

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE
DEPARTEMENT DES SCIENCES
PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2023

THESE 2023 TOU3 2130

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

GARCIA Coline

LE RÔLE DES SUTURES ANTIBACTERIENNES ENDUITES DE TRICLOSAN DANS LA LUTTE
CONTRE LES INFECTIONS DU SITE OPERATOIRE

Date de soutenance : 15 décembre 2023

Directeur de thèse : SUDOR Jan

JURY

Président : Tourrette Diallo Audrey
1er assesseur : Sudor Jan
2^e assesseur : Leuba Praxede

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques
de la Faculté de santé
au 08 mars 2023

Professeurs Emérites

| | |
|---------------|---------------------------|
| Mme BARRE A. | Biologie Cellulaire |
| M. BENOIST H. | Immunologie |
| Mme NEPVEU F. | Chimie analytique |
| Mme ROQUES C. | Bactériologie - Virologie |
| M. ROUGE P. | Biologie Cellulaire |
| M. SALLES B. | Toxicologie |

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

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

Universitaires

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

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

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

Universitaires

| | |
|-----------------------------|---------------------------|
| Mme ARELLANO C. (*) | Chimie Thérapeutique |
| Mme AUTHIER H. | Parasitologie |
| M. BERGE M. (*) | Bactériologie - Virologie |
| Mme BON C. (*) | Biophysique |
| M. BOUJILA J. (*) | Chimie Analytique |
| M. BROUILLET F. | Pharmacie Galénique |
| Mme CABOU C. | Physiologie |
| Mme CAZALBOU S. (*) | Pharmacie Galénique |
| Mme CHAPUY-REGAUD S. (*) | Bactériologie - Virologie |
| Mme COLACIOS C. (*) | Immunologie |
| Mme ECHINARD-DOUIN V. (*) | Physiologie |
| Mme EL GARAH F. | Chimie Pharmaceutique |
| Mme EL HAGE S. | Chimie Pharmaceutique |
| Mme FALLONE F. | Toxicologie |
| Mme FERNANDEZ-VIDAL A. | Toxicologie |
| Mme GADEA A. | Pharmacognosie |
| Mme HALOVA-LAJOIE B. | Chimie Pharmaceutique |
| Mme JOUANJUS E. | Pharmacologie |
| Mme LAJOIE-MAZENC I. | Biochimie |
| Mme LEFEVRE L. | Physiologie |
| Mme LE LAMER A-C. (*) | Pharmacognosie |
| M. LE NAOUR A. | Toxicologie |
| M. LEMARIE A. | Biochimie |
| M. MARTI G. | Pharmacognosie |
| Mme MONFERRAN S | Biochimie |
| M. PILLOUX L. | Microbiologie |
| 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 VANSTEEELANDT M. | Pharmacognosie |

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

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

| | |
|------------------|----------------------------------|
| M. AL SAATI A | Biochimie |
| Mme BAKLOUTI S. | Pharmacologie |
| Mme CLARAZ P. | Pharmacie Clinique |
| Mme CHAGNEAU C. | Microbiologie |
| Mme DINTILHAC A. | Droit Pharmaceutique |
| M. LE LOUEDEC F. | Pharmacologie |
| Mme RIGOLOT L. | Biologie Cellulaire, Immunologie |
| Mme STRUMIA M. | Pharmacie Clinique |

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

| | |
|-------------------|----------------------|
| Mme HAMZA Eya | Biochimie |
| Mme MALLI Sophia | Pharmacie Galénique |
| M. TABTI Redouane | Chimie Thérapeutique |

Serment de Galien

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

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

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

Je tiens à remercier Monsieur Jan Sudor, docteur et maitre de conférences à la faculté de pharmacie de Toulouse, qui m'a encadré tout au long de cette thèse et qui m'a partagé ses retours et conseils formateurs, mais aussi sa gentillesse et sa bienveillance pendant ces années d'étude de pharmacie.

Je remercie Madame Audrey Tourrette, docteur et présidente de mon jury, d'avoir accepté de m'accompagner pour cette dernière étape de mes études de pharmacie. Par ce biais je souhaite remercier tous les enseignants de la faculté de Toulouse pour leur accompagnement et le partage dont ils ont fait preuve pendant ces nombreuses années d'étude.

J'adresse également mes remerciements à ma chère Praxede Leuba, docteur en pharmacie mais avant tout une amie fidèle et dévouée, jusqu'à faire partie de mon jury de thèse.

Un immense merci aussi à toute l'équipe Ethicon Belgique, particulièrement ma collègue de suture Anke, sans oublier mon amie VIE Emilie, mon ancien manager Guillaume et tout le reste de l'équipe marketing, pour leur gentillesse au quotidien et pour m'avoir permis de rédiger cette thèse tout en travaillant pour cette entreprise.

Mais aussi l'équipe Ethion France (merci à Lorine et Maéva !), pour leur soutien, pour avoir répondu à mes questions sur le sujet.

Je remercie également particulièrement Monsieur Howard Scalzo, du département de recherche et développement Ethicon Etats-Unis, qui a partagé avec moi sa passion pour ces sutures et leurs enjeux, mais aussi pour sa gentillesse et sa disponibilité même depuis le bout du monde.

Evidemment je remercie également tous mes camarades et amis de pharmacie, mon binôme et ami Pierre, avec qui nous avons partagé la moindre étape de notre cursus de pharmacie, Faustine pour son amitié au B5, au boubou dance et en dehors et bien entendu les Valrics Charlotte, Lisa, Mathilde, et Praxede pour ces fous rires et ces moments qui continueront encore et encore.

Pour finir je remercierai mes parents, Nathalie et Pierre-Michel, ma sœur Oriane et mon frère Vincent, mais aussi les membres étendus de la famille Kevin et Ashley, mes grands-parents, ainsi que tous mes proches, amis de Carcassonne, du Festival, de Toulouse, Paris et ailleurs (coucou Agathe), et famille qui m'ont accompagné pendant mes années d'études mais surtout de vie et qui m'ont permis d'en arriver là aujourd'hui. Et enfin Alex, alias Minou pour sa relecture bienveillante justifiée par sa position de Major de la Sorbonne, pour son soutien et sa présence au quotidien, et pour « pour bien des choses ».

Table des matières

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Liste des annexes | 12 |
| Liste des figures..... | 13 |
| Liste des tableaux..... | 14 |
| Liste des abréviations..... | 15 |
| Introduction..... | 18 |
| Partie I - Enjeu des infections du site opératoire | 20 |
| I.1.Définition et classification des infections du site opératoire | 20 |
| I.1.1 Définition | 20 |
| I.1.2. Physiopathologie d'une infection du site opératoire | 21 |
| I.1.3 Les infections du site opératoire en cas de corps étranger | 22 |
| I.2.Impact des ISO sur les patients et le système de santé | 25 |
| I.3.Facteurs de risques associés aux ISO et méthodes de préventions | 26 |
| I.3.1. Les facteurs intrinsèques..... | 26 |
| I.3.2. Les facteurs extrinsèques..... | 28 |
| I.4. Bactéries responsables des ISO..... | 30 |
| I.4.1. Mise en évidence des bactéries responsables des ISO | 30 |
| I.4.2. Classification des bactéries responsables d'ISO et types d'infections | 31 |
| Partie II – L'impact des ISO sur le système de santé en France | 36 |
| II.1. Aperçu du système de santé français..... | 36 |
| II.1.1 Fonctionnement actuel et T2A | 36 |
| II.2 Prévalence et incidence des infections du site opératoire en France | 38 |
| II.2.1 Incidence des ISO en France..... | 38 |
| II.2.2 Méthode de mesure pour la surveillance des ISO | 41 |
| II.3 Impact économique des infections du site opératoire sur le système de santé français | 43 |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| II.4 Perspectives de changements du système de santé | 46 |
| II.4.1 Article 51 | 47 |
| II.4.2 IFAQ..... | 47 |
| Partie III-Cadre réglementaire des sutures en France | 49 |
| III.1 Cadre réglementaire des DM et des DM implantables | 49 |
| III.1.1 Définition et classification des DM | 49 |
| III.1.2 Les principaux changements de réglementation : application de la MDR | 55 |
| III.2 Exigence de conformité pour les sutures antibactériennes en France..... | 59 |
| III.3 Sutures : Enjeux et classification | 61 |
| III.3.1 Les différents types de sutures..... | 61 |
| III.3.2 Les innovations en termes de sutures | 63 |
| Partie IV- Les sutures antibactériennes : Cas particulier des sutures Plus Ethicon | 66 |
| IV.1 Présentation des sutures antibactérienne Plus | 66 |
| IV.1.1 Définition et présentation..... | 66 |
| IV.1.2 Histoire de la création : idée et objectif initial | 70 |
| IV.1.3 Le coût des sutures Plus VS sutures standards..... | 72 |
| IV.2 Action antibactérienne et réduction des ISO | 72 |
| IV.2.1 Zone d'inhibition | 72 |
| IV.2.2 La réduction logarithmique..... | 73 |
| IV.2.3 Impact sur la réduction des ISO : Etude pré cliniques in vivo et in vitro de sutures enduites de triclosan..... | 73 |
| IV.3 Agent antibactérien : Irgacare MP – Triclosan | 76 |
| IV.3.1 Présentation du triclosan | 76 |
| IV.3.2 Le triclosan : Controverse de la sécurité d'utilisation de l'agent..... | 78 |
| Partie V-Evaluation de l'effet des sutures antibactériennes Plus sur les ISO | 81 |
| V.1 Etude de Meta-analyses | 81 |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| V.1.1 Niveau de preuve et évidence des études | 81 |
| V.1.2 Méta-analyses sur l'usage des sutures Plus | 83 |
| V.2 Soutien des institutions internationales | 91 |
| V.2.1 OMS : Organisation mondiale de la santé | 91 |
| V.2.2 NICE : National Institute for Health and Care Excellence | 92 |
| V.2.3 CDC : Center for disease control and prevention | 94 |
| Partie VI - Impact multifactoriel des ISO et importance de leur réduction..... | 95 |
| VI.1 Impact sur les patients : physique et émotionnel | 95 |
| VI.2 Impact économique des ISO et des sutures Plus | 96 |
| VI.2.1 Calcul des économies pour un établissement de santé : données de NICE appliqué à la France | 97 |
| VI.2.2 Calcul des économies éventuelles pour le système de santé français..... | 100 |
| VI.3 Impact sur la réputation de l'hôpital et le chirurgien | 100 |
| VI.4 Impact sur le développement durable..... | 101 |
| Conclusion | 103 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | 106 |
| ANNEXES..... | 119 |

Liste des annexes

ANNEXE 1 : Répartition des différentes ISO dans le rapport RAISIN de 2018 (1)

ANNEXE 2 : Incidence des ISO en 2018, rapport RAISIN (1)

ANNEXE 3 : Interview de Monsieur Howard Scalzo, Ethicon Etats-Unis

ANNEXE 4 : Réduction logarithmique du PDS Plus in vivo (2)

ANNEXE 5 : Test in Vitro du PDS Plus et zone d'inhibition (2)

ANNEXE 6 : Zone d'inhibition in vitro en présence de E. Coli sur une suture PDS Plus (2)

ANNEXE 7 : Test in vitro PDS Plus & Non plus (2)

ANNEXE 8 : Pyramide de niveau de preuve scientifique (3)

Liste des figures

Figure 1 : Illustration d'une suture monofilament à gauche et multifilament à droite (4)

Figure 2 : La gamme de sutures sans nœuds Stratafix Ethicon Spiral et Symétrique (5)

Figure 3 : Stratafix bidirectionnel (en haut), monodirectionnel (milieu) et Symétrique (en bas) (6)

Figure 4 : Sutures antibactériennes Ethicon : PDS Plus, Vicryl Plus et Monocryl Plus (7)

Figure 5 : Exemple de zone d'inhibition d'une suture polydioxanone (PDS) enduite de triclosan sur un inoculum de bactérie E. coli. (2)

Figure 6 : Structure chimique du triclosan (87)

Figure 7 : Graphique des méta-analyses recensées par Johnson & Johnson, portant sur les sutures antibactériennes enduites de triclosan Plus (8)

Figure 8 : Arbre décisionnel utilisé dans cette étude (98)

Figure 9 : Schéma du modèle créé par Johnson & Johnson pour les effets de la réduction des ISO sur l'environnement, *données internes à Johnson & Johnson*

Liste des tableaux

Tableau 1 : Facteurs intrinsèques au patient ayant une influence sur l'apparition d'ISO (9)

Tableau 2 : Coût journalier des soins associés aux infections par procédure chirurgicale, dans les hôpitaux publics et privés. (10)

Tableau 3 : Estimation de la durée de séjour et du nombre de décès en fonction de la présence ou non d'infection liée aux soins de santé. (10)

Tableau 4 : Concentrations en triclosan dans les sutures antibactériennes Plus, (11)

Tableau 5 : Les trois niveau de preuve scientifique, HAS (12)

Tableau 6 : Grade des recommandations en fonction du niveau de preuve scientifique, HAS (12)

Tableau 7 : Coût des hospitalisations supplémentaires associés à une infection du site opératoire en moyenne, toute procédure confondue, (13)

Liste des abréviations

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ASA : Amélioration du service attendu

ASR : Amélioration du service rendu

CCAM : Classification commune des actes médicaux

CDC : Center for Disease Control and Prevention

CE : Conformité européenne

CEPS : Comité économique des produits de santé

CNEDiMITS : Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé

DIA : Dialyse (établissement de santé)

DL-50 : Dose létale 50

DM : Dispositif médical

DMA : Dispositif médical actif

DMI : Dispositif médical implantable

DMIA : Dispositif médical implantable actif

ENCC : Echelle Nationale de Coûts à Méthodologie Commune

EUDAMED : European Database on Medical Devices = base de données européenne des dispositifs médicaux

FDA : Food and Drug Administration

GHM : Groupe homogène de malade

GHS : Groupe homogène de séjour

GMED : Groupement pour l'évaluation des dispositifs médicaux

HAD : Hospitalisation à domicile

HAS : Haute autorité de Santé

IC : Intervalle de confiance (statistique)

IFAQ : Incitation financière à l'amélioration de la qualité

ISO : Infection du site opératoire

IUD : Identifiant unique du dispositif

KOL : Key Opinion Leader

MCO : Médecine chirurgie obstétrique (établissement de santé)

MDD : Medical device directive

MDR : Medical device regulation

MRSA : Methicillin Resistant S. aureus ou SARM : S. aureus résistant à la méticilline

MRSE : Methicillin resistant S. Epidermidis ou SERM : S. epidermidis résistant à la méticilline

NNIS : National nosocomial infections surveillance

NICE : National Institute for Health and Care Excellence

OMS : Organisation mondiale de la santé (WHO : world health organization)

ON : Organismes notifiés

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PSY : Psychiatrie (établissement de santé)

RAISIN : Réseau national d'alerte d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales

RCT : Randomized clinical trial (essai clinique randomisé)

RR : Risque relatif

SA : Service attendu

SR : Service rendu

SCAC : Suivi clinique après commercialisation

SCCS : European Scientific Committee on Consumer Safety

SIH : Système d'information hospitalier

SPE : Substances polymériques extracellulaires

SPICMI : Surveillance et la prévention du risque infectieux liées aux actes de chirurgie et en médecine interventionnelle

SSR : Soins de suite et réadaptation (établissement de santé)

T2A : Tarification à l'activité

USP : United States Pharmacopeia

UFC : Unités formatrices de colonies

ZOI : Zone of inhibition

Introduction

Les hôpitaux, qu'ils soient français ou internationaux, font face à une multitude de défis dans leur quotidien. Ces défis englobent l'amélioration de la santé des patients, la réduction des coûts, l'optimisation de leur réputation et de la satisfaction de leur personnel, tout en jonglant avec le manque de moyens et de ressources. Au cœur de ces préoccupations, les infections du site opératoire (ISO) émergent comme une problématique majeure, impactant la qualité des soins et générant des conséquences tant humaines qu'économiques.

Les infections du site opératoire se manifestent après une intervention chirurgicale, survenant dans les 30 jours qui suivent l'opération ou dans l'année suivant la pose d'un implant. Ces infections peuvent entraîner un allongement de la durée de séjour hospitalier, une ré-hospitalisation, voire dans des cas tragiques, le décès des patients. Bien que de nombreux moyens soient actuellement déployés pour prévenir ces infections, leur éradication totale demeure un défi.

Dans cette perspective, la stratégie de Johnson & Johnson a été de cibler les risques liés aux corps étrangers introduits lors des opérations chirurgicales, en se concentrant particulièrement sur les sutures. Plus spécifiquement, l'utilisation de sutures enduites d'antibactérien, comme la technologie Plus, a émergé comme une solution potentielle pour réduire significativement les risques d'infections. Ce sont les seules sutures à l'heure actuelle disponibles en France avec un revêtement antibactérien au triclosan.

Malgré des preuves évidentes étayées par des méta-analyses en faveur de l'utilisation de ces sutures, des publications nombreuses, et plus de deux décennies de recul sur leur utilisation, elles ne sont pas encore devenues un standard de soin. Des questions persistent quant à la diffusion limitée de ces technologies, que ce soit par manque d'information, des coûts jugés excessifs, ou une perception parfois teintée d'aspect purement marketing.

Cette thèse propose d'explorer en profondeur le rôle des sutures enduites de triclosan, mettant particulièrement en lumière leur efficacité, leur impact sur la santé des patients et les coûts associés à leur prise en charge. Ces sutures représentent une opportunité tangible de réduire le taux d'infection du site opératoire de près de 30%

uniquement via leur utilisation. Bien que de nombreux hôpitaux soient convaincus de leur efficacité, elles peinent encore à s'imposer comme un standard de soin. Ces sutures sont les seules à l'heure actuelle qui disposent de preuves cliniques et de suffisamment de recul pour qu'on s'intéresse à leur impact sur les ISO. En combinaison avec d'autres méthodes de contrôle des ISO et des facteurs à l'origine d'ISO, on pourrait limiter largement leur apparition.

Nous allons parcourir dans cette thèse les enjeux actuels présentés par les ISO, leur incidence et leur coût en France, les moyens mis en place pour les mesurer et les contrôler en France, les recommandations des grandes institutions internationales pour réduire ce fardeau. En parallèle nous étudierons en détail les sutures, leur réglementation en France et spécifiquement les spécificités des sutures enduites de triclosan, les sutures Plus du groupe Ethicon. En regroupant les différentes informations à propos du système de santé en France, les bénéfices de ces sutures et les enjeux actuels de réduction des ISO nous essaierons de proposer des solutions pour faire adopter ces sutures qui ont la possibilité de faire avancer la lutte contre les ISO.

Le constat actuel est que déjà dans certains pays, comme l'Angleterre ou l'Irlande, ces sutures antibactériennes ont déjà été adoptées à large échelle et les résultats sont déjà bénéfiques pour la lutte contre les ISO. L'impact de la prévention et de la réduction des ISO semble multifactoriel, tant au niveau des patients, mais aussi économique voire au niveau du développement durable.

Il semble donc intéressant d'essayer de comprendre le rôle et le mode de fonctionnement de ces sutures, comment elles peuvent intervenir dans la réduction des ISO, afin d'étudier une probable adoption par le système de santé français.

Partie I - Enjeu des infections du site opératoire

I.1. Définition et classification des infections du site opératoire

I.1.1 Définition

L'infection du site opératoire est une infection qui survient après une intervention chirurgicale dans la partie du corps où celle-ci a eu lieu. Les infections du site opératoire sont parfois superficielles et ne touchent que la peau. D'autres infections du site opératoire sont plus graves et peuvent toucher les tissus sous la peau, les organes ou le matériel implanté. (14)

Les infections du site opératoire (ISO) sont des infections nosocomiales qui sont définies comme apparaissant dans les 30 jours en postopératoires ou dans l'année suivant l'opération en cas de mise en place de matériel prothétique (implant). Elle peut concerner la partie superficielle ou profonde de l'incision chirurgicale, ou bien l'organe ou l'espace concerné par la chirurgie. (15)

Une infection est dite nosocomiale lorsqu'elle se développe lors du séjour hospitalier et qu'elle n'était pas présente au moment de l'admission du patient. L'apparition d'une infection nosocomiale est favorisée notamment par la réalisation d'actes invasifs tels que des interventions chirurgicales. Les ISO sont considérées comme des infections nosocomiales, car directement imputables à l'acte chirurgical. (16)

Il existe plusieurs origines possibles à une ISO (17) :

- Incision superficielle (impliquant uniquement la peau ou le tissu sous-cutané de l'incision).
- Incision profonde (impliquant le fascia et/ou les couches musculaires).

a-Incision primaire profonde - ISO identifiée dans une incision primaire chez un patient ayant subi une opération comportant une ou plusieurs incisions.

b-Incision profonde secondaire - ISO identifiée dans une incision secondaire chez un patient ayant subi une opération comportant plus d'une incision.

- Organe/espace (impliquant toute partie du corps ouverte ou manipulée pendant l'intervention, à l'exclusion de l'incision cutanée, du fascia ou des couches musculaires).

L'incidence des ISO peut atteindre 20 %, en fonction de l'intervention chirurgicale, de la méthode utilisée pour les surveiller et de la qualité de la surveillance. (18)

Pour la plupart des cas, les agents responsables des ISO sont des agents pathogènes de la flore du patient lui-même, selon le type de chirurgie. Le plus fréquemment on retrouve le *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus Epidermidis*, *Enterococcus*, *Escherichia coli* etc. (18).

I.1.2. Physiopathologie d'une infection du site opératoire

I.1.2.1. Signes cliniques d'une ISO :

Les caractéristiques cliniques des infections du site opératoire sont similaires à celles d'une inflammation normale, ils sont proches des 5 signes de l'inflammation (douleur, rougeur, chaleur, gonflement et plus ou moins perte de fonction de la zone touchée) mais avec quelques distinctions : érythème, douleur localisée, fièvre persistante inexplicée, écoulement de la plaie, déhiscence de la plaie et problèmes de cicatrisation.(19)

En cas de suspicion d'infection de la plaie, les pansements doivent être retirés. La présence de cloques, d'une fermeture totalement hermétique, de tissus noirs/gris pourront alerter sur la probable formation de nécrose et donc d'un risque important d'infection. (19)

I.1.2.2. Diagnostic d'une ISO

Le diagnostic dépend de l'examen clinique, de ce qui a été observé sur la plaie ou autour. En cas d'écoulement, l'analyse d'un échantillon microbiologique devra être fait, surtout s'il est purulent. Ainsi on pourra identifier les microorganismes présents et responsables afin d'attribuer le traitement optimal. (19)

Si la suspicion d'infection réside sur des tissus plus profonds, on pourra réaliser des examens d'imagerie comme une échographie, une IRM ou un scanner afin de détecter une infection plus profonde. (19)

1.1.2.3. Traitement d'une ISO :

Le tout premier moyen à garder en tête pour lutter contre les ISO est leur prévention. Elle est aujourd'hui détaillée dans de nombreuses directives et recommandations d'organismes internationaux afin de lutter contre ces infections qui sont la plupart du temps évitables. On retrouve la préparation cutanée, l'utilisation d'antibiotiques en pré opératoire, etc. (19)

En ce qui concerne le traitement de l'ISO, si les méthodes de prévention n'ont pas permis d'éviter leur apparition : chaque spécialité chirurgicale, région du corps ou type de chirurgie doit établir une stratégie adaptée pour lutter contre les ISO : le spectre microbien est souvent très différent en fonction de l'endroit du corps infecté. (19)

Un autre critère important en termes de traitement de l'ISO est la présence ou non de corps étranger : ils devront être éliminés pour éviter la formation de biofilms et supprimer la source de l'infection. Le traitement repose donc sur l'identification de la source de l'infection, de l'administration de l'antibiotique approprié à la chirurgie et dans certains cas, du retrait du corps étranger. (19)

Dans tous les cas, une action rapide doit être mise en place pour éviter des complications très sévères des infections qui peuvent s'avérer fatales. La meilleure solution pour prendre en charge les ISO demeure leur prévention.

1.1.3 Les infections du site opératoire en cas de corps étranger

La lutte contre les infections du site opératoire requiert une approche chirurgicale basée sur des évidences et des études cliniques, incluant le contrôle des facteurs de risque du patient, une aseptie de la salle d'opération et de la peau du patient, une stérilisation des instruments et un contrôle de la stérilité de la salle d'opération, chaque étape étant décrite en détail dans les guidelines de l'OMS.(14,20)

Ces contrôles d'hygiène et des facteurs de risques ne sont toutefois pas suffisants pour lutter contre les ISO, les bactéries peuvent toujours atteindre le site de l'incision et y proliférer.

La contamination lors de chirurgie est donc très fréquente et souvent difficilement contrôlable, mais elle ne mène pas toujours à une infection. Le risque de développement d'ISO est proportionnel à l'inoculum bactérien (quantité de bactéries), et lui-même dépend du type de bactérie. (21)

En temps normal, un nombre élevé de bactérie est nécessaire pour provoquer une infection : Pour un patient normal, une dose supérieure à 100 000 microorganismes par grammes de tissus est nécessaire pour provoquer une infection, mais cela peut varier selon le patient, l'opération, la bactérie (21) ou en cas de présence de corps étranger. (22)

Il est connu que la présence d'un implant ou de corps étranger lors d'une opération chirurgicale augmente le risque d'ISO. Bien que les sutures n'aient pas toujours été considérées comme des corps étrangers au même titre que les autres implants ou dispositif implantables, les caractéristiques de surface de ces différents dispositifs en font un terrain sensible à l'adhérence bactérienne et/ou à la contamination. (23) Plusieurs études cliniques ont évalué le risque d'infection en cas de présence de corps étranger dont de sutures.

Des études sur des volontaires humains impliquant des corps étrangers ont démontré que la présence de sutures chirurgicales réduit l'inoculum bactérien nécessaire pour provoquer une ISO. En effet seulement 100 microorganismes par grammes de tissus pourraient permettre le développement d'une ISO ; (22) ce qui réduit l'inoculum bactérien nécessaire de 10^6 à 10^2 microorganismes.(17)

Même si chaque opération chirurgicale commence avec une préparation antiseptique de la peau, permettant d'éliminer les bactéries cutanées, certaines bactéries persistent sous la surface de la peau comme dans la paroi des follicules pileux, des glandes sudoripares et d'autres zones. (14,24)

Une fois une suture introduite sur le lieu de la chirurgie, les bactéries présentes vont migrer à la surface du corps étranger et y proliférer devenant le site potentiel de l'ISO. (23)

La plupart de ces infections sont dues à des bactéries capables de créer un biofilm sur les implants, qui permet alors une persistance des bactéries, même face à un traitement anti microbien ou une réponse de l'hôte efficace (23) , compliquant ainsi leur traitement.

L'état de biofilm est un état naturel et prédominant pour les bactéries, leur permettant de résister dans différents environnements. Il permet de résister face à un flux sanguin abondant ou des flux d'eau en surface, mais surtout il permet dans les tissus profonds de résister aux anti-microbiens (naturels de l'hôte ou médicamenteux). (25)

La formation en biofilm des bactéries augmente leur densité cellulaire et restreint la mobilité des bactéries : pour sa formation, le biofilm a besoin d'une surface à laquelle se fixer : le corps étranger est une surface idéale à la fixation et donc à la formation du biofilm. (25).

Une fois l'adhésion réussie à la surface du corps étranger ou du tissu, le biofilm crée une matrice SPE (substances polymériques extracellulaires composée de polysaccharides, ADN et de protéines), qui l'enrobe et lui permet de devenir irréversible. Cette solide matrice permet l'entrée d'eau et de nutriments mais empêche toute destruction par les cellules de l'immunité. Ensuite, la première couche du biofilm recrute des cellules du même type et forme une épaisse et solide structure. S'il n'est pas arrêté, le biofilm se disperse ensuite en libérant une partie des bactéries qui vont à leur tour former un nouveau biofilm et ainsi de suite. (25)

En cas de présence du biofilm, les macrophages, le système immunitaire ou les antibiotiques ont du mal à pénétrer sur le lieu de l'infection et le risque d'ISO est donc fortement augmenté : 80% des infections microbiennes sont liées à la présence d'un biofilm. En plus de la matrice qui le protège, le biofilm acquiert entre autres des gènes de résistances aux antibiotiques. (25)

L'implication des sutures chirurgicales dans le développement d'infection a été longuement documentée depuis des années. Entre autres, une étude conduite par Elek et Cohen en 1957, a permis de documenter la charge nécessaire de bactérie à l'apparition d'une infection. Initialement, elle avait pour but de montrer la virulence des staphylocoques pyogenes (qui génèrent du pus, donc des infections) et son implication dans les infections du site opératoire. Elle a finalement mis en évidence l'implication de cette bactérie dans des infections mais aussi que la présence de suture augmentait le risque d'infection. En effet, après injection de doses de bactéries à différents patients, des

infections sont apparues sur la suture, avec une multiplication de la virulence d'un facteur 10 000 par rapport aux tests sans suture. (26)

Encore d'autres études, menées sur des patients, calculant le taux d'infection en présence de sutures (mono et multi filaments, cf. plus de détail sur les différentes sutures dans la partie IV-1) ont conclu que tout type de suture, qu'elles soient tressées ou non, augmente le risque d'infection du site opératoire et de formation de biofilm. (23).

Un contrôle de la colonisation bactérienne sur les sutures semble être un piste très intéressante à la lutte contre les ISO, un corps étranger favorisant la formation de biofilm. Ce dernier lui-même rendant la bactérie résistante aux moyens de défense induit des ISO potentiellement graves.

