

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2018

N° : 171

THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE
DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Mention D.E.S de Rhumatologie

PAR

Marie DESMURS

Née le 2 aout 1990 à PARIS

LES INFECTIONS DE PROTHESES DE GENOU ET DE HANCHE A BACILLE
GRAM NEGATIF AEROBIE : EPIDEMIOLOGIE, PROBLEMES
MICROBIOLOGIQUES ET THERAPEUTIQUES ACTUELS

Président de thèse : Professeur Yves HANSMANN

Directeur de thèse : Docteur Jeannot GAUDIAS


 1
FACULTÉ DE MÉDECINE
 (U.F.R. des Sciences Médicales)

- Président de l'Université M. DENEKEN Michel
- Doyen de la Faculté M. SIBILIA Jean
- Asseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11) M. GOICHOT Bernard
- Doyens honoraires : (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (3.10.01-7.02.11) M. LODES Bertrand
- Chargé de mission auprès du Doyen M. VICENTE Gilbert
- Responsable Administratif M. LE REST François

 Edition MARS 2018
 Année universitaire 2017-2018

 HOPITAUX UNIVERSITAIRES
 DE STRASBOURG (HUS)

 Directeur général :
 M. GAUTIER Christophe

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis

Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak

Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)

DOLLFUS Hélène

Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

P0191

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRPô CU	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie / NHC	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRPô Resp	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	RPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRPô NCS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	NRPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BODIN Frédéric P0187	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
Mme BOEHM-BURGER Nelly P0016	NCS	• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
BONNOMET François P0017	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04	Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03	Néphrologie
CANDOLFI Ermanno P0025	RP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02	Réanimation
CHAKFE Nabli P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
CHAUVIN Michel P0040	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
CHELLY Jameledine P0173	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04	Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie- Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03	Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie / CCOM d'Ilkirch	42.01	Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01	Anesthésiologie-Réanimation : Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
Mme DANION-GRILLIAT Anne P0047	S/nb (1) (8) Cons	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service Psychothérapeutique pour Enfants et Adolescents / HC et Hôpital de l'Elsau	49.04	Pédopsychiatrie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
DEBRY Christian P0049	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
DIEMUNSCH Pierre P0051	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01	Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04	Génétique (type clinique)
DUCLOS Bernard P0055	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Option : Gastro-entérologie
DUFOUR Patrick (5) (7) P0056	S/nb Cons	• Centre Régional de Lutte contre le cancer Paul Strauss (convention)	47.02	Option : Cancérologie clinique
EHLINGER Matthieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / CCOM Ilkirch	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02	Chirurgie infantile

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOICHOT Bernard P0066	RP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
GRUCKER Daniel (1) P0069	S/nb	• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes in vitro / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
HERBRECHT Raoul P0074	RP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
HOCHBERGER Jürgen P0076 (Disponibilité 30.04.18)	NRP6 CU	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Unité de Gastro-Entérologie - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie / Nouvel Hôpital Civil	52.01 Option : Gastro-entérologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît P0078	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KAHN Jean-Luc P0080	NRP6 CS NCS	• Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine • Pôle de chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, chirurgie maxillo-faciale, morphologie et dermatologie - Serv. de Morphologie appliquée à la chirurgie et à l'imagerie / FAC - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / HC	42.01 Anatomie (option clinique, chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)
KALTENBACH Georges P0081	RP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCHMITT Jacques P0086	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04 Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KRETZ Jean Georges (1) (8) P0088	S/nb Cons	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
KUHN Pierre P0175	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
LANG Hervé P0090	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LANGER Bruno P0091	RP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
LAUGEL Vincent P0092	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01 Anatomie
LIPSKER Dan P0093	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la main - CCOM / Illkirch	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MARESCAUX Christian (5) P0097	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepierre	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
MASSARD Gilbert P0100	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme MATHELIN Carole P0101	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01	Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01	Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03	Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02	Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hautepierre / NHC	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
NISAND Israël P0113	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
OHLMANN Patrick P0115	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02	Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02	Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01	Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04	Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02	Neurochirurgie
Mme QUOIX Elisabeth P0124	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie P0196	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SAUDER Philippe P0142	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
SCHNEIDER Francis P0144	RP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 <u>Pédopsychiatrie</u> ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
Mme SPEEG-SCHATZ Claude P0147	RP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme STEIB Annick P0148	RP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
STEIB Jean-Paul P0149	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital Civil	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP6 NCS CS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WATTIEZ Arnaud P0161 (Dispo 31.07.2019)	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie médicale / Opt Gynécologie-Obstétrique
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0164	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFRAM-GABEL (5) Renée P0165	S/nb	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Morphologie appliquée à la chirurgie et à l'imagerie / Faculté • Institut d'Anatomie Normale / Hôpital Civil	42.01 Anatomie (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
<p>HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil * : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an) CU : Chef d'unité fonctionnelle Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle) Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur (1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018 (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017 (3) (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017 (5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017 (6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017</p>			

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépatodigestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
----------------------	----	---	--------------------------

MO112 B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
ARGEMI Xavier M0112		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : Maladies infectieuses
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme BARTH Heidi M0005 (Dispo → 31.12.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie - <u>Virologie</u> (Option biologique)
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
BONNEMAINS Laurent M0099		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01 Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DAL-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	Bactériologie-virologie Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0100 (Dispo->15.08.18)	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04 Génétique
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
FILISSETTI Denis M0025		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
Mme HELMS Julie M0114		• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Réanimation
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme JACAMON-FARRUGIA Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
JEGU Jérémie M0101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01 Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LEPILLER Quentin M0104 (Dispo → 31.08.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière (Biologique)
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PELACCIA Thierry M0051		• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR	48.02 Réanimation et anesthésiologie Option : Médecine d'urgences
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEGEL Philippe M0059		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SAMAMA Brigitte M0062		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme SCHNEIDER Anne M0107		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie Infantile
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		• Institut d'Immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAH Christian	P0186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pre RASMUSSEN Anne	P0186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03 Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--	------------------------------------

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE
C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. KOPP Michel	P0167	Médecine générale (depuis le 01.09.2001, renouvelé jusqu'au 31.08.2016)
Pr Ass. LEVEQUE Michel	P0168	Médecine générale (depuis le 01.09.2000 ; renouvelé jusqu'au 31.08.2018)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dr CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
--------------------	-------	--------------------------------------

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES
D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANCQ Hervé	NRP6 CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRP6 Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RP6 CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRP6 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRP6 CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRP6 NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie (membre de l'Institut)*
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2015 au 31 août 2018)*
BERTHEL Marc (Gériatrie)
BORSZTEJN Claude (Pédo-psychiatrie)
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale)
POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation)
- o *pour trois ans (1er septembre 2016 au 31 août 2019)*
BOUSQUET Pascal
PINGET Michel
- o *pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)*
BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)
CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)
MULLER André (Thérapeutique)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2018)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Dr CALVEL Laurent	Soins palliatifs (2016-2017 / 2017-2018)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017)
Dr LECOCQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)
Dr SALVAT Eric	Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur (2016-2017 / 2017-2018)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94
 BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01
 BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12
 BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95
 BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10
 BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16
 BIENTZ Michel (Hygiène) / 01.09.2004
 BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.2017
 BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95
 BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03
 BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99
 BRETTE Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10
 BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02
 BUCHHEIT Fernand (Neurochirurgie) / 01.10.99
 BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86
 CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15
 CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15
 CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95
 CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12
 CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16
 COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00
 CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98
 CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11
 DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17
 DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17
 DORNER Marc (Médecine Interne) / 01.10.87
 DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13
 EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10
 FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02
 FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.2016
 FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.2009
 GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13
 GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04
 GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97
 GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03
 GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14
 HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06
 HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04
 IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.2009
 IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98
 JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17
 JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11
 JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.2011
 JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04
 KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06
 KEMPF François (Radiologie) / 12.10.87
 KEMPF Ivan (Chirurgie orthopédique) / 01.09.97
 KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95
 KIRN André (Virologie) / 01.09.99
 KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98
 KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07
 KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08
 KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
 KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
 LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
 LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.2011
 LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
 LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
 LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
 MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
 MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
 MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
 MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
 MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
 MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
 MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
 MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
 MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
 MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
 MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
 MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.2011
 MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.2009
 OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
 PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
 PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
 Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.2011
 REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
 RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
 ROEGEL Emile (Pneumologie) / 01.04.90
 RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
 SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
 SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
 SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
 SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
 SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
 SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
 SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
 SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
 STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
 STOLL Claude (Génétique) / 01.09.2009
 STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
 STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
 TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
 TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
 TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
 VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
 VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
 VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
 WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
 WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
 WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
 WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
 WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
 WITZ JEAN-Paul (Chirurgie thoracique) / 01.10.90

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
 QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
 A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

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

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe. Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Yves HANSMANN,

Vous nous faites l'honneur de présider la soutenance de cette thèse et de juger ce travail. Merci pour votre disponibilité et votre gentillesse. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon respect.

A Monsieur le Professeur Jacques-Éric GOTTENBERG,

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger dans ce jury et de juger ce travail. Travailler à vos côtés aura été enrichissant. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon respect.

A Monsieur le Professeur Laurent ARNAUD,

Je te remercie d'avoir accepté de siéger dans ce jury et d'avoir accepté de juger ce travail. Merci pour ta disponibilité. Travailler à tes côtés aura été passionnant et stimulant. Je tiens à t'exprimer toute ma reconnaissance et mon respect.

A Monsieur le Professeur Matthieu EHLINGER,

Vous me faites l'honneur de participer au jury de cette thèse. Merci pour l'intérêt que vous portez à ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon respect.

A Monsieur le Docteur Jeannot GAUDIAS,

Je vous remercie de m'avoir confié ce travail et de m'avoir accompagné tout au long de celui-ci. Merci pour votre encadrement, votre confiance et votre disponibilité. Travailler à vos côtés

aura été un enrichissement autant professionnel que personnel. Soyez assuré de ma profonde gratitude pour l'enseignement que vous m'avez apporté au sein de votre équipe compétente, dynamique et chaleureuse.

Merci,

A l'ensemble des médecins avec qui j'ai travaillé ses quatre dernières années.

A l'ensemble des équipes soignantes que j'ai rencontré au cours de mon internat.

Merci,

A ma famille : mes parents, à ma sœur Anne et à mon frère Louis,

A Lucile,

A mes amis angevins : Maité, Anne, Anna, Charlotte, Axelle, Maelle,

A mes amis Strasbourgeois : Nathalie, Candice, Julie, Manel, Lisa, Carole, Léa, Lily,

A mes co-internes de rhumatologie et des autres services,

Et surtout, merci à François, pour tout.

TABLE DES MATIERES

Serment d’Hippocrate	13
Remerciements	14
Table des matières	16
Table des illustrations	18
Liste des abréviations	19
Lexique microbiologique	21
Introduction	23
Matériels et méthodes.....	27
I- Sélection des patients	27
II- Recueil de données et définition.....	27
1. Patients	27
2. Prothèse infectée.....	28
3. Données biologiques	29
4. Données microbiologiques	29
5. Antibiothérapie.....	30
6. Prise en charge chirurgicale.....	31
7. Evolution et suivi.....	31
III- Analyse statistique.....	31
Résultats	33
I- Description de la cohorte générale	33
II- Description démographique.....	34
III- Profil clinique, biologique et radiologique	34
IV- Profil bactériologique	37
1. Caractéristiques microbiologiques des soixante infections	37
2. Analyse des surinfections à BGN compliquant le traitement d’une infection préalable	41
3. Caractéristiques des infections à BMR.....	42
4. Analyse des frottis rectaux	44
V- Analyse de la prise en charge thérapeutique	45
1. Prise en charge chirurgicale.....	45
2. Prise en charge médicale	47
a) Antibiothérapie pré-opératoire	47
b) Antibiothérapie probabiliste post-opératoire	48
c) Antibiothérapie adaptée post-opératoire.....	48
3. Traitement des infections à BMR et résistantes aux fluoroquinolones	51

4. Antibiothérapie suppressive	52
VI- Devenir des patients	53
VII- Prise en charge des échecs infectieux.....	57
VIII- Analyse des facteurs de risques d'échec infectieux.....	58
Discussion	60
a) Emergence des infections prothétiques à BGN	60
b) Etiologie des infections à BGN	62
c) Profil microbiologique des infections prothétiques à BGN.....	65
d) Analyse de la prise en charge médicochirurgicale des infections prothétiques à BGN et devenir des patients	69
e) Echecs infectieux.....	76
Conclusion.....	79
Bibliographie.....	82

TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURES

Figure 1- Profil bactériologique des 242 infections de la cohorte générale	33
Figure 2- Caractéristiques microbiologiques des 60 infections.....	37
Figure 3- Détails des 80 bactéries	38
Figure 4- Choix de l'antibiothérapie adaptée injectable au cours des 60 épisodes infectieux	49
Figure 5- Choix de l'antibiothérapie adaptée per os au cours des 60 épisodes infectieux	50
Figure 6- Suivi des soixante épisodes infectieux au dernier recul	53

TABLEAUX

Tableau 1- Caractéristiques des 53 patients	34
Tableau 2- Classification des 60 infections à BGN.....	34
Tableau 3- Mécanisme des infections secondaires.....	35
Tableau 4- Caractéristiques des 60 infections à BGN.....	36
Tableau 5- Répartitions des bactéries selon le mécanisme infectieux.....	40
Tableau 6- Caractéristiques microbiologiques initiales des infections surinfectées à BGN	41
Tableau 7- Caractéristiques microbiologiques des infections surinfectant à BGN	42
Tableau 8- Délai pose de prothèse et surinfections à BGN	42
Tableau 9- Profil des bactéries résistantes.....	43
Tableau 10- Lien entre les BMR et la résistance aux fluoroquinolones et au TRIMETHOPRIME- SULFAMETHOXAZOLE	44
Tableau 11- Répartitions des BMR selon le délai entre la pose de la prothèse et le diagnostic.....	44
Tableau 12- Prise en charge chirurgicale initialement	46
Tableau 13- Prise en charge chirurgicale selon l'ancienneté de la prothèse et le mécanisme infectieux	47
Tableau 14- Antibiothérapie utilisée dans les 60 épisodes infectieux.....	47
Tableau 15- Description des nouvelles infections	54
Tableau 16- Devenir des soixante épisodes infectieux.....	55
Tableau 17- Devenir des cinquante-cinq épisodes infectieux au dernier recul en fonction de la chirurgie	56
Tableau 18- Devenir des soixante épisodes infectieux en fonction de la bactériologie	57
Tableau 19- Analyse bivariée.....	59
Tableau 20- Analyse bivariée suite	59

LISTE DES ABREVIATIONS

BGN : bacille gram négatif aérobie

BLSE : bêta-lactamase à large spectre

BMR : bactéries multi-résistantes

CGP : cocci gram positif

CRP : protéine-C-reactive

CHN : céphalosporinase de haut niveau

EPC : entérobactéries productrices de carbapénèmases

FQ-R : résistant aux fluoroquinolones

FQ-S : sensible aux fluoroquinolones

HAS : Haute Autorité de Santé

HUS : Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

IMC : indice de masse corporelle

IV : intra-veineux

ONERBA: observatoire national de l'épidémiologie de la résistante bactérienne aux antibiotiques

PTG : prothèse totale de genou

PTH : prothèse totale de hanche

PO : per os

RAISIN : réseau d'alerte, d'intervention et de surveillance des infections nosocomiales

SC : sous-cutanée

SPE : nerf sciatique poplité externe

TM-R : résistant au TRIMETHOPRIME-SULFAMETHOXAZOLE

TM-S : sensible au TRIMETHOPRIME-SULFAMETHOXAZOLE

LEXIQUE MICROBIOLOGIQUE

B.fragilis : *Bacteroides fragilis*

C.albicans : *Candida albicans*

C.glabrata : *Candida glabrata*

C.koseri : *Citrobacter koseri*

E.cloacae : *Enterobacter complexe cloacae*

E.coli : *Escherichia coli*

E.faecalis : *Enterococcus faecalis*

E.faecium : *Enterococcus faecium*

F.magna : *Finnegoldia magna*

K.pneumoniae : *Klebsiella pneumoniae*

K.oxytoca : *Klebsiella oxytoca*

M.morganii : *Morganella morganii*

M.osloensis : *Moraxella osloensis*

P.multocida : *Pasteurella multocida*

P.anaerobius : *Peptostreptococcus anaerobius*

P.mirabilis : *Proteus mirabilis*

P.denticola : *Prevotella denticola*

P.vulgaris : *Proteus vulgaris*

P.aeruginosa : *Pseudomonas aeruginosa*

R.peoriensis : *Rabsoniella peoriensis*

S.agalactae : *Streptocoque agalactae*

S.anginosus : *Streptocoque anginosus*

S.aureus : *Staphylocoque aureus*

S.dysgalactae : *Streptocoque dysgalactae*

S.enteritidis : *Salmonella enteritidis*

S.epidermidis : *Staphylocoque epidermidis*

S.maltophilia : *Stenotrophomonas maltophilia*

S.marcescens : *Serratia marcescens*

S.species : *Serratia species*

S.oralis : *Streptocoque oralis*

V.parvula : *Veillonella parvula*

INTRODUCTION

Les infections sur prothèses articulaires constituent une des complications les plus redoutées. En effet, lorsqu'elles surviennent, le pronostic fonctionnel du patient est engagé avec un risque de complications, de séquelles fonctionnelles non négligeables et d'une augmentation de la morbi-mortalité. Elles sont estimées entre 1 à 2% toutes prothèses orthopédiques confondues. Leur nombre est en constante hausse du fait de l'augmentation des poses de prothèses et de l'augmentation des comorbidités des patients (1).

