



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Epidémiologie et prise en charge des arthrites septiques sur
articulations natives extra-rachidiennes dans le service de rhumatologie
du CHRU de Lille entre 1997 et 2014**

Présentée et soutenue publiquement le 08 Juillet à 18h
Au Pôle Recherche
Par Rémi LEROY

JURY

Président :

Monsieur le Professeur : René-Marc FLIPO

Assesseurs :

Monsieur le Professeur : Bernard CORTET

Monsieur le Professeur : Eric SENNEVILLE

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur : Nicolas SEGAUD

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

BK	Bacille de Koch
NS	Non significatif
NA	Non applicable
PR	Polyarthrite rhumatoïde
SAMS	Staphylocoque Aureus Sensible à la Méthicilline
SARM	Staphylocoque Aureus Résistant à la Méthicilline
SCN	Staphylocoque à Coagulase Négative

Résumé	12
Introduction	14
Matériels et méthodes	18
.I. Population.....	18
A. Sélection des patients	18
B. Critères d'inclusion	21
C. Critères d'exclusion.....	21
.II. Recueil des données.....	21
A. Données épidémiologiques.....	22
1. Antécédents et contexte	22
2. Signes cliniques	23
3. Examens paracliniques	23
B. Données thérapeutiques et suivi	25
1. Antibiothérapie	25
2. Autres traitements.....	25
3. Suivi.....	25
.III. Comparaison des données	26
A. Partie descriptive	26
B. Recherche des facteurs de risque d'évolution défavorable	27
C. Comparaison avec une étude antérieure	27
.IV. Analyse statistique.....	28
Résultats	29
I. Données descriptives	30
A. Caractéristiques et comorbidités.....	30
B. Caractéristiques cliniques	32
C. Caractéristiques paracliniques	34
1. Examens biologiques.....	34
2. Examens morphologiques	36
3. Examens bactériologiques	38
a) Arthrites avec et sans germes identifiés.....	38
b) Formes polymicrobiennes.....	39
c) Prélèvements de liquide articulaire	40
d) Hémocultures et autres prélèvements	41
e) Description des germes	41
4. Recherche d'endocardite	42
D. Prise en charge thérapeutique	44
1. Antibiothérapie	44
a) Modalités de prescription.....	44

b)	Description des antibiotiques et des associations	47
c)	Modifications de l'antibiothérapie	52
2.	Avis infectiologique	53
3.	Prise en charge chirurgicale	54
4.	Autres traitements	54
E.	Evolution	55
1.	Décès	55
2.	Evolution défavorable	56
3.	Morbidité articulaire	57
.II.	Données analytiques	57
A.	Variable Décès	57
1.	Analyse univariée	57
2.	Analyse multivariée	58
B.	Variable « évolution défavorable »	60
1.	Analyse univariée	60
2.	Analyse multivariée	60
C.	Variable « morbidité articulaire »	62
1.	Analyse univariée	62
2.	Analyse multivariée	62
.III.	Comparaison avec l'étude 1967-1993	64
A.	Caractéristiques des patients	64
B.	Caractéristiques cliniques	65
C.	Caractéristiques biologiques et radiologiques	65
1.	Sur le plan biologique	65
2.	Sur le plan bactériologique	65
3.	Sur le plan radiologique	66
D.	Caractéristiques thérapeutiques et du suivi	66
1.	Antibiothérapie	66
2.	Traitement chirurgical	67
3.	Evolution	67
	Discussion	69
	Conclusion	88
	Références bibliographiques	89

RESUME

Contexte : L'arthrite septique (AS) est une urgence thérapeutique multidisciplinaire qui pose des problèmes diagnostiques et de prise en charge du fait de l'absence de spécificité clinico-biologique et de modalités de traitements variables en l'absence de consensus formel.

Objectif : Décrire l'épidémiologie, la prise en charge et l'évolution des AS périphériques sur articulations natives hospitalisées en rhumatologie au CHRU de Lille.

Méthode : Etude épidémiologique, rétrospective, observationnelle, monocentrique concernant les patients hospitalisés entre 1997 et 2014 pour arthrite septique périphérique sur articulation native. Description puis comparaison avec une étude antérieure (1966-1993) réalisée dans le même service afin d'apprécier l'évolution. Recherche de facteurs de morbidité articulaire et de mortalité au terme d'un suivi de 1 an.

Résultats : 198 AS ont été prises en charge entre 1997 et 2014 contre 179 entre 1966 et 1993. On notait une majoration des comorbidités ($p < 0,0001$) et de l'incidence des arthrites septiques (11 vs 7,2 cas par an), sans augmentation de la part iatrogène. L'atteinte monoarticulaire (88,0%), du genou (32,3%), à staphylocoque aureus (56%) prédominait toujours. La prise en charge était pluridisciplinaire notamment entre 2006 et 2014, avec une majoration de la coopération avec les infectiologues, une diminution de la durée d'antibiothérapie (3 vs 4 mois, $p < 0,0001$) et une augmentation du recours à la prise en charge chirurgicale adjuvante (33% vs 9%, $p < 0,0001$). Le taux de décès était de 5,8%, la

morbidity articulaire à 19,6%. Une endocardite était retrouvée chez 11 patients (5,6%). Des facteurs de risque de mortalité ont été mis en évidence (endocardite OR=9,16[1,99-42,18], p=0,004 ; SARM OR=7,90[2,03-30,83], p=0,003).

Conclusion : Les recommandations de 1991 et le développement de la multidisciplinarité ont eu un impact sur la prise en charge des AS dans le service de rhumatologie du CHRU de Lille.

INTRODUCTION

L'arthrite septique est définie par la prolifération intra-articulaire d'un micro-organisme pathogène dans une ou plusieurs articulations. Elle est différenciée en ce sens des arthrites réactionnelles, qui sont des réactions inflammatoires pouvant être induites par des bactéries. Etant donné la rareté des cas d'arthrites d'origine parasitaire ou mycologique, le caractère septique est souvent synonyme d'une étiologie bactérienne. Le principal mode de contamination est hématogène, suivi par l'inoculation directe et enfin, dans quelques cas, par contiguïté (1). Son incidence a été estimée récemment en Europe du Nord et en Australie entre 5,7 et 9 cas/100 000 habitants par an (2,3). Elle serait en augmentation, notamment du fait d'une plus grande part iatrogène secondaire à la majoration des gestes intra-articulaires chirurgicaux et rhumatologiques (4).

Le tableau typique est une atteinte aiguë inflammatoire monoarticulaire. Le genou constitue la localisation préférentielle des arthrites septiques (environ 50% du total (2,5)). Puis vient la hanche, la cheville, le coude par ordre décroissant. Mais chaque articulation peut en être le siège.

Les germes les plus représentés dans ce type d'infection sont : le staphylocoque aureus, avec une fréquence de 48 à 54%, et le streptocoque, avec une fréquence de 10 à 18% selon les séries (6,7).

L'arthrite septique constitue une urgence diagnostique et thérapeutique. La prise en charge s'effectue principalement en unité hospitalière du fait du risque de complications sévères liées au sepsis et du risque fonctionnel lié à la destruction articulaire. Le praticien amené à prendre en charge une suspicion d'arthrite septique est confronté à différents problèmes.

Tout d'abord, l'arthrite septique pose un problème diagnostique. La symptomatologie clinique est aspécifique : douleur, épanchement articulaire inflammatoire et signes généraux d'ordre infectieux. Les éléments biologiques et radiologiques sont aussi peu discriminants, notamment à la phase initiale. Du fait de la présentation aspécifique, les diagnostics différentiels sont nombreux et fréquents (arthrites virales, microcristallines, rhumatismes inflammatoires débutants...).

D'après une revue de la littérature (8), on estime à 27% le nombre d'arthrites monoarticulaires se présentant aux urgences et se révélant être d'origine bactérienne. L'enjeu principal consiste à affirmer le caractère septique en mettant en évidence le germe responsable, grâce à la ponction articulaire principalement, mais aussi en multipliant les autres prélèvements bactériologiques tels que les hémocultures. Aucun germe n'est retrouvé dans 9 à 35% des cas (6,7,9,10), ce qui complique la prise en charge du fait de la nécessité d'un traitement antibiotique précoce et ciblé.

Le diagnostic d'arthrite septique est donc appuyé sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, en attendant les résultats bactériologiques qui permettront d'adapter le traitement antibiotique.

Le second problème auquel est confronté le clinicien est l'estimation du risque de complications. Elles peuvent être générales, du fait du sepsis, mais aussi loco-régionales, du fait de la dégradation articulaire engendrée par l'infection (11).

La mortalité dans cette pathologie est évaluée entre 5 et 13% selon les études (6,12,13). De plus, la morbidité articulaire, habituellement définie par l'indication d'un traitement chirurgical non conservateur et/ou un retentissement fonctionnel majeur,

est estimée à 30% (1,13). L'identification des situations à risque est donc primordiale pour améliorer le pronostic.

Le troisième problème auquel est confronté le clinicien est qu'il n'existe pas de recommandations françaises récentes, comme celles émises par la SPILF en 2007 pour les spondylodiscites ou en 2009 pour les infections ostéo-articulaires sur matériel (14,15). Les études sur le sujet comportent de nombreux biais méthodologiques et les différentes pratiques sont difficilement comparables. La prise en charge est souvent multidisciplinaire et implique à la fois les infectiologues, les rhumatologues et les chirurgiens orthopédiques. Les dernières recommandations sur le sujet ont été émises en France par la SPILF en 1991 et au Royaume-Uni par la BSR en 2006 (16,17). Leur but était d'uniformiser la prise en charge des infections ostéo-articulaires, mais elles laissent encore une grande part d'interprétation au clinicien. En l'absence de consensus, les pratiques varient selon les régions, mais aussi selon la sensibilité et l'expérience des spécialistes amenés à prendre en charge les arthrites septiques. En témoigne la variabilité de fréquence de recours à la chirurgie entre les séries rhumatologiques (10) et orthopédiques (3) qui peut passer de 9 à 70%.

Actuellement, les infections ostéo-articulaires sur matériel sont prises en charge quasi-exclusivement par les chirurgiens orthopédiques et les infectiologues. En France, le rhumatologue est surtout amené à gérer les infections sur articulations natives de l'adulte. Or il n'existe que peu d'études se focalisant sur ce problème. Les données épidémiologiques et thérapeutiques concernent généralement l'ensemble des infections articulaires, incluant les cas pédiatriques et les infections de prothèse et ne rendent pas compte d'une population rhumatologique.

En 1966 et 1993, une première étude observationnelle rétrospective sur l'épidémiologie et la prise en charge des arthrites septiques a été menée dans le service de rhumatologie du CHRU de Lille par Le Dantec (10). Cependant, il n'existe pas d'étude comparant directement l'épidémiologie et la prise en charge des arthrites septiques entre cette période et la période actuelle.

Nous avons réalisé une étude dans le but de cerner la spécificité des arthrites septiques rhumatologiques en décrivant l'épidémiologie et leur prise en charge dans le service de rhumatologie du CHRU de Lille. Puis nous voulions apprécier l'évolution de la prise en charge et l'impact des recommandations de 1991 en comparant nos données avec celles de l'étude menée dans le même service entre 1966 et 1993. Nous tenterons enfin d'identifier les facteurs de risque d'évolution défavorable pour améliorer le pronostic des patients.

Pour répondre à ces objectifs, nous avons mené une étude en 3 parties :

- Une première partie descriptive pour apprécier l'épidémiologie, les caractéristiques de la population, et les modalités de prise en charge.
- Une deuxième partie analytique pour identifier les facteurs de risque d'évolution défavorable sur le plan général et articulaire
- Une troisième partie comparative entre nos résultats et ceux de l'étude menée entre 1966 et 1993 afin d'apprécier l'évolution des pratiques.

MATERIELS ET METHODES

Nous avons mené une étude épidémiologique, observationnelle, rétrospective, monocentrique, réalisée dans le service de rhumatologie du CHRU de Lille et concernant les patients hospitalisés en unité conventionnelle entre 1997 et 2014 pour une arthrite septique périphérique sur articulation native.

.I. Population

A. Sélection des patients

Les patients sélectionnés étaient des patients hospitalisés en unité conventionnelle de rhumatologie pour la prise en charge d'une arthrite septique, quel que soit le stade d'évolution. La provenance de ces patients était multiple. Ainsi, la prise en charge initiale diagnostique et/ou thérapeutique pouvait avoir été réalisée au CHRU de Lille (principalement les services d'urgences, d'infectiologie, de chirurgie orthopédique), dans les centres hospitaliers de la région ou en cabinet de ville. Tous les patients présentaient une ou plusieurs arthrites extra rachidiennes.

La liste des patients a été déterminée par le Département de l'Information Médicale à partir du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information. Les codes M00 (arthrites à bactéries pyogènes) et M01 (arthrites infectieuses directes au cours de maladies infectieuses et parasitaires classées ailleurs) étaient retenus. Cette première population source de 474 patients a ensuite été soumise à nos critères d'inclusion et d'exclusion.

Le diagnostic d'arthrite septique était retenu, lorsque les critères de Newman (18) (cf Tableau 1) étaient vérifiés, au terme de la prise en charge diagnostique et thérapeutique par des médecins rhumatologues expérimentés parfois assistés de médecins infectiologues.

Critères de Newman	
Groupe 1	Germe mis en évidence en intra articulaire
Groupe 2	Clinique compatible et germe provenant d'une autre source
Groupe 3	Liquide purulent à la ponction et antibiothérapie préalable
Groupe 4	Diagnostic radiologique ou histologique

Tableau 1 : Critères de Newman (18)

Au total, 198 patients ont été étudiés dans notre analyse et ont tous été pris en compte pour la partie descriptive de l'étude (cf. Figure 1).

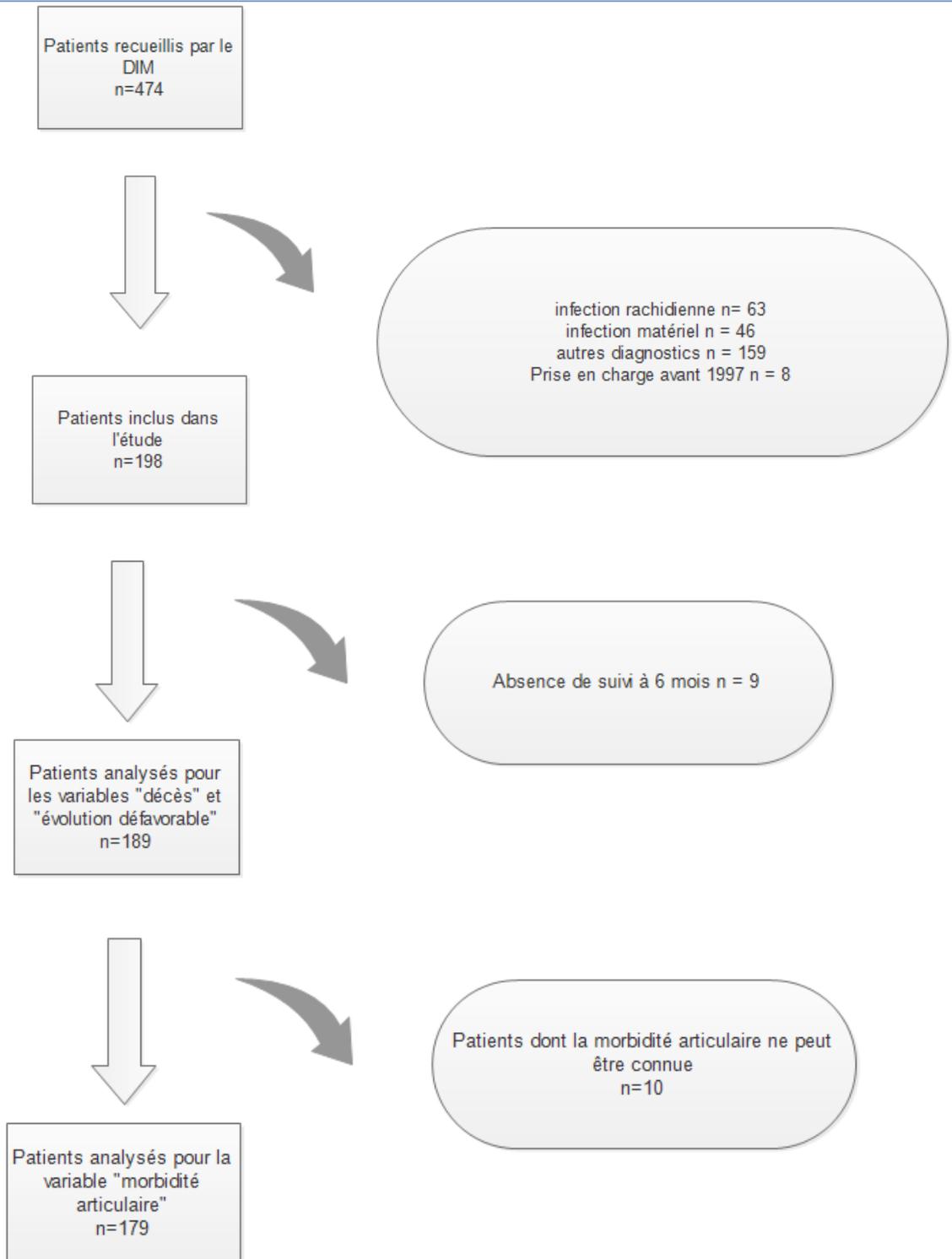


FIGURE 1 : Flow Chart

B. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- Age supérieur ou égal à 16 ans
- Hospitalisation dans le service de rhumatologie
- Entre 1997 et 2014
- Diagnostic d'arthrite septique, quel que soit le germe, défini selon les critères de Newman (cf tableau 1)

C. Critères d'exclusion

Nous avons écarté les patients présentant une infection sur prothèse, ainsi que les arthrites rachidiennes (articulaires postérieures). Les patients présentant une spondylodiscite lors de l'hospitalisation initiale étaient également exclus.

Les critères d'exclusion :

- Arthrite zygapophysaire
- Spondylodiscite associée
- Infections sur prothèse
- Arthrite ne correspondant à aucun des critères de Newman

.II. Recueil des données

Le recueil des données était basé principalement sur les dossiers informatisés des patients par l'intermédiaire du logiciel SILLAGE. Pour une meilleure exhaustivité

de notre travail, le recours au dossier papier a été parfois nécessaire pour compléter les données manquantes.