I.2.Impact des ISO sur les patients et le système de santé

Les ISO sont parmi les infections nosocomiales les plus courantes chez les patients en chirurgie. Elles suscitent de graves inquiétudes chez les patients et ont des conséquences réelles pour les médecins et les organismes de santé.(17)

En termes de santé public en France elles sont au second rang des infections associées aux soins les plus fréquentes. Elles sont accompagnées d'une augmentation de la durée de séjour, d'une probabilité plus élevée de reprises chirurgicales non programmées, de coûts de prise en charge augmentés et d'une mortalité plus élevés (1,15)

Quelques chiffres clefs reflétant l'importance de contrôler les ISO partagés par l'OMS :

- 37% des infections nosocomiales chez les patients en chirurgie sont des ISO (20,27)
- Les patients ayant contracté une infection du site opératoire sont cinq fois plus à risque de ré-hospitalisation (20,27)
- Les patients ayant contracté une infection du site opératoire ont deux fois plus de risque d'être admis en soins intensifs. (20,27)
- Les patients ayant contracté une infection du site opératoire présentent un risque de décès deux fois plus élevé. (20,27)
- La durée de séjour d'un patient présentant une ISO peut être rallongée de 9,5 jours en moyenne (13,28,29) ; et d'environ 14 jours en cas de chirurgie orthopédique. (30)

- Le coût moyen de prise en charge d'une ISO a été estimé en Angleterre à plus de 3600€. (13,28,29). Ce coût est applicable à l'Angleterre et à leur système de santé, un coût applicable à la France sera estimé.

La lutte contre les ISO et leur contrôle a un impact multifactoriel pour les patients, les hôpitaux, les chirurgiens et les autorités de santé. 40 à 60% des ISO sont évitables en agissant sur les facteurs contrôlables à l'origine des ISO (20,27).

I.3.Facteurs de risques associés aux ISO et méthodes de préventions

De nombreux facteurs liés au patient et à l'intervention (stérilisation, type de chirurgie, précaution du personnel soignant etc) influencent le risque d'ISO. La prévention des ISO nécessite une approche globale, avec une attention spécifique à chacun des facteurs de risque. (18)

L'objectif est de réduire le risque de contamination bactérienne et d'améliorer les défenses immunitaires du patient.

Certains de ces facteurs sont facilement modifiables, d'autres le sont moins. Afin de diminuer le taux d'ISO, ce sont surtout sur les facteurs contrôlables que les hôpitaux peuvent agir. Certains sont relatifs à un changement de comportement, ce qui rend compliquée leur mise en place.

I.3.1. Les facteurs intrinsèques

Ces facteurs sont pour la plupart intrinsèques au patient, et ne sont pas du ressort de l'équipe soignante ou de l'hôpital au moment de la chirurgie.

Les facteurs intrinsèques peuvent être divisés entre les facteurs intrinsèques modifiables et non modifiables : dans le tableau ci-dessous sont répertoriés les différents facteurs exerçant une influence sur le risque d'ISO.

| Non Modifiables | Modifiables |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Âge | Diabète et niveaux de glucoses élevés |
| Traitement immunosuppresseurs | Obésité |
| Antécédant d'infections de la peau ou des tissus | Alcoolisme |
| Maladies chroniques spécifiques telles que des cancers | Tabagisme |
| | Albumine pré opératoire |
| | Billirubine totale |
| | Immunosuppression |
| | Durée augmentée de l'hospitalisation pré opératoire |

Tableau 1 : Facteurs intrinsèques au patient ayant une influence sur l'apparition d'ISO (9)

Ci-dessous, une liste de certains de ces facteurs intrinsèques et la méthode recommandée pour les contrôler ou bien limiter leur impact :

-Âge : Plus le patient est âgé, plus le risque d'ISO est élevé, dû à une possible réduction des moyens de défense immunitaire et des comorbidités liées à l'âge. (22,31)

-Obésité : Des chercheurs ont mis en évidence que plus le tissu graisseux est important, plus le risque d'infection est élevé en comparaison à un tissu graisseux plus fin. Une autre raison mise en évidence est que la guérison de la plaie est plus difficile à cause de la diminution de l'apport en cellules sanguines chez les patients obèses. (32,33)

-Tabagisme : La consommation de tabac est associée à une vasoconstriction qui altère la revascularisation de la plaie et peut retarder la guérison et donc entraîner des infections. Plus la guérison de la plaie est longue, plus la contamination par des bactéries peut être élevée (34–36)

→ *La meilleure solution serait que le patient arrête de fumer le plus tôt possible avant une chirurgie. Ce n'est jamais évident à mettre en place, comme pour la plupart de ces facteurs intrinsèques aux patients.*

-Malnutrition : Des études ont relié la malnutrition des patients avec un risque accru d'ISO. Il reste cependant difficile d'attribuer une ISO spécifiquement à ce facteur, souvent associé à d'autres comme l'âge ou des maladies sous-jacentes. (14)

→ Une stratégie pourrait être une alimentation supplémentaire, qui est citée dans les recommandations de l'OMS, quelques semaines en amont de la chirurgie dans les cas de sévères malnutritions ; accompagné d'une nutrition parentérale totale. (14)

-Cancers : Les cancers sont très souvent un risque d'ISO. Les cancers ainsi que les traitements associés affectent l'immunité des patients et peuvent conduire à une immunosuppression. Une autre source d'immunosuppression sont les traitements de la polyarthrite rhumatoïde par exemple ou une transplantation (14)

→ L'OMS, dans ses recommandations, n'inclue pas l'interruption d'un traitement immunosuppresseur pour réduire les risques d'ISO. La décision d'interrompre ou non le traitement doit être prise par le médecin en accord avec le patient et le chirurgien. (14)

-Durée augmentée de l'hospitalisation pré opératoire : Plus le temps passé à l'hôpital est important, plus le patient pourra être confronté à des bactéries pathogènes. Ces bactéries pourront le prédisposer à un risque d'ISO plus élevé. (22)

→ Limiter la durée de séjour du patient avant la chirurgie. Pour la plupart des patients en bonne santé et dans certains type de chirurgie, le patient peut arriver à l'hôpital uniquement quelques heures avant l'intervention. (14)

Certains des facteurs intrinsèques au patient peuvent être modifiés avant la chirurgie et d'autres ne peuvent pas. Les connaître et les prendre en compte constitue une première barrière aux infections.

I.3.2. Les facteurs extrinsèques

Les recommandations pour la prévention des ISO sont nombreuses et interviennent à plusieurs niveaux de la chirurgie, afin d'agir sur les facteurs intrinsèques modifiables, mais aussi sur les facteurs extrinsèques, liés à l'environnement hospitalier et non au patient lui-même. Nous allons rentrer en détail dans certaines recommandations de l'OMS, publiées en 2018 et toujours d'actualité pour la prévention des ISO. (14)

En fonction de l'importance de la recommandation, l'OMS attribue un degré allant de faible à important et associé à son niveau de preuve scientifique. (14)

1.3.2.1. En pré opératoire

Quelques exemples de recommandations modérées à fortes :

-Le lavage du patient : laver le corps avant la chirurgie avec un savon antibactérien ou non ; mais aussi le lavage des cloisons nasales lors de chirurgie orthopédique ou cardiaque (zone de forte affluence de Staphylocoque) (14)

-Un minutage optimal pour la prophylaxie antibiotique : en effet, si elle est nécessaire, elle doit être administrée 30 min à 1h avant l'opération afin que la dose optimale thérapeutique soit retrouvée dans les tissus au moment de la chirurgie. A noter que la prophylaxie antibiotique n'est pas recommandée dans tous les cas. (14)

-Préparation du site opératoire : l'utilisation d'un produit à base de chlorhexidine ou autre est recommandée sur la peau au niveau du site opératoire en amont de toute chirurgie. (14)

-Préparation et lavage des mains : la préparation chirurgicale des mains doit être effectuée en les frottant avec un savon antimicrobien approprié et de l'eau ou en utilisant un produit approprié à base d'alcool avant d'enfiler des gants stériles.(14)

1.3.2.2. Pendant l'opération

-Maintien de la normo thermie : utiliser des dispositifs chauffants pour réchauffer le corps participe de la prévention des ISO

-Le contrôle de la glycémie : Cette recommandation concerne un facteur intrinsèque au patient : L'OMS recommande l'utilisation de protocoles de contrôle intensif de la glycémie péri-opératoire et intra-opératoire pour les patients adultes diabétiques et non diabétiques subissant des interventions chirurgicales afin de réduire le risque d'ISO.

Avec le même degré de preuve que le maintien de la normothermie ou du contrôle de la glycémie, on retrouve l'oxygénation du patient mais également l'utilisation de sutures antibactériennes dans le but de réduire les ISO, quelle que soit la chirurgie.

Citer chacune des recommandations de l'OMS n'est pas l'objectif de ce travail, par le biais de ces exemple nous souhaitons illustrer les différentes méthodes mises en place et les recommandations existantes pour la lutte contre les infections du site opératoire. Les

sutures antibactériennes dont nous parlerons bientôt sont présentes, entre autres, dans les recommandations de l'OMS pour la prévention des ISO.

I.4. Bactéries responsables des ISO

I.4.1. Mise en évidence des bactéries responsables des ISO

De nombreuses études ont été menées afin de tenter de déterminer les bactéries qui étaient le plus souvent à l'origine des infections du site opératoire. La pénétration de bactérie sur le site opératoire est une étape obligatoire à la formation d'ISO.

En cause principale d'ISO se retrouvent des pathogènes de la flore endogène du patient (flore cutanée, muqueuse ou entérale par exemple selon le type de chirurgie). Il peut arriver que la source de bactérie soit exogène (salle d'opération, personnel, instrument) : de plus en plus rare grâce au contrôle et à la stérilisation à l'heure actuelle.

Une première étude de Elek et Conen a étudié la virulence de plusieurs staphylocoques pyogènes (26 différents) et a conclu à l'implication d'un certain nombre dans des infections cutanées. (26)

Une seconde étude de Edminston a étudié les infections du site opératoire générées en cas de présence de suture et ont mis en évidence des bactéries plus ou moins impliquées dans les différentes infections. Parmi les patients infectés dans cette étude, avec des sutures colonisées, ont été mises en évidence les bactéries suivantes : *Staphylococcus epidermidis* (35 cas), *Staphylococcus aureus* (16 cas ; et 9 pour le SARM (*S. aureus* résistant à la méticilline), *Peptostreptococcus* spp. (13 cas), *Bacteroides fragilis* (11 cas), *E. coli* (10 cas), *Enterococcus* spp. (7 cas), *Pseudomonas aeruginosa* (6 cas), *Serratia marcescens* (6 cas), et les staphylocoques à coagulase négative (5 cas). Ces bactéries ont représenté la flore prédominante retrouvée dans les zones infectées : peau, fascia, et autour des organes). (23)

Parmi les agents pathogènes les plus souvent retrouvés, se démarquent : *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Enterococcus* spp. et *Escherichia coli*. (18)

Une autre étude, compilant des données de surveillance des ISO dans des hôpitaux américains et anglais, a mis en évidence la récurrence de certains types de bactérie. Toute chirurgie confondue, par ordre croissant, se retrouve le *Staphylococcus aureus*, (20-37%),

suivi par le *S. epidermidis* (9-14%), puis l'*Escherichia coli* (8 à 13%), les entérocoques (8 à 12%), le *Pseudomonas aeruginosa* (7 à 8%), l'*Enterobacter spp* (3 à 7%), et autres streptocoques (4 à 5%). Enfin, dans des proportions plus faibles : *Bacteroides fragilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* et *Candida albicans* (2 à 4%). (21)

Une autre question se pose quant à l'implication fréquente des bactéries résistantes aux antibiotiques dans les ISO. Elles sont fréquemment retrouvées, comme le SARM (*S. Aureus* résistant à la méticilline), qui, selon une étude en Angleterre, fut responsable de 61% des ISO causées par des *Staphylocoques aureus* dans les années 90. (21) Ce taux élevé de SARM, comme observé également plus haut dans l'étude d'Edminston (23), met en évidence l'émergence des bactéries résistantes aux antibiotiques en tant que source d'infection fréquente. Il est donc important d'insister sur la prévention des résistances non justifiées, entraînées par des prescriptions non nécessaires d'antibiotiques. (21) Une autre étude, en chirurgie cardiaque, a démontré qu'une antibioprophylaxie prolongée (plus de 48h) dans les chirurgies du cœur peut augmenter significativement le risque d'infection pour le patient ou de colonisation ultérieure par des bactéries résistantes, sans pour autant diminuer leur risque d'ISO. (37)

La prévention de la colonisation bactérienne est clef. De nombreuses méthodes de prévention existent et sont recommandées mais également controversées. Il convient donc d'étudier au cas par cas la nécessité de l'administration préventive d'antibiotiques (antibioprophylaxie) dans la lutte contre les ISO et d'en mesurer la balance bénéfique/risque pour la patient.

I.4.2. Classification des bactéries responsables d'ISO et types d'infections

I.4.2.1. Classification bactérienne

Les bactéries étaient anciennement nommées en fonction de la maladie infectieuse de laquelle elles étaient responsables. (38)

L'évolution des techniques d'étude en culture de la morphologie des bactéries a permis, à partir de caractéristiques physiologiques in Vitro, d'établir une classification bactérienne en les regroupant par famille, genre et espèce. Le nom du genre, faisant

référence la plupart du temps à la morphologie (*Bacillus*, *Streptococcus*) ou en hommage à la personne l'ayant étudiée (*Pasteurella*, *Neisseria*) est écrit avec une majuscule. Il est suivi du nom d'espèce en minuscule, qui lui évoque la fonction particulière in vitro de la bactérie (aerogenes) ou bien la maladie dont elle est responsable (tuberculosis). (38)

Une méthode longtemps utilisée pour distinguer les bactéries était la coloration Gram : Gram +, Gram – et à part les Cyanobactéries. La technique de coloration Gram repose sur les caractéristiques de la paroi et de la membrane de la bactérie. Pour les bactéries à Gram positif, la couche de peptidoglycane entoure directement la membrane cytoplasmique de la bactérie, qui apparaît en violet au microscope lors de la coloration. Concernant les bactéries à Gram négatif, une autre membrane externe protectrice entoure le peptidoglycane : elle empêche la coloration de la membrane par le colorant, on l'appelle donc Gram négatif. (39)

En plus de la coloration au Gram, la classification bactérienne repose principalement sur sa forme (bacille, coque, chaînette), puis sur son besoin en oxygène (Aérobie ou Anaérobie). Egalement, sa réponse à la coagulase (présence ou non de l'enzyme responsable de la coagulation : permet notamment d'identifier le *Staphylococcus aureus* en médecine) est un critère de la taxonomie, en terminant par l'émission ou non de spores (capacité d'autoreproduction). (39)

Puis une nouvelle classification a vu le jour en fonction de l'ARN des bactéries. En effet, l'étude de l'ARN Ribosomique 16S (celui de la petite sous unité du ribosome) et de leur séquence permet, en phylogénie, de reconstruire l'histoire évolutive des organismes. Sa vitesse d'évolution lente, sa présence dans toutes les bactéries et sa taille permettent de l'analyser facilement et de retrouver des divergences génétiques anciennes. (40) C'est donc sur la base de l'étude des ARN 16S que se distinguent 23 phylums bactériens. Il existe des bactéries que l'on sait cultiver et des bactéries que l'on ne connaît que par leur ARN 16S. (38)

Ensuite, la classifications de ces phylums fusionne avec la classification Gram. Parmi les 23, 21 sont Gram — et deux seulement sont des bactéries Gram +.

1.4.2.2. Focus sur les bactéries à l'origine d'ISO

Maintenant, reprenons les différentes bactéries qui ont été identifiées comme étant à l'origine des infections du site opératoire :

Staphylococcus aureus, aussi appelé staphylocoque doré est une espèce de bactéries gram +, en forme de coque organisées en cluster. Il peut se développer avec ou sans oxygène et de coagulase positive : cela permet de facilement l'identifier en médecine (une étude de l'ARNr 16S peut aussi être nécessaire dans certains cas pour l'identifier). Il est à l'origine d'une grande variété de maladies et d'infections. Elles sont, pour la plupart, acquises par contact humain direct ou bien par un séjour hospitalier (maladies nosocomiales). (41)

En temps normal, le *S. aureus* ne cause pas d'infection s'il se trouve sur une peau saine et sans ouverture. Il se retrouve fréquemment dans l'environnement, dans la flore humaine normale et sur la peau et les muqueuses mais n'engendre impact. En revanche, s'il a la possibilité de rentrer dans le corps humain ou dans la circulation générale, il peut être à l'origine d'infections très sévères : c'est notamment le cas pour les ISO. (41)

Le *S. aureus* fait partie des bactéries les plus communément retrouvées dans les infections chez l'homme. Il est à l'origine de différents types d'infection, en fonction de l'endroit et de la manière dont il pénètre le corps, mais aussi de la quantité de bactérie. La physiopathologie varie énormément en fonction du type d'infection à *S. aureus* : pour le cas qui nous intéresse, il est important de noter qu'en cas de présence de corps étranger comme un implant, le *S. aureus* a la possibilité de former un biofilm et donc de créer des ISO très complexes à traiter. (41)

Le traitement de cette bactérie reste un défi dû à l'émergence de « Multi Drug résistant Staphylococcus Aureus », notamment à la méticilline : SARM ou MRSA en anglais. (41)

Le SARM possède un gène supplémentaire sur le chromosome bactérien : il lui confère une résistance à de nombreux antibiotiques : il code pour une protéine PBP-2a « penicillin binding protein 2a ». Elle catalyse la production de peptidoglycane dans la cellule bactérienne (et donc augmente la résistance de la bactérie, en renforçant sa paroi) et cela même en présence d'antibiotiques. Le *S. aureus* peut alors continuer de se développer notamment face à la méticilline, oxacilline ou encore les céphalosporines. (41)

En seconde position, on retrouve le *Staphylococcus epidermidis*. Comme son nom l'indique c'est une bactérie en forme de coques, également en clusters, à Gram positif mais à coagulase négative contrairement au *S. aureus*. Il est naturellement retrouvé sur la peau, les muqueuses humaines, sans risque en temps normal. (42)

Comme pour le *S. aureus*, le *S. epidermidis* a la capacité de provoquer des infections s'il entre dans le corps et dans la circulation sanguine. La plupart du temps, il se sert d'un implant pour entrer dans le corps : une fois à l'intérieur il a également la possibilité de former un biofilm qui le protège contre les défenses de l'hôte et peut donc entraîner des ISO sévères. Il fait partie des causes principales d'infection nosocomiales en cas de présence de corps étranger et peut conduire à de sévères complications. (42)

Environ 80% des Staphylocoques à coagulase négative présentent une résistance à la méticilline et compliquent le traitement de l'infection. On retrouve ainsi le SERM, généralement associé à un corps étranger : le traitement de l'infection en plus d'un antibiotique adapté sera accompagné du retrait de l'implant source de l'infection. (42)

Ensuite, *Escherichia coli*, plus connue sous le nom de *E. coli*, est une bactérie en forme de bacille, à Gram négatif et catalase positive, pouvant survivre avec ou sans oxygène. C'est une bactérie qui est de manière normale présente dans la flore intestinale sans causer d'infection, on la retrouve également fréquemment à l'hôpital. Elle est aussi la bactérie la plus souvent à l'origine de maladies diarrhéiques, telles que la « Tourista » ou la dysenterie, mais aussi un pathogène communément retrouvé lors d'infections urinaires. D'autres infections extra intestinales variées en fonction de la zone d'infection ont pour origine cette bactérie. (43)

Sa virulence lui permet, la plupart du temps, d'éviter les défenses de l'hôte et de développer des résistances aux antibiotiques. Les infections à *E. Coli* sont séparées entre les infections du tractus digestif et les infections extra digestives. Dans cette dernière catégorie, on retrouve *E. coli* comme cause principale de maladies nosocomiales, directement lié à sa large présence dans les hôpitaux : la contamination se fait le plus souvent par introduction d'un corps étranger, la ventilation, les cathéters. (43)

Les entérocoques sont des bactéries à coque et Gram positif pouvant survivre avec ou sans oxygène. Ils sont principalement inquiétants à cause de leur risque accru de

résistance aux antibiotiques et donc le risque de colonisation ou d'infection. Ces bactéries sont classées secondes, juste après les staphylocoques, parmi les plus souvent retrouvées dans des infections nosocomiales. On les retrouve en temps normal dans l'eau et la nourriture, les plantes ou encore chez l'humain, sur la peau, dans la cavité orale et dans l'intestin. (44)

Les entérocoques sont très résilients et peuvent survivre aux antiseptiques et aux désinfectants, accentuant alors l'importance de leur présence dans les hôpitaux. A cause de cette résistance, on les retrouve fréquemment sur les mains des soignants, ce qui facilite la transmission. Ainsi, les hospitalisations prolongées, les chirurgies invasives (y compris le matériel utilisé), l'exposition aux équipements médicaux contaminés parmi d'autres peuvent exposer les patients aux entérocoques. Leur capacité à former des biofilms, comme pour les staphylocoques, leur permet d'infecter les implants ou autre corps étranger de manière durable et ainsi de provoquer des ISO persistantes et parfois polymicrobiennes (plusieurs bactéries impliquées). (44)

La pseudomonas aeruginosa est une bactérie Gram négatif qui a besoin d'oxygène pour survivre. Elle est capable de causer une variété d'infections, chez les hôtes immunocompétents ou immunodéprimés. On la retrouve principalement dans l'eau, notamment les piscines, tuyaux etc... et se transmet la plupart du temps par contact humain direct. Elle peut conduire à une grande variabilité d'infections selon le type d'infection. Elle est également très souvent impliquée dans des infections nosocomiales associées aux cathéters, aux ventilateurs, ou autre. Elle se développe à l'hôpital dans les environnements liés à l'utilisation de l'eau : réservoirs d'eau potable, les machines à glace, les solutions de désinfection, les savonnettes, les tuyaux et éviers... (45)

Cette bactérie possède également l'aptitude de former des biofilms. Elle est donc à l'origine d'infections lors d'utilisation de dispositifs médicaux invasifs. C'est également une bactérie qui développe de nombreuses résistances aux antibiotiques ce qui la rend plus difficile à contrôler. (45)

Klebsiella pneumoniae est une bactérie Gram négatif, bacille encapsulée, non mobile qui se retrouve dans l'environnement et comme son nom l'indique, elle est à l'origine de pneumonies. Elle se retrouve généralement sur les muqueuses de l'oropharynx

et du tractus gastro intestinal. Si elle parvient à entrer dans le corps, elle présente un degré élevé de virulence et de risque de résistance aux antibiotiques : sa capsule en polysaccharide lui permet de résister aux moyens de défense de l'hôte mais aussi de résister aux antibiotiques. Elle représente jusqu'à 8% des infections nosocomiales, majoritairement liée à l'origine de pneumonies contractées en milieu hospitalier. En plus d'être présente sur les muqueuses, on la retrouve aussi fréquemment sur les mains du personnel hospitalier, ce qui augmente le risque de transmission à l'hôpital. (46)

La proportion de ces bactéries varie selon le type de chirurgie. Les bacilles à Gram négatif et les anaérobies se peuvent se développer à la suite d'une chirurgie du tractus intestinal et spécialement du colon. Pour les interventions cardiaques ou orthopédiques par exemple, se retrouvent plus souvent des bactéries présentes sur la peau comme les staphylocoques. Ces bactéries représentent donc les principales sources d'ISO, potentiellement graves car souvent à l'origine de biofilms. (21)

Partie II – L'impact des ISO sur le système de santé en France

II.1. Aperçu du système de santé français

II.1.1 Fonctionnement actuel et T2A

A l'heure actuelle, les dépenses de santé représentent une immense partie des dépenses du pays, et la France ne fait pas exception. Cette hausse des dépenses de santé est notamment soutenue par le vieillissement de la population, à une utilisation croissante des moyens de santé (médicaments, professionnels de santé), mais aussi à la hausse liée à la rémunération des professionnels. (47)

Depuis 2004, la France s'est tournée vers le financement à l'activité ou T2A. L'objectif de cette tarification était de réduire les inégalités de santé et de faire progresser l'efficience du système de santé. (47)

Les ressources de l'hôpital sont donc calculées à partir d'une estimation de son activité et de ses recettes. L'activité génère des recettes qui entraînent l'engagement de dépenses ensuite transformées en moyens, qui permettent la réalisation d'un certain niveau d'activités, qui génère les recettes etc. (48)

Le prix de chaque activité est fixé chaque année par le ministre de la Santé via le mécanisme des GHS et des GHM. Le PMSI, ou programme de médicalisation des systèmes d'information, permet le classement des séjours patient au sein d'un GHM ou groupe homogène de malade, auquel est associé un GHS ou groupe homogène de séjour. Le GHS conditionne alors le tarif de prise en charge par l'assurance maladie, il représente une enveloppe globale versée à l'hôpital pour chaque activité appartenant à un GHS. (48)

Le PMSI MCO (médecine, chirurgie et obstétrique) rassemble tous les séjours hospitaliers (publics et privés) de soins de courte durée à l'échelle de la France. Pour chacun d'entre eux, les informations médicales (actes, diagnostics, GHM,...), les informations sur les individus (âge, sexe, motif d'entrée ou de sortie,...) et les informations économiques (durée de séjour, GHS) sont disponibles et regroupées. Un acte est relié à un numéro dans le PMSI, mais pour les ISO, il n'existe pas de numéro spécifique permettant de les répertorier de manière précise. (49)

Si besoin, il existe, en plus de l'enveloppe du GHS, une liste en sus du GHS. Cette liste en sus ou dite LPPR, contient des médicaments ou dispositifs médicaux qui sont remboursés à 100% par la sécurité sociale à l'hôpital (à condition de respecter leur bon usage et de le justifier). (47)

Depuis sa mise en place, de nombreuses limites ont été relevées soulevant l'idée de changer à nouveau de système.(47) Avant la mise en place de la T2A, les établissements recevaient une dotation fixe par an, non corrélée à l'activité, qui empêchait le développement de certains hôpitaux ou en privilégiait d'autres. Avec la T2A, une grande partie de l'activité des établissements dépend du nombre de séjour enregistré (médecine, chirurgie et obstétrique notamment). On assiste depuis à une course à la rentabilité : plus l'hôpital enregistre de séjour, plus il obtient de budget. La qualité de soins et la bonne prise en charge des patients ne passe ainsi pas au premier rang. (50)

En effet, des études ont évalué la productivité et la qualité des soins dans les hôpitaux avant et après la mise en place de la T2A. La productivité et l'activité augmentent dans le secteur public. La T2A incite les établissements à augmenter leur activité et à réduire les coûts associés aux séjours. Une hausse des cas de réadmission a été décelée depuis le passage à la T2A : la réadmission entraîne l'enregistrement d'une nouvelle

activité (et donc un nouveau budget), qui peut être attribuée à une baisse de la qualité liée directement à la réduction des coûts. (47)

La T2A par son financement à l'activité possède de nombreuses limites, augmentant la productivité des établissements mais pouvant également réduire la qualité des soins. Dans la partie II.4 de cette partie, les réformes envisagées et les actions déjà en cours pour passer à un nouveau système de santé qui remplacerait la T2A seront présentées, afin de réduire les coûts tout en augmentant la qualité des soins.

II.2 Prévalence et incidence des infections du site opératoire en France

II.2.1 Incidence des ISO en France

Dans le cadre de la T2A, chaque intervention correspond à un PMSI, un code correspondant à une seule intervention. Pour les infections du site opératoire, il n'y a pas un code unique associé, d'où la difficulté pour les comptabiliser et évaluer leur nombre.

Dans les années 1980, une surveillance locale des ISO a été mise en place dans les établissements de santé, coordonnée par le comité de lutte contre les infections nosocomiales (Clin). Le réseau RAISIN, Réseau national d'alerte d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales a été mis en place coordonné par la Clin et l'institut de veille sanitaire (connu aujourd'hui sous le nom de santé publique France). Ce réseau a permis une standardisation des données nationales de santé dans la surveillance des ISO. (1)

Les rapports portent sur des données récoltées dans un nombre important d'établissements donc assez représentatifs, et décrivent l'incidence des ISO selon les types de chirurgie. Les données les plus récentes sont celles de 2017 et 2018. (1)

En effet, depuis cette période, la méthode a évolué vers le programme semi-automatisé SPICMI : Une mission nationale sur la surveillance et la prévention du risque infectieux lié aux actes de chirurgie et en médecine interventionnelle (SPICMI) a pris le relais depuis 2020. Ce programme est censé faciliter le partage des données : les données de routine des établissements seront communiquées. (1)

Ce changement étant apparu en période de COVID, l'engagement des établissements a été beaucoup moins important faisant que les données sont moins intéressantes pour l'instant. Nous allons donc nous focaliser sur le rapport RAISIN de 2018, qui présente le plus de données à l'heure actuelle.