La connaissance de l'épidémiologie microbiologique associée aux infections de prothèses articulaires est indispensable. En effet, elle permet de guider l'antibiothérapie prophylactique et probabiliste, lors de l'intervention chirurgicale, pour qu'elle puisse couvrir le plus grand nombre de bactéries à l'origine d'infections. Les patients recevant rapidement un traitement antibiotique adapté ont moins d'échecs infectieux (2). Cependant le type de micro-organisme impliqué dans les infections orthopédiques change en fonction du mécanisme de l'infection et de l'ancienneté de la prothèse (3). Par ailleurs, l'épidémiologie bactérienne peut changer d'un pays à l'autre et d'un centre hospitalier à un autre. Il est donc important de connaître l'épidémiologie bactérienne locale (4). Classiquement, ce sont les bactéries du groupe cocci gram positif (CGP) qui sont le plus souvent responsables des infections sur prothèses orthopédiques, autour de 75%. Elles sont à l'origine d'infections précoces post-opératoires, chroniques ou hématogènes. Les bacilles gram négatifs (BGN) sont moins souvent rencontrés, environ 10%, et sont plutôt responsables d'infection précoce post-opératoire ou d'infection hématogène que d'infection chronique. Ils sont également communément associés aux infections polymicrobiennes (5). Cependant, cette épidémiologie change depuis quelques années. Ainsi, depuis les années 2010, plusieurs études montrent une augmentation des infections à BGN au détriment des infections à CGP (6,7). Les infections à BGN sont réputées plus difficiles à traiter, plus virulentes et avec un risque plus important d'échec du traitement

médico-chirurgical que celles à CGP (8,9). Ceci est dû, notamment, aux comorbidités des patients plus importantes dans les infections à BGN et à l'augmentation des bactéries multi-résistantes (BMR) (1,6,8). Les infections à BGN viennent parfois compliquer et surinfecter des infections prothétiques à CGP, rendant la prise en charge complexe.

Selon les recommandations françaises d'infectiologie datant de 2009 (10), l'antibiothérapie probabiliste post-opératoire d'une infection de prothèse articulaire doit comporter, en l'absence d'identification microbiologique préalable, une bithérapie par une bêtalactamine associée à de la VANCOMYCINE. Cette antibiothérapie étant à adapter à l'écologie microbienne de chaque établissement. Le traitement antibiotique adapté, pour une infection à BGN, doit comporter une bithérapie, pendant une quinzaine de jours, comprenant une bêtalactamine (CEFTRIAXONE ou CEFOTAXIME) et une fluoroquinolone puis un relais par fluoroquinolone en monothérapie. La durée totale du traitement varie de six semaines à trois mois. En cas d'infections à BGN résistants aux fluoroquinolones, ceux-ci doivent être remplacés par un traitement par aminosides d'une durée de sept jours maximum. Ces recommandations n'émettent pas d'avis en ce qui concerne l'antibiothérapie en cas de BMR. Par ailleurs, les infections à BGN multi-résistants ou résistants aux fluoroquinolones augmentent ces dernières années alors que le développement de nouveaux antibiotiques qui les cible stagne. Ceci entraîne des difficultés dans la prise en charge thérapeutique de ces infections. En effet, le traitement par fluoroquinolone est considéré comme indispensable dans la prise en charge d'infection de prothèse articulaire à BGN. Sa non-utilisation est corrélée à une majoration d'échecs infectieux (8,11–13). Ceci est expliqué, en partie, par son action anti-biofilm sur les BGN et sa bonne diffusion au niveau osseux et articulaire (14). En outre, la non-utilisation des fluoroquinolones limite le traitement antibiotique per os et oblige à un traitement parentéral prolongé pouvant être source de complications. Par ailleurs, le traitement des infections de prothèses orthopédiques s'accompagne également d'une prise en charge chirurgicale. Les recommandations de 2009

suggèrent une chirurgie par synovectomie-lavage en cas d'infection post-opératoire datant de moins de quinze jours ou en cas d'infection secondaire vue précocement (10). Cependant, plusieurs études montrent des résultats discordants lors de la prise en charge chirurgicale par synovectomie-lavage des infections à BGN avec notamment plus d'échecs que dans les infections à CGP (8,15). D'autres recommandations ont été publiées par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2014 (16). Elles concernent les infections de prothèses articulaires de genoux et de hanches, survenant dans le mois suivant la pose de la prothèse. Dans ses recommandations, il est conseillé de réaliser une synovectomie avec changement de prothèse articulaire en un temps en cas de mobilité des implants et/ou de prothèse non cimentée. Dans les autres cas de figures, l'attitude chirurgicale conseillée est la réalisation d'un lavage-synovectomie par arthrotomie avec changement des pièces modulaires.

La plupart des études concernant la prise en charge des infections de prothèses articulaires, aussi bien sur le plan chirurgical que médical, s'intéressent aux infections à CGP ou avec des faibles effectifs d'infections à BGN (12,17,18). La littérature concernant les infections prothétiques à BGN est très hétérogène. En effet, les classifications utilisées sont variables. Les deux paramètres qui doivent guider la prise en charge médico-chirurgicale sont d'une part, l'intervalle libre entre la pose de la prothèse et le début des signes infectieux et, d'autre part, le délai de prise en charge entre le début des signes cliniques et le début de la prise en charge thérapeutique de l'infection. Les publications ciblant les seules infections de prothèses à BGN sont rares et s'intéressent souvent à un sous-groupe d'infections : les infections précoces post-opératoires, les infections chroniques ou les infections d'origine hématogène. D'autres études se concentrent sur une technique chirurgicale particulière: lavage-synovectomie (8,13,15,19,20) ou changement de prothèse (21).

Face à l'émergence des infections prothétiques à BGN, en particulier des BMR et des bactéries résistantes aux fluoroquinolones, la question de la prise en charge thérapeutique et du devenir

des patients se pose logiquement. Cette problématique est quotidienne pour les médecins s'occupant des infections prothétiques articulaires.

Notre objectif était de réaliser une étude observationnelle regroupant l'ensemble des infections prothétiques de hanches (PTH) et de genoux (PTG), à BGN aérobie, sur l'année 2015 et 2016, prises en charge dans un service centre de référence des infections ostéoarticulaires complexes. Le but étant de mieux connaître et d'analyser l'épidémiologie, le type d'infection, la prise en charge chirurgicale et médicale et l'évolution après traitement, en vue d'optimiser la prise en charge des infections prothétiques à BGN et d'identifier des facteurs de risque d'échecs.

MATERIELS ET METHODES

I- Sélection des patients

Dans un premier temps, nous avons réalisé une cohorte rétrospective monocentrique dans le service de chirurgie septique des hôpitaux universitaires de Strasbourg (HUS), à partir des patients hospitalisés pour une infection de PTG ou de PTH. Tous les patients hospitalisés pour une infection de PTH ou PTG dans ce service du 01/01/2015 au 31/12/2016 ont été inclus dans la cohorte générale. Cette cohorte a été constituée à partir de la base PMSI des HUS (code T845, M0005, M0006, M0026, M0086, M0085). L'infection d'une prothèse était définie par la mise en évidence d'une bactérie ou d'une levure sur une PTH ou PTG en pré et/ou per-opératoire. Si la bactérie mise en évidence était une bactérie commensale, celle-ci devait être isolée dans au moins deux prélèvements distincts pour que le diagnostic d'infection soit retenu.

Dans un second temps, nous avons extrait de cette cohorte générale, l'ensemble des patients ayant une infection impliquant au moins un bacille gram négatif aérobic. Le recueil et l'analyse des données a été réalisé sur cette cohorte.

II- Recueil de données et définition

Pour chaque patient l'ensemble des données ont été collectés rétrospectivement à partir du dossier de consultation et d'hospitalisation. Si un patient avait été traité pour plusieurs épisodes infectieux pendant la période analysée, elles ont toutes été prises en compte. Ainsi, nous avons réalisés une analyse par épisode d'infection à BGN et par prothèse infectée.

1. Patients

Les données suivantes ont été recueillies pour chaque patient : l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC), la présence d'un diabète, d'un rhumatisme inflammatoire, d'une néoplasie,

d'une insuffisance rénale chronique, d'une immunodépression, d'un antécédent d'infection de prothèse. Les données cliniques suivantes ont également été colligées : la présence d'une fièvre et d'une fistule. La fistule est définie au sens large et comprend toutes les situations où il y a une perte de substance cutanée avec écoulement.

2. Prothèse infectée

L'histoire de la prothèse infectée a été reconstituée à partir des éléments suivants :

- la raison de l'implantation de la prothèse. Nous avons noté s'il s'agissait d'une primo-implantation de prothèse articulaire, d'un changement de prothèse pour raison aseptique ou d'un changement de prothèse pour raison septique.
- la durée (en semaines) entre la pose de la prothèse et le diagnostic d'infection. Nous avons choisi de classer les patients en trois groupes en fonction de l'ancienneté de la prothèse. Dans le premier groupe, l'infection survenait dans le premier mois (J0-J30). Dans le deuxième groupe l'infection était diagnostiquée entre le 31^{ème} et le 365^{ème} jours après la pose de prothèse (J31-J365). Dans le troisième groupe l'infection survenait après la première année (>J365).
- le nombre de prothèses infectées simultanément.
- la localisation de la prothèse (hanche ou genou).
- le mécanisme supposé de l'infection :
 - par contamination supposée péri-opératoire :
 - sans indicent cicatriciel identifié
 - avec incident cicatriciel, défini par un écoulement purulent, une désunion de cicatrice ou une nécrose cicatricielle, sèche ou humide.
 - par infection secondaire :

- par voie hémotogène avec soit une porte d'entrée connue soit sans porte d'entrée identifiée
- par contiguïté.

Nous avons également noté quand la survenue de l'infection à BGN compliquait la prise en charge d'une infection préexistante de prothèse articulaire.

Enfin, ont été notés l'existence d'un descellement de prothèse lors d'un examen d'imagerie pré-opératoire et la présence d'un abcès péri-prothétique soit à l'imagerie soit lors de l'intervention chirurgicale.

3. Données biologiques

Les éléments biologiques classiques ont été notés : la protéine-C-reactive en mg/L (CRP) et le taux de globules blancs (G/L).

4. Données microbiologiques

Seuls les prélèvements considérés comme fiables ont été analysés, limitant les risques de contamination. Il s'agissait :

- des hémocultures
- des ponctions faites en peau saine
- des prélèvements per opératoires profonds :
 - liquide articulaire
 - synoviale
 - fragments osseux ou de ciment
 - liquide de sonication de la prothèse.

Les éventuels frottis de surface ou de fistule n'ont pas été pris en compte.

Pour chaque BGN identifié ont été relevés :

- le genre et l'espèce
- la sensibilité aux fluoroquinolones
- la sensibilité au TRIMETHOPRIME-SULFAMETHOXAZOLE
- l'expression d'une bêta-lactamase à spectre élargie (BLSE) et/ou d'une céphalosporinase de haut niveau (CHN) conférant une multirésistance aux antibiotiques.

Pour les patients chez qui la recherche a été effectuée, l'existence d'un portage digestif (frottis rectal) à BGN multi-résistant (BLSE et/ou CHN) a été noté.

5. Antibiothérapie

L'antibiothérapie a été analysée suivant les données ci-dessous :

- la présence d'une antibiothérapie pré-opératoire et son nom.
- le type d'antibiothérapie post-opératoire probabiliste. Cette antibiothérapie est débutée en post opératoire immédiat jusqu'à l'obtention des résultats microbiologiques.
- la concordance entre l'antibiothérapie probabiliste et l'antibiogramme définitif.
- les différentes lignes d'antibiothérapie intra-veineuse (IV) et/ou sous-cutanée (SC) et/ou per os (PO) après l'obtention des résultats microbiologiques définitifs.
- la durée de l'antibiothérapie injectable (IV ou SC).
- la durée totale de l'antibiothérapie.
- l'utilisation de fluoroquinolones et/ou du TRIMETHOPRIME-SULFAMETHOXAZOLE si les souches bactériennes y sont sensibles.
- le recours à une antibiothérapie suppressive. L'antibiothérapie suppressive est définie comme une antibiothérapie à poursuivre au long cours ayant un but suspensif et non curatif.

6. Prise en charge chirurgicale

Nous avons collecté le délai entre le diagnostic de l'infection et la date opératoire ainsi que le type de chirurgie : synovectomie-lavage par arthrotomie, changement de prothèse en un temps, amputation trans-fémorale. Les reprises chirurgicales ultérieures, leurs indications et le résultat des prélèvements microbiologiques ont également été notés.

7. Evolution et suivi

La durée du suivi en post opératoire a été notée. Lors de ce suivi, ont été colligé l'absence de récurrence ou la persistance de signe infectieux. L'échec infectieux est défini par la persistance de la même bactérie au niveau de la prothèse lors du suivi ou l'absence d'obtention d'une cicatrisation correcte ou la réalisation d'une amputation trans-fémorale ou la survenue du décès en lien avec l'infection de la prothèse articulaire. Une nouvelle infection est définie par la survenue d'une infection au cours du suivi avec un profil microbiologique différent de l'infection initiale. Le taux de succès est défini par l'ensemble des infections à BGN résolues associant donc le groupe n'ayant plus de signes infectieux à l'arrêt du suivi et le groupe nouvelle infection. En cas d'absence de consultation de suivi, le médecin traitant du patient a été joint par téléphone pour vérifier l'absence de signe infectieux en lien avec la prothèse articulaire au dernier recul. La date d'arrêt du suivi a été fixée au 30/06/2018.

III- Analyse statistique

Les variables quantitatives ont été décrites à l'aide des statistiques usuelles de position et de dispersion, à savoir la médiane, le minimum et le maximum. Les variables qualitatives ont été quant à elles décrites avec les effectifs et les proportions de chaque modalité. Le caractère Gaussien des variables quantitatives a été évalué à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Pour la comparaison d'une variable quantitative au sein de plusieurs sous-groupes, le test de Kruskal &

Wallis a été utilisé. Pour l'analyse de plusieurs variables qualitatives, le test paramétrique du Chi2 a été utilisé si les conditions d'application le permettaient. Si ce n'était pas le cas le test exact de Fisher a été réalisé. Le risque de première espèce alpha a été fixé à 5% pour toutes les analyses.

RESULTATS

I- Description de la cohorte générale

Entre le 01/01/2015 et le 31/12/2016, nous avons pris en charge, toutes bactéries confondues, deux-cent-quarante-deux infections sur PTH ou PTG chez cent-quatre-vingt-quatorze patients. La bactériologie était manquante chez un patient (amputation trans-fémorale). Il y avait cent-soixante-quatorze infections monomicrobiennes (72%) et soixante-huit infections polymicrobiennes (28%). La figure 1 résume le profil bactériologique de chacune des infections.

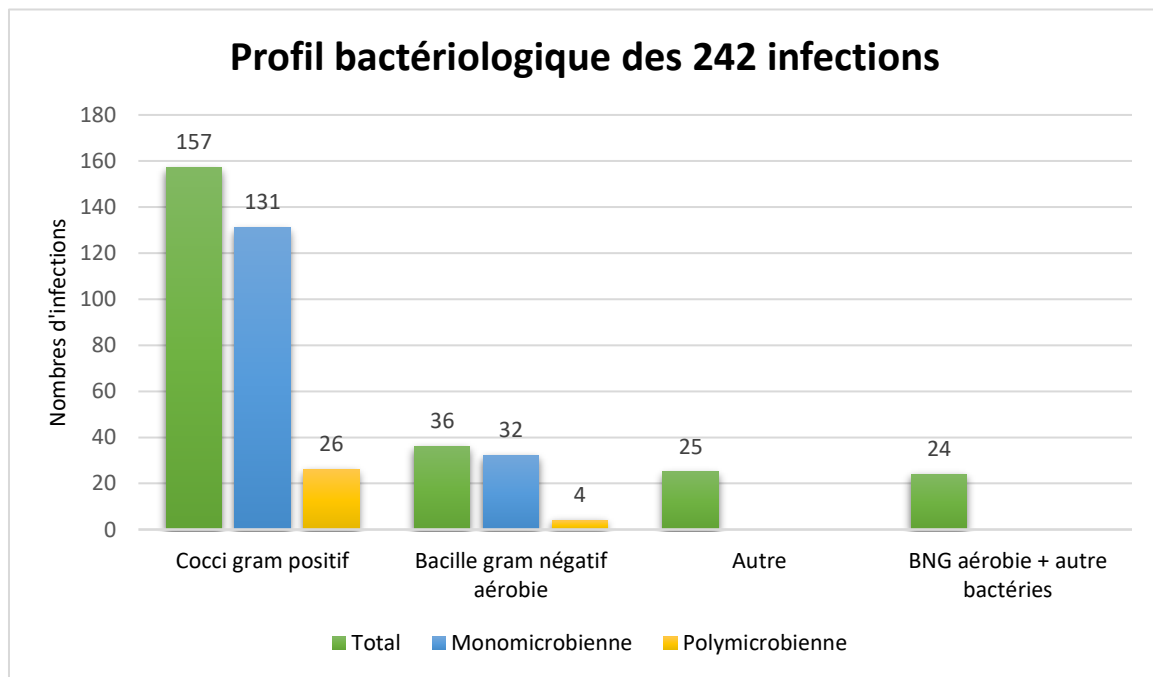


Figure 1- Profil bactériologique des 242 infections de la cohorte générale

Dans la suite de l'étude, nous nous intéressons exclusivement aux infections comprenant au moins une bactérie bacille gram négatif aérobie soit 25% des épisodes infectieux de la cohorte générale. Nous analysons donc la prise en charge de soixante infections survenant chez cinquante-trois patients.

II- Description démographique

Les caractéristiques des patients hospitalisés pour une infection prothétique à BGN sont détaillées dans le tableau 1. L'IMC était manquant chez deux patients.

Caractéristiques démographiques	n=53	
Age, années, médiane, (min-max)	78	(45 - 93)
Homme, (%)	24	45
Femme, (%)	29	55
IMC, kg/m ² , médiane, (min-max)	28	(17 - 54)
Diabète, (%)	19	36
Insuffisance rénale chronique, (%)	6	11
Cancer, (%)	10	19
Rhumatisme inflammatoire chronique, (%)	5	9
Immunodépression, (%)	4	8
Antécédents d'infection de prothèse articulaire, (%)	26	49

Tableau 1- Caractéristiques des 53 patients

III- Profil clinique, biologique et radiologique

La classification des infections est détaillée dans le tableau 2.