A. Données épidémiologiques

1. Antécédents et contexte

Les principales caractéristiques démographiques étaient recueillies : l'âge, le sexe. Les antécédents médicaux considérés comme potentiels facteurs de risque d'arthrite septique ou facteurs pronostiques étaient recueillis : pathologie hépatique chronique ou pulmonaire chronique ou insuffisance rénale chronique (rassemblées sous le terme « terrain débilite »), arthropathie sous jacente de l'articulation concernée, pathologie rhumatismale associée, diabète, néoplasie, séropositivité VIH, hémophilie, toxicomanie intra veineuse. Une chirurgie récente (<6mois) articulaire ou générale, un geste articulaire récent (<1mois avant l'apparition des symptômes) comme une infiltration, une ponction ou un arthroscanner étaient colligés.

Concernant les traitements, les traitements immunosuppresseurs dont les anti-TNF α , les anti-inflammatoires stéroïdiens (voie générale et locale) ou non stéroïdiens étaient signalés. La prise préalable d'antibiotiques était considérée lorsque le patient avait été exposé à une antibiothérapie dans les 15 jours précédant la prise en charge.

2. Signes cliniques

Les principaux signes cliniques étaient relevés : l'hyperthermie, définie par une température supérieure ou égale à 38°, la douleur, l'épanchement articulaire clinique, la topographie de l'atteinte articulaire et le nombre de localisations articulaires.

De même, le type de porte d'entrée était recueilli. Seules les portes d'entrées considérées comme « probables » ont été retenues.

3. Examens paracliniques

Sur le plan biologique étaient recueillis principalement les différents paramètres inflammatoires à savoir : le taux de leucocytes, de polynucléaires neutrophiles, la CRP à l'entrée dans le service ou au début de la prise en charge, la VS et la procalcitonine.

Sur le plan bactériologique, la réalisation d'une ponction articulaire médicale ou chirurgicale, la réalisation d'hémocultures, ainsi que tout autre examen bactériologique ont été notifiés. Le type de germe retrouvé ainsi que le moyen de mise en évidence de la bactérie (examen direct du liquide articulaire, mise en culture du liquide articulaire, hémocultures ou autre) était précisé. En cas de germe non retrouvé, il pouvait être précisé le germe suspecté (si porte d'entrée évidente, antécédent de bactériémie à court ou moyen terme). Pour le staphylocoque, la sensibilité ou la résistance à la méthicilline était indiquée. Les infections polymicrobiennes étaient prises en compte.

Pour la ponction articulaire, le nombre de leucocytes, de polynucléaires neutrophiles et la description anatomopathologique étaient notifiés. Les ponctions médicales pouvaient être radioguidées ou non-radioguidées et donc réalisées au lit du malade ou dans le service de radiologie. Les ponctions chirurgicales étaient réalisées par les chirurgiens orthopédiques au bloc opératoire.

Enfin, le type d'imagerie réalisé et les principaux signes radio-sémiologiques d'arthrite ont été recueillis, ainsi que la réalisation d'une ETT et/ou ETO pour la recherche d'une endocardite. Le diagnostic d'endocardite était retenu selon les critères de Dukes (cf tableau 2)

Critères majeurs	
-Hémocultures	<i>Hémocultures positives (≥2, à germe responsable d'endocardite)</i>
	<i>Hémoculture ou sérologie positive à Coxiella Brunetti</i>
-ETT/ETO	<i>Image mobile suspecte de végétation, abcès</i>
	<i>Fuite périprothétique de novo</i>
	<i>Fuite valvulaire de novo</i>
Critères mineurs	
	<i>Hyperthermie > 38°</i>
	<i>Pathologie cardiaque prédisposante ou toxicomanie IV</i>
	<i>Manifestations vasculaires (embolie artérielle ou pulmonaire septique, anevrysme mycotique, tache de Janeway, hémorragies intracrâniennes ou conjonctivales)</i>
	<i>Manifestations immunologiques (Nodules d'Osler, Glomérulonéphrite, taches de Roth, Facteur Rhumatoïde)</i>
	<i>Critère microbiologique mineur (hémoculture positive ne remplissant pas les critères majeurs, ou sérologie positive d'un germe responsable d'endocardite)</i>

Tableau 2 : Présentation des critères de Dukes pour l'endocardite infectieuse (certaine = 2 majeurs, 1 majeur et 3 mineurs ou 5 mineurs ; possible = 1 majeur et 1 mineur ou 3 mineurs)

B. Données thérapeutiques et suivi

1. Antibiothérapie

Concernant l'antibiothérapie, nous avons recueilli le type d'antibiotique utilisé, le recours à une antibiothérapie parentérale initiale, le schéma thérapeutique (mono ou biantibiothérapie). Un traitement était considéré comme en monothérapie si :

- Un relai per os était effectué vers une molécule simple (après le traitement parentéral d'attaque)
- En l'absence de relai per os, une seule molécule était utilisée après le traitement d'attaque.

La durée de traitement intra-veineux, per os et totale était précisée, tout comme le recours à un avis auprès d'un infectiologue et la nécessité d'un switch thérapeutique.

2. Autres traitements

La prise en charge chirurgicale était notifiée et détaillée (arthroscopie, arthrotomie, lavage, synovectomie...), ainsi que le recours à une immobilisation et l'utilisation de traitements antalgiques.

3. Suivi

Les principales caractéristiques cliniques et paracliniques, les problèmes de tolérance, la survenue de complications étaient recueillis jusqu'à un an après l'introduction de l'antibiothérapie.

Pour l'évaluation des différents critères dans les formes polyarticulaires, c'est l'évolution de l'articulation principalement atteinte qui était considérée.

La morbidité articulaire était définie soit par un enraidissement articulaire avec retentissement fonctionnel à l'issue du suivi (entre 6 mois et un an), soit par la nécessité d'une prise en charge chirurgicale non conservatrice telle qu'une arthroplastie, une amputation ou une arthrodèse.

Nous avons aussi considéré l'évolution défavorable pour le patient lorsqu'il présentait un des critères de morbidité articulaire, et/ou un décès, et/ou une récurrence du processus septique localement ou à distance par le même germe au cours du suivi.

Enfin, nous avons recueilli les différentes complications (iatrogènes, de décubitus, nosocomiales...) survenues au cours du suivi.

.III. Comparaison des données

A. Partie descriptive

Dans un premier temps, nous avons exposé les données recueillies de façon purement descriptive afin d'avoir une vision globale sur l'épidémiologie et la prise en charge des arthrites septiques dans le service.

B. Recherche des facteurs de risque d'évolution défavorable

La seconde partie de l'étude était analytique. Nous avons cherché à mettre en évidence les facteurs de risque de mauvaise évolution. Les données de suivi ont été recueillies sur une période de 6 mois à 1 an après l'initiation de l'antibiothérapie. Nous avons retenu les critères suivants :

-« Patients décédés »

-« Morbidité articulaire », définie par un enraidissement articulaire avec retentissement fonctionnel majeur, et/ou la nécessité de recours à une arthroplastie, une arthrodeèse ou une amputation.

-« Evolution défavorable pour le patient » qui incluait les patients décédés, et/ou présentant une morbidité articulaire à l'issue du suivi, et/ou présentant une récurrence de la symptomatologie au cours du suivi.

Pour ces analyses, les patients n'ayant pas bénéficié de suivi au CHR de Lille ont donc été exclus (10 patients) et l'analyse a donc porté sur 189 patients.

Pour la recherche des facteurs de morbidité articulaire, nous avons décidé d'exclure les patients décédés dont le statut articulaire ne pouvait être défini. L'analyse a porté sur 179 patients.

Les données épidémiologiques et thérapeutiques principales étaient comparées dans ces différents groupes afin de rechercher des facteurs prédictifs de bonne ou de mauvaise évolution.

C. Comparaison avec une étude antérieure

Enfin, les principales données descriptives épidémiologiques et thérapeutiques ont pu être comparées directement avec les résultats obtenus dans l'étude de Le

Dantec en 1996, dans le but d'apprécier l'évolution de l'épidémiologie et de la prise en charge. Nous avons pu récupérer l'article original avec la description complète des effectifs, ce qui nous a permis d'effectuer des analyses statistiques comparatives. Nous avons comparé les principales caractéristiques des patients inclus, les données cliniques et paracliniques disponibles, les germes en cause, ainsi que la durée d'antibiothérapie et le recours à la prise en charge chirurgicale.

.IV. Analyse statistique

Nous avons utilisé le logiciel XLSTAT, version 2015. Les variables qualitatives sont présentées en nombre et pourcentage. Les variables quantitatives sont décrites en moyenne et écart-type ou en médiane et valeurs extrêmes.

La distribution normale des variables a été vérifiée par le test de Shapiro-Wilk.

En cas de distribution paramétrique, la comparaison des variables quantitatives a été effectuée par le test t de Student.

La comparaison de 2 variables qualitatives a été réalisée par un test d'indépendance de Chi 2 sur la base d'un tableau de contingence.

Pour tester le lien entre chaque variable expliquée dépendante (mortalité, morbidité articulaire et évolution défavorable pour le patient) et les variables explicatives, une régression logistique univariée a été réalisée dans un premier temps. Puis l'ensemble des variables significatives ont été reprises dans une analyse en régression logistique multivariée avec le choix du meilleur modèle selon une régression en pas à pas descendante (stepwise descendante). Les variables confondantes avec la variable expliquée étaient retirées de l'analyse multivariée.

Le seuil de significativité était fixé à 5%.

RESULTATS

L'étude a porté sur un total de 198 patients, pour 220 arthrites. L'incidence des patients atteints d'arthrite septique sur articulation native extra rachidienne était de 11 cas par an ($\pm 5,1$). On notait une forte diminution de l'incidence en 2005 puisqu'on passait de 20 arthrites septiques en 2004 à seulement 6 cas en 2005 puis 4 en 2006 (cf. Figure 2).

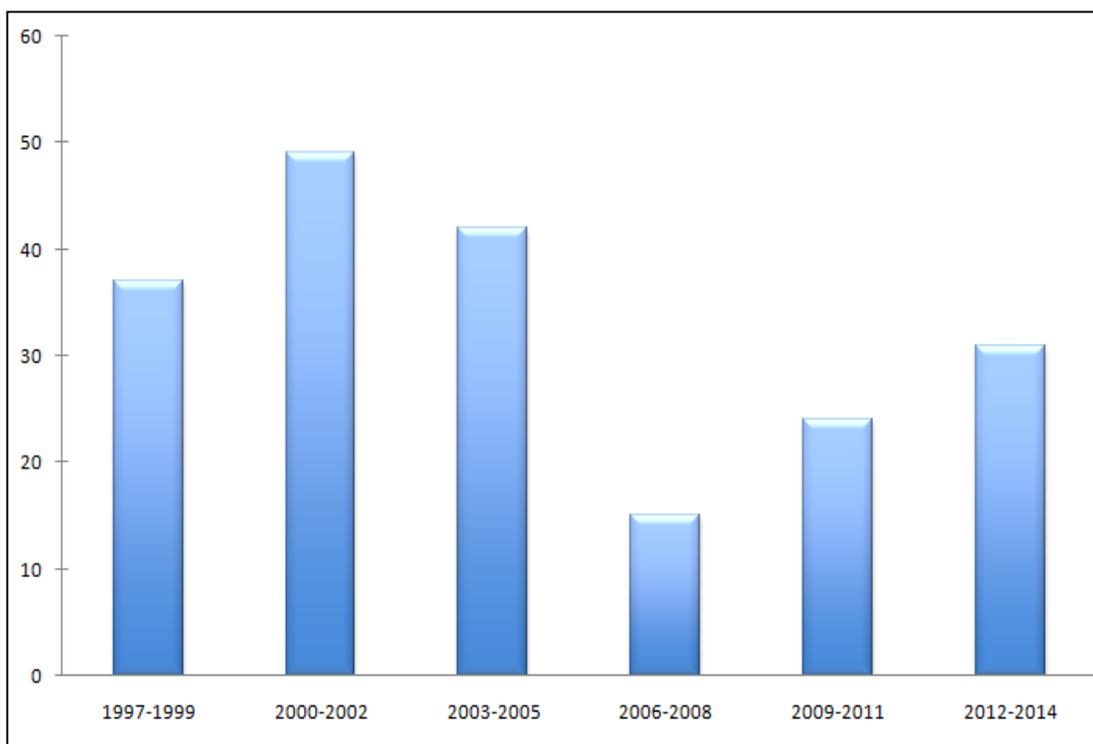


Figure 2 : Répartition du nombre de patients présentant une arthrite septique par périodes de 3 ans.

I. Données descriptives

A. Caractéristiques et comorbidités

Les patients étudiés étaient pour 57,1% des hommes, avec un âge moyen de 56 ans pour des extrêmes de 16 à 100 ans. Le délai moyen de prise en charge après l'apparition de la symptomatologie, sur 167 cas renseignés, était de $19,1 \pm 26,9$ jours pour une médiane à 9,0 (minimum 1 et maximum 200 jours).

Concernant les principales comorbidités (cf Figure 3), il y avait 34 patients diabétiques (17,2%), 36 patients atteints de néoplasie ou d'hémopathie (18,2%), parmi lesquelles 11 cancers du sein (30,6%), 7 cancers de prostate (19,4%) et 3 leucémies lymphoïdes chroniques (8,3%). On comptait 27 patients présentant un éthylisme (13,7%), 12 patients atteints d'hépatopathie chronique (6,1%), 12 patients présentant une pathologie pulmonaire chronique (6,1%) et 19 insuffisants rénaux chroniques (9,6%).

Certains facteurs de risque habituels d'arthrite septique étaient peu représentés. Ainsi, il n'y avait qu'un seul patient hémophile, un patient atteint du VIH et 4 patients usant de drogues intra-veineuses.

On comptait 20 patients (10,2%) sous traitements immunosuppresseurs, 17 patients (8,6%) avaient bénéficié d'un geste intra-articulaire dans le mois précédant l'hospitalisation, 5 d'ordre chirurgicale, 1 radiologique (arthroscanner) et 10 d'ordre rhumatologique (7 infiltrations, 1 ponction, 1 trituration, 1 viscosupplémentation).

Sur le plan rhumatologique, on notait près de 74 arthropathies préalables (37,4%), parmi lesquelles 18 polyarthrites rhumatoïdes (24,3%), 16 arthroses (21,6%), et 22 pathologies microcristallines (29,8%) dont 15 gouttes (20,3%).

Six patients étaient traités par biothérapie (3%), alors que 32 (16,2%) étaient sous corticothérapie (corticoïdes per os ou bolus dans les 15 jours précédant le début des symptômes). Enfin 34 patients (17,2%) prenaient des AINS avant l'hospitalisation.

Nous avons rapporté 50 cas (25,3%) où le patient avait été exposé à une antibiothérapie, avant la prise en charge hospitalière. Les principales causes de mise sous traitement étaient les suivantes : 17 (34%) avaient été traités après une consultation en ville, soit à visée probabiliste mais sans documentation ni facteur de gravité exposé dans l'anamnèse, 16 (32%) avaient présenté une autre infection récemment. Seulement 3 (6%) avaient eu recours à une automédication.

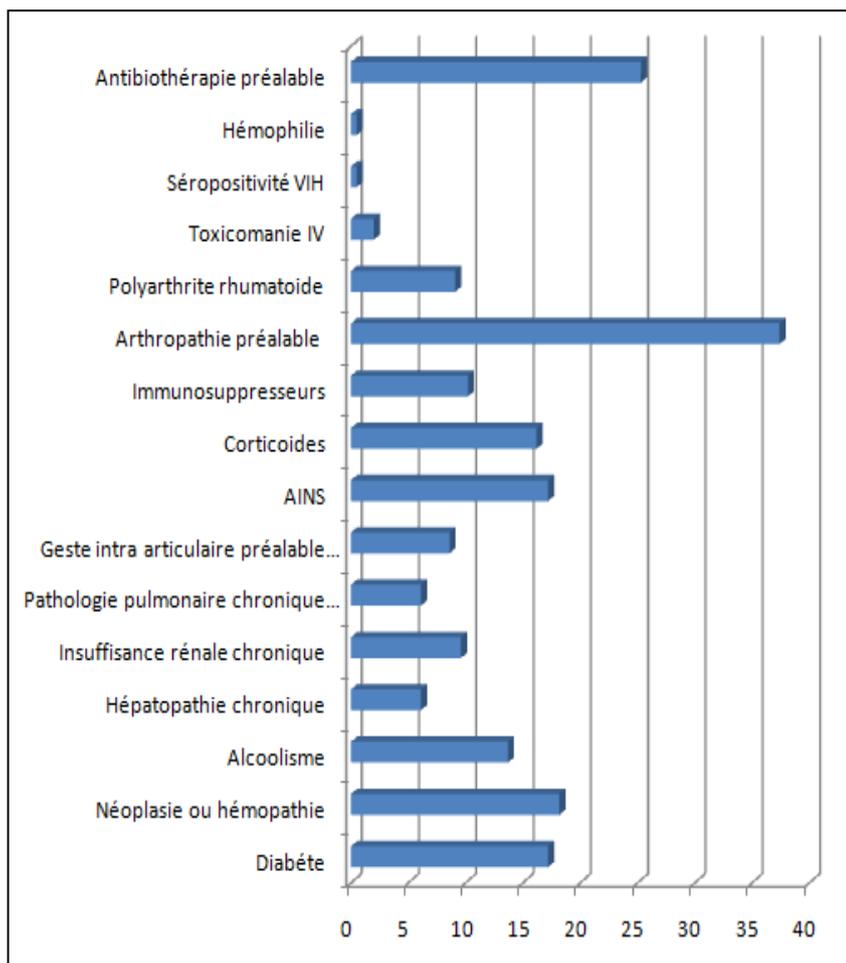


Figure 3 : Répartition (en pourcentage) des comorbidités et des caractéristiques des 198 patients

B. Caractéristiques cliniques

Les principaux signes cliniques étaient représentés par la douleur, retrouvée chez 196 patients (99,0%), puis l'épanchement articulaire, chez 119 patients (60,1%). Une fièvre était présente pour 98 (49,5%) d'entre eux. La plupart des patients présentaient une atteinte monoarticulaire, avec seulement 20 formes oligo ou polyarticulaire (10,1%).

Sur les 220 articulations atteintes, les localisations préférentielles étaient par ordre décroissant : le genou (73 soit 33,2%), la sacro-iliaque et l'épaule (23 chacune soit 10,5%), la hanche (17 soit 7.7%), la cheville et le coude (16 chacun soit 7,3%), et le poignet (14 soit 6,3%). Cette répartition est similaire lorsqu'on ne prend en compte que les atteintes monoarticulaires (cf Figure 4).