Depuis 1999 le rapport ISO-Raisin est utilisé pour estimer le taux d'incidence d'infections du site opératoire en fonction des spécialités et des facteurs de risques des patients. (1)

Pour rappel, une ISO est définie comme une infection survenant dans les 30 jours en post opératoire, ou dans les 90 jours après la pose d'un implant. Elles sont définies en fonction de leur localisation et de leur date de survenue. Les données fournies à propos des ISO pour le rapport RAISIN sont transmises par les établissements, qui sont donc responsables de la qualité et de la fiabilité des données transmises. Des contrôles de la cohérence des données sont menés au niveau de l'établissement puis au niveau de la région pour s'assurer de la fiabilité. (1)

Dans l'exemple étudié, le rapport de 2018, plus de 95 000 interventions ont été déclarées, dans plus de 350 établissements. Parmi les 95 388 interventions surveillées, 1 560 ISO ont été détectées dont 92% validées par le chirurgien et 49,2% qui ont nécessité une réintervention chirurgicale. Le délai moyen d'apparition de l'ISO est de 17 jours après l'intervention chirurgicale. (1)

L'incidence des ISO a ensuite été calculée : Les calculs ont estimé l'incidence brute d'ISO de 1.64%, (dans un intervalle de confiance de 1.55 à 1.72) et de 0.72% pour les patients sans facteurs de risques associés (dans un intervalle de confiance de 0.56 à 0.91). Petite précision sur la méthode de calcul de l'incidence : les taux ont été calculés pour chacune des interventions prioritaires, en rapportant le nombre de patients opérés avec la survenue d'une ISO sur le nombre total d'interventions surveillées sur la période de l'étude. La valeur de l'incidence a ensuite été déterminée avec des intervalles de confiance à 95%. (1)

Ci-dessous quelques données relatives aux méthodes de suivi des patients :

- La proportion de service ayant une procédure de suivi systématique post-hospitalier était de 85,6% (n= 893).

- La durée moyenne de suivi était de 36 jours (médiane= 31 jours ; Q1= 8 jours, Q3= 45 jours) pour les interventions sans implant.
- La durée moyenne de suivi était de 61 jours (médiane= 53 jours ; Q1= 29 jours ; Q3= 86 jours) pour les interventions avec implant.

En plus de la durée moyenne de suivi, les différents types d'ISO ont été répertoriés et quantifiés, afin de comprendre quel type d'ISO est le plus fréquent (ANNEXE 1). Ce sont donc les infections sur des incisions profondes qui ont présenté le plus de cas d'ISO.

Micro-organismes responsables des ISO :

Les principaux micro-organismes responsables de ces ISO ont été : des entérobactéries (n= 1 031, 73,6%) : incluant 219 dues à *Escherichia coli* (15,6%). Ensuite ont été retrouvés à 25,6% (n=359) *Staphylococcus aureus*, 7,9% (n=110) *Enterococcus faecalis* et à 6,8% (n= 95) *Staphylococcus epidermidis*. Parmi les *Staphylococcus aureus*, 60 étaient résistants à la méticilline. (1)

En 2007, les principaux microorganismes retrouvés dans les ISO étaient pour 25% *E. coli*, pour 19% *S. aureus* et 10% pour *Pseudomonas aeruginosa*, avec une partie conséquente de bactérie résistante aux antibiotiques également. Nous remarquons ainsi que les mêmes microorganismes retrouvés dans les ISO en France sont relativement identiques d'une ISO à une autre. (10)

Dans ce même rapport ils ont déterminé l'incidence des différences ISO en fonction du type de procédure, ainsi que le délais avant son apparition (ANNEXE 2). Selon les spécialités, la proportion d'ISO varie énormément : par exemple pour les ISO profondes on retrouve un taux d'ISO de 20% une chirurgie d'hernie discale et 100% pour une pneumonectomie. (1)

Il faut prendre en compte certaines limites à ce rapport. Premièrement, en ce qui concerne la chirurgie en ambulatoire, l'incidence indiquée plus haute est sous-estimée : environ un patient sur six, soit 16%, a eu une intervention en ambulatoire dans ce rapport, alors que la proportion nationale estimée d'ambulatoire à l'échelle nationale est d'environ 50%. La surveillance de la chirurgie ambulatoire est donc largement sous-estimée dans cette analyse. (1)

Ensuite, tous les établissements ne participent pas, et leur nombre diminue même au fil des années dans les études de ce rapport. La moyenne reste cependant acceptable au vu du nombre conséquent d'interventions recensées. De plus, certains facteurs de figurent pas, qui influencent pourtant la manifestation d'ISO : facteurs de risque, préparation cutanée avant l'opération pour le patient, antibioprophylaxie. (1)

Les données du rapport RAISIN sont les meilleures que nous ayons pour estimer l'incidence des ISO en France ainsi que les bactéries qui y sont à l'origine. Le SPICMI offre de nouvelles possibilités qui aideront probablement à augmenter la qualité des données relatives aux ISO dans le futur, qui seront détaillées dans la partie II.2.2.2. (1)

II.2.2 Méthode de mesure pour la surveillance des ISO

II.2.2.1 Méthode de surveillance sous l'ère RAISIN

La surveillance sous l'ère RAISIN s'effectuait sous deux différentes méthodes :

- La première méthode est la « Surveillance prioritaire des interventions sentinelles » : Cette méthode commence au niveau du patient : le personnel soignant crée une fiche pour chaque patient, manuellement, qui indique s'ils ont contracté ou non une ISO ainsi que de nombreuses informations du terrain et sur les conditions de l'intervention chirurgicale. (1)

Pour que les chiffres soient valides et acceptés, ils doivent regrouper au minimum 100 interventions successives, dans la même spécialité, ayant eu lieu pendant le premier semestre de l'année étudiée, incluant au minimum un mois de suivi post opératoire ou bien trois mois en cas de mise en place d'implant. (1)

- La deuxième méthode est la « surveillance des interventions incluses ou non dans la liste des interventions prioritaires » ou également appelées surveillance globales. Dans cette méthode, une fiche a été renseignée uniquement pour les patients ayant manifesté une ISO. Le nombre de patients étudiés dépend du nombre d'interventions effectuées pendant la période dans le service étudié. Comme dans la première version, sont considérées uniquement les interventions consécutives d'un service pendant minimum deux mois au cours du premier semestre, puis avec un mois de suivi post-opératoire ou trois mois en cas de mise en place d'un implant. (1)

Dans le rapport RAISIN seul le premier type de surveillance a été analysé. La deuxième méthode ne regroupe pas d'information sur les patients, sur le terrain, l'intervention, comme le calcul du score NNIS (national nosocomial infections surveillance). L'absence de ces données ne permet pas la comparaison entre les différents établissements de santé ni entre les services d'une même spécialité chirurgicale. (1)

II.2.2.2. Méthode de surveillance sous l'ère SPICMI

Le nouveau protocole de surveillance des ISO a été mis en place en février 2020. Cette fois-ci, à la place d'un regroupement manuel des données, le principe réside sur une extraction et une analyse des données issues directement du système d'information hospitalier (SIH). (51)

Les établissements de santé ont dû mettre en place de nouveaux systèmes afin d'être certains de regrouper au bon endroit les bonnes informations exploitées par le SPICMI. (51)

Le protocole regroupe différentes périodes de surveillance : la période A est celle est la réalisation des actes chirurgicaux à surveiller et la période B est la période nécessaire à la détection des ISO.

Les données de la période A sont collectées pendant trois mois minimum, à partir des données informatisées de l'hôpital (laboratoire, PSMI). La période B s'étend soit sur trente jours pour le suivi normal d'une ISO ou de quatre-vingt-dix jours pour le suivi d'une ISO en cas de mise en place d'un implant. Dans la période B, deux types d'évènements peuvent apparaître : soit une reprise chirurgicale non programmée ou en urgence, soit des prélèvements microbiologiques positifs au niveau du site opératoire. L'étude de ces évènements est ensuite classée sur plusieurs niveaux selon le risque d'ISO. (51)

- ➔ 1er niveau de risque : aucun évènement détecté, donc aucun risque d'ISO.
- ➔ 2ème niveau de risque : un des évènements présents, correspondant à une suspicion moyenne d'ISO. L'équipe opérationnelle d'hygiène devra effectuer des investigations supplémentaires pour confirmer ou non la présence d'ISO. Elle est ensuite validée ou non par le chirurgien ou médecin.
- ➔ 3ème niveau de risque : deux évènements présents, correspondant donc à une forte suspicion d'ISO. Passage du dossier directement au médecin ou au chirurgien, ne nécessitant pas d'investigations supplémentaires. (51)

A l'échelle locale, les établissements peuvent ensuite classer les malades en fonction du niveau de risque d'ISO, croisé avec les données du PMSI et des données microbiologiques du patient.

Ensuite, une surveillance est mise en place, avec deux méthodologies différentes :

- ➔ Une surveillance simplifiée : pas de recueil des facteurs de risque ou des comorbidités sauf pour les patients avec une ISO. Ces mesures permettront d'estimer le taux d'incidence brut par spécialité et par groupe d'intervention.
- ➔ Une surveillance avec recueil des facteurs de risque et comorbidités. Pour cette surveillance, il faut que l'établissement ait la possibilité d'extraire automatiquement toutes ses données et les croiser (depuis le PMSI, la microbiologie, le Dossier Patient Informatisé,...). L'analyse des données sera effectuée pour les patients avec ou sans ISO, de manière automatisée.

II.3 Impact économique des infections du site opératoire sur le système de santé français

Dans une étude publiée en 2013, les auteurs ont essayé de mesurer l'impact des soins associés à la prise en charge des infections nosocomiales, y compris des ISO, économiquement parlant sur le système de santé français. Les ISO sont le troisième type d'infection le plus souvent retrouvé en France. (10)

Les coûts associés aux ISO sont colossaux et induits majoritairement par la durée de séjour : elle est augmentée d'environ 8-9 jours par rapport à un patient sans infection du site opératoire. (10) Plus haut, nous avons pu avoir une estimation récente du taux d'ISO, datant des données du rapport RAISIN de 2018, qui estimait le taux brut à 1.64%. (1) Il était d'environ 1.54% entre 1996 et 2006, avec une très grande variabilité selon la spécialité. (10) D'après des données américaines, environ 55% des ISO sont évitables par la mise en place de systèmes de prévention des ISO.

L'estimation du coût associé à une ISO est ensuite un défi : une étude mono centrée a estimé le coût d'une ISO par patient à environ 1 814€, en prenant en compte les examens de microbiologie, radiologie, examens complémentaire etc. Cette étude de 2013 avait pour objectif d'estimer le fardeau global représenté par les ISO pour le système de santé

français, à l'échelle du pays et de la région. Beaucoup de différentes sources prodigueront un coût d'ISO différent, beaucoup de facteurs intervenant dans le calcul. (10)

Pour ce faire, douze procédures chirurgicales ont été sélectionnées en France, avant de quantifier le nombre d'intervention grâce au PMSI (plateforme sur laquelle les hôpitaux sont obligés de référencer chaque séjour patient sous un code spécifique afin d'être rémunérés). Ces spécialités ont été choisies pour représenter le nombre d'ISO en France mais il ne représente malheureusement pas toutes les ISO du pays qui sont alors sous estimées par cette étude. Chaque séjour étudié a été donc référencé dans le PMSI, et la procédure détaillée selon le CCAM (Classification commune des actes médicaux), contenant toutes les informations comme la durée de séjour, les informations sur le patient (âge) etc. (10)

| Surgical procedure | Daily cost of care in public hospitals (€) | Daily cost of care in private hospitals (€) |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Amputation | 276 | 171 |
| Coronary artery bypass | 268 | 163 |
| Thoracic or abdominal artery surgery | 219 | 131 |
| Thoracic or abdominal vein surgery | 261 | — |
| Kidney or pelvic surgery | 259 | 162 |
| Caesarean | 281 | 160 |
| Colon and rectal surgery | 240 | 162 |
| Bowel surgery | 304 | 177 |
| Laparoscopic hysterectomy | 293 | 189 |
| Intracranial or cerebrospinal fluid surgery | 263 | 171 |
| Prostate surgery | 166 | 150 |
| Organ transplant | 290 | 172 |

€ = 2009 euros.

Tableau 2 : Coût journalier des soins associés aux infections par procédure chirurgicale, dans les hôpitaux publics et privés. (10)

L'incidence des ISO a ensuite été déterminée en fonction de l'historique des patients et de la Classification Statistique Internationale des maladies et des problèmes de

santé connexes, en étudiant les codes relatifs aux infections. Ces codes étudiés sont directement liés à des infections suite aux soins mais ne sont malheureusement pas spécifiques aux ISO. Puisqu'aucun code spécifique n'existe, nous considérerons donc une incidence des infections associées aux soins hospitaliers. (10)

Le coût journalier de soins a ensuite été estimé sur la base de l'Echelle Nationale de Coûts à Méthodologie Commune (ENCC). L'ENCC partage des coûts en tenant compte du coût du personnel soignant, des médicaments, des dispositifs médicaux et des unités médicales. Evaluer le coût des chirurgiens dans le public est plus simple que dans le privé : on ne considère ici que les coûts des chirurgiens dans le public. Les coûts par spécialité sont regroupés dans le tableau ci-dessus, en euro par jour de soin en fonction de la procédure. (10)

Ensuite, la durée de séjour moyenne, qui est donc le facteur qui influe le plus sur le coût des soins, a été estimée en fonction de la présence ou non d'une infection associée aux soins hospitaliers - elle est exprimée dans le tableau ci-dessous. Un modèle a ensuite été créé, prenant en compte la durée moyenne de séjour avec et sans infection, le coût par jour par procédure chirurgicale et l'incidence des différentes procédures chirurgicales.

| | Without HAI | With HAI | Total |
|---------------------------------|----------------|-------------|---------|
| Number of procedures | 505 195 | 15 520 | 520 715 |
| Median length of stay (days) | 7 | 22 | 7 |
| Number of deaths | 10 326 | 1 293 | 11 619 |

HAI, healthcare-associated infection.

Tableau 3 : Estimation de la durée de séjour et du nombre de décès en fonction de la présence ou non d'infection liée aux soins de santé. (10)

Les résultats de cette étude, ont mis en évidence une incidence des infections liées aux soins, estimée à 3% sur les 520 715 procédures étudiées. Il est important de mettre en évidence que nous parlons ici d'infections liées aux soins, qui englobent les infections du site opératoire mais aussi d'autres types d'infections : Si nous comparons ces résultats avec l'incidence des ISO, elle est un peu plus élevée ici étant donné que toutes les infections liées aux soins de santé sont prises en compte. (10). L'incidence a été influencée par

différents facteurs comme l'âge du patient, avec une forte incidence des infections pour les patients de plus de 70 ans (44% des cas) ; mais aussi par le type de chirurgie avec le plus fort taux d'incidence d'infection retrouvé pour les cas de transplantations d'organes. Elle varie également en fonction de la région en France, mais ce critère est écarté car il n'apporte pas de bénéfice à notre analyse. (10)

En ce qui concerne les résultats relatifs au coût d'une ISO, commençons déjà avec le rallongement de la durée de séjour, qui passe d'une moyenne de sept jours à vingt-deux jours, soit plus du triple, et qui correspond à la plus grande source de coût pour le système de santé. (10)

De cette hausse de la durée de séjour se déduit un accroissement respectif pour les hôpitaux publics et privés de plus de 43 millions d'euros dans le public (164 210 jours supplémentaires) et 15 millions d'euros dans le privé (90 855 jours supplémentaires), à cause des infections liées aux soins en 2010. A noter également que la différence entre public et privé est liée au nombre de procédure effectuée et des coûts associés et non pas à une différence d'incidence des infections. Le coût additionnel par jour est d'environ 260€ (calculé à partir de la hausse globale divisée par le nombre de jour additionnel). Le coût annuel représenté par ce nombre d'infections s'élève alors à presque 58 millions d'euro.(10)

Il est difficile de donner un coût par ISO, étant donné qu'il dépend de l'établissement, du patient, de la chirurgie et du type d'ISO, nous tenterons de faire des simulations de l'impact économique des ISO dans la dernière partie de ce rapport.

Les infections liées aux soins représentent un poids énorme sur les coûts de santé en France et une partie de ces coûts est évitable par la mise en place de moyen de prévention des infections. Dans la partie VI.2 seront estimées les baisses de coûts envisageables par la mise en place de moyens de préventions tels que les sutures antibactérienne enduites de triclosan.

II.4 Perspectives de changements du système de santé

La T2A présentant de nombreuses limites, comme vu plus haut dans ce rapport, notamment sur la place de la qualité des soins par rapport à la course à l'activité et au

bénéfice. De ce fait, le gouvernement français a mis en place des dispositifs d'aide à la transition vers un nouveau système de santé.

II.4.1 Article 51

C'est ainsi qu'a vu le jour l'article 51 : un dispositif ouvert à toute personne appartenant au système de santé qui souhaite porter un projet innovant afin de contribuer à la transformation du système de santé. L'objectif est de tester sur un territoire réduit un nouveau mode de fonctionnement innovant, une nouvelle organisation associée à un mode de financement unique qui pourrait s'étendre à l'échelle nationale. A travers ce dispositif, les professionnels de santé possèdent de grandes libertés, pouvant mettre en œuvre leurs idées afin de les tester dans la vie réelle. Ils peuvent s'associer à toutes les parties prenantes pour tester une organisation qui fonctionnerait à tous les niveaux et, le cas échéant, améliorer le projet afin de le rendre envisageable à l'échelle du pays. (52)

L'objectif est d'améliorer le parcours du patient, l'accès à des soins de qualité, dans un système de santé efficient tout en veillant à la pertinence de la prescription de soin. (53)

Sans pour autant détailler ce projet, ce dernier met en valeur une solution plus efficiente du parcours de soin et donc une meilleure gestion des dépenses de santé. Nous passerions d'un système où l'abondance d'activité est récompensée à un système orienté sur l'efficacité, le bénéfice pour le patient et la qualité des soins.

II.4.2 IFAQ

Pour rejoindre cette idée de qualité des soins, un rôle important est joué par l'IFAQ : Incitation financière à l'amélioration de la qualité, implémentée depuis 2016 dans les établissements MCO (médecine chirurgie obstétrique), mais aussi HAD (hospitalisation à domicile), DIA (dialyse), puis depuis 2017 en SSR (soin de suite et réadaptation) et enfin depuis 2022 en PSY (psychiatrie). (54)

Comme étudié dans l'article 51 avec des tests en vie réelle de nouvelles organisations du système de santé, cette évolution du système de santé est considérée comme un levier d'amélioration continue de la prise en charge des patients. Afin de renforcer l'incitation à la qualité des soins, l'IFAQ a été mise en place pour récompenser un établissement qui

obtiendrait des résultats suffisant sur ses indicateurs de qualité et de sécurité des soins. Il reçoit donc en fonction de ses résultats une dotation supplémentaire. (54)

Au fil des ans, le poids de cette incitation ne cesse de croître, jusqu'atteindre 700 millions d'euros en 2022, l'objectif étant d'attirer encore plus de professionnels de santé dans la course à la qualité. La facilité d'application du modèle est également propice à son développement : le seul critère d'inclusion étant d'être un établissement de santé inclus dans les types cités ci-dessus. (54)

Chaque établissement est alors évalué sur plusieurs indicateurs revus annuellement par décrets, et qui rentrent dans les différentes catégories ci-dessous : (54)

- Qualité des prises en charge perçue par les patients
- Qualité des prises en charge cliniques
- Qualité des pratiques dans la prévention des infections associées aux soins
- Qualité de la coordination des prises en charge
- Performance de l'organisation des soins
- Qualité de vie au travail
- Démarche de certification
- Les mesures de prévention.

En fonction du score obtenu par l'établissement dans chacune des catégories et en fonction des indicateurs, une rémunération est attribuée à l'établissement de santé. D'autres critères rentrent en compte tel que le volume économique de l'établissement, la pondération des indicateurs ou bien la comparaison avec les établissements du même type. En plus du score obtenu, la progression d'un établissement est, elle aussi, récompensée afin d'inciter à poursuivre les efforts en termes de qualité poursuivant alors un objectif de durabilité. (54)

Exemple de quelques indicateurs pris en compte pour le score global :

- Satisfaction et expérience des patients hospitalisés plus de 48 heures en MCO (54)
- Évaluation et prise en charge de la douleur (54)
- Taux de séjours longs supérieurs à 90 jours (54)

Ce dernier critère est clé pour la poursuite de notre analyse. En effet, il est bon de rappeler que les infections du site opératoire sont responsables d'un rallongement de la durée de séjour des patients. Bien qu'ici le critère ne concerne que les longs séjours, une ISO peut entraîner de fortes prolongation du séjour hospitalier et sont l'image d'un manque de qualité des soins.

Dans ces différents contextes, imaginer une organisation plus égalitaire et efficiente, orientée vers la qualité et la sécurité des soins pourrait se dessiner. Un financement à la qualité serait à la fois économique pour le système de santé mais surtout bénéfique pour les patients. L'amélioration de la qualité pourrait se traduire par l'accès aux innovations de santé, notamment en termes de dispositifs médicaux. Un DM qui permettrait une amélioration globale du système de santé, de la prise en charge des patients tout en limitant les coûts pour le système de santé ferait parti de ce nouveau système. Les sutures antibactériennes seront présentées plus loin comme une possibilité d'innovation participant à l'amélioration de la qualité des soins.

Partie III-Cadre réglementaire des sutures en France

III.1 Cadre règlementaire des DM et des DM implantables

III.1.1 Définition et classification des DM

On entend par dispositif médical « tout instrument, appareil, équipement, logiciel, implant, réactif, matière ou autre article, destiné par le fabricant à être utilisé, seul ou en association, chez l'homme pour l'une ou plusieurs des fins médicales et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens :

1° Diagnostic, prévention, surveillance, prédiction, pronostic, traitement ou atténuation d'une maladie ;

2° Diagnostic, contrôle, traitement, atténuation d'une blessure ou d'un handicap ou compensation de ceux-ci ;

3° Investigation, remplacement ou modification d'une structure ou fonction anatomique ou d'un processus ou état physiologique ou pathologique ;

4° Communication d'informations au moyen d'un examen in vitro d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons d'organes, de sang et de tissus.

Sont réputés être des dispositifs médicaux :

- Les dispositifs destinés à la maîtrise de la conception ou à l'assistance à celle-ci ;
- Les produits spécifiquement destinés au nettoyage, à la désinfection ou à la stérilisation des dispositifs médicaux, de leurs accessoires et des groupes de produits n'ayant pas de destination médicale dont la liste figure à l'annexe XVI du règlement (UE) 2017/745 précité.» selon le Code de la santé Publique, article L.5211-1. (55)

Cette définition est commune à l'ensemble des états membre de l'Union Européenne.

Il existe plusieurs classes de dispositifs médicaux. La classification est effectuée en fonction de leur risque pour la santé :

- **Classe I** (risque faible) : béquilles, lunettes correctrices : ne présente aucun danger pour le patient, peut inclure aussi les instruments de chirurgie réutilisables etc. (56)
- **Classe IIa** (risque potentiel modéré/mesuré) : lentilles de contact (VS lunettes : en contact avec les yeux du patient), éléments de diagnostic, couronnes dentaires etc. (56)
- **Classe IIb** (risque potentiel élevé/important) : Préservatifs avec spermicide, respirateurs, implants dentaires etc. (56)
- **Classe III** (risque élevé) : prothèses de hanche, implants mammaires, stents actifs, sutures chirurgicales internes : restent un certain temps dans le patient etc. (57)

C'est au fabricant de déterminer la classe de son produit en s'appuyant sur les règles de classification définies par les directives européennes et en fonction de l'utilisation du dispositif médical revendiquée. (56)

Ainsi classées, les sutures chirurgicales apparaissent comme un DM de classe III, présentant donc un fort risque pour le patient.

Le mot suture est dérivé du latin sutura, "une couture". Des matériaux dérivés des animaux (crin de cheval, intestins), des végétaux (coton, lin), ainsi que des métaux précieux ont été utilisés pendant des années pour fermer des plaies. Aujourd'hui de nombreuses adaptations et technologies ont permis de créer une immense variété de sutures qui répondent à chaque besoin et à la sophistication de la chirurgie. (58) Une suture est un fil stérile, le plus souvent monté sur une aiguille, qui est destiné à suturer, donc refermer les différents tissus. (59)

Dans le langage médical, on parle de DM (dispositif médical), DMI (DM Implantable), DMA (dispositif médical actif), DMIA (dispositif médical implantable actif). Il existe des différences de gestion majeures selon la catégorie concernée. Pour classer les différents DM dans ces catégories on considère différents critères : durée d'utilisation, introduction dans le corps, s'il est destiné à rester ou non dans le corps, actif ou thérapeutique, de diagnostic. (60)

On définit comme dispositif médical implantable (nouvelle définition relative à la MDR, publiée dans le journal officiel de l'Union Européenne) :

“Tout dispositif, y compris ceux qui sont partiellement ou totalement absorbés, qui est destiné :

- à être totalement introduit dans le corps humain, ou
- à remplacer une surface épithéliale ou la surface de l'œil, par une intervention clinique et qui est destiné à rester en place après l'intervention.

Tout dispositif destiné à être partiellement introduit dans le corps humain par une intervention clinique et destiné à rester en place après l'intervention pendant au moins 30 jours est également considéré comme un dispositif implantable ».

La suture chirurgicale entre donc dans cette catégorie spécifique de dispositifs médicaux. (61)

Tout dispositif médical doit satisfaire les exigences de mises sur le marché Européen, par le référencement et le marquage CE, en respectant notamment les nouvelles réglementations du MDR (62). Il doit ensuite être enregistré au niveau de la France (pour la demande de remboursement entre autre), par la CNEDiMTS (Commission nationale

d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé) (63) , en association avec l'HAS (Haute autorité de Santé), ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament) et toutes les autres autorités compétentes qui veillent à la bonne utilisation et l'accessibilité des DM.

III.1.1.1 Exigence de mise sur le marché Européen : Marquage CE, MDR

Avant de pouvoir commercialiser un dispositif médical, quel qu'il soit, il doit répondre aux exigences du marché Européen, puis dans un second temps de son pays, ici la France.

La première étape pour le fabricant est de définir son dispositif médical avant de lui attribuer une classe selon la définition de la MDR. En fonction de la classe et du risque induit par le DM, la réglementation de mise sur le marché comportera des adaptations. C'est notamment vrai pour le cas particuliers des sutures qui seront alors reliées au groupe III et donc à risque élevé.

Ensuite, afin d'être commercialisé sur le marché européen, un DM doit se conformer aux exigences générales en matière de sécurité et de performances qui lui sont applicables. Ces exigences dépendent entre autres de l'utilisation prévue du DM et de sa classe de risque.

Pour ce faire, le fabricant doit demander l'apposition du marquage CE sur son dispositif médical, par le biais d'un organisme notifié.

Ensuite, en fonction de la classe de DM choisie, le dossier à fournir pour la demande de marquage CE sera plus ou moins complexe. Commençons tout d'abord par une explication de ce qu'est le marquage CE et comment en faire la demande.

III.1.1.1.1 Focus sur le marquage CE :

Obligatoire depuis le 14 juin 1998, le marquage CE, (64) pour Conformité Européenne, ce marquage permet de sécuriser les achats au sein de l'Union Européenne selon la directive européenne 93/42/CEE.

Ce marquage indique que le produit a été évalué par le fabricant et qu'il a été jugé conforme aux exigences de l'UE en matière de santé, de sécurité, de protection de l'environnement. Le marquage CE est obligatoire pour les produits fabriqués partout dans le monde commercialisés dans l'UE. (62)

Pour obtenir un marquage CE, le fabricant doit constituer un dossier technique comprenant les preuves de la qualité et de la sécurité du dispositif. En fonction de la classe de risque du dispositif médical, comme vu ci-dessus, un organisme notifié intervient dans le processus de marquage CE (ce n'est pas le cas pour un DM de classe I non stériles). La liste des organismes est disponible sur le Journal Officiel des Communautés Européennes, ils sont choisis par les Etats membres eux-mêmes, sur des critères techniques, d'indépendance, d'impartialité et d'intégrité.

En France c'est l'ANSM qui est responsable de la désignation de ces organismes notifiés. (65) Elle évalue donc ensuite la conformité du dispositif et le système qualité du fabricant et délivre si l'évaluation est positive, un certificat de conformité. Ce certificat permet alors au fabricant de légalement apposer son marquage CE sur le dispositif. (66)

Le marquage CE a une durée de validité limitée. En fonction de la pertinence du dossier technique fourni par le fabricant, les dispositifs peuvent refaire l'objet de nouvelles évaluations périodiques par l'organisme notifié choisi. (66)

Ainsi, afin d'obtenir son marquage CE, le fabricant doit élaborer un dossier clinique et technique complet répondant à toutes les exigences que lui impose la classe et l'utilisation de son DM. La nouvelle MDR renforce la complexité du dossier notamment sur les exigences cliniques. Cette partie comprend la collecte des données cliniques mais également la mise en place des éventuelles investigations cliniques (également nommées essais cliniques) si nécessaires. (67)

III.1.1.1.2 Évaluation clinique

C'est au fabricant de planifier, réaliser et documenter une évaluation clinique pour son dispositif médical. En fonction des caractéristiques du DM et de son utilisation future, le fabricant doit démontrer le niveau de preuve clinique nécessaire afin d'être conforme aux exigences de sécurité et performance du règlement qui en dépendent. (67)

L'évaluation clinique suit une procédure définie fondée sur une évaluation critique de publications scientifiques représentatives, de tous les résultats des essais cliniques disponibles et la comparaison avec les alternatives déjà disponibles sur le marché. Depuis la nouvelle réglementation, le fabricant doit fournir un plan de surveillance après la commercialisation de son produit, afin de permettre l'actualisation des connaissances sur son dispositif tout au long de son cycle de vie. Il intègre entre autres le suivi clinique après commercialisation (SCAC), qui est une mise à jour des évaluations clinique. (67)

III.1.1.1.3 Investigation clinique

Cette partie concerne uniquement les DM de classe III et les DM implantables. La mise sur le marché d'une suture requiert obligatoirement des investigations cliniques depuis la mise en place de la MDR. Il existe des exceptions à l'obligation d'investigations cliniques, si le dispositif par exemple est une modification d'un DM existant, ou si une équivalence (technique, biologique et clinique) existe, etc. Ces investigations ont pour but principal de démontrer la sécurité du dispositif. (67)

Le dossier complet est ensuite soumis à l'organisme notifié, nommé par l'ANSM et choisir par le fabricant. Il décidera de la conformité ou non et donc de l'apposition du marquage CE.

