



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Antibiothérapie suppressive d'infections de prothèse articulaire par  
cyclines orales : étude de 78 patients**

Présentée et soutenue publiquement le 30 septembre 2015 à 16h00  
Au Pôle Formation  
**Par Maxime Pradier**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Henri MIGAUD**

**Assesseurs :**

**Madame le Professeur Karine FAURE**

**Monsieur le Docteur Rodrigue DESSEIN**

**Directeur de Thèse :**

**Madame le Docteur Sophie NGUYEN**

## **Avertissement**

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

## Liste des abréviations

AS	Antibiothérapie suppressive
BGN	Bacille à Gram négatif
CGP	Cocci à Gram positif
CRIOAC	Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires Complexes
C3G	Céphalosporine de 3 <sup>ème</sup> génération
DAIR	Débridement – irrigation / lavage
ES	Effets secondaires
IDSA	Infectious Disease Society of America
IOA	Infection ostéo-articulaire
IPA	Infection de prothèse articulaire
IRM	Imagerie par résonance magnétique
PTG	Prothèse totale de genou
PTH	Prothèse totale de hanche
R1T	Reprise chirurgicale en 1 temps
R2T	Reprise chirurgicale en 2 temps
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méthicilline
SASM	<i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méthicilline
SCN	Staphylocoque à coagulase négative
SPILF	Société de pathologies infectieuse de langue française

## Table des matières

<b>Introduction</b> .....	<b>3</b>
<b>Matériels et méthodes</b> .....	<b>24</b>
I. Type d'étude et population étudiée .....	24
A. Critères d'inclusion .....	25
B. Cadre réglementaire.....	25
II. Définitions .....	25
III. Données recueillies .....	27
A. Données démographiques .....	27
B. Données microbiologiques .....	27
C. Données de la prise en charge curative .....	27
D. Données de l'antibiothérapie suppressive .....	28
E. Données du suivi.....	29
IV. Analyse statistique.....	29
<b>Résultats</b> .....	<b>30</b>
I. Patients.....	30
A. Caractéristiques démographiques.....	30
B. Prothèses articulaires.....	32
C. Statut immunitaire .....	33
D. Caractéristiques cliniques initiales.....	36
II. Microbiologie.....	36
III. Traitement curatif .....	39
A. Traitement chirurgical .....	39
B. Antibiothérapie curative initiale.....	39
IV. Antibiothérapie suppressive.....	40
V. Devenir des patients (outcome).....	41
A. Succès / échecs .....	42
B. Tolérance de l'antibiothérapie suppressive.....	43
C. Analyse bivariée .....	44
D. Analyse en survie .....	48
<b>Discussion</b> .....	<b>55</b>
<b>Conclusion</b> .....	<b>63</b>
<b>Références bibliographiques</b> .....	<b>63</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>68</b>
Annexe 1 : Le biofilm.....	69

## RESUME

**Contexte** : Il n'existe actuellement aucun consensus sur l'utilisation de l'antibiothérapie suppressive (AS) lors des infections de prothèse articulaire (IPA). Notre étude est la première à analyser une classe unique d'antibiotique utilisée en AS, les cyclines orales (doxycycline et minocycline), au sein d'un Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires Complexes.

**Méthode** : Étude rétrospective analysant les patients chez qui une AS pour IPA a été instaurée entre juin 2006 et juin 2014. Tous les patients avaient une IPA documentée microbiologiquement et ont bénéficié d'un traitement chirurgical par lavage/irrigation ou remplacement de matériel associée à une antibiothérapie curative, suivis d'une AS par cycline. L'apparition d'un échec de l'AS, ou d'une superinfection a été analysée.

**Résultats** : Parmi les 78 patients inclus, l'âge moyen était de  $64 \pm 17$  ans. Seize patients (21%) avaient une néoplasie, 8 (10%) un diabète, 10 (13%) une polyarthrite rhumatoïde et 6 patients (8%) étaient traités par corticothérapie ou chimiothérapie. Les IPA concernaient 35 hanches (45%), 37 genoux (47%), 4 coudes (5%) et 2 épaules (3%), avec un délai moyen d'implantation de  $7,4 \pm 7,0$  mois. Le traitement chirurgical était conservateur (débridement – irrigation / lavage) pour 59 patients (76%). *Staphylococcus* spp. était le pathogène le plus fréquemment identifié (80% des patients), avec 54% des IPA à *Staphylococcus aureus*. Dix-neuf IPA étaient polymicrobiennes (24%). La rifampicine en association était l'antibiotique le plus utilisé en curatif (69%). La durée moyenne d'antibiothérapie curative était  $103 \pm 75$  jours. L'AS était de la doxycycline pour 72 patients (92%), et de la minocycline pour 6 patients. Les indications d'AS étaient d'origine chirurgicale ou anesthésique pour 75% des patients. La durée moyenne d'AS était de  $668 \pm 538$  jours, avec un suivi moyen de  $1020 \pm 597$  jours. Des effets secondaires ont été reportés chez 14 patients (18%), responsables de l'arrêt d'AS chez 6 patients (8%). Cinquante-six patients sont restés sans évènements infectieux (71,8%), 5 ont présenté une superinfection à un autre germe au décours de la prise en charge (6%), et 17 (22%) étaient considérés en échec d'AS sur l'IPA initiale, dont 3 acquisitions de résistance aux cyclines. Notre étude n'a pas permis d'identifier de facteurs de risque d'échec de l'AS.