Délai pose prothèse – diagnostic	Total	Incident cicatriciel	Secondaire
J0-J30	17	16	1
J31-J365	20	15	5
>J365	23	3	20
Total	60	34	26

Tableau 2- Classification des 60 infections à BGN

Sur les soixante infections prises en charge, nous avons répertoriés dix-sept infections (28%) survenant dans le premier mois suivant la pose de la prothèse. Vingt infections (33%) survenaient entre le 31^{ème} jour de la pose de la prothèse et le 365^{ème}. Vingt-trois infections (39%) survenaient au-delà de la première année suivant la pose de la prothèse. Le délai médian entre la pose de la prothèse et le diagnostic de l'infection ostéoarticulaire était de seize semaines (min 1 – max 1508). Cette donnée était absente pour un patient. Les incidents cicatriciels étaient fortement corrélés au diagnostic d'infection de prothèse pendant la première année suivant la

pose, alors que les infections secondaires survenaient majoritairement après la 1^{ère} année. Au total, les incidents cicatriciels représentaient trente-quatre (57%) causes d'infections et les infections secondaire vingt-six (43%).

Le mécanisme des infections secondaires est détaillé dans le tableau 3. Les infections de contiguïtés étaient secondaires à un ulcère cutané à proximité de la prothèse dans deux cas, à une plaie en regard de la PTG à la suite d'une chute dans un cas et à une surinfection par la présence d'une fistule dans un cas. Cette fistule était causée par une infection chronique à *Mycobacterium bovis* souche BCG. La fistule a été considérée comme la porte d'entrée du BGN.

Infections secondaires	n = 26
Hématogène à porte d'entrée connue	10
Digestive	4
Cutanée	2
Urinaire	2
Cathéter	1
Antécédent choc septique	1
Porte d'entrée inconnue	12
Infection de contiguïté	4

Tableau 3- Mécanisme des infections secondaires

Les infections concernaient une PTH dans trente-deux cas (53%) et une PTG dans vingt-huit cas (47%). Chez un patient les PTG droite et gauche étaient infectées simultanément et chez un patient les PTH droite et gauche étaient également infectées simultanément. Chez un patient atteint d'une infection de PTH, l'épaule droite native était également le siège d'une infection. Les autres patients avaient tous une seule articulation infectée.

Trente-cinq infections (58%) faisaient suite à une primo-implantation de prothèse articulaire, seize infections (27%) à un changement de prothèse pour une complication septique et neuf infections (15%) à un changement de prothèse pour cause mécanique.

Les caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques sont détaillées dans le tableau 4.

Caractéristiques clinique, radiologique et biologique	n = 60
Fièvre, (%)	17 (28)
Fistule/Perte de substance cutanée, (%)	46 (73)
Abcès, (%)	16 (27)
Descellement radiologique, (%)	11 (18)
CRP mg /l, médiane (min-max)	98 (8 – 278)
Globules blancs G /L, médiane (min-max)	8.45 (3.45 – 30)
Hémocultures positives, (%)	9 (15)

Tableau 4- Caractéristiques des 60 infections à BGN

Cliniquement, la présence d'une fistule ou d'une nécrose cutanée concernaient quarante-six patients (73%). La fièvre était trouvée chez dix-sept patients (28%).

Biologiquement, la CRP médiane était à 98 mg /L (min 8 – max 278). Elle manquait chez vingt et un patient. Le taux médian de globules blancs n'était pas augmenté : 8,45 G/L (min 3,45 - max 30). Il manquait chez six patients.

IV- Profil bactériologique

1. Caractéristiques microbiologiques des soixante infections

Le profil microbiologique des soixante infections est décrit dans les figures 2 et 3.

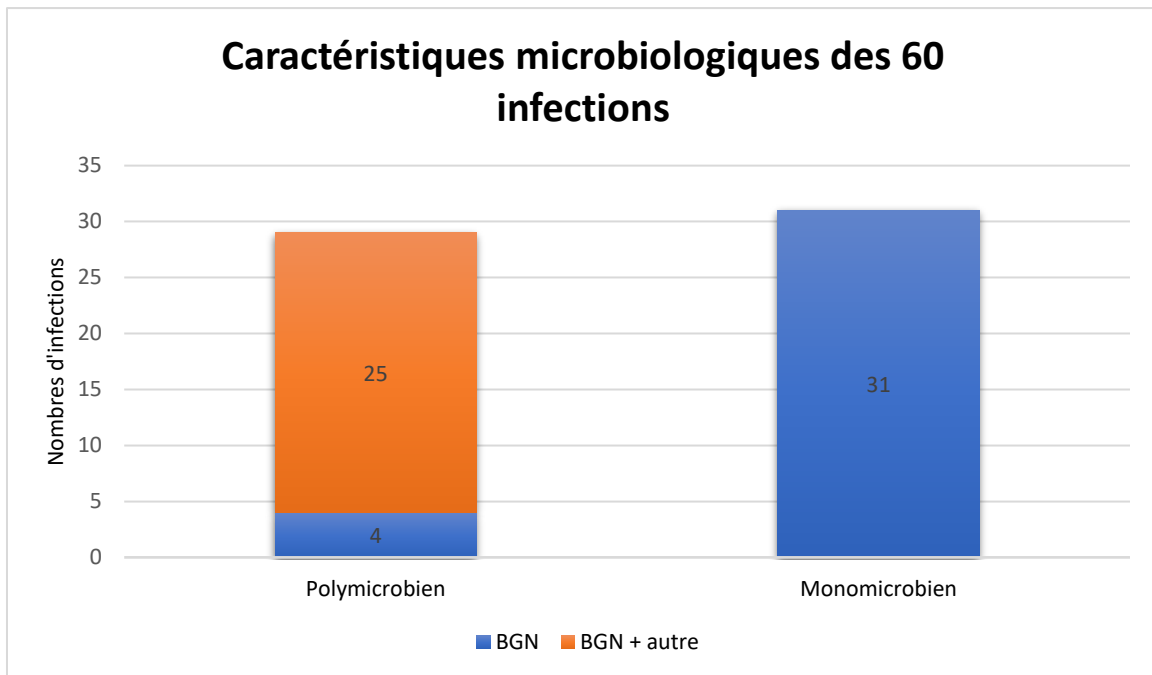


Figure 2- Caractéristiques microbiologiques des 60 infections

Il y avait presque autant d'infection monomicrobienne (52%) que d'infection polymicrobienne (48%). Vingt-cinq des infections polymicrobiennes comportaient des BGN associés à des CGP et/ou des bactéries anaérobies et/ou des levures. Dans un cas, un BGN était associé à *Mycobacterium bovis*.

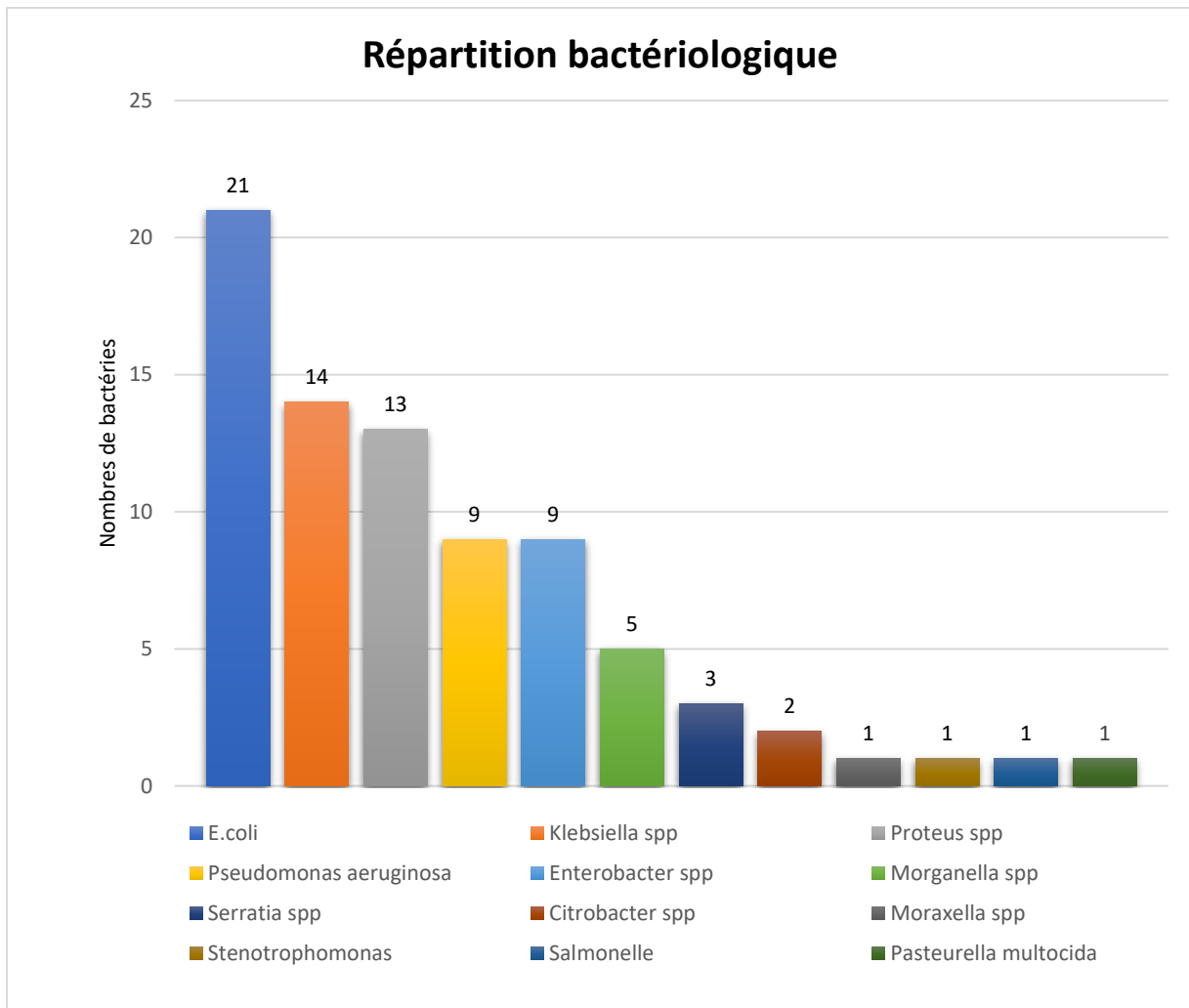


Figure 3- Détails des 80 bactéries

Sur les soixante infections, nous avons isolés quatre-vingts BGN différents. *E.coli*, *Proteus* et *Klebsiella* étaient les bactéries les plus fréquemment mises en évidence. Parmi les bactéries non BGN des infections polymicrobiennes, il y avait vingt-neuf CGP, dix bactéries anaérobies et deux levures. Parmi les CGP, *Entérocoque spp* était la bactérie la plus fréquemment retrouvée suivie par *Staphylocoque aureus* et *Streptocoque spp*. Le tableau 5 détaille la répartition des bactéries selon le mécanisme infectieux supposé et le délai avec la pose de la prothèse articulaire. Un lexique des bactéries est disponible page 21.

Délai pose prothèse – diagnostic (jours)	Incident cicatriciel			Infection secondaire		
	Infection monomicrobienne		Infection polymicrobienne	Infection monomicrobienne		Infection polymicrobienne
J0-J30	<i>E.coli</i>	2	<i>E.cloacae, K.pneumoniae, E.faecium</i>	<i>E.cloacae</i>	1	
	<i>P.mirabilis</i>	1	<i>E.coli, P.mirabilis, E.faecalis, F.magna</i>			
	<i>K. pneumoniae</i>	2	<i>E.coli, M.morganii, P.mirabilis, E.faecalis, B.fragilis</i>			
			<i>P.aeruginosa, K.pneumoniae, E.cloacae</i>			
			<i>P.mirabilis, E.faecalis</i>			
			<i>P.mirabilis, E.faecalis, S.epidermidis, S.oralis</i>			
			<i>E.faecalis, P.vulgaris, S.aureus, M.morganii, P.mirabilis</i>			
			<i>E.coli, E.faecalis, E.faecium, P.anaerobius</i>			
			<i>P.aeruginosa, P.anaerobius</i>			
			<i>P.aeruginosa, S.aureus, R.peoriensis</i>			
		<i>K.pneumoniae, E.faecalis</i>				
J31-J365	<i>E.coli</i>	1	<i>Citrobacter complex freundii, S.oralis, Fusobacterium, F.magna</i>	<i>E.coli</i>	3	<i>M.morganii, P.vulgaris, B.fragilis, K.pneumoniae, S.epidermidis</i>
	<i>P.mirabilis</i>	1	<i>P.mirabilis, S.dysgalactae</i>	<i>P. aeruginosa</i>	1	
	<i>M.morganii</i>	1	<i>E.coli, C.glabrata</i>			
	<i>K. pneumoniae</i>	1	<i>P.aeruginosa, S.epidermidis</i>			
	<i>E.cloacae</i>	1	<i>K.pneumoniae, E.coli, E.cloacae, S.epidermidis, S.maltophilia</i>			
			<i>E.cloacae, K.oxytoca</i>			
			<i>P.aeruginosa, K.pneumoniae</i>			
			<i>S.aureus, E.coli, P.mirabilis</i>			
		<i>S.aureus, S.oralis, S.anginosus, K.oxytoca, P.aeruginosa, E.faecalis</i>				
		<i>K.pneumoniae, E.coli, V.parvula</i>				
>J365	<i>P. aeruginosa</i>	1	<i>S.aureus, E.cloacae</i>	<i>E.coli</i>	7	<i>C.albicans, S. species</i>
			<i>C.koseri, K.pneumoniae</i>	<i>P.mirabilis</i>	1	<i>E.cloacae, S.aureus, E.faecium</i>
				<i>M.morganii</i>	1	<i>E.coli, P.denticola</i>
				<i>M.osloensis</i>	1	<i>E.faecalis, P.vulgaris, S.aureus, K.pneumoniae, S.agalactae</i>

Délai pose prothèse – diagnostic (jours)	Incident cicatriciel		Infection secondaire	
	Infection monomicrobienne	Infection polymicrobienne	Infection monomicrobienne	Infection polymicrobienne
			<i>S. marcescens</i>	2
			<i>S. enteritidis</i>	1
			<i>P. multocida</i>	1
			<i>P. aeruginosa</i>	1
			<i>E. cloacae</i>	1

Tableau 5- Répartitions des bactéries selon le mécanisme infectieux

Pour les dix-sept infections survenant dans le premier mois suivant la pose de la prothèse, les infections étaient majoritairement polymicrobiennes (65%) en lien avec l'incident cicatriciel. L'infection de prothèse non en lien avec un incident cicatriciel était secondaire à une bactériémie sur une infection de cathéter central.

Le même constat est fait pour les vingt infections diagnostiquées entre le 31^{ème} et le 365^{ème} jours après la pose de prothèse, 53% étaient polymicrobiennes. Sur les cinq infections secondaires, quatre infections secondaires étaient monomicrobiennes et une polymicrobienne.

En revanche pour les vingt-trois infections survenant au-delà de la première année, dix-sept étaient monomicrobiennes (74%) en lien avec la majorité d'infection secondaire. A noter que quatre infections plurimicrobiennes ont été classées en infection secondaire devant l'absence d'argument pour un incident cicatriciel. De même, trois infections ont été notées en incident cicatriciel : deux patients suite à l'apparition d'un incident cicatriciel secondaire à une intervention chirurgicale à proximité de la prothèse articulaire (une ostéosynthèse pour une fracture sous une PTH, un geste de résection partielle de la fibula pour conflit mécanique) et un patient suite à un incident cicatriciel post lavage-synovectomie pour arthrite aiguë à *S.aureus*.

Des hémocultures ont été réalisées lors de trente-six épisodes infectieux et étaient positives à neuf reprises aux mêmes bactéries que celles de l'infection articulaire.

2. Analyse des surinfections à BGN compliquant le traitement d'une infection préalable

Ce groupe d'infection correspondait aux patients présentant une surinfection à BGN au décours du traitement médico-chirurgical d'une infection de prothèse. Ainsi, dix-neuf infections à BGN (32%) venaient compliquer des infections de prothèses en cours de traitement. Les infections initiales étaient monomicrobiennes dans treize cas sur dix-neuf. Elles étaient uniquement à CGP dans quinze cas (71%). Le détail des infections initiales est décrit dans le tableau 6.

Infections initiales	n =19
<i>Staphylocoque épidermidis</i>	5
<i>Staphylocoque aureus</i>	5
<i>Staphylocoque aureus, Staphylocoque épidermidis</i>	2
<i>Staphylocoque épidermidis, Enterocoque faecalis</i>	2
<i>Streptocoque</i>	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
<i>Mycobacterium bovis</i>	1
<i>Enterobacter complexe cloacae, S.aureus, E.faecalis</i>	1
<i>S.epidermidis, K.pneumoniae, P.vulgaris, M.morganii, B.fragilis</i>	1

Tableau 6- Caractéristiques microbiologiques initiales des infections surinfectées à BGN

Parmi les dix-neuf infections à BGN surinfectant des infections en cours de traitement, neuf étaient monomicrobiennes. Elles étaient associées à un CGP ou à une bactérie anaérobie dans six cas. Le détail microbiologique est décrit dans le tableau 7. Huit infections (42%) contenaient au moins une bactérie productrice de BLSE ou CHN et dix infections (53%) contenaient au moins une bactérie résistante aux fluoroquinolones.

Infections surinfectantes à BGN	N=19
<i>E.coli</i> BLSE + FQR	2
<i>K.pneumoniae</i> BLSE + FQR	2
<i>E.complexe cloacae</i> CHN + FQR	2
<i>E.coli</i> , <i>C.glabatra</i>	1
<i>E.complexe cloacae</i> BLSE + FQR, <i>K.pneumoniae</i> BLSE + FQR, <i>E.faecium</i>	1
<i>C.koseri</i> , <i>K.pneumoniae</i>	1
<i>E.complexe cloacae</i> , <i>S.aureus</i>	1
<i>P.aeruginosa</i> , <i>K.pneumoniae</i>	1
<i>M.morganii</i>	1
<i>M.osloensis</i>	1
<i>P.mirabilis</i> FQR	1
<i>P.aeruginosa</i> FQR, <i>S.épidermidis</i>	1
<i>E.coli</i>	1
<i>K.pneumoniae</i> , <i>E.coli</i> , <i>E.complexe cloacae</i> , <i>S.epidermidis</i> , <i>S. maltophilia</i>	1
<i>E.complexe cloacae</i> CHN, <i>K. oxytoca</i>	1
<i>E.coli</i> FQR, <i>K.pneumoniae</i> , <i>V.parvula</i>	1

Tableau 7- Caractéristiques microbiologiques des infections surinfectant à BGN

Légende - FQ-S : sensible aux fluoroquinolones, FQ-R : résistant aux fluoroquinolones

La majorité des surinfections à BGN survenaient dans l'année suivant le changement de prothèse pour cause septique (tableau 8). Les quatre surinfections à BGN apparaissant plus d'un an après la pose de prothèse faisaient suite à une arthrite aigue traitée par lavage-synovectomie dans trois cas et à une arthrite aigue avec retard diagnostic dans un contexte de bactériémie à *S.aureus* traitée initialement par antibiothérapie.