Si le marquage CE est validé, l'organisme notifié délivre un certificat de conformité. Le fabricant doit alors enregistrer son dispositif sur la base de l'EUDAMED ou base de données européenne sur les dispositifs médicaux.

III.1.1.1.4 EUDAMED et IUD

Le fabricant s'enregistrant dans le système EUDAMED est responsable de la mise à jour de ses données personnelles. La base EUDAMED appartient à la nouvelle réglementation MDR. (67,68)

Cette plateforme fournit une actualisation régulière du cycle de vie des DM disponibles dans l'UE. Elle est capable de traiter et rassembler les infos sur les DM et sur les entreprises responsables comme les fabricants. Par le biais de l'EUDAMED, la MDR permet de respecter son amélioration de la transparence générale et permettre un meilleur accès à

tous aux données sur les DM mais aussi à renforcer la coordination de tous les Etats membres. (68)

Au moment de l'enregistrement sur EUDAMED, le fabricant attribue un IUD, Identifiant unique du dispositif, à son dispositif et le transmet à la base IUD.

Cet IUD est issu de la MDR, et il permet d'améliorer la sécurité et la traçabilité par la chaîne de distribution. (69) Les dispositifs médicaux ont dû normalement tous obtenir leur IUD en 2023 : selon le planning de la réglementation MDR, l'IUD devait être apposé en 2023 et 2025 pour les DM de classe IIa/IIb et classe I respectivement.

L'IUD est une série de caractères numériques ou alphanumériques créés selon une norme d'identification et de codage des dispositifs acceptée au niveau mondial. Elle permet l'identification sans ambiguïté d'un dispositif médical spécifique sur le marché. L'IUD peut inclure des informations sur le numéro de lot ou de série et peut être appliqué partout dans le monde. (70)

III.1.2 Les principaux changements de réglementation : application de la MDR

Comme expliqué précédemment, la réglementation Européenne a été sujette à une révision complète, avec la MDR, Règlement Européen des dispositifs médicaux, ou en anglais Medical Device Regulation, annoncé en mai 2017, qui vient en remplacement de la MDD (Medical Device Directive, directive 93/42/CEE).

Cette nouvelle réglementation vise à renforcer la sécurité sanitaire et harmoniser les règles applicables aux DM pour toute l'Union Européenne. Ce système est censé également simplifier le système actuel et améliorer la lisibilité des règles relatives aux DM. Ainsi, le respect de ces nouvelles règles est un nouveau pré requis à l'apposition du marquage CE et donc à la commercialisation de DM en Europe. (69) A partir de 2025, il sera interdit de proposer sur le marché des DM répondant à la MDD et non à la MDR. Ces changements sont pluriels, ils influent non seulement sur des critères commerciaux mais également clinique, comme détaillé ci-dessous.

Premièrement, et dans le but d'harmoniser les pratiques dans toute l'Europe, les organismes notifiés, ayant la responsabilité d'étudier les demandes de marquage CE, seront soumis à un cahier des charges renforcé en matière de compétence mais aussi de contrôles (notamment des visites inopinées chez les fabricants) et seront placés sous contrôle européen. (69)

Depuis l'implémentation du MDR en France, c'est le GMED (Groupement pour la Mise en Place d'Essais Cliniques en Dispositifs Médicaux), organisme spécialisé en certification dans le domaine médical, qui a été désigné par les autorités compétentes françaises et accrédité comme organisme notifié pour l'enregistrement des DM en France. C'est donc le GMED qui évaluera et décidera de la délivrance du marquage CE. Le GMED joue un rôle important dans la réalisation des investigations cliniques en tant qu'organisme tiers indépendant. (71)

L'évaluation avant la mise sur le marché sera renforcée et plus stricte, notamment pour les DM de classe III implantable, ce qui concerne notamment les sutures chirurgicales : L'évaluation par investigation clinique deviendra incontournable et obligatoire. L'organisme notifié aura pour obligation de consulter un panel d'experts européens sur les dossiers cliniques des nouveaux DM de classe III implantables. (69)

L'investigation clinique pour les dispositifs médicaux selon la MDR implique des études rigoureuses menées pour évaluer la sécurité et les performances des dispositifs avant leur mise sur le marché. Le GMED joue alors un rôle crucial dans l'évaluation de la conformité des dispositifs médicaux et l'approbation des investigations cliniques. Les exigences d'investigation clinique dépendent de la classe de risque du dispositif et d'autres facteurs liés à sa complexité et à son utilisation prévue. Les dispositifs médicaux à risque plus élevé sont plus susceptibles de nécessiter des investigations cliniques conformément aux directives de la MDR. (69)

S'ensuit une meilleure traçabilité et transparence de la réglementation. Une nouvelle base de données européenne sera rendue accessible au public, afin de permettre à chacun de développer ses connaissances sur le marché, sur les incidents en cours, sur les investigations cliniques etc. (69)

La carte d'implant joue également un rôle important : l'objectif de cette nouvelle réglementation étant la transparence et l'information des patients, cette carte d'implant fournie

par le fabricant de DM et complétée par le médecin sera remise au patient en cas d'implantation de DM. Les sutures sont exemptées de carte d'implant. Le patient aura ainsi accès à toutes les informations relatives à son implant et sa sécurité (via la base EUDAMED). (72)

On retrouve enfin la mise en place d'un identifiant unique pour chaque dispositif médical : IUD ; comme détaillé plus haut ; ainsi que de la base EUDAMED qui centralise les différents DM enregistrés en Europe. (69)

III.1.2.1 Exigence de mise sur le marché Français

L'ANSM procède à l'évaluation des bénéfices et des risques liés à l'utilisation des dispositifs médicaux. Elle intervient en amont et en aval du marquage CE. (67)

L'ANSM, en amont du marquage CE, participe à l'évaluation et à l'autorisation des essais cliniques menés en France : elle autorise les recherches impliquant la personne humaine. Elle est aussi responsable de désigner et de surveiller les organismes notifiés (ON) en France. A ce jour, on retrouve uniquement le GMED comme organisme notifié par la France. Il est important de noter que le fabricant peut choisir n'importe quel organisme notifié dans la liste sur le site de la commission Européenne indépendamment de son état membre. (67)

L'ANSM est aussi chargée de la surveillance du marché des dispositifs médicaux, en effectuant des audits, inspections et contrôles de la documentation.

Une fois le marquage CE obtenu, le dispositif médical est autorisé à être vendu sur le marché européen. En revanche, cela ne signifie pas que les coûts sont systématiquement supportés par l'Etat membre et notamment en France par la sécurité sociale. Des procédures supplémentaires doivent être mises en place dans le pays. Le dispositif est donc évalué sur son bénéfice clinique apporté et sa place dans la stratégie thérapeutique. Le fabricant entame alors une procédure de remboursement avec la CNEDiMTS ;

La CNEDiMTS est la commission de la HAS qui décide du remboursement du dispositif médical par l'assurance maladie. Elle veille au bon usage des DM et des technologies de

santé. Si un fabricant souhaite que son dispositif soit remboursé, il doit forcément déposer un dossier à la CNEDiMTS. (63)

Afin d'obtenir un remboursement, le fabricant doit fournir des investigations cliniques qui prouvent notamment la supériorité du dispositif par rapport à tous les autres dispositifs du même type qui sont déjà disponibles sur le marché français. La CNEDiMTS évalue notamment le SA (service attendu) et l'ASA (amélioration du service attendu). Ces deux mesures permettent de définir si le DM est conforme avec ce qui a été annoncé par le fabricant. Le SA étudie entre autres le service thérapeutique, de diagnostic ou de compensation d'un handicap et son intérêt en terme de santé publique pour la population cible. L'ASA lui, une fois le SA confirmé par la CNEDiMTS, est utilisé pour décider du remboursement ou non, en le comparant à un dispositif équivalent sur le marché pour savoir si le nouveau dispositif comporte une réelle valeur ajoutée et améliore le SA. Lorsque SA et ASA sont revus, dans le cas par exemple de la prolongation d'un remboursement, on parle de SR (service rendu) et de ASR (amélioration du service rendu). (67)

Sans rentrer trop dans le détail, il existe plusieurs modes de remboursements différents, si le dispositif médical est destiné à une commercialisation en ville ou en établissement de santé et en fonction de son bénéfice apporté et de l'indication. On retrouve ainsi la liste LPPR (liste des produits et prestations remboursables) : les DM utilisés en ville, par le patient lui-même, inscrits sur la liste de remboursement. (67)

Pour les établissements de santé on parlera le plus souvent de l'inclusion du DM à un GHS (groupe homogène de séjour). Le DM est donc inclus dans la totalité de la prestation hospitalière, dans le cadre de la tarification à l'activité (T2A). Il peut aussi être inscrit sur la liste en sus, en dehors du GHS, pour permettre le plus souvent l'accès à des innovations plus onéreuses : l'établissement reçoit un remboursement spécifique pour le DM en question, en plus de son forfait lié au GHS. (67)

Le CEPS, Comité économique des produits de santé entre ensuite en jeu pour fixer le prix d'un DM remboursable. En cas d'avis favorable au remboursement d'un DM, le tarif de remboursement du DM fait alors l'objet d'une négociation entre le CEPS et le fabricant ou le distributeur. Le CEPS, pour prendre sa décision sur le tarif du remboursement, se basera entre autres sur le niveau attribué d'amélioration du service attendu. (67)

L'inscription sur la liste des DM remboursables n'est pas définitive et des revues régulières sont nécessaires afin de s'assurer que le DM présente toujours une balance bénéfice risque favorable et un prix acceptable. (67)

III.2 Exigence de conformité pour les sutures antibactériennes en France

De manière générale, les sutures sont toutes considérées comme des DM de type III donc à haut risque pour le patient, car introduites en totalité dans le corps du patient (voir la partie sur la définition des DM). (57) Ce sont en plus des DMI qui nécessitent par exemple les investigations cliniques supplémentaires pour la demande de marquage CE.

Ensuite, les sutures antibactériennes se révèlent encore plus complexes sur leur classification : ces sutures sont enduites d'un agent antibactérien ce qui leur permet d'avoir un effet de prévention des infections du site opératoire. Malgré leur effet supplémentaire, les sutures antibactériennes sont considérées comme des DM de classe III implantables et non pas comme des DMIA. (73)

En ce qui concerne la prise en charge des sutures en France, la plupart des DM à usage individuel utilisés en établissement de santé sont financés au travers de l'enveloppe globale du GHS. En fonction du risque présenté par le DM, ces derniers peuvent être inscrits sur une liste intra-GHS, qui ne change rien au remboursement, par le biais de l'enveloppe globale mais qui leur permet simplement d'être utilisés par les hôpitaux. Ensuite, des produits exclus du GHS et inscrits sur la liste LPPR ou en sus du GHS, leur permettant un remboursement supplémentaire : l'hôpital est remboursé du montant exact du dispositif lorsqu'il est acheté. La décision de l'inscription sur une des liste LPPR revient au Ministère de la Santé, sur conseil de la CNEDiMTS et du conseil de l'hospitalisation. Pour pouvoir utiliser un DM et obtenir un remboursement en établissement hospitalier il faut qu'il soit inscrit sur une des liste : soit inclus dans le GHS, soit la liste intra GHS (produit qui nécessite une autorisation supplémentaire) soit la liste LPPR. (74)

L'inscription requiert l'élaboration d'un dossier complet à envoyer à la CNEDiMTS, avec l'évaluation du DM (clinique, épidémiologique, les publications associées etc), ainsi qu'une recherche documentaire pour identifier les données cliniques importantes et pertinentes, référencée et conforme. Par type de donnée clinique, nous entendons par exemple les

recommandations de bonne pratique, les rapports d'évaluation technologique, les revues systématiques et méta-analyses, les études cliniques. (74)

Ensuite tout se joue dans l'explication du service attendu/rendu (SA ou SR) et de l'amélioration du service attendu/rendu (ASA/ASR). Dans le cas des sutures antibactériennes, qui sont utilisées pour contrôler les infections du site opératoire, une partie qui semble utile et intéressante à développer est la partie sur l'impact de santé publique, sur la santé de la population mais aussi sur les organisations de soin. En effet, rappelons que les ISO sont des infections évitables pour la plupart et qui présentent des coûts élevés pour la société mais aussi des conséquences (physiques ou mentales) importantes sur la santé des patients. Sur ce point-là, en fonction des données cliniques et des preuves associées, le remboursement de ces sutures pourrait sembler justifié.

Les sutures sont toutes, la plupart du temps, incluses dans le GHS, comme la plupart des DM Implantables utilisés dans les hôpitaux. Elles sont donc remboursées au travers d'une enveloppe globale, et non pas sur base de leur prix. Il existe des milliers de références de sutures, en fonction du lieu d'utilisation, de la procédure, du chirurgien, du fournisseur, de sa qualité et de ses attributs correspondant alors à une grande variabilité de tarifs, qui conditionne la part occupée par la suture dans l'enveloppe du GHS. (74)

A l'heure actuelle, la politique des hôpitaux suit une logique de réduction des coûts. En raison du fonctionnement de la T2A et du GHS, les dispositifs médicaux sont une source de coûts. Appartenant à l'enveloppe globale du GHS pour la plupart, la moindre économie possible est envisagée pour réduire leurs frais. Les sutures n'y font pas exception. Les sutures antibactériennes présentent un coût supérieur aux sutures standards, ce qui présente un obstacle à leur mise en place, bien que réduisant les coûts induits par les ISO et améliorant potentiellement la qualité des soins. Un remboursement supplémentaire est possible si le produit démontre un service médical attendu supérieur. L'analyse nous mènera ensuite sur la question d'un possible remboursement des sutures antibactériennes enduites de triclosan.

III.3 Sutures : Enjeux et classification

III.3.1 Les différents types de sutures

Au moment de refermer des plaies, le choix de suture et d'aiguille est souvent basé sur ce que les chirurgiens ont appris lors de leur formation ou avec leur expérience professionnelle. L'information du chirurgien est primordiale car chaque suture est choisie en fonction de son matériau, sa taille, son aiguille ou autre et cela conditionnera la guérison optimale de la plaie. En effet la fermeture des tissus doit être le moins traumatisant possible pour les tissus, limiter les espaces vides, réduire au maximum le risque d'infection tout en refermant la plaie de manière précise et esthétique. (58)

De nos jours les fournisseurs de sutures ont des portfolios très variés et complets, permettant de proposer une solution à chaque situation. Il est également important que le chirurgien soit accompagné dans son choix de suture par des professionnels. (58)

Les sutures sont classifiées selon plusieurs critères :

III.3.1.1 Durée de dégradation

Une suture, selon le matériau dont elle est composée, aura une durée de vie limitée ou illimitée. La durée de vie de la suture avant sa dégradation déterminera son utilisation.

Les sutures sont dites « résorbables » si elles finissent par se résorber dans le corps, et ne restent pas indéfiniment. Elles sont aujourd'hui généralement composées de polymères synthétiques (polyglactine, polyglecaprone) qui subissent une hydrolyse dans le corps (dégradation par l'eau). La composition du polymère définira la durée de résistance de la suture avant résorption et donc le temps de maintien des tissus. (58)

Les sutures sont dites « non résorbables » si elles ne se résorbent pas une fois dans le corps. Elles doivent alors être retirées ou bien laissées dans le corps si besoin d'un maintien à vie.

Elles sont souvent composées de nylon, de polyester/propylène, ou d'acier. Selon la localisation et l'utilité, elle sera retirée ou laissée : en cas de fermeture du sternum par exemple la suture en acier demeurera à vie. Dans le cas d'une hernie, la suture en polypropylène restera également dans le corps sans risque d'infection. En effet une suture

non résorbable peut provoquer une infection si elle est laissée trop longtemps, dans un matériau ou dans une localisation non adaptée. (58)

III.3.1.2 Mono ou multi-filament

Une suture peut être composée d'un filament unique ou bien d'un assemblage tressé de plusieurs filaments.

Les sutures composées d'un seul filament sont appelées "Monofilament" : Elles offrent une résistance moindre lors du passage dans les tissus, se serrent plus facilement et leur uniformité leur permet aussi de limiter le risque d'héberger des bactéries et donc de limiter les infections. En contrepartie, elles sont moins résistantes et peuvent plus facilement casser lors de la manipulation. (58)

Les sutures tressées de plusieurs filaments sont appelées « Multifilaments » : elles offrent une plus grande résistance à la traction, plus de flexibilité et de souplesse. Elles font partie des sutures qui sont enduites d'un revêtement afin de faciliter leur passage à travers les tissus. Ce revêtement peut également être associé à un antibactérien et ainsi limiter le risque d'infection qui est normalement plus élevé pour les sutures à plusieurs filaments. Car la présence de plusieurs filaments fait circuler plus facilement les bactéries avec son effet de mèche. (58)

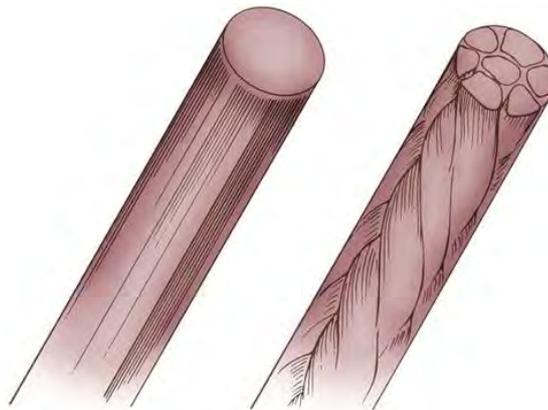


Figure 1 : Illustration d'une suture monofilament à gauche et multifilament à droite (4)

III.3.1.3 Taille

La taille d'une suture est mesurée en USP (United States Pharmacopeia). Cette méthode part de la taille de suture dite « 0 ». Les sutures plus larges que 0 seront numérotées 1, 2, 3 etc. Les sutures plus petites que 0 seront numérotées 1-0, 2-0, 3-0, etc.

La suture la plus large est numérotée 10 et la suture la plus petite est 10-0. (58) Nous pouvons désormais légitimement nous interroger sur l'impact de la largeur d'une suture. L'USP conditionne le diamètre et donc la largeur du trou qui sera fait passage après passage dans les tissus. Alors, plus la suture sera large, plus les dommages seront importants.

Il faut donc toujours choisir la plus petite taille de suture avec une résistance à la traction suffisante pour l'objectif visé par le chirurgien. Si la largeur est trop petite par rapport aux tensions exercées par les tissus, la fermeture ne sera pas efficace (le fil pourra casser pendant ou après la fermeture de la plaie). Si la largeur est trop grande, il existe un risque de porter des dommages supplémentaires inutiles aux tissus. (58)

III.3.2 Les innovations en termes de sutures

Les sutures les plus modernes sont imprégnées d'agents de revêtement facilitant leur manipulation, leur visibilité mais aussi parfois associées à un antibactérien permettant de réduire le risque d'infection. (58)

On retrouve aussi des sutures dites sans nœud, permettant de s'affranchir des risques liés aux nœuds ainsi qu'un gain de temps en salle d'opération. Les sutures barbelées, ou crantées, dites « barbed sutures » en anglais sont des sutures dites « sans nœud » car elles sont conçues pour suturer de manière continue sans besoin de nouer comme avec une suture classique.

En passant dans les tissus, les « barbes » saisissent les tissus et s'y accrochent, évitant la suture de glisser dans l'autre sens. De cette manière il est possible de suturer sans nœud et sans que cela ne se détache. Ainsi s'affranchit l'un des plus gros enjeux lié aux nœuds : les infections. (58)

Elles sont utilisées pour la peau et les structures plus profondes. Il s'agit d'une suture monofilament spécialement conçue avec des « barbes » orientées dans la direction

opposée à l'aiguille. En général, les complications liées aux nœuds de sutures conventionnelles sont bien connues : la réalisation des nœuds conventionnels nécessite du temps, mais ils peuvent aussi facilement se rompre ou provoquer des infections. (75)

En plus de contrôler les infections liés aux nœuds, le deuxième principal avantage de ces sutures est un gain de temps en salle d'opération car il n'est plus nécessaire de faire de nœuds, tout en améliorant la fiabilité de la fermeture. L'opération chirurgicale entière se voit donc raccourcie par la simple utilisation de ces sutures. (58)

Depuis leur invention en 1964, les sutures barbelées ont été utilisées dans divers domaines, notamment en chirurgie esthétique, urologique, générale, orthopédique, obstétrique, gynécologique et autres. Actuellement, trois types de sutures barbelées sont disponibles dans le commerce : le Quill SRS (Angiotech Pharmaceuticals), qui est une suture barbelée bidirectionnelle ; le V-Loc Absorbable Wound Closure device (Covidien) ; et le Stratafix (Ethicon).(75)

Il en existe plusieurs types qui sont décrits dans les parties ci-dessous. Nous allons prendre pour exemple les sutures barbelées du groupe Ethicon, qui proposent le plus de diversité dans leur offre de sutures barbelées.

Ci-dessous, un image de ces sutures, à gauche les trois types de Stratafix spiral, à droit le Stratafix symétrique.

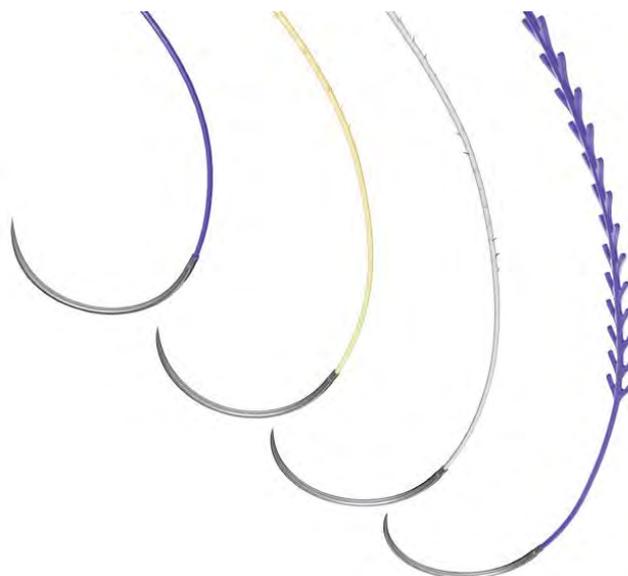


Figure 2 : La gamme de sutures sans nœuds Stratafix Ethicon Spiral et Symétrique (5)

III.3.2.1 Stratafix Spiral

Les sutures barbelées STRATAFIX sont dotées de barbes en spirale et sont disponibles en version bidirectionnelle et unidirectionnelle. Dans les sutures spirales, les barbes sont creusées dans la suture. Les barbes permettent une approximation des tissus sans qu'il soit nécessaire de faire des nœuds. Le modèle bidirectionnel comporte une aiguille à chacune des extrémités du fil de suture, tandis que le modèle unidirectionnel comporte une boucle à une extrémité et une aiguille à l'autre. La technologie antibactérienne Plus est disponible pour les deux types de modèles. Elles permettent un gain de temps en salle d'opération et une réduction du taux d'infection post opératoire. (76)

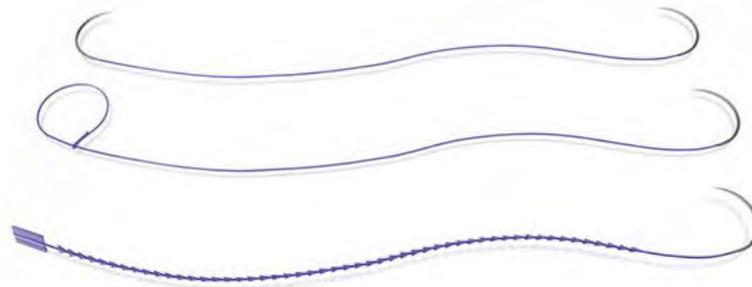


Figure 3 : Stratafix bidirectionnel (en haut), monodirectionnel (milieu) et Symétrique (en bas) (6)

III.3.2.2 Stratafix Symétrique

Proposées uniquement par le groupe Ethicon, ces sutures sont composées de barbes des deux côtés de manière symétrique. Ce sont les sutures les plus résistantes, elles permettent de résister à de fortes tensions et sont les seules qui sont recommandées dans la fermeture des fascias. Dans ce cas-là, les barbes sont ajoutées au fil de suture. Ce dispositif est doté d'une nouvelle conception d'ancres pour faciliter le rapprochement des tissus mous à haute résistance. Cette suture apporte un soutien approprié de la plaie pendant toute la durée de la cicatrisation. Bien que résorbable, la suture Stratafix Symétrique PDS offre un soutien prolongé jusqu'à 6 semaines dans des zones de fortes contraintes. (77)

En plus de leur soutien augmenté, les sutures Ethicon Stratafix sont enduites d'un agent antibactérien. Elles permettent, en plus de s'affranchir des risques liés aux nœuds, de

réduire davantage le risque d'infection post opératoire. L'antibactérien utilisé par Ethicon sur le Stratafix est le même que celui utilisé sur les sutures antibactériennes classiques, dites Plus. Cet agent peut tuer sur le dispositif les bactéries couramment associées aux infections du site chirurgical et créer des zones d'inhibition. (77)

Dans la partie suivante, nous allons présenter plus en détail le deuxième type d'innovation : les sutures antibactériennes, impliquées dans la réduction des infections du site opératoire. Le choix de se porter sur les sutures Ethicon Plus est que Johnson & Johnson est la seule entreprise de DM à l'heure actuelle à commercialiser des sutures antibactériennes en France. De plus, nous disposons d'un recul suffisant, nécessaire pour effectuer des conclusions sur leur efficacité dans la lutte contre les ISO, suite à vingt ans de commercialisation.

Partie IV- Les sutures antibactériennes : Cas particulier des sutures Plus Ethicon

IV.1 Présentation des sutures antibactérienne Plus

IV.1.1 Définition et présentation

Les infections du site opératoire commencent la plupart du temps sur un corps étranger, qui peut être matérialisé par une suture. La formation de biofilm peut alors se former autour d'une suture conventionnelle : les biofilms protègent alors les bactéries contre le système immunitaire de l'hôte mais également contre les antibiotiques. En suivant la suture, les bactéries peuvent alors pénétrer plus profondément dans le corps et entraîner des infections du site opératoire. Les sutures Plus ont été conçues pour stopper la formation de biofilm et donc empêcher une infection. (78)

Pour ce faire, les sutures Plus antibactériennes Ethicon sont enduites d'un agent antibactérien, le triclosan et plus précisément sa forme IRGACARE MP. (79)

Une partie dédiée au triclosan suivra dans ce rapport, détaillant les études toxicologiques, son historique d'utilisation et sa formule chimique.

La première suture Plus, le Vicryl Plus a été lancé en 2003, il y a plus de 20 ans. Ce sont à l'heure actuelle les seules sutures antibactériennes commercialisées en France possédant

un niveau d'évidence conséquent. Ce sont aussi les seules sutures antibactériennes enduites de triclosan. (79)

IV.1.1.1 Portfolio de sutures Plus

Les sutures antibactériennes sont disponibles dans un large éventail de produits : différents polymères, tous absorbables, mono ou multifilaments. Elles sont toutes des sutures synthétiques et offrent la résistance nécessaire pour une large gamme d'applications, de la fermeture des plaies abdominales, thoraciques, orthopédique jusqu'à la chirurgie ophtalmique et plastique.(80)

Ces différentes sutures sont disponibles en version standard et en version antibactérienne dite Plus.

Le Monocryl :

Ce fil de suture en polyglécaprone est destiné pour une utilisation générale d'approximation des tissus mous et ou la ligation dans les indications où les sutures absorbables sont recommandées. Cette suture monofilament présente une pliability supérieure, permettant une utilisation facile et une facilité augmentée pour faire les nœuds. (80)

Ce fil permet une très forte tension initiale qui diminue ensuite dans les deux semaines en post-opératoire idéal pour les couches de tissus subcuticulaires. Ce fil de suture est destiné à une utilisation générale d'approximation des tissus mous dans les indications où les sutures absorbables sont recommandées. (80)

Le Vicryl :

Ensuite, le Vicryl est une suture synthétique résorbable en polyglactine, multifilaments lisse, qui traverse facilement les tissus avec un minimum de résistance et de dommage. Elles sont recouvertes d'un enduit qui facilite leur manipulation et une sécurité inégalée des nœuds. Le Vicryl prodigue un support solide pendant vingt-huit jours pendant que le tissu guérit. Il est utilisé pour la fermeture et l'approximation des tissus mous, comme le Monocryl.(80)

La principale différence entre les deux est que le Monocryl met plus de temps à se dégrader et prodigue donc un support prolongé par rapport au Vicryl. (80)

Le PDS :

Le PDS est une suture monofilament en polydioxanone, à la fois flexible et solide qui peut être utilisée pour la fermeture des fascias. Cette suture garde 60% de sa tension jusqu'à six semaines, permettant un soutien solide des tissus sur cette période, le temps que les tissus comme le fascia cicatrise. En effet les fascias sont des zones à fortes tensions nécessitant un support prolongé. En dehors de la fermeture des fascias le PDS s'utilise aussi dans la plupart des fermetures de tissus mous comme en chirurgie pédiatrique cardiovasculaire, orthopédique, gynécologique etc. C'est la suture absorbable qui se résorbe le plus lentement et prodigue le plus de support. (80)

Comme la plupart des sutures absorbables, le PDS est résorbé par hydrolyse. (80)



Figure 4 : Sutures antibactériennes Ethicon : PDS Plus, Vicryl Plus et Monocryl Plus (7)

IV.1.1.2 Suture crantées antibactérienne

Les sutures crantées présentent elles aussi pour la plupart leur équivalent en Plus. On retrouve le Stratafix Symétrique et spiral PDS ainsi que le Stratafix spiral Monocryl en version antibactérienne.

