective treatments in complex bone-join infections

Abstract: see the last page of the thesis

**DISCIPLINE** administrative: Pharmacie

MOTS-CLES: observance, suivi thérapeutique, infections-ostéoarticulaires, CRIOAC, antibiotiques, effets indésirables, examens biologiques

\_\_\_\_\_

# INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des sciences pharmaceutiques

UPS 35 chemin des Maraîchers

31400 TOULOUSE

Directrices de thèse : Docteur Audrey Bigot et Docteur Elodie Civade