Délai pose – prothèse – diagnostic	Surinfection à BGN
J0-J30	5
J31-J365	10
>J365	4

Tableau 8- Délai pose de prothèse et surinfections à BGN

3. Caractéristiques des infections à BMR

Parmi l'ensemble des bactéries, seize (20%) d'entre elles étaient multi-résistantes soit par production de BLSE soit par production de CHN. Il n'y avait pas d'entérobactéries productrices de carbapénèmases (EPC). Quinze bactéries étaient également résistantes à l'ensemble des fluoroquinolones et seize au TRIMETHOPRIME-SULFAMETHOXAZOLE. Le *Pseudomonas aeruginosa* étant naturellement résistant au TRIMETHOPRIME-SULFAMETHOXAZOLE, il

n'a pas été compté parmi les bactéries résistantes à cet antibiotique. Les bactéries les plus fréquemment résistantes aux fluoroquinolones ou BMR étaient *E.coli*, *Enterobacter* et *Klebsiella*. Le tableau 9 détaille le profil des bactéries résistantes.

Bactéries	N=25
Bactéries BLSE	10
<i>E.coli</i>	4
<i>Klebsiella spp</i>	4
<i>Enterobacter complexe cloacae</i>	2
Bactéries CHN	6
<i>Enterobacter complexe cloacae</i>	5
<i>Morganella spp</i>	1
Bactéries EPC	0
Bactéries résistantes aux fluoroquinolones	15
<i>Enterobacter complexe cloacae</i>	5
<i>Klebsiella spp</i>	4
<i>E.coli</i>	3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2
<i>Proteus spp</i>	1
Bactéries résistantes au TRIMETHOPRIME-SULFAMETHOXAZOLE	16
<i>E.coli</i>	5
<i>Enterobacter complexe cloacae</i>	5
<i>Klebsiella spp</i>	5
<i>Proteus spp</i>	1

Tableau 9- Profil des bactéries résistantes

Parmi les dix bactéries productrices de BLSE, huit étaient résistantes aux fluoroquinolones (80%) et neuf au TRIMETHOPRIME-SULFAMETHOXAZOLE (90%). Parmi les six bactéries productrices de CHN, trois étaient également résistantes aux fluoroquinolones (50%) et deux au TRIMETHOPRIME-SULFAMETHOXAZOLE (33%). Le tableau 10 résume le lien entre les bactéries multirésistantes et la résistance aux fluoroquinolones et au TRIMETHOPRIME-SULFAMETHOXAZOLE.

Bactéries	FQ-S	FQ-R	TM-S	TM-R
BLSE	2	8	1	9
CHN	3	3	4	2

Tableau 10- Lien entre les BMR et la résistance aux fluoroquinolones et au TRIMETHOPRIME-SULFAMETHOXAZOLE

Légende - FQ-S : sensible aux fluoroquinolones, FQ-R : résistant aux fluoroquinolones, TM-S : sensible au TRIMETHOPRIME-SULFAMETHOXAZOLE, TM-R : résistant au TRIMETHOPRIME-SULFAMETHOXAZOLE

La majorité des BMR (63%) étaient présentes lors d'infections survenant dans le mois suivant la pose de la prothèse articulaire. Le tableau 11 résume le lien entre les BMR et l'ancienneté de la prothèse articulaire.

Délai pose prothèse – diagnostic	Total BMR	Bactéries BLSE		Bactéries CHN	
		J0-J30	10	<i>Klebsiella spp</i>	4
		<i>E.coli</i>	2	<i>Morganella spp</i>	1
		<i>Enterobacter complexe cloacae</i>	1		
J31-J365	4	<i>E.coli</i>	2	<i>Enterobacter complexe cloacae</i>	2
>J365	2	<i>E.coli</i>	1	<i>Enterobacter complexe cloacae</i>	1

Tableau 11- Répartitions des BMR selon le délai entre la pose de la prothèse et le diagnostic

Au total, parmi les soixante infections, quatorze contenaient au moins une BMR (23%). Huit infections incluaient une bactérie productrice de BLSE, cinq infections avaient une bactérie productrice de CHN et une infection avait les deux types de bactéries. Quatorze infections (23%) avaient au moins une bactérie résistante aux fluoroquinolones. Quatorze infections (23%) avaient au moins une bactérie résistante au TRIMETHOPRIME-SULFAMETHOXAZOLE, en excluant *P.aeruginosa*.

4. Analyse des frottis rectaux

Des frottis rectaux, pour recherche de portage de BMR (BLSE/CHN) ont été réalisés chez une partie des patients à l'admission et/ou au cours de l'hospitalisation. Au cours des soixante épisodes infectieux, trente-quatre frottis rectaux ont été réalisés (57%). Dix-huit frottis étaient

revenus positifs. Parmi ceux-là, douze frottis montraient uniquement des bactéries productrices de BLSE : cinq à *K.pneumoniae*, trois à *E.Coli*, deux à *Enterobacter complexe cloacae*, un à *K.pneumoniae* et *E.Coli* sur le même frottis et un réalisé dans un laboratoire extérieur dont le détail n'était pas disponible. Quatre frottis mettaient en évidence uniquement des bactéries productrices de CHN : un *Enterobacter complexe cloacae*, un *E.Coli*, un *Morganella morganii* et un frottis montrait à la fois *Morganella morganii* et *K.pneumoniae*. Enfin, deux frottis objectivaient à la fois une bactérie productrice de BLSE et une bactérie productrice de CHN : *Enterobacter complexe cloacae* CHN et *K.pneumoniae* BLSE, *Enterobacter complexe cloacae* CHN et BLSE. Parmi les patients ayant un portage digestif à une bactérie productrice de BLSE ou de CHN, sept (39%) d'entre eux avaient également une infection de prothèse à la même bactérie. Il n'y a pas eu de frottis rectaux réalisés pour deux infections à BMR.

V- Analyse de la prise en charge thérapeutique

1. Prise en charge chirurgicale

Le délai médian entre le diagnostic de l'infection sur prothèse articulaire et l'intervention chirurgicale était de sept jours (min 0 – max 160). Cette durée médiane était de cinq jours lorsqu'il s'agissait d'une procédure par lavage-synovectomie (min 0 - max 28). Seulement deux patients n'ont pas eu de traitement chirurgical mais l'instauration d'une antibiothérapie suppressive permettant l'amélioration des symptômes. Le changement de prothèse articulaire était réalisé en un temps pour tous les patients. Le détail de la prise en charge chirurgicale initiale est détaillé dans le tableau 12. Une, ou plusieurs, reprises chirurgicales ont été nécessaires dans dix-huit épisodes infectieux (30%). Treize reprises chirurgicales étaient motivées par la présence d'un incident cicatriciel et/ou un hématome du site opératoire. Parmi ceux-ci cinq patients ont eu plusieurs reprises chirurgicales pour la réalisation d'un lambeau de couverture et une greffe de peau. Deux reprises chirurgicales étaient indiquées devant une

luxation de prothèse et une pour une paralysie du nerf sciatique poplité externe (SPE). Enfin, du fait d'une mauvaise évolution infectieuse et cicatricielle, deux amputations trans-fémorales ont été réalisées. Les prélèvements bactériologiques per-opératoire réalisés lors des reprises chirurgicales étaient positifs dans quatre cas. Dans tous les cas il s'agissait de la même bactérie qu'initialement.

Traitement chirurgical de première intention	N= 58 (%)	Reprises chirurgicales	
Lavage-synovectomie par arthrotomie	29 (50)	Incident cicatriciel	6
		Luxation de prothèse	1
		Paralysie du SPE	1
		Amputation trans-fémorale	2
		Lambeau de couverture	2
Changement de prothèse en un temps	26 (45)	Incident cicatriciel	7
		Luxation de prothèse	1
		Lambeau de couverture	3
Amputation trans-fémorale	3 (5)	Incident cicatriciel	1

Tableau 12- Prise en charge chirurgicale initialement

Une chirurgie par lavage-synovectomie était réalisée dans 94% des cas lorsque l'infection survenait dans le mois suivant la pose de la prothèse. Lorsque l'infection survenait au-delà du premier mois mais dans la première année de la pose de la prothèse, l'attitude chirurgicale consistait à changer la prothèse articulaire dans 59% des cas et à effectuer un lavage-synovectomie dans 41% des cas. En revanche, lorsque l'infection survenait au-delà de la première année de la pose de la prothèse articulaire, le changement de prothèse était l'attitude majoritaire dans 71% des cas. Le tableau 13 résume cette attitude chirurgicale. Les trois amputations trans-fémorales de première intention ne sont pas décrites dans le tableau. Elles concernaient deux infections survenant entre le 31^{ème} et le 365^{ème} jours après la pose de la prothèse articulaire, une suite à un incident cicatriciel et une suite à une infection secondaire. La troisième amputation a été réalisée pour une infection secondaire sur une prothèse posée depuis plus d'un an.

Délai pose prothèse – diagnostic (jours)	Incident cicatriciel		Infection secondaire	
	Lavage-synovectomie	Changement de prothèse en un temps	Lavage-synovectomie	Changement de prothèse en un temps
J0-J30	15	1	1	0
J31-J365	4	9	3	1
>J365	0	2	6	13

Tableau 13- Prise en charge chirurgicale selon l'ancienneté de la prothèse et le mécanisme infectieux

2. Prise en charge médicale

Toutes les infections avaient bénéficié d'une prise en charge médicale avec une antibiothérapie.

Le tableau 14 résume les modalités de l'antibiothérapie utilisée dans le traitement des soixante épisodes infectieux.

Caractéristique de l'antibiothérapie	N=60
Antibiothérapie pré-opératoire, (%)	27 (45)
Dont ciblant les BGN, (%)	20 (33)
Antibiothérapie probabiliste post opératoire, (%)	59 (98)
Concordance entre l'antibiothérapie probabiliste et l'antibiogramme, (%)	44 (73)
Traitement injectable exclusif, (%)	14 (23)
Antibiothérapie suppressive, (%)	4 (7)
Durée de l'antibiothérapie injectable, jours, médiane, (min- max)	22 (2 - 84)
Durée de l'antibiothérapie totale, jours, médiane, (min- max)	56 (21 - 105)

Tableau 14- Antibiothérapie utilisée dans les 60 épisodes infectieux

a) Antibiothérapie pré-opératoire

Parmi les soixante infections prises en charge, vingt-sept (45%) ont eu une antibiothérapie pré-opératoire. A dix-sept reprises l'antibiothérapie avait été introduite du fait de signes de gravité infectieux généraux ou locaux. Cette antibiothérapie était prescrite après documentation bactériologique par une ponction articulaire. Dans les dix autres cas, l'antibiothérapie mise en place correspondait au traitement d'une infection sur prothèse en cours de traitement. Vingt antibiothérapies pré-opératoire ciblaient les BGN. Les antibiotiques ne ciblant pas les BGN ne sont pas décrits ici. Dans sept cas l'antibiothérapie étaient la CEFTRIAXONE, dans six cas la PIPERACILLINE-TAZOBACTAM, dans deux cas le MEROPENEM, dans un cas le CEFEPIME, dans un cas le CEFOTAXIME, dans un cas le TRIMETHOPRIME-

SULFAMETHOXAZOLE et dans quatre cas une fluoroquinolone. Le TRIMETHOPRIME-SULFAMETHOXAZOLE et les fluoroquinolones étaient utilisés en pré-opératoire uniquement en cas d'identification microbiologique par une ponction articulaire ou en cas d'infection pré-existante nécessitant l'utilisation de ces antibiotiques. Dans deux cas où les fluoroquinolones étaient utilisées, les bactéries mises en évidence au niveau articulaire en per-opératoire étaient résistantes aux fluoroquinolones.

b) Antibiothérapie probabiliste post-opératoire

Le choix de l'antibiothérapie probabiliste était guidé par les résultats microbiologiques en pré-opératoire (hémocultures, ponction articulaire), l'existence d'une infection de prothèse en cours de traitement, le terrain et les résultats des frottis rectaux.

La concordance entre l'antibiothérapie probabiliste post-opératoire et l'antibiogramme des bactéries mises en évidence était adéquate dans quarante-quatre cas (73%). Les raisons de la non adéquation étaient : la mise en évidence de BGN multi-résistants dans dix cas et la mise en évidence d'espèces bactériennes non couvertes par l'antibiothérapie probabiliste dans six cas.

L'antibiothérapie probabiliste était réalisée lors de la prise en charge de cinquante-neuf infections (98%). La seule situation où une antibiothérapie probabiliste n'a pas été mise en place était dans une situation où l'infection n'était pas certaine en pré-opératoire et où le changement de prothèse était indiqué pour des raisons mécaniques.

Dans cinquante-quatre cas, l'antibiothérapie probabiliste mise en place ciblait les BGN. Il s'agissait le plus souvent de la PIPERACILLINE-TAZOBACTAM dans trente-six cas. La CEFRIAXONE était utilisée dans huit cas.

c) Antibiothérapie adaptée post-opératoire

L'adaptation de l'antibiothérapie était réalisée dès réception de l'antibiogramme. La durée médiane de l'antibiothérapie injectable (SC ou IV) était de vingt-deux jours (min 2 - max 84).

Un relai par un antibiotique per os n'a pas pu être effectué lors de la prise en charge de quatorze épisodes infectieux (23%) en raison de l'absence de possibilité thérapeutique. La durée médiane de l'antibiothérapie totale était de huit semaines (min 3 - 15 max).

En post-opératoire les patients recevaient le plus souvent plusieurs lignes d'antibiothérapies adaptées (figure 4). La première ligne d'antibiothérapie adaptée était d'abord IV ou SC puis un relai per os était effectué si possible. Les antibiothérapies actives sur d'autres bactéries que les BGN ne sont pas décrites dans cette figure. La première antibiothérapie adaptée selon les résultats de l'antibiogramme était en bithérapie dans trente-sept des épisodes infectieux (62%). Le relai de cette première antibiothérapie adaptée était en monothérapie dans cinquante des cas (83%).

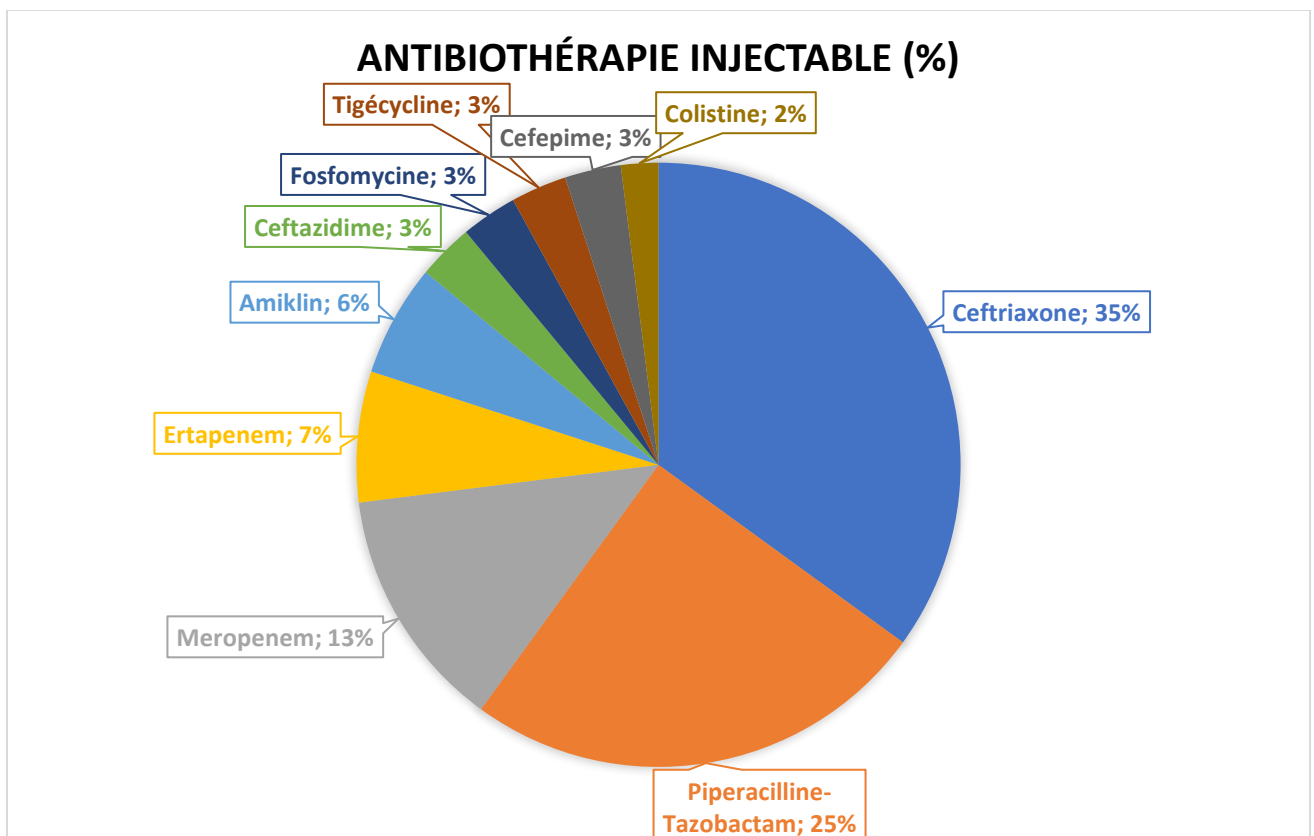


Figure 4- Choix de l'antibiothérapie adaptée injectable au cours des 60 épisodes infectieux

L'antibiothérapie injectable adaptée à l'antibiogramme était le plus souvent soit de la PIPERACILLINE-TAZOBACTAM dans quinze cas (25%) soit de la CEFTRIAXONE dans

vingt et un cas (35%). Les autres antibiotiques étaient utilisés seulement en cas de bactéries multirésistantes. Les carbapénèmes ont été utilisés dans douze cas (20%).

