



Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre: _____

MÉMOIRE DE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

—

**INTERET DE L'ANTIBIOTHERAPIE PROBABILISTE PAR
BETALACTAMINE A LARGE SPECTRE EN CHIRURGIE
ORTHOPEDIQUE.**

Présenté par Elodie BERTHET-BONDET

Soutenu le 8 septembre 2023 devant le jury constitué de

Professeur UBEAUD-SEQUIER Geneviève, Président

Docteur REITER-SCHATZ Aurélie, Directeur de thèse

Professeur JENNY Jean-Yves, Autre membre du jury

Docteur RONDE-OUSTAU Cécile, Autre membre du jury

Professeur GANGLOFF Sophie, Autre membre du jury

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

—

INTERET DE L'ANTIBIOTHERAPIE PROBABILISTE PAR BETALACTAMINE A LARGE SPECTRE EN CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE.

Présenté par Elodie BERTHET-BONDET

Soutenu le 8 septembre 2023 devant le jury constitué de

Professeur UBEAUD-SEQUIER Geneviève, Président

Docteur REITER-SCHATZ Aurélie, Directeur de thèse

Professeur JENNY Jean-Yves, Autre membre du jury

Docteur RONDE-OUSTAU Cécile, Autre membre du jury

Professeur GANGLOFF Sophie, Autre membre du jury

Liste des professeurs

Serment de Galien

Remerciements

Aux membres du jury

A Madame le Professeur Geneviève Ubeaud-Séquier,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'être la Présidente de ce jury de thèse.

Merci de m'avoir accompagnée tout au long de mon internat dans cette belle région alsacienne.

A Monsieur le Professeur Jean-Yves Jenny,

Je vous remercie de m'avoir confié ce travail. Merci pour votre aide apportée et pour vos conseils concernant le recueil et les statistiques. Je vous prie de recevoir ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

A Madame le Docteur Cécile Ronde-Oustau,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci de m'avoir accompagnée au cours de mes deux semestres au sein du pôle de chirurgie orthopédique. Veuillez recevoir ici toute ma reconnaissance et mes remerciements les plus sincères.

A Madame le Professeur Sophie Gangloff,

Vous m'avez fait l'honneur de participer à ce jury et consenti à juger ce travail. Soyez assurée de mes sincères remerciements.

A Madame le Docteur Aurélie Reiter-Schatz,

Je te remercie d'avoir accepté de m'encadrer pour ma thèse d'exercice. Merci pour tes conseils, ton encadrement et ton soutien au cours des deux semestres passer à tes côtés. Tu m'as permis de découvrir la pharmacie clinique, une discipline sur laquelle j'avais des aprioris et que maintenant, j'affectionne particulièrement.

Aux personnes qui m'ont aidé pour ce travail

A Monsieur le Docteur Thierry Nai,

Je vous remercie pour vos différentes extractions des logiciels métiers qui m'ont permis de réaliser ce travail.

A Monsieur le Professeur Erik Sauleau,

Je vous remercie pour la réalisation des statistiques multivariées de ce mémoire. Je vous prie de recevoir mes remerciements les plus sincères.

Merci à Géraldine, Manon et Laura pour vos relectures attentives et la pagination de ce travail.

Aux personnels hospitaliers

Je remercie l'ensemble des pharmaciens que j'ai pu rencontrer au cours de mes différents stages. Merci pour votre encadrement et vos conseils qui m'ont permis de grandir professionnellement.

Au Docteur Stéphane Klein, qui a répondu à toutes mes questions médicales sans me juger. Merci pour vos visites de service qui étaient pour moi un moment d'apprentissage des pratiques cliniques.

A Quentin, docteur en pharmacie, qui est devenu un ami et qui m'a permis de voir une autre facette du métier de pharmacien.

Un grand merci aux préparateurs en pharmacie hospitalière et aux agents de stérilisation qui ont été à mes côtés. Vous avez tous participé à l'élargissement de mes connaissances et de mes compétences.

A mes proches

A mes parents,

Merci pour votre soutien sans faille malgré mon caractère pas toujours sympathique. Merci de m'avoir donné les moyens pour réussir ma vie estudiantine, professionnelle et personnelle.

A Emilie et Clément,

Merci à mes jumeaux préférés, à qui je vous l'accorde, je ne suis pas la grande sœur parfaite... Merci pour votre soutien, vos blagues et votre bonne humeur.

A Lise, Medhi, Simon et Basile,

Merci d'avoir été là, au cours de ces années d'internat pas toujours simples

A Géraldine, Prudence, Julien et Nora,

Merci à vous tous de m'avoir soutenu et de m'avoir accueillie dans votre famille.

A mes amis de longues dates,

Laura, Valentin, Lauriane, Wilfried, Pauline, Marine et Louise merci à vous d'être toujours là.

Laure, Anais, Anne-So, Lucie, Rémi, Jonathan, Emre et bien-entendu Paul avec qui j'ai pu passer de très belles années à Dijon.

A mes anciens et actuels co-internes,

A Camélia, Charlotte, Laura, Marie, Cassandre qui m'ont formé pour mon premier semestre.

A Manon qui m'a prouvé que je pouvais être sportive.

A Claire, Aurore, Mathilde H, David, Mathilde B, Camille, Pierre, Inès... qui sont devenus des amis.

A Sébastien et Caroline qui ont supporté moi et mon stress le temps d'un semestre.

A tous mes co-internes avec qui j'étais heureuse de travailler au cours de mon internat.

Et bien entendu à Arthur,

Pour qui ces six derniers mois n'ont pas toujours été simples mais qui a été là, est là et sera là pour me soutenir avec amour, bonne humeur et plaisanterie... Merci pour tout.

Enfin, à tous ceux que j'ai rencontré aux cours de mes années d'études et d'internat que je n'ai pas cité mais qui m'ont permis d'en arriver là professionnellement et personnellement.

Table des matières

| | |
|---|----|
| Liste des abréviations | |
| Liste des figures | |
| Liste des tableaux | |
| Introduction..... | 1 |
| Partie 1 : Généralités et contexte de l'étude menée..... | 3 |
| 1. Infections Ostéo-Articulaires | 4 |
| 1.1. Définition et classification des infections ostéo-articulaires | 4 |
| 1.2. Epidémiologie | 5 |
| 1.2.1. Arthrite septique..... | 5 |
| 1.2.2. Infection sur matériel..... | 5 |
| 1.2.3. Facteurs de risque..... | 6 |
| 1.3. Physiopathologie | 8 |
| 1.4. Diagnostic | 9 |
| 1.4.1. Diagnostic clinique et biologique..... | 9 |
| 1.4.2. Imageries..... | 10 |
| 1.4.3. Diagnostic microbiologique..... | 10 |
| 1.5. Prise en charge | 11 |
| 1.5.1. Chirurgicale | 11 |
| 1.5.2. Antibiothérapie systémique | 12 |
| 1.5.3. Suivi..... | 13 |
| 2. Antibiothérapie dans les infections ostéo-articulaires..... | 13 |
| 2.1. Antibioprophylaxie..... | 13 |
| 2.2. Antibiothérapie probabiliste..... | 14 |
| 2.3. Antibiothérapie ciblée | 15 |
| 2.4. Antibiothérapie suppressive..... | 15 |
| 3. Bêtalactamines utilisées en antibiothérapie probabiliste | 16 |

| | |
|--|----|
| 3.1. Pipéracilline-tazobactam..... | 16 |
| 3.1.1. Classification, mécanisme d'action et mécanisme de résistance | 16 |
| 3.1.2. Spectre | 17 |
| 3.1.3. Indication | 18 |
| 3.1.4. Posologie et adaptation..... | 18 |
| 3.1.5. Effets indésirables | 19 |
| 3.1.6. Coût de la molécule..... | 20 |
| 3.2. Céfépime..... | 20 |
| 3.2.1. Classification, mécanisme d'action et mécanisme de résistance | 20 |
| 3.2.2. Spectre | 21 |
| 3.2.3. Indication | 21 |
| 3.2.4. Posologie..... | 21 |
| 3.2.5. Effets indésirables | 22 |
| 3.2.6. Coût de la molécule..... | 23 |
| 3.3. Allergies aux bêtalactamines | 23 |
| 4. Epargne des antibiotiques | 24 |
| 4.1. Antibiorésistance..... | 24 |
| 4.2. Tension d'approvisionnement des antibiotiques..... | 28 |
| Etude menée : Contexte et objectifs : | 29 |
| Partie 2 : Etude menée aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg..... | 31 |
| Matériel et Méthode | 32 |
| 1. Plan expérimental..... | 32 |
| 2. Extraction des données | 32 |
| 3. Population étudiée | 32 |
| 4. Recueil de données..... | 33 |
| 5. Critères analysés..... | 34 |
| 6. Statistiques | 35 |

| | |
|--|----|
| Résultats..... | 36 |
| 1. Analyse de la population globale..... | 36 |
| 1.1. Caractéristique de la population | 36 |
| 1.2. Micro-organismes observés dans la population globale | 40 |
| 1.2.1. Micro-organismes retrouvés lors de la première opération..... | 40 |
| 1.2.2. Micro-organismes retrouvés après la première prise en charge chirurgicale.. | 43 |
| 1.3. Résistance vis-à-vis de la pipéracilline-tazobactam et du céfépime..... | 46 |
| 1.3.1. Bactéries retrouvées lors de la première opération..... | 46 |
| 1.3.2. Bactéries retrouvées après la première prise en charge chirurgicale | 46 |
| 2. Etudes des sous-groupes gram négatif et gram positif..... | 46 |
| 2.1. Analyse univariée | 46 |
| 2.1.1. Description des deux sous-populations..... | 46 |
| 2.1.2. Nouvelles bactéries à gram négatif identifiées lors du recul..... | 53 |
| 2.2. Analyse multivariée | 53 |
| Discussion | 54 |
| 1. Caractéristiques des cohortes | 54 |
| 1.1. Analyse de la population globale..... | 54 |
| 1.2. Analyse des deux sous populations | 56 |
| 2. Bactériologie..... | 57 |
| 3. Antibiothérapie probabiliste | 58 |
| 4. Biais de l'étude | 60 |
| 5. Perspectives | 61 |
| Conclusion | 63 |
| Bibliographie..... | 64 |
| Annexes | 68 |

Liste des abréviations

ASA: American Society of Anesthesiologists

ATB : Antibiotiques

C3G : Céphalosporine de Troisième Génération

C4G : Céphalosporine de Quatrième Génération

CEF : Céfépime

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CRIOAc : Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires complexes

Dapto : Daptomycine

EI : Effets Indésirables

GN : Gram Négatif

GP : Gram Positif

HUS : Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

HT : Hors Taxe

IMC : Indice de Masse Corporelle

IOA : Infection Ostéo-Articulaire

ISO : Infections du Site Opératoire

IV : Intra-Veineuse

NNIS : National Nosocomial Infection Surveillance

Ostéosyn : Ostéosynthèse

PLP : Protéines de Liaison à la Pénicilline

PTE : Prothèse Totale d'Epaule

PTG : Prothèse Totale de Genou

PTH : Prothèse Totale de Hanche

PTZ : Pipéracilline-Tazobactam

RCP : Résumé Caractéristique du Produit

RPTG= Reprise de Prothèse de Genou

RPTH= Reprise de Prothèse de Hanche

SAMS : *Staphylococcus aureus* Méricilline Sensible

SAMR : *Staphylococcus aureus* Méricilline Résistante

SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

TTT : Traitement

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Liste des figures

| | |
|---|----|
| Figure 1: Entités cliniques des infections ostéo-articulaires (6) | 5 |
| Figure 2: Etapes du développement du biofilm (12)..... | 9 |
| Figure 3: Structure chimique de la pipéracilline Figure 4: Structure chimique du tazobactam | 17 |
| Figure 5: Structure chimique du céfépime..... | 20 |
| Figure 6: Schéma de l'acquisition de résistances. (40) | 25 |
| Figure 7: Corrélation entre la consommation d'antibiotiques et l'antibiorésistance (39)..... | 25 |
| Figure 8: Augmentation des consommations d'antibiotiques à large spectre.(41)..... | 26 |
| Figure 9: Bactéries multirésistantes (43) | 26 |
| Figure 10: Répartition des micro-organismes des prélèvements retrouvés positifs dans la population globale | 41 |
| Figure 11:Description des micro-organismes retrouvés lors de la prise en charge chirurgicale | 42 |
| Figure 12: Nombre de micro-organismes retrouvés par prélèvements positifs | 43 |
| Figure 13 : Répartition des micro-organismes lors du recul observationnel | 44 |
| Figure 14: Description des micro-organismes retrouvés lors du recul observationnel | 45 |
| Figure 15: Nombre de micro-organismes retrouvés par prélèvements positifs au moment du recul..... | 45 |

Liste des tableaux

| | |
|---|----|
| Tableau 1: Principales bactéries impliquées dans les IOA.(3) | 6 |
| Tableau 2 : Score ASA (8)..... | 7 |
| Tableau 3 : Classification d'Altemeier (9)..... | 7 |
| Tableau 4 : Durées d'intervention pour la chirurgie orthopédique selon les données du protocole national 2018 (RAISIN) de surveillance des infections sur site opératoire (ISO) (10)..... | 8 |
| Tableau 5: Calcul du score NNIS (10)..... | 8 |
| Tableau 6: Proposition de traitement antibiotique probabiliste (2)..... | 15 |
| Tableau 7: Adaptation posologique de la pipéracilline-tazobactam en fonction de la clairance à la créatinine.(22)..... | 18 |
| Tableau 8: Adaptation posologique du céfépime en fonction de la clairance à la créatinine (29). | 22 |
| Tableau 9: Caractéristiques démographiques de la population globale | 37 |
| Tableau 10: Caractéristiques préopératoires de la population globale | 38 |
| Tableau 11: Paramètres du temps de latence de prise en charge chirurgicale | 38 |
| Tableau 12: Caractéristiques post-opératoires de la population globale | 39 |
| Tableau 13: Caractéristiques concernant le recul post-opératoire sur la population globale ... | 40 |
| Tableau 14: Résumé des caractéristiques démographiques des deux sous populations, GN et GP | 48 |
| Tableau 15: Résumé des caractéristiques préopératoires des deux sous populations, GN et GP | 50 |
| Tableau 16: Paramètres du temps de latence de prise en charge chirurgicale, GN et GP | 51 |
| Tableau 17: Résumé des caractéristiques post-opératoires, GN et GP | 52 |
| Tableau 18: Résumé des caractéristiques concernant le recul post-opératoire, GN et GP | 53 |

Introduction

Les infections ostéo-articulaires sont peu fréquentes mais peuvent impacter considérablement la vie des patients. Ces pathologies peuvent concerner les articulations natives (ostéites, arthrites septiques, spondylodiscite...) mais également les articulations associées à du matériel (prothèse, ostéosynthèse des quatre membres...). L'incidence des arthrites septiques varie de 14 à 21/100 000 habitants par an selon les études (1). La majorité des germes responsables de ces infections sont des bactéries à gram positif (*Staphylococcus sp.*, *Streptococcus sp.*, *Enterococcus sp.*). Les infections ostéo-articulaires sur prothèse concerneraient, quant à elles, 2000 à 2500 patients par an en France (2). Dans les deux situations cliniques, ces infections engagent le pronostic vital du patient, et l'aspect fonctionnel de l'articulation concernée. Ces séquelles ont un retentissement important sur la vie socioprofessionnelle du patient et entraînent un surcoût de prise en charge, ce qui fait de ce sujet un problème de santé publique.

La prise en charge de ces infections nécessite une équipe médico-chirurgicale qui comprend des rhumatologues, des infectiologues, des orthopédistes, des microbiologistes ainsi que des pharmaciens.

Cette collaboration permet d'optimiser la prise en charge du patient tant sur le point de vue fonctionnel que le point de vue de l'infection.

Le diagnostic de ces infections se base sur la clinique et sur la bactériologie.

Le traitement repose sur une prise en charge chirurgicale et une antibiothérapie adaptée qui commence généralement après la réalisation de prélèvements microbiologiques. Pour les arthrites septiques natives non complexes, l'identification de la bactérie est attendue avant de débiter une antibiothérapie adaptée au germe.

Pour les patients nécessitant une prise en charge chirurgicale : les patients avec des infections ostéo-articulaires natives complexes (comorbidités, allergies...) ou infections ostéo-articulaires sur matériel, l'identification du ou des germes incriminés ne peut être attendue. Il est alors débuté une antibiothérapie probabiliste en attendant les résultats microbiologiques. Si des recommandations récentes ont été publiées par la société française de rhumatologie (2020) pour les infections ostéo-articulaires (IOA) sur articulations natives, il n'en est pas de même pour les infections ostéo-articulaires sur matériel (2008). De ce fait, aucune recommandation réactualisée nous indique l'antibiothérapie probabiliste à prescrire en post-opératoire immédiat. Les anciennes recommandations de la SPILF et de la HAS (2,3) conseillent la vancomycine pour cibler les bactéries à gram positif. En pratique aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

(HUS), la daptomycine est privilégiée. En revanche pour les germes à gram négatif, les bêtalactamines à large spectre sont toujours prescrites (céfépime ou pipéracilline-tazobactam) dans notre établissement.

Nous nous interrogeons alors sur l'intérêt et la pertinence des prescriptions de bêtalactamines à large spectre en antibiothérapie probabiliste dans les infections ostéo-articulaires au vu du contexte épidémiologique des infections ostéoarticulaires et des phénomènes de résistances bactériennes. L'objectif principal de ce travail est d'observer l'incidence des infections ostéo-articulaires à gram négatif au sein d'un pôle de chirurgie orthopédie et de traumatologie des HUS. Nous analyserons également les facteurs de risque de notre cohorte de patients, pour essayer de mettre en évidence des facteurs favorisant les IOA à bactérie à gram négatif. Dans un second temps, nous étudierons la sensibilité des bactéries vis-à-vis des bêtalactamines à large spectre suite à l'introduction de cette antibiothérapie probabiliste.

Partie 1 : Généralités et contexte de l'étude menée

1. Infections Ostéo-Articulaires

1.1. Définition et classification des infections ostéo-articulaires

Une arthrite septique se définit comme la présence d'un micro-organisme dans le liquide synovial et la cavité articulaire habituellement stérile. Ce micro-organisme sera responsable d'une inflammation au sein de l'articulation (4). C'est une affection rare mais potentiellement grave. Ce sont des urgences diagnostic (4,5).

Les classifications des IOA dépendent de différents paramètres (*Figure 1*) (2,6) :

- Articulations natives ou présence de matériel (prothèse, ostéosynthèse...)
- Délai d'évolution :
 - Infections aiguës (< 4 semaines d'évolution clinique) ; infections chroniques (> 4 semaines d'évolution clinique).
 - Une infection précoce est une infection survenant dans le premier mois après la pose du matériel, une infection retardée est une infection survenant entre le 2^{ème} et 6^{ème} mois après la pose et une infection tardive survient après le 6^{ème} mois.
- Localisation :
 - Articulation => Arthrite
 - Os => Ostéite, ostéomyélite (les maux perforants plantaires font partie des ostéites mais ne seront pas abordés dans ce travail)
 - Rachis => Spondylodiscite (infections non abordées dans ce travail car les protocoles aux seins des HUS ne sont pas les mêmes que pour les IOA des membres et les patients sont pris en charge par des équipes médicales différentes).

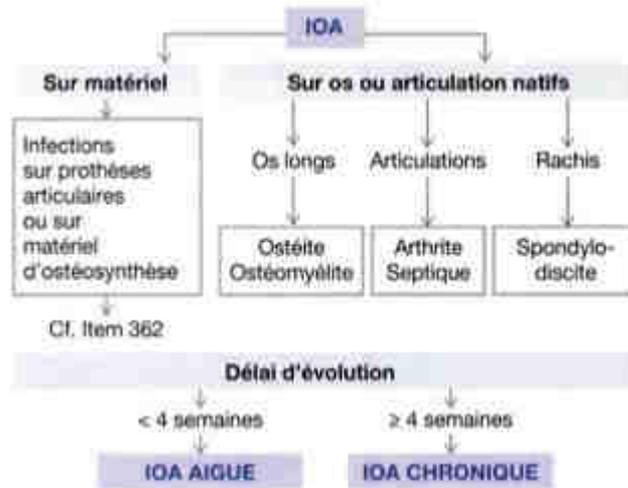


Figure 1: Entités cliniques des infections ostéo-articulaires (6)

1.2. Epidémiologie

Pour les IOA natives et sur matériel, la prévalence est de 70 / 100 000 habitants / an en France. Il persiste des séquelles fonctionnelles dans 40% des cas et la mortalité s'élève à 5% (6).

1.2.1. Arthrite septique

Les arthrites septiques sur articulations natives ont une incidence de 14 à 20 cas pour 100 000 habitants (1). La mortalité s'élève à 7% au bout de 3 mois (4).

Les bactéries responsables des infections natives sont : *Staphylococcus* sp. dans 60% des cas, *Streptococcus* sp. dans 15 à 20 % , et les bacilles à gram négatif dans 20% des cas (sujets âgés) (7). Il est possible de retrouver des arthrites à *Neisseria gonorrhoeae* chez les sujets jeunes et d'autres germes atypiques chez les usagers de drogues intraveineuses ou chez des patients immunodéprimés (mycobactéries, champignons...).

1.2.2. Infection sur matériel

Dans les pays développés, l'incidence des infections suite à une pose de matériel est de 0,5%. Ce taux peut monter à 5-7% pour les situations de chirurgie traumatologique (2).

En France, entre 2000 à 2500 infections sur prothèse ostéo-articulaire sont diagnostiquées par an.