Pour rappel, les sutures crantées permettent une fermeture sécurisée sans besoin de nœuds. Cela réduit davantage le risque d'infections du site opératoire. Le Stratafix Symétrique est le seul pouvant être utilisé dans la fermeture des fascias. (77)

Ces sutures crantées sont les seule sur le marché à présenter des propriétés antibactériennes liées à une imprégnation au triclosan et plus spécifiquement la forme Irgacare MP.

IV.1.1.3 Bactéries contre lesquelles les sutures Plus sont efficaces

Les sutures antibactériennes Plus ont été testées de manière In vitro et in vivo pour montrer leur action antibactérienne : il a été mis en évidence qu'elles inhibent la colonisation bactérienne pendant sept jours minimum et sont efficaces contre la plupart des bactéries impliquées dans les ISO : (2,81,82)

- Staphylococcus aureus
- Staphylococcus epidermidis
- SARM : Staphylococcus aureus résistant à la méthicilline
- SERM : Staphylococcus épidermidis résistant à la méthicilline
- Escherichia coli* : Uniquement pour Monocryl Plus et PDS Plus
- K pneumoniae* : Uniquement pour Monocryl Plus et PDS Plus

Il y a une différence dans les actions antibactériennes du Vicryl et du Monocryl. La raison est simple : le Vicryl a été lancé en premier en 2003 et les tests n'avaient tout simplement pas été effectués sur E. Coli et K. Pneumoniae. Le Triclosan utilisé étant le même pour les trois types de sutures, nous pouvons supposer que, si les tests étaient effectués aujourd'hui, le Vicryl serait également efficace contre toutes ces bactéries. Cela n'a pas été inclus dans les tests donc le Vicryl ne peut pas avoir cette efficacité.

Nous avons identifié dans la partie I.4 les principales bactéries retrouvées dans les ISO : le Staphylococcus aureus (ainsi que le SARM), puis le Staphylococcus Epidermidis (ainsi que le SERM), suivi de Escherichia coli. Dans des proportions plus variables selon le type d'infection on retrouve aussi Klebsiella Pneumoniae, les entérocoques et Pseudomonas aeruginosa. (41–46)

Dans les rapports RAISIN de 2018, les bactéries les plus retrouvées dans les ISO sont les entérobactéries dont E. coli, puis S. aureus (dont des MRSA), S. epidermidis et en plus petite quantité E. faecalis. (1)

Les sutures antibactériennes enduites de triclosan agissent donc sur une grande partie des bactérie impliquées dans les ISO, y compris la bactérie la plus fréquemment retrouvée : le Staphylococcus aureus ou Staphylocoque doré. (41)

IV.1.2 Histoire de la création : idée et objectif initial

Ces sutures ont été mises sur le marché il y a maintenant plus de vingt ans. Il est difficile de trouver des articles scientifiques témoignant de la stratégie qui a été mise en place initialement par Ethicon pour le lancement de ces sutures. Dans le cadre de notre recherche, nous avons eu l'occasion d'interviewer Howard Scalzo (ANNEXE 3, ingénieur biomédical et qui fait partie de l'équipe de recherche et développement des sutures Plus aux Etats Unis. Sa carrière se poursuit encore aujourd'hui au sein de l'entreprise, avec plus de vingt-huit ans d'ancienneté.

L'objectif de cette interview était de comprendre pourquoi ces sutures ont été créés et dans quel objectif initial et comment. Howard était à ce moment-là responsable des revêtement de sutures, c'est donc naturellement qu'il a été impliqué dans la recherche du revêtement antibactérien.

Les ISO sont un véritable fardeau pour le système de santé et de nombreuses solutions peuvent être utilisées pour réduire le risque d'infection et ainsi améliorer la prise en charge des patients en chirurgie. En tant que corps étranger, la suture augmente le risque d'infection : en protégeant la surface de la colonisation bactérienne, l'idée était d'ainsi contrôler le début d'une infection. L'utilisation d'un antibactérien actif contre les bactéries à l'origine des ISO a donc été leur solution.

Ils ont ensuite recherché l'agent antibactérien efficace contre les bactéries citées par le CDC (Center for Disease Control, Etats-Unis) comme les plus à l'origine d'ISO. Le triclosan s'est avéré être le meilleur candidat : il est efficace et sans danger d'utilisation dans cette indication, étant donné qu'ils ont considéré la dose minimale à l'origine d'un effet antibactérien. Ils ont ainsi lancé le Vicryl Plus en 2003, actif contre le S. aureus, S.

epidermidis, SARM et SERM qui étaient les principales bactéries à l'origine d'ISO. Lors de la conception du PDS et Monocryl Plus quelques années plus tard, K. pneumoniae et E.coli s'étaient ajoutés à la liste du CDC et des études complémentaires ont été faites pour vérifier que le triclosan était bien efficace sur toutes ces bactéries.

La technologie comporte alors trois aspects : la sécurité du patient, l'efficacité contre les bactéries les plus couramment associées aux infections des dispositifs médicaux et l'intégration du produit dans le processus de fabrication. Des obstacles techniques à la mise en place du revêtement ont été rencontrés, notamment la capacité du triclosan à vaporiser dans le packaging : Lors de tests, du triclosan a été retrouvé dans le packaging, ils ont dû s'assurer que suffisamment de produit restait sur la suture. Ce défi est ensuite devenu une opportunité pour le revêtement de sutures mono filament, en appliquant le triclosan dans le packaging et ainsi en imprégner la suture.

Lors du lancement, ils espéraient que la science ferait ses preuves : en protégeant la source potentielle de la colonisation, il semblait logique que cela protège des infections autour de la suture. Leur espoir de prouver que la suture était à l'origine d'une baisse des infections était mince, étant donné que ces infections sont le plus souvent multifactorielles.

Vingt ans plus tard, de nombreuses méta-analyses ont mis en évidence une réduction de 28% des infections imputable directement aux sutures Plus antibactériennes. Ces sutures ont obtenu le plus grand nombre de preuves scientifiques de l'histoire, quelle que soit la chirurgie. Avec tant d'évidence et les recommandations d'institutions internationales, les doutes émis par le corps médical initialement se sont peu à peu dissipés et la confiance en ces sutures s'installe. L'espoir d'Howard ainsi que de tout le groupe Ethicon est que ces sutures un jour deviennent un standard de soin.

Au travers de cet entretien, ont été mis en évidence l'idée initiale et le cheminement vers une suture Plus, le choix de l'antibactérien ainsi qu'un état des lieux comparant les attentes et les résultats : les résultats sont bien au-delà de leurs attentes, aucune suture n'avait eu autant d'évidences cliniques et de recommandations de la part d'importantes institutions.

IV.1.3 Le coût des sutures Plus VS sutures standards

En France, le coût moyen d'une suture antibactérienne est d'environ 5 à 10% plus élevé qu'une suture standard. En fonction du pays et de la méthode de remboursement, il peut exister une différence de prix pour la suture antibactérienne jusqu'à 25% supérieure à la même suture conventionnelle. Ces données proviennent de Johnson & Johnson Belgique et sont une approximation des coûts.

Pour les calculs d'impact de prix, une moyenne de 3€ pour une suture standard et 3.30€ pour une suture antibactérienne Plus sera utilisée. Cette hausse de 10% du prix est justifié par une moyenne des coûts des sutures en France et en Belgique. Ces 10% et le prix initial de 3€ demeurent une approximation, le prix d'une suture variant énormément entre les références, mais aussi selon les établissements (contrats) et les pays.

IV.2 Action antibactérienne et réduction des ISO

Les sutures enduites de triclosan ont une action antibactérienne qui est mesurée en suivant différentes méthodes : la zone d'inhibition mais aussi la réduction logarithmique.

IV.2.1 Zone d'inhibition

La zone d'inhibition est la région autour d'une substance antibactérienne où la croissance des bactéries est empêchée ou fortement ralentie. Elle est mesurée en millimètre et indique la capacité de la substance à inhiber la croissance bactérienne. Elle est souvent utilisée lors d'antibiogramme pour mesurer la virulence d'un antibiotique par rapport à un inoculum bactérien. (83)

Dans le cas des sutures antibactériennes au triclosan, la zone d'inhibition se réfère à la distance autour de la suture où le triclosan s'est diffusé et a empêché la croissance des bactéries. Cette zone d'inhibition est un indicateur de l'efficacité du triclosan à prévenir la colonisation bactérienne le long de la suture. (2)

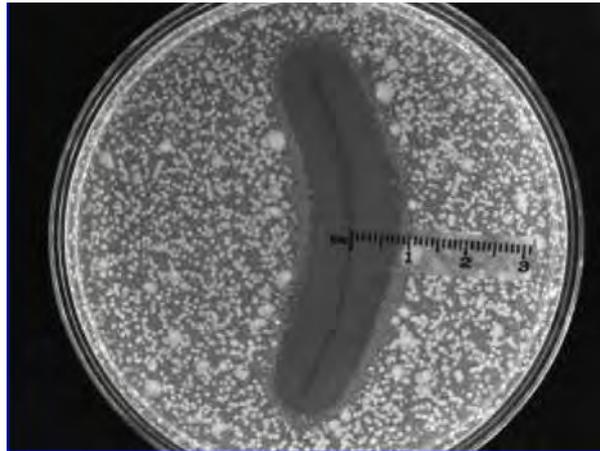


Figure 5 : Exemple de zone d'inhibition d'une suture polydioxanone (PDS) enduite de triclosan sur un inoculum de bactérie E. coli. (2)

IV.2.2 La réduction logarithmique

La réduction logarithmique est une autre méthode permettant de mesurer la réduction de bactéries présentes dans un environnement ou sur une surface après l'application d'une substance antibactérienne, telle que le triclosan par exemple. Elle est généralement exprimée en logarithme décimal (log) pour indiquer la diminution du nombre de bactéries induite par l'agent antibactérien. Par exemple, une log réduction de deux signifie que le nombre de bactéries a été réduit de 100 fois (10^2). (84)

Dans le contexte des sutures antibactériennes au triclosan, la réduction logarithmique mesure l'efficacité de ces sutures à réduire la charge bactérienne dans la zone de la suture. Le triclosan, en tant qu'agent antibactérien, tue ou inhibe la croissance des bactéries présentes autour de la suture, ce qui entraîne une réduction du risque d'infection. (85)

IV.2.3 Impact sur la réduction des ISO : Etude pré cliniques in vivo et in vitro de sutures enduites de triclosan

IV.2.3.1 Etude in vivo et in vitro du Monocryl Plus

In vivo :

Une étude pré-clinique in vivo, de 2007 a mesuré l'habilité des sutures Monocryl Plus, en poliglecaprone 25 enduites de triclosan à inhiber la colonisation bactérienne induite par *S. aureus*, sur des cochons d'Inde. Pour rappel *S. aureus* fait partie des bactéries les plus fréquemment retrouvées dans les infections du site opératoire. (85)

La méthode utilisée était une comparaison de la colonisation bactérienne lors de l'implantation de suture antibactérienne sur seize cochons d'inde, en comparaison à l'implantation d'une suture standard. Les deux types de suture ont été placées sur chaque animal à l'opposée l'une de l'autre. Ensuite les zones d'implantation ont été directement exposées à des unités formatrices de colonies (UFC) de *S. aureus*. Les sutures ont été explantées et les colonies bactériennes dénombrées. (85)

Le résultats de l'étude a mis en évidence une différence significative dans le nombre de bactéries récupérées entre les 2 groupes, dans les 48h en post chirurgie (p value > 0.05). La suture enduite de triclosan a réduit de 96% le nombre de bactéries en comparaison à la quantité de bactérie observée sur la suture standard et inhibe donc la colonisation bactérienne induite par *S. aureus*. (85)

In vitro :

Cette étude a pour objectif de mesurer la zone d'inhibition des sutures Monocryl in vitro, sur le même principe que pour le Vicryl Plus et le PDS Plus. Les sutures ont été testées sur boîte de pétri inoculées de différentes bactéries : *Staphylococcus aureus*, MRSA, *Staphylococcus epidermidis*, MRSE, *Klebsiella pneumoniae*, et *Escherichia coli* par la technique de la zone d'inhibition. (82)

Les sutures ont démontré une action in vitro contre tous ces différents types de bactéries. L'effet in vitro a duré pendant onze jours (durée correspondant au profil de diffusion du triclosan). Dans ce test, face à des sutures contrôles non antibactériennes, les chercheurs ont pu prouver l'efficacité des sutures Monocryl Plus contre les bactéries testées. (82)

IV.2.3.2 Etude in vivo et in vitro du Vicryl Plus

In vivo :

Cette étude a évalué la capacité des sutures Vicryl Plus en polyglactine 910 enduites de triclosan à inhiber la colonisation bactérienne sur la suture. De la même manière que l'étude précédente sur le Monocryl Plus, les chercheurs ont étudié l'inoculation de *S. aureus* sur des modèles de cochon d'Inde. (78)

La méthode est la même que pour le Monocryl, avec la comparaison d'une suture test enduite de triclosan et une suture contrôle non antibactérienne implantées dans seize cochons d'Inde. Ils ont ensuite été exposés à des colonies de *S. aureus*. (78)

Les résultats pour le Vicryl ont été étudiés comme pour le Monocryl : le triclosan a permis de réduire à nouveau de 96% l'infection anti bactérienne. Cette étude démontre alors in vivo que le Vicryl enduit de triclosan inhibe la colonisation bactérienne. (78)

In vitro :

Sur l'étude in vitro de 2002, la croissance de *S. aureus* et *S. epidermidis* (sauvages et résistants à la méticilline) a été mesurée in vitro, en suivant la technique de la zone d'inhibition. (81)

Les sutures antibactériennes ont été inoculées avec les bactéries pendant 24h. Le résultat a prouvé que les sutures antibactériennes ont inhibé la croissance des organismes étudiés. La zone d'inhibition a été mesurée et était de 14,5 cm pour *S. epidermidis* et de 17,8 cm pour *S. aureus*. Des tests ont été effectués après passage dans des solutions aqueuses et à travers les tissus afin de vérifier que l'effet perdure : la suture Plus a continué à produire des zones d'inhibition jusqu'à 10 passages à travers les tissus et pendant 7 jours en solution aqueuse. (81)

IV.2.3.3 Etude in vivo et in vitro du PDS Plus

In vivo :

Dans la même étude a été étudié à la fois l'efficacité in vivo mais aussi l'efficacité in vitro des sutures PDS Plus enduites de triclosan. La partie in vivo a été effectuée en suivant la même logique que pour le Monocryl Plus et le Vicryl Plus, avec

l'implantation de suture test et contrôle sur des cochons d'Inde. Le résultat de cette étude a une fois de plus été en faveur de la réduction de l'inoculum bactérien avec les sutures enduites de triclosan : 99.9% de réduction pour le *S. aureus* et 90% de réduction pour le *E. coli* en comparaison au contrôle. (2) Dans cette étude in vivo, l'efficacité du triclosan sur les sutures implantées a été mesurée grâce à la méthode de réduction logarithmique (ANNEXE 4). Les résultats sont équivalents pour les deux autres types de sutures, Vicryl et Monocryl.

In vitro :

Les études in vitro ont été effectuées en étudiant la zone d'inhibition autour des sutures bactériennes, dans des boîtes de pétri inoculées de différentes bactéries, comme pour le Monocryl : *S. aureus*, MRSA, *S. epidermidis*, MRSE, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*. (2) Voir résultats de la mesure de la zone d'inhibition (ANNEXE 5 et 6).

La suture enduite de triclosan a démontré une activité contre tous les organismes testés auparavant durant le test in vitro : l'activité antibactérienne a perduré jusqu'à la dissolution des sutures (17 pour *E. coli* et 23 jours pour *S. aureus*). (2)

Ces deux tests in vitro et in vivo ont prouvé l'activité antibactérienne des sutures PDS Plus sur les bactéries *S. aureus*, MRSA, *S. epidermidis*, MRSE, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli* en comparaison à une suture sans revêtement antibactérien. Il est également possible de voir la colonisation de la suture elle-même en cas de contact avec *S. aureus* lorsqu'elle n'a pas de revêtement, et qu'elle n'est pas colonisée en présence du revêtement au triclosan (ANNEXE 7). (2)

Les trois types de suture Plus Ethicon, à la fois lors test in vivo et in vitro ont prouvé leur efficacité dans la réduction de l'inoculum bactérien à l'origine d'ISO. Leur activité antibactérienne a pu être mesurée pour conclure d'une efficacité importante avec une diminution de plus de 90% de bactéries grâce aux sutures Plus.

IV.3 Agent antibactérien : Irgacare MP – Triclosan

IV.3.1 Présentation du triclosan

Le triclosan est un agent antimicrobien à large spectre, utilisé depuis plus de 50 ans dans les produits de consommation et les produits professionnels et de santé. Il est

reconnu comme étant sûr et fiable lorsqu'il est utilisé conformément aux instructions d'utilisation. (86)

Il est aussi connu sous son nom de formule chimique, le 5-chloro-2-(2,4-dichlorphénoxy) phénol, dont la structure est représentée ci-dessous. (87)

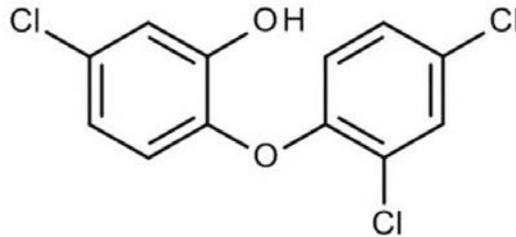


Figure 6 : Structure chimique du triclosan (87)

Les sutures antibactériennes Plus d'Ethicon sont enduites de triclosan de qualité médicale : l'IRGACARE® MP. Il inhibe même à faible dose activement la croissance de certaines bactéries sur la suture y compris le *S. aureus*, MRSA, *S. epidermidis*, MRSE, *Klebsiella pneumoniae*, *E.coli*, comme démontré plus haut dans les études pré cliniques des sutures Plus. (2,81,85)

Ce produit est donc actif contre les bactéries Gram négatif et Gram positif, ainsi que contre les levures et les champignons. Il est largement utilisé dans les applications de soins personnels et d'hygiène. L'Irgacare MP est un produit de qualité médicale spécialement conçu pour être incorporé dans les applications de soins, notamment à l'origine dans les soins bucco-dentaires. Il est efficace dès une concentration faible contre un large spectre de pathogènes indésirables. (88)

Actuellement, l'utilisation du triclosan dans les produits de consommation est controversée et fait l'objet d'études liées aux inquiétudes des consommateurs sur son potentiel impact sur la santé des patients et des utilisateurs : Résistances bactériennes, perturbateur endocrinien ? Ces différentes craintes ont été étudiées par différents organismes internationaux afin de répondre à la sécurité d'usage du triclosan.

IV.3.2 Le triclosan : Controverse de la sécurité d'utilisation de l'agent

IV.3.2.1 Déclaration de la FDA : Food and Drug Administration

La FDA a partagé une liste de 24 ingrédients à éviter, dans son règlement final, publié le 20 décembre 2017, composée de cinq catégories de produits antiseptiques de soins de santé OTC (Over The Counter) pour manque de preuves scientifiques quant à leur efficacité et leur sécurité d'utilisation. Le triclosan fait partie de cette liste en ce qui concerne les produits de lavage, de friction antiseptiques, les gommages, les produits de frictions chirurgicaux et les produits de préparation cutanée. Pour continuer de commercialiser ces produits, une recherche additionnelle avant la mise sur le marché sera nécessaire. Leur utilisation est donc restreinte. (89)

En ce qui concerne les sutures antibactériennes, il n'est pas fait mention de restriction de leur utilisation : par conséquent, le triclosan utilisé dans les sutures antibactériennes Ethicon Plus n'est pas concerné par cette règle finale de la FDA. (89)

IV.3.2.2 European Scientific committee on consumer safety declaration

En mars 2011, le SCCS (European Scientific Committee on Consumer Safety) a conclu que l'utilisation du triclosan à un maximum de 0,03 % dans le gel douche et le savon pour les mains, 0,2 % dans le bain de bouche et 0,3 % dans le dentifrice, le déodorant et la poudre pour le visage sont considérés sûrs. Dans une utilisation pour le contrôle des infections ou l'hygiène, son usage doit être prudent et uniquement si un bénéfice sur la santé est prouvé. (90)

Si on compare la quantité contenue dans un dentifrice contenant du triclosan, et considérée sans danger, elle est 29 fois plus importante à la quantité contenue dans les sutures antibactériennes Plus. De plus son exposition est quotidienne, en comparaison à une exposition ponctuelle (86)

D'autres grands organismes ont pris la parole pour recommander l'utilisation des sutures enduites de triclosan, quant à leur action prouvée et leur sécurité d'utilisation.

IV.3.2.3 La concentration en triclosan des sutures Plus

Ces différentes sutures possèdent des concentrations différentes en triclosan, qui est responsable de l'effet antibactérien : Ci-dessous est exprimé la concentration maximale à laquelle un patient peut être exposé lors de l'implantation d'une suture antibactérienne :

| Produit | Concentration en triclosan |
|----------------|-----------------------------------|
| Vicryl Plus | 0.03 mg/kg (11) |
| Monocryl Plus | 0.09 mg/kg (11) |
| PDS Plus | 0.08 mg/kg (11) |

Tableau 4 : Concentrations en triclosan dans les sutures antibactériennes Plus, (11)

La différence de concentration entre le Vicryl et les autres sutures antibactérienne est due au type de suture et à la technique pour imprégner la suture qui est différente, selon si la suture est monofilament (comme PDS ou Monocryl) ou multifilament.

Pour comparaison avec un autre produit utilisant du triclosan : l'exposition orale ou topique au triclosan par le biais des produits d'hygiène personnels ou de santé est d'en moyenne 0.245 mg/kg/jour. L'exposition par le biais des sutures est donc bien inférieure à celle retrouvée dans d'autres produits utilisés au quotidien. (11)

Les sutures Plus sont utilisées ponctuellement, avec des doses très faibles de triclosan, en comparaison aux produits d'hygiène corporels où la dose est plus élevée et l'exposition quotidienne. La FDA a noté le triclosan comme sans efficacité et à risque dans certaines indications, mais aucune restriction de son utilisation à faible dose dans les sutures Plus n'a été mise en évidence.

IV.3.2.4 Sutures antibactériennes et dosage en triclosan : sécurité d'usage

Dans des études approfondies de toxicologie du triclosan, la sécurité de l'agent antimicrobien a été étudiée sur les sutures en polyglactine 910, ou les sutures Vicryl Plus, avant leur mise sur le marché. (86)

Dans la méthode utilisée, plusieurs types de toxicité ont été étudiés, in vivo chez plusieurs espèces et par différentes voies d'administrations :

- La DL(50) a été mesurée dans de multiples espèces et dans différentes voies d'administration en exposition aiguë. La DL(50) est définie comme la quantité d'une matière, qui, administrée en une seule fois, cause la mort de 50 % d'un groupe d'animaux d'essai. La DL(50) est une façon de mesurer la toxicité aiguë ou aussi appelé potentiel toxique d'un produit ou d'une matière. (91)

- Ensuite, la toxicité subaiguë à chronique, par voie cutanée ou orale a été étudiée chez de multiples espèces dans des études durant jusqu'à un an. (86)

- La toxicité orale chronique, le potentiel carcinogène a été déterminé grâce à des études de deux ans. Elles ont été effectuées sur des rongeurs et des non rongeurs, comme pour les études de tératologie et de toxicité sur la reproduction.(86)

- La génotoxicité du triclosan a été déterminée à l'aide de tests standards. (86)

- Les études d'immunotoxicité ont été effectuées chez le cochon d'Inde. (86)

- Des tests épicutanés ont aussi été effectués chez l'homme pour évaluer les éventuelles réactions d'hypersensibilisation. (86)

- En plus de ces études, des études précliniques de biocompatibilité menées sur le Vicryl Plus, enduit de triclosan comprenaient des études de cytotoxicité in vitro, de réactivité intra-cutanée in vivo, de pyrogénicité médiée par le matériau et de réaction/absorption des tissus intramusculaires.

Pour pouvoir comparer les résultats, notamment ceux de la DL(50), il faut connaître la concentration en triclosan incluse dans les sutures antibactériennes. Pour rappel : la concentration maximale du Vicryl en triclosan est de 0.03 mg/kg. (11)

Les résultats de la DL(50) par voie orale ont été comprises entre 3750 et 5000mg/kg et autour de 14 600mg/kg par voie sous cutanée : la DL(50) est donc très élevée, pouvant nous permettre de conclure à une faible toxicité du produit. De plus, si on compare à la dose de triclosan contenue dans les sutures antibactériennes : elle est plus de 160 000 fois inférieure à la DL(50). (86)

A travers ces études in vivo, le triclosan a prouvé qu'il était non toxique, ne provoquait pas de réaction hypersensible, non cancérigène et non tératogène. Les études

de pharmacocinétique ont montré que le triclosan est rapidement absorbé, distribué dans l'organisme et bien métabolisé sans aucune accumulation au cours du temps. L'association de la suture au triclosan n'a mis en évidence aucune cytotoxicité ou irritabilité possible. L'étude effectuée en comparaison à la suture classique, sans antibactérien, lors de l'implantation dans le muscle a montré la même réponse à la cicatrisation et à l'absorption. (86)

Ainsi, les chercheurs ont conclu à une sécurité d'usage de ces sutures en utilisation clinique. Ils ont également mis en évidence l'adéquation entre l'utilisation à faible dose de cet agent et son objectif d'inhiber la colonisation bactérienne des sutures dans la lutte contre les infections du site opératoire. (86)

Nous pouvons rajouter à cette étude la réponse d'Ethicon sur d'éventuelles résistances aux antibiotiques : L'IRGACARE® MP, forme du triclosan utilisée dans les sutures antibactériennes Plus est un antiseptique et non un antibiotique, qui n'a présenté à l'heure actuelle, dans toutes les études effectuées, aucune preuve clinique de lien entre ce produit et une quelconque résistance aux antibiotiques (aucun patient avec une apparition de résistance). (92,93)

Malgré la controverse autour de ce produit, l'utilisation du triclosan (sous sa forme Irgacare MP) dans les sutures antibactériennes a complété toutes les cases de sécurité d'usage, et ce depuis les vingt ans de commercialisation de ces sutures.