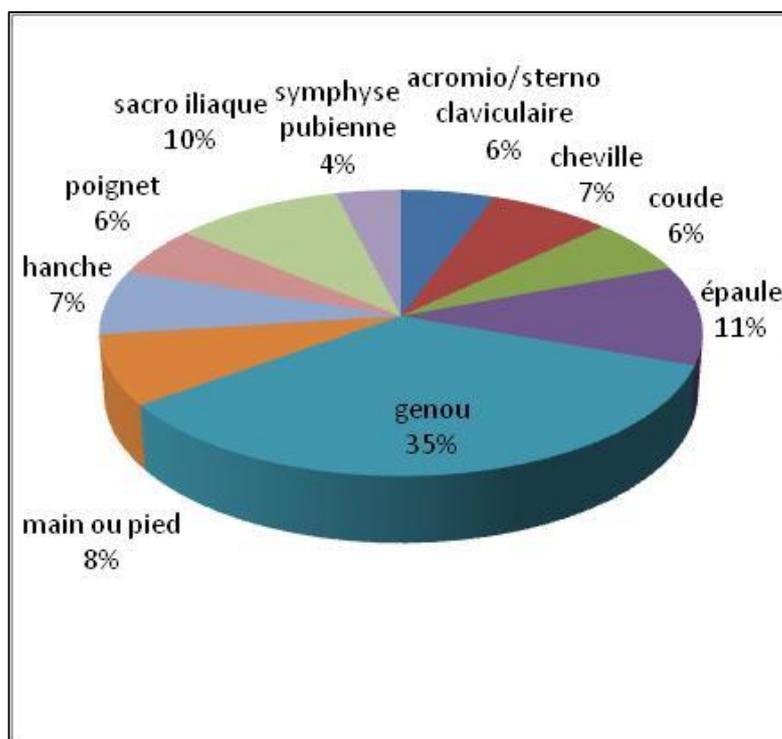


Figure 4 : Répartition de la topographie des atteintes monoarticulaires

Concernant la porte d'entrée, elle était retrouvée pour 106 patients (53,5%). Elle était d'origine cutanée dans 54 cas (50,5%), puis ORL/stomatologique dans 12 cas (11,2%) et uro génitale dans 7 cas (3,5%). Une origine iatrogène était retenue pour 25 patients (23,6%). (cf Tableau 3).

Iatrogène (25 cas)	Non iatrogène (81 cas)
Infiltration : 7 cas	Cutanée : 54 cas
Ponction : 1 cas	Uro-génitale : 7 cas
Trituration : 1 cas	ORL / stomatologique : 12 cas
Viscosupplémentation : 1 cas	Pulmonaire : 5 cas
Arthroscanner : 1 cas	Digestive : 3 cas
Arthroscopie : 3 cas	
Arthrotomie : 2 cas	
Chirurgie urologique : 5 cas	
Chirurgie vasculaire et angioplastie : 4 cas	

Tableau 3 : Description des portes d'entrée identifiées (106 patients sur 198)

C. Caractéristiques paracliniques

1. Examens biologiques

Sur le plan biologique, la CRP (n=192) était en moyenne à 139mg/l \pm 113 avec des extrêmes de 1 à 489mg/l. Elle était normale dans 8 cas (2%) et supérieure à 100mg/l dans 118 cas (61,5%).

La procalcitonine (PCT) n'a été réalisée que dans 7 observations. Elle était positive (>0,5ng/ml) dans 6 cas, et franchement positive (>2ng/ml) dans 1 cas.

La VS (n=105) était quasi systématiquement positive (96,2%), avec une moyenne à 78,9mm \pm 46,9.

Le taux de leucocytes (n=155) était normal dans 80 cas (51,6%), augmenté dans 72 cas (46,4%), et abaissé chez 3 patients (2%). Enfin, 25 patients (16,1%) avaient un nombre de leucocytes supérieur à 15000 par mm³.

La cytologie articulaire n'était renseignée que pour 41 patients soit 20,7% des observations. Parmi eux, 6 (14,6%) avaient des leucocytes inférieurs à 2000/mm³,

22 (53,7%) entre 10000 et 50000/mm³, et 7 (17,1%) supérieurs à 50000/mm³. Concernant les 6 patients présentant un liquide non inflammatoire, leurs caractéristiques sont résumées dans le tableau 3. Le diagnostic était retenu de par la positivité d'un prélèvement bactériologique intra-articulaire dans les 6 cas (3 Staphylocoques aureus, 1 staphylocoque à coagulase négative, 1 BK et 1 Méningocoque).

Patients et terrain	Présentation clinique – délai de prise en charge	Biologie	Germe	Evolution
N°1 : homme 50 ans, atcd goutte	Monoarthrite genou aigue fébrile – 5 jours	CRP = 148mg/l	Staph coag nég	Guérison
N°2 : homme 68 ans, diabétique	Monoarthrite coude subaigue – 27 jours	CRP = 49mg/l	Staph Aureus	Guérison
N°3 : femme 60 ans	Monoarthrite hanche chronique – 200 jours	CRP = 13mg/l	BK	Morbidité articulaire (arthroplastie)
N°4 : homme 60 ans, diabétique et AINS	Monoarthrite cheville subaigue -48 jours	CRP=65mg/l	Staph Aureus	Morbidité articulaire (enraidissement)
N°5 : femme 56 ans	Monoarthrite poignet aigue – 4 jours	CRP=107mg/l	Staph Aureus	Guérison
N°6 : homme 19 ans, antibiothérapie préalable	Sepsis sévère et monoarthrite aigue – 3 jours	CRP=153mg/l	Méningocoque	Guérison

Tableau 4 : Description des cas à cytologie articulaire non inflammatoire (leucocytes inférieurs à 2000/mm³)

2. Examens morphologiques

Sur le plan radiologique, des radiographies étaient réalisées dans 156 observations. Elles étaient normales pour 73 patients (47%). Une érosion ou un flou cortical était déjà visible au moment du diagnostic pour 53 patients (34,1%), et un pincement pour 65 cas (41,9%).



Iconographie 1 : arthrite septique de hanche avec destruction articulaire, et subluxation sur lyse du cotyle.

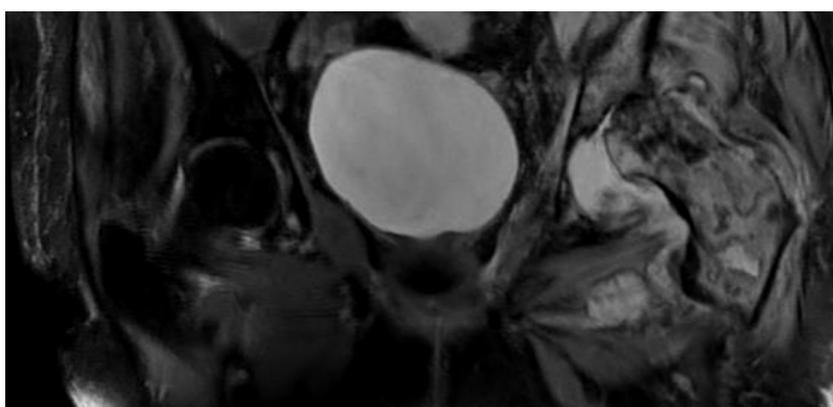
L'échographie était employée pour 37 patients (18,7%), permettant de mettre en évidence systématiquement l'épanchement (100%), avec 82,3% de synovites (30 patients) et 27,8% d'érosions (10 patients).

Le scanner a été réalisé pour 45 patients (22,7%), visualisant l'épanchement articulaire dans 38 cas (84,4%), des érosions dans 35 cas (77,8%) et un abcès dans 18 cas (40%), sachant que le délai de prise en charge moyen chez ces patients était de 31,9 jours ($\pm 38,2$).



Iconographie 2: Coupe axiale de scanner passant par les articulations coxofémorales, avec épanchement et érosions dans le cadre d'une arthrite septique de hanche gauche.

L'IRM a été utilisée pour 53 patients (26,8%) et n'était jamais normale. Elle est utilisée pour les articulations profondes difficilement accessibles à l'examen clinico-échographique, mais aussi lorsque le tableau clinique était moins franc avec une présentation subaiguë voire chronique. Elle mettait en évidence à 98,1% (52 patients) des modifications de signal d'allure inflammatoire, 67,9% (36 patients) d'érosions et 96,2% (51 patients) d'épanchements.



Iconographie 3 : IRM coupe coronale pondération STIR avec épanchement, œdème intra-osseux et destruction articulaire de la hanche gauche sur arthrite septique

3. Examens bactériologiques

a) Arthrites avec et sans germes identifiés

Sur le plan bactériologique, le germe a été mis en évidence pour 169 patients (85,4%), tous examens confondus. Ce qui représente 29 patients (14,6%) sans identification de germe. Ils avaient tous bénéficié d'une enquête bactériologique (hémocultures et ponction médicale et/ou chirurgicale).

Parmi ces 29 cas, 21 (72,4%) avaient été exposés à une antibiothérapie préalable.

Sept patients étaient diagnostiqués sur une clinique compatible avec radiographies évocatrices (IRM, scanner ou évolution radiographique), et 1 après l'analyse histologique d'une biopsie synoviale. Toujours parmi ces 29 patients, on retrouvait 14 arthropathies sous-jacentes dont 6 arthropathies microcristallines, 1 antécédent d'arthrite septique, 3 polyarthrites rhumatoïdes, 2 arthroses et 2 autres rhumatismes inflammatoires. Cinq patients avaient une atteinte oligoarticulaire et 2 patients avaient bénéficié d'un geste articulaire préalable (1 arthroscopie et 1 arthroscanner). Une porte d'entrée était retrouvée pour 19 de ces patients.

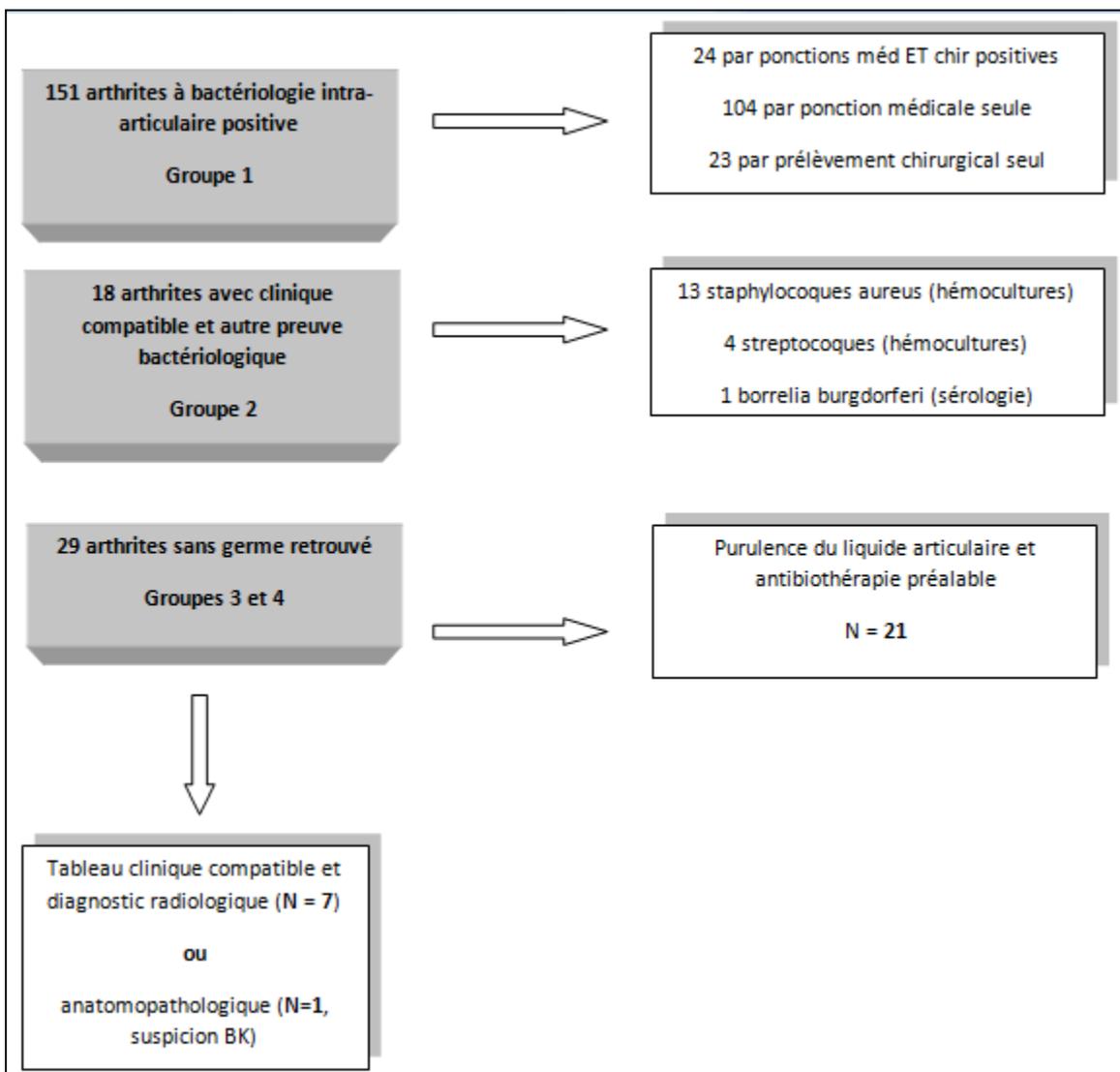


Figure 5 : Modalités du diagnostic positif d’arthrite septique (application des critères de Newman)

b) Formes polymicrobiennes

On notait 9 cas (4,5%) avec 2 germes. Les germes sont détaillés dans le tableau 4. Ils étaient mis en évidence sur 7 ponctions médicales et 2 chirurgicales. On retrouvait 5 staphylocoques à coagulase négative, 6 staphylocoques aureus et 5 streptocoques. Quatre cas étaient évocateurs d’une infection par contiguïté (1

d'origine digestive par fistule rectale vers la sacro-iliaque, 2 plaies cutanées surinfectées en regard de l'articulation atteinte, 1 érysipèle).

PATIENTS	PONCTION	GERME n°1	GERME n°2
Cas 1	Médicale	SARM	<i>Streptocoque constellatus</i>
Cas 2	Médicale	<i>Streptocoque bovis</i>	SCN
Cas 3	Chirurgicale	<i>Streptocoque du groupe B</i>	SCN
Cas 4	Médicale	SAMS	SCN
Cas 5	Médicale	SAMS	SCN
Cas 6	Médicale	SAMS	SCN
Cas 7	Médicale	<i>Streptocoque du groupe B</i>	SAMS
Cas 8	Méd ET Chir	SAMS	<i>Enterobacter aerogenes</i>
Cas 9	Médicale	<i>Streptocoque intermedius</i>	<i>E.Coli</i>

Tableau 4 : Description des infections polymicrobiennes

c) Prélèvements de liquide articulaire

Cent quatre-vingt trois patients (92,4%) ont eu une ponction de liquide articulaire médicale et /ou chirurgicale, permettant de retrouver le germe dans 151 cas (82%).

Quinze patients n'avaient pas bénéficié de ponction articulaire du fait d'un diagnostic bactériologique déjà établi (hémocultures) avec un traitement adapté.

Sur les 169 ponctions médicales réalisées, le germe était mis en évidence dans 128 cas (75,7%).

Pour 12 de ces 128 patients (9,4%), la bactérie était visible dès l'examen direct.

Il y a eu 62 ponctions/prélèvements chirurgicaux, 47 (78,3%) permettaient l'identification du germe, dont 14 par biopsie synoviale et 8 par biopsie synoviale et osseuse. Seize ponctions chirurgicales ont été réalisées après une première ponction médicale négative. Elles ont permis le diagnostic bactériologique dans 12 cas.

d) Hémocultures et autres prélèvements

Les hémocultures étaient positives pour 52 patients sur 198 (26,4%). Elles étaient le seul examen bactériologique positif pour 17 cas (dont 12 staphylocoques aureus, 3 pneumocoques et 2 autres streptocoques).

Un cas d'arthrite septique était confirmé par une autre méthode. Il s'agissait d'une sérologie de Lyme positive dans un contexte évocateur, puisque le patient présentait une monoarthrite aigue du genou avec porte d'entrée à type de piqûre d'insecte compatible. Le germe n'avait pas été mis en évidence dans le liquide articulaire mais le patient avait bénéficié d'une antibiothérapie préalable.

e) Description des germes

Chez les 169 patients présentant une documentation bactériologique, un total de 178 germes était mis en évidence.

La répartition de ces germes était la suivante : les plus fréquents étaient les staphylocoques aureus, retrouvé 99 fois (55,6%), dont 18 (18,2% des staphylocoques aureus) présentaient une résistance à la méthicilline. Puis les streptocoques, retrouvés 32 fois (18,0%) et les staphylocoques à coagulase

négative, avec 22 cas (12,4%). Parmi les autres germes, on notait 5 Pseudomonas Aeruginosa, 4 BK, 4 Escherichia Coli, 2 Gonocoques (cf Figure 5).