**Conclusion** : Les cyclines sont efficaces et correctement tolérées, et semblent être une option raisonnable pour l'AS des IPA.



## INTRODUCTION

### ***Epidémiologie***

#### ***Incidence et prévalence***

En France, le nombre d'implantation de prothèses articulaires est en augmentation constante, avec en 2012 la pose de plus de 135000 prothèses totales de hanche (PTH) et 85000 prothèses totales de genou (PTG)(1,2). Ce phénomène est superposable aux États-Unis, où chaque année sont implantées plus de 500000 prothèses articulaires. Des études montrent que la demande de pose primaire de PTG et PTH devrait y augmenter environ 6 fois d'ici 2030(3,4). Parmi les complications post-opératoires les plus redoutées, on retrouve les infections bactériennes de prothèse articulaire. Elles peuvent apparaître selon trois mécanismes : inoculation directe en per-opératoire (ISO – infections de site opératoire), par contiguïté ou par contamination hématogène(5). Leur incidence est d'environ 1% pour les PTH à moins de 2% pour les PTG(6). Les facteurs favorisant ces infections comprennent des facteurs liés à l'hôte (âge élevé, sexe féminin), des comorbidités (diabète, obésité, polyarthrite rhumatoïde, néoplasie), des traitements immunosuppresseurs (corticothérapie, immunothérapie), des antécédents d'intervention sur le même site, notamment la présence de matériel, et des facteurs

locaux (dermatose, rasage intempestif, escarres)(7–10) Selon les études, 74 à 90% de ces infections apparaîtraient dans les trois mois suivant la chirurgie(11,12).

### **Aspect économique**

Une étude analysant les données médico-administratives en France (PMSI) a montré que sur les 16 millions de séjours hospitaliers en 2008, 36091 répondaient à la définition des cas d'infections ostéo-articulaires (IOA) (0,2% et 1% des journées d'hospitalisation hors séances), dont un tiers portant sur des infections sur matériel (58,1% portant sur les prothèses articulaires). Les auteurs estiment que le total des coûts directs des séjours pour IOA s'élève à 259 millions d'euros (7178€ par séjour). Les coûts associés aux infections sur matériels étaient significativement plus élevés (8161€ vs 6721€ par séjour)(13)

### **Micro-organismes identifiés**

Dans les infections de prothèse articulaire, *Staphylococcus* spp est le pathogène le plus largement retrouvé (plus de 75% des cas) dans la littérature avec comme principal représentant *S. aureus*, suivi par les staphylocoques à coagulase négative (SCN). Les autres germes fréquemment rencontrés sont les bacilles à Gram négatif (BGN) (entre 14% et 39%) et les streptocoques (environ 20%). Les bactéries anaérobies, dominées par *Propionibacterium acnes* et des cocci à Gram positif, notamment *Peptostreptococcus* spp. sont plus rares(14,15) Il est à noter que la difficulté de prise en charge des infections ostéo-articulaires s'explique également par la fréquence des infections polymicrobiennes (entre 32 et 46% selon les études). Le **Tableau 1** résume la microbiologie des IPA précoces.



**Tableau 1.** Principales bactéries retrouvées dans les infections de prothèse articulaires précoces. Recommandations HAS 2014(2). D'après (11,12,14,16,17)

Micro-organismes	Pourcentage en fonction des études
<b>Staphylococcus</b>	75 % - 88 %
<i>S. aureus</i>	42 % - 55 %
<i>S. aureus</i> MS	27 % - 37,7 %
<i>S aureus</i> MR	8 % - 26 %
<i>S. coagulase négative</i>	21 % - 48 %
Bacilles à Gram négatif	14 % - 39 %
Entérobactéries	7 % - 32 %
<i>Acinetobacter spp.</i>	0,5 % - 3,9 %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1,3 % - 12 %
<i>Streptococcus</i>	19,5 %
<i>Streptococcus spp.</i>	3 % - 6,5 %
<i>Enterococcus spp.</i>	12 % - 16 %
<i>Corynebacterium spp.</i>	2 % - 19,5 %
Anaérobies	8 %
Infections polymicrobiennes	32 % - 46 %
Mycobactéries	Exceptionnellement décrits
Levures	
Groupe HACEK ( <i>Haemophilus, Kingella, Aggregatibacter, Capnocytophaga, Eikenella</i> )	

## **Diagnostic des infections de prothèse articulaire**

### **Clinique**

Le diagnostic peut être difficile en raison d'une clinique parfois frustrante : il est essentiel de rechercher tout symptôme évoquant une infection de prothèse articulaire permettant une prise en charge précoce, au vu de la gravité de cette complication.