Partie V-Evaluation de l'effet des sutures antibactériennes Plus sur les ISO

V.1 Etude de Meta-analyses

V.1.1 Niveau de preuve et évidence des études

Des études peuvent être classées en fonction de leur niveau de preuve scientifique, qui correspond à la capacité d'une étude à répondre à une question posée. Elle est jugée sur la correspondance de l'étude au cadre du travail (population, critère de jugement), mais aussi sur les caractéristiques comme l'adéquation du protocole à la problématique,

l'existence de biais, l'adaptation de l'analyse statistique, la puissance de l'étude (taille de l'échantillon). (12)

Le tableau ci-dessous regroupe les différents niveaux de preuves et les critères associés.

| Niveau de preuve | Description |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fort | <ul style="list-style-type: none"> - le protocole est adapté pour répondre au mieux à la question posée ; - la réalisation est effectuée sans biais majeur ; - l'analyse statistique est adaptée aux objectifs ; - la puissance est suffisante. |
| Intermédiaire | <ul style="list-style-type: none"> - le protocole est adapté pour répondre au mieux à la question posée ; - puissance nettement insuffisante (effectif insuffisant ou puissance <i>a posteriori</i> insuffisante) ; - et/ou des anomalies mineures. |
| Faible | Autres types d'études. |

Tableau 5 : Les trois niveau de preuve scientifique, HAS (12)

On retrouve ensuite l'évidence scientifique, qui correspond à la synthèse des résultats de l'ensemble des études sélectionnées. La gradation de l'évidence scientifique repose sur l'existence de donnée de littérature scientifique qui répond aux questions posées, le niveau de preuve de ces données disponibles et la cohérence des résultats.(12)

Il existe quatre niveaux de preuves qui conditionnent des grades de recommandation : un fort niveau de preuve scientifique correspondra à un grade élevé de recommandation. Le grade de recommandation s'adresse aux utilisateurs des recommandations. (12)

Ci-dessous, un tableau de la HAS qui propose trois grades de recommandations. Le grade A correspond ici à une recommandation qui est fondée sur une preuve scientifique établie par des études avec un fort niveau de preuve. La colonne de droite regroupe des exemples de littérature qui correspondent à ce grade de recommandation.(12)

| Grade des recommandations | Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature |
|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A Preuve scientifique établie | Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées. |
| B Présomption scientifique | Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes. |
| C Faible niveau de preuve scientifique | Niveau 3 - études cas-témoins. |
| | Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale). |

Tableau 6 : Grade des recommandations en fonction du niveau de preuve scientifique,
HAS (12)

La gradation des preuves scientifiques doit être associée aux avis d'experts pour conclure du niveau de preuve d'une étude ainsi que de l'évidence scientifique. Dans le cas d'un niveau de preuve scientifique fort, l'avis d'expert n'est pas utile, le grade de la recommandation sera directement de niveau A.(12)

On peut compléter la classification de la HAS avec la pyramide des niveaux de preuves scientifique, qui classe en numéro 1 les méta-analyses, donc le plus haut niveau de preuves scientifiques. (ANNEXE 8) (3)

V.1.2 Méta-analyses sur l'usage des sutures Plus

De nombreuses méta-analyses ont été publiées, étudiant l'impact des sutures Plus sur la réduction des infections du site opératoire. Les méta-analyses présentent le plus haut niveau de preuve scientifique. Une méta-analyse, si elle est correctement réalisée, offre une évaluation objective de données de la littérature, portant sur le même sujet. Elles sont ensuite utilisées pour établir des recommandations cliniques, en fonction de la conclusion. Cela permet d'augmenter la puissance statistique d'études indépendantes en les regroupant sous la même analyse objective. Les méta-analyses combinent ici des essais cliniques randomisés (formation aléatoire des groupes dans l'étude, ce qui a pour but de

les rendre le plus comparables possibles (94)) indépendants menés sur les sutures antibactériennes enduites de triclosan. (95)

Etant donné le nombre élevé de méta-analyses existantes depuis la création des sutures Plus, nous avons décidé, dans le cadre de cette analyse, de rentrer dans les détails pour certaines d'entre elles en suivant certains critères :

- La taille de l'échantillon et le nombre d'essais cliniques randomisés inclus dans la méta-analyse : plus l'échantillon est large, notamment sur une étude randomisée, plus il a de chance d'être représentatif de la population visée. (96)
- La valeur de la p-value finale : Plus la p-value est faible, plus le risque de rejeter à tort l'hypothèse statistique initiale l'est également, ce qui signifie que l'étude est statistiquement plus représentative. On utilise souvent une valeur de p-value $< 0,05$ pour rejeter l'hypothèse nulle initiale tout en étant significatifs. (97)
- Le financement ou non par Johnson & Johnson : bien que le financement d'une étude n'enlève en rien l'exactitude de l'étude, il est important de considérer également des études non sponsorisées pour s'affranchir de ce biais de financement. Dans toutes les méta-analyses recensées, certaines sont sponsorisées par Johnson & Johnson. (98)
- La date de la méta-analyse : en effet, une étude très récente qui a pu mettre en évidence de nouvelles recommandations a été publiée en 2023, or ces recommandations étant très importantes il est indispensable de décrire sur quelle étude elles sont basées. (99)

Ci-dessous, un résumé, partagé par Johnson & Johnson, des différentes méta-analyses publiées qui portent sur les sutures antibactériennes enduites de triclosan.



Figure 7 : Graphique des méta-analyses recensées par Johnson & Johnson, portant sur les sutures antibactériennes enduites de triclosan Plus (8)

D’après ce graphique de 2021, l’entreprise représente les méta-analyses publiées, la taille de l’échantillon, le nombre de RCT (essais cliniques randomisés) inclus, la date, l’auteur et si elle est significative ou non en fonction de la valeur de la p-value : si elle est inférieure à 0,05, l’étude est considérée significative. (8)

On remarque déjà que toutes ces études ont mis en évidence une réduction des ISO avec l’utilisation des sutures antibactériennes enduites de triclosan Plus, entre 24 et 39% (on considère uniquement les études significatives). (8)

En suivant les règles établies plus haut, nous avons choisi de détailler certains résultats de méta-analyses. Elles seront présentées ci-dessous par ordre chronologique de publication.

Triclosan-coated sutures reduce the risk of surgical site infections: a systematic review and meta-analysis, 2015, Apisarnthanarak A (100)

Financement : Johnson & Johnson

Sutures étudiées : Vicryl, Monocryl et PDS pour le groupe témoin, et Vicryl Plus, Monocryl Plus et PDS Plus

Nombre d'essais cliniques randomisés : 22. Cette étude comportait également des essais cliniques non randomisés (7) pour un total de 29 études.

Population totale : 6 930

Objectif : Comparer la réduction des ISO avec des sutures enduites de triclosan VS de sutures conventionnelles.

Résultats : Le risque relatif d'ISO a été étudié, entre une suture conventionnelle et une suture antibactérienne, avec un intervalle de confiance à 95%. Le risque relatif correspond au risque de survenue d'une ISO dans le groupe intervention (suture antibactérienne) sur le risque de survenue de même critère dans le groupe contrôle (sutures standards).

Pour interpréter les résultats : un risque relatif (RR) <1 indique que les ISO sont moins susceptibles de se produire dans le groupe des sutures enduites de triclosan que dans le groupe des sutures conventionnelles.

Le RR global d'acquisition d'une ISO était en moyenne de 0,65 ; P value = 0,01 < 0.01 donc en faveur de l'utilisation de sutures antibactériennes, et significative.

Pour le groupe des essais cliniques randomisés, le risque relatif obtenu était de 0.74, donc en faveur de l'utilisation de sutures antibactériennes. On ne conservera que ce résultat, étant donné que les essais cliniques randomisés sont les plus représentatifs.

Conclusion : Les auteurs ont conclu que la méta-analyse portée uniquement sur les essais cliniques randomisés suggère que les sutures enduites de triclosan réduisent le risque d'ISO de 26 % (1-0.74 de risque relatif) chez les patients subissant une intervention chirurgicale. Ils ont noté une évidence particulière de cet effet sur les patients ayant subi une chirurgie abdominale.

Meta-analysis and trial sequential analysis of triclosan-coated sutures for the prevention of surgical-site infection, 2017, De Jonge SW (101)

Financement : Non financée par Johnson & Johnson. Avec cette étude, et également la plupart de celles qui vont suivre, on s'affranchit du biais de financement étant donné que Johnson & Johnson n'a pas investi de fonds pour la réalisation de la méta-analyse.

Cependant, certaines des études incluses ont présenté un risque de conflit d'intérêt avec le fabricant (financement par le fabricant).

Sutures étudiées : Vicryl, Monocryl et PDS pour le groupe témoin, et Vicryl Plus, Monocryl Plus et PDS Plus

Nombre d'essais cliniques randomisés : 21

Population totale : 6 462

Objectif : Évaluer l'efficacité des sutures enduites de triclosan pour la prévention des ISO. Les Essais cliniques randomisés qui comparaient l'incidence des ISO entre les sutures enduites de triclosan et les sutures conventionnelles correspondantes ont été inclus (ont été exclues les études in vitro, les études animales, les études non randomisées et les études avec des types de sutures incomparables dans le groupe témoin).

Les chercheurs ont utilisé dans cette étude la méta-régression pour évaluer la possibilité de généraliser l'effet observé à tous les sous-groupes ainsi qu'une analyse séquentielle d'essai (TSA) pour évaluer le risque d'erreur aléatoire lié au cumul des méta-analyses. Cela peut entraîner un risque répété d'erreur mais aussi assurer que le résultat ne changera pas dans le futur avec de nouvelles données.

Critères statistiques : Le critère d'évaluation d'intérêt est l'apparition d'une ISO, qui a été exprimé en utilisant le risque relatif (avec un IC à 95%) et une significativité du test établie pour une p value < 0,05 comme dans la plupart des études.

Résultats : Le risque relatif a été évalué à 0.72 entre les sutures standards VS antibactériennes : donc une réduction éventuelle de 28% avec les sutures antibactériennes. Il y a eu 39 évènements de moins (ISO) pour 1 000 procédures avec les sutures enduites de triclosan par rapport aux sutures conventionnelles (138 évènements sur 1000 , donc une différence de 28%), ce qui s'est traduit par un risque relatif d'ISO significativement plus faible avec les sutures enduites de triclosan qu'avec les sutures conventionnelles ($p < 0,001$, donc < 0.05 , ce qui est significatif).

La méta-régression n'a pas montré de différence significative entre le groupe de suture ou de classification des plaies, indiquant que les résultats sont généralisables à tous les sous-groupes.

Conclusion : L'effet estimé du RR de 25,6% peut être considéré comme étant surestimé en raison du risque du biais. Le test du TSA a confirmé qu'il y avait suffisamment d'évidence pour supporter une réduction du risque d'ISO de 15% entre les sutures antibactériennes et les sutures traditionnelles.

Meta-analysis of the potential economic impact following introduction of absorbable antimicrobial sutures, 2017, Leaper DJ (102)

Financement : Non financée par Johnson & Johnson, mettant de côté le biais de financement étant donné que Johnson & Johnson n'a pas investi de fonds.

Sutures étudiées : Monocryl, Vicryl, PDS, Plus et des sutures Bbraun suture ont été utilisées dans une des études.

Nombre d'essais cliniques randomisés inclus : 34

Population totale : 16 779

Objectif : Analyser les possibles répercussions financières sur le National Health Service (NHS, Royaume-Uni) et sur les soins de santé liés à l'utilisation de sutures enduites de triclosan pour la fermeture de plaies, en comparaison avec les sutures classiques (on considère déjà acquis par les précédentes méta-analyses la preuve de l'efficacité sur la réduction des ISO d'environ 30% avec l'utilisation des sutures enduites de triclosan).

Ont été incluses toutes les études qui comparaient l'apparition d'ISO, dans un groupe avec sutures conventionnelles et un autre avec sutures antibactériennes enduites de triclosan. Les études qui ne comparaient pas de suture traditionnelle ont été exclues.

Résultats : Les résultats de la méta-analyse ont été utilisés dans un modèle de coût déterministe et stochastique avec arbre de décision, en utilisant le coût des hospitalisations pour ISO basé sur le NHS et les coûts différentiels des sutures enduites de triclosan en comparaison des sutures traditionnelles. Les variables prises en compte pour chacune des branches comprenaient : le coût différentiel entre sutures enduites et sutures traditionnelles (coûts fournis par la division Etats-Unis de l'entreprise), la probabilité de développer un ISO (si traité avec une suture antibactérienne ou non), et le coût par patients hospitalisés pour infection.

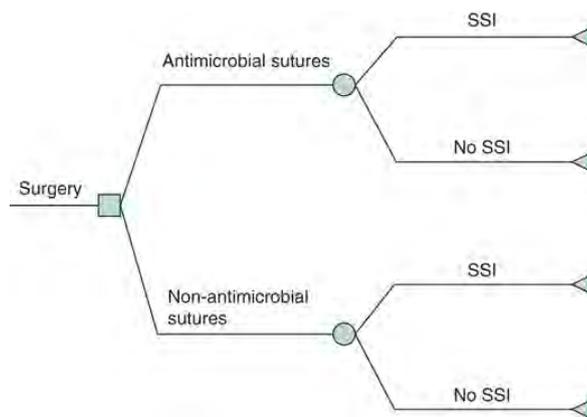


Figure 8 : Arbre décisionnel utilisé dans cette étude (98)

Entre l'utilisation de sutures antibactériennes et standards, le nombre d'ISO entraîné ainsi que le coût de l'hospitalisation, les chercheurs ont estimé une économie moyenne significative pour chaque type de plaie et par procédure de 91,25 £ (105.08€) lors de l'utilisation de sutures antimicrobiennes. (IC à 90% : 49,62 à 142,7£).

Conclusions : La littérature ici suggère que les sutures antibactériennes enduites de triclosan permettent de réaliser des économies significatives sur différents types de plaies chirurgicales, par le biais de la réduction des infections.

The use of triclosan-coated sutures to prevent surgical site infections: A systematic review and meta-analysis of the literature, 2019, Ahmed I (103)

Financement : Non financée par Johnson & Johnson, mettant de côté le biais de financement étant donné que Johnson & Johnson n'a pas investi de fonds.

Sutures étudiées : Vicryl, Monocryl et PDS pour le groupe témoin, et Vicryl Plus, Monocryl Plus et PDS Plus ainsi que des sutures de la compétition

Nombre d'essais cliniques randomisés : 25

Population totale : 11 957

Objectif : Évaluer l'efficacité des sutures enduites de triclosan pour la prévention des ISO en comparaison de l'utilisation de sutures traditionnelles. Ont été exclus les essais cliniques non randomisés et les essais cliniques randomisés qui n'ont pas été publiés dans des revues

à comité de lecture. L'étude a utilisé la mesure du risque relatif et de son intervalle de confiance à 95% pour évaluer si l'étude est significative.

Résultats : Il a été constaté que les sutures enduites de triclosan réduisaient significativement le risque d'ISO (de 27%) par rapport aux sutures non enduites, avec un risque relatif de 0.73 ($p < 0,00001$). Que ce soit lors de chirurgies propres ou sales, les deux sous-groupes sont significatifs et aucun biais significatif n'a été mis en évidence.

Conclusion : Les auteurs ont conclu que l'utilisation de sutures enduites triclosan est efficace pour réduire les ISO par rapport à la suture conventionnelle.

Plus Sutures for preventing surgical site infection: a systematic review of clinical outcomes with economic and environmental models, 2023, Edwards M (99)

Financement : Etude commissionnée par Johnson & Johnson, aux Etats-Unis, avec la participation de l'équipe travaillant sur les sutures antibactériennes

Sutures étudiées : Vicryl, Monocryl et PDS pour le groupe témoin, et Vicryl Plus, Monocryl Plus, PDS Plus et STRATAFIX™ dispositif de contrôle tissulaire sans nœud (Plus).

Nombre d'essais cliniques randomisés : 31

Population totale : 13 828 (6 859 avec sutures enduites de triclosan, 6 969 avec sutures traditionnelles).

Objectif : Evaluer si les sutures enduites de triclosan (Sutures Plus) présentent des avantages par rapport aux sutures non enduites dans la réduction des ISO et des coûts associés à la prise en charge des ISO.

Résultats : Une méta-analyse des ISO incluant tous les groupes de patients a estimé un risque relatif de 0,71 (IC à 95 % : 0,64 à 0,79), indiquant de manière significative que l'utilisation des suture Plus entraîne une réduction de 29 % du risque de développer une ISO par rapport aux patients du groupe témoin ($p < 0,001$).

En ce qui concerne la réduction des coûts, une économie moyenne de 13.63£ (15.70€) par patient peut être considérée, liée directement à la baisse globale des ISO.

Conclusion : L'étude suggère que les sutures Plus sont associées à une réduction de l'incidence des ISO, quel que soit le type de chirurgie mais aussi à une réduction des coûts par rapport à l'utilisation des sutures standard. L'impact probable environnemental a aussi été évoqué dans l'étude.

Cette étude, publiée en 2023, est la dernière en date. Elle n'apparaît pas sur le résumé de Johnson & Johnson et a permis au NICE, National Institute for Health and Care Excellence, de faire ses recommandations les plus récentes sur l'utilisation des sutures Plus. Elle vient compléter celle publiée en 2021. (99)

Cette étude est la seule étude à évoquer dans son titre les sutures Plus, donc citant la marque de Johnson & Johnson, la différenciant de futures éventuelles sutures enduites de triclosan qui pourraient arriver sur le marché. Des personnes du département Ethicon Etats-Unis ont collaboré avec des KOL (Key Opinion Leader) sur cette étude. (99)

Les sutures Plus disposent de nombreuses méta-analyses, étant le plus fort niveau de preuve scientifique. Les résultats sont cohérents, allant presque tous dans le sens de l'effet des sutures plus prouvé pour la réduction des infections du site opératoire. Ainsi, ces sutures disposent d'évidences scientifiques de haut grade, assimilées au grade A.

V.2 Soutien des institutions internationales

Les sutures antibactériennes enduites de triclosan ont, en plus de ces méta-analyses qui vont dans le sens de la baisse des infections du site opératoire lors de leur utilisation, le soutien d'institutions mondiales et internationales.

V.2.1 OMS : Organisation mondiale de la santé

En premier lieu, l'OMS a publié en 2016 des lignes directrices mondiales pour la prévention des infections du site opératoire partageant ainsi une grande quantité de recommandations basées sur des évidences à prendre en compte. (14)

L'organisme considère, pour faire ses recommandations : les perspectives globales, la balance bénéfique/risque, le niveau de la qualité de l'évidence, les coûts et les ressources impliquées, la valeur pour le patient et leur préférence. Ainsi, afin d'être toujours à l'ordre du jour, des révisions des guidelines (lignes directrices) sont effectuées régulièrement, la dernière en date étant de 2018.(14)

L'objectif de ces lignes directrices est d'augmenter la sensibilisation aux infections du site opératoire et à l'importance de leur prévention. Ils souhaitent mobiliser et sensibiliser chaque niveau de soignant, pour que chacun prenne les dispositions nécessaires au contrôle des ISO. (14)

Au total, vingt-neuf recommandations ont été effectuées dans le cadre de la prévention des ISO, chacune avec deux critères de recommandation.

Le premier est basé sur la force de la recommandation : il est soit fort (le panel est confiant, les bénéfices surpassent les risques), ou conditionnels (le panel considère qu'il y a des bénéfices qui surpassent probablement les risques).

Le second critère est la qualité de l'évidence : elle va de forte, à modérée, puis faible ou très faible. (14)

La recommandation qui nous intéresse le plus dans ce sujet est : « **Le panel suggère l'utilisation des sutures enduites de triclosan dans l'objectif de la réduction des ISO, quel que soit le type de chirurgie.** » Le niveau de preuve de cette recommandation est conditionnel (bénéfice probablement supérieur aux risques) et la qualité de l'évidence modérée, donc niveau 2/4. (14)

Le fait que ces sutures fassent partie des recommandations de l'OMS, au même titre que la prophylaxie antibiotique, la douche du patient et la désinfection de la peau prouve que ces sutures ont un réel effet reconnu dans la lutte contre les ISO.

V.2.2 NICE : National Institute for Health and Care Excellence

En avril 2019 le NICE, institut anglais de soins et de l'excellence de soin, a publié une mise à jour de ses recommandations sur la prévention des ISO. Ils se concentrent sur la

minimisation du risque d'ISO, avant, pendant et après l'opération de n'importe quel patient ayant recours à une chirurgie qui inclut l'ouverture de la peau. (104)

Les recommandations de 2019 comportent entre autres l'utilisation d'antiseptique pour préparer la peau, l'utilisation d'antibiotiques, la décolonisation nasale avec chirurgie etc. (104)

Les recommandations qui nous intéressent sont celles liées aux sutures :

- « **Lors de l'utilisation de suture, considérez l'utilisation des sutures antibactériennes enduites de triclosan, surtout en chirurgie pédiatrique, afin de réduire le risque d'ISO** ». (104)

L'institut a complété les recommandations avec quelques mots supplémentaires à propos de sutures antibactériennes : « L'utilisation de sutures antibactériennes enduites de triclosan pourrait augmenter, ce qui impliquerait des coûts car elles sont plus chères que les sutures standard. » (104)

Une nouvelle mise à jour de juin 2021 est davantage en faveur de l'utilisation des sutures antibactériennes enduites de triclosan, et même des sutures Plus : « **Des données probantes plaident en faveur de l'adoption des sutures Plus dans le cadre d'un ensemble de soins visant à prévenir les infections du site opératoire au sein du NHS pour les personnes qui ont besoin de fermer une plaie après une intervention chirurgicale lorsque les sutures résorbables sont une option appropriée.** » (105)

En citant le nom de la marque sutures Plus, du fournisseur Ethicon, le soutien à ce produit est renforcé, en particulier dans la lutte contre les infections du site opératoire. C'est la seule recommandation qui cite une marque de suture spécifique et n'évoque pas simplement de sutures antibactériennes enduites de triclosan (bien qu'équivalent, les seules sutures enduites de triclosan sur le marché étant les sutures Plus d'Ethicon). (105)

Une seconde recommandation vient compléter la question des coûts soulevée dans la première révision de 2019 : « **Une modélisation des coûts a mis en évidence que l'utilisation des sutures plus était économique par rapport à l'utilisation de suture absorbables sans enduit de triclosan avec une moyenne de £13.62 (15.70€) par patient. Ces économies sont liées à la réduction des infections du site opératoire. Les économies**

vont varier en fonction du type de chirurgie et du risque établi d'infection du site opératoire. » (105)

Dans cette nouvelle déclaration NICE revient sur sa crainte de hausse de coûts et annonce que l'utilisation des sutures Plus serait économique grâce à la réduction d'ISO induite par leur utilisation.

Le NICE a complété ces recommandations avec des commentaires en faveur de l'efficacité du triclosan quant à la réduction de la formation de biofilms : « **Le triclosan aide à réduire la formation de biofilms et la colonisation bactérienne, prévenant la croissance de la majorité des organismes associés avec des ISO pendant au minimum 7 jours.** » (105)

V.2.3 CDC : Center for disease control and prevention

Le « Center for Disease Control and Prevention » ou CDC, est une agence fédérale américaine liée directement au ministère de la Santé et des Services Sociaux. Il est le principal institut national de santé publique des Etats Unis. En 2017, le CDC publie des lignes directrices pour la prévention des ISO. Elles se concentrent principalement sur certains domaines de prévention des ISO. (106)

Ces recommandations sont une mise à jour des lignes directrices de 1999, réévaluées avec la méthode GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation), basée sur les preuves. Les recommandations fournies ont pour objectif d'être intégrées dans des programmes globaux d'amélioration de la qualité des interventions chirurgicales dans le but d'améliorer la sécurité des patients par la lutte contre les ISO. (106)

La recommandation qui nous intéresse est la suivante :

« Considérez l'utilisation des sutures enduites de triclosan dans la prévention des ISO ».
(106)

Une fois de plus, cette institution recommande l'utilisation des sutures enduites de triclosan dans la prévention des ISO, en se basant sur des preuves cliniques.

Il existe encore d'autres recommandations, notamment de la part de l'American College of Surgeons and Surgical Infection Society, ou encore de The Commission for Hospital Hygiene

and Infection Prevention (KRINKO). Nous ne rentrerons pas plus dans les détails, les principales étant celles citées ci-dessus.

A présent, en combinant les nombreuses preuves cliniques de haut niveau représentées par les méta-analyses, les recommandations de grandes institutions internationales, les études de sécurité sur le triclosan et d'efficacité in vivo et in vitro concernant les sutures Plus, nous pouvons conclure sans risque à leur efficacité dans la réduction des ISO et à la sécurité de leur utilisation.

Partie VI - Impact multifactoriel des ISO et importance de leur réduction

VI.1 Impact sur les patients : physique et émotionnel

Les patients sont les premières victimes des infections opératoires, qui constituent une crainte lors d'une hospitalisation. Les ISO représentent un réel risque pour leur santé : les patients présentant une ISO ont un risque accru de mortalité, qui est deux fois plus élevé que pour un patient sans ISO ainsi qu'un risque deux fois plus élevé de passer du temps en soins intensifs. (20,27)

On retrouve dans les conséquences des ISO un nombre élevé de réadmissions, environ cinq fois plus de chance de ré-hospitalisation en cas d'ISO. Ceci joue énormément sur le moral des patients.(107)

En plus de ces réadmissions et autres risques additionnels, une infection peut être associée à une ré-opération ou simplement des douleurs additionnelles qui augmentent le mal-être des patients et peut atteindre leur santé mentale. Une infection peut également ralentir la cicatrisation pouvant entraîner encore de nouvelles complications et un retard de retour à la vie normale. (107)

Les patients ayant contracté une infection observent souvent une durée de convalescence plus longue, ayant un impact sur leur vie personnelle et professionnelle (parfois même une baisse de revenus en cas d'arrêt de travail prolongé), qui peut être une source de détresse pour les patients ainsi que pour leurs familles. (107)

En conséquence, il a été démontré qu'une hospitalisation prolongée et une morbidité accrue à la suite de l'apparition d'une ISO ont un impact négatif sur la qualité de vie et sur la santé du patient. (107)

VI.2 Impact économique des ISO et des sutures Plus

Nous avons vu précédemment que l'enjeu économique lié aux ISO est considérable : par le rallongement de la durée de séjour (13,30) mais aussi les soins onéreux à prodiguer aux patients (plus de chance d'être admis en soin intensif (20,27) c'est une source de frais immense pour le système de santé, en France ou ailleurs. En Angleterre le coût d'une ISO est estimé à 3600£ (4145.76€) (13,30).

Le coût additionnel de ces sutures antibactériennes, qui ont prouvé cliniquement une réduction de 28% à 30% (99,101–103) des ISO, est une barrière supplémentaire à franchir. Convaincre de l'efficacité des sutures est une première étape, mais au vu des évidences scientifiques existantes largement faisable. Cependant, un frein énorme à ce progrès est omniprésent : le surcoût de la suture antibactérienne en comparaison à une suture classique.

Etudions dans le détail si l'investissement dans la suture Plus antibactérienne est compensé par la réduction des ISO dans le cas de la France. Pour arriver à cette conclusion, et de manière personnalisée pour chaque pays et établissement de santé, Johnson & Johnson a mis en place un « business impact model », permettant une discussion basée sur des chiffres avec les professionnels de santé. Deux parties sont à distinguer dans l'étude économique :

Premièrement, on peut se baser sur le point de vue du système de santé global, en considérant chaque ISO comme un coût supplémentaire pour le système de santé. On peut évaluer le coût lié au rallongement de la durée de séjour mais aussi les coûts liés aux réadmissions.

La deuxième approche consiste à se baser du point de vue de l'hôpital. Dans ce cas, nous considérons uniquement les ISO déclarées pendant que le patient est encore hospitalisé. En France, les hôpitaux reçoivent à nouveau un GHS pour une réadmission, comme pour n'importe quelle procédure, c'est le fonctionnement de la T2A. Ils sont donc financés pour

une réintervention. Dans ce cas-là, sont considérés uniquement les coûts engendrés par le rallongement de la durée de séjour en cas d'ISO.

VI.2.1 Calcul des économies pour un établissement de santé : données de NICE appliqué à la France

Prenons comme donnée le coût d'une suture standard, estimé à 3€ et la suture antibactérienne à 3.30€. (Données partagées par Ethicon Belgique et France, basées sur un pourcentage de hausse lié au revêtement antibactérien, pouvant varier en fonction des références et des établissements).

Coût de l'intervention entre une suture standard et une suture antibactérienne :

Pour un nombre de procédure à déterminer à l'avance, on associe alors un nombre de suture à utiliser.

Prenons par exemple un service avec deux cent interventions, utilisant chacune cinq sutures (moyenne trouvée dans la littérature. Ce nombre de suture dépendra énormément de l'établissement, du praticien et de la procédure).

- Coût total avec sutures standard : $200 \times 5 \times 3 = 3\ 000\text{€}$
- Coût total avec une suture antibactérienne : $200 \times 5 \times 3.30 = 3\ 300\text{€}$
- Surcoût avec la suture anti bactérienne : 300€, sur une base d'une hausse de 10% de prix de la suture, pour ces 200 interventions.

Incidence d'une ISO

Ensuite, il faut prendre en compte le nombre d'ISO actuel : il est difficile à mesurer et les données ne sont pas toujours partagées par les établissements de soin, mais nous nous basons sur le rapport RAISIN qui donnait comme incidence moyenne : 1.76% d'ISO environ en France d'après les derniers rapports. (1)

Coût engendré par une ISO

Puis, il manquera le coût de l'ISO : une fois de plus, il est difficile à estimer, on peut considérer une moyenne mais cela varie énormément en fonction des établissements, du

type de procédure et du type d'ISO, de la durée supplémentaire de séjour, même au sein du même pays.

Le coût d'une ISO est principalement impacté par la durée de séjour : considérons alors une durée de séjour dite « normale » à l'inverse d'une durée de séjour en cas d'ISO : les chiffres du NICE ont estimé le rallongement de la durée de séjour de 9,8 jours en cas d'ISO (13,28,29).

Pour ces 9,8 jours, des données de coûts par jour et par pays ont été estimés dans l'étude de David J. Leaper et all (13).

| Source | Pays | Coût par jour | Coût pour une moyenne de 9.8 jours |
|----------------------------------------|-------------|---------------|------------------------------------|
| Netten et Curtis (⁹⁰) | ROYAUME-UNI | 409 € | 4008 € |
| Oostenbrink et coll. (³⁶) | Pays-Bas | 230 € | 2254 € |
| Geldner et coll. (⁹¹) | Allemagne | 317 € | 3107 € |
| Pena et coll. (⁹²) | Espagne | 170 € | 1666 € |
| PMSI (⁹³) | France | 412 € | 4038 € |
| Orsi et coll. (⁹⁴) | Italie | 413 € | 4047 € |

Tableau 7 : Coût des hospitalisations supplémentaires associés à une infection du site opératoire en moyenne, toute procédure confondue, (13)

En France, le coût d'une journée de séjour au moment de cette étude est estimé à 412€ basé sur les données du PMSI, donc un total de **4028€** pour la durée de séjour estimée à 9.8 jours en cas d'infection du site opératoire. (13)

Une autre étude basée sur des résultats en France a estimé la durée de séjour additionnelle pour les patients atteints d'ISO jusqu'à 15 jours supplémentaires en fonction de la procédure. (107) En choisissant de se baser sur une durée augmentée de 9.8 jours, nous sommes dans un scénario conservateur : les économies réelles peuvent être encore supérieures à celles que nous allons calculer.