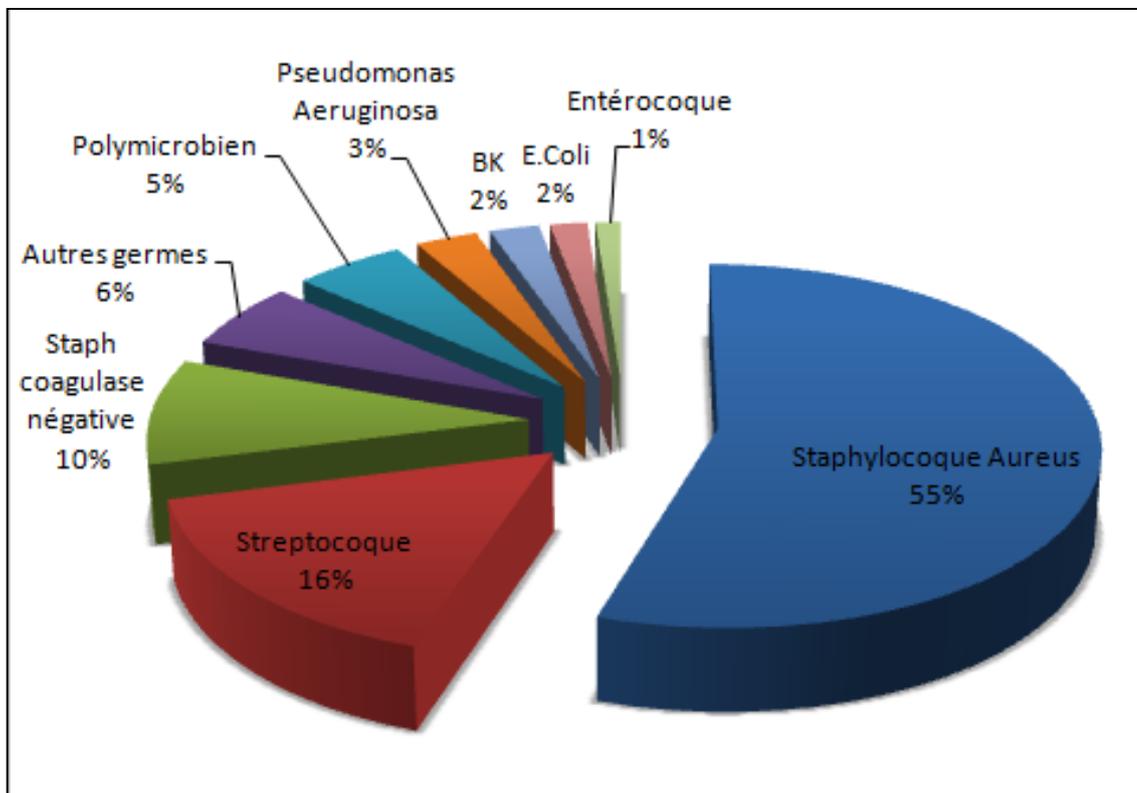


Figure 5 : Répartition des germes retrouvés (sur 169 patients)

4. Recherche d'endocardite

Il y avait 84 patients qui ont bénéficié d'une ETT (42,4%), et 44 d'une ETO (22,2%). Entre 1997 et 2005, sur 128 cas, 47 patients (36,7%) avaient eu une ETT et/ou une ETO, alors qu'entre 2006 et 2014, 51 patients sur 70 (72,9%) en bénéficiaient ($p < 0,0001$). Parallèlement à ces résultats, on retrouvait 11 endocardites, dont 1 entre 1997 et 2005 et 10 entre 2006 et 2014 ($p < 0,0001$).

La bactériémie et l'infection articulaire à staphylocoque aureus ou à streptocoque sont considérées comme particulièrement à risque d'endocardite. Le tableau 5 résume la fréquence des explorations cardiaques en fonction de ces 2 germes et en fonction de la présence d'une bactériémie tous germes confondus.

Sur les 52 bactériémies (13 à streptocoque, 35 à staphylocoque aureus, 1 à Escherichia Coli, 1 à haemophilus), 38 patients (73,1%) ont bénéficié d'une ETT et/ou d'une ETO, avec un total de 11 endocardites.

Après 2005, la totalité des patients bactériémiques (n = 25) bénéficiait d'au moins une exploration cardiaque.

Sur 130 patients ayant présenté une arthrite septique à staphylocoque aureus ou à streptocoque, 75 patients (57,7%) ont été explorés sur le plan cardiaque, avec 9 endocardites retrouvées. On notait 48 patients bactériémiques dont 14 (29,1%) n'avaient pas bénéficié d'exploration cardiaque à la recherche d'une endocardite. Ces 14 patients étaient pris en charge entre 1997 et 2005.

	Arthrite à Staphylocoque aureus 98 patients	Arthrite à Streptocoque 32 patients	Bactériémie (tous germes) 52 patients
ETT	46,9%	65,6%	65,4%
ETO	22,4%	43,8%	51,9%
ETT et/ou ETO	53,0%	75,0%	73,1%

Tableau 5 : Fréquence des explorations cardiaques selon le germe responsable de l'arthrite septique ou selon la présence d'une bactériémie tous germes confondus

Le diagnostic d'endocardite a été retenu dans 11 cas (5,6%) dont 8 retenus sur critères de Dukes majeurs (hémocultures et ETT/ETO compatibles). Seulement 3 cas ont été retenus après avoir pris en considération les critères mineurs, sachant que tous étaient bactériémiques.

Il s'agissait de 7 staphylocoques aureus, 2 streptocoques, 1 Escherichia Coli, 1 haemophilus. On notait 2 présentations oligoarticulaires. Dans 9 cas sur 11, le dossier était géré conjointement avec les infectiologues. Pour 9 patients, le germe était aussi retrouvé à la ponction articulaire. Trois patients (27,3%) sont décédés.

D. Prise en charge thérapeutique

La durée d'hospitalisation dans le service était en moyenne de 19,1(+/-11,2) jours, avec une médiane à 16 jours.

1. Antibiothérapie

a) Modalités de prescription

Le type d'antibiotique a pu être évalué pour les 198 patients, alors que la durée du traitement n'était considérée que pour les patients non décédés en cours de traitement et pour lesquels un suivi était disponible (soit 178 patients). Une antibiothérapie intra-veineuse initiale était utilisée dans 157 cas (79,3%). La durée moyenne était de 15,9 (\pm 22,4) jours sur 102 cas renseignés.

Un traitement per os était effectué dans 176 cas (88,9%), pour une durée moyenne de 81,3 jours ($\pm 68,2$) sur 138 cas renseignés, avec des extrêmes de 7 à 365 jours.

La durée totale de l'antibiothérapie était en moyenne de 96,6 ($\pm 55,6$) jours sur 177 cas renseignés, avec des valeurs extrêmes à 28 et 365 jours. En enlevant les 5 arthrites tuberculeuses, qui ont toutes bénéficié d'une antibiothérapie d'1 an, la durée moyenne d'antibiothérapie était de 89,3 jours ($\pm 45,5$).

Entre 1997 et 2005, la durée moyenne d'antibiothérapie (sans les arthrites tuberculeuses) était de 97,1 jours ($\pm 34,5$) sur 110 cas renseignés. Entre 2006 et 2014, la durée moyenne d'antibiothérapie (sans les arthrites tuberculeuses) était de 75,5 jours ($\pm 57,9$) sur 62 cas renseignés. La différence entre les 2 périodes est statistiquement significative avec $p = 0,002$.

Nous avons représenté l'évolution de la durée moyenne d'antibiothérapie totale dans la figure 6.

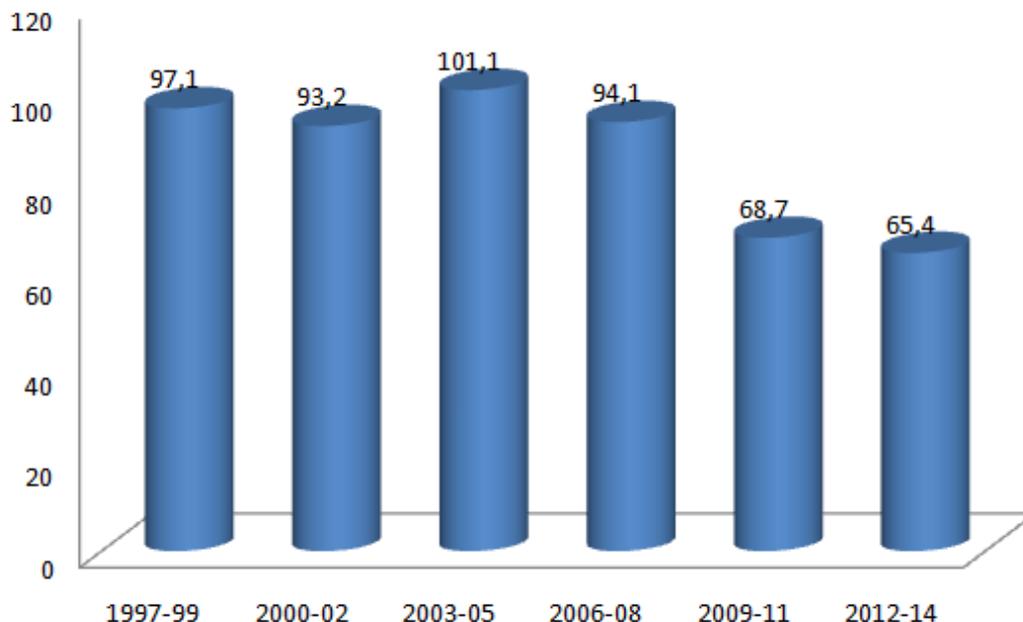


Figure 6 : Evolution de la durée moyenne d'antibiothérapie (en jours) en fonction du temps (sans les arthrites tuberculeuses)

Pour 146 patients (73,7%), le clinicien attendait l'identification du germe avant de mettre en place l'antibiothérapie. Pour les 52 autres patients (26,3%), l'antibiothérapie était débutée de façon empirique, soit du fait d'une bactériologie négative (29 cas), soit du fait du tableau initial (sepsis ou inflammation locale majeure) pour 23 cas.

La monoantibiothérapie n'était utilisée que chez 13 patients (7,3%). Elle était prescrite plus récemment puisque 12 patients sur 13 étaient pris en charge après 2005. Onze patients avaient bénéficié d'un avis infectiologique. Les germes concernés étaient 2 méningocoques, 1 gonocoque, 1 borréliose, 2 staphylocoques aureus, 2 pseudomonas, 3 streptocoques et 2 arthrites sans germe. L'évolution était complètement favorable dans 10 cas sur 13 (1 arthroplastie, 2 enraidissements),

sachant que pour un des patients présentant une arthrite à pseudomonas, l'articulation était déjà détruite au début de la prise en charge diagnostique.

Germe	Présentation	Antibiothérapie	Evolution
1 : streptocoque groupe G	Aigue	Amoxicilline	Favorable
2 : streptocoque groupe G	Aigue	Amoxicilline	Favorable
3 : streptocoque groupe B	Aigue	Amoxicilline	Favorable
4 : SARM	Aigue	Clindamycine	Enraidissement
5 : SAMS	Aigue	Cloxacilline IV	Favorable
6 : pseudomonas aerug.	Chronique	Ciprofloxacine	Favorable
7 : pseudomonas aerug.	Chronique	Imipénème	Arthroplastie
8 : méningocoque	Aigue	Cefotaxime	Favorable
9 : gonocoque	Aigue	Ceftriaxone	Favorable
10 : borrelia burgd.	Aigue	Ceftriaxone	Favorable
11 : méningocoque	Aigue	Ceftriaxone	Enraidissement
12 : bactério négative	Aigue	Cefotaxime	Favorable
13 : bactério négative	Aigue	Cefotaxime	Favorable

Tableau 6 : Description des cas traités par monothérapie

b) Description des antibiotiques et des associations

L'antibiotique intra-veineux le plus utilisé était la pénicilline M avec 74 observations (47,1%). Les quinolones étaient utilisées pour 84 cas (53,5%), les aminosides pour 53 cas (33,8%) et la rifampicine pour 37 cas (23,6%). Les

glycopeptides (vancomycine et teicoplanine) étaient utilisés 32 fois (20,4%), alors que la daptomycine n'était utilisée que dans un seul cas (0,6%). Enfin, les céphalosporines de 3^{ème} génération étaient employées dans 29 cas (18,5%), l'amoxicilline 21 fois (13,4%), et l'amoxicilline/acide clavulanique 7 fois (4,5%).

Les associations d'antibiotiques intraveineux les plus utilisées étaient :

- Pénicilline M et quinolones (ou fluoroquinolones) avec 37 cas (23,6%)
- Pénicilline M et gentamicine (ou fluoroquinolones) avec 23 cas (14,6%)
- Rifampicine et quinolones (ou fluoroquinolones) avec 20 cas (12,7%)
- Glycopeptides et aminosides avec 14 cas (8,9%)

Antibiothérapie IV	Nombre de prescriptions (%)
Pénicillines M	74 (47,1%)
Amoxicilline	21 (13,4%)
Amoxicilline/acide clavulanique	7 (4,5%)
Céphalosporines 3 ^{ème} génération	29 (18,5%)
Glycopeptides	32 (20,4%)
Daptomycine	1 (0,6%)
Aminosides	53 (33,8%)
Quinolones et fluoroquinolones	84 (53,5%)
Rifampicine	37 (23,6%)
Pénicillines M et quinolones	37 (23,6%)
Pénicillines M et aminosides	23 (14,6%)
Amoxicilline et aminosides	12 (7,6%)
Céphalosporines 3 G et aminosides	12 (7,6%)
Rifampicine et quinolones	20 (12,7%)
Glycopeptides et aminosides	14 (8,9%)

Tableau 7: Nombre de prescriptions des principales classes d'antibiotiques IV (sur 157 patients ayant bénéficié d'une antibiothérapie IV)

L'antibiotique per os le plus utilisé était la rifampicine avec 73 observations (41,5%), puis la pénicilline M avec 54 observations (30,7%). Sur ces 54 observations, seulement 1 cas était postérieur à 2005.

Les quinolones (ofloxacine, ciprofloxacine et levofloxacine) étaient employées dans 117 cas au total (soit 66,5% des cas avec 49 prescriptions d'ofloxacine, 29 de ciprofloxacine et 29 de levofloxacine).

A noter que la pristinamycine était utilisée dans 30 cas (17,0%). Elle était associée à divers antibiotiques et était exclusivement prescrite entre 1997 et 2005. Il s'agissait essentiellement d'infections à staphylocoque (8 SAMS, 7 SARM, 4 SCN).

Enfin, l'amoxicilline était prescrite pour 21 patients (11,9%), la clindamycine pour 20 patients (11,4%) et l'acide fusidique pour 9 patients (5,1%). Le linézolide n'était utilisé que 4 fois (2,3%) et le triméthoprime/sulfaméthoxazole 5 fois (2,8%).

L'évolution de la prescription des antibiotiques est détaillée dans la figure 7.

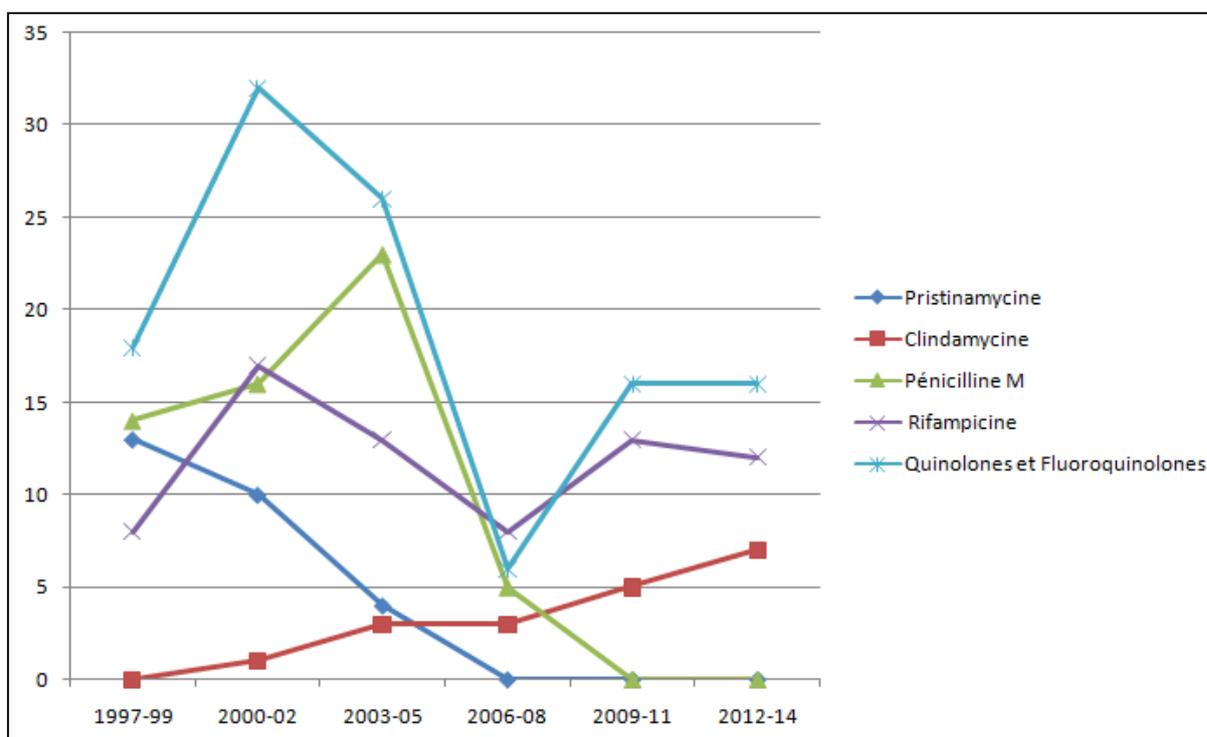


Figure 7: Evolution du nombre de prescriptions d'antibiotiques per os en fonction des différentes molécules

Les associations d'antibiotiques per os les plus employées étaient :

- Pénicilline M et quinolone (ou fluoroquinolone) avec 46 observations (26,1%).
- Rifampicine et quinolone (ou fluoroquinolone) avec 40 observations (22,7%).
- Clindamycine et quinolone (ou fluoroquinolone) avec 12 cas (6,8%). Pour 10 cas, la prescription était récente puisque postérieure à 2010

Cinq patients ont été traités par quadrithérapie antituberculeuse (4 BK prouvés et 1 diagnostic anatomopathologique) pendant 1 an. Pour 3 patients, l'évolution était favorable, alors qu'un cas présentait une destruction articulaire majeure (ostéoarthrite) avec mise en place d'une arthroplastie.

Antibiothérapie per os	Nombre de prescription (%)
Pénicillines M (Oxacilline et cloxacilline)	54 (30,7%)
Amoxicilline	21 (11,9%)
Rifampicine	73 (41,5%)
Quinolones et fluoroquinolones	117 (66,5%)
Pristinamycine	30 (17%)
Clindamycine	20 (11,4%)
Acide fusidique	9 (5,1%)
Triméthoprime/sulfaméthoxazole	5 (2,8%)
Linezolide	4 (2,3%)
Association Pénicilline M et quinolones	46 (26,1%)
Association Rifampicine et quinolones	40 (22,7%)
Association Clindamycine et quinolones	12 (6,8%)

Tableau 8 : Nombre de prescriptions des principales classes d'antibiotiques per os (sur 176 patients ayant bénéficié d'une antibiothérapie per os)

c) Modifications de l'antibiothérapie

Les médecins avaient effectué un switch d'antibiothérapie dans 62 cas (31,3%). La cause principale du switch était un problème de tolérance générale (digestive, cutanée, tendineuse ou autre) dans 31 cas (50%), puis une adaptation à l'antibiogramme pour 23 patients (37,1%), puis une aggravation du sepsis dans 4 cas (6,5%).

2. Avis infectiologique

Un avis spécialisé a été demandé pour 67 patients (33,8%). On notait une majoration du recours à un avis infectiologique après 2005 (cf figure 8). Ainsi, en 1997, il n’y avait qu’un seul cas ayant nécessité un avis (sur 12 patients), alors qu’en 2013 et 2014, la totalité des cas avaient bénéficié d’un avis spécialisé (sur 17 patients).