Les bactéries responsables de ces infections sont le *Staphylococcus* sp. (part égale entre *Staphylococcus aureus* et les Staphylocoques à coagulase négative), *Streptococcus* sp., *Enterococcus* sp., *Cutibacterium acnes*, *Pseudomonas aeruginosa*, Enterobactéries, Anaérobies (Tableau 1) (2).

| Micro-organismes | Pourcentage en fonction des études |
|--|------------------------------------|
| Staphylococcus: | 75 % - 88 % |
| <i>S. aureus</i> | 42 % - 56 % |
| <i>S. aureus</i> MR | 27 % - 37,7 % |
| <i>S. aureus</i> MR | 6 % - 26 % |
| <i>S. coagulase négative</i> | 21 % - 48 % |
| Bactéries à Gram négatif | 14 % - 39 % |
| Enterobactéries | 7 % - 32 % |
| Acinetobacter spp. | 0,1 % - 3,1 % |
| Pseudomonas aeruginosa | 1,3 % - 12 % |
| Streptococcus | 19,5 % |
| Streptococcus spp. | 2 % - 6,5 % |
| Enterococcus spp. | 12 % - 16 % |
| Corynebacterium spp. | 2 % - 10,5 % |
| Analabes | 8 % |
| Infections polymicrobiennes | 32 % - 48 % |
| Mycobactéries: | |
| Levures: | Essentiellement décrits |
| Groupe HACCF (Haemophilus, Atypella, Aggregatibacter, Capnocytophaga, Eikenella) | |

Tableau 1: Principales bactéries impliquées dans les IOA.(3)

La plupart de ces infections sont monomicrobiennes (10% des prélèvements sont polymicrobiens pour les données de la SPILF (2), 32% - 46% pour les données de la HAS (3)).

1.2.3. Facteurs de risque

Des facteurs de risque d'infection ostéoarticulaire ont pu être identifiés. Ils peuvent être liés à la clinique du patient. Ils comprennent le score ASA (Tableau 2), l'obésité (indice de masse corporelle (IMC) > 40 kg/m²), le diabète, le tabagisme actif, les maladies articulaires inflammatoires chroniques telle que la polyarthrite rhumatoïde, une immunodépression, l'existence d'une cirrhose et des antécédents d'infection sur la même articulation (2,3).

Des facteurs de risque peuvent être liés à l'intervention en elle-même, tel que le temps opératoire.

| Score ASA | Etat de santé du patient |
|-----------|---|
| 1 | Patient sain, en bonne santé |
| 2 | Maladie systémique légère, patient présentant une atteinte modérée d'une grande fonction (par exemple : légère hypertension artérielle, anémie...) |
| 3 | Maladie systémique sévère ou invalidante, patient présentant une atteinte sévère d'une grande fonction qui n'entraîne pas d'incapacité (par exemple : diabète, décompensation cardiaque débutante...) |

| | |
|----------|--|
| 4 | Patient présentant une atteinte sévère d'une grande fonction, invalidante et qui met en jeu le pronostic vital (par exemple : insuffisance systémique prononcée (rénale, hépatique, respiratoire, angine de poitrine au repos...)) |
| 5 | Patient moribond |

Tableau 2 : Score ASA (8).

Le risque infectieux d'une opération peut être évalué grâce au score NNIS (National Nosocomial Infection Surveillance). Ce score est calculé à partir de 3 paramètres : le score ASA du patient, la classification d'Altemeier (Tableau 3) et de la durée de l'intervention chirurgicale (75^{ème} percentile par rapport à la moyenne).

| | Définition- Type de chirurgie |
|--|--|
| Classe I : Chirurgie propre | Sans ouverture de viscères creux Pas de notion de traumatisme et d'inflammation probable Pas de rupture d'asepsie |
| Classe II : Chirurgie propre contaminée | Ouverture de viscères creux avec contamination minime Rupture minime d'asepsie |
| Classe III : Chirurgie contaminée | Contamination importante par le contenu intestinal Plaie traumatique de moins de 4 heures Rupture d'asepsie franche |
| Classe IV : Chirurgie sale | Plaie traumatique de plus de 4 heures Présence de corps étranger Contamination fécale Viscère perforé Présence de pus Infection bactérienne |

Tableau 3 : Classification d'Altemeier (9).

Il se calcule de la manière suivante (10) :

Score ASA :

0 : Patient ASA 1 ou 2

1 : Patient ayant un score ASA de 3 à 5.

Classification d'Altemeier :

0 : Chirurgie propre ou chirurgie propre contaminée

1 : Chirurgie contaminée et chirurgie sale

Durée d'intervention (Tableau 4) :

0 : Durée inférieure au 75^{ème} percentile pour l'intervention considérée

1 : Durée supérieure ou égale au 75^{ème} percentile pour l'intervention considérée

| Intervention | 75^{ème} percentile (en minutes) | Valeur seuil (en heures) pour le score NNIS |
|---------------------|---|--|
| PTG | 90 | 2 |
| RPTG | 149 | 2 |
| PTH | 102 | 2 |
| RPTH | 135 | 2 |

Tableau 4 : Durées d'intervention pour la chirurgie orthopédique selon les données du protocole national 2018 (RAISIN) de surveillance des infections sur site opératoire (ISO) (10), PTG=prothèse de genou ; RPTG= reprise de prothèse de genou ; PTH= prothèse de hanche ; RPTH= reprise de prothèse de hanche

Le score NNIS est obtenu en additionnant les différents paramètres et il est compris entre 0 et 3 (Tableau 5).

| Risque infectieux (toutes chirurgies confondues) | |
|---|------------------------------|
| Score NNIS | Risque infectieux (%) |
| 0 | 0,9 |
| 1 | 2,4 |
| 2 | 6,0 |
| 3 | 13,0 |

Tableau 5: Calcul du score NNIS (10).

1.3. Physiopathologie

Les principaux mécanismes de survenue des IOA sont (2,6) :

- Hématogène : infection secondaire du système ostéoarticulaire à la suite d'une bactériémie. C'est le mécanisme le plus fréquent.
- Inoculation : contamination directe du système ostéoarticulaire (chirurgie, ponction, fracture ouverte).

- Contiguïté : extension de l'infection à partir d'un foyer septique voisin de l'os (en général, les tissus mous)

L'infection déclenche une réaction inflammatoire qui entrainera une hyperthermie locale puis un œdème et une hyperpression locale (11). Au niveau articulaire, une destruction de la synoviale puis du cartilage sera observée. Au niveau osseux, l'inflammation provoquera une ostéolyse. L'œdème et l'hyperpression aboutiront à une ischémie locale. Certains fragments osseux avasculaires se détachent et formeront l'équivalent de corps étrangers appelés séquestres osseux. A partir de ces séquestres, les bactéries développeront le « biofilm » (6). La création du biofilm par les bactéries peut se faire au contact de l'os mais surtout en présence de matériel. Le biofilm est une entité dynamique constituée d'une substance polysaccharidique sécrétée par des bactéries permettant l'adhérence de celle-ci au matériel (*Figure 2*). Un inoculum bactérien inférieur à 1000 colonies est considéré comme suffisant pour déclencher une infection(2).

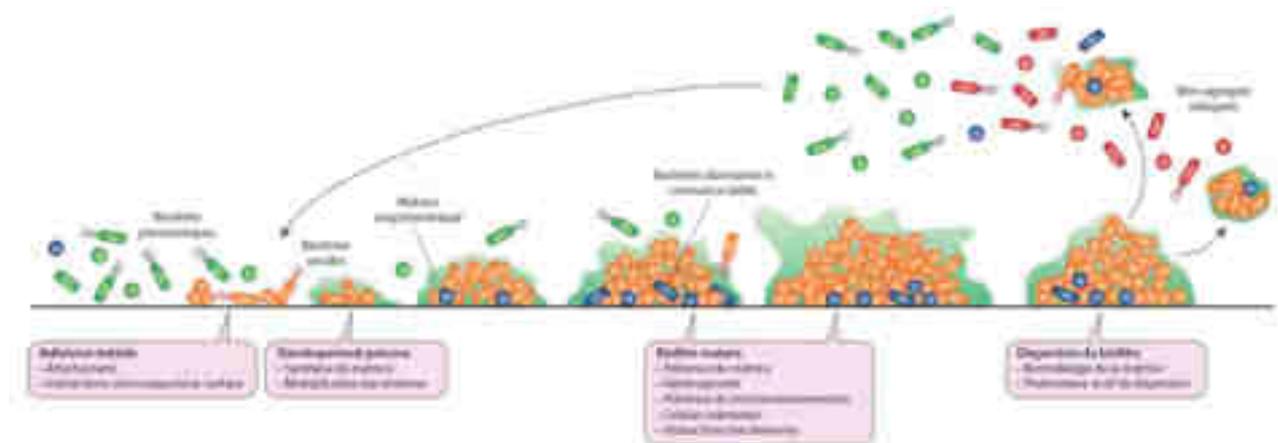


Figure 2: Etapes du développement du biofilm (12).

Au sein du biofilm, les bactéries ont un métabolisme et une croissance ralentis, ce qui entrainent une diminution de la diffusion des antibiotiques (ATB) et donc diminue la sensibilité de ces derniers (2).

1.4. Diagnostic

1.4.1. Diagnostic clinique et biologique

La clinique ne sera pas la même en fonction de la localisation et de la chronologie de l'infection (2,3).

Les signes généraux ne sont pas constants. Pour les infections aiguës, la fièvre sera présente ce qui ne sera pas toujours le cas des infections chroniques.

Les signes locaux peuvent s'exprimer par des douleurs, une impotence fonctionnelle, des rougeurs, chaleurs, œdèmes (signes d'inflammation locale). Pour les infections post-chirurgicales, un incident cicatriciel (désunion, nécrose ou inflammation) associé à un écoulement peut être présent. Une fistulation (communication entre l'os infecté et la peau) est également un signe infection (3).

Au niveau de la biologie, la CRP sera fortement augmentée dans les infections aiguës. Pour les infections chroniques, le syndrome inflammatoire sera peu marqué voir absent.

1.4.2. Imageries

Dans les arthrites septiques, la radiographie conventionnelle est suffisante pour le diagnostic arthropathie (4). Elle est également utile pour le suivi (2,4). Les radiologies initiales permettront d'avoir un point de comparaison et d'évaluer les éventuels dégâts structuraux.

Les signes radiologiques à rechercher sont les suivants (2) :

- Présence d'un séquestre ; hautement suggestif d'une infection,
- Zones d'ostéolyse floues et mal définies,
- Liseré clair et étendu autour du matériel,
- Mobilisation ou fracture du matériel d'ostéosynthèse.

Aucun autre examen est nécessaire au diagnostic positif d'arthrite septique.

Une échographie articulaire permet de confirmer les signes d'épanchement intra-articulaire et permettra de guider la ponction (2,4). L'absence d'épanchement a une forte valeur prédictive négative.

1.4.3. Diagnostic microbiologique

Le diagnostic microbiologique est indispensable et doit être réalisé avant toute antibiothérapie (2).

Pour les infections natives, une ponction sera réalisée. En cas d'infection, le liquide synovial aura un aspect purulent (4).

Pour les infections sur matériel, des prélèvements per-opératoires seront réalisés (13). Il est conseillé de réaliser 3 à 5 prélèvements sur des sites différents suspectés d'être infectés (os, liquides articulaires, synoviales, pseudo-membrane...) (2). Il est possible de faire analyser du

matériel grâce à la technique de sonication (traitement par ultrasons du matériel prélevé qui permet de détacher le biofilm).

Dans les deux situations, la réalisation d'hémocultures est fortement conseillée (2,4).

Les prélèvements superficiels (écoulement de cicatrice...) sont à proscrire.

1.5. Prise en charge

Une prise en charge pluridisciplinaire est indispensable dans ces infections.

1.5.1. Chirurgicale

Une prise en charge chirurgicale a trois objectifs (2) :

- Eradiquer l'infection,
- Sauvegarder le capital osseux,
- Préserver la fonction.

La sauvegarde du capital osseux ne doit pas conduire à minimiser l'abord chirurgical au risque de ne pas éradiquer l'infection.

Cette prise en charge chirurgicale n'est pas privilégiée dans les IOA natives. Elle sera discutée pour des patients avec des infections complexes ou avec des facteurs de risque particuliers. En revanche pour les IOA natives, un drainage de l'articulation est nécessaire tant que persiste un épanchement abondant (4).

Pour les IOA sur matériel, une reprise au bloc opératoire est quasiment systématique.

Le maintien du matériel est privilégié pour les patients avec des signes infectieux de moins de 3 semaines, avec une pose de matériel inférieure à 4 semaines et qui présentent un matériel stable (absence de descellement). L'intervention consiste à un lavage des implants associé à une synovectomie jusqu'à l'obtention de tissus sains. Au cours de cette intervention, le changement de pièce mobile est fortement recommandé. L'objectif étant de réduire la charge bactérienne au niveau de l'articulation (2).

Pour les patients qui nécessitent un changement du matériel, l'opération peut être réalisée en un temps ou en deux temps.

La stratégie en un temps opératoire correspond à la dépose et repose d'un nouveau matériel au cours du même temps opératoire, associé à un lavage de l'articulation et à une synovectomie.

Selon les recommandations de la SPILF de 2008, cette opération est déconseillée lorsque :

- L'état cutané est limitant pour la future cicatrisation,
- En cas d'infection à bactéries résistantes ou infections atypiques (mycobactéries, champignons),
- Impossibilité d'obtenir un nettoyage complet
- Destruction osseuse trop importante empêchant d'obtenir un implant stable.

Cette technique a montré une morbidité moindre et une meilleure récupération fonctionnelle du patient par rapport au changement en deux temps (2,14).

La stratégie en deux temps consiste à réaliser dans un premier temps l'ablation de prothèse. Puis dans un second temps l'implantation d'une nouvelle prothèse.

Cette stratégie est actuellement moins utilisée (14).

1.5.2. Antibiothérapie systémique

L'antibiothérapie doit être commencée après les prélèvements bactériologiques (2,4).

Dans un premier temps, une antibiothérapie probabiliste sera initiée dans le cas d'infection sur matériel et les situations cliniques sévères pour les IOA natives. L'antibiothérapie sera réévaluée lorsque les résultats de la bactériologie seront rendus (en général au bout de 48 à 72 heures) (2).

Pour les infections natives non complexes, il est recommandé d'attendre les résultats des prélèvements bactériologiques (4).

A la suite des résultats bactériologiques, l'antibiothérapie sera adaptée à la bactérie et à son antibiogramme.

L'antibiothérapie sera prescrite dans un premier temps par voie veineuse. Un relai par voie orale sera possible par la suite. Les antibiotiques utilisés doivent être actifs sur la ou les bactérie(s) impliquée(s) mais également avoir une bonne diffusion dans la synoviale et l'os infecté. Des posologies élevées seront nécessaires pour pallier la faible diffusion osseuse des antibiotiques. Les antibiotiques à bonne diffusion osseuse ont la caractéristique de sélectionner très rapidement des mutants résistants (rifampicine, acide fusidique, les fluoroquinolones, la fosfomycine). Ces molécules ne seront donc pas utilisées en antibiothérapie probabiliste et en monothérapie (2,15).

Lors de l'instauration des traitements per os, l'équipe médicale doit s'assurer de la bonne biodisponibilité de l'antibiotique choisi, de la bonne tolérance de l'ATB et de l'absence de d'interaction médicamenteuse (2).

La durée du traitement antibiotique est comprise entre 4 à 6 semaines pour les IOA natives et de 6 à 12 semaines pour les infections avec matériel.

1.5.3. Suivi

Un suivi prolongé est conseillé pour s'assurer de l'observance du traitement antibiotique mais aussi de sa bonne tolérance. Il permet aussi de surveiller l'évolution clinique (persistance d'un épanchement, évolution de la cicatrisation...), biologique et radiologique pour rechercher le risque de potentielles rechutes (2). Dans les recommandations de rhumatologie françaises une surveillance de minimum 6 mois est conseillée (4).

2. Antibiothérapie dans les infections ostéo-articulaires

Dans cette partie, nous détaillerons les différents temps d'antibiothérapie. Ces antibiothérapies sont prescrites à des moments différents de la prise en charge des patients.

2.1. Antibioprophylaxie

L'antibioprophylaxie consiste à administrer un antibiotique afin d'empêcher le développement d'une infection. Elle peut être utilisée dans deux situations : en post exposition d'un agent infectieux ou avant un acte chirurgical (16). Nous nous intéresserons seulement à l'antibioprophylaxie chirurgicale. Les recommandations de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) de 2018 établissent les grandes lignes de la mise en place de l'antibioprophylaxie chirurgicale. Le choix de l'antibioprophylaxie dépend du type d'opération et sa classification d'Altemeier. La SFAR recommande l'antibioprophylaxie pour les chirurgies « propres » et « propres contaminées » (17). L'antibiotique utilisé doit avoir un spectre étroit et cibler les bactéries responsables d'ISO. L'administration de l'antibioprophylaxie précède l'intervention dans un délai de 30 minutes avant l'incision du site opératoire. La durée de l'antibioprophylaxie doit être la plus courte possible. Les recommandations préconisent une dose unique qui peut être répétée en fonction de la demi-vie de l'antibiotique et du temps opératoire (17).

Le protocole d'antibioprophylaxie pour les chirurgies de la main, orthopédique, du rachis et traumatologie des HUS, utilise la Céfazoline à une posologie de 2 grammes à renouveler toutes les 3 heures si l'intervention se prolonge. En cas d'allergie, l'antibiotique à prescrire sera la Clindamycine à une posologie de 900mg en dose unique adaptée au poids du patient.

2.2. Antibiothérapie probabiliste

L'antibiothérapie probabiliste correspond à une prescription d'antibiotique après la réalisation des prélèvements bactériologiques et/ou mycologiques et avant la connaissance de leurs résultats. Au moment de cette prescription, la nature et/ou la sensibilité du ou des germes ne sont pas connues (18). L'antibiothérapie probabiliste doit être une prescription raisonnée (18) prenant en compte différents critères :

- Avoir un spectre qui couvre les bactéries les plus souvent incriminées dans l'infection à traiter (18–20), dans notre cas, les infections ostéo-articulaires,
- Répondre aux règles de bonnes pratiques de toute antibiothérapie, c'est-à-dire prendre en compte les particularités pharmacocinétiques du site infecté. Pour les IOA, les ATB doivent avoir une bonne diffusion osseuse (2),
- Être adaptée à l'écologie du service où est pris en charge le patient (18,19).

Le choix de l'antibiothérapie probabiliste est un choix crucial, car il représente un facteur de risque indépendant d'échec de traitement s'il est inadapté (20).

Dans les IOA, l'antibiothérapie probabiliste est indiquée dans les situations :

- Arthrites aiguës infectieuses bactériennes, toutes manifestations cliniques évoquant un sepsis,
- Infections sur matériel.

Les dernières recommandations pour l'antibiothérapie probabiliste pour les IOA sur matériel datent de 2008 et ont été reprises par la HAS en 2014. Dans ces recommandations, les sociétés savantes préconisent d'associer un antibiotique ciblant les bactéries à gram positif (la vancomycine) et un antibiotique ciblant les bactéries à gram négatif (pipéracilline-tazobactam ou une céphalosporine de 3^{ème} génération(C3G)) (*Tableau 6*) (8,9).

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

Tableau 6: Proposition de traitement antibiotique probabiliste (2).

Pour les IOA sur articulation native, la société savante de rhumatologie conseille de prescrire une céphalosporine de 1^{ère} génération injectable (céfazoline) pour les patients âgés de moins de 70 ans et une C3G (ceftriaxone ou céfotaxime) après l'âge de 70 ans en raison d'une fréquence plus importante des infections à bactérie à gram négatif (recommandation 9) (4).

L'antibiothérapie probabiliste doit être administrée en post-opératoire immédiat et être réévaluée dès la sortie des résultats microbiologiques (19). La durée de l'antibiothérapie probabiliste est en général de 48 heures.

2.3. Antibiothérapie ciblée

L'antibiothérapie ciblée ou documentée correspond à l'antibiothérapie adaptée aux résultats microbiologiques des prélèvements per-opératoires. La ou les molécules choisies correspondent à la sensibilité de la ou les espèces bactériennes responsables de l'infection.

Il est conseillé dans un premier de temps d'administrer une antibiothérapie intra-veineuse et, si l'état clinique du patient le permet, de faire un relai per os (2). Les antibiotiques doivent avoir une bonne biodisponibilité et une bonne diffusion osseuse ainsi qu'une bonne tolérance car le traitement sera poursuivi plusieurs semaines. Une bithérapie est fortement recommandée pour les infections à *Staphylococcus sp.* et *Pseudomonas aeruginosa*. Elle est également obligatoire pour les prescriptions de rifampicine, d'acide fusidique et de fosfomycine (2,15).

La durée de l'antibiothérapie est actuellement comprise entre 6 et 12 semaines (2,4,15).

2.4. Antibiothérapie suppressive

L'antibiothérapie suppressive consiste à maintenir une antibiothérapie orale dans le but de contrôler une infection sur matériel lorsqu'un traitement médico-chirurgical optimal n'est pas possible (2). La décision de la mise en place de cette antibiothérapie est pluridisciplinaire (15). Les situations où l'antibiothérapie suppressive est envisagée peuvent être (15,21) :

- Les patients contre-indiqués à une opération et/ou anesthésie générale (patients grabataires),
- Le bénéfice/risque d'une intervention est défavorable (détérioration fonctionnelle de l'articulation ou du membre),
- Echech du traitement curatif,
- Refus du patient d'une chirurgie curatrice.

Elle doit être mis en place seulement pour les infections documentées (2,15,21). Les molécules choisies doivent être bien supportées car le traitement sera prescrit pour une durée indéterminée (2). Elles doivent également avoir un faible impact écologique pour limiter la sélection de résistance bactérienne (15). Cette antibiothérapie est non curative mais a pour objectif de contrôler l'infection, diminuer les douleurs et d'améliorer ou de maintenir la fonction articulaire (21).

La suite de ce mémoire se concentrera sur l'antibiothérapie probabiliste prescrite dans les IOA pris en charge chirurgicalement et plus particulièrement sur les molécules ciblant les bactéries à gram négatif.

3. Bêtalactamines utilisées en antibiothérapie probabiliste

3.1. Pipéracilline-tazobactam

3.1.1. Classification, mécanisme d'action et mécanisme de résistance

La pipéracilline-tazobactam est une association de 2 molécules.