L'antibiothérapie per os privilégiée était les fluoroquinolones (OFLOXACINE, CIPROFLOXACINE, LEVOFLOXACINE). Sur les soixante infections, quarante-deux ont été traitées par une fluoroquinolone pour l'infection à BGN en cours. Elle était administrée uniquement per os. La CIPROFLOXACINE était utilisée pour les infections à *P.aeruginosa*. Dans les autres cas, l'OFLOXACINE ou la LEVOFLOXACINE étaient utilisés. La figure 5 résume l'antibiothérapie per os.

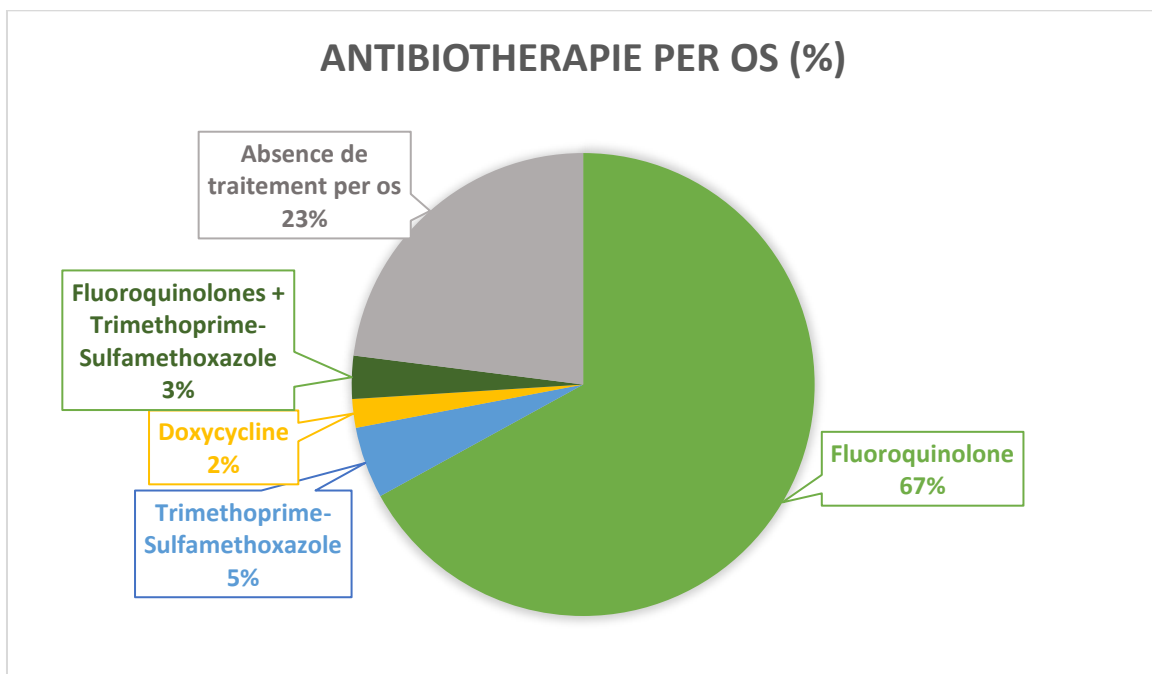


Figure 5- Choix de l'antibiothérapie adaptée per os au cours des 60 épisodes infectieux

Les raisons de la non introduction de fluoroquinolones dans dix-huit infections étaient :

- une bactérie résistante dans douze cas
- le décès d'un patient dans un cas au cours de la prise en charge
- l'intolérance aux fluoroquinolones dans un cas
- la réalisation d'une amputation trans-fémorale dans un cas

- un traitement de référence autre que les fluoroquinolones dans un cas ; une pasteurellose traitée par AMOXICILLINE puis DOXYCYCLINE
- l'absence de raison particulière retrouvée dans le dossier dans deux cas.

Il faut noter que parmi les quatorze infections comprenant une bactérie résistante aux fluoroquinolones, celles-ci ont quand même été utilisées dans deux situations. Il s'agissait de deux cas où des BGN sensibles aux fluoroquinolones étaient présentes de façon concomitantes.

Outre les antibiothérapies visant les BGN, vingt-cinq (42%) épisodes infectieux nécessitaient des antibiotiques visant les bactéries associées aux BGN. Il s'agissait de TEICOPLANINE à sept reprises, de CLINDAMYCINE et de RIFAMPICINE dans cinq cas chacun, d'AMOXICILLINE à trois reprises, d'AMOXICILLINE-ACIDE CLAVULANIQUE et de TIGECYCLINE dans deux cas chacun et d'ACIDE FUSIQUE dans un cas. Des antifongiques étaient utilisés lors de trois épisodes infectieux.

3. Traitement des infections à BMR et résistantes aux fluoroquinolones

Parmi les quatre infections contenant des bactéries productrices de BLSE ou CHN mais sensibles aux fluoroquinolones, cette classe d'antibiotique a toujours été utilisée lors de l'antibiothérapie adaptée : en monothérapie lors du relais per os dans deux cas et dans deux autres cas en association avec du TRIMETHOPRIME-SULFAMETHOXAZOLE.

Pour les dix infections avec une bactérie productrice de BLSE ou CHN et résistante aux fluoroquinolones, les carbapénèmes ont été utilisés (MEROPENEM ou ERTAPENEM) dans sept cas. La PIPERACILLINE-TAZOBACTAM, le TRIMETHOPRIME-SULFAMETHOXAZOLE et le CEFEPIME ont été utilisés dans un cas chacun.

Pour les quatre infections contenant une bactérie résistante aux fluoroquinolones mais non multirésistante, la CEFTRIAXONE a été utilisée dans deux cas, la PIPERACILLINE-TAZOBACTAM et la CEFTAZIDIME dans un cas chacune.

4. Antibiothérapie suppressive

Une antibiothérapie suppressive a été instaurée pour le traitement de quatre infections :

- pour une infection chronique de PTH à *E.coli* nécessitant théoriquement un changement de prothèse, mais non réalisé en raison de difficultés techniques. Un lavage-synovectomie a été réalisé en association avec du TRIMETHOPRIME-SULFAMETHOXAZOLE au long cours.
- pour une infection aigüe de PTG à *P.aeruginosa*. Un lavage-synovectomie a été réalisé mais s'est soldé par un échec infectieux. Une antibiothérapie suppressive par CIPROFLOXACINE a été introduite en attendant un éventuel changement de prothèse.
- pour une infection chronique de PTG à *S.marcescens* nécessitant théoriquement un changement de prothèse, mais non réalisé en raison d'un risque opératoire majeur. Une antibiothérapie suppressive par CIPROFLOXACINE a été introduite sans prise en charge chirurgicale associée.
- pour une infection chronique de PTH à *P.mirabilis* surinfectant une infection à *Staphylocoque epidermidis*. Un traitement par CEFTRIAXONE trois mois a été instauré suivi d'une antibiothérapie suppressive par AMOXICILLINE. Le changement de prothèse n'a pas été réalisé devant des difficultés techniques chez une patiente ayant été opérée à plusieurs reprises pour changement de PTH et du peu de répercussions fonctionnelles de cette infection.

VI- Devenir des patients

- Suivi des patients

Le suivi médian des soixante épisodes infectieux a été de vingt mois (min 3 - max 43).

La figure 6 montre l'évolution des soixante épisodes infectieux au dernier recul.

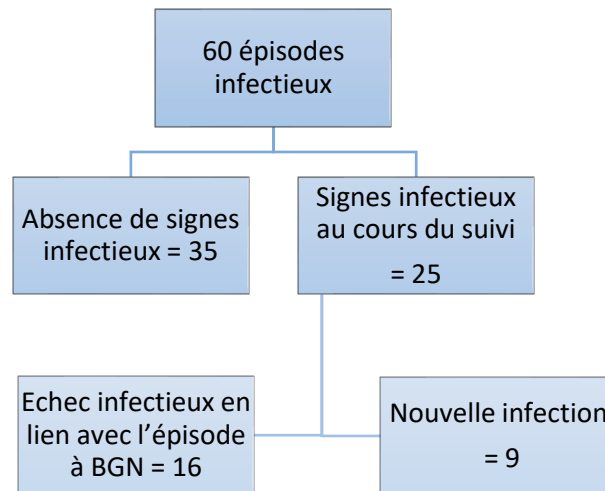


Figure 6- Suivi des soixante épisodes infectieux au dernier recul

Seize épisodes infectieux (27%) étaient en échec infectieux en lien avec l'épisode à BGN étudié. C'est-à-dire qu'à l'issue du traitement médico-chirurgical de première intention, il persistait soit des bactéries mises en évidence initialement soit une absence de cicatrisation correcte. Ils ont donc dû bénéficier d'une prise en charge complémentaire. Parmi ceux-ci, deux patients étaient décédés au cours de la prise en charge de l'épisode infectieux et sont donc considérés comme en échec. Les deux décès étaient secondaires à l'infection avec un choc septique à *Candida albicans* chez les deux patients. Les trois amputations trans-fémorales ont également été classées en échec infectieux.

Trente-cinq (58%) épisodes infectieux étaient résolues et les patients étaient indemnes de tout signe d'infection à l'arrêt du suivi.

Lors du suivi, nous notons la survenue de neuf nouvelles infections (15%) chez neuf patients à des bactéries différentes qu'initialement.

Au total, au dernier recul, quatre-vingt-trois épisodes (73%) en lien avec l'infection à BGN étaient résolus après la prise en charge médicale et chirurgicale initiale.

- **Nouvelles infections**

Pour les patients ayant une nouvelle infection au cours du suivi, celle-ci est survenue avec un délai médian de 10,5 mois (min 3 - max 26). Parmi les nouvelles infections, cinq étaient monomicrobiennes et quatre polymicrobiennes. Cinq infections étaient à CGP. Trois infections étaient à BGN. Une infection était d'origine fongique à *Candida glabrata*. Le détail microbiologique est décrit dans le tableau 15.

Nouvelles infections	N=9
<i>Staphylocoque aureus</i>	2
<i>Staphylocoque epidermidis, Staphylocoque aureus</i>	1
<i>Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter complexe cloacae</i>	1
<i>Staphylocoque capitis</i>	1
<i>Enterocoque faecalis, Staphylocoque epidermidis</i>	1
<i>Candida glabrata</i>	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
<i>Enterocoque faecium, Staphylocoque epidermidis</i>	1

Tableau 15- Description des nouvelles infections

- **Décès**

Six patients (11%) étaient décédés au cours du suivi. Deux patients étaient décédés au cours de l'hospitalisation, deux patients étaient décédés au cours d'une hospitalisation ultérieure pour une nouvelle infection de prothèse articulaire, un patient était décédé des suites d'un cancer de la vessie et le dernier était décédé de cause inconnue.

- **Antibiothérapie suppressive**

Parmi les patients ayant un traitement par antibiothérapie suppressive, deux avaient une régression complète des signes infectieux et deux s'étaient réinfectés à différents germes.

- **Amputation trans-fémorale**

En ce qui concerne les cinq patients ayant eu une amputation trans-fémorale, trois ont eu une évolution favorable par la suite. Deux patients ont développé une infection avec fistulisation sur le moignon.

- **Devenir des épisodes infectieux en fonction de l'ancienneté de la prothèse articulaire**

Le tableau 16 résume le devenir des soixante épisodes infectieux en fonction de l'ancienneté de la prothèse articulaire.

Délai pose prothèse – diagnostic	Total	Aucun signe infectieux	Nouvelle infection	Echec infectieux
J0-J30	17	9 (53%)	3 (18%)	5 (29%)
J31-J365	20	7 (35%)	4 (20%)	9 (45%)
>J365	23	19 (82%)	2 (9%)	2 (9%)

Tableau 16- Devenir des soixante épisodes infectieux

Ainsi, le taux de succès le plus élevé était pour les infections de prothèses articulaires survenant après la première année de la pose. Le taux le plus élevé d'échec était lorsqu'une infection survenait entre le 31^{ème} et le 365^{ème} jours après sa pose. Le taux de nouvelle infection semble plus élevé lorsque l'infection survient la première année de la pose de la prothèse.

- **Devenir des épisodes infectieux en fonction de la technique chirurgicale utilisée**

Le tableau 17 détaille le devenir des cinquante-cinq épisodes infectieux selon la technique chirurgicale utilisée : lavage-synovectomie ou changement de prothèse en un temps. Les cinq patients ayant été traités, en première intention, par une amputation trans-fémorale ou une antibiothérapie suppressive sans chirurgie associée n'y figurent pas.

Délai pose prothèse – diagnostic (jours)	Technique chirurgicale	Aucun signe infectieux	Nouvelle infection	Echec infectieux
J0-J30	Lavage-synovectomie	8	3	5
	Changement de prothèse	1	0	0
J31-J365	Lavage-synovectomie	2	1	4
	Changement de prothèse	5	3	2
>J365	Lavage-synovectomie	6	0	0
	Changement de prothèse	12	2	1

Tableau 17- Devenir des cinquante-cinq épisodes infectieux au dernier recul en fonction de la chirurgie

La réalisation d'une chirurgie par lavage-synovectomie lorsque la prothèse date de 31 à 365 jours semblait être plus fréquemment source d'échec infectieux. Lorsque la prothèse articulaire date de plus d'un an, il y avait peu d'échecs infectieux, que ça soit après un changement de prothèse ou un lavage-synovectomie. Sur l'ensemble des lavages-synovectomies, le taux de succès (groupe aucun signe infectieux + nouvelle infection contre le groupe échec infectieux) était de 69% et sur les changements de prothèses de 88%.

- **Devenir des épisodes infectieux en fonction du profil bactériologique**

Le tableau 18 détaille le devenir des épisodes infectieux en fonction de l'ancienneté de la prothèse articulaire et de la présence ou non d'une bactérie multirésistante et/ou résistante aux fluoroquinolones.

Délai pose prothèse – diagnostic (jours)	Sensibilité des bactéries	Aucun signe infectieux	Nouvelle infection	Echec infectieux
J0-J30	BMR ou FQR	2	1	3
	Bactérie non BMR et non FQR	7	2	2
J31-J365	BMR ou FQR	3	2	3
	Bactérie non BMR et non FQR	4	1	6
>J365	BMR ou FQR	3	0	1
	Bactérie non BMR et non FQR	16	3	1

Tableau 18- Devenir des soixante épisodes infectieux en fonction de la bactériologie

Le taux de succès pour les infections à BMR ou avec une bactérie résistante aux fluoroquinolones était de 61%. Dans le groupe « échec », les BMR et bactéries résistantes aux fluoroquinolones représentaient 44% des infections. Dans les groupes « nouvelle infection » et « aucun signe infectieux », les BMR et bactéries résistantes aux fluoroquinolones concernaient 25% des infections.

- **Devenir des épisodes infectieux en fonction du mécanisme infectieux**

Enfin, si on analyse selon l'étiologie des infections, sur les trente-quatre infections par incident cicatriciel il y avait dix échecs (29%) et sur les vingt-six infections secondaires, il y avait six échecs (23%).

VII- Prise en charge des échecs infectieux

Parmi les seize infections en échec du traitement médico-chirurgical initial, quatorze le sont par persistance bactérienne ou incident cicatriciel et deux le sont par décès du patient au cours du traitement. Quatre patients avaient nécessité un nouveau changement de prothèse articulaire. Cinq patients avaient été amputé en trans-fémoral, trois en traitement chirurgical de première intention et deux à la suite d'un échec lors de la prise en charge initiale par lavage-synovectomie. Trois patients avaient bénéficié d'une antibiothérapie suppressive à la suite d'un

échec infectieux ou d'une prise en charge chirurgicale non optimale. Deux patients ont été perdus de vue à leur sortie d'hospitalisation.

VIII- Analyse des facteurs de risques d'échec infectieux

En analyse bivariée, nous avons comparé les quarante-quatre situations où il n'y avait plus de signes infectieux en lien avec l'épisode initial à BGN analysé et les seize cas d'échecs infectieux. Deux facteurs étaient associés à un risque d'échec infectieux plus important. Le délai entre la pose de prothèse et le diagnostic de l'infection survenant entre le 31^{ème} et le 365^{ème} jours après la pose de prothèse était significativement associé à un plus grand risque d'échec. La nécessité d'une reprise chirurgicale était également associée à un risque plus important d'échec. Le tableau 19 et 20 résume l'analyse bivariée à la recherche de facteurs de risques d'échecs.

	Succès	Echecs	p
Age, années, médiane	78	71	0,37
IMC, kg/m ² , médiane	29	28,5	0,76
Diabète, %	40,9	18,6	0,14
Antécédent d'infection de prothèse, %	45,5	68,8	0,11
Incident cicatriciel / Infection secondaire %	54,5 / 45,5	62,5 / 37,5	0,58
Fistule ou perte de substance cutanée, %	70,5	81,5	0,40
Descellement, %	20,5	12,5	0,48
Infection polymicrobienne, %	45,5	56,3	0,46
BMR, %	18,2	37,5	0,12
Résistance aux fluoroquinolones, %	20,5	31,3	0,38
Antibiothérapie pré-opératoire, %	43,2	50	0,64
Concordance entre l'antibiothérapie pré-opératoire et l'antibiogramme, %	72,7	68,6	0,76
Durée de l'antibiothérapie, médiane, semaine	8	7	0,45
Utilisation de fluoroquinolones, %	77,5	62,5	0,25
Lavage synovectomie / Changement de prothèse, %	46,5 / 53,5	75 / 25	0,08
Reprise chirurgicale, %	22,7	50	0,04
Délai diagnostic-lavage-synovectomie, jours, médiane	7,3	4,6	0,98

Tableau 19- Analyse bivariée

Délai pose prothèse – diagnostic (jours)	Succès	Echecs	p
J0-J30	31,3%	27,3%	0,015*
J31-J365	12,5%	50 %	
>J365	56,2%	22,7%	

Tableau 20- Analyse bivariée suite

* Test du Khi² effectué pour l'ensemble des comparaisons

DISCUSSION

a) Emergence des infections prothétiques à BGN

Notre étude a colligé les infections à BGN de prothèse articulaire de hanche et de genou prises en charges du 01/01/2015 au 31/12/2016. Peu d'études portent sur cette problématique spécifique. La majorité des études épidémiologiques et celles qui évaluent la prise en charge des infections prothétiques analysent aussi bien les infections à CGP que celles à BGN. Les infections à BGN étant moins fréquentes celles-ci sont moins détaillées dans les études.