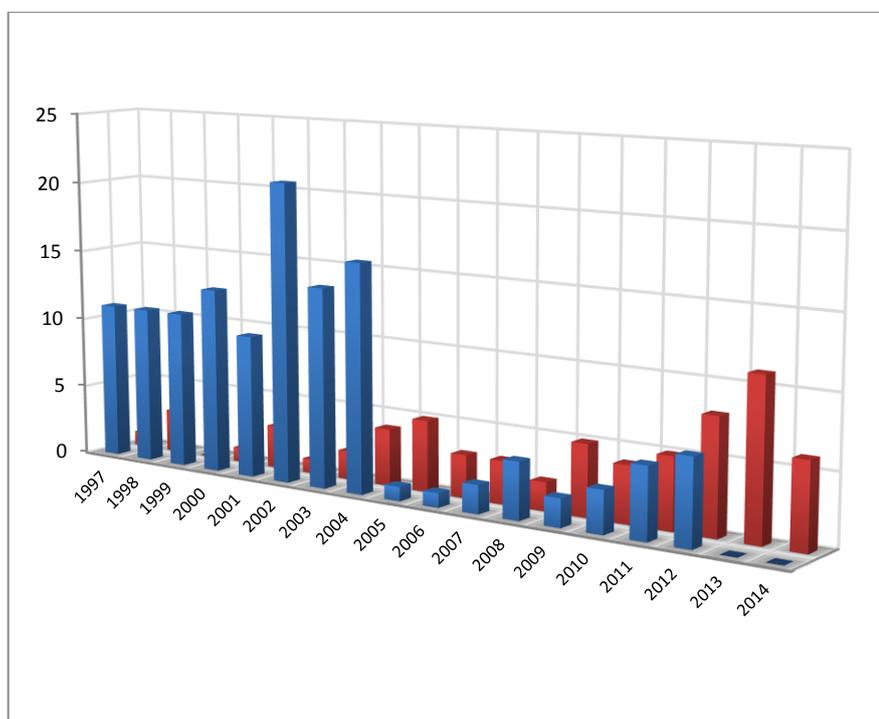


Figure 8 : Nombre de dossiers ayant bénéficié d'un avis infectiologique (en rouge) et dossiers sans recours à l'avis spécialisé (en bleu).

De 1997 à 2005, 20 patients sur 128 (15,6%) bénéficiaient d'un avis infectiologique, contre 47 sur 70 (67,1%) entre 2006 et 2014 ($p < 0,0001$).

3. Prise en charge chirurgicale

Une prise en charge chirurgicale a été nécessaire au cours de l'hospitalisation initiale pour 66 (33,3%) patients. Treize (19,7%) bénéficiaient d'un lavage par arthroscopie et 40 (60,6%) par arthrotomie.

L'évolution défavorable initiale sous traitement médical était la principale cause de recours chirurgical (20 patients, 30,3%), suivie de l'importance des signes inflammatoires locaux ou une purulence du liquide articulaire (16 patients, 24,2%), puis de la nécessité de prélèvements chirurgicaux (10 patients, 15,1%).

Les autres causes sont représentées par un abcès à drainer (4 patients, 6,1%), une prise en charge initiale en chirurgie orthopédique (3 patients, 4,5%), une ostéo-arthrite à l'imagerie (9 patients, 13,6%) et la nécessité d'une diminution de l'inoculum du fait d'un sepsis sévère (3 patients, 4,5%).

Sur les 17 patients présentant une arthrite septique de hanche, 13 cas ont bénéficié d'une prise en charge chirurgicale (76,5%).

On notait 39 prises en charge chirurgicales sur 128 patients (30,5%) entre 1997 et 2005, contre 27 sur 70 (38,6%) entre 2006 et 2014, sans différence significative ($p=0,2$).

4. Autres traitements

Concernant les traitements antalgiques, ils ont été prescrits pour 137 patients (69,2%). Parmi eux, une majorité de palier 2 (83 patients, 60,6%), et 32 patients (23,4%) ont bénéficié d'un traitement morphinique.

L'immobilisation initiale n'était préconisée que pour 69 patients sur 198 (34,8%). L'immobilisation était proposée uniquement à visée antalgique et était levée dès l'amélioration clinique.

E. Evolution

L'évolution a pu être étudiée pour 189 patients faute de données pour les 9 patients restants. Ces 9 patients avaient des suivis extérieurs non traçables (suivi en ville ou à l'étranger pour 8 patients, refus de soins et absence de suivi pour 1 patient).

1. Décès

On notait 11 patients décédés (5,8%), à chaque fois du fait du sepsis, dont 3 présentaient une endocardite. Parmi ces 11 cas, il y avait 4 infections à SARM, 6 à SAMS, 1 polymicrobienne (SAMS + SCN), 1 à pseudomonas et 1 à haemophilus Il s'agissait de patients avec des comorbidités lourdes (3 patients avec néoplasie ou hémopathie évolutive, 4 patients diabétiques, 3 patients cirrhotiques, 4 patients avec insuffisance rénale chronique et 2 sous immunosuppresseurs associés à une corticothérapie).

Le décès survenait précocement dans 10 cas (moins de 15 jours après l'instauration de l'antibiothérapie), et à 25 jours de l'antibiothérapie dans 1 cas (acutisation leucémie et sepsis).

2. Evolution défavorable

Au total, 45 évolutions défavorables après prise en charge (décès et/ou récurrence et/ou morbidité articulaire) étaient retenues (23,8%).

Il y avait 5 récurrences au cours du suivi (2,6%), à chaque fois associées à une morbidité articulaire. Ces 5 patients présentaient des comorbidités. Le délai de prise en charge était généralement long (4 patients à plus de 1 mois d'évolution) et un seul patient avait bénéficié d'une prise en charge chirurgicale adjuvante. Trois modalités antibiotiques étaient inadaptées au regard des recommandations actuelles mais pas de l'époque où elles ont été prescrites (pénicilline M per os en association). La durée d'antibiothérapie était supérieure à 3 mois pour les 5 patients.

Patients	Comorbidités	Topographies et délais de PEC	Germes
1 : Homme 67 ans, PEC 1997	Diabète, arthropathie, corticoïdes	Epaule 1 mois	SARM
2 : Femme, 73 ans, PEC1997	Néoplasie	Epaule 3 mois	SARM
3 : Homme, 39 ans PEC 2002	Diabète, éthylisme	Cheville 1 mois	SCN
4 : Homme, 67 ans PEC 1997	Arthropathie (PR), corticoïdes	Coude 1 mois	Sans germe (antibio préalable)
5 : Homme, 54 ans PEC 2003	Corticoïdes	Genou 7 jours	SAMS

Tableau 9 : Description des cas ayant récidivés au cours du suivi

3. Morbidité articulaire

La morbidité articulaire (enraidissement articulaire avec retentissement fonctionnel, traitement chirurgical non conservateur) était étudiée sur 179 patients au terme du suivi. Notons que pour un des patients décédés, la morbidité articulaire était connue puisqu'il avait subi une amputation de sauvetage avant le décès.

On comptait 35 patients (19,6%) présentant une évolution défavorable du point de vue articulaire, avec 1 amputation, 7 arthroplasties, 27 enraidissements avec retentissement fonctionnel.

Les 7 arthroplasties étaient réalisées du fait d'une ostéo-arthrite avec décision de résection osseuse au cours de la prise en charge initiale. Elles concernaient 4 hanches, 2 genoux et 1 métatarso-phalangienne.

.II. Données analytiques

A. Variable Décès

1. Analyse univariée

Concernant la mortalité liée au sepsis, l'étude a permis de faire ressortir plusieurs facteurs associés à ce risque :

- La présence d'une bactériémie : OR 3,55 [1,03-12,18], $p=0,04$
- La présence d'une endocardite : OR 9,16 [1,99-42,18], $p = 0,004$
- L'arthrite à SARM : OR 7,90 [2,03-30,83], $p = 0,003$
- Un nombre de leucocytes sanguins supérieur à 20000/mm³ : OR 11,42 [1,74-75,12], $p = 0,01$

Les caractéristiques du patient (âge, sexe, terrain débilite, immunosuppresseurs, arthropathie sous jacente) n'étaient pas associées à un risque plus important de décès, avec tout de même l'antécédent de diabète qui se rapproche de la significativité (OR 3,06[0,84-11,16], $p = 0,09$).

2. Analyse multivariée

En analyse multivariée, plusieurs facteurs sont associés à un surrisque de mortalité :

- L'existence d'une endocardite : OR 12,64[1,96-81,45] $p = 0,008$
- L'arthrite à SARM : OR 7,90[2,03-30,83], $p = 0,003$
- Un nombre de leucocytes sanguins supérieur à 20000/mm³ : OR 11,42[1,74-75,12], $p = 0,02$

Ces résultats sont résumés dans le tableau 10.

Décès	Analyse univariée <i>p</i>	Odds Ratio [IC à 95%]	Analyse multivariée <i>p</i>	Odds Ratio [IC à 95%]
Age >65 ans	0,42	1,68 [0,49-5,73]		
Sexe (masculin)	0,16	0,41[0,12-1,44]		
Genou	0,66	0,74[0,19-2,88]		
Hanche	0,55	0,40[0,02-7,70]		
Epaule	0,08	3,55[0,86-14,66]		
Coude	0,61	0,46[0,02-8,94]		
Sacro iliaque	0,96	0,95[0,11-7,86]		
Oligo- ou polyarticulaire	0,91	0,89[0,11-7,35]		
Immunosupresseurs	0,41	1,98[0,40-9,86]		
Corticoïdes	0,53	1,66[0,34-8,22]		
AINS	0,99	1,01[0,21-4,92]		
Arthropathie sous jacente	0,96	0,97[0,27-3,44]		
Néoplasie ou hémopathie	0,48	1,65[0,42-6,55]		
Diabète	0,09	3,06[0,84-11,16]		
Terrain débilite (pathologie pulm, hépatique ou rénale chronique)	0,10	2,80[0,83-9,68]		
Antibiothérapie préalable	0,60	0,66[0,14-3,15]		
Délai PEC (sur 165 patients)	0,28	0,96[0,90-1,03]		
Début antibiothérapie après germe	0,48	1,76[0,37-8,42]		
Avis infectiologique	0,41	1,68[0,49-5,73]		
PEC chirurgicale	0,41	1,68[0,49-5,73]		
CRP (sur 183 patients)	0,10	1,00[0,99-1,01]		
Leuco>20000/mm3 (sur 149 patients)	0,01	11,42[1,74-75,12]	0,054	8,62[0,96-76,88]
Bactériémie	0,04	3,55[1,03-12,18]	NS	NS
Endocardite	0,004	9,16[1,99-42,18]	0,008	12,64[1,96-81,45]
Recherche germe négative	0,32	4,36[0,24-79,82]		
Staphylocoque aureus	0,09	3,12[0,82-12,43]		
SARM	0,003	7,90[2,03-30,83]	0,009	13,83[1,90-100,62]
SAMS	0,87	0,90[0,26-3,20]		
Streptocoque	0,34	0,24[0,01-4,40]		

Tableau 10 : Analyses uni et multivariées des facteurs prédictifs de mortalité liée au sepsis (sur 189 patients)

B. Variable « évolution défavorable »

1. Analyse univariée

De même, certains facteurs étaient associés à une évolution défavorable (décès et/ou morbidité articulaire et/ou récurrence). Ces résultats sont résumés dans le tableau 4. Les données significatives étaient les suivantes :

- Patients sous immunosuppresseurs : OR 3,02 [1,16-7,85], $p = 0,02$
- Patients sous corticothérapie : OR 3,56 [1,45-8,76], $p = 0,006$
- Arthrite à SARM : OR 3,68[1,29-10,45], $p = 0,002$

Après analyse, on remarquait 2 facteurs confondants, à savoir le recours à un avis infectiologique et le recours à une prise en charge chirurgicale qui étaient sollicités dans les cas les plus graves, avec un résultat significatif (OR 2,63 [1,32-5,22], $p = 0,006$).

Certains facteurs étaient à la limite de la significativité comme l'atteinte sacro-iliaque (OR 0,17[0,02-1,31], $p = 0,09$), une endocardite associée (OR 3,48[0,96-12,61], $p = 0,06$) et des leucocytes supérieurs à 20000/mm³ dans le sang (OR 4,11[0,79-21,44], $p = 0,09$).

Les autres caractéristiques de terrain et le délai de prise en charge n'étaient pas associés à un surrisque d'évolution défavorable.

2. Analyse multivariée

En analyse multivariée, aucun facteur n'était associé à une évolution défavorable.

Ces résultats sont résumés dans le tableau 11.

Evolution Défavorable	Analyse univariée <i>p</i>	Odds Ratio [IC à 95%]	Analyse multivariée <i>p</i>	Odds Ratio [IC à 95%]
Age >65 ans	0,53	1,25[0,63-2,51]		
Sexe (masculin)	0,11	0,57[0,29-1,13]		
Genou	1,0	1,00[0,49-2,03]		
Hanche	0,57	1,38[0,46-4,14]		
Epaule	0,49	1,43[0,52-3,97]		
Coude	0,72	0,79[0,21-2,92]		
Sacro iliaque	0,09	0,17[0,02-1,31]		
Oligo- ou polyarticulaire	0,17	2,03[0,75-5,51]		
Immunosuppresseurs	0,02	3,02[1,16-7,85]	NS	NS
Corticoïdes	0,006	3,56[1,45-8,76]	NS	NS
AINS	0,97	0,98[0,41-2,35]		
Arthropathie sous jacente	0,64	1,18[0,59-2,34]		
Néoplasie ou hémopathie	0,50	0,73[0,30-1,80]		
Diabète	0,53	1,32[0,56-3,10]		
Terrain débilite (pathologie pulm, hépatique ou rénale chronique)	0,73	1,14[0,56-2,32]		
Antibiothérapie préalable	0,94	0,97[0,45-2,11]		
Délai PEC (sur 165 patients)	0,18	1,01[1,00-1,02]		
Début antibiothérapie après germe	0,54	0,79[0,38-1,65]		
Avis infectiologique	0,006	2,63[1,32-5,22]	NA	NA
PEC chirurgicale	0,006	2,63[1,32-5,22]	NA	NA
Immobilisation	0,41	1,33[0,67-2,66]		
CRP (sur 183 patients)	0,06	1,00[1,00-1,01]		
Leuco>20000/mm3 (sur 149 patients)	0,09	4,11[0,79-21,44]		
Bactériémie	0,68	1,17[0,56-2,47]		
Endocardite	0,06	3,48[0,96-12,61]		
Recherche germe négative	0,21	2,05[0,67-6,26]		
Radio initiale normale	0,54	0,81[0,41-1,58]		
Staphylocoque aureus	0,19	1,56[0,80-3,07]		
SARM	0,002	3,68[1,29-10,45]	NS	NS
SAMS	0,89	0,95[0,48-1,90]		
Streptocoque	0,11	0,36[0,10-1,25]		

Tableau 11: Analyses uni et multivariées des facteurs prédictifs d'évolution défavorable (sur 189 patients)

C. Variable « morbidité articulaire »

1. Analyse univariée

Sur les 179 patients pour lesquels la morbidité articulaire était évaluable, certains facteurs associés ont pu être mis en évidence :

- Patients sous immunosuppresseurs : OR 3,02[1,08-8,48], $p = 0,04$
- Patients sous corticothérapie : OR 3,81[1,46-9,96], $p = 0,006$

D'une façon similaire au paramètre « évolution défavorable », le recours à un avis infectiologique et le recours à une prise en charge chirurgicale OR 2,98[1,40-6,36] étaient retrouvés en tant que facteur confondant.

Les autres paramètres (résumés dans le tableau 5) comme le type de germe, la localisation, le terrain du patient, le délai de prise en charge ou le recours à une immobilisation n'étaient pas associés à un surrisque de morbidité articulaire. Seule une radiographie initiale normale semblait se rapprocher de la significativité en tant que facteur protecteur (OR 0,46[0,19-1,11], $p = 0,08$).

2. Analyse multivariée

En analyse multivariée, un seul facteur était associé à un surrisque de morbidité articulaire, à savoir la corticothérapie (OR 5,79 [1,34-25,05], $p = 0,02$).

Les variables « avis infectiologique » et « prise en charge chirurgicale » n'étaient pas pris en compte dans l'analyse multivariée puisqu'il s'agissait de facteurs confondants.

Morbidité articulaire	Analyse univariée <i>p</i>	Odds Ratio [IC à 95%]	Analyse multivariée <i>p</i>	Odds Ratio [IC à 95%]
Age >65 ans	0,85	1,8[0,49-2,35]		
Sexe (masculin)	0,21	0,62[0,30-1,30]		
Genou	0,67	1,18[0,55-2,55]		
Hanche	0,29	1,83[0,60-5,60]		
Epaule	0,83	0,87[0,24-3,21]		
Coude	0,96	1,03[0,28-3,87]		
Sacro iliaque	0,13	0,10[0,006-1,90]		
Oligo- ou polyarticulaire	0,13	2,28[0,79-6,56]		
Immunosuppresseurs	0,04	3,02[1,08-8,48]	NS	NS
Corticoïdes	0,006	3,81[1,46-9,96]	0,04	3,01 [1,04-8,71]
AINS	0,90	0,94[0,35-2,49]		
Arthropathie sous jacente	0,67	1,18[0,55-2,51]		
Néoplasie ou hémopathie	0,24	0,512[0,17-1,57]		
Diabète	0,87	1,09[0,41-2,92]		
Terrain débilité (pathologie pulm, hépatique ou rénale chronique)	0,82	0,91[0,40-2,05]		
Antibiothérapie préalable	0,66	1,20[0,53-2,74]		
Délai PEC (sur 156 patients)	0,07	1,01[1,00-1,02]		
Début antibiothérapie après germe	0,35	0,69[0,31-1,51]		
Avis infectiologique	0,005	2,98[1,40-6,36]	NA	NA
PEC chirurgicale	0,005	2,98[1,40-6,36]	NA	NA
Immobilisation	0,17	1,68[0,80-3,57]		
CRP (sur 173 patients)	0,17	1,00[1,00-1,01]		
Geste intra articulaire	0,67	1,30[0,40-4,26]		
Recherche germe négative	0,45	1,55[0,50-4,80]		
Radio initiale normale	0,08	0,46[0,19-1,11]		
Staphylocoque aureus	0,66	1,18[0,56-2,47]		
SARM	0,22	2,19[0,62-7,75]		
SAMS	0,85	0,93[0,43-1,99]		
Streptocoque	0,24	0,47[0,13-1,66]		

Tableau 12 : Analyses uni et multivariées des facteurs prédictifs de morbidité articulaire (sur 179 patients)

.III.Comparaison avec l'étude 1967-1993

Publiée en 1996, l'étude de Loïc Le Dantec portait sur 179 patients, hospitalisés dans le service de rhumatologie du CHR de Lille entre 1967 et 1993. Les critères d'inclusion et d'exclusion étaient similaires puisqu'il s'agissait d'arthrites septiques sur articulations natives, extra-rachidiennes. Il notait une majoration progressive du nombre d'arthrites septiques au fil des années avec une moyenne de 7,2 cas par année. D'une manière globale, nous avons eu plus de cas (11 par an en moyenne), avec toutefois une chute de l'incidence en 2005 suivi d'une augmentation progressive jusqu'en 2014.