La pipéracilline (*Figure 3*) est une uréido-pénicilline de la famille des bêtalactamines. Elle inhibe les enzymes transpeptidases et les carboxypeptidases (=protéines de liaison à la pénicilline : PLP) ce qui bloque la synthèse du peptidoglycane, principal composant de la paroi cellulaire bactérienne. L'absence de cette molécule entraîne la mort des bactéries et empêche la formation de nouvelles, ce qui explique son activité bactéricide. C'est un antibiotique temps-dépendant (22–24).

Le tazobactam (*Figure 4*) est un inhibiteur de bêta-lactamases. Les bêta-lactamases sont le mécanisme de résistance le plus répandu chez les bactéries. Ce sont des enzymes qui hydrolysent le cycle bêta-lactame, celui-ci se fixant sur les PLP et étant responsable de l'activité antibiotique. Lorsque ce cycle est détruit, l'antibiotique n'est donc plus efficace. Le tazobactam,

en inhibant les bêta-lactamases, potentialise l'action de la pipéracilline et élargit le spectre à des bactéries productrices de bêta-lactamases qui ont acquis une résistance à la pipéracilline seule (22). Cependant le tazobactam n'inhibe pas les bêta-lactamases produites par les enzymes AmpC et les métallo protéases (24).

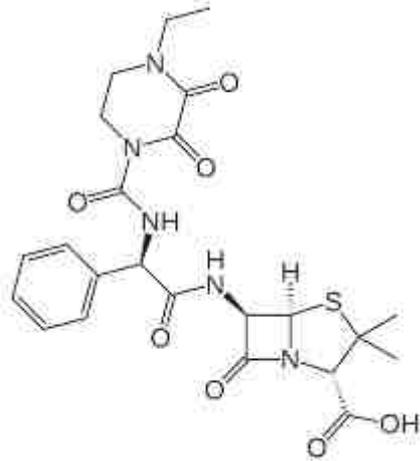


Figure 3: Structure chimique de la pipéracilline

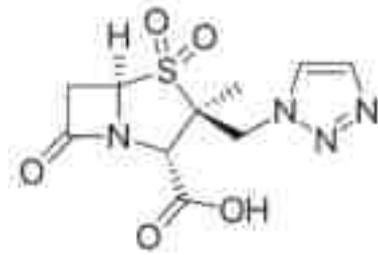


Figure 4: Structure chimique du tazobactam

Les causes de résistances des bactéries vis-à-vis de la pipéracilline-tazobactam sont (22,24) :

- La production de bêta-lactamases non inhibés par le tazobactam (bêta-lactamase des classes moléculaire B,C et D de la classification d'Amber),
- La perte d'affinité de la pipéracilline pour sa cible moléculaire,
- La diminution de la perméabilité de la membrane bactérienne (production de protéines d'efflux, diminution des porines), mécanisme retrouvé particulièrement chez les bactéries à gram négatif.

3.1.2. Spectre

La pipéracilline-tazobactam a un large spectre dû à l'inhibiteur de bêta-lactamase (22).

Les bactéries habituellement sensibles sont :

- Bactéries gram positif aérobies (*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus sp.* méticilline sensible, *Streptococcus sp.*),
- Bactéries gram négatif aérobies (les entérobactéries),
- Bactéries gram positif anaérobies (*Clostridium sp.* ...),
- Bactéries gram négatif anaérobies (*Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium sp.* ...).

Les bactéries intracellulaires et *Stenotrophomonas maltophilia*, sont des bactéries naturellement résistantes à cet antibiotique.

3.1.3. Indication

La pipéracilline-tazobactam (PTZ) a une indication dans une majorité d'infections sévères : pneumonies nosocomiales, péritonites et infections intra abdominales sévères, infections sévères des tissus mous, neutropénies fébriles...(22)

3.1.4. Posologie et adaptation

Les posologies recommandées selon le résumé caractéristique du produit (RCP) de cet antibiotique sont de 12 à 16 grammes par jour en fonction du type d'infection (22). La posologie de 16 grammes par jour est utilisée dans les pneumonies sévères, le diagnostic de neutropénies fébriles, les patients obèses ou encore le traitement curatif des infections à *Pseudomonas aeruginosa* et anaérobies stricts.

Pour obtenir une concentration efficace plus rapidement, il est recommandé de faire une dose de charge de 4 grammes avant d'administrer en perfusions courtes, longues ou préférentiellement une perfusion continue. Lorsque le mode d'administration choisi correspond aux perfusions courtes ou longues, les injections sont réparties en 3 à 4 fois par jour.

La posologie de la pipéracilline-tazobactam s'adapte en fonction de la clairance à la créatinine du patient (*Tableau 7*).

| Clairance de la créatinine (mL/min) | Posologie recommandée |
|-------------------------------------|---|
| >40 | Pas d'ajustement nécessaire |
| 20-40 | Dose maximale suggérée : 4 g / 0,5 g toutes les 8 heures |
| <20 | Dose maximale suggérée : 4 g / 0,5 g toutes les 12 heures |

Tableau 7: Adaptation posologique de la pipéracilline-tazobactam en fonction de la clairance à la créatinine.(22)

Aucune adaptation est nécessaire pour les patients atteints d'insuffisance hépatique (22).

Un dosage de la concentration sanguine de la pipéracilline-tazobactam est possible en cas de suspicion d'échec du traitement antibiotique, d'effet indésirable grave ou de patients avec des poids extrêmes. La concentration cible sera quatre fois la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la bactérie en cause de l'infection.

3.1.5. Effets indésirables

Selon le RCP de la PTZ, les effets indésirables sont (22) :

- Très fréquent ($\geq 1/10$) : Diarrhée,
- Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) : Candidose (déséquilibre de la flore bactérienne), anémie, céphalées, insomnie, douleurs abdominales, rash, réaction au point d'injection,
- Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) : Hypokaliémie, convulsions, thrombophlébite, myalgie, frissons, érythème polymorphe,
- Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) : Colite pseudo-membraneuse, stomatite, agranulocytose, Syndrome de Lyell,
- Fréquence indéterminée : Pancytopénie, choc anaphylactique, pneumonie éosinophilique, syndrome de Stevens-Johnson, hépatite, insuffisance rénale.

Dans les infections sévères, telles que les IOA, les posologies sont importantes et la durée de l'antibiothérapie peut être longue. De plus, les patients atteints de ces pathologies ont généralement différentes comorbidités (obésité, population âgée...) ce qui les rend plus fragiles et susceptibles de présenter des effets indésirables (25).

Une étude met en évidence une neurotoxicité marquée chez des patients hospitalisés dans les unités de soins intensifs. Les effets indésirables observés sont essentiellement des encéphalopathies, des confusions, des myoclonies, des troubles cognitifs et des hallucinations. Ces effets indésirables sont quasiment systématiques lorsque la concentration sanguine de la PTZ atteint un seuil de 157,2 mg/mL (26).

Plusieurs études observent une sur-notification d'insuffisance rénale aiguë liée à une prise concomitante de la PTZ et de vancomycine par rapport à une monothérapie de vancomycine (odds ratio (OR) = 1,3 ; intervalle de confiance (IC) à 95% [1,05-1,61]). Ces études proposent comme alternative une association céfépime-vancomycine (27,28).

L'analyse des effets indésirables doit être un critère important lors du choix de l'antibiothérapie car les effets indésirables peuvent être à l'origine de complications chez des patients déjà fragilisés. Les effets indésirables (EI) entraînent dans la majorité des cas un arrêt de l'antibiothérapie, ce qui peut être considéré comme une perte de chance pour le patient (25,27). Cette perte de chance peut s'expliquer par la mise en place d'un antibiotique moins adapté à la

clinique mais aussi par le temps que le nouvel antibiotique soit efficace. Ce temps de latence peut engendrer le développement de résistances bactériennes. La survenue d'EI entraîne également dans 60% des cas un allongement de l'hospitalisation, provoquant ainsi une augmentation du coût global de la prise en charge (25).

3.1.6. Coût de la molécule

Le prix hors taxe d'un flacon de 4g/500mg est de 1,85 euros dans notre établissement. Le coût de la molécule pour l'antibiothérapie probabiliste pour une IOA à raison de 12 grammes par jour est de 7,40 euros hors taxe (HT). Pour une durée de 48 heures, l'antibiothérapie probabiliste aura un coût de 14,80 euros HT.

La spécialité pipéracilline-tazobactam est disponible dans les pharmacies d'officine.

3.2. Céfépime

3.2.1. Classification, mécanisme d'action et mécanisme de résistance

Le céfépime (CEF) (*Figure 5*) est une céphalosporine de 4^{ème} génération (C4G) de la famille des bêtalactamines. Cet antibiotique a une activité bactéricide en se fixant sur les PLP, ce qui entraîne un arrêt de la synthèse de la paroi bactérienne et qui conduit à une lyse des bactéries. Le CEF a une activité anti-bactérienne sur les bactéries produisant des céphalosporinases hyperproduites (24,29).

C'est un antibiotique temps-dépendant.

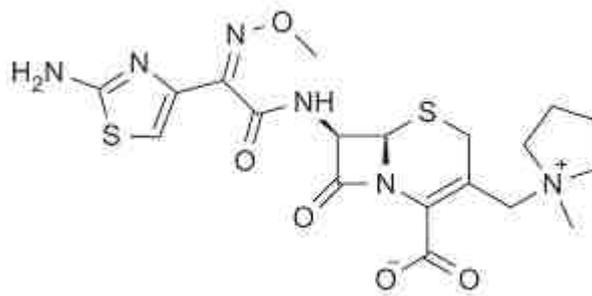


Figure 5: Structure chimique du céfépime

Les causes de résistances des bactéries vis-à-vis du céfépime sont :

- La production de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE),
- La perte d'affinité du céfépime pour sa cible moléculaire (PLP2A des *Staphylococcus aureus* Méricilline Résistante (SAMR)),

- La diminution de la perméabilité de la membrane bactérienne (production de protéines d'efflux, diminution des porines), mécanisme retrouvé particulièrement chez les bactéries à gram négatif (29).

3.2.2. Spectre

Les bactéries habituellement sensibles sont (29) :

- Bactéries gram positif aérobies (*Staphylococcus sp.* méticilline sensible, *Streptococcus sp.*)
- Bactéries gram négatif aérobies (les entérobactéries sensibles aux céphalosporines de 3^{ème} génération plus les entérobactéries du groupe 3 ayant déréprimé leur céphalosporinase, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ...)
- Bactéries gram positif anaérobies (*Clostridium perfringens*, *Fusobacterium sp.* ...)

Les bactéries telles que, *Listeria*, *Enterococcus sp.*, les bactéries intra-cellulaires, les bacilles à gram négatif anaérobies (*Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile*) sont naturellement résistantes au céfépime.

3.2.3. Indication

Le céfépime a des indications dans les infections sévères à bactéries sensibles : bactériémie, pneumonies sévères, infections urinaires compliquées ou non, infections biliaires et les neutropénies fébriles (29).

3.2.4. Posologie

Les posologies recommandées selon le RCP de cet antibiotique sont de 3 à 6 grammes par jour. Les posologies à 6 grammes par jour sont indiquées pour les infections sévères et les infections à *Pseudomonas aeruginosa*. Les administrations sont réparties en 3 prises par jour pour les perfusions courtes ou prolongées. Une perfusion continue peut-être réalisée avec cet antibiotique.

La posologie du céfépime s'adapte en fonction de la clairance à la créatinine du patient (*Tableau 8*).

| Clairance de la créatinine (mL/min) | Posologie recommandée | |
|-------------------------------------|--|--|
| | Posologie recommandée | 1 gramme toutes les 8 heures |
| >50 | Pas d'ajustement nécessaire | |
| 50-30 | 1 gramme toutes les 12 heures | 1 gramme toutes les 8 heures |
| 29-11 | 1 gramme toutes les 24 heures | 1 gramme toutes les 12 heures |
| ≥10 | 0,5 gramme toutes les 24 heures | 1 gramme toutes les 24 heures |
| Hémodialyse | Dose de charge : 1 gramme suivi de 500 mg toutes les 24 heures (les jours de dialyse à administrer après la séance de dialyse) | Dose de charge : 1 gramme suivi de 500 mg toutes les 24 heures (les jours de dialyse à administrer après la séance de dialyse) |

Tableau 8: Adaptation posologique du céfépime en fonction de la clairance à la créatinine (29).

Aucune adaptation est nécessaire pour les patients atteints d'insuffisance hépatique (29).

Pour les souches catégorisées « sensibles à forte dose » par le laboratoire de bactériologie, un suivi thérapeutique pharmacologique est nécessaire. La cible est une concentration sanguine supérieure à quatre fois la CMI, sans dépasser 20 mg/mL.

3.2.5. Effets indésirables

Selon le RCP du CEF, les effets indésirables sont (29):

- Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) : Anémie, diarrhée, rash, réaction au site de perfusion,
- Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) : Candidose orale (déséquilibre de la flore bactérienne), neutropénie, thrombopénie, thrombophlébite, urticaire,
- Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) : Candidose, angioœdème, céphalées, paresthésies, frissons,
- Très rare ($\leq 1/10\ 000$) : choc anaphylactique, convulsions, vertiges, colite pseudo-membraneuse, insuffisance rénale,
- Fréquence indéterminée : Agranulocytose, hallucinations, confusion, encéphalopathies, épilepsie, myoclonies, coma, néphropathie toxique, syndrome de Stevens-Johnson.

Une étude de S. Deshayes et al (30) montre que la neurotoxicité du céfépime n'est pas négligeable. Cette neurotoxicité se manifestait par des signes encéphaliques, des syndromes

confusionnels, des troubles de la vigilance, des crises comitiales et des mouvements anormaux. Les facteurs favorisants retrouvés sont dans la plupart des cas, une insuffisance rénale et/ou une anomalie du système nerveux central préexistante. Le suivi thérapeutique a alors tout son intérêt dans ces situations au vue des risques de neurotoxicité majeurs avec une concentration sanguine > 20mg/mL.

3.2.6. Coût de la molécule

Le prix hors taxe d'un flacon de 2 grammes est de 3,09 euros dans notre établissement. Le coût de la molécule pour l'antibiothérapie probabiliste pour une IOA est de 9,27 euros HT par jour à la posologie de 6g par jour. Pour une durée de 48 heures, l'antibiothérapie probabiliste aura un coût de 18,54 euros HT.

Les spécialités de céfépime sont disponibles dans les pharmacies d'officine.

3.3. Allergies aux bêta-lactamines

La classe des bêta-lactamines est la classe d'antibiotique la plus décrite comme responsable de réactions allergiques (31). Environ 10% des patients présentent une allergie aux pénicillines et 2% aux céphalosporines (31,32).

Les réactions croisées entre les pénicillines et les céphalosporines seraient de 3% (33). Les allergies aux bêta-lactamines sont un problème de santé publique et sont considérées comme une perte de chance pour le patient (31–34). En conséquence, les prescripteurs doivent utiliser des antibiotiques à large spectre qui jouent un rôle dans l'acquisition de nouvelles résistances bactériennes. De plus, ce sont généralement des antibiotiques plus coûteux (31,34).

Pour les protocoles d'antibioprophylaxie chirurgicale, les allergies aux bêta-lactamines entraînent l'utilisation d'autres classes d'antibiotiques (vancomycine, clindamycine...), qui seront moins efficaces (vancomycine moins efficace sur les *Staphylococcus aureus* à méticilline sensible (SAMS)) ou potentiellement plus toxiques (34).

Pour les protocoles d'antibiothérapie probabiliste aux HUS, chez les patients présentant une allergie aux pénicillines et/ou céphalosporines, il est recommandé d'utiliser l'aztréonam 2g, trois fois par jour. Le prix hors taxe d'un flacon de 1 gramme d'aztréonam est de 24,45 euros HT. Le coût de la molécule pour cette antibiothérapie est donc de 293,40 euros HT pour 48h de traitement soit près de seize fois plus qu'un traitement par céfépime.

Les patients ayant eu une réaction allergique doivent être accompagnés par un allergologue pour identifier le médicament responsable de cette réaction et éliminer les potentielles réactions

croisées. Ces examens permettront d'avoir une future prise en charge infectieuse adaptée et efficace (31,32).

La prescription des antibiotiques doit être raisonnée. Car comme tous les médicaments, les antibiotiques peuvent entraîner des effets indésirables mais ils peuvent également influencer la sensibilité des bactéries. Cette influence peut engendrer des résistances bactériennes et ainsi compliquer la prise en charge des infections.

4. Epargne des antibiotiques

4.1. Antibiorésistance

Une bactérie présente deux types de résistances (35) :

- Résistance naturelle : caractéristique propre à toutes les souches de la même espèce. Par exemple les bactéries *Enterococcus sp.* résistent naturellement aux céphalosporines ; les glycopeptides qui sont des molécules volumineuses sont inefficaces sur les bactéries à gram négatif du fait de leur impossibilité de traverser la paroi bactérienne.
- Résistance acquise : Mécanismes de résistance qui apparaît chez certaines souches au sein d'une espèce normalement sensible. Ces mécanismes peuvent être de différentes natures : diminution de la perméabilité aux antibiotiques, modifications de cibles et la plus importante notamment pour les bactéries à gram négatif, l'inhibition enzymatique (35,36).

Ce sont ces résistances acquises qui entraînent des difficultés lors de la prise en charge des patients.

Ces mécanismes de résistances sont dus à la grande capacité d'adaptation des bactéries (*Figure 6*). Elles développent ces mécanismes en présence des antibiotiques qui créent une pression de sélection (37–39).

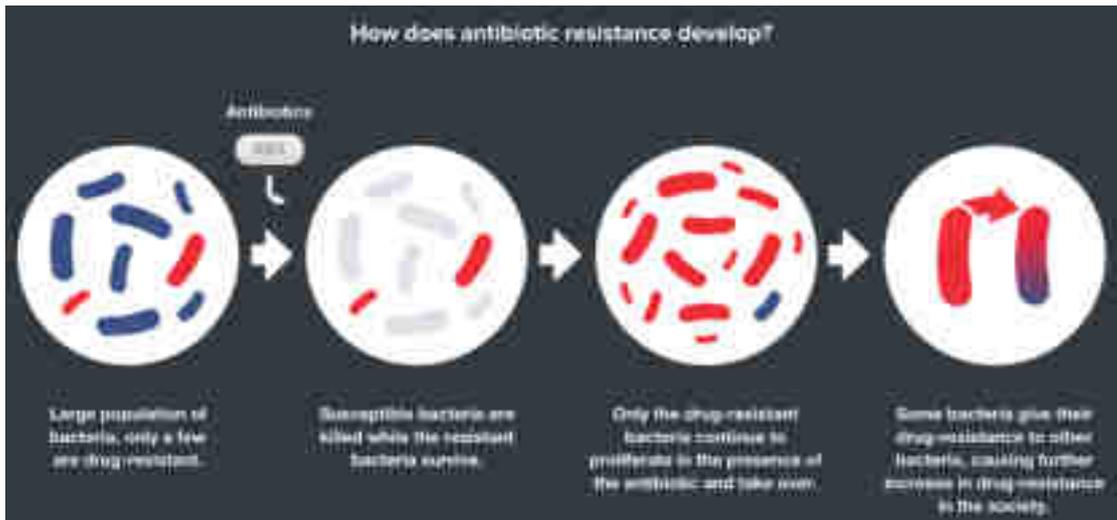


Figure 6: Schéma de l'acquisition de résistances. (40)

Les bactéries bleues représentent les souches sauvages ; les bactéries rouges représentent des bactéries résistantes. Certaines bactéries ont la capacité de transmettre leur gène de résistance à d'autres bactéries. Ces mécanismes peuvent entraîner le développement de bactéries pan-résistantes (résistantes à tous les antibiotiques disponibles sur le marché).

Cette pression de sélection aura plus d'impact lorsque la consommation d'ATB est élevée (39) (Figure 7).

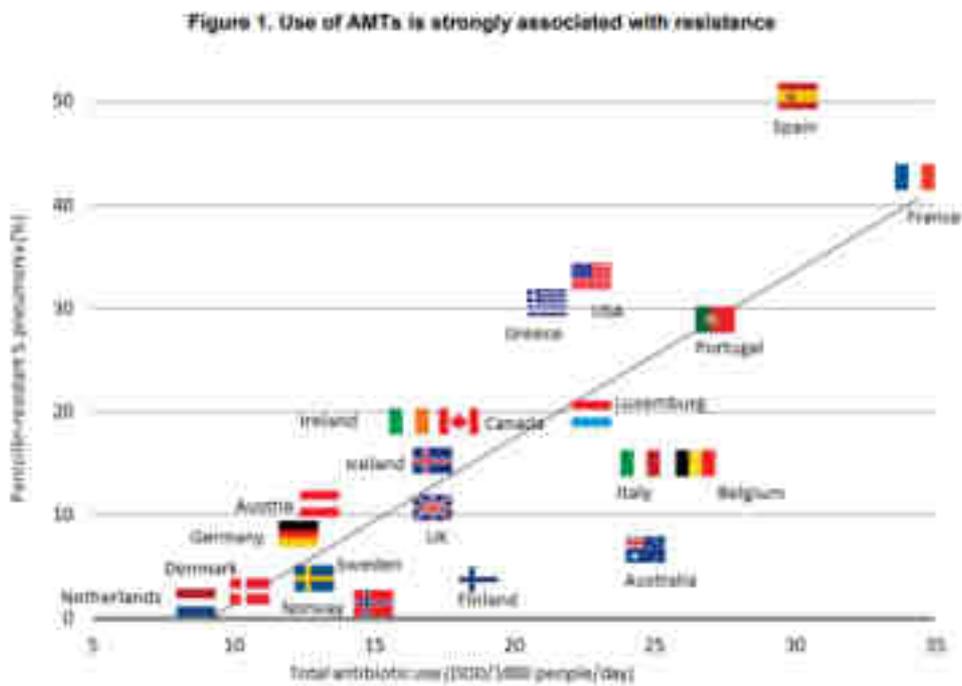


Figure 7: Corrélation entre la consommation d'antibiotiques et l'antibiorésistance (39).

Selon un rapport de 2021 de Santé Publique France (41), la consommation de certains ATB à large spectre a augmentée au sein des établissements de santé (Figure 8).