Dans notre série consécutive, monocentrique et non sélectionnée, on objectivait sur la période des deux ans étudiée deux-cent-quarante-deux épisodes infectieux sur PTH ou PTG. Les infections incluant au moins un BGN aérobie concernaient 25% des infections totales. Cette incidence fait partie des taux les plus hauts de la littérature. Le taux classiquement admis d'infection prothétiques à BGN aérobie est de l'ordre de 10% (5, 22). Cependant ce taux varie selon les cohortes entre 6% et 36% (3, 4, 6, 8, 15, 23–27). Cette hétérogénéité peut s'expliquer par la diversité des matériels et méthodes des études publiées, selon qu'elles portent sur les seules infections post-opératoires, les seules infections hématogènes ou encore les infections chroniques. Dans notre série, chaque épisode d'infection prothétique incluant au moins un BGN a été analysé quelles que soient les circonstances étiologiques. Le taux élevé d'infections à BGN peut être expliqué par notre recrutement dans un centre de référence d'infections ostéoarticulaires complexes plus à même de traiter ce type d'infections.

L'intérêt des études ciblées sur les infections prothétiques à BGN est récent. En effet, nous assistons ses dernières années à une émergence des infections prothétiques à BGN. En attestent deux études s'intéressant à l'épidémiologie des infections de prothèses entre 2004 et 2010 pour la première (7) et entre 2003 et 2012 pour la deuxième (6). Dans la première, les auteurs constatent une augmentation de 21,4% à 66,7% d'infections contenant au moins un BGN entre

2004 et 2010. Les taux élevés peuvent être expliqués par l'inclusion des infections uniquement dans la première année suivant la pose de la prothèse et par le taux important d'infection polymicrobienne. Dans la deuxième étude, les auteurs soulignent une augmentation significative de 25% en 2003 à 33,3% en 2012.

Les raisons de l'émergence des infections à BGN sont mal connues. Ceci peut s'expliquer en partie par une modification de la population étudiée. Du fait de l'allongement de la durée de vie, les patients opérés pour la pose d'une PTH ou PTG sont plus âgés et avec plus de comorbidités comme le diabète. Ils sont donc plus à même de développer une infection de prothèse et une infection à BGN. La majorité des BGN sont des Entérobactéries. Or celles-ci sont fréquemment responsables d'infections nosocomiales, préférentiellement chez les patients grabataires ou immunodéprimés et colonisent volontiers les dispositifs médicaux. Une étude de 2009 (8) comparant les caractéristiques des infections de prothèses articulaires à CGP et BGN montre une différence significative en ce qui concerne l'âge des patients : 68 ans pour les infections à BGN contre 59 ans pour les infections à CGP. Il n'y a pas de différence en ce qui concerne le diabète ou les autres comorbidités. L'IMC n'est pas renseigné. De façon générale, l'âge, l'obésité et les comorbidités (diabète, rhumatisme inflammatoire, insuffisance rénale ou hépatique chronique, traitement immunosuppresseur) sont reconnus comme facteurs de risque d'infection de prothèse (28).

Dans notre série, l'âge médian était de 78 ans, environ un tiers des patients étaient diabétiques, l'IMC médian était de 28kg/m² et 10% avaient un rhumatisme inflammatoire chronique. Par rapport aux autres séries publiées s'intéressant aux infections prothétiques toutes bactéries confondues, les patients étaient plus âgés et il y avait plus de patients diabétiques dans notre série.

Par ailleurs, la fréquence des bactériémies à BGN augmente et est, depuis les années 2000, plus importante que celles à CGP selon le rapport de l'ONERBA (observatoire national de

l'épidémiologie de la résistance bactérienne aux antibiotiques) de 2015 (29). Ceci peut également expliquer l'augmentation des infections prothétiques à BGN notamment par voie hématogène.

b) Etiologie des infections à BGN

Les infections de prothèses articulaires à BGN surviennent le plus souvent à la phase précoce post-opératoire, ou plus tardivement avec un mode de révélation aiguë et bruyant.

Ainsi, une série décrit cinq-cent-soixante-sept infections de prothèses survenant entre 2011 et 2016 (3). Les infections sont réparties selon le délai de pose de la prothèse et la survenue de l'infection : infection précoce (<3 mois), infection retardée (3-12mois) et infection tardive (>12mois). Les infections tardives sont divisées entre les infections tardives insidieuses, aiguës et exacerbées. Cette série objective 18% d'infections à BGN sur prothèses articulaires. Cependant, il existe de fortes disparités selon la chronologie et le mécanisme infectieux. L'âge médian de la prothèse est de 74 jours pour les infections à BGN versus 109 jours pour celles à CGP. Ainsi, les infections précoces à BGN concernent 21,6% des infections et celles tardives aiguës 28,8%. En revanche les infections retardées à BGN sont peu nombreuses (5,4%) et celles tardives évoluant de façon insidieuse (3,8%).

Une autre étude concernant neuf-cent-quatre-vingt-dix-sept infections prothétiques de 2004 à 2015 observe une répartition similaire (23). Les infections à BGN concernent 11% des infections totales dont 10% des infections précoces post-opératoires et 11% des infections hématogènes. Seulement 6% des infections chroniques sont secondaires à un BGN.

Sur une étude centrée sur les infections à BGN, Grossi et al, trouve 56,6% d'infections survenant le premier mois post-opératoire et 43,4% au-delà (30). Parmi l'ensemble des infections, il signale 25% d'infections d'origine hématogène.

Enfin, une autre étude objective, parmi les infections prothétiques à BGN, 15% d'infections hématogène, 63% d'infections se déclarant le premier mois post-opératoire et 21% au-delà (13).

Dans notre série, 28% des infections survenaient le premier mois suivant la pose de la prothèse. 33% des infections se produisaient entre le 31^{ème} jours et le 365^{ème} suivant la pose de la prothèse. 39% des infections se manifestaient au-delà de la première année de la pose de la prothèse. Les infections d'origine hématogène concernaient 17% des infections.

La disparité des données peut être expliquée par une classification des patients différente et par une littérature rare sur les infections prothétiques à BGN toutes étiologies confondues. En effet, la majorité des études portant sur les infections à BGN le font sur les infections aiguës et/ou hématogènes ou encore pour évaluer l'efficacité d'une procédure chirurgicale par lavage-synovectomie (13, 19, 20). Par conséquent, il manque dans ses séries les infections chroniques et tardives. Par ailleurs, notre classification des patients n'est pas la même. C'est ce qui fait toute la difficulté de l'étude des infections sur prothèses orthopédiques puisqu'il n'y a pas de classification qui fait consensus. Lors de la mise en place d'une classification pour ce type d'infection, deux critères doivent être pris en compte : le moment de survenue de l'infection et le mécanisme infectieux. Ainsi nous avons pris le parti de répartir nos patients selon le délai entre la pose de la prothèse articulaire et le diagnostic de l'infection en trois catégories : infection survenant le premier mois, entre le 31^{ème} et le 365^{ème} jours et après la première année. Ceci permet de répartir les patients selon leur mécanisme infectieux puisque la majorité des incidents cicatriciels se font la première année et les infections secondaires après la première année. Cette classification est également guidée par l'existence de recommandations publiées par l'HAS en 2014 sur l'infection de prothèse de hanche et genou survenant le premier mois après la pose (16). Par ailleurs, la distinction des infections survenant la première année et au-delà est justifiée par les données légales définissant l'infection nosocomiale. Enfin, pour les infections tardives survenant au-delà de la première année après la pose de la prothèse

articulaire, il y a une baisse des infections à la suite d'une contamination peri-opératoire et une augmentation des infections secondaires.

L'incident cicatriciel est défini par la présence d'un écoulement purulent, une désunion de cicatriciel ou une nécrose sèche ou humide survenant au décours d'une chirurgie. L'incident cicatriciel peut donc être la porte d'entrée d'une infection du site opératoire à tout moment de son évolution et peut en favoriser la survenue (24, 31). Ainsi, dans notre série, lors du premier mois post-opératoire, 94% des infections survenaient au décours d'un incident cicatriciel. Il y avait 75% d'incident cicatriciel pour les infections se déclarant du 31^{ème} au 365^{ème} jours après la pose de la prothèse articulaire. En revanche, les incidents cicatriciels disparaissaient au-delà de la première année. En effet, les BGN présents sur la peau font partie de la flore transitoire et facile à éradiquer par les mesures classiques de décontamination cutanée mises en place en chirurgie orthopédique. La contamination per opératoire est donc peu probable. La présence accrue et normale de ces bactéries dans l'environnement cutanée périnéal, favorise le risque de contamination au niveau de la hanche et du genou à la phase post-opératoire, en particulier à la faveur d'un incident cicatriciel. Cette relation établie en traumatologie est également probable en chirurgie prothétique de la hanche et du genou (32).

Par ailleurs, sur notre série, 30% des infections à BGN venaient surinfecter une infection prothétique en cours de traitement. Dans 71% des cas, l'infection initiale était à CGP. Cette surinfection survenait à la faveur d'un incident cicatriciel dans 90% des cas. Cette émergence était également favorisée par l'antibiothérapie utilisée dans le traitement des infections à CGP. Il existait, dans ce groupe de patients, un fort taux d'infections à BMR. 42% des BGN étaient multirésistants et 53% résistants aux fluoroquinolones. Cette problématique est peu soulevée dans les études. Elle indique que les infections à BGN, notamment multirésistantes ou résistants aux fluoroquinolones doivent donc être redoutées lorsqu'une infection prothétique

en cours de traitement évolue défavorablement ou lorsqu'il existe un hématome ou un incident cicatriciel après une chirurgie septique.

Enfin, les infections secondaires surviennent plutôt après la première année de pose de prothèse et sont, en partie, d'origine hématogène et majoritairement monomicrobienne (27). Celles-ci sont donc volontiers à BGN sur porte d'entrée urinaire ou digestive. Selon les séries, les infections hématogènes sont secondaires à un BGN dans 11 à 29% cas (3, 23, 27). Dans notre cohorte, les infections secondaires présumées d'origine hématogènes représentaient 17% des infections prothétiques.

c) Profil microbiologique des infections prothétiques à BGN

Sur notre série de soixante infections de prothèses, 48% étaient polymicrobiennes et 52% monomicrobiennes. Parmi les infections polymicrobiennes quatre étaient uniquement à BGN aérobie et vingt-cinq à BGN aérobie associé à un BGN anaérobie et/ou à un CGP. La haute fréquence des infections polymicrobiennes est en lien avec le taux élevé d'incident cicatriciel. Dans les séries publiées s'intéressant exclusivement aux infections prothétiques à BGN, les infections polymicrobiennes varient de 20% à 76% des cas (13, 19, 20, 30).

E.coli (35%), *Klebsiella* (23%) et *Proteus* (22%) étaient les bactéries les plus fréquemment mises en évidence dans les soixante épisodes infectieux. Cette constatation diffère légèrement des études précédentes. Les trois bactéries qui sont le plus souvent isolées sont *E.coli*, *Proteus spp* et *P.aeruginosa* (5, 8, 11, 13, 15, 19, 20). Contrairement aux données de la littérature, *P.aeruginosa* était moins souvent rencontré : 15% versus 20 à 30% dans la littérature.

Par ailleurs, dans notre série, Enterocoque était l'un des CGP le plus fréquemment associé aux BGN. Ainsi à onze reprises, *Enterocoque faecalis* ou *faecium* était associé aux BGN. Neuf l'étaient dans les infections survenant le premier mois de la pose de prothèse. Ceci est peu étonnant puisqu'ils font également partis de la flore digestive.

En ce qui concerne les bactéries productrices de BLSE et CHN, nous avons un taux élevé puisqu'elles concernaient 20% des BGN et 23% des infections. De même, 19% des BGN et 23% des infections étaient résistantes aux fluoroquinolones et 20% des BGN et 23% des infections avaient une résistance acquise au TRIMETHOPRIME-SULFAMETHOXAZOLE. A notre connaissance, il n'y a pas de données dans la littérature en ce qui concerne le profil de sensibilités des BGN au TRIMETHOPRIME-SULFAMETHOXAZOLE. L'intérêt porté aux fluoroquinolones et au TRIMETHOPRIME-SULFAMETHOXAZOLE tient au caractère anti-biofilm des fluoroquinolones (33) et au fait qu'il s'agisse des deux seules molécules utilisables par voie orale dans les infections à BGN. Dans la littérature, le taux d'infections résistantes aux fluoroquinolones est similaire aux nôtres mais le taux d'infection à BMR est plus faible.

Une série trouve des résultats similaires aux nôtres à la fois pour le taux de BMR et pour le taux de résistance aux fluoroquinolones. Elle regroupe les infections sur prothèses articulaires à BGN de 2000 à 2007. Sur quarante-trois entérobactéries, il y a 32,5% de résistance aux fluoroquinolones et 21% de BMR (19).

Une étude épidémiologique italienne analysant les infections de prothèses de 2005 à 2007 objective 30% de résistances aux fluoroquinolones parmi les BGN. Il n'y a pas de données sur les BMR (25).

En revanche, deux autres séries montrent des taux de BMR moins élevés. Une étude française, analysant les infections de prothèses articulaires à BGN de 2006 à 2013, trouve un taux d'infections résistantes aux fluoroquinolones à 21,1%. Les infections à BMR représentent 10,5% (30).

Enfin, une étude espagnole, sur les infections orthopédiques à BGN traitées par lavage-synovectomie de 2003 à 2010, objective 8% de BMR et 19% de bactéries résistantes aux fluoroquinolones (13).

Le taux élevé de BGN multirésistants peut être expliqué par le caractère récent de notre série (2015 et 2016) par rapport aux séries publiées et par le recrutement des patients dans un centre de référence des infections ostéoarticulaires complexes donc plus à même de prendre en charge des infections à BMR. Le profil de la population étudié est plus à risque d'avoir des facteurs de risques d'infection nosocomiale, et les longues durées d'hospitalisations de nos patients peuvent également expliquer ce taux élevé d'infections à BMR. Ainsi, 57% des infections à BMR survenaient dans un contexte de surinfection à BGN d'une infection prothétique en cours de traitement. L'infection de prothèse à BGN multirésistant doit donc être redoutée dans le cadre d'une surinfection à BGN d'une infection prothétique à CGP en cours de traitement.

Une étude épidémiologique espagnole qui analyse les infections de prothèses de 2003 à 2012 montre une augmentation des infections à BMR dans le temps (6). Dans cette étude, la notion de BMR regroupe les bactéries productrices de BLSE et CHN mais aussi les bactéries résistantes à trois catégories d'antibiotiques différentes. Elle objective à taux de 6,3% de BGN multirésistants sur l'ensemble de la période. Elle augmente significativement pendant la période d'étude de 5,3% en 2003-2004 à 8,2% en 2011-2012.

Cette augmentation de BGN multirésistants est en lien direct avec l'augmentation des BGN multirésistant tous types d'infections confondus. L'enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales du réseau RAISIN (Réseau d'alerte, d'intervention et de surveillance des infections nosocomiales) de 2012 montre une augmentation des infections nosocomiales à Entérobactéries, y compris ceux multirésistants entre 2006 et 2012 (34). Ceci est attesté dans notre série par le fait que 88% des infections à BMR survenaient dans l'année suivant la pose de la prothèse.

L'émergence des Entérobactéries productrices de BLSE est également expliquée par la modification des enzymes impliquées dans le mécanisme de résistance. En effet depuis les années 2000, les Entérobactéries productrices de BLSE avec une enzyme de type CTX-M se

sont largement diffusées en France. Cette enzyme favorise la multirésistance des bactéries, une plus grande virulence et se diffuse plus aisément (29).

Ainsi, selon le rapport de l'ONERBA de 2015 (29), il existe une diminution régulière de la sensibilité aux antibiotiques des Entérobactéries avec une augmentation des souches productrices de BLSE depuis le début des années 2000. Cette augmentation s'accroît nettement depuis 2010. Pour l'ensemble des *E.coli*, on constate une diminution de la sensibilité aux fluoroquinolones passant de 91,4% en 2004 à 84,5% en 2015 pour l'OFLOXACINE et de 94,5% en 2004 à 89,9% en 2015 pour la CIPROFLOXACINE. Pour l'ensemble des *E.cloacae*, une diminution de la sensibilité au CEFOTAXIME est notée de 2002 à 2014 (71,4% en 2002 versus 58,4% en 2014). Il y a également une diminution de la sensibilité aux fluoroquinolones parmi les souches productrices de BLSE passant de 39,6% en 2001 à 24,8% en 2014. La répartition des espèces productrices de BLSE est également différente avec, entre 1998 et 2014, une quasi-disparition des *Enterobacter aerogenes* (54,2% à 1%), une stabilité des *Klebsiella pneumoniae* (environ 25%) et une augmentation des *E.coli* (5,5% à 57%) et des *E.cloacae* (3,1% à 10,9%). Cependant, cette diminution de sensibilité n'est pas observée pour *Pseudomonas aeruginosa*. En effet, la sensibilité aux bêta-lactamines est stable depuis 2002 autour de 85%. Celle aux fluoroquinolones a augmenté passant de 65,5% en 2002 à 74,1% en 2014. A titre de comparaison, le taux de SARM baisse depuis la fin des années 90, passant de 37,4% en 1998 à 18,4% en 2014.

Dans notre série, nous retrouvons les mêmes constatations. Ainsi, 69% des BMR étaient également résistantes aux fluoroquinolones. Nous observons également que la majorité des BMR étaient résistants au TRIMETHOPRIME-SULFAMETHOXAZOLE (69%). Les thérapies restantes pour la prise en charge de ce type de bactéries sont donc limitées. Les trois bactéries les plus fréquemment résistantes étaient *E.coli*, *Klebsiella* et *E.complexe cloacae*. A noter cependant que *E.complexe cloacae* était plus fréquemment producteur de CHN que

BLSE. Logiquement il s'agissait également des espèces les plus résistantes aux fluoroquinolones. Il faut également noter que les *Proteus* faisaient partie des espèces les plus souvent rencontrés dans notre série, mais aucun n'était multirésistant et une seule souche était résistante aux fluoroquinolones. Parmi les neufs *P.aeruginosa* isolés, aucun n'était multirésistant et seulement deux étaient résistants aux fluoroquinolones.