Nous avons donc comparé les caractéristiques de la population, l'épidémiologie, la présentation clinique et la prise en charge des arthrites septiques dans ces 2 études. Les résultats sont résumés dans le tableau 13.

A. Caractéristiques des patients

Il n'y avait pas de différence significative concernant le sexe et l'âge des patients. On notait dans les 2 études une majorité d'hommes (55 et 57,1%).

Nos patients présentaient plus de comorbidités avec : plus de néoplasies (3,4% versus 18,2%, $p < 0,0001$), de diabètes ($p = 0,008$), d'arthropathies préalables ($p < 0,0001$), de polyarthrites rhumatoïdes ($p = 0,002$) et de patients sous corticoïdes ($p < 0,0001$) ou immunosuppresseurs ($p < 0,0001$).

Le nombre de patients ayant bénéficié d'une antibiothérapie préalable ne s'est pas modifié entre les 2 études. On ne retrouvait pas non plus de majoration du nombre de gestes intra-articulaires préalables.

B. Caractéristiques cliniques

Les patients présentaient une fréquence de fièvre comparable entre les 2 études ($p=0,22$), tout comme le nombre de porte d'entrée identifiées ($p=0,93$). Il n'y avait pas de majoration du nombre d'arthrites septiques d'origine iatrogène. Il n'y avait pas non plus de différence significative pour le nombre de forme oligo ou polyarticulaire ($p=0,95$). La topographie des atteintes était similaire, excepté pour la hanche avec une franche diminution du nombre de cas dans notre étude (22,2% versus 7,7%, $p<0,0001$)

C. Caractéristiques biologiques et radiologiques

1. Sur le plan biologique

Le nombre de leucocytes par mm^3 était plus fréquemment supérieur à 10000 dans notre étude ($p=0,03$). La CRP n'était pas comparée puisqu'elle n'était réalisée que pour 52 patients dans l'étude de 1996, contre 192 dans notre étude.

2. Sur le plan bactériologique

On notait une amélioration de la mise en évidence du germe ($p<0,0001$) d'une manière globale, mais aussi de par la ponction médicale seule ($p<0,001$) tandis que le nombre de patients bactériémiques n'était pas modifié ($p=0,79$). La répartition des germes était comparable, notamment pour le staphylocoque aureus (56 vs 55,6%).

On notait par contre une augmentation du nombre de streptocoque (10,3% vs 18%) et du nombre d'arthrites polymicrobiennes (1,7 vs 4,5%), toutefois sans différence significative.

La recherche d'endocardite n'avait pas été recueillie dans l'étude de 1996 et ne pouvait donc être comparée.

3. Sur le plan radiologique

On notait plus de radiographies normales au début de la prise en charge dans notre étude (14% versus 47%, $p < 0,0001$).

D. Caractéristiques thérapeutiques et du suivi

1. Antibiothérapie

On ne mettait pas en évidence de différence significative pour le switch d'antibiothérapie entre les 2 études ($p = 0,067$) même s'il y a eu plus de modifications thérapeutiques dans notre étude (31,3% contre 22,9%).

Le Dantec montrait une diminution progressive de la durée de traitement antibiotique entre 1967 et 1993, avec une moyenne de 4 mois. Dans notre étude, la durée moyenne était d'environ 3 mois avec une poursuite de la diminution progressive de la durée de traitement.

Le type d'antibiothérapie ne pouvait être comparé, puisqu'il n'avait pas été recueilli dans l'étude de 1996. Par contre, il y avait plus de monothérapie entre 1966 et 1993 comparativement à 1997 et 2014 ($p = 0,002$).

2. Traitement chirurgical

On notait une franche augmentation du recours à la chirurgie adjuvante dans notre étude comparativement à l'étude de 1996. Ainsi, 33,3% des patients ont eu un traitement chirurgical dans notre série contre 9% dans la série antérieure ($p < 0,0001$).

3. Evolution

Concernant le nombre de décès, il y avait 3 décès (1,7%) dans l'étude de 1996 contre 11 (5,8%) dans la notre. La différence n'était cependant pas significative ($p = 0,09$). La morbidité articulaire et l'évolution défavorable n'étaient pas abordées dans l'étude de Le Dantec.

Par contre il ne décrivait aucun cas de récurrence infectieuse alors que nous en avons 5, sous réserve que les modalités de suivi n'étaient pas connues dans l'étude de 1996.

	Le Dantec – 179 patients	Notre étude – 198 patients	<i>p</i>
Âge moyen	53 ans	56 ans	NA
Sexe masculin	55%	57,1%	NS
Ethylisme	12%	13,7%	NS
Diabète	8%	17,2%	0,008
Corticothérapie	3%	16,2%	<0,0001
Geste intra articulaire	12,3%	8,6%	NS
Néoplasie	3,4%	18,2%	<0,0001
Arthropathie préalable	7,8%	37,4%	<0,0001
Polyarthrite rhumatoïde	2,2%	9,1%	0,002
Antibiothérapie préalable	29,5%	25,3%	NS
Origine iatrogène	13,4%	12,6%	NS
Fièvre	56%	49,5%	NS
Porte d'entrée retrouvée	56%	53,5%	NS
Monoarthrite	88%	89,9%	NS
Genou	32,3%	33,2%	NS
Hanche	22,2%	7,7%	<0,0001
Epaule	12%	10,5%	NS
Sacro iliaque	11,4%	10,5%	NS
Cheville	5,7%	7,3%	NS
Coude	3,8%	7,3%	NS
Oligo/Polyarticulaire	12%	10,1%	NS
Leucocytes > 10000/mm ³	35%	46,4%	NS
Germe identifié	65%	85,4%	<0,0001
Staph. Aureus	56%	55,6%	NS
Streptocoque	10,3%	18%	NS
Staph Coag Nég	7,7%	12,4%	NS
E.Coli	7,7%	2,2%	NS
Polymicrobien	1,7%	4,5%	NS
Ponction médicale positive	52%	75,7%	0,001
Hémocultures positives	25%	26,4%	NS
Radiographie initiale normale	14%	47,4%	<0,0001
Mono antibiothérapie	18%	7,6%	0,002
Switch antibiotique	23%	31,3%	NS
PEC chirurgicale	9%	33,3%	<0,0001
Décès	1,7%	5,8%	NS
Durée d'antibiothérapie	120 jours	94 jours	NA

Tableau 13 : Comparaison de l'épidémiologie et de la prise en charge entre l'étude de 1996 et notre travail.

DISCUSSION

Notre étude avait pour objectif principal d'étudier les principales caractéristiques épidémiologiques des arthrites septiques et la prise en charge de cette pathologie au sein du service de rhumatologie du CHRU de Lille. Les objectifs secondaires étaient de comparer ces résultats avec une série antérieure réalisée dans le même service entre 1966 et 1993 (10), et d'identifier des facteurs prédictifs d'évolution péjorative.

Concernant les caractéristiques de nos patients, on retrouvait une majorité d'homme (57,1%), avec un âge moyen de 56 ans, d'une manière similaire aux principales séries déjà réalisées (3,7,9). Certaines comorbidités sont bien représentées dans notre travail avec 17% de patients diabétiques, 18% de néoplasies, 37% d'arthropathies préalables (dont près de 9% de polyarthrites rhumatoïdes). Les valeurs sont plus élevées que dans la population générale, sachant que ces comorbidités ont déjà été mises en évidence en tant que facteur de risque d'arthrite septique dans d'autres séries (2,19) où les chiffres sont d'ailleurs comparables. Ainsi, selon Edwards (20), il existerait 13 fois plus de risque de développer une arthrite septique chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Par comparaison à l'étude de Le Dantec, on notait une majoration de la fréquence de certaines comorbidités (diabète, néoplasie, arthropathie préalable, polyarthrite rhumatoïde, immunosuppresseurs, corticothérapie), qui irait dans le sens de patients globalement plus graves. Pour expliquer cette évolution, on pourrait aussi avancer un

meilleur dépistage de ces différentes pathologies de par l'amélioration des outils diagnostiques. De même pour le recours aux immunosuppresseurs, plus fréquents dans notre étude et qui s'est développé ces dernières décennies.

Pour la corticothérapie (16% de nos patients), l'augmentation de la fréquence semble directement liée à la fréquence des arthropathies préalables (7,8 %versus 37,4%) et notamment des polyarthrites rhumatoïdes (2,2% de PR versus 9,1%) ou d'autres pathologies systémiques quasiment absentes du recueil de Le Dantec.

Nos données semblent confirmer une augmentation de l'incidence des arthrites septiques extra-rachidiennes sur articulations natives ces dernières décennies dans le service. Nous sommes passés de 7,2 cas par année entre 1967 et 1993 à 11 cas par an entre 1997 et 2014. En regardant l'incidence par année dans notre étude, on remarquait une franche diminution autour de 2005-2006.

Pour expliquer cette baisse, nous pouvons avancer le développement parallèle d'autres services prenant en charge ce type d'infection comme la traumatologie septique et l'infectiologie au sein du CHRU de Lille et à proximité (CH Tourcoing). De plus, la prise de conscience de l'augmentation des résistances bactériologiques a replacé l'infectiologue au centre de la prise en charge, avec la nécessité d'une antibiothérapie plus efficace et plus ciblée, en particulier pour les infections ostéo-articulaires du fait de traitements prolongés (14,15,21). Actuellement, le rhumatologue est souvent amené à collaborer avec les autres spécialistes concernés, comme en témoigne l'augmentation du nombre d'avis infectiologiques au fil des années, notamment après 2005.

L'infectiologue et le chirurgien étaient sollicités pour les cas les plus compliqués (ostéo-arthrite), ou lorsque l'évolution initiale était défavorable. Logiquement, le recours à l'un ou l'autre des spécialistes était associé à une morbidité générale ou articulaire.

Concernant la part iatrogène des arthrites septiques parfois reprochée aux rhumatologues et chirurgiens orthopédiques, une étude islandaise (4) réalisée entre 1990 et 2002 mettait en évidence une augmentation du nombre d'infections articulaires d'origine iatrogène, mettant en parallèle l'augmentation de l'incidence des arthrites septiques et l'augmentation du nombre de gestes intra-articulaires (arthroscopies, infiltrations...). L'incidence aurait en effet augmenté de 4,2 à 11 cas par 100000 habitants entre 1990 et 2002, avec une origine iatrogène retenue dans 41.8% des cas. Une autre étude réalisée en 2000 (22) par Stutz portant sur 76 arthrites septiques prises en charge chirurgicalement par arthroscopie rapportait un taux d'inoculation articulaire iatrogène à 41% (10% post infiltration, 28% post opératoire séparées en 17% d'arthrotomies et 11% d'arthroscopies, et 3% après ponction articulaire simple).

Dans notre étude, la part iatrogène post geste intra-articulaire était beaucoup moins élevée (8,6%). Surtout, même si l'incidence globale des arthrites septiques avait augmenté, on ne notait pas de majoration de la iatrogénie articulaire comparativement à l'étude de 1996 (12,3% entre 1966 et 1993 versus 8,6% entre 1997 et 2014). La différence pourrait être expliquée en partie par la population essentiellement rhumatologique dans notre série alors que les infections post chirurgie articulaire seraient orientées préférentiellement vers les chirurgiens orthopédiques de par le suivi systématique post intervention. L'étude islandaise et

l'étude de Stutz incluait en effet les patients pris en charge en chirurgie orthopédique.

Par ailleurs, l'étude islandaise rapportait un fort pourcentage d'arthrites septiques iatrogènes secondaires à des injections intra-articulaires (33 cas sur 184, soit 17,9%). Elle montre bien la différence entre des séries strictement chirurgicales et rhumatologiques. Ces chiffres sont bien loin de nos résultats (seulement 5,5% d'arthrites après injection ou ponction intra articulaire), ainsi que des résultats d'autres études préalables (2,6,10), où la fréquence varie entre 0,9 et 6,1% des cas. Notre étude apporte un argument supplémentaire montrant que si l'incidence des arthrites septiques semble augmenter, la part d'infections post infiltrations reste stable.

Se pose tout de même la question de l'importance de la désinfection au cours de ces gestes et des mesures d'asepsie qui peuvent être variables selon les praticiens. Une étude de 1992 (23) montrait que malgré stérilisation cutanée, un germe était retrouvé sur l'extrémité de 14 à 28 % des aiguilles utilisées pour injection intra-articulaire. La chlorhexidine, et les antiseptiques iodés étaient plus efficaces que l'alcool (23), mais l'effet bactéricide des antiseptiques iodés n'était complet qu'après 1 minute.

Dans le service de rhumatologie du CHRU de Lille, les différents gestes intra articulaires sont réalisés dans des conditions d'hygiène rigoureuses (gants stériles à disposition, compresses stériles, antiseptiques iodés).

Dans notre étude, aucun des cas iatrogènes n'était secondaire à un geste réalisé dans le service. Par ailleurs, d'après une étude française de 1999 portant sur 1 160 000 infiltrations (24), le risque d'infection après injection locale de corticoïdes

était estimé à 1/77300. Il apparaissait que l'expérience du rhumatologue et le conditionnement stérile du corticoïde injectable diminuaient le risque de complications infectieuses loco régionales.

Cliniquement, la fièvre était présente dans la moitié des cas alors que la douleur et l'épanchement articulaire étaient retrouvés dans respectivement 99 et 60% des cas. Ces données cliniques non spécifiques des arthrites septiques sont retrouvées à la même fréquence dans les autres séries (25) et dans l'étude de 1996.

Concernant la topographie articulaire, la répartition est semblable aux données de la littérature. La forme monoarticulaire prédomine largement (près de 90%) et l'atteinte du genou est la plus fréquente (33%). On notait cependant une évolution avec une atteinte de la hanche dans seulement 7,7% des cas, alors qu'elle atteindrait 15 à 25% dans certaines séries (3,7,19). Cela pourrait être expliqué par la non inclusion des infections sur prothèses qui majorent considérablement cette atteinte. En comparaison, l'étude de Ravindran sur articulations natives (26) retrouvait une fréquence similaire à la notre (7,8% d'arthrites de hanche).

Toutefois, comparativement à la série lilloise de 1996, on retrouvait une diminution du nombre d'arthrites septiques de hanche dans le service. Une autre explication est qu'en accord avec les recommandations (21,27,28), la prise en charge chirurgicale est maintenant préconisée en cas d'atteinte de hanche, puisque l'évolution des signes inflammatoires locaux est difficilement interprétable et que l'articulation est trop profonde pour envisager des ponctions médicales répétées. Dans notre étude, 76,5% des arthrites de hanche bénéficiaient en effet d'un traitement chirurgical

adjuvant. Il pourrait donc exister un biais de recrutement avec une orientation des coxites septiques directement des urgences vers la chirurgie.

Si la clinique reste peu spécifique, le praticien pourra aussi s'aider des éléments biologiques et radiographiques pour appuyer le diagnostic d'arthrite septique. Les paramètres inflammatoires sanguins (CRP, VS, leucocytes) possèdent une bonne sensibilité, estimée autour de 90% pour une VS > 30 mm/h et des leucocytes >10000. Une CRP > 100mg/L a une sensibilité d'environ 77%. Par contre, la spécificité est moindre, de 29% pour la VS, à 55% pour la CRP (29–31). Plus récemment, la PCT est utilisée en tant que paramètre inflammatoire qui serait plus spécifique d'une origine septique. Certaines études en font un marqueur prometteur avec des paramètres intrinsèques satisfaisants (32,33), sachant que c'est bien par sa spécificité qu'elle s'avérerait le plus utile (34).

Outre les paramètres sanguins, l'analyse du liquide articulaire est primordiale pour le diagnostic d'arthrite septique. Premièrement elle permet le diagnostic bactériologique à l'examen direct ou à la culture. Deuxièmement, la cytologie donne des indications importantes sur l'étiologie de l'arthrite. Une cellularité du liquide articulaire supérieure à 100000 leucocytes par mm³ donnerait une spécificité proche de 100% pour le diagnostic d'arthrite septique, alors qu'un compte supérieur à 50000 donnerait une spécificité entre 92 et 97% (8,35,36). Cependant certains auteurs mettent en avant l'absence de reproductibilité de ces examens (37).

Dans notre étude, ces données étaient très peu renseignées mais il existait tout de même 6 cas où le liquide articulaire aurait pu être considéré comme non inflammatoire (<2000/mm³), notamment chez les patients ayant bénéficié d'une antibiothérapie préalable ou avec une présentation chronique.

Les radiographies sont généralement normales au stade initial du fait d'un retard radio clinique. Nous avons retrouvé une fréquence de 47% de radiographies normales au début de la prise en charge. Les radiographies étaient anormales lorsqu'elles montraient une déminéralisation, des érosions ou un pincement articulaire, qui sont des signes aspécifiques et donc pas forcément évocateurs de l'atteinte septique. Paradoxalement, l'étude de Le Dantec retrouvait uniquement 14% de radiographie initiale normale, alors que la fréquence des arthropathies associées était moindre. Cependant, nous n'avons pas considéré comme anormal l'épanchement articulaire visible radiographiquement, étant donné que nous avons rarement accès aux images, et que ces résultats étaient très rarement précisés dans les dossiers patients.

L'échographie et l'IRM permettaient de rechercher un épanchement sur des articulations profondes (sacro iliaque, hanche), difficiles d'accès à l'examen clinique, en vue d'une ponction radioguidée.

Par ailleurs, 7 diagnostics d'arthrite septique ont pu être retenus sur des arguments radiographiques / scanographiques ou IRM. La détérioration rapide isolée d'une articulation est en effet un signe pouvant alerter sur l'origine septique d'une arthropathie. L'IRM et le scanner peuvent apporter plus précocement des arguments pour une origine septique, notamment sur les articulations profondes comme la sacro-iliaque ou la hanche, de part la mise en évidence d'abcès ou d'envahissement des parties molles (38,39).