Figure 8: Augmentation des consommations d'antibiotiques à large spectre.(41)

Les bactéries multirésistantes concernent 125 000 infections en France en 2015 (42). Les bactéries multirésistantes concernent : les *Staphylococcus aureus* méticilline résistants, les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu ou productrices de carbapénémases (EPC), *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii* multi-résistants, les *Enterococcus* sp. résistants à la vancomycine (ERV) et les pneumocoques à sensibilité diminuée à la pénicilline (PSDP) (43) (Figure 9).

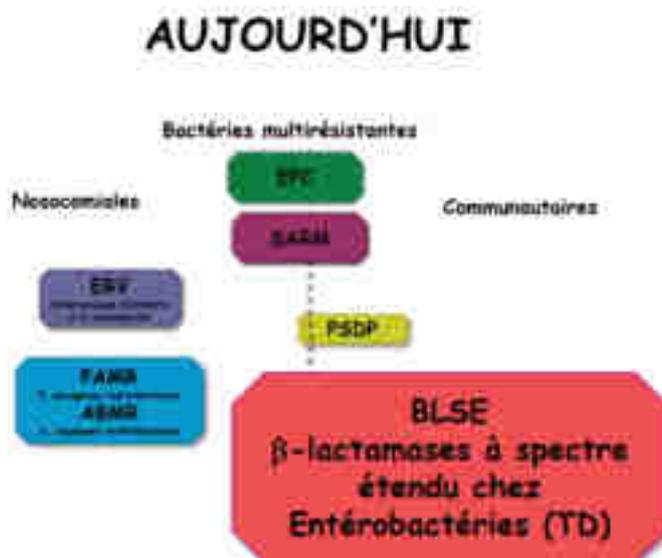


Figure 9: Bactéries multirésistantes (43)

Parmi les entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu, certaines souches d'*Escherichia coli* et de *Klebsiella pneumoniae* sont devenues résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération (36,37,42). Une étude de 2019 a regroupé les données concernant la résistance d'*Escherichia coli* responsables de septicémie de 49 pays. La résistance aux C3G de *E.coli* est de 36% en moyenne (intervalle de 15% à 63%) (37). Pour la France, la résistance de *E.coli* aux C3G se stabilise depuis quelques années autour des 10% (41,42).

Pour les SARM, le taux moyen de résistance était de 12,11% (intervalle 6,4 à 26,4%) dans 25 pays en 2019 (37).

Ces résistances ne sont pas sans conséquence et peuvent avoir un impact individuel (prise en charge d'un patient) et collectif (sur l'ensemble de la société) (38,39).

A l'échelle individuelle, une infection à bactérie multirésistante complique la prise en charge du patient (39,42). Une escalade thérapeutique est alors mise en place avant de prescrire un traitement efficace. Cette situation augmente le risque de complications (effets indésirables médicamenteux, ou séquelles de la pathologie et/ou de la prise en charge) et le délai de guérison. Dans certains cas, le personnel médical fait face à des situations d'impasse thérapeutique (bactéries pan-résistantes) ce qui augmente la mortalité. En 2015, plus de 5 500 décès étaient liés à des bactéries multirésistantes (42).

L'antibiorésistance a également un impact économique sur la société. L'allongement de l'hospitalisation des patients infectés par des bactéries multirésistantes, le besoin de recourir à des médicaments plus onéreux, les aides sociales mises en place pour ces patients, entraînent un coût considérable (37,39). De plus ces résistances mettent en péril la médecine dite « moderne » (37) : remise en cause des recommandations, des actes chirurgicaux (césarienne, pose de prothèse de hanche...), utilisation des immunosuppresseurs, prise en charge oncologique...

Pour limiter ce phénomène de résistance, les politiques de santé publique mondiale et européenne promeuvent des mesures de bon usage des antibiotiques (39,41).

Ce bon usage intervient dans différents paramètres (38,42,43):

- S'assurer qu'il y est une indication à traiter par antibiotique (test diagnostic...),
- Contrôler la porte d'entrée de l'infection (réaliser un acte chirurgical peut être nécessaire : abcès, infections sur matériel...),
- Choisir la bonne molécule : Utiliser de préférence les molécules avec un spectre étroit, limiter l'utilisation des molécules qui sont à haut risque de résistance (fluoroquinolones),
- Le bon dosage (éviter les doses infra et supra thérapeutiques) et ainsi optimiser la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des antibiotiques,
- Limiter les prescriptions trop longues.

Toutes ces mesures permettent une meilleure utilisation des antibiotiques et ainsi réduire la pression de sélection.

C'est pour ces différentes raisons qu'il est important de réévaluer en permanence les recommandations dans les pathologies infectieuses.

Suite à ces phénomènes de résistances, une épargne des antibiotiques à large spectre est mise en place. Cependant, les équipes médicales sont confrontées à des tensions d'approvisionnement des molécules antibiotiques.

4.2. Tension d'approvisionnement des antibiotiques

Une rupture d'approvisionnement d'un médicament se définit par l'impossibilité de la pharmacie d'officine ou hospitalière de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures (44). Les pénuries concernent actuellement près de 4000 médicaments, toutes classes confondues (45). Ces ruptures sont un réel problème de santé publique (44–46).

Pour les antibiotiques et notamment les formes parentérales, cela peut entraîner des situations complexes avec peu d'alternatives possibles dans des situations cliniques graves (44,46).

Les professionnels de santé font face à différents problèmes lors des ruptures ATB : (44,46,47)

- Impliquant directement le patient : retard d'une antibiothérapie correcte, mise en place d'une alternative sous-optimale ou avec des effets indésirables plus importants que l'ATB habituel. Aux Etats Unis, une augmentation des infections à *Clostridium difficile* a été observée lors d'une rupture de pipéracilline-tazobactam avec l'utilisation des antibiotiques à spectre plus large (46).
- Echelle collectif : surconsommation d'antibiotiques à large spectre ce qui peut entraîner l'apparition de résistance bactérienne. En Suisse, une rupture de céfépime, a été associée à une plus grande prescription de PTZ et de méropénème ainsi qu'à une perte de sensibilité des souches de *Pseudomonas aeruginosa* à l'hôpital (44).

Il est donc important de raisonner la prescription des antibiotiques, et de faire évoluer le bon usage des ATB en prenant compte des aspects cliniques du patient, de l'écologie de l'infection et du service de prise en charge mais également de la disponibilité des médicaments (44,46,47).

En juin 2023, le gouvernement français a établi une liste de médicaments essentiels et critiques. Les industriels devront avoir 4 mois de couverture de stock. Dans cette liste sont présentes entre autres : le céfépime, la pipéracilline seule et la daptomycine (48).

Etude menée : Contexte et objectifs :

Les dernières recommandations de prise en charge des IOA datent de 2020 pour les IOA natives et de 2008 pour les IOA sur matériel. Cette dernière recommandation préconise d'associer un antibiotique ciblant les bactéries à gram positif, telle que la vancomycine et un antibiotique ciblant les bactéries à gram négatif, une céphalosporine de 3^{ème} génération ou la pipéracilline-tazobactam. Depuis ces recommandations, aucune réévaluation par les sociétés savantes n'a été effectuée. De plus, la littérature scientifique reste vague sur la nécessité de cibler les bactéries à gram négatif dans les IOA qui sont majoritairement causées par des bactéries à gram positif.

Les HUS sont un centre correspondant pour le traitement des IOA complexes (CRIOAC). La prise en charge des patients souffrant d'IOA, s'effectue dans le service de chirurgie septique. L'équipe médicale de ce service se compose d'infectiologues et de chirurgiens orthopédistes. Cette équipe est sollicitée pour donner des avis pour la prise en charge de ces pathologies pour les établissements de santé dans la région Grand Est.

Aux HUS, les molécules utilisées pour l'antibiothérapie probabiliste sont la daptomycine (cible les bactéries à gram positif) associée à une bêtalactamine de spectre élargi, telle que le céfépime (céphalosporine de 4^{ème} génération) ou la pipéracilline-tazobactam, ciblant les bactéries à gram négatif.

La prescription d'une molécule ciblant les bactéries gram négatif est à mettre en parallèle au contexte actuel. Les résistances bactériennes et le contexte de tension d'approvisionnement des antibiotiques impliquent une réflexion sur la nécessité de la prescription de molécule ciblant les gram négatif dans des infections majoritairement causées par des bactéries à gram positif.

D'autre part, le schéma posologique des bêtalactamines à large spectre nécessite des administrations répétées ou des perfusions continues ce qui est contraignant pour les équipes soignantes ainsi que pour le patient. A la différence de la daptomycine qui nécessite une injection par jour. La suppression de cette prescription entraînerait une simplification de la prise en charge de ces patients en sortie de chirurgie.

Pour évaluer la possibilité de la suppression de prescription, nous avons mené au sein du pôle de chirurgie orthopédique, une étude descriptive rétrospective. L'objectif principal de ce travail est de réévaluer l'intérêt de la prescription des bêtalactamines à large spectre en probabiliste dans les IOA. Les objectifs secondaires sont de déterminer s'il existe des facteurs de risque des

IOA à bactéries à gram négatif et d'observer si la prescription systématique de bêtalactamines à large spectre entraîne des résistances bactériennes.

Partie 2 : Etude menée aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Matériel et Méthode

1. Plan expérimental

Ce travail est une étude non interventionnelle, monocentrique, descriptive, basée sur un recueil rétrospectif de données patient déjà existantes dans les dossiers médicaux. Cette étude a reçu l'accord du comité d'éthique des HUS le 17 juillet 2023.

2. Extraction des données

Deux extractions de données sont réalisées pour permettre la sélection des patients.

Ces extractions sont faites via deux logiciels d'aide à la prescription :

- Diane®, logiciel d'aide à la prescription utilisé par les anesthésistes aux blocs opératoires,
- DX Care®, logiciel d'aide à la prescription pour les services de médecine et de chirurgie conventionnels.

Ces deux logiciels permettent d'obtenir un recueil exhaustif des prescriptions de céfépime et de pipéracilline-tazobactam dans les services de prise en charge des patients hospitalisés pour IOA.

Ces extractions ont été faites en février 2023 par le pharmacien référent des logiciels médicaux sur la période du 1^{er} janvier au 31 décembre 2021.

3. Population étudiée

Les dossiers de patients sélectionnés dans cette étude correspondaient aux critères d'inclusions :

- Adulte,
- Hospitalisé dans les services d'orthopédie-traumatologie,
- Sur la période du 1^{er} janvier 2021 au 31 décembre 2021,
- Ayant reçu une antibiothérapie probabiliste par céfépime ou pipéracilline-tazobactam associés à un anti-gram positif,
- Patient opéré pour :
 - Changement ou lavage de PTH septique,
 - Changement ou lavage de PTG septique,
 - Changement ou lavage de prothèse d'épaule (PTE) septique,
 - Ablation de matériel d'ostéosynthèse membres inférieurs et membres supérieurs septique,
 - Arthrites et Ostéites natives.

Les patients suivants ont été exclus de l'étude :

- Mineur
- Opéré pour les indications :
 - Amputation,
 - Maux perforants plantaires,
 - Infections des tissus mous.
- Patients pour lesquels il existe une documentation ayant conduit à une antibiothérapie probabiliste ciblée par bêtalactamines (présence de bactérie à gram négatif dans les prélèvements préopératoires).

4. Recueil de données

Le recueil des données est réalisé via le logiciel d'aide à la prescription des HUS, DX Care®.

Pour les patients avec de multiples IOA, une analyse sera effectuée pour une articulation donnée. Ainsi, un patient avec un diagnostic d'infection de prothèse de PTG et de PTH, le patient sera comptabilisé deux fois.

Le tableau de recueil des données se compose en 5 parties :

- Partie 1 : Identification et caractéristiques du patient :
Les données démographiques du patient sont recueillies (sexe, âge, IMC). Les antécédents du patient sont également relevés, notamment ceux qui peuvent avoir un impact sur la prise en charge tel que les allergies médicamenteuses aux antibiotiques ainsi que les facteurs de risque d'IOA. Les facteurs de risque pris en compte sont : le score ASA, le diabète (oui/non), le tabagisme actif (oui/non), la cirrhose (oui/non), la polyarthrite rhumatoïde (oui/non), l'immunosuppression (oui/non) et les antécédents d'infection sur la même articulation (oui/non). Le caractère d'immunosuppression se caractérise par un déficit immunitaire primitif ou acquis : VIH, cancer, traitements immunosuppresseurs au long cours.
- Partie 2 : Données Orthopédiques :
Les données sur le diagnostic d'IOA sont recueillies : date du diagnostic, présence d'incident cicatriciel (oui/non) et/ou de fistule (oui/non), type d'infection : arthrite, ostéite native ou infection sur matériel, fracture ouverte (oui/non). Pour les incidents cicatriciels, sont pris en compte les critères suivants : cicatrice inflammatoire, désunion cicatricielle, nécrose cicatricielle et écoulement cicatriciel. Le temps entre le diagnostic d'IOA et l'opération est calculé. Les données sur les prélèvements préopératoires sont relevées : date, type de

prélèvement, et résultats bactériologiques avec la sensibilité des bactéries retrouvées vis-à-vis de la daptomycine, du céfépime, de la pipéracilline-tazobactam et à d'autres antibiotiques pour les bactéries résistantes (mécicilline, ciprofloxacine...).

- Partie 3 : Données opératoires :

Cette partie regroupe le type d'intervention réalisée, sa date, le temps opératoire et le score NNIS associé.

- Partie 4 : Données post-opératoire :

Les données sur l'antibiothérapie probabiliste sont recueillies : molécules associées, durée du traitement. Les données bactériologiques sont également regroupées : les bactéries identifiées ainsi que leurs résistances à la daptomycine, au céfépime, à la pipéracilline-tazobactam et à d'autres antibiotiques pour les bactéries résistantes (mécicilline, ciprofloxacine...). Le traitement antibiotique curatif est précisé.

- Partie 5 : Recul à partir de la première prise en charge :

Les informations sur l'évolution clinique du patient sont regroupées : reprise opératoire (oui/non), cause de la reprise, signes d'infection (oui/non), nombre de reprise, date de la dernière reprise. Les signes d'infection considérés sont les incidents cicatriciels (cicatrice inflammatoire, écoulement, désunion de cicatrice, nécrose), une apparition de fistule mais également des signes systémiques (non-amélioration de l'état clinique du patient). Pour les reprises avec signes d'infection, les bactéries identifiées ainsi que leurs résistances à la daptomycine, au céfépime, à la pipéracilline-tazobactam et à d'autres antibiotiques pour les bactéries résistantes (mécicilline, ciprofloxacine...) sont recueillies. La dernière date du recul est renseignée.

5. Critères analysés

Le critère de jugement principal de cette étude est :

- Le taux IOA impliquant des bactéries à gram négatif lors de la prise en charge initialement étudiée et lors d'une potentielle reprise.

Les critères de jugement secondaires retenus sont :

- Comparaison des patients ayant des IOA à bactéries à gram négatif (GN) et patients avec des IOA à gram positif (GP) : Peut-on mettre en évidence des facteurs de risque d'infection ostéo-articulaires à bactéries à gram négatif ?

- Le taux de bactéries résistantes au céfépime et ou à la pipéracilline-tazobactam au moment de la prise en charge initiale et lors du recul observationnel.

6. Statistiques

Les données de l'étude ont été décrites par des méthodes univariées. Pour chaque variable continue, les paramètres de positions des distributions (moyennes, minimum, maximum) ainsi que les paramètres de dispersions (écart-type, intervalle de confiance de la moyenne) ont été calculés. Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et les proportions de chaque classe.

Les variables concernant les données démographiques et cliniques des sujets ont été comparées entre les deux sous populations (IOA à GN et IOA à GP) pour évaluer la comparabilité des deux groupes et identifier d'éventuelles variables d'ajustement. Les tests de comparaisons utilisés dépendaient de la distribution de chaque variable (Chi2 ; Fischer ; Mann-Whitney). La p-valeur a été donnée pour chaque test.

L'analyse multivariée des différents paramètres entre les deux cohortes a été réalisée à l'aide d'une régression logistique, sur toutes les variables étudiées.

Le seuil de significativité des tests utilisés pour l'ensemble des résultats était fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel GMRC Shiny Stat®.

Résultats

Sur la période étudiée, 137 patients répondaient aux critères de notre étude. Six patients ont été exclus de l'analyse car le diagnostic suspecté d'IOA n'a pas été confirmé. Ces 6 patients avaient des résultats bactériologiques négatifs et n'ont pas eu de traitement antibiotique curatif.

Pour la suite de cette étude, deux sous-populations ont été mises en évidence :

- Les patients pour lesquels des bactéries gram positif et anaérobies ont été identifiés (n=88).
- Et les patients pour lesquels leurs prélèvements bactériologiques revenaient positifs à des bactéries gram négatif (n=30).

Les patients avec des prélèvements stériles mais ayant eu un traitement curatif (n=11) ainsi que les patients avec des atteintes fongiques seules (n=2) sont exclus de cette deuxième analyse.

1. Analyse de la population globale

1.1. Caractéristique de la population

Les caractéristiques démographiques de la population générale sont regroupées dans le *Tableau 9*. La population générale (n=131) se répartissait en 78 hommes (59,54 %) et 53 femmes (40,46 %), avec un âge moyen de 65,43 ans \pm 2,86 ans (extrêmes : 19 - 98 ans). Ces patients avaient un IMC moyen de 27,35 kg/m² \pm 1,11 kg/m² (extrêmes : 10,96 - 46,81 kg/m²). La répartition du score ASA en préopératoire de ces patients était la suivante : 9 (6,87 %) ASA 1, 44 (33,59 %) ASA 2, 76 (58,02 %) ASA 3 et 2 (1,53 %) ASA 4. La moyenne du score ASA était de 2,54 \pm 0,11. Concernant les antécédents médicaux, 37 patients (28,24 %) étaient diabétiques, 20 (15,27 %) avaient une immunodépression, 31 (23,66 %) présentaient un tabagisme actif, 5 (3,82 %) étaient atteints d'une polyarthrite rhumatoïde, 4 (3,05 %) souffraient de cirrhose, 6 (4,57 %) présentaient une allergie à un antibiotique et 43 (32,82 %) avaient des antécédents d'infections sur la même articulation.

La moyenne du temps opératoire était de 97,44 minutes \pm 15,56 minutes (extrêmes : 6 – 652). La distribution du score NNIS était la suivante : 11 (8,40 %) score 1, 29 (22,14 %) score 2 et 20 (15,27 %) score 3. Aucun score n'est à 0 comme il s'agit de chirurgie septique, le score était minimum coté à 1. Pour 71 (54,20 %) opérations, le score NNIS n'a pas été calculé car elles concernaient des ostéosynthèses et des prothèses du membre supérieur.

| Caractéristiques | Cohorte (n) | Pourcentage (%) | Moyenne | Ecart type | Minimum | Maximum |
|--|-------------|-----------------|---------|------------|---------|---------|
| Nombre patient | 131 | | | | | |
| Age (ans) | - | - | 65,43 | 16,69 | 19 | 98 |
| Homme | 78 | 59,54 | - | - | - | - |
| IMC (kg.m²) | - | - | 27,35 | 6,47 | 10,96 | 46,81 |
| Score ASA | | | | | | |
| 1 | 9 | 6,87 | - | - | - | - |
| 2 | 44 | 33,59 | - | - | - | - |
| 3 | 76 | 58,02 | - | - | - | - |
| 4 | 2 | 1,53 | - | - | - | - |
| Score ASA (moyenne) | - | - | 2,54 | 0,65 | 1 | 4 |
| Allergie | 6 | 4,57 | | | | |
| Tabagisme actif | 31 | 23,66 | | | | |
| Diabète | 37 | 28,24 | - | - | - | - |
| Polyarthrite rhumatoïde | 5 | 3,82 | - | - | - | - |
| Cirrhose | 4 | 3,05 | - | - | - | - |
| Immunodépression | 20 | 15,27 | - | - | - | - |
| Antécédents d'IOA (même articulation) | 43 | 32,82 | - | - | - | - |
| Temps opératoire (minutes) | - | - | 97,44 | 90,84 | 6 | 652 |
| Score NNIS : | | | | | | |
| NA | 71 | 54,20 | - | - | - | - |
| 1 | 11 | 8,40 | - | - | - | - |
| 2 | 29 | 22,14 | - | - | - | - |
| 3 | 20 | 15,27 | - | - | - | - |

Tableau 9: Caractéristiques démographiques de la population globale

Les données orthopédiques préopératoires sont reprises dans le *Tableau 10*.

Pour 10 patients (7,63 %) une arthrite septique était suspectée (4 associées avec une ostéite), 13 (9,92 %) une ostéite était suspectée (4 associées avec une arthrite), 13 (9,92 %) patients avaient une fracture traumatique sur du matériel préexistant et 116 (88,55%) avaient une infection sur matériel. Sur les 131 patients, 114 (87,02 %) présentaient une infection des membres inférieurs. Pour 84 patients (64,12 %) un incident cicatriciel était présent et pour 67 patients (51,15 %) une fistule était observée.