Enfin, il faut noter que les profils bactériologiques des infections de prothèses et des infections multirésistantes varient selon les pays et selon les établissements au sein d'un même pays (4). Il est donc important de connaître l'environnement microbiologique dans lequel nous exerçons.

Parallèlement, nous avons remarqué que 50% des patients infectés avec une BMR avaient un frottis rectal positif à la même bactérie. A notre connaissance, aucune étude analyse les résultats des frottis rectaux des patients dans le cadre d'une infection de prothèse articulaire. Notre étude objectivait 53% de frottis rectaux positifs parmi les patients dépistés. Parmi ceux-là, sept (39%) d'entre eux avaient également une infection de prothèse à la même bactérie. Compte-tenu du risque plus important dans cette population, un dépistage automatique des porteurs digestifs de BMR lors d'une infection de prothèse articulaire pourrait être intéressant à l'admission. D'une part afin d'adapter l'antibiothérapie probabiliste et d'autre part pour mettre en place des mesures d'hygiène afin de limiter la transmission des BMR intra-hospitalières. Cette problématique étant d'autant plus d'actualité que les portages digestifs de BMR sont également retrouvés chez des patients sains (35). Sur une étude réalisée à Paris la fréquence du portage digestif *E.coli* BLSE était passée de 0,6% en 2006 à 6% en 2011(36).

d) Analyse de la prise en charge médicochirurgicale des infections prothétiques à BGN et devenir des patients

Parmi les soixante épisodes infectieux étudiés, deux n'avaient pas bénéficiés de prise en charge chirurgicale et avaient été traité uniquement par une antibiothérapie suppressive.

Cinquante-huit des épisodes infectieux ont bénéficiés d'un traitement chirurgical. A trois reprises, le traitement chirurgical de première intention retenu était celui de l'amputation trans-fémorale. Ce choix était justifié soit en raison de l'état général du patient avec l'absence de récupération fonctionnelle possible chez un patient soit en raison d'une perte de substance majeure des parties molles chez des patients âgés et ne pouvant bénéficier d'un lambeau de couverture chez deux patients. Dans les cinquante-cinq autres situations, une prise en charge chirurgicale soit par changement de prothèse en un temps soit par lavage-synovectomie avait été réalisé. En l'absence de descellement prothétique et face à une évolution infectieuse récente, inférieure à quatre semaines, l'intervention chirurgicale réalisée était un lavage plus ou moins associé à une synovectomie par arthrotomie. Cette attitude suivait les recommandations HAS de 2014 portant sur les infections précoces post-opératoire de PTH et PTG survenant dans le mois suivant l'implantation (16). Dans les autres situations, nous avons effectué un changement de prothèse en un temps. Le changement de prothèse en un temps est devenu la règle dans notre centre après la publication d'études montrant un succès similaire par rapport aux changements de prothèses en deux temps (37–39).

Les séries analysant les procédures chirurgicales par lavage-synovectomie dans le cadre d'infection de prothèse, toutes bactéries confondues, montrent des taux de succès très variables, allant de 31 à 82% (5). Une revue systématique de la littérature concernant l'évaluation d'une technique par lavage-synovectomie dans les six semaines suivant la pose de la prothèse d'un genou ou d'une hanche ou lors d'une infection aigue hémotogène trouve un taux de succès moyen de 52% (17). Ce taux très variable s'explique par des classifications et des protocoles différents, notamment en ce qui concerne l'antibiothérapie. Par ailleurs, peu d'études incluent l'ensemble des infections de prothèses mais se concentrent sur un type d'infection ou sur une technique chirurgicale. En ce qui concerne l'évaluation de la procédure par lavage-synovectomie pour une infection de prothèse à BGN, là encore, les résultats varient. L'idée

selon laquelle les infections à BGN ont un taux de succès moins élevé que les CGP lors d'une procédure par lavage-synovectomie n'est pas avérée dans toutes les études. En effet, bien qu'une étude montre un taux d'échec plus élevé pour les infections de PTH et PTG à BGN par rapport à celles à CGP, d'autres ne montrent pas de différence. Ainsi, Hsieh et al objective un taux de succès pour les infections à BGN traitées par lavage-synovectomie à 27% versus 43% pour les infections à CGP (8). Les autres études montrent un taux de succès entre 64% à 94% soit similaire aux infections à CGP (11, 13, 15, 20). Dans l'étude de Hsieh et al une prise en charge précoce après le début des symptômes est associée à plus de succès (8). La durée médiane entre le début des symptômes et la chirurgie est de 11 jours dans le groupe échec et de 5 jours dans le groupe succès. Cette notion de prise en charge chirurgicale précoce, par lavage-synovectomie, est fréquemment trouvée dans la littérature. La durée limite estimée, entre le début de symptômes et la chirurgie pour permettre un sauvetage de la prothèse, est comprise entre 5 et 8 jours (8, 18). Dans notre étude, le taux de succès pour les épisodes à BGN ayant bénéficiés d'une procédure chirurgicale par lavage-synovectomie était de 69%. Dans 55% des cas il n'y avait aucun signe infectieux au cours du suivi. En revanche, dans 14% des cas, il était noté la survenue d'une nouvelle infection au cours du suivi. La durée médiane de prise en charge par lavage-synovectomie était de cinq jours. Cette durée de prise en charge pour un traitement par lavage-synovectomie est donc courte, ce qui peut expliquer un taux de succès correct dans cette catégorie.

Peu d'études portant sur le changement de prothèse sont disponibles dans les infections à BGN. Le changement de prothèse en deux temps semble avoir un taux de succès similaire pour les infections à BGN (87%) et à CGP (94%) dans la série de Hsieh et al (8). Celle de Zmistowski et al. objectivent un taux de succès à 52% pour les changements de prothèse articulaire en deux temps pour le traitement d'infection à BGN (15). Ce taux est comparable par rapport aux infections à CGP résistantes à l'oxacilline (51%) mais plus faible que les

infections à CGP sensible à l'oxacilline (69%) traitées dans cette étude. Grossi et al. trouvent un taux de succès de 91 % pour un changement de prothèse en un temps et 73% pour un changement en deux temps dans la prise en charge d'infection à BGN (30). Le taux de succès des infections de prothèses articulaires de genou et de hanche à BGN par changement de prothèses semble donc être similaires à celles à CGP. Ceci est à nuancer par le faible nombre d'études jugeant cette procédure et par la technique par changement en deux temps qui prédomine. Cependant d'autres études décrivent l'infection à BGN comme facteur de risque d'échecs lors d'une prise en charge par changement de prothèse en un ou deux temps (9, 40). Dans notre étude, à l'issue d'une procédure chirurgicale par changement de prothèse en un temps il n'y avait pas de signe d'échec infectieux en lien avec l'épisode initial à BGN dans 88% des cas. Cependant, de nouvelles infections étaient survenues à distance dans 20% des cas. Au total, au dernier recul, 69% des épisodes infectieux n'avaient aucun signe d'échec ou de nouvelle infection.

Par ailleurs, plusieurs études soulignent un taux de succès de prise en charge moins élevé lorsqu'il s'agit de BGN multirésistants (13, 19, 41). C'est également le cas avec notre étude. Le taux de succès global pour les infections à BMR était de 57%. Au cours du suivi, il n'y avait aucun signe d'échec infectieux dans 36% des cas et nous notions une nouvelle infection dans 21% des cas. Le taux d'échec en lien avec l'infection à BGN multirésistant était de 43%. Dix épisodes infectieux à BMR ont été traités par lavage-synovectomie. Le taux d'échec était de 40% et le taux de succès de 60% avec 20% de nouvelle infection au cours du suivi et 40% sans signe de récurrence. Trois épisodes infectieux ont bénéficié d'un changement de prothèse articulaire en un temps. Nous notions un échec infectieux, une nouvelle infection et une absence de signe infectieux dans un cas chacun. Enfin, l'amputation trans-fémorale a été la prise en charge chirurgicale de première intention dans un cas d'épisode infectieux à BMR.

Néanmoins il n'y avait pas de différence significative entre le taux de succès des BGN multirésistants et ceux non multirésistants aussi bien dans notre étude que dans la littérature.

Bien évidemment, toutes ces données sur la prise en charge chirurgicale dépendent également de la prise en charge infectieuse associée. Il est donc difficile d'évaluer la prise en charge chirurgicale seule.

La difficulté de la prise en charge infectieuse est multiple en infection ostéoarticulaire. D'une part, la difficulté provient du fait de la mauvaise diffusion des antibiotiques au sein de l'articulation et de la difficulté d'obtenir une concentration d'antibiotique suffisante. D'autre part, elle est secondaire aux mécanismes de défenses des bactéries, du type de micro-organisme à traiter et de sa sensibilité aux antibiotiques. Ainsi un des mécanisme de protection des bactéries vis-à-vis des antibiotiques est la création d'un biofilm (33). Le biofilm est constitué d'une matrice polysaccharidique riche en eau, en ADN, en protéines et en molécules de signalisations. Ce biofilm est produit par les bactéries au contact d'un matériel étranger. Il se produit dès les premières heures de contact entre la bactérie et le matériel étranger. Une fois ce biofilm créé, les bactéries peuvent se développer et alternent entre une phase de quiescence et une phase de croissance (42). D'autre part, ce biofilm favorise les résistances aux antibiotiques via à un taux de mutation élevé et des transferts de gène entre les bactéries. Les antibiotiques auront donc une efficacité moindre en raison des bactéries en phase de quiescence et de la difficulté à pénétrer à travers le biofilm. Le mécanisme du biofilm a d'abord été découvert chez les Staphylocoques. Par la suite, il a été mis en évidence chez *K.pneumoniae*, *P.aeruginosa* et *E.coli* (14). Ceci peut donc expliquer que pour certains auteurs, les BGN dans leur ensemble ne soient pas un facteur de risque d'échec, mais que ce soit certaines bactéries qui soient plus à risque d'échecs. Ainsi, Cunningham et al trouve un taux d'échec plus élevé lors d'une infection à *P.aeruginosa* mais aussi à *Proteus* (40). Le taux de reprise chirurgicale est également plus important lors d'une infection à *P.aeruginosa* et à *Klebsiella*. La durée d'hospitalisation est plus

longue lors d'une infection à *Proteus*, *Klebsiella* et *Pseudomonas*. Dans notre série, les espèces les plus souvent associées à un échec infectieux étaient :

- *E.coli* à sept reprises soit 33% de l'ensemble des *E.coli*.
- *Klebsiella* à six reprises soit 43% de l'ensemble des *Klebsiella*.
- *Enterobacter* à quatre reprises soit 44% de l'ensemble des *Enterobacter*.
- *Pseudomonas* à trois reprises soit 33% de l'ensemble des *Pseudomonas*.

En ce qui concerne la prise en charge infectieuse associée, l'instauration d'un traitement antibiotique par fluoroquinolones est recommandée (10). Ce traitement est justifié par son action biofilm qui le rend capable de pénétrer dans les cellules malgré la présence de biofilm. Il s'agit du seul traitement avec activité anti-biofilm véritablement prouvé sur les BGN.

Bien que plusieurs études montrent l'absence de l'utilisation d'un traitement par fluoroquinolones comme facteur de risque d'échec (13, 19), d'autres ne trouvent pas cette notion (30). Ainsi le taux de succès pour les infections prothétiques à BGN traitées par lavage-synovectomie et fluoroquinolones se situe entre 57% et 93% versus 20% et 79% pour celles non traitées par fluoroquinolones (13, 19, 30). Par ailleurs, dans notre étude il n'y avait pas de différence significative pour le taux de succès en fonction de l'utilisation ou non d'un traitement par fluoroquinolones. Cette non différence peut être expliquée par un faible nombre de patients dans notre cohorte et la prise en compte de différentes techniques chirurgicales. Ainsi, nous pouvons penser que l'activité biofilm d'un traitement antibiotique est plus importante lorsque la prothèse reste en place que lorsqu'on effectue un changement. L'étude ne montrant pas de différence entre l'utilisation ou non de fluoroquinolones prenait également en compte les chirurgies par lavage-synovectomie et par changement de prothèse en un temps ou deux temps (30). Dans notre série 28%, des épisodes infectieux n'avaient pu être traité par fluoroquinolones. Ce taux est similaire dans les autres séries entre 20 et 25%.

La problématique de la non utilisation d'un traitement par fluoroquinolones, outre la possibilité d'une moindre efficacité, est l'absence d'alternative per os. En effet, il existe peu d'antibiotique per os efficace sur les BGN. Nous utilisons parfois un traitement par TRIMETHOPRIME-SULFAMETHOXAZOLE. Cependant ce traitement n'a pas fait la preuve d'une activité biofilm. Il a également été utilisé dans deux autres études en alternative aux fluoroquinolones mais seulement sur un petit nombre de patient (13, 41). Dans notre série, seulement cinq patients avaient bénéficié de ce traitement. Dans un cas ce traitement a conduit à un échec infectieux. Les autres traitements antibiotiques actifs sur les BGN sont donc des traitements intra-veineux. Cela pose le problème d'une utilisation moins facile, d'un temps d'hospitalisation plus long et expose le patient aux complications d'une voie d'abord veineuse utilisée pendant plusieurs semaines. Dans le cadre des infections à BGN multirésistants qui sont souvent fluoroquinolones et TRIMETHOPRIME-SULFAMETHOXAZOLE résistantes, les alternatives sont rares. Les traitements comme la FOSFOMYCINE, la TIGECYCLINE et la COLISTINE peuvent être utilisés. Par ailleurs, une activité anti-biofilm a été démontré *in vitro* pour la FOSFOMYCINE et la TIGECYCLINE (43). Cependant, le recours aux carbapénèmes reste fréquent dans ces situations. Ainsi, 20% des épisodes infectieux ont été traité par carbapénèmes dans notre série.

Contrairement aux autres études notre durée d'antibiothérapie injectable et totale était plus courte. Sur quatre séries étudiant la prise en charge d'infection prothétique à BGN (8, 15, 19, 20), la durée médiane de traitement injectable était comprise entre quatorze et quarante jours. Celle du traitement antibiotique totale était située entre soixante-dix jours et douze mois. Dans notre série les durées d'antibiothérapies totales étaient moins longues avec une durée médiane de cinquante-six jours. La durée médiane de l'antibiothérapie injectable, comprenant la voie intra-veineuse et celle sous-cutanée, était de vingt-deux jours. Celle-ci est rallongée du fait que 23% des épisodes infectieux n'avaient pas pu avoir un traitement antibiotique per os en raison de la résistance bactérienne. Nos données plaident donc en faveur d'un raccourcissement

des durées d'antibiothérapie. Les recommandations françaises (10) considèrent que l'antibiothérapie IV doit-être comprise entre cinq jours et six semaines. La durée totale de l'antibiothérapie recommandée est entre six et douze semaines. La durée recommandée est donc plus courte que les recommandations américaines qui conseillent trois à six mois d'antibiothérapie en cas de traitement par lavage-synovectomie (44). En revanche l'antibiothérapie proposée en cas de changement de prothèse est de quatre à six semaines.

Par ailleurs l'antibiothérapie probabiliste post-opératoire recommandée lors d'une prise en charge chirurgicale pour une infection de prothèse est une bithérapie par VANCOMYCINE et PIPERACILLINE-TAZOBACTAM (10, 16). Dans notre centre, la VANCOMYCINE a été remplacée par la DAPTOMYCINE en raison d'une meilleure tolérance, d'une meilleure maniabilité et d'une activité anti-biofilm. En l'absence de bactériologie per-opératoire ou de facteurs de risques de BGN multi-résistants cette antibiothérapie reste adaptée. Il est également important de noter qu'un traitement par fluoroquinolone ne doit pas être utilisé comme antibiothérapie probabiliste ou en pré-opératoire. En effet, il s'y associe un risque de développer une résistance à cette antibiothérapie notamment en raison d'un inoculum bactérien trop important. Certains auteurs recommandent également une bithérapie lors de l'introduction de fluoroquinolones (19, 20).

Notre antibiothérapie probabiliste post-opératoire était adaptée aux résultats bactériologiques définitifs dans 73% des cas. Dans 17% des cas elle ne l'était pas du fait de bactéries multirésistantes. Cela renforce l'idée de connaître la flore microbiologique locale et celle du patient.

e) Echechs infectieux

En résumé, la prise en charge médico-chirurgicale des infections de prothèses articulaires est difficile à évaluer compte-tenu des nombreux facteurs interférant dans la prise

en charge. Cette évaluation est encore plus difficile dans les infections à BGN compte-tenu du faible nombre de patients dans chaque série. Elle reste cependant nécessaire face à l'émergence de cette problématique. Le taux de succès global de notre série était de 73%.

L'échec infectieux défini par la persistance de signe infectieux, la réalisation d'une amputation trans-fémorale ou le décès en lien avec l'épisode à BGN initial en cours de traitement survenait dans 27% des cas. Cliniquement, il s'agissait de patients ne s'améliorant pas sur le plan clinique, fonctionnel et biologique. Il pouvait persister une douleur, des signes inflammatoires locaux, une fistule, une perte de substance au niveau des parties molles ou encore un syndrome inflammatoire biologique.

Au décours du suivi, 15% ont eu une nouvelle infection avec une bactériologie différente de l'infection à BGN initiale avec un délai médian de 10,5 mois. Après analyse de l'histoire clinique et du délai de survenu de chaque infection, nous pouvons penser que trois infections étaient des infections secondaires et six des infections survenaient lors d'incident cicatriciel. La microbiologie de ses nouvelles infections consistait en 56% d'infections à CGP, 33% d'infections à BGN et 11% d'infection fongique. Cette problématique de survenue d'une nouvelle infection au décours du suivi de patients traités pour une infection prothétique est peu décrite dans la littérature. En effet, la distinction entre l'échec infectieux par persistance bactérienne et l'échec par survenue d'une nouvelle infection est rarement faite dans les études. Pourtant, il s'agit de deux problématiques distinctes avec des causes et pistes d'amélioration différentes.