La fréquence des arthrites septiques périphériques chez les patients présentant une endocardite est estimée entre 5 et 10% (40,41), alors que la fréquence des endocardites chez les patients avec arthrite septique est rarement décrite.

Onze de nos patients présentaient une endocardite associée (5,6%), dont 10 chez des patients pris en charge après 2005 ($p < 0,0001$). Cette différence pourrait s'expliquer par un plus grand nombre d'explorations cardiaques après 2005 (72,9% des patients avaient une ETT et/ou une ETO tous germes confondus contre 36,7% entre 1997 et 2005).

La recherche d'endocardite lors d'une arthrite septique est un point peu abordé dans la littérature puisqu'aucune des grandes séries ne rapporte de fréquence (2,5,6,42). Toutefois les recommandations européennes de 2004 (actualisées en 2009) sur l'endocardite préconisent sa recherche en cas de bactériémie à germe compatible (43,44).

Dans notre étude, 73,1% des patients bactériémiques avaient au minimum une exploration cardiaque (ETT et/ou ETO).

Probablement du fait des recommandations de 2004 et de la coopération multidisciplinaire, 100% des patients bactériémiques avaient une ou plusieurs explorations cardiaques après 2005, alors que 14 patients n'avaient pas été explorés entre 1997 et 2005.

Pour les patients non bactériémiques de notre étude, en l'absence de recommandation, la recherche d'endocardite était non systématique mais plus fréquente entre 2006 et 2014.

Au vu de la surmortalité des patients présentant une endocardite (27% dans notre étude), et sachant que l'exploration cardiaque est préconisée par la SPILF pour les spondylodiscites à staphylocoque aureus ou streptocoque (14), l'analogie pourrait être faite avec les arthrites septiques.

Cependant, aucune endocardite n'a été diagnostiquée chez un patient non bactériémique dans notre série.

Sur le plan bactériologique, la répartition des germes est aussi représentative des données de la littérature (7,45,46). Le germe le plus représenté était le staphylocoque aureus, autour de 55%, dont 18,2% étaient résistants à la méthicilline, puis le streptocoque, à 18%. On ne notait pas de différence avec l'étude de 1996 réalisée dans le service ($p=0,1$). La répartition des germes reste surtout dépendante de la localisation géographique. Ainsi, si les études européennes retrouvent un taux de SARM similaire (45,47,48), leur fréquence est beaucoup plus importante sur le continent américain, aux alentours de 50 % (49,50). La rareté des infections à gonocoque en France semble se confirmer avec seulement 2 cas (1 forme monoarticulaire et 1 forme oligoarticulaire) parmi nos patients, alors qu'une étude australienne (3) en dénombrait près de 12% (sur 191 cas).

Concernant les formes sans germe identifié (14,6% de nos patients), encore une fois, nos résultats sont comparables aux données de la littérature qui oscillent entre 20 et 30% (9,51).

On notait aussi une amélioration de l'enquête bactériologique comparativement à l'étude de Le Dantec qui colligeait près de 35% d'arthrites sans germe mis en évidence ($p<0,0001$). Cette amélioration semble liée à une meilleure utilisation de la ponction médicale, alors que le nombre d'hémocultures positives restait stable

(environ 25%). Sur nos 169 patients ayant bénéficié d'une ou plusieurs ponctions médicales, le germe était identifié grâce à ce geste pour 75,7% d'entre eux, contre 52% dans l'étude de 1996 ($p < 0,0001$).

Par ailleurs, la fréquence élevée d'identification de germes était probablement liée au fait que le clinicien attendait fréquemment l'identification bactériologique (par l'examen direct ou la culture) avant de débiter le traitement antibiotique (73,7% des cas). Seules les situations septiques générales ou locales sévères, et les cas d'arthrite septique sans germe identifié bénéficiaient d'une antibiothérapie empirique. Ces données étaient difficilement comparables car peu décrites dans la littérature. Ce faible taux d'initiation d'antibiothérapie empirique pourrait être lié au recrutement du service. Les tableaux aspécifiques de mono ou oligoarthrites sont régulièrement hospitalisés en rhumatologie avec un nombre élevé de diagnostics différentiels. L'orientation vers le service de rhumatologie serait préférée en cas de diagnostic douteux alors que les formes septiques non discutables seraient réparties plus équitablement entre les services d'infectiologie, d'orthopédie et de rhumatologie.

Ainsi, les premières 24-48h sont généralement dédiées au diagnostic. L'éventuel retard thérapeutique est à contrebalancer par le fait que les cultures de liquide articulaire se positivent généralement dans les 24h en cas d'origine septique (52). Cette stratégie est toutefois contestée dans certaines recommandations (53), mais défendue par d'autres (54). Elle ne serait à réserver qu'en cas de diagnostic incertain, en l'absence de sepsis. La répétition de prélèvements intra-articulaires et d'hémocultures permettraient alors d'apporter des informations précieuses, tout en limitant le surtraitement d'arthrites non septiques.

Des prélèvements chirurgicaux (liquide articulaire et biopsie synoviale) peuvent aussi être réalisés et permettent parfois d'améliorer le diagnostic bactériologique. Ainsi, dans notre étude, 16 patients avaient bénéficié d'un prélèvement chirurgical alors qu'une première ponction médicale était négative permettant de retrouver un germe dans 12 cas.

Il pourrait encore exister une perspective d'amélioration de la sensibilité des prélèvements articulaires avec l'ensemencement sur flacon d'hémoculture. Cette méthode n'est pas pratiquée au CHRU de Lille alors qu'elle est recommandée par certains auteurs (55,56). En comparaison avec les méthodes conventionnelles, elle serait parfois le seul prélèvement positif dans environ 20% des cas, et pourrait s'avérer primordiale, notamment chez les patients ayant reçu préalablement une antibiothérapie. Cet effet est à contrebalancer par le fait que le délai d'acheminement au laboratoire de bactériologie rattaché à notre service est court et que dans certaines situations (antibiothérapie préalable, suspicion de germe à croissance lente), le laboratoire effectue des cultures prolongées sur milieux enrichis.

L'exposition à une antibiothérapie préalable est un facteur de risque reconnu de négativation de l'enquête bactériologique (51). Il n'y a pas eu de diminution du nombre de patients ayant été exposés à une antibiothérapie préalable entre l'étude de 1996 et la notre ($p=0,7$). Dans notre série, plus de 30% de ces patients avaient été traités suite à une consultation médicale pour arthrite, sans qu'une documentation bactériologique ne soit prélevée ou qu'il y ait de critère de gravité. Une meilleure information pourrait permettre de limiter ces cas qui complexifient la prise en charge des arthrites septiques et non septiques.

Cependant, il n'était pas établi de différence d'évolution dans notre étude entre les arthrites à bactériologie positive et les autres avec une fréquence comparable de décès ($p=0,32$) et de morbidité articulaire ($p=0,45$). Ces données rejoignent les résultats de Gupta (9), selon lesquels la présentation initiale et l'évolution à court terme n'étaient pas différentes entre 47 arthrites septiques à germe identifié et 35 cas à germe non identifié.

Selon une étude française plus récente, (51) portant sur 74 arthrites septiques sans germe, près d'un quart des cas étaient considérés comme improbables à posteriori (diagnostics de rhumatismes inflammatoires ou de pathologies systémiques dans les mois suivant la prise en charge).

Si l'évolution des arthrites septiques ne semble pas affectée par l'antibiothérapie préalable, les conséquences sont plutôt représentées par le surtraitement antibiotique et chirurgical d'arthrites non septiques.

Sur le plan thérapeutique, Le Dantec constatait une diminution progressive de la durée d'antibiothérapie entre 1966 et 1993 avec une moyenne de 4 mois. Nous avons retrouvé une durée moyenne de 3 mois et une diminution de la durée moyenne d'antibiothérapie, pour les arthrites non tuberculeuses, entre 1997 - 2005 (moyenne de 97 jours) et 2006-2014 (75 jours, $p=0,002$).

En s'appuyant sur différentes revues de la littérature (16,57,58) et en se basant sur la constitution de lésions ostéo-cartilagineuses irréversibles en cas d'évolution septique prolongée intra-articulaire, une mise au point de 2006 (59) préconise, en cas d'arthrite évoluant depuis plus de 10 jours, une durée d'antibiothérapie entre 6 semaines et 3 mois. Pour les arthrites évoluant depuis moins de 10 jours, la durée de traitement indiquée serait comprise entre 4 et 6 semaines.

La durée de 15 jours d'antibiothérapie initiale parentérale préconisée (16,53) était retrouvée dans notre étude en valeur moyenne, sachant qu'elle est prolongée en cas d'endocardite associée ou si un relai per os n'est pas envisageable.

De même, nous avons logiquement une minorité de mono antibiothérapie (7,6%). Certaines études ou revues de la littérature confirment la possibilité de mono antibiothérapie, notamment pour les arthrites aiguës à streptocoque ou gonocoque (58,60,61). La bithérapie reste la règle pour les infections à staphylocoque, notamment du fait du risque d'émergence de résistance en cas d'utilisation de certaines molécules en monothérapie (rifampicine, quinolones) (59,62).

Les antibiotiques utilisés étaient directement liés à la large prédominance des staphylocoques. Ainsi, les pénicillines M, les quinolones/fluoroquinolones, la rifampicine étaient les antibiotiques les plus fréquemment employés dans notre étude. En bithérapie, les quinolones étaient très fréquemment utilisées, de par leur tolérance, leur biodisponibilité et leur diffusion osseuse, qui en font des molécules de choix dans les infections ostéo articulaires.

Nous avons remarqué une modification progressive de la prescription des antibiothérapies orales. Si les pénicillines M et la pristinaamycine étaient encore largement employées durant la période de notre étude, on remarquait une chute de leur utilisation après 2005. Cette diminution concordait avec le début de l'optimisation de la coopération multidisciplinaire et certaines recommandations (17,59). Les molécules à diffusion articulaire et osseuse seraient maintenant privilégiées (fluoroquinolones, rifampicine et clindamycine) alors que les molécules à mauvaise

biodisponibilité (pénicillines M) ou à la diffusion osseuse méconnue (pristinamycine) seraient abandonnées, à l'instar des recommandations pour la spondylodiscite (14).

Certains auteurs et recommandations (21,53,59) préconisent le recours à une prise en charge chirurgicale adjuvante en cas d'articulation difficile d'accès à un drainage médical, d'ostéoarthrite ou d'évolution défavorable sous traitement médical. Dans notre étude, 33% des patients nécessitaient une prise en charge chirurgicale complémentaire, avec une franche augmentation comparativement à l'étude antérieure réalisée dans le service (9%, $p < 0,0001$).

Actuellement, l'arthroscopie est préférée à l'arthrotomie (63,64), car elle permet une meilleure récupération fonctionnelle et une durée d'hospitalisation plus courte (65).

Cependant l'arthrotomie reste fréquemment employée, notamment pour les articulations plus difficiles d'accès comme l'épaule ou la hanche et garde la préférence de certains chirurgiens puisqu'elle permet une synovectomie plus complète. D'ailleurs dans notre série, l'arthrotomie était plus fréquente que l'arthroscopie (40 versus 13 patients).

En ce qui concerne le drainage chirurgical versus médical, une étude britannique rétrospective (26) réalisée en 2009 a comparé les 2 prises en charge. Sur 51 patients, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes pour la mortalité ou la guérison. Il se dégagait une tendance à une hospitalisation plus longue en cas de traitement uniquement médical mais aussi une plus grande

détérioration de la fonction articulaire à la sortie d'hospitalisation dans le groupe chirurgical.

Certaines études plus anciennes (6,66) retrouvaient des résultats en défaveur du traitement chirurgical pour la morbidité articulaire quelle que soit l'articulation atteinte ou le germe. Il y avait un plus grand nombre de décès dans le groupe médical, expliqué par des comorbidités plus importantes.

Il n'existe pas d'étude prospective randomisée opposant les 2 types de prise en charge. Les indications de l'une ou l'autre des stratégies étant différentes, elles apparaissent en réalité difficilement comparables. La décision repose surtout sur l'expérience du clinicien, la coopération interdisciplinaire entre rhumatologue, infectiologue et chirurgien orthopédique, et l'opérabilité du patient.

Concernant l'évolution des arthrites septiques, la mortalité et la morbidité articulaire, respectivement à 5,8 et 19,6%, sont assez faibles dans notre étude. Le taux de décès liés au sepsis est classiquement autour de 10% (6,13), alors que la morbidité articulaire est plus souvent représentée à hauteur de 30% (6,18,26). Si les différentes avancées et recommandations permettent une optimisation de la prise en charge, d'autres explications peuvent être avancées.

Tout d'abord, il s'agissait d'arthrites septiques sur articulations natives, alors que les infections sur prothèses sont fréquemment incluses dans les autres séries. En effet, les études sur articulation native (10,26) retrouvent un taux de mortalité comparable. De même pour la morbidité articulaire, plus importante dans les infections sur prothèses. Cependant, nos résultats étaient bas, même comparativement aux autres études sur articulations natives (26).

Le recours à l'arthrotomie est associé à un retentissement fonctionnel plus important (6,64,66). Notre étude retrouve une fréquence particulièrement basse de recours à l'arthrotomie (20%) alors qu'elle est à près de 50% dans d'autres études (3).

Par ailleurs, l'évaluation de la morbidité articulaire n'est pas standardisée entre les études. Dans notre série, elle était réalisée à l'issue du suivi, soit 6 mois à 1 an après l'introduction de l'antibiothérapie, quand plusieurs auteurs l'évaluaient à la sortie d'hospitalisation. Nos patients avaient bénéficié de séances de kinésithérapie voire d'hospitalisation en rééducation à l'issue de la prise en charge initiale, ce qui a pu améliorer considérablement leur récupération fonctionnelle.

Les facteurs prédictifs de mortalité liée au sepsis mis en évidence dans notre étude sont logiquement représentés. La bactériémie, l'endocardite et le nombre de leucocytes supérieur à 20000/mm³ vont dans le sens d'un tableau septique plus marqué entraînant une surmortalité. L'infection à SARM témoigne plutôt du terrain du patient (hospitalisations répétées, comorbidités) et de la plus grande difficulté à traiter ce type de germe.

Les caractéristiques et comorbidités du patient, tout comme la topographie articulaire n'étaient pas associées à un sur risque de mortalité, contrairement à d'autres séries (6,12).

Les facteurs de risque de morbidité articulaire et d'évolution défavorable globale mis en évidence, à savoir un traitement immunosuppresseur et une corticothérapie étaient plutôt connus en tant que facteurs favorisant les arthrites septiques qu'en tant que facteurs pronostiques (1,13).

Toutefois l'immunodépression, qu'elle soit consécutive à un traitement ou à une pathologie, a déjà été mise en évidence en tant que facteur d'évolution défavorable (13), au même titre que l'âge supérieur à 65 ans, le diabète ou l'arthropathie préalable (6).

Ces facteurs posent de nouveau la question de la iatrogénicité. Si les arthrites septiques iatrogènes semblaient stables, seuls les cas de iatrogénie « directe » étaient pris en compte. Les traitements supprimeurs et la corticothérapie pourraient en effet être considérés comme une autre forme de iatrogénicité en majorant le risque d'infection articulaire et en modifiant leur pronostic. Paradoxalement, certains auteurs (5) posent la question de l'utilisation concomitante de corticoïdes et d'antibiotiques intra-veineux afin d'améliorer le pronostic fonctionnel des arthrites septiques, notamment chez l'enfant (67,68) à l'instar de leur utilisation dans la méningite, avec des résultats plutôt encourageants.

Le délai de prise en charge médian dans notre service était de 9 jours, comparable avec d'autres études (25). Un délai de prise en charge court est logiquement admis comme essentiel dans la survenue de morbi/mortalité (57). Goldenberg a présenté le développement stéréotypé d'une arthrite septique avec initialement une inflammation microscopique, puis à 2-3 jours, une atteinte macroscopique, et enfin au 8^{ème} jour, des dégradations ostéocondrales irréversibles, la constitution d'abcès et du biofilm qui compliquent la prise en charge. Cependant, l'intérêt d'une prise en charge précoce est rarement démontré dans les études (42). Notre série ne déroge pas à la règle puisque nous n'avons pas pu montrer de lien entre délai de prise en charge et morbi/mortalité. Toutefois, la

fréquence élevée des arthropathies préalables rendaient difficile l'estimation du début réel de la symptomatologie imputable à l'infection.

Notre étude possède quelques points forts. Tout d'abord, le grand nombre de patients inclus lui conférait une bonne puissance, tout en ciblant une population rhumatologique peu représentée dans la littérature.

Ensuite, le fait qu'une étude antérieure ait été réalisée dans le même service et selon des critères de sélection similaires nous a permis de comparer directement les données afin de pouvoir apprécier les modifications épidémiologiques et thérapeutiques sur près de 50 ans.

Enfin, nous sommes une des premières séries à nous attarder sur les modalités de recherche d'endocardite chez les patients présentant une arthrite septique.

Les limites de l'étude sont principalement représentées par le caractère rétrospectif dont découlent des biais de sélection et de classement systématiques. De plus, certains critères comme la morbidité articulaire sont difficiles à juger rétrospectivement, en l'absence de questionnaire laissé à l'appréciation du patient. Ce critère n'était donc laissé qu'au seul jugement du praticien. Une étude prospective permettrait probablement de mieux identifier les facteurs de mauvaise évolution.

Le deuxième point faible est son caractère monocentrique. La sélection de la population selon nos critères permet de centrer les résultats sur un problème précis. Mais une étude multicentrique avec les mêmes critères de sélection permettrait d'augmenter la puissance de l'étude et une meilleure extrapolation des résultats.

Concernant les critères de sélection des arthrites septiques selon Newman, ils sont régulièrement utilisés dans les études et permettent une homogénéisation des populations. Cependant, nous aurions pu nous limiter aux groupes 1 et 2 qui correspondent aux arthrites septiques bactériologiquement prouvées. Il nous semblait intéressant de prendre en compte les arthrites septiques à bactériologie négative, pour coller au mieux à la réalité clinique, au risque d'inclure quelques diagnostics différentiels. De la même manière, nous avons décidé de prendre en compte les arthrites septiques à mycobactérie malgré leurs particularités. Ces infections ne représentaient qu'une petite proportion de notre population (2,5%) et nous semblaient importantes à décrire.

Enfin, certaines données n'ont pas été recueillies, comme l'indice de masse corporelle, les maladies cardio-vasculaires, le tabagisme, le niveau socio-économique. Il y avait aussi beaucoup de données manquantes concernant certains paramètres comme la cytologie articulaire.