Pour 64 (48,85 %) patients, des prélèvements préopératoires ont été réalisés. 19 (29,69 %) de ces prélèvements sont revenus stériles.

| Caractéristiques | Cohorte (n) | Pourcentage (%) | Moyenne | Ecart type | Minimum | Maximum |
|--|----------------|--------------------|---------|---------------|---------|---------|
| Arthrite septique native | 10 | 7,63 | - | - | - | - |
| Ostéite/ostéomyélite | 13 | 9,92 | - | - | - | - |
| Fracture traumatique | 13 | 9,92 | - | - | - | - |
| Infection sur matériel dont : | 116 | 88,55 | - | - | - | - |
| PTH | 46 | 39,66 | - | - | - | - |
| PTG | 16 | 13,79 | - | - | - | - |
| PTE | 3 | 2,59 | - | - | - | - |
| Prothèse coude | 1 | 0,86 | - | - | - | - |
| Ostéosyn fémur | 9 | 7,76 | - | - | - | - |
| Ostéosyn Tibial-fibula | 12 | 10,34 | - | - | - | - |
| Ostéosyn Cheville | 16 | 13,79 | - | - | - | - |
| Ostéosyn hallux | 3 | 2,59 | - | - | - | - |
| Ostéosyn humérus | 3 | 2,59 | - | - | - | - |
| Ostéosyn radius-ulna | 7 | 6,03 | - | - | - | - |
| IOA membres inférieurs | 114 | 87,02 | | | | |
| Présence de fistule | 67 | 51,15 | - | - | - | - |
| Incident cicatriciel | 84 | 64,12 | - | - | - | - |
| Nombre de prélèvement préopératoire | 64 | 48,85 | - | - | - | - |

Tableau 10: Caractéristiques préopératoires de la population globale

Le Tableau 11 regroupe les paramètres du temps de latence entre le diagnostic et la prise en charge chirurgicale. La médiane était de 18 jours. Les valeurs étaient comprises entre 0 et 1423 jours.

| Caractéristiques | Moyenne | Ecart type | Médiane | Quartile 1 | Quartile 3 | Minimum | Maximum |
|--|---------|---------------|---------|---------------|---------------|---------|---------|
| Temps entre le diagnostic et la chirurgie (jours) | 62,15 | 156,16 | 18 | 4 | 53,50 | 0 | 1423 |

Tableau 11: Paramètres du temps de latence de prise en charge chirurgicale

Les données post-opératoires sont recueillies dans le Tableau 12.

L'antibiothérapie probabiliste par daptomycine et PTZ a été administrée à 55 patients (41,98 %) (dont un patient ayant reçu de l'amikacine en plus), 57 patients (43,51 %) ont reçu daptomycine et CEF (dont 2 patients ayant eu des antifongiques associés), 18 (13,74 %) ont reçu linézolide et PTZ et 1 (0,76 %) a reçu linézolide et CEF. La durée moyenne d'antibiothérapie était de 4,21 jours \pm 0,36 jours (extrêmes : 1-20). Les prélèvements opérations sont revenus stériles pour 11 (8,40 %) patients. Pour 63 patients (48,09 %) les prélèvements étaient monomicrobiens, 35 (26,70 %) revenaient avec 2 micro-organismes, 11 (8,40 %) revenaient avec 3 micro-organismes, 8 (6,11 %) revenaient avec 4 micro-organismes et 3 (2,30 %) avec 5 micro-organismes.

| Caractéristiques | Cohorte (n) | Pourcentage (%) | Moyenne | Ecart type | Minimum | Maximum |
|---|----------------|--------------------|---------|---------------|---------|---------|
| Ttt probabiliste : | | | | | | |
| Dapto-PTZ | 54 | 41,22 | - | - | - | - |
| Dapto-PTZ-Amikacine | 1 | 0,76 | - | - | - | - |
| Dapto-Céfépime | 55 | 41,98 | - | - | - | - |
| Dapto-Céfépime-Antifongique | 2 | 1,53 | - | - | - | - |
| Linézolide-PTZ | 18 | 13,74 | - | - | - | - |
| Linézolide-CEF | 1 | 0,76 | - | - | - | - |
| Durée d'antibiothérapie probabiliste (jours) | - | - | 4,21 | 2,12 | 1 | 20 |
| Nombre de bactéries par prélèvements | | | | | | |
| 1 | 63 | 48,09 | - | - | - | - |
| 2 | 35 | 26,70 | - | - | - | - |
| 3 | 11 | 8,40 | - | - | - | - |
| 4 | 8 | 6,11 | - | - | - | - |
| 5 | 3 | 2,30 | - | - | - | - |

Tableau 12: Caractéristiques post-opératoires de la population globale

Les données sur le recul post-opératoire sont recueillies dans le *Tableau 13*.

Le recul moyen des patients était de 347,86 jours \pm 39,35 jours (extrêmes : 13-842). Au cours du recul, 9 patients (6,87 %) étaient décédés. 48 patients ont eu une reprise chirurgicale soit 36,64 %. Parmi ces reprises, 35 (72,92 %) avaient des signes infectieux. Une seule reprise a été réalisée pour 33 (68,75 %) des patients, 2 pour 9 patients (18,75 %), 3 pour 3 patients (6,25 %), 4 reprises pour 2 patients (4,17%) et 5 reprises pour 1 patient (2,08 %). Dans la population générale, 39 patients (29,77 %) ont montré des signes infectieux dont 4 patients (10,26 %) sans reprise chirurgicale.

| Caractéristiques | Cohorte (n) | Pourcentage (%) | Moyenne | Ecart type | Minimum | Maximum |
|---------------------------------|-------------|-----------------|---------|------------|---------|---------|
| Recul (jours) | - | - | 347,86 | 229,76 | 13 | 842 |
| Reprise chirurgicale | 48 | 36,64 | - | - | - | - |
| Dont signes infectieux : | 35 | 72,92 | - | - | - | - |
| Nombre de reprises | | | | | | |
| 1 | 33 | 68,75 | - | - | - | - |
| 2 | 9 | 18,75 | - | - | - | - |
| 3 | 3 | 6,25 | - | - | - | - |
| 4 | 2 | 4,17 | - | - | - | - |
| 5 | 1 | 2,08 | - | - | - | - |
| Signes d'infection | 39 | 29,77 | - | - | - | - |
| Décès | 9 | 6,87 | - | - | - | - |

Tableau 13: Caractéristiques concernant le recul post-opératoire sur la population globale

1.2. Micro-organismes observés dans la population globale

1.2.1. Micro-organismes retrouvés lors de la première opération

Au total, 213 micro-organismes (*Figure 11*) sont retrouvés sur 120 chirurgies. Pour 11 (8,40%) patients les prélèvements revenaient stériles. Parmi les bactéries responsables de ces IOA, 52% (n=110) étaient de la famille des staphylocoques, 6% (n=14) des streptocoques et 6% (n=13) des entérocoques, 4% (n=9) des cutibactéries, 4% (n=8) des corynebactéries, 8% (n=18) de flore anaérobies, 14% (n=29) des entérobactéries, 4% (n=8) des bactéries à gram négatif aérobies strictes et 2% (n=4) de *Candida sp.* (*Figure 10*).

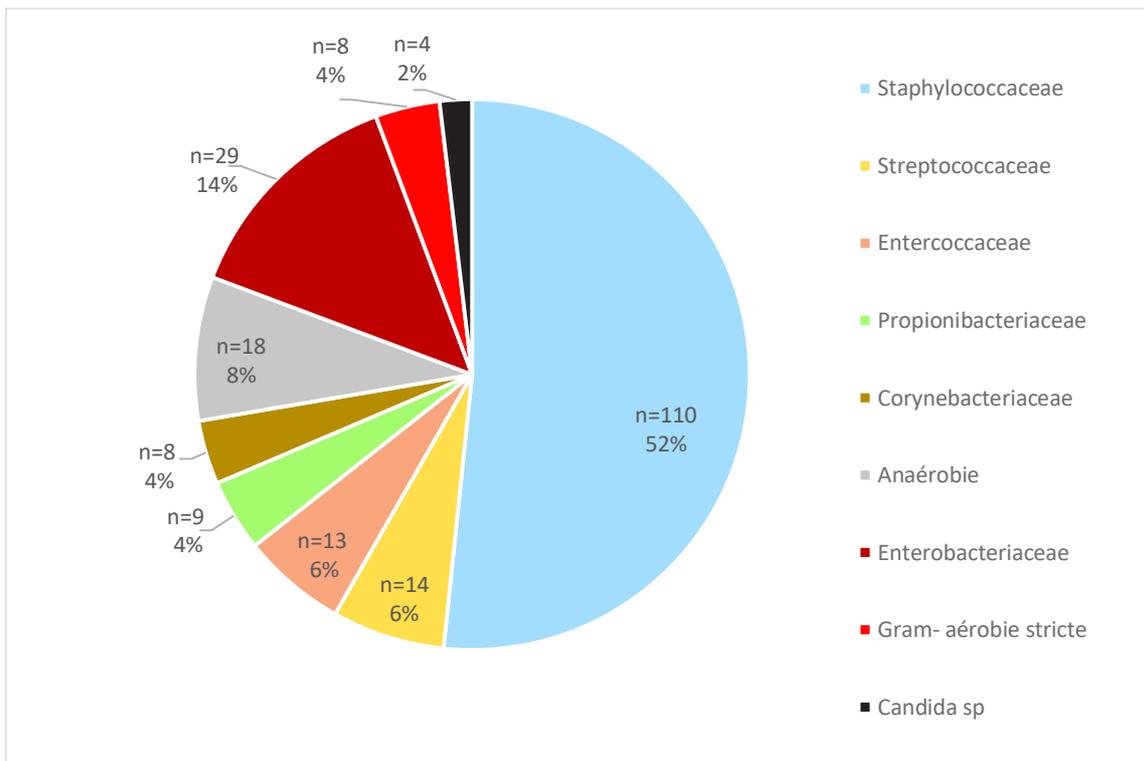


Figure 10: Répartition des micro-organismes des prélèvements retrouvés positifs dans la population globale

Les bactéries à gram négatif représentaient 18 % (n=37) des micro-organismes présents dans les prélèvements per-opératoires.



Figure 11: Description des micro-organismes retrouvés lors de la prise en charge chirurgicale

Pour les 120 patients où les prélèvements revenaient positifs, 63 patients (52 %) ont eu une culture monomicrobienne, 35 patients (29 %) une culture bi-microbienne, 11 patients (9 %) une culture tri-microbienne, 8 patients (7 %) une culture avec 4 micro-organismes et 3 (3 %) avec une culture avec 5 micro-organismes (Figure 12).

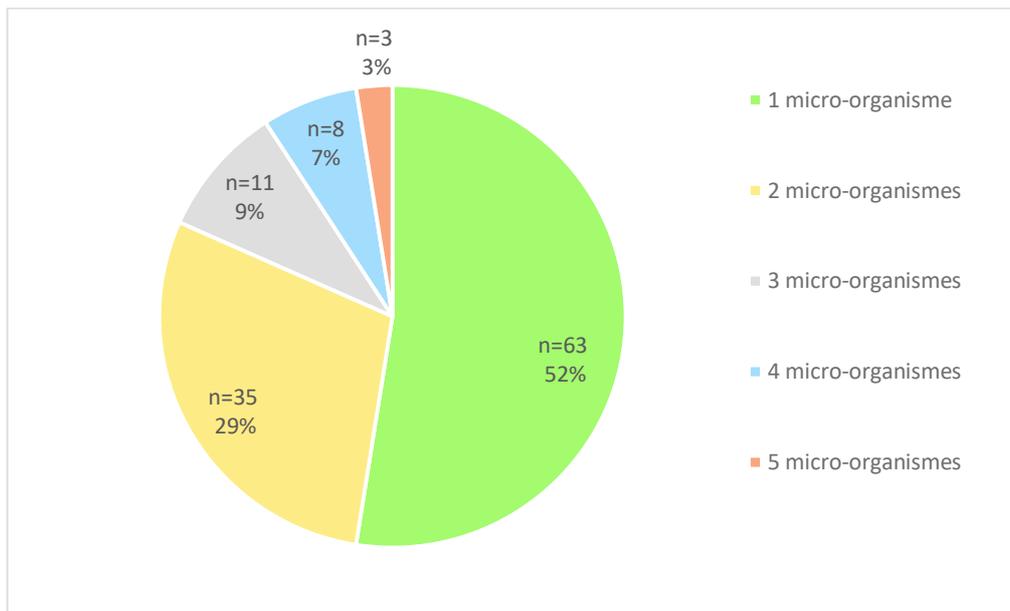


Figure 12: Nombre de micro-organismes retrouvés par prélèvements positifs

1.2.2. Micro-organismes retrouvés après la première prise en charge chirurgicale

Lors du recul observationnel, certains patients ont eu de nouvelles ponctions et/ou des reprises chirurgicales et donc de nouveaux prélèvements. Lors de ces prélèvements, 64 micro-organismes étaient observés pour 27 patients (Figure 14). Parmi ceux-ci étaient retrouvés, 44% (n=28) de la famille des staphylocoques, 3% (n=2) des streptocoques et 12% (n=8) des entérocoques, 1,50% (n=1) des cutibactéries, 1,50% (n=1) des corynebactéries, 8% (n=5) de la flore anaérobie, 19% (n=12) des entérobactéries, 3% (n=2) des bactéries à gram négatif aérobies strictes et 8% (n=5) d'espèces fongiques. (Figure 13).

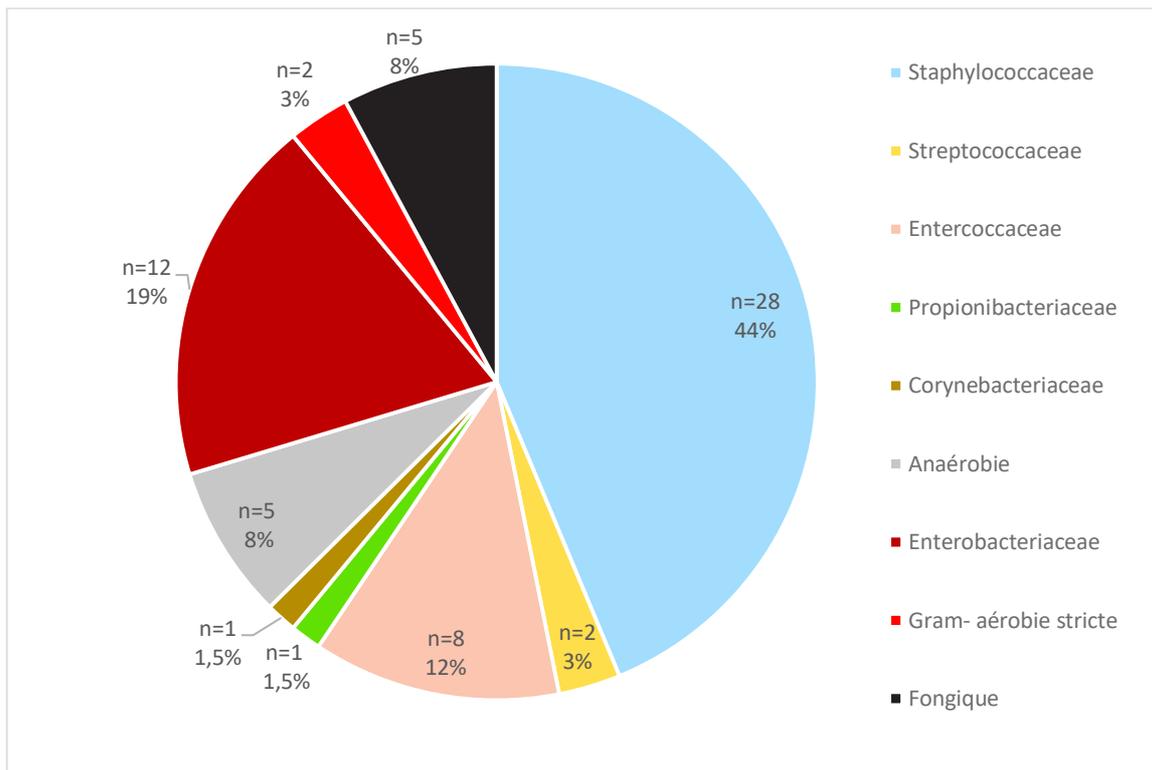


Figure 13 : Répartition des micro-organismes lors du recul observationnel

Parmi les bactéries à gram négatif retrouvées (n=14) dans ces prélèvements, 9 souches GN sont retrouvées chez des patients pour lesquels seuls des bactéries gram positif étaient identifiées (concernaient 5 patients). Pour 4 souches GN, les prélèvements antérieurs étaient stériles (concernaient 2 patients). Une souche GN était retrouvée chez un patient avec un antécédent d'infection à gram négatif, cependant ce n'était pas la même espèce.

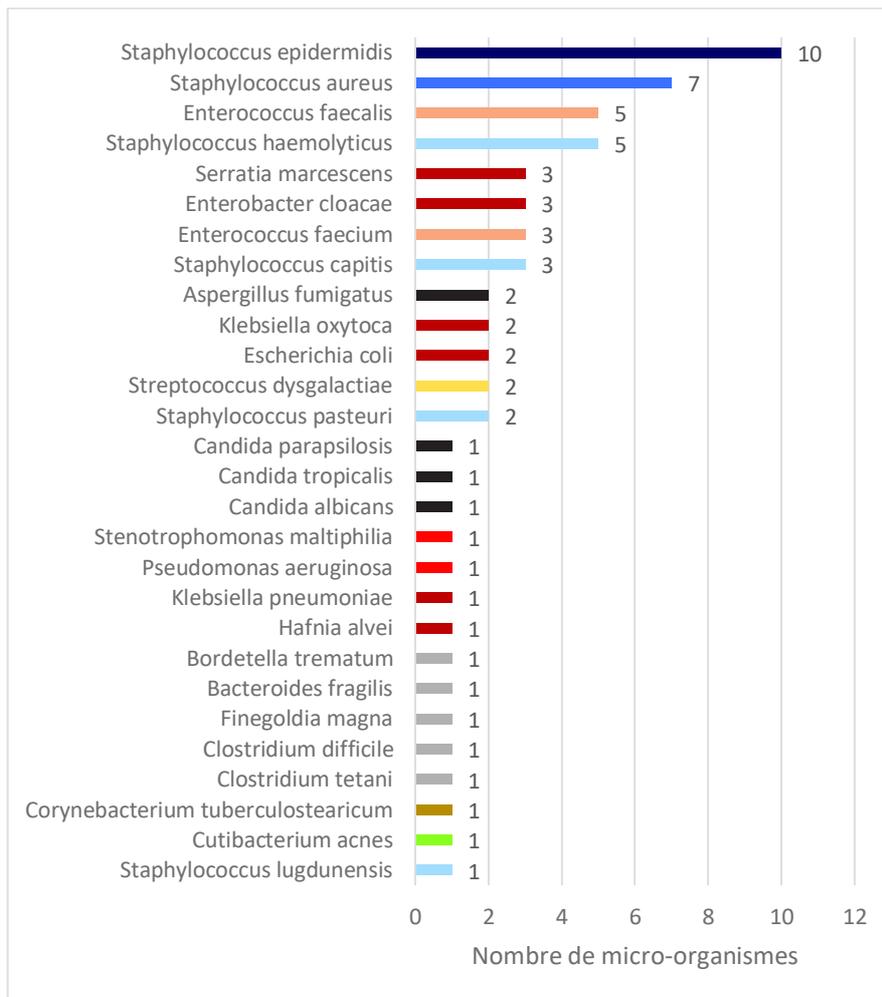


Figure 14: Description des micro-organismes retrouvés lors du recul observationnel

Pour les 27 patients où les prélèvements revenaient positifs, 10 patients (37 %) avaient une culture monomicrobienne, 7 patients (26 %) une culture bi-microbienne, 3 patients (11 %) une culture tri-microbienne, 4 patients (15 %) une culture avec 4 micro-organismes et 3 (11 %) avec une culture avec 5 micro-organismes (Figure 15).

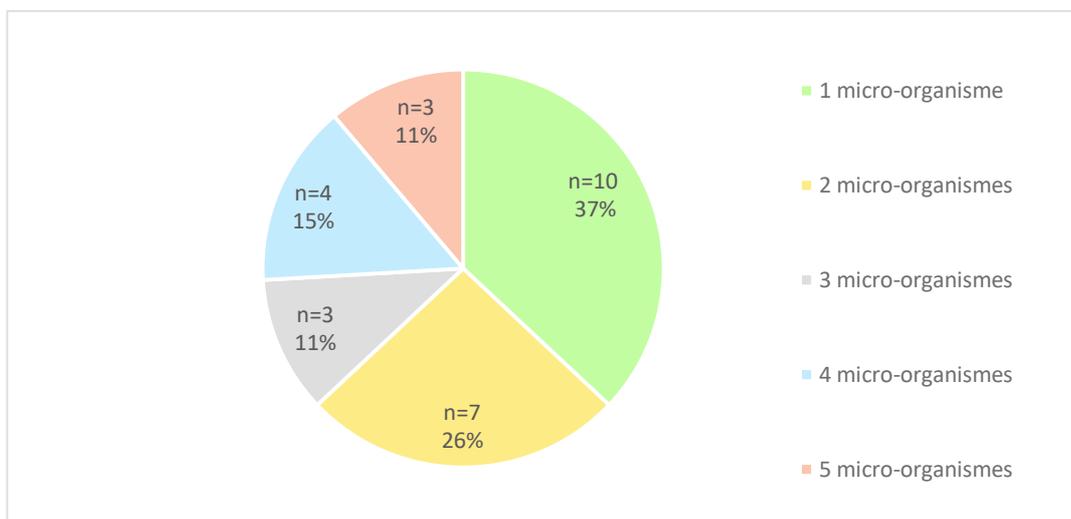


Figure 15: Nombre de micro-organismes retrouvés par prélèvements positifs au moment du recul

1.3. Résistance vis-à-vis de la pipéracilline-tazobactam et du céfépime

1.3.1. Bactéries retrouvées lors de la première opération

Un *Enterobacter cloacae* était revenu résistant à la PTZ et au céfépime. Cette souche était sensible aux carbapémènes, à l'association ceftazidime-avibactam et à la colimycine. Le patient avait reçu une antibiothérapie probabiliste par daptomycine et céfépime.

1.3.2. Bactéries retrouvées après la première prise en charge chirurgicale

Un *Enterobacter cloacae* était revenu résistant à la PTZ et au céfépime. Cette souche était sensible au méropémène et à la fosfomycine. Sur le même prélèvement, *Hafnia alvei* était revenu résistant à la PTZ avec une sensibilité au céfépime et au méropénème. Le patient avait reçu une antibiothérapie probabiliste par daptomycine et céfépime.

Une *Klebsiella pneumoniae* était revenue résistante à la PTZ et au céfépime. Cette souche était sensible au méropémène. Le patient avait reçu une antibiothérapie probabiliste par daptomycine et pipéracilline-tazobactam.

Ces trois bactéries n'étaient pas retrouvées sur les prélèvements de la première prise en charge.