Les facteurs de risques associés à un échec infectieux étaient la nécessité d'une reprise chirurgicale et le diagnostic d'une infection de prothèse entre le 31^{ème} et le 365^{ème} jours après sa pose. Un taux d'échec plus important lorsqu'une reprise chirurgicale est nécessaire paraît logique. La raison de la reprise chirurgicale, hématome post-opératoire ou incident cicatriciel, augmente le risque d'infection à d'autres bactéries d'une part. D'autre part, il existe un risque

de complication cicatricielle ou post-opératoire associée à cette reprise chirurgicale. En ce qui concerne le délai entre la pose de la prothèse et le diagnostic de l'infection, ceci peut être expliqué par le retard de prise en charge d'une infection post-opératoire. Ce retard peut mener à une perte de substance en regard de l'articulation plus importante ou à une dénutrition secondaire à l'infection. Ses facteurs peuvent rendre plus délicat le traitement d'une infection prothétique.

Les facteurs de risques d'échecs précédemment rapportés dans les séries sur les infections prothétiques à BGN n'ont pas été retrouvés dans notre étude (13, 15, 19, 20, 30). Il s'agit de la valeur de la CRP, de l'utilisation de fluoroquinolones, de la durée des symptômes avant la réalisation d'un lavage-synovectomie, de l'insuffisance rénale chronique. Il existait un taux d'échec plus élevé par lavage-synovectomie que par changement de prothèse en un temps mais sans différence significative (31% contre 12%). De même, le taux de succès des infections à BMR était moins élevé dans notre série à 57%, là encore sans différence significative.

Les limites de notre étude consistent en son caractère rétrospectif combiné aux difficultés à analyser les données à posteriori ce qui entraîne des données manquantes et un risque de biais de recueil. Le faible nombre de patients conduit à un manque de puissance et donc à une difficulté à pouvoir identifier les facteurs de risques d'échecs. Le suivi médian des patients pourrait être rallongé particulièrement dans ce type de pathologie où les échecs peuvent survenir tardivement.

CONCLUSION

Complication redoutable, car associée à une morbi mortalité importante, l'infection de prothèse articulaire est dans 75% des cas le fait de cocci à gram positifs (staphylocoques, streptocoques...). La responsabilité des bacilles à gram négatifs est de longue date, censée être de l'ordre de 10%. Les données épidémiologiques récentes sont en faveur d'une augmentation de fréquence des infections de prothèse articulaire à BGN, et signale l'émergence d'infections à bactéries multirésistantes. Ces données, perçues de manière subjective au sein d'une unité de chirurgie orthopédique septique, restent cependant peu étudiées. Sur un total de 242 épisodes d'infection prothétique touchant la hanche et le genou, pris en charge consécutivement sur une période de deux ans (2015 et 2016), 60 épisodes infectieux impliquant au moins un bacille à gram négatif aérobie, ont été individualisés et colligés.

Dans notre série, les infections à bacilles à gram négatif représentent 25% de l'ensemble des infections prothétiques, parmi ces infections, 23% sont le fait de bactéries multirésistantes, 23% le fait de bactéries multirésistantes ou non, mais résistantes aux fluoroquinolones, famille d'antibiotique considérée comme primordiale pour le traitement de ces infections.

Comme dans la littérature, les données cliniques colligées dans cette série montrent deux pics de fréquence pour ces infections à BGN : la phase précoce post opératoire après pose de prothèse, et une phase tardive, au-delà d'un an après pose de l'implant avec classiquement un mécanisme secondaire à médiation hématogène. L'analyse des données cliniques identifie une relation très forte entre incident cicatriciel post opératoire (écoulement cicatriciel, désunion ou nécrose cicatricielle) et infection à BGN, volontiers plurimicrobienne dans ces cas de figure. Premier signe d'infection profonde du site opéré ou porte d'entrée à tout moment d'une infection profonde du site opératoire, l'incident cicatriciel est identifié dans pratiquement tous les cas d'infection précoce post opératoire. Facilement éradiquée par les techniques de préparation cutanée, la flore bactérienne à gram négatif n'est que très peu susceptible de contaminer le site

opéré pendant l'intervention. Le caractère volontiers plurimicrobien de l'infection, de type flore digestive plus ou moins associée à des bactéries cutanées, évoque avant tout une contamination survenant dans les heures ou les jours qui suivent l'intervention, à la faveur d'un incident cicatriciel. Sous antibiothérapie, suite à la prise en charge d'une infection de prothèse, l'incident cicatriciel semble favoriser d'avantage encore, l'émergence d'infections à BGN. L'émergence des infections de prothèse à BMR est patente dans cette série, pour les seules infections précoces, semblant corrélées à la fois avec l'existence d'un incident cicatriciel, et d'un portage digestif à ces mêmes bactéries identifié par frottis rectal.

Pour les infections à BGN tardives, au-delà d'un an après pose de la prothèse, l'infection est pratiquement toujours secondaire, par contiguïté avec une source infectieuse quelques fois, par voie hématogène probable le plus souvent, la porte d'entrée n'étant identifiée qu'une fois sur deux.

La prise en charge de ces infections est chirurgicale et médicale. Pour les infections dont le début supposé est récent (délai médian de prise en charge de 5 jours), lavage articulaire, synovectomie, conservation de la prothèse ont été la règle avec un taux de succès de 69%, résultat faisant partie des meilleurs résultats disponibles dans la littérature. Dans les autres cas de figure, le changement de prothèse en un temps a été proposé avec des résultats supérieurs au lavage/synovectomie. L'antibiothérapie utilisée a été détaillée, elle s'avère en règle plus courte que dans la littérature tant pour les séquences intraveineuses que pour les séquences d'antibiothérapie orale. La série est trop courte pour faire apparaître une perte de chance de succès liée à l'impossibilité d'utiliser une fluoroquinolone, tendance plus ou moins démontrée dans la littérature.

Au dernier recul, 35 patients (58%) étaient indemnes de tout signe d'échec infectieux. Pour 9 patients est décrit un nouvel épisode infectieux n'impliquant pas la ou les bactéries initiales. L'épisode infectieux initial, au dernier recul, était éradiqué chez 44 patients (73%).

Les données recueillies dans cette série retrouvent les données générales de la littérature concernant les infections de prothèse à BGN. L'augmentation progressive de la fréquence de ces infections se confirme dans notre étude, l'apparition d'infections à BMR est une réalité émergente s'inscrivant dans le cadre de leur évolution globale hospitalière et dans la communauté, non maîtrisée. Notre série illustre le rôle central de l'incident cicatriciel comme vecteur potentiel d'infections à BGN. L'incident cicatriciel, lorsqu'il apparaît sous antibiothérapie au décours du traitement médico chirurgical d'une infection de prothèse, expose encore plus au risque d'infection à BGN et semble faire le lit des infections à BGN multirésistants. La résistance croissante aux fluoroquinolones et au TRIMETHOPRIME-SULFAMETHOXAZOLE, seules molécules utilisables par voie orale, complique la prise en charge antibiotique et rend pour une part obsolète les recommandations d'antibiothérapie officielles datant de 2009. La précocité du diagnostic et de la prise en charge chirurgicale et médicale de ces infections reste aujourd'hui le facteur déterminant du succès thérapeutique.

VU et approuvé
Strasbourg, le **03 SEP. 2018**
Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg
(signature)
Professeur Jean SIBILLA



VU
Strasbourg, le **24.07.18**
Le président du Jury de Thèse
(signature)
Professeur **HANSMANN**

Yves HANSMANN
Professeur
HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG
Nouvel Hôpital Civil
Maladies Infectieuses et Tropicales
Médecine Interne
Tél : 03 89 55 05 45
67 10 7216 3



BIBLIOGRAPHIE

1. Kapadia BH, Berg RA, Daley JA, Fritz J, Bhave A, Mont MA. Periprosthetic joint infection. *The Lancet*. 23 janv 2016;387(10016):386-94.
2. Peel TN, Cheng AC, Choong PFM, Buising KL. Early onset prosthetic hip and knee joint infection: treatment and outcomes in Victoria, Australia. *J Hosp Infect*. déc 2012;82(4):248-53.
3. Triffault-Fillit C, Ferry T, Laurent F, Pradat P, Dupieux C, Conrad A, et al. Microbiologic epidemiology depending on time to occurrence of prosthetic joint infection: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 25 mai 2018;
4. Peel TN, Cheng AC, Buising KL, Choong PFM. Microbiological aetiology, epidemiology, and clinical profile of prosthetic joint infections: are current antibiotic prophylaxis guidelines effective? *Antimicrob Agents Chemother*. mai 2012;56(5):2386-91.
5. Tande AJ, Patel R. Prosthetic Joint Infection. *Clin Microbiol Rev*. avr 2014;27(2):302-45.
6. Benito N, Franco M, Ribera A, Soriano A, Rodriguez-Pardo D, Sorlí L, et al. Time trends in the aetiology of prosthetic joint infections: a multicentre cohort study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. août 2016;22(8):732.e1-8.
7. Benito N, Franco M, Coll P, Gálvez ML, Jordán M, López-Contreras J, et al. Etiology of surgical site infections after primary total joint arthroplasties. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc*. mai 2014;32(5):633-7.
8. Hsieh P-H, Lee MS, Hsu K-Y, Chang Y-H, Shih H-N, Ueng SW. Gram-negative Prosthetic Joint Infections: Risk Factors and Outcome of Treatment. *Clin Infect Dis*. 1 oct 2009;49(7):1036-43.
9. Massin P, Delory T, Lhotellier L, Pasquier G, Roche O, Cazenave A, et al. Infection recurrence factors in one- and two-stage total knee prosthesis exchanges. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc Off J ESSKA*. oct 2016;24(10):3131-9.
10. Guery B, Roblot F, Schmit J-L, Strady C, Varon E. SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE INFECTIEUSE DE LANGUE FRANÇAISE. Recommandations de pratique clinique. Infections osteo-articulaires sur matériel (prothèse, implant, osteo-synthèse). 10.2016/j.medmal.2009.05.004.
11. Jaén N, Martínez-Pastor JC, Muñoz-Mahamud E, García-Ramiro S, Bosch J, Mensa J, et al. Long-term outcome of acute prosthetic joint infections due to gram-negative bacilli treated with retention of prosthesis. *Rev Espanola Quimioter Publicacion Of Soc Espanola Quimioter*. sept 2012;25(3):194-8.
12. Tornero E, Martínez-Pastor JC, Bori G, García-Ramiro S, Morata L, Bosch J, et al. Risk factors for failure in early prosthetic joint infection treated with debridement. Influence of etiology and antibiotic treatment. *J Appl Biomater Funct Mater*. 30 déc 2014;12(3):129-34.
13. Rodríguez-Pardo D, Pigrau C, Lora-Tamayo J, Soriano A, del Toro MD, Cobo J, et al. Gram-negative prosthetic joint infection: outcome of a debridement, antibiotics and implant retention approach. A large multicentre study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. nov 2014;20(11):O911-919.
14. Farran SA and Y. Prosthetic Joint and Orthopedic Device Related Infections. The Role of Biofilm in the Pathogenesis and Treatment. *Infectious Disorders - Drug Targets*. 2016, 16, 22-27.

15. Zmistowski B, Fedorka CJ, Sheehan E, Deirmengian G, Austin MS, Parvizi J. Prosthetic joint infection caused by gram-negative organisms. *J Arthroplasty*. sept 2011;26(6 Suppl):104-8.
16. Prothèse de hanche ou de genou : diagnostic et prise en charge de l'infection dans le mois suivant l'implantation. Recommandations HAS. 2014;134.
17. Romanò CL, Manzi G, Logoluso N, Romanò D. Value of debridement and irrigation for the treatment of peri-prosthetic infections. A systematic review. *Hip Int J Clin Exp Res Hip Pathol Ther*. août 2012;22 Suppl 8:S19-24.
18. Marculescu CE, Berbari EF, Hanssen AD, Steckelberg JM, Harmsen SW, Mandrekar JN, et al. Outcome of prosthetic joint infections treated with debridement and retention of components. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 févr 2006;42(4):471-8.
19. Martínez-Pastor JC, Muñoz-Mahamud E, Vilchez F, García-Ramiro S, Bori G, Sierra J, et al. Outcome of acute prosthetic joint infections due to gram-negative bacilli treated with open debridement and retention of the prosthesis. *Antimicrob Agents Chemother*. nov 2009;53(11):4772-7.
20. Aboltins CA, Dowsey MM, Buising KL, Peel TN, Daffy JR, Choong PFM, et al. Gram-negative prosthetic joint infection treated with debridement, prosthesis retention and antibiotic regimens including a fluoroquinolone. *Clin Microbiol Infect*. 1 juin 2011;17(6):862-7.
21. Raut VV, Orth MS, Orth MC, Siney PD, Wroblewski BM. One stage revision arthroplasty of the hip for deep gram negative infection. *Int Orthop*. 1996;20(1):12-4.
22. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-Joint Infections. *N Engl J Med*. 14 oct 2004;351(16):1645-54.
23. Zeller V, Kerroumi Y, Meyssonier V, Heym B, Metten M-A, Desplaces N, et al. Analysis of postoperative and hematogenous prosthetic joint-infection microbiological patterns in a large cohort. *J Infect*. 10.1016/j.jinf.2017.12.016.
24. Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic Joint Infection: The Incidence, Timing, and Predisposing Factors. *Clin Orthop*. juill 2008;466(7):1710-5.
25. Carrega G, Bartolacci V, Burastero G, Casalino Finocchio G, Grappiolo G, Salomone C, et al. Etiology of prosthetic joint infections in a tertiary care centre in Italy. *Infez Med Riv Period Epidemiol Diagn Clin E Ter Delle Patol Infett*. déc 2008;16(4):204-8.
26. Langvatn H, Lutro O, Dale H, Schrama JC, Hallan G, Espehaug B, et al. Bacterial and Hematological Findings in Infected Total Hip Arthroplasties in Norway Assessment of 278 Revisions Due to Infection in the Norwegian Arthroplasty Register. *Open Orthop J*. 2015;9:445-9.
27. Rodríguez D, Pigrau C, Euba G, Cobo J, García-Lechuz J, Palomino J, et al. Acute haematogenous prosthetic joint infection: prospective evaluation of medical and surgical management. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. déc 2010;16(12):1789-95.
28. Marmor S, Kerroumi Y. Patient-specific risk factors for infection in arthroplasty procedure. *Orthop Traumatol Surg Res*. 1 févr 2016;102(1, Supplement):S113-9.
29. Rapports ONERBA 2015. Disponible sur: <http://onerba.org/publications/rapports-onerba/>
30. Grossi O, Asseray N, Bourigault C, Corvec S, Valette M, Navas D, et al. Gram-negative prosthetic joint infections managed according to a multidisciplinary standardized approach: risk

- factors for failure and outcome with and without fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother.* sept 2016;71(9):2593-7.
31. Berbari EF, Osmon DR, Lahr B, Eckel-Passow JE, Tsaras G, Hanssen AD, et al. The Mayo prosthetic joint infection risk score: implication for surgical site infection reporting and risk stratification. *Infect Control Hosp Epidemiol.* août 2012;33(8):774-81.
 32. Bonneville P, Bonnomet F, Philippe R, Loubignac F, Rubens-Duval B, Talbi A, et al. Early surgical site infection in adult appendicular skeleton trauma surgery: a multicenter prospective series. *Orthop Traumatol Surg Res OTSR.* oct 2012;98(6):684-9.
 33. Jacqueline C, Caillon J. Impact of bacterial biofilm on the treatment of prosthetic joint infections. *J Antimicrob Chemother.* 1 sept 2014;69(suppl_1):i37-40.
 34. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, France, mai-juin 2012 / 2013.
 35. Pitout JDD, Nordmann P, Laupland KB, Poirel L. Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) in the community. *J Antimicrob Chemother.* 1 juill 2005;56(1):52-9.
 36. Nicolas-Chanoine M-H, Gruson C, Bialek-Davenet S, Bertrand X, Thomas-Jean F, Bert F, et al. 10-Fold increase (2006-11) in the rate of healthy subjects with extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* faecal carriage in a Parisian check-up centre. *J Antimicrob Chemother.* mars 2013;68(3):562-8.
 37. Jenny J-Y, Barbe B, Gaudias J, Boeri C, Argenson J-N. High infection control rate and function after routine one-stage exchange for chronically infected TKA. *Clin Orthop.* janv 2013;471(1):238-43.
 38. Jenny J-Y, Barbe B, Cazenave A, Roche O, Massin P, French Society for Hip and Knee Surgery (SFHG). Patient selection does not improve the success rate of infected TKA one stage exchange. *The Knee.* déc 2016;23(6):1012-5.
 39. Jämsen E, Stogiannidis I, Malmivaara A, Pajamäki J, Puolakka T, Kontinen YT. Outcome of prosthesis exchange for infected knee arthroplasty: the effect of treatment approach. *Acta Orthop.* févr 2009;80(1):67-77.
 40. Cunningham DJ, Kavolus JJ, Bolognesi MP, Wellman SS, Seyler TM. Specific Infectious Organisms Associated With Poor Outcomes in Treatment for Hip Periprosthetic Infection. *J Arthroplasty.* 2017;32(6):1984-1990.e5.
 41. Martínez-Pastor JC, Vilchez F, Pitart C, Sierra JM, Soriano A. Antibiotic resistance in orthopaedic surgery: acute knee prosthetic joint infections due to extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1 août 2010;29(8):1039-41.
 42. Bernard L. Mécanismes physiopathologiques des infections sur matériel orthopédique. *Revue du rhumatisme - Vol. 73 - N° 4 - p. 327-331.*
 43. Samonis G, Maraki S, Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Falagas ME. Synergy of fosfomycin with carbapenems, colistin, netilmicin, and tigecycline against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, and *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1 mai 2012;31(5):695-701.

44. Minassian AM, Osmon DR, Berendt AR. Clinical guidelines in the management of prosthetic joint infection. *J Antimicrob Chemother.* sept 2014;69 Suppl 1:i29-35.



DECLARATION SUR L'HONNEUR

Document avec signature originale devant être joint :
- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : DESMURS Prénom : Marie

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance
des suites disciplinaires ou pénales que j'encours
en cas de déclaration erronée ou incomplète

Signature originale :

A Strasbourg, le 28/01/17

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en
dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.