A noter que dans cette méthode de calcul, les réadmissions ne sont pas prises en compte car les établissements sont dans le cadre de la T2A, à nouveau financés en cas de réadmission. Leur perte de coût est principalement liée au rallongement de la durée de séjour.

Calcul total de l'impact des ISO et de l'utilisation de sutures antibactériennes

On considère finalement :

- Une incidence d'ISO de 1.76% en France. Donc 1.76% d'environ 200 interventions (chiffre choisi pour estimer le nombre d'interventions dans une spécialité d'un établissement) : 3.51 infections du site opératoire.
- Le cout d'une ISO estimé à : 4 028€ en France par infection du site opératoire.
- Le surcoût lié à l'utilisation de sutures antibactériennes (rappel : 5 sutures par interventions, 10% plus chères que les sutures standards) : 300€ pour les 200 interventions de notre cas.
- La baisse d'ISO estimée par les méta-analyses en cas de l'utilisation de suture Plus : 28% de baisse d'ISO.

Au total :

Avec l'utilisation de suture standard, le cout des ISO, en considérant l'incidence de 1.76%, est donc de 3.51 fois 4028€, soit **14 138€**.

Avec l'utilisation de suture antibactérienne on encaisse une hausse de 300€ sur le coût des sutures, et une baisse de 28% de l'incidence d'ISO : 2.52 ISO non évitées : 10 150€ pour le cout des ISO + 300€ de suture : un cout total de **10 450€**.

On obtient alors une économie de **3 688€** sur les interventions fictives d'un établissement français.

Nous pourrions développer plus de cas fictifs, mais cela reviendrait au même étant donné que le nombre d'ISO serait proportionnel au nombre d'interventions chirurgicales.

La variable qui pourrait changer le résultat serait éventuellement le nombre de suture par chirurgie et le coût réel de cette suture, mais la différence serait négligeable au vu de la différence entre le coût de l'ISO et le surcoût de la suture Plus antibactérienne.

Pour compléter cet exercice il aurait été intéressant de réaliser une étude en cas réel pour un établissement donné, afin de manipuler des données à 100% exactes.

VI.2.2 Calcul des économies éventuelles pour le système de santé français

Dans le rapport RAISIN précédemment présenté, l'impact financier des ISO sur le système de santé a été évalué.

Le rapport s'attache notamment à évaluer qu'une réduction de 8% de ces infections, sur les 57 millions d'euros qu'elles représentent, pourrait faire économiser près de 4,6 millions d'euros, et 20 200 jours d'hospitalisation. (10)

Les sutures plus ont présenté des preuves de réduction des ISO de presque 30% (99,101–103). Avec les 8% de réduction considérés dans cette étude, nous sommes dans un scénario très conservateur et qui pourtant présente déjà d'énormes bénéfices pour le système de santé français. (10)

Au vu des scénarios conservatifs choisis, les sutures Plus, par la réduction des infections du site opératoire, permettent de faire des économies de santé à l'échelle d'un établissement mais surtout au niveau du système de santé français.

VI.3 Impact sur la réputation de l'hôpital et le chirurgien

L'aspect économique est certes important, mais l'impact réputationnel d'un hôpital va prendre de plus en plus d'importance dans les années futures, notamment en France : avec les essais en cours de l'IFAQ (financement à la qualité) mais aussi l'Article 51 et le parcours de soin, (53,54) , l'objectif sera sur les économies globales et sur la qualité des soins prodigués. Une réadmission pour ISO ne sera probablement plus financée comme elle l'est actuellement, et ces données seront classifiées et potentiellement rendues publiques : un hôpital avec un taux d'ISO élevé aura un score de qualité plus faible et sera moins attractif et associé à des soins de moins bonne qualité.

Les ISO sont de plus en plus considérées comme une preuve de qualité des soins prodigués par les chirurgiens et par un établissement aux patients. Leur taux reflète les moyens mis en place par un établissement pour lutter contre les infections. La comparaison du taux d'infection d'un établissement est responsable en partie de la réputation d'un établissement de soin et de ses chirurgiens. (108)

Les soins à la qualité devraient aujourd'hui être une priorité du système de santé : nous avons les moyens techniques de permettre aux patients une meilleure prise en charge, en réduisant les infections du site opératoire, sans pour autant en impacter les coûts, dans le cas de l'utilisation des sutures Plus.

VI.4 Impact sur le développement durable

En 1987, le rapport Brundtland adopte une définition commune du « développement durable [en tant que] un mode de développement qui répond aux besoins des générations présentes sans compromettre la capacité des générations futures de répondre aux leurs ».(109) Trois décennies plus tard, l'Organisation des Nations Unies définit le développement durable au travers de dix-sept objectifs (Objectifs de Développement Durable, ODD) adaptables aux entreprises, sociétés et états qui doivent être mesurables jusqu'en 2030.(110)

Johnson & Johnson se targue d'appliquer onze des dix-sept ODD en les reposant sur quatre piliers majeurs. Cependant, un objectif en particulier soutient notre argumentaire en ciblant directement le personnel médical de première ligne, comprenons ici les chirurgiens. En effet, en voulant devenir un « champion de l'équité en santé », l'entreprise souhaite soutenir le personnel médical grâce à ses produits innovants et durables pour atteindre l'ODD numéro trois pour « permettre à tous de vivre en bonne santé et promouvoir le bien-être de tous à tout âge ». En fabricant des sutures antibactériennes qui réduisent le risque d'ISO depuis vingt ans, l'entreprise agit non seulement pour le développement social et sociétal, agissant pour la santé des Hommes, mais aussi en faveur du développement économique en réduisant les réadmissions post-opératoires. (111)

A toute autre échelle, le NICE, a annoncé dans ses dernières recommandations, que l'utilisation de Plus suture et la réduction d'ISO qui en découle pourrait avoir un effet positif sur l'environnement. (105)

Ethicon et Johnson & Johnson ont mis en place un modèle basé sur le fait que l'augmentation de la durée de séjour, les ré hospitalisations et les consultations

supplémentaires consomment des ressources : génération de déchets, émissions de CO2 et utilisation d'eau. (105)

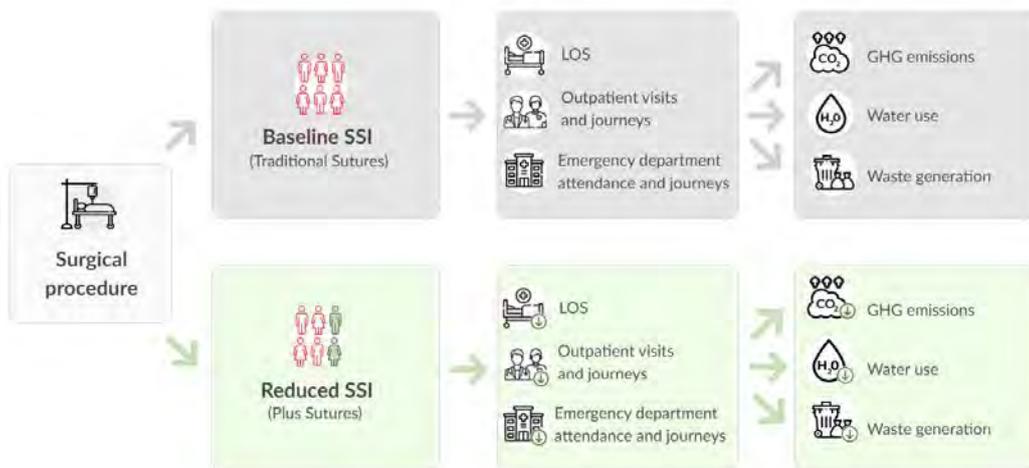


Figure 9 : Schéma du modèle créé par Johnson & Johnson pour les effets de la réduction des ISO sur l'environnement, données internes à Johnson & Johnson

Les chiffres et données de ces rapports se basent sur des recommandations partagées par la « sustainable healthcare coalition ». Cette coalition a créé des recommandations pour évaluer l'impact des différents soins de santé. L'objectif est d'inclure le développement durable dans les pratique de soins des usagers de la santé. Ils incluent les émissions de CO2, l'eau et la génération de déchets. (112)

Conclusion

Par le biais de cette analyse, le rôle que les sutures antibactériennes enduites de triclosan, les sutures Plus jouent dans la réduction des infections du site opératoire (ISO) a été étudié sous différents aspects. Ces infections représentent un enjeu de santé publique majeur qui peut être partiellement contrôlé en suivant les recommandations de l'OMS par exemple. Ces infections sont encore mal contrôlées mais aussi mal mesurées dans le système français qui est encore en évolution. Le manque de moyens fiables pour les mesurer endigue la mise en place des moyens efficaces pour les contrôler.

Pourtant, les sutures Plus elles-mêmes ont déjà largement fait leurs preuves au niveau international au cours des deux dernières décennies. Des preuves cliniques de haut niveau, étayées par des méta-analyses et les recommandations des institutions mondiales, attestent de leur efficacité. Avec une réduction significative des ISO de l'ordre de 28%, elles constituent ainsi une barrière supplémentaire cruciale pour éviter les conséquences potentiellement dramatiques de ces infections.

Il est essentiel de rappeler l'impact des ISO sur le patient, tant sur le plan de la santé que de la qualité de vie, ainsi que les conséquences économiques et environnementales de ces infections pour le système de soins. Réduire les ISO est non seulement un impératif de santé publique, mais cela s'accompagne également d'une forte réduction des coûts de santé, le coût d'une ISO pouvant être estimé à plus de 4000€ par ISO en France. Quoique l'utilisation de sutures antibactériennes paraisse plus onéreuse qu'une suture standard à l'achat, la réduction des coûts liés à la diminution des ISO compense largement cette augmentation, et même au-delà, permettent de réaliser des économies multiscalaires (à l'hôpital et sur le système de santé étatique).

Il est regrettable que les sutures antibactériennes enduites de triclosan n'aient pas encore été adoptées comme un standard de soin en France et dans beaucoup d'autres pays, malgré les preuves tangibles de leur efficacité et la démonstration que le triclosan ne présente aucun risque dans cette utilisation précise. Le prix de ces sutures et le fonctionnement du GHS, incitant les professionnels de santé à faire des économies dans les dispositifs médicaux utilisés sont le principal obstacle. De plus, il apparaît souvent une

réticence du système français à percevoir l'intérêt de santé global par rapport aux finances internes d'un hôpital voire même du service.

Le système de santé est actuellement en cours de révision : le principe du parcours de soin ou du financement à la qualité sont des solutions qui remplaceront peut-être un jour l'actuelle T2A, en incitant un soin à la qualité, par rapport au fonctionnement du GHS qui finance à l'activité. Cela inciterait les acteurs de santé à s'engager activement dans la réduction des ISO, en considérant le système de santé dans sa globalité. La T2A à l'heure actuelle offre un plus grand financement à l'établissement en cas de désunion ou d'infection d'une plaie, ce qui ne pousse pas à la qualité.

Johnson & Johnson a mis en place des accords basés sur la valeur (Value-Based Agreements), qui proposent le remboursement de la différence entre les sutures classiques et antibactériennes en cas de non-réduction des ISO et des coûts. Toutefois, il est essentiel de continuer à travailler sur des méthodes de mesure fiables des ISO pour mettre en œuvre de telles solutions.

En définitive, cette thèse met en lumière l'importance que pourraient avoir ces sutures antibactériennes enduites de triclosan dans la réduction des ISO, tout en soulignant la nécessité de surmonter d'abord les obstacles qui entravent leur adoption en France. Il est impératif d'adopter une vision globale du système de santé, de renforcer la mesure des ISO et de promouvoir des incitations économiques pour améliorer la qualité des soins pour réduire les infections du site opératoire, contribuant ainsi à un système de santé plus efficace, économique et bénéfique pour tous.

Une des limites à ce travail est le focus unique sur la France. Il aurait été intéressant d'étudier les systèmes de santé d'autres pays et comment ces sutures ont été acceptées et commercialisées : elles sont disponibles dans le monde entier. En Angleterre, par exemple, ce sont les seules sutures commercialisées par Ethicon. Quels sont les résultats depuis leur implémentation à large échelle ?

Une autre limite est de ne pas avoir réalisé d'études en temps réel : afin de convaincre à l'échelle d'un établissement de l'efficacité de ces sutures, la mise en place d'un essai clinique randomisé en double aveugle, avec la participation d'Ethicon et de l'établissement pourrait mettre en évidence une différence significative entre un groupe de patient ayant

des sutures standards et un groupe traité avec les sutures Plus. Des solutions digitales existent déjà pour améliorer la détection des ISO à leur stade le plus précoce et pourraient présenter une amélioration de la surveillance de ces infections afin d'obtenir des résultats fiables pour ce test.

BIBLIOGRAPHIE

1. SPF. Surveillance des infections du site opératoire dans les établissements de santé français. Résultats 2018 [Internet]. [cited 2023 Jul 18]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/surveillance-des-infections-du-site-operatoire-dans-les-etablissements-de-sante-francais.-resultats-2018>
2. Ming X, Rothenburger S, Nichols MM. In vivo and in vitro antibacterial efficacy of PDS plus (polidioxanone with triclosan) suture. *Surg Infect*. 2008 Aug;9(4):451–7.
3. Qu'est-ce que le niveau de preuve scientifique ? et l'Evidence-based medicine (EBM) ? – Méta analyse HCQ / HCQ+AZ [Internet]. [cited 2023 Oct 20]. Available from: <https://metahcq.wordpress.com/2020/09/03/quest-ce-que-le-niveau-de-preuve-scientifique-et-levidence-based-medicine-ebm/>
4. Themes UFO. Sutures, Needles, and Instruments [Internet]. Basicmedical Key. 2016 [cited 2023 Nov 27]. Available from: <https://basicmedicalkey.com/sutures-needles-and-instruments/>
5. J&J MedTech [Internet]. [cited 2023 Nov 24]. STRATAFIX™ Spiral Knotless Tissue Control Devices | Ethicon. Available from: <https://www.jnjmedtech.com/en-US/product/stratafix-spiral-knotless-tissue-control-device>
6. Newswire MP. Multivu. [cited 2023 Nov 27]. ETHICON ESTABLISHES UNMATCHED KNOTLESS SUTURE PORTFOLIO WITH LAUNCH OF STRATAFIX™ SPIRAL PLUS DEVICES. Available from: <https://www.multivu.com/players/English/7889651-ethicon-new-stratafix-suture/>
7. J&J MedTech [Internet]. [cited 2023 Sep 11]. Wound Closure | Ethicon. Available from: <https://www.jnjmedtech.com/en-US/platform/wound-closure>
8. Johnson & Johnson. ETHICON Plus Antibacterial Sutures have been shown to significantly reduce the risk of Surgical Site Infection (SSI) in multiple meta-analyses. [Internet]. EMEA Johnson & Johnson; 2021. Available from: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/http://awsbmcirlw0007.jnj.com/php-download-store-system/contprevs/116877-211027-EMEA.pdf>

9. Ban KA, Minei JP, Laronga C, Harbrecht BG, Jensen EH, Fry DE, et al. American College of Surgeons and Surgical Infection Society: Surgical Site Infection Guidelines, 2016 Update. *J Am Coll Surg*. 2017 Jan;224(1):59–74.
10. Lamarsalle L, Hunt B, Schauf M, Szwarzensztejn K, Valentine WJ. Evaluating the clinical and economic burden of healthcare-associated infections during hospitalization for surgery in France. *Epidemiol Infect*. 2013 Dec;141(12):2473–82.
11. Ethicon. Plus antibacterial Suture Evidence Summary [Internet]. 2019. Available from: [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.jnjmedtech.com/sites/default/files/user_uploaded_assets/pdf_assets/2019-06/103240-181127_Plus_EvidenceSummary_192_CA.pdf](https://www.jnjmedtech.com/sites/default/files/user_uploaded_assets/pdf_assets/2019-06/103240-181127_Plus_EvidenceSummary_192_CA.pdf)
12. HAS Haute Autorité de Santé. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique - Etat des lieux [Internet]. 2013 [cited 2023 Oct 19]. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf
13. Leaper DJ, van Goor H, Reilly J, Petrosillo N, Geiss HK, Torres AJ, et al. Surgical site infection - a European perspective of incidence and economic burden. *Int Wound J*. 2004 Dec;1(4):247–73.
14. World Health Organization. Global guidelines for the prevention of surgical site infection [Internet]. World Health Organization; 2018 [cited 2023 Jul 24]. 184 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/277399>
15. Hedde-Parison A, Minchella A, Bastide S, Cornille A, Fatton B, de Tayrac R. [Surgical site infections in vaginal prolapse surgery]. *Progres En Urol J Assoc Francaise Urol Soc Francaise Urol*. 2013 Dec;23(17):1474–81.
16. DGOS. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cited 2023 Jul 18]. Les infections nosocomiales. Available from: <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/article/les-infections-nosocomiales>

17. Anderson DJ, Podgorny K, Berríos-Torres SI, Bratzler DW, Dellinger EP, Greene L, et al. Strategies to Prevent Surgical Site Infections in Acute Care Hospitals: 2014 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol Off J Soc Hosp Epidemiol Am*. 2014 Jun;35(6):605–27.
18. Owens CD, Stoessel K. Surgical site infections: epidemiology, microbiology and prevention. *J Hosp Infect*. 2008 Nov;70 Suppl 2:3–10.
19. Zabaglo M, Sharman T. Postoperative Wound Infection. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Oct 10]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560533/>
20. WHO Patient Safety, Organization WH. WHO guidelines for safe surgery 2009: safe surgery saves lives [Internet]. World Health Organization; 2009 [cited 2023 Jul 18]. Report No.: WHO/IER/PSP/2008.08-1E. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44185>
21. Troillet N, Zanetti G. L'infection du site opératoire : une complication hospitalière qui concerne le médecin de premier recours. *Rev Med Suisse*. 2002 Apr 17;2388:791–7.
22. Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control*. 1999 Apr;27(2):97–132; quiz 133–4; discussion 96.
23. Edmiston CE, Krepel CJ, Marks RM, Rossi PJ, Sanger J, Goldblatt M, et al. Microbiology of explanted suture segments from infected and noninfected surgical patients. *J Clin Microbiol*. 2013 Feb;51(2):417–21.
24. Ulmer M, Lademann J, Patzelt A, Knorr F, Kramer A, Koburger T, et al. New strategies for preoperative skin antisepsis. *Skin Pharmacol Physiol*. 2014;27(6):283–92.
25. Rabin N, Zheng Y, Opoku-Temeng C, Du Y, Bonsu E, Sintim HO. Biofilm formation mechanisms and targets for developing antibiofilm agents. *Future Med Chem*. 2015;7(4):493–512.
26. Elek SD, Conen PE. The virulence of *Staphylococcus pyogenes* for man; a study of the problems of wound infection. *Br J Exp Pathol*. 1957 Dec;38(6):573–86.

27. Odom-Forren J. Preventing surgical site infections. *Nursing (Lond)*. 2006 Jun;36(6):58–63; quiz 63–4.
28. Jenks PJ, Laurent M, McQuarry S, Watkins R. Clinical and economic burden of surgical site infection (SSI) and predicted financial consequences of elimination of SSI from an English hospital. *J Hosp Infect*. 2014 Jan;86(1):24–33.
29. Evidence reviews – April 2019 | Surgical site infections: prevention and treatment | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2019 [cited 2023 Jul 18]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng125/evidence/evidence-reviews-april-2019-6727104397?tab=evidence>
30. Whitehouse JD, Friedman ND, Kirkland KB, Richardson WJ, Sexton DJ. The impact of surgical-site infections following orthopedic surgery at a community hospital and a university hospital: adverse quality of life, excess length of stay, and extra cost. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002 Apr;23(4):183–9.
31. Kaye KS, Schmit K, Pieper C, Sloane R, Caughlan KF, Sexton DJ, et al. The effect of increasing age on the risk of surgical site infection. *J Infect Dis*. 2005 Apr 1;191(7):1056–62.
32. Nyström PO, Jonstam A, Höjer H, Ling L. Incisional infection after colorectal surgery in obese patients. *Acta Chir Scand*. 1987 Mar;153(3):225–7.
33. Lilienfeld DE, Vlahov D, Tenney JH, McLaughlin JS. Obesity and diabetes as risk factors for postoperative wound infections after cardiac surgery. *Am J Infect Control*. 1988 Feb;16(1):3–6.
34. Olsen MA, Lefta M, Dietz JR, Brandt KE, Aft R, Matthews R, et al. Risk factors for surgical site infection after major breast operation. *J Am Coll Surg*. 2008 Sep;207(3):326–35.
35. Jones JK, Triplett RG. The relationship of cigarette smoking to impaired intraoral wound healing: a review of evidence and implications for patient care. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. 1992 Mar;50(3):237–9; discussion 239–240.
36. Thomsen T, Villebro N, Møller AM. Interventions for preoperative smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Mar 27;2014(3):CD002294.

37. Harbarth S, Samore MH, Lichtenberg D, Carmeli Y. Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiovascular surgery and its effect on surgical site infections and antimicrobial resistance. *Circulation*. 2000 Jun 27;101(25):2916–21.
38. BACTÉRIES, Classification des bactéries - Encyclopædia Universalis [Internet]. [cited 2023 Aug 18]. Available from: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/bacteries/11-classification-des-bacteries/>
39. MedG) T (admin. MedG. 2019 [cited 2023 Aug 18]. Classification des bactéries. Available from: <https://www.medg.fr/classification-des-bacteries/>
40. Janda JM, Abbott SL. 16S rRNA Gene Sequencing for Bacterial Identification in the Diagnostic Laboratory: Pluses, Perils, and Pitfalls. *J Clin Microbiol*. 2007 Sep;45(9):2761–4.
41. Taylor TA, Unakal CG. Staphylococcus aureus Infection. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Aug 18]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441868/>
42. Lee E, Anjum F. Staphylococcus epidermidis Infection. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Aug 18]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563240/>
43. Mueller M, Tainter CR. Escherichia coli Infection. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Aug 18]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564298/>
44. Said MS, Tirthani E, Lesho E. Enterococcus Infections. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Aug 18]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567759/>
45. Wilson MG, Pandey S. Pseudomonas aeruginosa. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Aug 18]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557831/>
46. Ashurst JV, Dawson A. Klebsiella Pneumonia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Aug 25]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519004/>

47. Bussièrès JF, Corny J, Bourdon O. Tarification à l'activité et financement des médicaments onéreux en France : que peut-on en apprendre? Comparaison de deux démarches d'encadrement de ces médicaments. *Can J Hosp Pharm.* 2016;69(2):138–43.
48. DGOS. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cited 2023 Sep 22]. Financement des établissements de santé. Available from: <https://sante.gouv.fr/professionnels/gerer-un-etablissement-de-sante-medico-social/financement/financement-des-etablissements-de-sante-10795/article/financement-des-etablissements-de-sante>
49. Or Z, Bonastre J, Journeau F, Nestrigue C. Activité, productivité et qualité des soins des hôpitaux avant et après la T2A [document de travail] [Internet]. Paris (France): Institut de recherche et documentation en économie de la santé; 2013 [cited 2023 Sep 26]. Available from: www.irdes.fr/EspaceRecherche/DocumentsDeTravail/DT56SoinsHospitaliersT2A.pdf.
50. Hôpitaux. Vantée pendant dix ans, décriée aujourd'hui : pourquoi Macron veut supprimer la tarification à l'acte [Internet]. [cited 2023 Sep 26]. Available from: <https://www.leprogres.fr/sante/2023/01/07/pourquoi-la-tarification-a-l-acte-que-veut-supprimer-macron-est-decreee>
51. SPICMI - Surveillance et Prévention des ISO - Mise à jour du programme 2020 [Internet]. Repias : Réseau de Prévention des Infections Associées aux Soins. [cited 2023 Oct 6]. Available from: <https://www.preventioninfection.fr/actualites/spicmi-surveillance-et-prevention-des-iso-mise-a-jour-du-programme-2020/>
52. Ministère de la santé et de la prévention. RAPPORT AU PARLEMENT 2022 SUR LES EXPÉRIMENTATIONS INNOVANTES EN SANTÉ-ARTICLE 51 [Internet]. Equipe 51; 2022 [cited 2023 Oct 9]. Available from: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_parlement_article_51_2022.pdf
53. Article 51 : innovation organisationnelle | Agence régionale de santé Ile-de-France [Internet]. [cited 2023 Oct 9]. Available from: <https://www.iledefrance.ars.sante.fr/article-51-innovation-organisationnelle>

54. DGOS. Ministère de la Santé et de la Prévention. 2023 [cited 2023 Oct 9]. Incitation financière à l'amélioration de la qualité - IFAQ. Available from: <https://sante.gouv.fr/professionnels/gerer-un-etablissement-de-sante-medico-social/qualite-dans-les-etablissements-de-sante/article/incitation-financiere-a-l-amelioration-de-la-qualite-ifaq>
55. Article L5211-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cited 2023 Aug 25]. Available from: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000046126069
56. VIDAL [Internet]. [cited 2023 Aug 25]. Les dispositifs médicaux. Available from: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/utilisation/regles-bon-usage-parapharmacie/dispositifs-medicaux-dm-ce.html>
57. S99-223 GPF de Q• E dispositifs médicaux et gestion des risques • A norme X. [ANSM] LISTE - Dispositifs médicaux déclarés à l' ANSM [Internet]. Qualitiso. [cited 2023 Aug 25]. Available from: <https://www.qualitiso.com/mdocs-posts/ansm-liste-dispositifs-medicaux/>
58. Byrne M, Aly A. The Surgical Suture. *Aesthet Surg J*. 2019 Mar 14;39(Supplement_2):S67–72.
59. Les Sutures [Internet]. CHVSM. [cited 2023 Jul 25]. Available from: <https://chvsm.com/les-sutures/>
60. S99-223 GPF de Q• E dispositifs médicaux et gestion des risques • A norme X. I, IIa, IIb, III: Les classes de dispositifs médicaux [Internet]. Qualitiso. 2014 [cited 2023 Aug 25]. Available from: <https://www.qualitiso.com/classification-europeenne-dispositifs-medicaux/>
61. About EU MDR [Internet]. [cited 2023 Aug 28]. Available from: <https://home.jnj.com/sites/eumdr/SitePageModern/1523015/about-eu-mdr>
62. Your Europe [Internet]. [cited 2023 Aug 25]. Marquage CE: obtenir le certificat, exigences de l'UE. Available from: https://europa.eu/youreurope/business/product-requirements/labels-markings/ce-marking/index_fr.htm

63. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cited 2023 Aug 25]. Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_419486/fr/commission-nationale-d-evaluation-des-dispositifs-medicaux-et-des-technologies-de-sante
64. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cited 2023 Aug 25]. Available from: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=certification%20d%27un%20dispositif%20m%C3%A9dical>
65. ANSM [Internet]. [cited 2023 Aug 25]. DM et DMIA - Principaux textes législatifs et réglementaires. Available from: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/reglementation-relative-aux-dispositifs-medicaux-dm-et-aux-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro-dmdiv/dm-et-dmia-principaux-textes-legislatifs-et-reglementaires>
66. ANSM [Internet]. [cited 2023 Aug 25]. Mise sur le marché des dispositifs médicaux et des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro. Available from: <https://ansm.sante.fr/page/mise-sur-le-marche-des-dispositifs-medicaux-et-des-dispositifs-medicaux-de-diagnostic-in-vitro>
67. Romain A. Parcours du dispositif médical en France. 2017;
68. EUDAMED database - EUDAMED [Internet]. [cited 2023 Aug 29]. Available from: <https://ec.europa.eu/tools/eudamed/#/screen/home>
69. ANSM [Internet]. [cited 2023 Aug 28]. Actualité - Nouveaux règlements européens relatifs aux dispositifs médicaux. Available from: <https://ansm.sante.fr/actualites/nouveaux-reglements-europeens-relatifs-aux-dispositifs-medicaux>
70. Identifiant unique des dispositifs (IUD) [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 29]. Available from: https://health.ec.europa.eu/medical-devices-topics-interest/unique-device-identifier-udi_fr
71. ANSM [Internet]. [cited 2023 Aug 29]. Actualité - Certification des dispositifs médicaux : le GMED est désigné comme organisme notifié au titre du nouveau règlement européen. Available from: <https://ansm.sante.fr/actualites/certification-des-dispositifs->

medicaux-le-gmed-est-designe-comme-organisme-notifie-au-titre-du-nouveau-reglement-europeen

72. Commission européenne. Fiche d'information à l'intention des fabricants de dispositifs médicaux implantables [Internet]. 2021. Available from: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://health.ec.europa.eu/system/files/2021-11/md_implany-cards_factsheet_fr_0.pdf

73. ANSM [Internet]. [cited 2023 Aug 29]. Liste des communications. Available from: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/declarations-des-dispositifs-medicaux/liste-des-communications>

74. Elodie V. Dispositifs médicaux financés dans les tarifs des prestations d'hospitalisation (INTRA-GHS). 2022;

75. Lin Y, Lai S, Huang J, Du L. The Efficacy and Safety of Knotless Barbed Sutures in the Surgical Field: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Sci Rep*. 2016 Mar 23;6(1):23425.

76. Johnston SS, Chen BPH, Tommaselli GA, Jain S, Pracyk JB. Barbed and conventional sutures in spinal surgery patients: an economic and clinical outcomes comparison. *J Wound Care*. 2020 May 1;29(Sup5a):S9–20.

77. Nawrocki JG, Nonnenmann H, Mooney M, Sutton N, Schmitz ND. A High-Strength, Absorbable, Antibacterial Knotless Tissue Control Device for Fascial Closure. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2017;6(2):175–81.