2. Etudes des sous-groupes gram négatif et gram positif

2.1. Analyse univariée

2.1.1. Description des deux sous-populations

La cohorte Gram négatif (n=30) se répartissait en 18 hommes (60%) et 12 femmes (40%), avec un âge moyen de 68,93 ans \pm 5,27 ans (extrêmes 27 - 90 ans). Les paramètres de dispersion de l'âge dans la population GN étaient : le 1^{er} quartile de 60 ans, la médiane à 69 ans et le 3^{ème} quartile à 78ans. Ces patients avaient un IMC moyen de 28,02 kg/m² \pm 2,67 kg/m² (extrêmes : 16,62 - 43,20 kg/m²). La répartition du score ASA en préopératoire de ces patients était la suivante : 1 (3,33%) ASA 1, 9 (30%) ASA 2, 19 (63,34%) ASA 3 et 1 (3,33%) ASA 4. La moyenne du score ASA était de 2,67 \pm 0,22. Concernant les antécédents médicaux, 9 patients (30 %) étaient diabétiques, 6 (20 %) avaient une immunodépression, 5 (16,67 %) présentaient un tabagisme actif, 2 (6,67 %) étaient atteints d'une polyarthrite rhumatoïde, 2 (6,67 %) souffraient de cirrhose, et 6 (20 %) avaient des antécédents d'infections sur la même articulation. Aucun patient ne présentait une allergie aux antibiotiques.

La moyenne du temps opératoire était de 111,00 minutes \pm 46,14 minutes (extrêmes : 15 – 652). La distribution du score NNIS était la suivante : 2 (6,66 %) score 1, 7 (23,34 %) score 2 et 3 (10 %) score 3. Aucun score est à 0 comme il s'agit de chirurgie septique, le score était minimum coté à 1. Pour 18 (60 %) opérations, aucun score NNIS n'était calculé car elles concernaient des ostéosynthèses et des prothèses du membre supérieur.

La cohorte Gram positif (n=88) se répartissait en 52 hommes (59,09%) et 36 femmes (40,91%), avec un âge moyen de 63,62 ans \pm 3,63 ans (extrêmes 19 - 92 ans). Les paramètres de dispersion de l'âge dans la population GP étaient : le 1^{er} quartile de 53 ans, la médiane à 68ans et le 3^{ème} quartile à 75ans. Ces patients avaient un IMC moyen de 27,11 kg/m² \pm 1,34 kg/m² (extrêmes : 10,96 - 46,81 kg/m²). La répartition du score ASA en préopératoire de ces patients était la suivante : 8 (9,09%) ASA 1, 31 (35,23%) ASA 2, 48 (54,55%) ASA 3 et 1 (1,14%) ASA 4. La moyenne du score ASA était de 2,48 \pm 0,14. Concernant les antécédents médicaux, 21 patients (23,86 %) étaient diabétiques, 12 (13,64 %) avaient une immunodépression, 23 (26,14 %) présentaient un tabagisme actif, 3 (3,41 %) étaient atteints d'une polyarthrite rhumatoïde, 2 (2,27 %) souffraient de cirrhose, 6 (6,83 %) présentaient une allergie à un antibiotique et 30 (34,09 %) avaient des antécédents d'infections sur la même articulation.

La moyenne du temps opératoire était de 88,69 minutes \pm 15,98 minutes (extrêmes : 6 – 398). La distribution du score NNIS était la suivante : 9 (10,23 %) score 1, 19 (21,59 %) score 2 et 14 (15,91 %) score 3. Aucun score est à 0 comme il s'agit de chirurgie septique, le score était au minimum coté à 1. Pour 46 (52,27 %) opérations, aucun score NNIS n'était calculé car elles concernaient des ostéosynthèses et des prothèses du membre supérieur (*Tableau 14*).

| Caractéristiques | Cohorte GN | Cohorte GP | p-value | Test |
|--|--------------|--------------|---------|--------------|
| Nombre patient | 30 | 88 | - | - |
| Moyenne d'âge (ans) | 68,93 | 63,62 | 0,2197 | Mann-Whitney |
| Homme (%) | 60,00 (n=18) | 59,09 (n=52) | 0,93 | Chi2 |
| IMC (kg.m²) | 28,02 | 27,11 | 0,6319 | Mann-Whitney |
| Score ASA (%) | | | | |
| 1 | 3,33 (n=1) | 9,09 (n=8) | 0,48 | Fisher |
| 2 | 30,00 (n=9) | 35,23 (n=31) | | |
| 3 | 63,34 (n=19) | 54,55 (n=48) | | |
| 4 | 3,33 (n=1) | 1,14 (n=1) | | |
| Score ASA (moyenne) | 2,67 | 2,48 | 0,2084 | Mann-Whitney |
| Allergie (%) | 0 | 6,83 (n=6) | 0,82 | Fisher |
| Tabagisme actif (%) | 16,67 (n=5) | 26,14 (n=23) | 0,29 | Chi2 |
| Diabète (%) | 30,00 (n=9) | 23,86 (n=21) | 0,51 | Chi2 |
| Polyarthrite rhumatoïde (%) | 6,67 (n=2) | 3,41 (n=3) | 0,60 | Fisher |
| Cirrhose (%) | 6,67 (n=2) | 2,27 (n=2) | 0,27 | Fisher |
| Immunodépression (%) | 20,00 (n=6) | 13,64 (n=12) | 0,39 | Fisher |
| Antécédents d'IOA (même articulation) (%) | 20,00 (n=6) | 34,09 (n=30) | 0,15 | Chi2 |
| Temps opératoire (minutes) | 111,00 | 88,69 | 0,6385 | Mann-Whitney |
| Score NNIS (%) : | | | | |
| NA | 60,00 (n=18) | 52,27 (n=46) | 0,84 | Fisher |
| 1 | 6,66 (n=2) | 10,23 (n=9) | | |
| 2 | 23,34 (n=7) | 21,59 (n=19) | | |
| 3 | 10,00 (n=3) | 15,91 (n=14) | | |

Tableau 14: Résumé des caractéristiques démographiques des deux sous populations, GN et GP

Pour l'ensemble des critères analysés, aucune différence significative n'a été observée entre les deux cohortes ($p > 0.05$).

Les données orthopédiques préopératoires des deux sous-groupes sont reprises dans le *Tableau 15*. La cohorte GN comporte 2 patients (6,67 %) où une arthrite septique était suspectée (1 associée avec une ostéite), 5 (16,67 %) où une ostéite était suspectée (1 associée avec une arthrite), 2 (6,67 %) patients ayant une fracture traumatique sur du matériel préexistant et 24 (80%) avaient une infection sur matériel. Pour les infections sur matériel, 10 patients (41,67%) avaient une PTH, 2 patients

(8,33%) avaient une PTG, 1 patients (4,17%) avaient une prothèse de coude, 4 patients (16,67%) avaient une ostéosynthèse tibia-fibula, 5 patients (20,83%) avaient une ostéosynthèse de cheville et 2 patients (8,33%) avaient une ostéosynthèse radius-ulna. Aucun patient ne présentait de prothèse d'épaule, d'ostéosynthèse du fémur, de l'hallux et de l'humérus. Sur les 30 patients, 26 (86,67 %) avaient une infection des membres inférieurs.

Pour 25 patients (83,33 %) un incident cicatriciel était présent et pour 12 patients (40 %) une fistule était observée.

Pour 12 (40 %) patients des prélèvements préopératoires ont été réalisés. Parmi ces prélèvements 6 (50 %) reviennent stériles.

La moyenne du temps de latence entre le diagnostic et la prise en charge chirurgicale était de 54,97 jours \pm 54,17 jours (extrêmes : 0 – 819) (*Tableau 16*).

La cohorte GP comporte 8 patients (9,09 %) où une arthrite septique était suspectée (3 associés avec une ostéite), 8 (9,09 %) où une ostéite était suspectée (3 associés avec une arthrite), 9 (10,23 %) patients ayant une fracture traumatique sur du matériel préexistant et 79 (89,77%) avaient une infection sur matériel. Pour les infections sur matériel, 32 patients (40,51%) avaient une PTH, 12 patients (15,19%) avaient une PTG, 3 patients (3,90%) avaient une prothèse d'épaule, 8 patients (10,12%) avaient une ostéosynthèse du fémur, 8 patients (10,12%) avaient une ostéosynthèse tibia-fibula, 9 patients (11,39%) avaient une ostéosynthèse de cheville, 3 patients (3,80%) avaient une ostéosynthèse de l'hallux, 1 patient (1,27%) avait une ostéosynthèse de l'humérus et 3 patients (3,80%) avaient une ostéosynthèse radius-ulna. Aucun patient ne présentait une prothèse de coude. Sur les 88 patients, 79 (89,77 %) avaient une infection des membres inférieurs.

Pour 53 patients (60,23 %) un incident cicatriciel était présent et pour 48 patients (54,55 %) une fistule était observée.

Pour 44 (50 %) patients des prélèvements préopératoires ont été réalisés. Parmi ces prélèvements 12 (27,27 %) reviennent stériles.

La moyenne du temps de latence entre le diagnostic et la prise en charge chirurgicale était de 63,93 jours \pm 34,69 jours (extrêmes : 0 – 1423) (*Tableau 16*).

| Caractéristiques | Cohorte GN | Cohorte GP | p-value | Test |
|--|--------------|--------------|---------|--------------|
| Arthrite septique native (%) | 6,67 (n=2) | 9,09 (n=8) | 1 | Fisher |
| Ostéite/ostéomyélite (%) | 16,67 (n=5) | 9,09 (n=8) | 0,31 | Fisher |
| Fracture traumatique (%) | 6,67 (n=2) | 10,23 (n=9) | 0,73 | Fisher |
| Infection sur matériel (%) dont : | 80 (=24) | 89,77 (n=79) | 0,28 | Fisher |
| PTH | 41,67 (n=10) | 40,51 (n=32) | 0,92 | Chi2 |
| PTG | 8,33 (n=2) | 15,19 (n=12) | 0,51 | Fisher |
| PTE | 0 | 3,80 (n=3) | 1 | Fisher |
| Prothèse coude | 4,17 (n=1) | 0 | 0,23 | Fisher |
| Ostéosyn fémur | 0 | 10,12 (n=8) | 0,19 | Fisher |
| Ostéosyn Tibial-fibula | 16,67 (n=4) | 10,12 (n=8) | 0,47 | Fisher |
| Ostéosyn Cheville | 20,83 (n=5) | 11,39 (n=9) | 0,31 | Fisher |
| Ostéosyn hallux | 0 | 3,80 (n=3) | 1 | Fisher |
| Ostéosyn humérus | 0 | 1,27 (n=1) | 1 | Fisher |
| Ostéosyn radius-ulna | 8,33 (n=2) | 3,80 (n=3) | 0,33 | Fisher |
| IOA membres inférieurs | 86,67 (n=26) | 89,77 (n=79) | 0,74 | Fisher |
| Présence de fistule (%) | 40,00 (n=12) | 54,55 (n=48) | 0,17 | Chi2 |
| Incident cicatriciel (%) | 83,33 (n=25) | 60,23 (n=53) | 0,02 | Chi2 |
| Prélèvement préopératoire (%) | 40,00 (n=12) | 50,00 (n=44) | 0,34 | Chi2 |
| Temps de latence (jours) | 54,97 | 63,93 | 0,39 | Mann-Whitney |

Tableau 15: Résumé des caractéristiques préopératoires des deux sous populations, GN et GP

Pour l'ensemble des critères analysés, aucune différence significative n'a été observée entre les deux cohortes ($p > 0.05$), à l'exception de la présence d'un incident cicatriciel.

| Caractéristiques | Moyenne | Ecart type | Médiane | Quartile 1 | Quartile 3 | Minimum | Maximum |
|--|---------|------------|---------|------------|------------|---------|---------|
| Temps entre le diagnostic et la chirurgie (jours) GRAM négatif | 54,97 | 151,38 | 13 | 2,25 | 43,25 | 0 | 819 |
| Temps entre le diagnostic et la chirurgie (jours) GRAM positif | 63,93 | 166,02 | 21 | 3,75 | 54,25 | 0 | 1423 |

Tableau 16: Paramètres du temps de latence de prise en charge chirurgicale, GN et GP

Les données post-opératoires sont recueillies dans le *Tableau 17*.

Pour la cohorte GN, l'antibiothérapie probabiliste par daptomycine et PTZ a été administrée à 17 patients (56,67 %), 11 patients (36,67 %) ont reçu daptomycine et CEF, 2 (6,66 %) ont reçu linézolide et PTZ. Aucun patient n'a reçu linézolide et CEF. La durée moyenne d'antibiothérapie était de 4,30 jours \pm 0,67 jours (extrêmes : 2-9). Pour 7 patients (23,33 %) les prélèvements étaient monomicrobiens, 11 (36,67 %) revenaient avec 2 micro-organismes, 5 (16,67 %) revenaient avec 3 micro-organismes, 5 (16,67 %) revenaient avec 4 micro-organismes et 2 (6,66 %) avec 5 micro-organismes.

Pour la cohorte GP, l'antibiothérapie probabiliste par daptomycine et PTZ a été administrée à 35 patients (39,77 %) (dont un patient a reçu de l'amikacine en plus), 37 patients (42,05 %) ont reçu daptomycine et CEF, 15 (17,05 %) ont reçu linézolide et PTZ et 1 (1,13 %) a reçu linézolide et CEF. La durée moyenne d'antibiothérapie était de 4,09 jours \pm 0,47 jours (extrêmes : 1-20). Pour 54 patients (61,36 %) les prélèvements étaient monomicrobiens, 23 (26,14 %) revenaient avec 2 micro-organismes, 7 (7,95 %) revenaient avec 3 micro-organismes, 3 (3,41 %) revenaient avec 4 micro-organismes et 1 (1,14 %) avec 5 micro-organismes.

| Caractéristiques | Cohorte GN | Cohorte GP | p-value | Test |
|---|--------------|--------------|---------|---------------------|
| Ttt probabiliste (%) : | | | | |
| Dapto-PTZ | 56,67 (n=17) | 39,77 (n=35) | 0,11 | Chi2 |
| Dapto-Céfépime | 36,67 (n=11) | 42,05 (n=37) | 0,60 | Chi2 |
| Linézolide-PTZ | 6,66 (n=2) | 17,05 (n=15) | 0,23 | Fisher |
| Linézolide-CEF | 0 | 1,13 (n=1) | 1 | Fisher |
| Durée d'antibiothérapie probabiliste (jours) | 4,30 | 4,09 | - | Test non réalisable |
| Nombre de bactéries par prélèvements (%) : | | | | |
| 1 | 23,33 (n=7) | 61,36 (n=54) | | |
| 2 | 36,67 (n=11) | 26,14 (n=23) | - | Test non réalisable |
| 3 | 16,67 (n=5) | 7,95 (n=7) | | |
| 4 | 16,67 (n=5) | 3,41 (n=3) | | |
| 5 | 6,66 (n=2) | 1,14 (n=1) | | |

Tableau 17: Résumé des caractéristiques post-opératoires, GN et GP

Pour l'ensemble des critères analysés, aucune différence significative n'a été observée entre les deux cohortes ($p > 0.05$).

Les données sur le recul post-opératoire sont recueillies dans le *Tableau 18*.

Pour la cohorte GN, le recul moyen des patients était de 332,70 jours \pm 85,14 jours (extrêmes : 13-771). Au cours du recul, 3 patients (10 %) étaient décédés. Treize patients (43,33 %) ont eu une reprise chirurgicale. Parmi ces reprises, 7 (53,85 %) avaient des signes infectieux. Une seule reprise a été réalisée pour 8 (61,54 %) des patients, 2 pour 3 patients (23,07 %), 3 pour 2 patients (15,38 %). Neuf patients (30 %) ont montré des signes infectieux dont 2 patients (22,22 %) sans reprise chirurgicale.

Pour la cohorte GP, le recul moyen des patients était de 363,02 jours \pm 48,37 jours (extrêmes : 15-842). Au cours du recul, 6 patients (6,82%) étaient décédés. Vingt-huit patients (31,82 %) ont eu une reprise chirurgicale. Parmi ces reprises, 23 (82,14 %) avaient des signes infectieux. Une seule reprise a été réalisée pour 20 (71,43 %) des patients, 2 pour 5 patients (17,86 %), 4 reprises pour 2 patients (7,14%) et 5 reprises pour 1 patient (3,57 %). 25 patients (28,41 %) ont montré des signes infectieux dont 2 patients (8 %) sans reprise chirurgicale.

| Caractéristiques | Cohorte GN | Cohorte GP | p-value | Test |
|--------------------------|--------------|--------------|---------|--------------|
| Recul moyen (jours) | 332,70 | 363,02 | 0,5184 | Mann-Whitney |
| Reprise chirurgicale (%) | 43,33 (n=13) | 31,82 (n=28) | 0,25 | Chi2 |
| Dont signe infectieux : | 53,85 (n=7) | 82,14 (n=23) | | |
| Nombre de reprises (%) : | | | 0,18 | Fisher |
| 1 | 61,54 (n=8) | 71,43 (n=20) | | |
| 2 | 23,07 (n=3) | 17,86 (n=5) | | |
| 3 | 15,38 (n=2) | 0 | | |
| 4 | 0 | 7,14 (n=2) | | |
| 5 | 0 | 3,57 (n=1) | | |
| Signes infections (%) | 30,00 (n=9) | 28,41 (n=25) | 0,87 | Chi2 |
| Décès (%) | 10,00 (n=3) | 6,82 (n=6) | 0,69 | Fisher |

Tableau 18: Résumé des caractéristiques concernant le recul post-opératoire, GN et GP

Pour l'ensemble des critères analysés, aucune différence significative n'a été observée entre les deux cohortes ($p > 0.05$).

2.1.2. Nouvelles bactéries à gram négatif identifiées lors du recul

Pour la cohorte GN, une souche GN a été retrouvée chez un patient avec un antécédent d'infection à gram négatif, cependant ce n'était pas la même espèce.

Pour la cohorte GP, 9 souches GN ont été retrouvées chez 5 patients.

2.2. Analyse multivariée

Toutes les variables significatives (p valeurs $< 0,20$) dans un modèle multivarié ont été testées avec une sélection des variables restant significatives au seuil de 0,05. Lors de cette analyse, seul le paramètre incident cicatriciel apparaît significatif (p -valeurs = 0,0259). Le fait d'avoir une IOA à bactérie à gram négatif, multiplie le risque d'incident cicatriciel par 3,3 (intervalle compris entre 1,2 et 10,5).

Discussion

Cette étude menée au pôle de chirurgie orthopédique et traumatologique était une étude rétrospective, monocentrique sur des données cliniques de patients pris en charge entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2021. Au total 131 patients ont composé la cohorte de ce travail.

1. Caractéristiques des cohortes

1.1. Analyse de la population globale

Les patients de cette étude avaient une moyenne d'âge de 65 ans. Le sexe ratio était de 1,47 homme/femme. La moyenne de l'IMC des patients inclus était de 27,35 kg/m². La moyenne du score ASA était de 2,54. Cette moyenne est à relativiser car le score ASA est un score subjectif qui est dépendant de l'anesthésiste qui prend en charge le patient. Ces critères démographiques sont cohérents au regard des études similaires (49–51).

Six patients présentaient une allergie aux antibiotiques. Parmi les antibiotiques concernés, nous retrouvons la vancomycine, la pristnamycine, la clindamycine (1 patient pour chaque antibiotique) et les pénicillines (3 patients).

Dans les antécédents des patients, 24% avaient un tabagisme actif, 28% souffraient de diabète et 15% étaient immunodéprimés. Pour les facteurs de risque, d'après l'étude de Lemaigen A. et al (50), ces 3 paramètres sont respectivement de 9,7 %, 18,3 % et 5,1 % (étude épidémiologique multicentrique chez l'adulte présentant des IOA (infections vertébrales comprises) de janvier 2014 à décembre 2019). Nous ne pouvons pas comparer directement les deux études, mais il semble que notre cohorte ait des proportions plus importantes de patients présentant des facteurs de risque.

Pour le diabète cette différence peut s'expliquer par la prévalence du diabète en France. Le Grand-Est a une prévalence liée à l'âge comprise entre 14,2 et 20,2 (52) ce qui fait partie des prévalences les plus hautes de France. Cette différence de proportion retrouvée peut s'expliquer par le fait qu'elle a lieu dans une région où le diabète a une forte prévalence.

Pour le tabagisme actif, la prévalence dans la région Grand-Est est de 26,8% en 2021 (53). Notre cohorte est légèrement en dessous du taux régional.

Le caractère d'immunosuppression a une définition large, il est donc difficile d'expliquer cette différence de pourcentage.

Pour ces deux critères nous ne pouvons expliquer cette différence de pourcentage. Cependant le taux du tabagisme actif de notre étude semble être cohérent avec les études épidémiologiques et ne serait pas un facteur de risque sur-représenté de notre cohorte.

Concernant les caractéristiques orthopédiques, 89% des IOA recueillies sont des infections sur matériel. Ce pourcentage important s'explique par le fait que les patients ayant du matériel auront une prise en charge chirurgicale et donc étaient hospitalisés en service de chirurgie contrairement aux infections natives. Les prothèses représentaient 56,90% du matériel infecté. Les infections sur fracture étaient toutes liées à du matériel.

Pour la localisation des infections, 87 % concernaient les membres inférieurs et 13% les membres supérieurs. Ces taux étaient du même ordre que l'étude réalisée par Saada et al (49), taux à 81 % pour les membres inférieurs, 15 % des membres supérieurs et 3 % pour les IOA concernant le rachis/sacrum.

Dans notre population, 51% des patients présentaient une fistule et 64% avaient un incident cicatriciel. Ces critères ne sont pas souvent décrits dans les études épidémiologiques. Dans l'étude de Triffault-Fillit C. et al (51), ces 2 paramètres sont décrits mais dans des populations différentes de notre cohorte. Cette étude compare les différentes temporalités des IOA : les infections précoces, retardées, tardives aiguës, tardives chroniques insidieuses et tardives chroniques exacerbés. Le taux de fistule selon les différents groupes été compris entre 11,9 % et 20,0 % sans différence significative. Pour les incidents cicatriciels, cette étude a différencié les désunions de cicatrice et une inflammation locale. Pour les désunions de cicatrice, 50,2 % des patients pour des IOA précoces étaient concernés et les populations des autres infections avaient des taux compris entre 1,1 % et 4,7 %. Une différence significative existait entre ces populations ($p < 0,001$). Concernant les signes locaux d'inflammation, les taux étaient compris entre 30,6% pour les infections tardives chroniques et 81,4% pour les infections tardives aiguës.