CONCLUSION

Notre étude a permis de réactualiser les données d'épidémiologie et de prise en charge des arthrites septiques périphériques sur articulations natives. La présentation clinique et la bactériologie n'ont pas été modifiées au cours de ces dernières décennies. Les patients présentent de plus en plus de comorbidités, notamment en comparaison à l'étude de Le Dantec, menée entre 1966 et 1993. La proportion d'arthrites septiques après gestes intra-articulaires reste stable, contrairement à ce que rapportent d'autres études.

Sur le plan diagnostique, nous avons remarqué une amélioration de l'enquête bactériologique avec un faible nombre d'arthrites septiques sans germe identifié, et une amélioration de la recherche d'endocardite dans les situations évocatrices.

Sur le plan thérapeutique, l'antibiothérapie a évolué, parallèlement à ce qui est recommandé pour les autres infections ostéoarticulaires (spondylodiscites et infections sur matériels). Le recours au drainage chirurgical est non systématique mais plus fréquent que dans la série de Le Dantec.

La prise en charge a donc subi un certain nombre de changements, sous tendus par plusieurs recommandations (16,21,59) et une meilleure coopération interdisciplinaire entre rhumatologues, infectiologues et chirurgiens orthopédiques.

La fréquence de décès ou de morbidité articulaire ne semble pas s'améliorer malgré ces avancées. Il faudrait cependant standardiser les critères d'échec de prise en charge pour mieux évaluer les facteurs pronostiques, idéalement dans le cadre d'une étude prospective multicentrique.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Dubost JJ, Soubrier M, Sauvezie B. Pyogenic arthritis in adults. *Jt Bone Spine Rev Rhum*. 2000 Jan;67(1):11–21.
2. Kaandorp CJ, Dinant HJ, van de Laar MA, Moens HJ, Prins AP, Dijkmans BA. Incidence and sources of native and prosthetic joint infection: a community based prospective survey. *Ann Rheum Dis*. 1997 Aug;56(8):470–5.
3. Morgan DS, Fisher D, Merianos A, Currie BJ. An 18 year clinical review of septic arthritis from tropical Australia. *Epidemiol Infect*. 1996 Dec;117(3):423–8.
4. Geirsson AJ, Statkevicius S, Víkingsson A. Septic arthritis in Iceland 1990-2002: increasing incidence due to iatrogenic infections. *Ann Rheum Dis*. 2008 May;67(5):638–43.
5. Mathews CJ, Weston VC, Jones A, Field M, Coakley G. Bacterial septic arthritis in adults. *Lancet Lond Engl*. 2010 Mar 6;375(9717):846–55.
6. Weston V, Jones A, Bradbury N, Fawthrop F, Doherty M. Clinical features and outcome of septic arthritis in a single UK Health District 1982-1991. *Ann Rheum Dis*. 1999 Apr;58(4):214–9.
7. Eder L, Zisman D, Rozenbaum M, Rosner I. Clinical features and aetiology of septic arthritis in northern Israel. *Rheumatology*. 2005 Dec 1;44(12):1559–63.
8. Carpenter CR, Schuur JD, Everett WW, Pines JM. Evidence-based diagnostics: adult septic arthritis. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med*. 2011 Aug;18(8):781–96.
9. Gupta MN, Sturrock RD, Field M. Prospective comparative study of patients with culture proven and high suspicion of adult onset septic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2003 Apr;62(4):327–31.
10. Le Dantec L, Maury F, Flippe RM, Laskri S, Cortet B, Duquesnoy B, et al. Peripheral pyogenic arthritis. A study of one hundred seventy-nine cases. *Rev Rhum Engl Ed*. 1996 Feb;63(2):103–10.
11. Baker DG, Schumacher HR. Acute Monoarthritis. *N Engl J Med*. 1993 Sep 30;329(14):1013–20.
12. Gavet F, Tournadre A, Soubrier M, Ristori JM, Dubost JJ. Septic arthritis in patients aged 80 and older: a comparison with younger adults. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Jul;53(7):1210–3.

13. Kaandorp CJ, Krijnen P, Moens HJ, Habbema JD, van Schaardenburg D. The outcome of bacterial arthritis: a prospective community-based study. *Arthritis Rheum.* 1997 May;40(5):884–92.
14. Spilf. [Primary infectious spondylitis, and following intradiscal procedure, without prosthesis. Recommendations]. *Médecine Mal Infect.* 2007 Sep;37(9):573–83.
15. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). [Recommendations for clinical practice. Osteo-articular infection therapy according to materials used (prosthesis, implants, osteosynthesis)]. *Médecine Mal Infect.* 2009 Oct;39(10):745–74.
16. Troisième conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. Les infections bactériennes ostéo-articulaires en dehors des infections à mycobactéries. *Sem. Hôp. Paris*, 1991, 67, 1389-95.
17. Coakley G, Mathews C, Field M, Jones A, Kingsley G, Walker D, et al. BSR & BHPR, BOA, RCGP and BSAC guidelines for management of the hot swollen joint in adults. *Rheumatology.* 2006 Aug 1;45(8):1039–41.
18. Newman JH. Review of septic arthritis throughout the antibiotic era. *Ann Rheum Dis.* 1976 Jun;35(3):198–205.
19. Gupta MN, Sturrock RD, Field M. A prospective 2-year study of 75 patients with adult-onset septic arthritis. *Rheumatology.* 2001 Jan 1;40(1):24–30.
20. Edwards CJ, Cooper C, Fisher D, Field M, van Staa TP, Arden NK. The importance of the disease process and disease-modifying antirheumatic drug treatment in the development of septic arthritis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2007 Oct 15;57(7):1151–7.
21. Weston V, Coakley G, British Society for Rheumatology (BSR) Standards, Guidelines and Audit Working Group, British Society for Antimicrobial Chemotherapy, British Orthopaedic Association, Royal College of General Practitioners, et al. Guideline for the management of the hot swollen joint in adults with a particular focus on septic arthritis. *J Antimicrob Chemother.* 2006 Sep;58(3):492–3.
22. Stutz G, Kuster MS, Kleinstück F, Gächter A. Arthroscopic management of septic arthritis: stages of infection and results. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc Off J ESSKA.* 2000;8(5):270–4.
23. Cawley PJ, Morris IM. A study to compare the efficacy of two methods of skin preparation prior to joint injection. *Br J Rheumatol.* 1992 Dec;31(12):847–8.
24. Seror P, Pluvinage P, d'Andre FL, Benamou P, Attuil G. Frequency of sepsis after local corticosteroid injection (an inquiry on 1160000 injections in rheumatological private practice in France). *Rheumatol Oxf Engl.* 1999 Dec;38(12):1272–4.

25. Arfaj ASA. A prospective study of the incidence and characteristics of septic arthritis in a teaching hospital in Riyadh, Saudi Arabia. *Clin Rheumatol*. 2008 Jun 27;27(11):1403–10.
26. Ravindran V, Logan I, Bourke BE. Medical vs surgical treatment for the native joint in septic arthritis: a 6-year, single UK academic centre experience. *Rheumatology*. 2009 Oct 1;48(10):1320–2.
27. Yeargan SA, Perry JJ, Kane TJ, Richardson AB. Hematogenous septic arthritis of the adult hip. *Orthopedics*. 2003 Aug;26(8):771–6.
28. Dubost J-J, Tournadre A, Soubrier M, Ristori J-M. Arthrite septique à pyogène de l'adulte. *EMC - Appar Locomoteur*. 2010 Jan;5(3):1–17.
29. Shmerling RH, Delbanco TL, Tosteson AN, Trentham DE. Synovial fluid tests. What should be ordered? *JAMA*. 1990 Aug 22;264(8):1009–14.
30. Söderquist B, Jones I, Fredlund H, Vikerfors T. Bacterial or crystal-associated arthritis? Discriminating ability of serum inflammatory markers. *Scand J Infect Dis*. 1998;30(6):591–6.
31. Margaretten ME, Kohlwes J, Moore D, Bent S. Does this adult patient have septic arthritis? *JAMA*. 2007 Apr 4;297(13):1478–88.
32. Hügler T, Schuetz P, Mueller B, Laifer G, Tyndall A, Regenass S, et al. Serum procalcitonin for discrimination between septic and non-septic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 Jun;26(3):453–6.
33. Delevaux I, Andre M, Colombier M, Albuissou E, Meylheuc F, Begue R, et al. Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes? *Ann Rheum Dis*. 2003 Apr;62(4):337–40.
34. Fottner A, Birkenmaier C, von Schulze Pellengahr C, Wegener B, Jansson V. Can serum procalcitonin help to differentiate between septic and nonseptic arthritis? *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg Off Publ Arthrosc Assoc N Am Int Arthrosc Assoc*. 2008 Feb;24(2):229–33.
35. Shmerling RH, Delbanco TL, Tosteson AN, Trentham DE. Synovial fluid tests. What should be ordered? *JAMA*. 1990 Aug 22;264(8):1009–14.
36. Krey PR, Bailen DA. Synovial fluid leukocytosis. A study of extremes. *Am J Med*. 1979 Sep;67(3):436–42.
37. Mathews CJ, Kingsley G, Field M, Jones A, Weston VC, Phillips M, et al. Management of septic arthritis: a systematic review. *Postgrad Med J*. 2008 May 1;84(991):265–70.
38. Hermet M, Minichiello E, Flipo RM, Dubost JJ, Allanore Y, Ziza JM, et al. Infectious sacroiliitis: a retrospective, multicentre study of 39 adults. *BMC Infect Dis*. 2012;12:305.
39. Stürzenbecher A, Braun J, Paris S, Biedermann T, Hamm B, Bollow M. MR

- imaging of septic sacroiliitis. *Skeletal Radiol.* 2000 Aug;29(8):439–46.
40. Lamas C, Bóia M, Eykyn SJ. Osteoarticular infections complicating infective endocarditis: a study of 30 cases between 1969 and 2002 in a tertiary referral centre. *Scand J Infect Dis.* 2006;38(6-7):433–40.
 41. González-Juanatey C, González-Gay MA, Llorca J, Crespo F, García-Porrúa C, Corredoira J, et al. Rheumatic manifestations of infective endocarditis in non-addicts. A 12-year study. *Medicine (Baltimore).* 2001 Jan;80(1):9–19.
 42. Rosenthal J, Bole GG, Robinson WD. Acute nongonococcal infectious arthritis. Evaluation of risk factors, therapy, and outcome. *Arthritis Rheum.* 1980 Aug;23(8):889–97.
 43. Cancer E by the ES of CM and ID (ESCMID) and by the IS of C (ISC) for I and, Members AF, Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009). *Eur Heart J.* 2009 Oct 1;30(19):2369–413.
 44. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A, et al. Guidelines on Prevention, Diagnosis and Treatment of Infective Endocarditis Executive Summary. *Eur Heart J.* 2004 Feb 1;25(3):267–76.
 45. Dubost JJ, Soubrier M, De Champs C, Ristori JM, Bussi re JL, Sauvezie B. No changes in the distribution of organisms responsible for septic arthritis over a 20 year period. *Ann Rheum Dis.* 2002 Mar;61(3):267–9.
 46. Ryan MJ, Kavanagh R, Wall PG, Hazleman BL. Bacterial joint infections in England and Wales: analysis of bacterial isolates over a four year period. *Br J Rheumatol.* 1997 Mar;36(3):370–3.
 47. Clerc O, Prod’hom G, Greub G, Zanetti G, Senn L. Adult native septic arthritis: a review of 10 years of experience and lessons for empirical antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2011 May;66(5):1168–73.
 48. Tit cat M, Senneville E, Wallet F, Dez que H, Migaud H, Courcol R-J, et al. Bacterial epidemiology of osteoarticular infections in a referent center: 10-year study. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2013 Oct;99(6):653–8.
 49. Frazee BW, Fee C, Lambert L. How common is MRSA in adult septic arthritis? *Ann Emerg Med.* 2009 Nov;54(5):695–700.
 50. De Souza Miyahara H, Helito CP, Oliva GB, Aita PC, Croci AT, Vicente JRN. Clinical and epidemiological characteristics of septic arthritis of the hip, 2006 to 2012, a seven-year review. *Clinics.* 2014 Jul;69(7):464–8.
 51. Eberst-Ledoux J, Tournadre A, Mathieu S, Mrozek N, Soubrier M, Dubost J-J. Septic arthritis with negative bacteriological findings in adult native joints: A retrospective study of 74 cases. *Joint Bone Spine.* 2012 Mar;79(2):156–9.
 52. Desplaces N. Bact riologie des infections ost oarticulaires chez l’adulte. *Rev Rhum.* 2006 Feb;73(2):129–35.

53. Clinical Guidelines for the Antimicrobial Treatment of Bone and Joint Infections in Korea. *Infect Chemother.* 2014 Jun;46(2):125–38.
54. Dubost J-J. Arthrite septique sans germe : un dilemme. *Rev Rhum.* 2006 Jul;73(7):649–51.
55. Von Essen R, Hölttä A. Improved method of isolating bacteria from joint fluids by the use of blood culture bottles. *Ann Rheum Dis.* 1986 Jun;45(6):454–7.
56. Hughes JG, Vetter EA, Patel R, Schleck CD, Harmsen S, Turgeant LT, et al. Culture with BACTEC Peds Plus/F Bottle Compared with Conventional Methods for Detection of Bacteria in Synovial Fluid. *J Clin Microbiol.* 2001 Dec;39(12):4468–71.
57. Goldenberg DL. Septic arthritis. *Lancet.* 1998 Jan 17;351(9097):197–202.
58. Stengel D, Bauwens K, Sehouli J, Ekkernkamp A, Porzsolt F. Systematic review and meta-analysis of antibiotic therapy for bone and joint infections. *Lancet Infect Dis.* 2001 Oct;1(3):175–88.
59. Zeller V, Desplaces N. Antibiothérapie des infections ostéoarticulaires à pyogènes chez l'adulte : principes et modalités. *Rev Rhum.* 2006 Feb;73(2):183–90.
60. Dubost J-J, Soubrier M, De Champs C, Ristori J-M, Sauvezie B. Streptococcal septic arthritis in adults. A study of 55 cases with a literature review. *Jt Bone Spine Rev Rhum.* 2004 Jul;71(4):303–11.
61. Ross JJ, Saltzman CL, Carling P, Shapiro DS. Pneumococcal Septic Arthritis: Review of 190 Cases. *Clin Infect Dis.* 2003 Feb 1;36(3):319–27.
62. O'Toole P, Osmon D, Soriano A, Berdal J-E, Bostrum M, Franco-Cendejas R, et al. Oral antibiotic therapy. *J Arthroplasty.* 2014 Feb;29(2 Suppl):115–8.
63. Böhler C, Dragana M, Puchner S, Windhager R, Holinka J. Treatment of septic arthritis of the knee: a comparison between arthroscopy and arthrotomy. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2015 May 28;1–8.
64. Wirtz D, Marth M, Miltner O, Schneider U, Zilkens K. Septic arthritis of the knee in adults: treatment by arthroscopy or arthrotomy. *Int Orthop.* 2001 Aug;25(4):239–41.
65. Sammer DM, Shin AY. Comparison of Arthroscopic and Open Treatment of Septic Arthritis of the Wrist. *J Bone Jt Surg.* 2009 Jun 1;91(6):1387–93.
66. Goldenberg DL, Brandt KD, Cohen AS, Cathcart ES. Treatment of septic arthritis: comparison of needle aspiration and surgery as initial modes of joint drainage. *Arthritis Rheum.* 1975 Feb;18(1):83–90.
67. Harel L, Prais D, Bar-On E, Livni G, Hoffer V, Uziel Y, et al. Dexamethasone therapy for septic arthritis in children: results of a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Pediatr Orthop.* 2011 Mar;31(2):211–5.

68. Macchiaiolo M, Buonuomo PS, Mennini M, Villani A, Bartuli A. Question 2: Should steroids be used in the treatment of septic arthritis? Arch Dis Child. 2014 Aug 1;99(8):785–7.

AUTEUR : Nom : LEROY

Prénom : Rémi

Date de Soutenance : 08 Juillet 2015

Titre de la Thèse : Epidémiologie et prise en charge des arthrites septiques sur articulations natives extra rachidiennes dans le service de rhumatologie du CHRU de Lille entre 1997 et 2014

Thèse - Médecine - Lille 2015

Cadre de classement : Rhumatologie

DES + spécialité : Rhumatologie

Mots-clés : Arthrite septique, infection ostéo-articulaire

Contexte : L'arthrite septique (AS) est une urgence thérapeutique multidisciplinaire qui pose des problèmes diagnostiques et de prise en charge du fait de l'absence de spécificité clinico-biologique et de modalités de traitements variables en l'absence de consensus formel.

Objectif : Décrire l'épidémiologie, la prise en charge et l'évolution des AS périphériques sur articulations natives hospitalisées en rhumatologie au CHRU de Lille.

Méthode : Etude épidémiologique, rétrospective, observationnelle, monocentrique concernant les patients hospitalisés entre 1997 et 2014 pour arthrite septique périphérique sur articulation native. Description puis comparaison avec une étude antérieure (1966-1993) réalisée dans le même service afin d'apprécier l'évolution. Recherche de facteurs de morbidité articulaire et de mortalité au terme d'un suivi de 1 an.

Résultats : 198 AS ont été prises en charge entre 1997 et 2014 contre 179 entre 1966 et 1993. On notait une majoration des comorbidités ($p < 0,0001$) et de l'incidence des arthrites septiques (11 vs 7,2 cas par an), sans augmentation de la part iatrogène. L'atteinte monoarticulaire (88,0%), du genou (32,3%), à staphylocoque aureus (56%) prédominait toujours. La prise en charge était pluridisciplinaire notamment entre 2006 et 2014, avec une majoration de la coopération avec les infectiologues, une diminution de la durée d'antibiothérapie (3 vs 4 mois, $p < 0,0001$) et une augmentation du recours à la prise en charge chirurgicale adjuvante (33% vs 9%, $p < 0,0001$). Le taux de décès était de 5,8%, la morbidité articulaire à 19,6%. Une endocardite était retrouvée chez 11 patients (5,6%). Des facteurs de risque de mortalité ont été mis en évidence (endocardite OR=9,16[1,99-42,18], $p=0,004$; SARM OR=7,90[2,03-30,83], $p=0,003$).

Conclusion : Les recommandations de 1991 et le développement de la multidisciplinarité ont eu un impact sur la prise en charge des AS dans le service de rhumatologie du CHRU de Lille.

Composition du Jury :

Président : - Monsieur le Professeur René-Marc FLIPO

Assesseurs : - Monsieur le Professeur Bernard CORTET

- Monsieur le Professeur Eric SENNEVILLE

Directeur :

- Monsieur le Docteur Nicolas SEGAUD