78. Storch ML, Rothenburger SJ, Jacinto G. Experimental efficacy study of coated VICRYL plus antibacterial suture in guinea pigs challenged with *Staphylococcus aureus*. *Surg Infect*. 2004;5(3):281–8.

79. J&J MedTech [Internet]. [cited 2023 Sep 1]. MONOCRYL Plus Antibacterial (poliglecaprone 25) Suture | Ethicon. Available from: <https://www.jnjmedtech.com/en-EMEA/product/monocryl-plus-antibacterial-poliglecaprone-25-suture>

80. Ethicon. Ethicon Wound Closure Manual [Internet]. 2005. Available from: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://anwresidency.com/simulation/guide/resources/Ethicon_Wound_Closure_manual.pdf
81. Rothenburger S, Spangler D, Bhende S, Burkley D. In vitro antimicrobial evaluation of Coated VICRYL* Plus Antibacterial Suture (coated polyglactin 910 with triclosan) using zone of inhibition assays. *Surg Infect.* 2002;3 Suppl 1:S79-87.
82. Ming X, Rothenburger S, Yang D. In vitro antibacterial efficacy of MONOCRYL plus antibacterial suture (Poliglecaprone 25 with triclosan). *Surg Infect.* 2007 Apr;8(2):201–8.
83. Les zones d’inhibition - Labster Theory [Internet]. [cited 2023 Sep 11]. Available from: <https://theory.labster.com/zoneofinhibition-fr/>
84. Ziel [Internet]. [cited 2023 Sep 11]. Microbiology FAQ for State Cannabis Testing. Available from: <https://www.ziel.com/fr/faq/microbial-faq/>
85. Ming X, Nichols M, Rothenburger S. In vivo antibacterial efficacy of MONOCRYL plus antibacterial suture (Poliglecaprone 25 with triclosan). *Surg Infect.* 2007 Apr;8(2):209–14.
86. Barbolt TA. Chemistry and safety of triclosan, and its use as an antimicrobial coating on Coated VICRYL* Plus Antibacterial Suture (coated polyglactin 910 suture with triclosan). *Surg Infect.* 2002;3 Suppl 1:S45-53.
87. 5-Chloro-2-(2,4-dichlorophenoxy)phenol for synthesis 3380-34-5 [Internet]. [cited 2023 Nov 27]. Available from: <http://www.sigmaaldrich.com/>
88. Irgacare MP (Triclosan) - DeWolf Chemical an Azelis Company [Internet]. [cited 2023 Sep 11]. Available from: <https://dewolfchem.com/shop/irgacare-mp/>
89. Commissioner O of the. 5 Things to Know About Triclosan. FDA [Internet]. 2020 Sep 9 [cited 2023 Sep 11]; Available from: <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/5-things-know-about-triclosan>
90. SCCS Scientific Advice on the Safety of Triclocarban and Triclosan – CRITICAL CATALYST [Internet]. [cited 2023 Sep 11]. Available from: <https://criticalcatalyst.com/sccs-scientific-advice-on-the-safety-of-triclocarban-and-triclosan/>

91. Gouvernement du Canada C canadien d'hygiène et de sécurité au travail. CCHST: Qu'est-ce que DL₅₀ et CL₅₀? [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 11]. Available from: <https://www.cchst.ca/oshanswers/chemicals/ld50.html>
92. Leaper D, Wilson P, Assadian O, Edmiston C, Kiernan M, Miller A, et al. The role of antimicrobial sutures in preventing surgical site infection. *Ann R Coll Surg Engl*. 2017 Jul;99(6):439–43.
93. Cole EC, Addison RM, Rubino JR, Leese KE, Dulaney PD, Newell MS, et al. Investigation of antibiotic and antibacterial agent cross-resistance in target bacteria from homes of antibacterial product users and nonusers. *J Appl Microbiol*. 2003;95(4):664–76.
94. Définition randomisation [Internet]. [cited 2023 Oct 23]. Available from: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/R/randomisation>
95. Coulm B. L'essentiel sur les méta-analyses. *Sages-Femmes*. 2022 Jan 1;21(1):51–5.
96. Comité d'Harmonisation de l'audit Interne, economie.gouv.fr. FICHE PRATIQUE : Constitution d'un échantillon [Internet]. Available from: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.economie.gouv.fr/files/fiche_pratique_constitution_echantillonv1.pdf
97. Ladner J, Ben Abdelaziz A, Pédagogie-Recherche-Publication en Sciences de la Santé(RPP2S) RM. Comment calculer et interpréter la valeur de «p» dans une étude épidémiologique. *Tunis Médicale*. 2021 Mar;99(3):313–7.
98. Lexchin J. Sponsorship bias in clinical research. *Int J Risk Saf Med*. 2012;24(4):233–42.
99. Edwards M, Graziadio S, Shore J, Schmitz ND, Galvain T, Danker WA, et al. Plus Sutures for preventing surgical site infection: a systematic review of clinical outcomes with economic and environmental models. *BMC Surg*. 2023 Oct 3;23(1):300.
100. Apisarnthanarak A, Singh N, Bandong AN, Madriaga G. Triclosan-coated sutures reduce the risk of surgical site infections: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015 Feb;36(2):169–79.

101. de Jonge SW, Atema JJ, Solomkin JS, Boermeester MA. Meta-analysis and trial sequential analysis of triclosan-coated sutures for the prevention of surgical-site infection. *Br J Surg*. 2017 Jan;104(2):e118–33.
102. Leaper DJ, Edmiston CE, Holy CE. Meta-analysis of the potential economic impact following introduction of absorbable antimicrobial sutures. *Br J Surg*. 2017 Jan;104(2):e134–44.
103. Ahmed I, Boulton AJ, Rizvi S, Carlos W, Dickenson E, Smith N, et al. The use of triclosan-coated sutures to prevent surgical site infections: a systematic review and meta-analysis of the literature. *BMJ Open*. 2019 Sep 3;9(9):e029727.
104. Overview | Surgical site infections: prevention and treatment | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2019 [cited 2023 Jul 18]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng125>
105. Overview | Plus Sutures for preventing surgical site infection | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2021 [cited 2023 Oct 9]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/mtg59>
106. Surgical Site Infection | Guidelines | Infection Control | CDC [Internet]. 2019 [cited 2023 Oct 9]. Available from: <https://www.cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/ssi/index.html>
107. Badia JM, Casey AL, Petrosillo N, Hudson PM, Mitchell SA, Crosby C. Impact of surgical site infection on healthcare costs and patient outcomes: a systematic review in six European countries. *J Hosp Infect*. 2017 May 1;96(1):1–15.
108. Humphreys H. Preventing surgical site infection. Where now? *J Hosp Infect*. 2009 Dec;73(4):316–22.
109. Marhold H, Meimeth M. Les discours du développement durable dans les pays européens. Introduction. *Eur En Form*. 2009;352(2):3–21.
110. Bodiguel J. Objectifs de développement durable [Internet]. Développement durable. [cited 2023 Nov 27]. Available from: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/fr/objectifs-de-developpement-durable/>

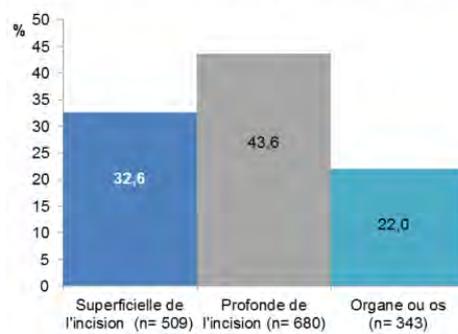
111. Johnson & Johnson. Health for Humanity 2025 Goals [Internet]. 2023 [cited 2023 Nov 25]. Available from: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.jnj.com/health-for-humanity-goals-2025

112. Sustainable Care Pathways Guidance | Sustainable Healthcare Coalition [Internet]. [cited 2023 Nov 3]. Available from: <https://shcoalition.org/sustainable-care-pathways-guidance/>

ANNEXES

ANNEXE 1 : Répartition des différentes ISO dans le rapport RAISIN de 2018 (1)

Répartition des ISO selon le site infectieux et le type d'intervention - ISO Raisin 2018



ANNEXE 2 : Incidence des ISO en 2018, rapport RAISIN (1)

Synthèse des résultats

| | Nb interv. | Nb ISO | % ambul | Durée moyenne de suivi (en jrs) ± ET | % NNIS-0 | Taux d'incidence d'ISO [IC95%] | TI d'ISO pour les patients sans FaR* [IC95%] | Délai moyen d'apparition de l'ISO depuis l'intervention (en jrs) ± ET | % ISO profonde, organes ou espace | % de reprises chir. |
|------------------------------------------------|---------------|-----------|------------|--------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------|
| Toutes chirurgies | | | | | | | | | | |
| - | 95 386 | 1 580 | 15,7 | 45,8±45,7 | 52,8 | 1,64 [1,55-1,72] | 0,72 [0,58 – 0,91] | 17,2±14,6 | 65,6 | 49,2 |
| Chirurgie orthopédique | | | | | | | | | | |
| PHTP | 14 236 | 192 | 1,4 | 58,2±47,4 | 52,4 | 1,35 [1,16 - 1,54] | 0,88 [0,58-1,28] | 28,0±16,1 | 82,8 | 85,9 |
| PTGP | 10 976 | 54 | 2,1 | 67,8±55,7 | 52,0 | 0,90 [0,72-1,08] | 0,60 [0,52-1,21] | 32,3±18,2 | 80,8 | 87,9 |
| RPTH | 1 369 | 99 | 0,3 | 61,6±50,5 | 44,1 | 3,94 [2,89-5,00] | 3,00 [1,32-6,35] | 22,1±17,1 | 88,9 | 87,0 |
| RPTG | 511 | 22 | 0,6 | 69,4±61,9 | 45,5 | 4,31 [2,51-6,10] | 2,56 [0,66-7,87] | 29,2±23,4 | 90,9 | 100 |
| Chirurgie digestive | | | | | | | | | | |
| HERN | 12 178 | 2 | 64 | 32,3±31,3 | 57 | 0,47 [0,35-0,59] | 0,34 [0,18-0,62] | 14,6±7,8 | 33,3 | 38,6 |
| CHOL | 7 712 | 3 | 39,8 | 30,5±30,4 | 58 | 0,97 [0,75-1,19] | 0,14 [0,04-0,44] | 10,5±7,4 | 57,3 | 36,0 |
| COLO | 3 025 | 13 | 5,6 | 51,0±49,8 | 31,7 | 7,01 [6,06-7,95] | 4,74 [2,68-8,17] | 9,3±6,1 | 61,3 | 57,4 |
| APPE | 3 154 | 202 | 2,6 | 28,5±30,1 | 41,9 | 2,06 [1,56-2,56] | 0,99 [0,17-3,91] | 10,1±5,8 | 73,8 | 26,2 |
| Chirurgie gynécologie-obstétrique | | | | | | | | | | |
| CESA | 12 624 | 211 | 0,4 | 32,4±31,7 | 72,6 | 1,67 [1,45-1,90] | 1,29 [0,88-1,88] | 11,5±6,5 | 30,8 | 20,9 |
| SEIN | 869 | 98 | 32,8 | 35,7±42,0 | 59,4 | 1,67 [1,34-2,00] | - | 15,8±7,6 | 71,4 | 50,0 |
| HYSA | 1 461 | 19 | 2 | 32,7±32,6 | 53,5 | 1,30 [0,72-1,89] | - | 12,3±6,7 | 78,9 | 42,1 |
| HYSV | 1 108 | 8 | 2,2 | 35,0±32,3 | 56,0 | 0,72 [0,22-1,22] | - | 10,9±4,9 | 87,5 | 87,5 |
| Chirurgie traumatologique | | | | | | | | | | |
| OSEF | 1 991 | 11 | 0,3 | 55,0±50,0 | - | 0,55 [0,23-0,88] | 5,26 [0,28-28,11] | 26,5±10,9 | 72,7 | 72,7 |
| OSAU | 5 941 | 110 | 17,9 | 60,6±61,8 | - | 1,85 [1,51-2,20] | 0,61 [0,33-1,65] | 33,6±23,2 | 78,2 | 78,2 |
| Chirurgie urologique | | | | | | | | | | |
| RTUP | 4 288 | 117 | 6,3 | 46,4±41,0 | 42,5 | 2,73 [2,23-3,22] | 1,82 [1,04-3,11] | 11,5±9,7 | 90,6 | 4,3 |
| PROS | 1 145 | 58 | 0,4 | 47,9±47,2 | 41,1 | 5,07 [3,76-6,37] | 4,71 [2,80-7,68] | 11,5±6,2 | 55,2 | 6,9 |
| Neurochirurgie | | | | | | | | | | |
| HDIS | 1 483 | 5 | - | 35,7±32,8 | 63,9 | 1,87 [1,11-2,84] | - | 18,8±8,29 | 20,0 | 80,0 |
| LAMI | 1 227 | 23 | - | 41,1±41,2 | 50,4 | 0,34 [0,04-0,63] | 0,16 [0,00-0,47] | 14,5±6,7 | 78,3 | 95,7 |
| Chirurgie bariatrique | | | | | | | | | | |
| BARS | 1 972 | 16 | 0,7 | 47,2±47,6 | 45,7 | 0,81 [0,41-1,21] | 1,16 [0,47-2,63] | 9,4±7,8 | 81,3 | 43,8 |
| BARB | 741 | 9 | 0,1 | 58,3±55,5 | 25,5 | 1,21 [0,42-2,01] | 1,15 [0,08-7,13] | 7,9±6,7 | 55,6 | 55,6 |
| BARA | 120 | 4 | 35 | 53,1±52,2 | 53,3 | 3,33 [0,07-6,60] | - | 8,8±4,1 | 25,0 | 25,0 |
| Chirurgie coronaire | | | | | | | | | | |
| PON M | 1 055 | 48 | 0,1 | 57,5±50,4 | - | 4,36 [3,1-5,62] | - | 18,5±7,4 | 43,5 | 37,0 |
| Chirurgie réparatrice et reconstructive | | | | | | | | | | |
| DERM | 493 | 25 | 4,3 | 55,7±56,0 | - | 5,07 [3,08-7,06] | - | 14,6±6,4 | 48,0 | 44,0 |
| Chirurgie thoracique | | | | | | | | | | |
| LOBE | 262 | 9 | 0,4 | 59,2±49,7 | 17,2 | 3,44 [1,19-6,68] | - | 11,1±7,9 | 55,6 | 22,2 |
| EPAP | 189 | 1 | - | 57,5±49,7 | 56,1 | 0,53 [0,00-1,57] | - | 12,0±0,0 | 100 | - |
| PNEU | 14 | 1 | - | 54,6±56,6 | 14,3 | 7,14 [0,00-1,57] | - | 29,0±0,0 | 100 | 100 |
| BILO | 5 | 0 | - | 34,4±34,4 | - | - | - | - | - | - |
| Chirurgie vasculaire | | | | | | | | | | |
| AORT | 236 | 13 | - | 45,5±46,9 | 22,0 | 5,51 [2,51-8,50] | - | 14,7±8,3 | 76,9 | 76,9 |
| ACAO | 4 | 0 | 0,85 | 95,5±99,9 | - | - | - | - | - | - |

* NNIS-0 : âge>médiane ; intervention programmée ; durée de séjour pré-opératoire ≤ 1 jour

Can you introduce yourself? Your career at JnJ and the role you played for the Plus suture launch and creation?

Howard Scalzo, mechanical engineering and biomedical, 6 and half year in orthopedic field and then joined Johnson & Johnson almost 28 year ago. Responsible for suture coatings, and because of that was asked to look into antibacterial coatings for Plus sutures. The sutures were launched on the February 14th in 2003. Responsible for research and development of the coating and technical project leadership.

At this time, the idea of an antibacterial device existed, with the silver coated mesh, from France with the same objective of SSI reduction.

Could you tell us how the idea of creating antibacterial sutures first came to you? What inspired this innovation?

The SSI are a real burden in the healthcare system and many solutions can be used to reduce the risk of infections. Furthermore, as a foreign body, the suture increases the risk of infections : by protecting the surface from bacteria colonization we can control the start of an infection. Sutures with antibiotics were already an idea at this time, and they had the idea to use an antibacterial agent, to inhibit bacteria colonization and avoid at the same time resistance to antibiotics.

Antibacterial sutures utilize triclosan as their active ingredient. Could you explain why triclosan was chosen, and what makes it effective in reducing infection risk in surgical sites?

We were looking at agents and we wanted an antibacterial agent that was effective against the bacteria most commonly associated with medical device infection. From the CDC (Center for Disease Control) list at that time, SA, SE MRSA and MRSE were at the top of the list. Therefore, triclosan was a good choice to impact those bacteria. We based the label claims of course on the minimum possible amount of triclosan on the suture so for Vicryl Plus (the first Plus suture launched) we chose those 4 bacteria to be effective against. For the other Plus products we were able to add Klebsiella pneumonia and E. coli as well, again both on the CDC list of bacteria associated with medical device infections.

What were your initial expectations and goals when you embarked on this project to create antibacterial sutures?

They were not sure that they will ever be able to have clinical studies showing reduction of infections, because infections are multifactorial. But they believed in the science, that if they protect the suture from bacteria colonization that will avoid infection around the suture. The main goal was to help patients and improve their outcomes after surgery.

Now there are clinical studies demonstrating 28% reduction of infection using plus sutures. The Plus sutures have more clinical data than any other suture in history.

What kinds of surgeries or medical procedures are most likely to benefit from the use of antibacterial sutures?

All : infections happen in all surgeries, being able to reduce that risk is a benefit for any surgery.

Could you share any significant challenges or obstacles you encountered during the development and testing phases of antibacterial sutures?

There is 3 aspects of the technology : safety to the patient, efficacy against the bacteria most commonly associated with medical device infections, and the fact that the product fits into the manufacturing process.

One big challenge : the triclosan vaporized from the suture to the packaging : what they did is ensure that enough triclosan was remaining on the end product. Then they could use this faculty of triclosan to vaporize in the packaging to coat the monofilament suture, putting the suture inside the packaging with triclosan, and the triclosan went on the suture.

How has the medical community responded to the introduction of antibacterial sutures, and what kind of feedback have you received from healthcare professionals and patients?

Initially : surgeons were unsure about the efficacy, and wanted to see clinical data. But now with all the clinical data, surgeons can be confident that Plus sutures are impactful in reducing SSI. Some patients are now very thankful to have antibacterial sutures and product so 80% can come back to their normal life without infections or complications.

Now all the biggest health care organization : NICE, CDC, WHO are recommending the product.

What future developments or improvements do you envision for antibacterial sutures in terms of both technology and accessibility?

My hope is that antibacterial sutures will be the standard of care, and that every suture will be antibacterial.

ANNEXE 4 : Réduction logarithmique du PDS Plus in vivo (2)

TABLE 1. IN VIVO BACTERICIDAL EFFICACY OF POLYDIOXANONE SUTURE (SIZE 2-0) WITH TRICLOSAN

| | Log CFU/explant ^a | % kill relative to control | P value ^b |
|------------------------------|------------------------------|----------------------------|----------------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i> | | | |
| Without triclosan | 5.3 | NA | 0.0000013 |
| With triclosan | 2.4 | 99.9 | |
| <i>E. coli</i> | | | |
| Without triclosan | 4.6 | NA | 0.0018 |
| With triclosan | 3.6 | 90 | |

^aAverage of 10 animals.

^bPaired *t*-test.

NA = not applicable.

ANNEXE 5 : Test in Vitro du PDS Plus et zone d'inhibition (2)

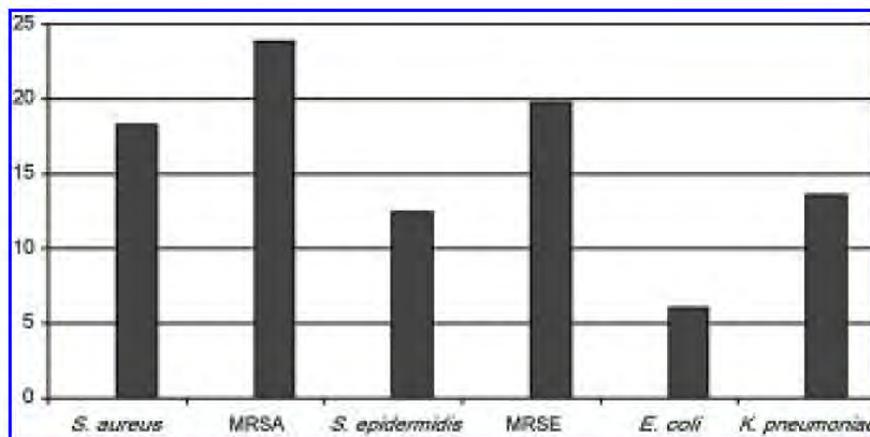


FIG. 1. In vitro efficacy of polydioxanone suture with triclosan (size 2-0). Zone of inhibition (mm) was measured from central suture to "no growth" edge. Data are means of triplicate samples. MRSA = methicillin-resistant *S. aureus*; MRSE = methicillin-resistant *S. epidermidis*.

ANNEXE 6 : Zone d'inhibition in vitro en présence de E. Coli sur une suture PDS Plus (2)

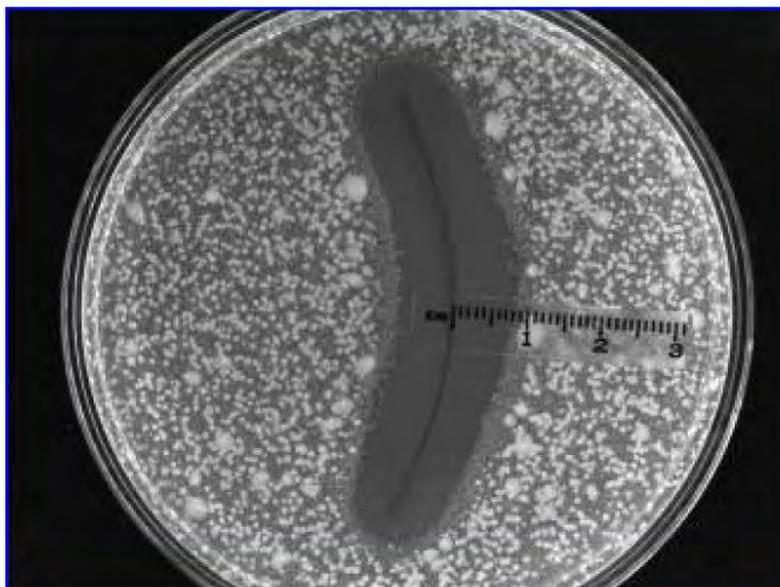
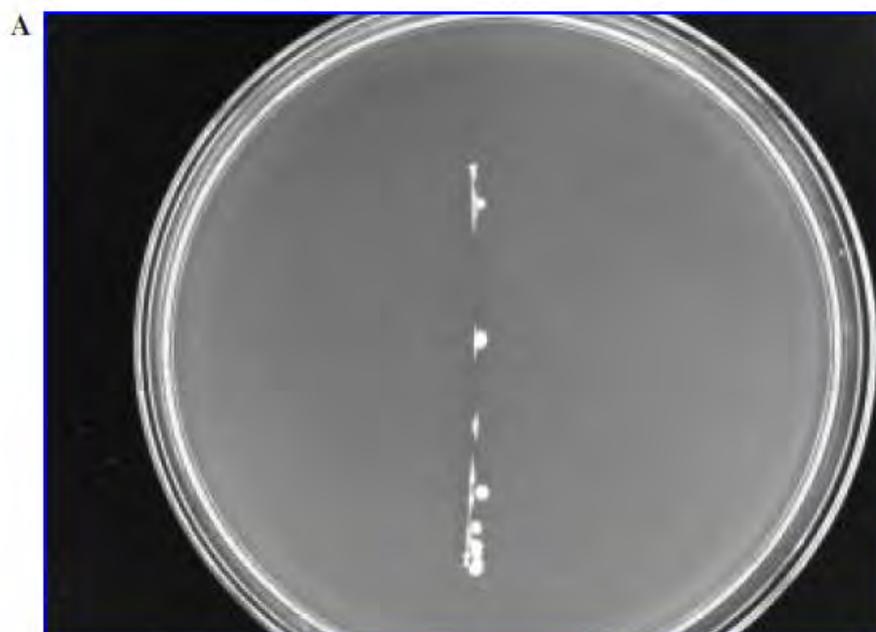


FIG. 2. Zone of inhibition of polydioxanone suture with triclosan against *E. coli*.

ANNEXE 7 : Test in vitro PDS Plus & Non plus (2)

Colonisation de la suture sans triclosan : Non plus



Absence de colonisation de la suture par *S aureus* avec le revêtement au triclosan : Plus

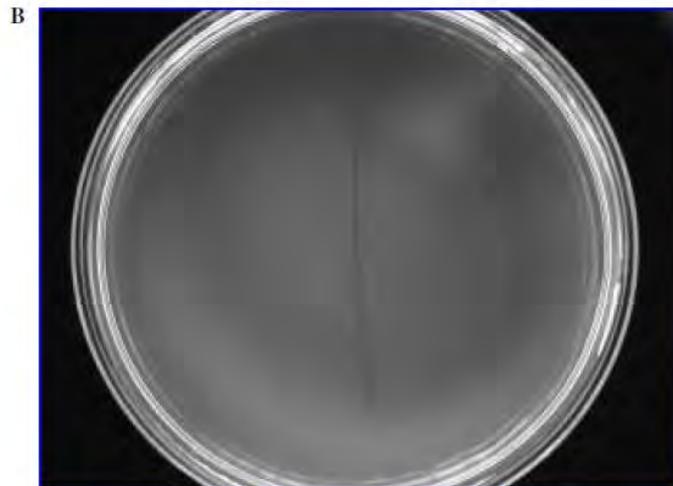
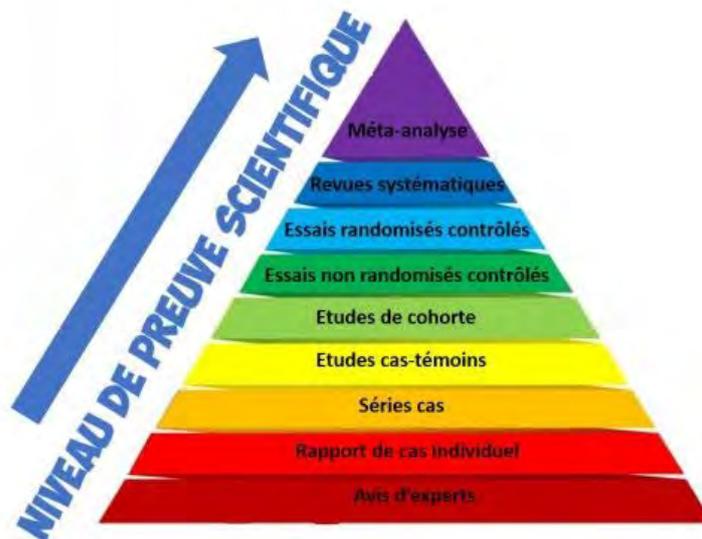


FIG. 4. Inhibition of in vitro colonization under dynamic conditions. *Staphylococcus aureus* colonized control polydioxanone suture without triclosan (A), whereas no colonization was observed for polydioxanone suture with triclosan (B) under the same conditions. Similar results were observed with *E. coli* (data not shown).

ANNEXE 8 : Pyramide de niveau de preuve scientifique (3)



Le rôle des sutures antibactériennes enduites de Triclosan dans la lutte contre les
infections du site opératoire

Présentée et soutenue publiquement par : GARCIA Coline

Directeur de thèse : Monsieur Jan SUDOR

Lieu et date de soutenance : 15 décembre 2023

RESUME en français

Face aux défis quotidiens des établissements de santé, les ISO émergent comme une problématique majeure avec des implications tant humaines qu'économiques. Bien que ces infections soient en grande partie évitables, les moyens actuels ne garantissent pas une éradication totale. Les sutures enduites d'antibactériens, notamment la technologie Plus, offrent une solution prometteuse, démontrant une réduction significative des ISO selon des méta-analyses et des recommandations institutionnelles mondiales. Malgré ces preuves, leur adoption en tant que standard de soin en France demeure limitée, confrontée à des obstacles économiques et à une réticence à percevoir leur intérêt global. Cette thèse propose d'étudier ces sutures sous tous leurs aspects mais également leur efficacité à long terme et leur impact sur les patients et le système de santé en France.

Titre en Anglais

The role of triclosan-coated antibacterial sutures in the fight against surgical site infections

Résumé en anglais :

In the face of daily challenges in healthcare facilities, SSIs emerge as a major issue with both human and economic implications. Although these infections are largely preventable, current measures do not guarantee complete eradication. Antibacterial-coated sutures, particularly the Plus technology, provide a promising solution, demonstrating a significant reduction in SSIs according to global meta-analyses and institutional recommendations. Despite this evidence, their adoption as a standard of care in France remains limited, hindered by economic obstacles and a reluctance to recognize their global significance. This thesis aims to examine the evidence regarding these sutures, understanding their role comprehensively in all aspects, and attempting to comprehend the barriers presented by the current financing and healthcare system in France.

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : Infection du site opératoire (ISO), Suture Plus, Antibactérien, Triclosan, Système de santé France, Qualité des soins, NICE, OMS, dispositif médical implantable, bactéries

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

UFR de Santé – Département des Sciences Pharmaceutiques – 31062 TOULOUSE Cedex 09 – France