Dans notre cohorte, 49% des patients avaient eu un ou plusieurs prélèvements avant l'opération. Ces prélèvements pouvaient être des ponctions articulaires ou d'abcès profonds mais également des prélèvements per-opératoires (la majorité de ces patients provenaient d'autres centres hospitaliers). Pour le temps de latence compris entre le diagnostic et la prise en charge chirurgicale il existe d'importantes disparités. La moyenne en jour de ce temps de latence est de 62,15 jours, avec une médiane à 18 jours, un 3^{ème} quartile à 53,50 et une valeur extrême à 1423 jours. Pour cette dernière valeur, ce temps s'explique par l'état clinique du patient. Ce patient avait une infection fistulisée stable. Sa prise en charge chirurgicale a été reportée au vu de ces autres antécédents médicaux (cardiaques et addictologiques principalement) qui ont amené les anesthésistes à récuser ce patient. Un autre patient avait un temps de latence important : 819 jours. Pour ce patient, le délai de prise en charge chirurgicale est lié au temps de réflexion du patient. Une prise en charge chirurgicale avait été proposée au moment du diagnostic d'IOA mais le patient souhaitait réfléchir et n'a pas recontacté le chirurgien. Ces temps de latence peuvent donc s'expliquer par la situation clinique du patient mais aussi pour des raisons plus personnelles.

Lors de la première prise en charge chirurgicale, 8,40% (n=11) des patients avaient des prélèvements stériles et 1,53% (n=2) des patients avaient une infection fongique seule (*Candida albicans*). Pour ces 2 patients, le *Candida albicans* avait été identifié dans les prélèvements préopératoires. Pour l'antibiothérapie probabiliste, en plus des antibiotiques habituels, une prescription de caspofungine (\pm flucytosine) était associée. Pour la première prise en charge chirurgicale, une espèce fongique a été observée à 4 reprises, soit 2% des micro-organismes observés de cette cohorte. Dans l'étude de Grammatico- Guillon et al (54), le taux d'espèce fongique retrouvé était de 1,4 %. Les autres patients avec des prélèvements positifs, souffraient d'infections bactériennes. Pour un patient, l'antibiothérapie probabiliste daptomycine et PTZ a été associée à de l'amikacine. L'association avec un aminoside peut être le reflet d'une infection plus sévère (présence de signes de choc septique).

Le recul observationnel moyen était de de 348 jours. Lors de ce recul, 48 patients ont été repris chirurgicalement. Les reprises chirurgicales étaient dues majoritairement à un échec infectieux (lavage, synovectomie, arthrotomie, évacuation d'abcès, changement de prothèse jusqu'à l'amputation) mais également à des causes mécaniques (luxation de prothèse) ou un besoin de couverture cicatriciel sans signe d'infection.

La mortalité de notre cohorte s'élève à 7 %. Dans la littérature scientifique, la mortalité des IOA est du même ordre de grandeur : 4.6% d'après une étude de Grammatico-Guillon et al(54).

1.2. Analyse des deux sous populations

Le nombre de patients où l'on retrouve des bactéries à GN est de 30. Cela représente 22,90% de notre population globale. Ce taux est proche du taux d'IOA à bactérie à GN de l'étude de Crémet et al (55) et est compris dans l'intervalle de valeur des données de l'HAS (3).

Lorsque l'on compare les 2 sous populations (GN et GP), aucun critère démographique n'est significativement différent. Nous ne retrouvons pas dans notre étude la différence d'âge comme un facteur de risque d'infection à bactérie à GN. Les paramètres de dispersion de l'âge des deux sous populations étaient du même ordre de grandeur. Ce critère est évoqué dans les récentes recommandations de rhumatologie et dans une étude de 2015 (4,55). L'étude de 2015 (55) évoque aussi la présence de plus de comorbidités dans les IOA à bactéries à GN. Cette différence n'est pas retrouvée dans notre étude.

Les deux sous-groupes n'avaient pas de différence significative sur le diagnostic de l'infection. Il n'y avait pas de différence entre le type d'infection diagnostiqué (arthrites, ostéite, liée à du matériel) et

sur la localisation. En effet pour la population GN, 87 % des IOA concernent les membres inférieurs, pour la population GP, ce taux s'élève à 90% (p=0,74, test de Fisher).

La seule différence significative observée dans ces deux sous-groupes en analyse univariée est le taux d'incident cicatriciel (GN : 83 % ; GP 60% ; p=0,02 avec un test de Chi2). En analyse multivariée il est également le seul à apparaître significatif. Cette analyse met en évidence que si un patient présente une IOA à bactérie à gram négatif, le risque d'incident cicatriciel est multiplié par 3,3 (intervalle compris entre 1,2 et 10,5). Aucune différence significative n'a été observée sur la présence de fistule dans les 2 sous-groupes.

Pour préciser ce risque, des études prospectives complémentaires devront être menées pour savoir si un type d'incident cicatriciel (inflammation, désunion, écoulement, nécrose) en particulier est retrouvé dans les infections à bactéries gram négatif.

Pour les critères post-opératoires, les tests statistiques ne pouvaient être réalisés pour l'analyse du nombre de micro-organismes par prélèvement au vu de la distribution des effectifs. Il nous est donc impossible de savoir s'il y a une différence sur ce paramètre dans les 2 sous-groupes.

Pour le recul observationnel, aucune différence n'a été relevée.

2. Bactériologie

Parmi 120 patients, 213 micro-organismes ont été identifiés dans les prélèvements per-opératoires. Les trois familles de bactéries les plus retrouvées sont les staphylococcaceae (52 %), les enterobacteriaceae (14 %), et les bactéries anaérobies (8% ; hors propionibacteriaceae). Cette répartition se rapproche de ce qui est décrit dans l'étude de Lemaigen A. et al (50) (Annexe 1). Les cinq espèces les plus retrouvées sont *Staphylococcus aureus* (n=55), *Staphylococcus epidermidis* (n=31), *Enterobacter cloacae* (n=11), *Enterococcus faecalis* (n=10) et les flores anaérobies (n=9).

Pour les bactéries à GN, les espèces les plus retrouvées sont *Enterobacter cloacae* (n=11), *Pseudomonas aeruginosa* (n=7), *Klebsiella oxytoca* et *Escherichia coli* (n=4 pour ces deux espèces). Une étude de Crémet et al (55) identifie l'espèce *Escherichia coli* comme la bactérie à gram négatif le plus pourvoyeur d'IOA. Cette caractéristique n'est pas observée dans notre étude puisque *Enterobacter cloacae* est retrouvé chez 11 patients (contre 4 pour *E. coli*).

Il faut remarquer que nous n'avons pas différencié les gram négatifs des gram positifs pour les bactéries anaérobies (hors *Cutibacterium sp.* qui sont clairement identifiés). Ce choix a été fait car la prise en charge des bactéries anaérobies est la même pour les deux types de gram.

Parmi ces prélèvements, 48% était polymicrobiens. Cette valeur est particulièrement élevée en comparaison aux données des dernières recommandations de la SPILF (2). Les prélèvements polymicrobiens représentaient 10% des IOA sur matériel. En revanche elle se rapproche de ce qui est décrit dans l'argumentaire de la HAS de 2014 (3), les prélèvements polymicrobiens étaient retrouvés dans 32 à 46 % des cas. Dans une étude récente de Lemaignan A. et al (50), les prélèvements plurimicrobiens sont principalement retrouvés dans les infections multiples (infections associées à plusieurs mécanismes, antécédents IOA et infections simultanées de plusieurs sites) (40,2 %) et les ostéomyélites (31,2 %).

Parmi les 48 reprises chirurgicales, 64 micro-organismes ont été observés pour 27 patients. Les trois familles de bactéries les plus retrouvées sont les staphylococcaceae (44 %), les enterobacteriaceae (19 %), et les enterococcaceae (12%). Les espèces les plus retrouvées sont *Staphylococcus epidermidis* (n=10), *Staphylococcus aureus* (n=7), *Enterococcus faecalis* et *Staphylococcus haemolyticus* (n=5 pour chaque espèce) et *Serratia marcescens* et *Enterobacter cloacae* (n=3 pour chaque espèce). La répartition de la flore est différente lors d'une reprise chirurgicale.

Les prélèvements des reprises chirurgicales étaient polymicrobiens dans 63% des cas, ce qui est supérieur à la chirurgie initiale.

3. Antibiothérapie probabiliste

Dans notre cohorte, 55,72 % des patients ont reçu une antibiothérapie probabiliste comprenant la PTZ associée à un antibiotique ciblant les bactéries GP (daptomycine ou linézolide), et 44,28 % du CEF associée à un antibiotique ciblant les bactéries GP. La prescription de l'antibiothérapie probabiliste fait suite dans la plupart des cas, à un avis d'infectieux. La prescription de PTZ est privilégiée lors des situations traumatiques ou s'il y a une suspicion d'infection à bactéries anaérobies.

Au vu du nombre des bactéries à GN identifiées (30/131 patients), nous pouvons conclure que la prescription d'un antibiotique ciblant les bactéries à GN est nécessaire. Au sein d'autres CRIOAC, les protocoles préconisent contre les bactéries à GN : céfépime ou aztréonam si allergie aux bêtalactamines ou PTZ si IOA post-traumatique (Bordeaux) (56), CEF en première intention ou céfotaxime ou ceftriaxone ou PTZ (Lille) (15). Le protocole lillois précise que le céfotaxime et la ceftriaxone (C3G) ne cibleront pas le *Pseudomonas aeruginosa* contrairement à la PTZ et au CEF (sensibilité si la souche est sauvage) (22,29). Ces 2 molécules sont donc intéressantes car elles ciblent une bactérie responsable d'infection nosocomiale en particulier chez des patients à risque (bactérie retrouvée dans 7 prélèvements dans notre étude). Les populations atteintes d'IOA sont considérées à risque car ce sont des populations qui présentent généralement plusieurs comorbidités.

Le CEF présente aussi un avantage en comparaison aux C3G. Les C3G exposent au risque de sélectionner des mutants résistants si le patient a une infection à une entérobactérie du groupe 3 (57,58) (Annexe 2) (17 bactéries concernées dans notre étude). Les entérobactéries de groupe 3 ont une céphalosporinase de bas niveau qui est inductible par les C3G et non par les C4G (CEF), qui seront efficaces sur ces céphalosporinases hyperproduites (57). La PTZ n'induit pas cette céphalosporinase mais sera inefficace si une céphalosporinase hyperproduite est présente (58).

Le CEF a aussi un avantage par rapport à la PTZ : la rapidité de reconstitution de la molécule. La reconstitution de la PTZ prend environ 5 à 10 minutes en agitant de façon constante (22). Ce paramètre peut être important en temps de pénurie de personnel soignant.

Nous pouvons remarquer que pour cibler les bactéries GP, la daptomycine est privilégiée à la vancomycine qui est préconisée dans les recommandations. La prescription de daptomycine dans le contexte d'antibiothérapie probabiliste dans les IOA est retrouvée dans plusieurs centres (Lille (15), Lyon (59), Bordeaux (56)). La daptomycine est privilégiée car sa bactéricidie intervient plus rapidement que la vancomycine (diminution de la population bactérienne de 3 log à 6 heures de l'injection, diminution de 2 log à 24 heures de l'injection avec la vancomycine) (60). De plus la daptomycine, ne nécessite pas de dosages des taux résiduels pour s'assurer de son efficacité. Elle est également plus efficace sur les souches bactériennes ayant une CMI >1 microgramme/mL (60). Des études montrent également que la daptomycine entraîne moins d'insuffisance rénale que la vancomycine.(28,60) Ce sont pour ces raisons que la vancomycine a laissé place à la daptomycine dans cette indication.

Les résistances vis-à-vis du CEF et de la PTZ que nous avons pu remarquer lors de notre recueil sont peu nombreuses. Un *Enterobacter cloacae* était revenu résistant à la PTZ et au CEF lors de la première prise en charge aux HUS. Cette bactérie était donc déjà multirésistante avant l'administration de l'antibiothérapie probabiliste. C'est la seule bactérie revenue résistante lors de cette étape. Au moment du recul, un *Enterobacter cloacae* et une *Klebsiella pneumoniae* sont revenus résistants au CEF et à la PTZ. Ces bactéries ont été respectivement traitées par CEF et daptomycine et par PTZ et daptomycine. Au vu du faible effectif de résistance, il est impossible de montrer un lien entre ces résistances et le traitement antibiothérapie probabiliste. Un *Hafnia alvei* était revenu résistant à la PTZ, mais il a été traité en amont par du CEF, donc la résistance n'a pas été provoquée par l'antibiothérapie.

La moyenne du temps d'antibiothérapie probabiliste était de 4,21 jours. Les recommandations sur l'antibiothérapie probabiliste conseille une adaptation aux prélèvements microbiens dès que les

résultats sont disponibles et que l'état du patient le permet (absence de choc septique) (2,5,15). Les résultats microbiologiques sont rendus habituellement en 48 heures. Lors du relai entre l'antibiothérapie probabiliste et l'antibiothérapie ciblée, l'antibiothérapie probabiliste peut être poursuivie quelques jours pour s'assurer que l'ATB choisi soit toléré par le patient et que l'on obtienne une concentration sanguine efficace. Ce protocole est réalisé pour les passages de la voie IV à la voie orale. Ce délai pourrait expliquer notre moyenne proche des 4 jours.

Un patient a reçu une antibiothérapie probabiliste pendant 20 jours. Il s'agit d'un patient qui a reçu initialement l'association daptomycine et CEF puis un relai par linézolide au bout de 7 jours car le patient était sortant mais l'antibiogramme n'était pas entièrement connu. Cette antibiothérapie probabiliste par linézolide avait été réévaluée au cours d'une consultation programmée (dans notre cas au vingtième jour après la chirurgie).

4. Biais de l'étude

Cette étude est rétrospective. Elle se base donc sur des informations mentionnées dans les dossiers médicaux des patients sélectionnés. Ces déclarations peuvent être inexactes et certaines données manquantes. En effet, la description de l'état cicatriciel n'était pas toujours présente en préopératoire, tout comme la description des signes d'infection au moment du recul observationnel.

Nous pouvons aussi observer que nous n'avons pas recueilli l'exacte temporalité de l'infection (IOA aiguës, retardées, tardives et chronique). Plusieurs études (51,55) décrivent l'influence de ce paramètre dans la survenue des IOA à bactérie à GN. L'étude de Triffault-Fillit C. et al. (51) montre que les entérobactéries sont significativement plus souvent retrouvées dans les IOA précoces (inférieures à 3 mois) ($p < 0,001$) et dans les IOA aiguës tardives ($p = 0,045$) tandis que les staphylocoques à coagulase négative et les bactéries anaérobies sont retrouvés dans les IOA tardives chroniques ($p < 0,001$ et $p = 0,02$). La limite de cette étude était la définition exacte de la temporalité des IOA. Il n'y a en effet pas de consensus dans la littérature scientifique qui définit de manière précise ce paramètre (51,61). De plus, les patients sont parfois pris en charge dans d'autres centres avant d'être pris en charge aux HUS. De ce fait, la chronologie peut être imprécise. C'est pour cette raison que nous n'avons pas inclus ce critère dans cette étude.

Nous pouvons remarquer que nous n'avons pas recueilli les signes cliniques systémiques des patients. Ces signes ne nous avaient pas semblés intéressants au vu de l'hétérogénéité de leur présence (2,3,61). Cependant d'après nos résultats, il serait pertinent de connaître les signes cliniques des patients pour savoir si les patients souffrant d'une IOA à bactérie à GN présentent plus de signes cliniques ou des signes cliniques plus sévères. Les signes pouvant être relevés pourraient être la fièvre (absence, supérieure à 38°C ...), présence de bactériémie ou d'infections secondaires associées (endocardite,

atteinte d'une autre articulation...). Une étude de Mascitti et al (62) qui analyse les signes de gravité dans les IOA, propose d'utiliser le score du quickSOFA (items : fréquence respiratoire ≥ 22 /min, troubles des fonctions supérieures (confusion, désorientation, Glasgow score < 15), pression artérielle systolique ≤ 100 mmHg) pour orienter ou non le patient en réanimation. Ce score pourra être utilisé dans une étude prospective.

Cette étude concerne également un seul centre, et en particulier les services d'orthopédie et de chirurgie septique. Ce recueil ne prend pas en compte les arthrites et les ostéites natives pris en charge de service de rhumatologie conventionnel. De plus, le fait d'être un centre correspondant des CRIOAC regroupe les patients les plus complexes et expose à un risque de biais épidémiologique local.

5. Perspectives

Devant l'absence de recommandations actualisées et l'existence de consensus scientifiques qui suggèrent de couvrir les bactéries à GP et les bactéries à GN, il ne nous paraît pas envisageable de déprescrire le CEF et la PTZ pour l'ensemble de nos patients.

Dans notre cohorte 22,90% (n=30) des patients présentaient des bactéries à GN dans leurs prélèvements per-opératoires. Pour les patients qui avaient une co-infection GP et GN (22/30), nous ne savons pas si la bactérie GN était la bactérie infectante ou simplement opportuniste. Mais dans tous les cas, tous les patients ont été traités de façon curative.

Si nous voulions tout de même démarrer une démarche d'épargne de ces deux antibiotiques et une simplification de la prise en charge de certains patients, leur déprescription devra être réalisé grâce à un critère objectif.

Dans notre cohorte, 49 % des patients ont eu un ou plusieurs prélèvements en préopératoire. Nous pourrions alors réaliser une étude prospective dans laquelle nous prescririons une antibiothérapie probabiliste par antibiotique ciblant seulement les bactéries à gram positif (daptomycine ou linézolide) pour les patients avec des ponctions où sont identifiées uniquement des bactéries à GP. Les patients cibles seraient les adultes, opérés pour des changements ou lavages de prothèse septiques (PTH, PTG, PTE), ablations de matériel d'ostéosynthèse membres inférieurs et membres supérieurs septiques. Nous excluons les arthrites et ostéites natives car les recommandations de rhumatologie sont récentes et préconisent de cibler les bactéries à GN à un âge supérieur à 70 ans (si inclusion, un biais de l'âge serait présent). Il faudrait observer les facteurs de risque IOA abordés dans cette étude, la présence d'incidents cicatriciels en détaillant la cause (inflammation, désunion, écoulement, nécrose), la présence de fistule mais également analyser les signes cliniques (fièvre, choc septique, infections sur plusieurs sites simultanés...). L'objectif principal serait de connaître l'incidence des

IOA à bactérie à gram négatif dans cette population. Les objectifs secondaires seraient d'analyser s'il y a une perte de chance pour les patients sélectionnés ; c'est-à-dire si nous observons une aggravation clinique avec le retard de prescription d'antibiotiques ciblant les bactéries à gram négatif et/ou une augmentation du nombre ISO.

Conclusion

Les IOA sont des pathologies peu fréquentes et très hétérogènes. Les IOA sont majoritairement causées par des bactéries à gram positif. Lors des cas les plus complexes d'IOA, une antibiothérapie probabiliste est prescrite en post-opératoire et doit cibler selon les dernières recommandations les bactéries à gram positif et les bactéries à gram négatif.

Les recommandations de prise en charge en particulier pour les IOA liées à du matériel datent de 2008 et aucune réévaluation n'a été publiée. Nous nous sommes demandés si les recommandations étaient encore d'actualité et s'il était toujours pertinent de prescrire une bêta-lactamine à large spectre ciblant les bactéries à gram négatif en post-opératoire immédiat.

Cette étude recueille des données épidémiologiques du pôle de chirurgie orthopédique et de traumatologie du 1^{er} janvier au 31 décembre 2021. Elle a permis de montrer que les bactéries à gram négatif sont toujours présentes dans les IOA. Nous avons pu également observer que les IOA à bactérie à GN avaient plus de risque de présenter des incidents cicatriciels.

Il est alors pertinent de cibler ces bactéries avec l'antibiothérapie probabiliste. De plus, les antibiotiques actuellement prescrits aux HUS, la pipéracilline-tazobactam et le céfépime, semblent être une bonne alternative. Ces 2 antibiotiques ciblent une majorité des entérobactéries de souches sauvages et le *Pseudomonas aeruginosa*. Ils ne semblent pas à l'origine de nouvelles résistances dans le cadre de cette prescription en probabiliste. La durée de l'antibiothérapie probabiliste est également respectée avec une moyenne de 4 jours en comprenant le relai par voie orale de l'antibiothérapie ciblée.

La pertinence de la prescription de bêta-lactamines à large spectre dans l'antibiothérapie probabiliste des infections ostéo-articulaire est appuyée par cette étude. De nouvelles recommandations nationales validées par les différentes sociétés savantes permettraient de réajuster les prescriptions d'antibiothérapie probabiliste dans les infections ostéo-articulaires.

Bibliographie

1. McBride S, et al. Epidemiology, Management, and Outcomes of Large and Small Native Joint Septic Arthritis in Adults. *Clin Infect Dis*. 2019;
2. Spilf. Recommandations de pratiques clinique: Infections ostéo-articulaires sur matériel (prothèse, implants, ostéosynthèse). 2009 mai.
3. HAS. Recommandation de bonne pratique Prothèse de hanche ou de genou : diagnostic et prise en charge de l'infection dans le mois suivant l'implantation [Internet]. 2014. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-04/rbp_reco2clics_protheses_infectees.pdf
4. Couderc MF, Bart G, al, Groupe de Travail sur les, Infections Ostéo-Articulaires de la Société Française de Rhumatologie. Recommandations françaises 2020 sur la prise en charge des arthrites septiques sur articulation native de l'adulte. *Décembre2020*;87(6):428-38.
5. HAS. Prothèse de hanche ou de genou : diagnostic et prise en charge de l'infection dans le mois suivant l'implantation [Internet]. 2014. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-03/rbp_argumentaire_prothese_infectees_vd_.pdf
6. Alinea Plus -CMIT. Infections ostéo-articulaires (IOA) de l'adulte et de l'enfant (ITEM156). 2023.
7. Collège Français des enseignants en Rhumatologie. Infection ostéoarticulaire de l'enfant et de l'adulte [Internet]. 2017 [cité 17 juill 2023]. Disponible sur: http://www.lecofer.org/item-cours-1-13-6.php#ch_3
8. SFAR. ASA Physical Status Classification System [Internet]. [cité 27 juill 2023]. Disponible sur: <https://sfar.org/scores/asa.php>
9. Sofia. Classification de Altemeier.
10. Institut de veille sanitaire. Surveillance des infections du site opératoire France, 2012. 2012.
11. Gislain Aubin G, Corvec S. Épidémiologie et physiopathologie générale des infections ostéo-articulaires. *Rev Francoph Lab*. mars 2016;480:25-31.
12. Balestrino D. Encyclopédie de l'environnement. 2020 [cité 27 juill 2023]. Biofilms bactériens et santé. Disponible sur: <https://www.encyclopedie-environnement.org/sante/biofilms-bacteriens/>
13. Matter-Parrat V, Ronde-Oustau C, Boéri C, Gaudias J, Jenny JY. Agreement between pre-operative and intra-operative bacteriological samples in 85 chronic peri-prosthetic infections. *Orthop Traumatol Surg Res*. 1 avr 2017;103(2):301-5.
14. Jenny JY. Specificities of total hip and knee arthroplasty revision for infection. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2019;106:27-34.
15. Crioac de Lille. Protocole d'antibiothérapie. 2022.
16. Larousse É. Antibioprophylaxie - LAROUSSE. In [cité 26 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/antibioprophylaxie/11228>

17. SFAR. Recommandations: Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle. (patients adultes). 2018.
18. Société française d'anesthésie et. Antibiothérapie probabiliste des états septiques graves [Internet]. 2004 oct [cité 26 févr 2023] p. 1020-6. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0750765804003399>
19. Fery T, al. Traitement des infections ostéo-articulaires. Mars 2016. *Revue Francophone des Laboratoires*(480):61-7.
20. Duployez C, al. Evolution of antibiotic susceptibility profiles of staphylococci from osteoarticular infections: A 10-year retrospective study. Déc 2022. *Orthopaedics&Traumatology: Surgery&Research*.
21. Meysonnier V, CRIOAC Paris. L'antibiothérapie suppressive. 2022.
22. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - TAZOCILLINE 4 g/0,5 g, poudre pour solution pour perfusion. BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS; 2022.
23. HAS. Tazocilline® Sortie de la réserve hospitalière. 2004.
24. Lefèvre B. Familles antibiotique et messages clefs. Cours DU NANCY; 2021.
25. Valour F. Antimicrobial-Related Severe Adverse Events during Treatment of Bone and Joint Infection Due to Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus. *J Am Soc Microbiol*. nov 2013;58(2):746-55.
26. Quinton MC. Évaluation de la valeur prédictive neurotoxique de la concentration sérique de piperacilline chez les patients de réanimation. In 2017. p. 30-1.
27. Triffault-Fillit C, al. Tolerance and microbiological efficacy of cefepime or piperacillin/tazobactam in combination with vancomycin as empirical antimicrobial therapy of prosthetic joint infection: a propensity-matched cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 14 juin 2020;(75):2299-306.
28. Chazaud C. Augmentation du risque d'insuffisance rénale aigue lors de l'utilisation concomitante de vancomycine et piperacilline/tazobactam: analyse de la base nationale de pharmacovigilance [Thèse d'exercice]. Lyon; 2018.
29. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit - CEFEPIME VIATRIS 2 g, poudre pour solution injectable. BASE DE DONNÉES PUBLIQUE DES MÉDICAMENTS; 2022.
30. Deshayes S. Neurotoxicité des nouvelles céphalosporines. In 2016. p. 228-9.
31. Blumenthal K, al. Antibiotic allergy. Janvier 2019. 393.
32. Khan D, al. Cephalosporin Allergy: Current Understanding and Future Challenges. 7:2105-14.
33. Mailhol C, Didier A. Que faire devant une allergie aux bêta-lactamines. GREPI (Société de Pneumologie); 2016.
34. Bertram C, al. Association of beta-lactam allergy documentation and prophylactic antibiotic use in surgery: A national cross-sectional study of hospitalized patients. Novembre 2020. 72:872-5.

35. Lozniewski A. Antibiotiques, résistance aux antibiotiques et antibiogramme. 2021.
36. INSERM. Inserm. 2018 [cité 1 juill 2023]. Résistance aux antibiotiques · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/resistance-antibiotiques/>
37. Organisation Mondiale de la Santé. Résistance aux antimicrobiens [Internet]. 2021 [cité 1 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
38. Machowska A, al. Drivers of Irrational Use of Antibiotics in Europe. *Int J Environ Res Public Health*. 23 déc 2018;16-27.
39. Cecchini M, al. Antimicrobial resistance in G7 countries and beyond: Economic issues, policies and options for actions. 2015 sept.
40. Thermo Fisher Scientific [Internet]. [cité 26 juin 2023]. Surconsommation d'antibiotiques et résistance | Procalcitonin & Bacterial Infection. Disponible sur: https://www.thermofisher.com/procalcitonin/fr/fr/antibiotic-stewardship/antibiotic-overuse-resistance.html?cid=0se_gaw_25052021_AR3IFK
41. Santé Publique France. Antibiotiques et résistance bactérienne: Piste d'actions pour ancrer les progrès de 2020. 2021 nov.
42. Santé Publique France. Résistance aux antibiotiques [Internet]. 2022 [cité 1 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/infections-associees-aux-soins-et-resistance-aux-antibiotiques/resistance-aux-antibiotiques>
43. Charmillon A. Antibiorésistance et bon usage antibiotiques: Concept-Causes-Conséquences. 2022.
44. Castan B, al. Gestion des pénuries d'antibiotiques en réanimation. *Méd Intensive Réa*. 2019;28:194-8.
45. Sénat. Comptes rendus de la commission d'enquête Pénurie de médicaments. Sénat; 2023 mars.
46. Griffith M, al. The Impact of Anti-infective Drug Shortages on Hospitals in the United States: Trends and Causes. *Infect Dis Soc Am*. 2012;54(5):684-91.
47. Miljković N, al. Managing antibiotic shortages: lessons from EAHP and ECDC surveys. *Eur Assoc Hosp Pharm*. 2022;29:90-4.
48. Ministère de la santé et de la prévention. Feuille de route pénuries : Liste des médicaments essentiels. 2023.
49. Saada M, al. Céphalosporine de troisième génération et daptomycine ou piperacilline et daptomycine en antibiothérapie post-opératoire immédiate pour reprise d'infections ostéo-articulaires? Etude rétrospective monocentrique sur un an. [Internet]. Poster présenté à: Journée nationale d'infectiologie; 2023 juin; Grenoble. Disponible sur: 10.1016/j.mmifmc.2023.03.251
50. Lemaignen A, al. Epidemiology of complex bone and joint infections in France using a national registry: The CRIOAc network. *J Infect*. févr 2021;199-206.

51. Triffault-Fillit C, al. Microbiologic epidemiology depending on time to occurrence of prosthetic joint infection: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2018;(25):353-8.
52. Fuentes S. Evolution de la prévalence et de l'incidence du diabète en France entre 2010 et 2017. *Les rencontres de Santé Publique France* présenté à; 2019 juin 4.
53. Santé Publique France. Prévalence nationale et régionale du tabagisme en France en 2021 parmi les 18-75 ans, d'après le baromètre de santé publique France. 2022 déc p. 470-80.
54. Grammatico-Guillon L. Surveillance hospitalière des infections ostéo-articulaires en France : analyse des données médico-administratives, PMSI 2008. *Bull Épidémiologique Hebd.* 5 févr 2013;(4-5):39-43.
55. Crémet L, Corvec S. Infections ostéo-articulaires à bacilles à Gram négatif. *Rev Francoph Lab.* mars 2016;(480).
56. CHU Bordeaux. Antibiothérapie probabiliste post-opératoire des infections sur matériel orthopédique. 2021.
57. Société française de Microbiologie. Comité de l'antibiogramme de la Société Française de Microbiologie. 2023.
58. Caspar Y. Les résistances des bacilles Gram négatif. *DU Thérapeutiques anti-infectieuses;* 2023.
59. Bricca R. Analyse pharmacocinétique des populations de la daptomycine chez les patients atteints d'infections ostéo-articulaires. [UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1]: UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1; 2017.
60. Lebeaux D. Bactériémie à *S. aureus* résistant à la méticilline (SARM) : vancomycine ou daptomycine ? 2020.
61. Lemaignen A. Épidémiologie des infections ostéo-articulaires complexes en France Qualité et analyse du registre national depuis 2012, définition d'une infection complexe. [Paris]: Sorbonne; 2021.
62. Mascitti H, al. Reconnaître les signes de gravité systémique d'une infection ostéoarticulaire. *Rev Rhum Monogr.* 2021;(89):37-41.

Annexes

Annexe 1 : Description des bactéries retrouvées dans l'étude de de Lemaigen A. et al.

PJI: Prosthetic Joint Infection; H & K PJI: PJI of hip and knee; SPJI: Shoulder PJI; FD: foreign device; VI: vertebral infections; SA: *Staphylococcus aureus*; CoNS: Coagulase-negative staphylococci; EB: Enterobacteriaceae; Percentages are from total number of infectious episodes.

| | Total | PJI | H&K PJI | SPJI | Osteomyelitis | Osteomyelitis FD | Osteomyelitis (native) | Septic arthritis |
|----------------------------------|--------------|-------------|-------------|-----------|---------------|------------------|------------------------|------------------|
| | 21 365 | 11 812 | 10 938 | 874 | 8 364 | 3 318 | 5 046 | 1 641 |
| Missing data | 2 051 9.2% | 782 6.6% | 742 6.8% | 17 2.0% | 552 6.6% | 210 6.3% | 342 6.8% | 70 4.2% |
| Undocumented infection | 6 740 31.6% | 2 616 22.1% | 2 389 21.8% | 136 15.5% | 2 047 24.4% | 653 19.7% | 1 394 27.5% | 426 25.9% |
| Documented infection | 14 574 68.0% | 8 414 71.2% | 7 807 71.4% | 392 44.9% | 5 785 69.0% | 2 455 71.0% | 3 330 66.7% | 1 151 69.9% |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 8 596 39.8% | 3 101 26.3% | 2 953 27.0% | 63 7.2% | 3 025 36.2% | 1 241 37.4% | 1 784 35.2% | 549 33.5% |
| which SA with resistance | 1 494 6.5% | 578 4.9% | 564 5.2% | 7 0.8% | 513 6.1% | 172 5.2% | 341 6.7% | 85 5.2% |
| Coagulase-negative staphylococci | 5 809 26.1% | 2 961 25.1% | 2 736 25.0% | 143 16.3% | 1 413 16.9% | 648 19.5% | 764 15.1% | 193 11.7% |
| which CoNS with resistance | 2 023 8.8% | 1 200 10.2% | 1 135 10.4% | 39 4.5% | 410 4.9% | 201 6.0% | 208 4.1% | 48 2.9% |
| Streptococci | 2 667 12.2% | 1 114 9.4% | 1 072 9.8% | 28 3.2% | 784 9.4% | 200 6.0% | 584 11.5% | 213 13.0% |
| Enterococci | 1 905 8.7% | 673 5.7% | 644 5.9% | 7 0.8% | 676 8.1% | 216 6.5% | 480 9.5% | 63 3.8% |
| Enterobacteriaceae | 4 814 22.3% | 1 461 12.4% | 1 377 12.6% | 35 4.0% | 1 949 23.3% | 781 23.5% | 1 168 23.1% | 173 10.5% |
| which EB with resistance | 1 206 5.4% | 423 3.6% | 404 3.7% | 15 1.7% | 434 5.2% | 158 4.8% | 276 5.5% | 30 1.8% |
| Non-fermentative GNB | 1 750 8.1% | 403 3.4% | 373 3.4% | 12 1.4% | 793 9.5% | 306 9.2% | 487 9.6% | 89 5.4% |
| Anaerobes | 2 354 10.9% | 917 7.7% | 670 6.1% | 220 25.3% | 750 9.0% | 271 8.2% | 478 9.5% | 74 4.5% |
| Others | 1 913 8.7% | 589 5.0% | 541 4.9% | 18 2.1% | 758 9.1% | 272 8.2% | 487 9.6% | 108 6.6% |
| Polymicrobial infection | 6 140 28.5% | 1 883 15.9% | 1 719 15.7% | 87 10.0% | 2 508 30.0% | 920 27.8% | 1 582 31.2% | 212 12.9% |

| | Total | | Septic pseudarthrosis | | Vertebral inf. | | VI FD | | native VI | | Multiple | | Others | |
|----------------------------------|---------------|--------------|-----------------------|--------------|----------------|--------------|------------|--------------|------------|--------------|------------|--------------|--------------|--------------|
| | 28 365 | | 1 454 | | 923 | | 460 | | 463 | | 537 | | 3 606 | |
| Missing data | 2 051 | 7.2% | 86 | 5.9% | 43 | 4.7% | 16 | 3.5% | 27 | 5.8% | 10 | 1.9% | 508 | 14.1% |
| Undocumented infection | 6 740 | 23.8% | 463 | 31.8% | 211 | 22.9% | 81 | 17.6% | 130 | 28.1% | 59 | 11.0% | 918 | 25.5% |
| Documented infection | 19 574 | 69.0% | 905 | 62.2% | 669 | 72.5% | 363 | 78.9% | 306 | 66.1% | 468 | 87.2% | 2 180 | 60.5% |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 8 596 | 30.3% | 397 | 27.2% | 257 | 27.8% | 138 | 30.0% | 119 | 25.7% | 276 | 51.4% | 991 | 27.5% |
| which SA with resistance | 1 494 | 5.3% | 53 | 3.6% | 38 | 4.1% | 23 | 5.0% | 15 | 3.2% | 67 | 12.5% | 160 | 4.4% |
| Coagulase-negative staphylococci | 5 699 | 20.1% | 358 | 24.8% | 163 | 17.7% | 101 | 22.0% | 62 | 13.4% | 161 | 30.0% | 450 | 12.5% |
| which CoNS with resistance | 2 023 | 7.1% | 113 | 7.8% | 53 | 5.7% | 30 | 6.5% | 23 | 5.0% | 90 | 16.8% | 109 | 3.0% |
| Streptococci | 2 667 | 9.4% | 69 | 4.7% | 59 | 6.4% | 29 | 6.3% | 30 | 6.5% | 75 | 14.0% | 353 | 9.8% |
| Enterococci | 1 905 | 6.7% | 75 | 5.2% | 56 | 6.1% | 34 | 7.4% | 22 | 4.8% | 74 | 13.8% | 268 | 7.4% |
| Enterobacteriaceae | 4 814 | 17.0% | 232 | 16.0% | 153 | 16.6% | 93 | 20.2% | 60 | 13.0% | 191 | 35.6% | 655 | 18.2% |
| which EB with resistance | 1 206 | 4.3% | 61 | 4.2% | 27 | 2.9% | 18 | 3.9% | 9 | 1.9% | 94 | 17.5% | 127 | 3.5% |
| Non-fermentative GNB | 1 750 | 6.2% | 112 | 7.7% | 40 | 4.3% | 24 | 5.2% | 16 | 3.5% | 61 | 11.4% | 252 | 7.0% |
| Anaerobes | 2 354 | 8.3% | 165 | 11.3% | 144 | 15.6% | 96 | 20.9% | 48 | 10.4% | 85 | 15.8% | 219 | 6.1% |
| Others | 1 913 | 6.7% | 85 | 5.8% | 64 | 6.9% | 36 | 7.8% | 28 | 6.0% | 72 | 13.4% | 236 | 6.5% |
| Polymicrobial infection | 6 140 | 21.6% | 339 | 23.3% | 173 | 18.7% | 111 | 24.1% | 62 | 13.4% | 216 | 40.2% | 809 | 22.4% |

Annexe 2 : Tableau regroupant les différentes classes des entérobactéries ainsi que leurs sensibilités aux ATB pour les souches sauvages (58).

| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
|--------------------------|--|--|---|---|--|---|---|
| | <i>Salmonella</i> spp. <i>P. mirabilis</i> | <i>E. coli</i> <i>Shigella</i> spp. | <i>K. pneumoniae</i> <i>K. oxytoca</i> <i>C. koseri</i> | <i>Enterobacter</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Serratia marcescens</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Hafnia alvei</i> ... | <i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Serratia fonticola</i> | <i>P. vulgaris</i> <i>P. penneri</i> | <i>Kluyvera</i> <i>Azihella</i> <i>Citrobacter sedlakii</i> |
| Antibiotique | Absence de gènes de β-lactamase | Céphalosporinase chromosomique non inducible | Pénicillinase de bas niveau constitutive | Céphalosporinase de bas niveau, chromosomique et inducible par les β-lactamines | Pénicillinase de bas niveau + Céphalosporinase de bas niveau | Céphalosporinase inducible (Céfuraxime) | BLSE chromosomique de bas niveau |
| Amox | S | S | R | R | R | R | R |
| Amox + Ac Clav | S | S | S | R | R | S | S/R |
| Ticarcilline | S | S | R | S | R | S | R |
| Ticor + Ac Clav | S | S | S | S | S | S | S/R |
| Pipéracilline | S | S | R | S | R | S | R |
| Pip + Tazo | S | S | S | S | S | S | S |
| C1G | S | S | S | R | R | R | R |
| Céfuraxime | S | S | S | S | S | R | R |
| Céfoxitine (céphamycine) | S | S | S | S/R | R | S | S |
| C3G | S | S | S | S | S | S | S/R |
| C4G | S | S | S | S | S | S | S/R |
| Carbapénèmes | S | S | S | S | S | S | S |
| Remarque | Proteus, Morganella, Providencia : impénème SFP (faible affinité PLP2) | | | | | | |

INTERET DE L'ANTIBIOTHERAPIE PROBABILISTE PAR BETALACTAMINE A LARGE SPECTRE EN CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE.

Résumé : Les infections ostéo-articulaires (IOA) sont des pathologies peu fréquentes et très hétérogènes. Elles sont majoritairement causées par des bactéries à gram positif. Lors des cas les plus complexes d'IOA, une antibiothérapie probabiliste est prescrite en post-opératoire et doit cibler selon les dernières recommandations de 2008, les bactéries à gram positif (BGP) et les bactéries à gram négatif (BGN).

Dans ce contexte, nous nous sommes demandé si la prescription de bêta-lactamines à large spectre ciblant les BGN est encore justifiée. Nous recherchons également à mettre en évidence des facteurs de risque des IOA à BGN et d'observer l'émergence de résistances bactériennes résultant du traitement d'antibiothérapie probabiliste.

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective, monocentrique sur 1 an (1^{er} janvier au 31 décembre 2021) au sein du pôle de chirurgie orthopédique et de traumatologie des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS). Les patients inclus dans cette étude ont été pris en charge pour des opérations septiques avec une prescription de céfépime (CEF) ou de piperacilline-tazobactam (PTZ) en antibiothérapie probabiliste.

Une cohorte de 131 patients est recueillie. Parmi ces patients, 30 d'entre eux présentaient des BGN dans leur prélèvements per-opératoires. La seule différence significative entre les patients présentant des BGN et les patients avec des BGP, était la présence d'un incident cicatriciel. En analyse multivariée, le fait d'avoir une IOA à BGN augmentait le risque d'incident cicatriciel de 3,3 (intervalle entre 1,2 et 10,5). L'antibiothérapie probabiliste ne semblait pas à l'origine de nouvelles résistances. Seulement 2 bactéries étaient revenues résistantes au CEF et à la PTZ après une prescription d'antibiothérapie probabiliste. Il était impossible avec cet effectif de montrer un lien entre la résistance et le traitement antibiotique.

Cette étude a permis de montrer que les bactéries à gram négatif sont toujours présentes dans les IOA. Il est alors pertinent de cibler ces bactéries avec l'antibiothérapie probabiliste. De plus, les antibiotiques actuellement prescrits aux HUS, la PTZ et le CEF, semblent être une bonne alternative.

Abstract: Bone and joint infections (BJI) are uncommon and highly heterogeneous pathologies. They are mainly caused by gram-positive bacteria. In the most complex cases of BJI, empirical antibiotic therapy is prescribed immediately after surgery and, according to the latest 2008 recommendations, should target gram positive bacteria (GPB) and gram negative bacteria (GNB).

In this context, we wondered whether prescribing broad-spectrum beta-lactam antibiotics targeting GNB was still justified. We will also seek to identify risk factors for GNB BJI and observe the emergence of bacterial resistance resulting from empirical antibiotic therapy.

This is a descriptive, retrospective, single-centre study over 1 year (1 January to 31 December 2021) in the orthopaedic and traumatology surgery unit of the Strasbourg University Hospitals (HUS). The patients included in this study were treated for septic surgery and prescribed cefepime (CEF) or piperacillin-tazobactam (PTZ) as antibiotic therapy.

A cohort of 131 patients was collected. Of these patients, 30 had GNB in their per-operative samples. The only significant difference between patients with GNB and patients with GPB was the presence of wound scarring. In multivariate analysis, having a GNB BJI increased the risk of a wound scarring event by 3.3 (range 1.2 to 10.5). Empirical antibiotic therapy does not appear to be the source of new resistance. Only 2 bacteria became resistant to CEF and PTZ after a prescription for empirical antibiotic therapy. With this number of patients, it is impossible to show a link between resistance and antibiotic treatment.

This study showed that gram negative bacteria are always present in BJI. It is therefore relevant to target these bacteria with empirical antibiotic therapy. In addition, the antibiotics currently prescribed at HUS, PTZ and CEF, appear to be an efficient alternative.

Mots clés : Infection ostéo-articulaire; Antibiothérapie probabiliste; Bactérie à gram négatif; Epidémiologie