Les signes cliniques suivants sont évocateurs d'une infection de la prothèse(7,18) :

- L'existence d'une fistule en regard de la prothèse (pathognomonique de l'infection)
- douleur d'intensité anormale / boiterie, ou sa réapparition après intervalle libre
- écoulement purulent de la plaie opératoire,
- désunion ou nécrose ou inflammation cicatricielle.

L'existence de signes généraux (fièvre, frissons) augmente la probabilité d'une infection. En cas d'un long intervalle libre entre la pose de la prothèse et la survenue de signes infectieux en regard de celle-ci, il convient de rechercher un foyer infectieux à distance (infection de nature « hématogène »). Chez un patient porteur d'une prothèse articulaire ou d'un matériel d'ostéosynthèse, en présence d'un sepsis et en l'absence d'un autre point d'appel infectieux à l'examen clinique, il faudra évoquer une infection du matériel d'ostéosynthèse(6). La paraclinique est ainsi essentielle dans l'aide au diagnostic des IPA.

### **Biologie**

Les recommandations françaises et américaines sont assez homogènes : dans le mois qui suit l'implantation d'un matériel ostéo-articulaire, le meilleur marqueur biologique est la cinétique du taux sérique de la C-réactive protéine (CRP) et non sa valeur absolue. Au-delà de 3 mois après la mise en place d'une prothèse, et en cas

de suspicion d'infection de celle-ci, il est recommandé de réaliser une mesure de la VS et de la CRP (2,19).

L'interprétation des résultats doit se faire en l'absence de facteurs confondants (infection d'une autre origine, rhumatisme inflammatoire en poussée...), et doit tenir compte-compte de l'interrogatoire, de la clinique, de la radiologie, et des données de la ponction articulaire si elle est réalisée (taux de leucocytes et de polynucléaires neutrophiles)(5,19).

### ***Imagerie***

Si la place de l'imagerie est restreinte dans les infections précoces (inférieures à un mois) et dans le cadre de l'urgence(20), elle devient essentielle pour les suspicions d'infections plus tardives.

Les signes radiologiques sur radiographie standard à rechercher sont les suivants(6) :

- présence d'un séquestre osseux
- liseré clair et étendu autour du matériel dont la largeur évolue de plus de 2mm pendant une période d' 1 an
- zones d'ostéolyse floues et mal définies
- réaction périostée extensive circonférentielle, non incorporée à la corticale
- présence de gaz intra-articulaire
- mobilisation ou fracture du matériel d'ostéosynthèse.

La sensibilité de la radiographie est de 14% et sa spécificité de 70% (21,22).

L'échographie peut être utile pour la recherche d'un épanchement ou d'une collection péri-prothétique.

Le meilleur examen pour évaluer l'état osseux sur os périphérique en présence d'une prothèse reste le scanner avec injection de produit de contraste. On recherchera alors(23,24) :

- présence d'appositions périostées (sensibilité de 16% mais spécificité de 100%),
- ostéolyses floues et mal limitées autour du matériel,
- anomalie des tissus mous (sensibilité de 100% et spécificité de 87%),
- collection non hématique dans les parties molles.

L'IRM est peu utile au diagnostic d'IPA, elle a plutôt un intérêt dans les infections de matériel d'ostéosynthèse, en permettant de déterminer les anomalies des parties molles avec précision, mais cet examen ne permet pas d'analyser la structure osseuse au contact du matériel d'ostéosynthèse.

La scintigraphie aux polynucléaires marqués à l'Hexa-Méthyl-Propylène-Amine-Oxime marqué au Technétium 99 (HMPAO-Tc-99m) avec images tardives 24 heures après la réinjection des polynucléaires est parfois utilisée en cas de difficulté diagnostique : elle montre une fixation anormale qui doit persister sur les clichés réalisés à 24 heures en cas d'infection(25). La **figure 1** résume la démarche diagnostique devant toute suspicion d'IPA.

### ***Diagnostic microbiologique***

La documentation microbiologique est un élément déterminant de la prise en charge des IPA, conditionnant le choix et la durée de l'antibiothérapie à mettre en place. La qualité des prélèvements est ainsi essentielle. Lorsque le diagnostic est évident (signes cliniques locaux affirmant l'infection) la ponction articulaire n'est pas indispensable pour affirmer le diagnostic, sauf si un traitement antibiotique

probabiliste doit être instauré en urgence (sepsis grave, choc septique) avant la reprise chirurgicale. En cas de doute diagnostique, il est recommandé de réaliser systématiquement et rapidement une ponction articulaire à visée diagnostique pour analyse cytologique (taux de leucocytes, taux de polynucléaires neutrophiles) et analyse microbiologique.

Si une prise en charge chirurgicale est décidée, les prélèvements per-opératoires doivent être réalisés dans les meilleures conditions d'asepsie. Les prélèvements doivent être multiples (de 5 à 6 dans l'idéal) afin d'éviter les faux négatifs et transportés rapidement au laboratoire dans des milieux de conservation adéquats(6).

En cas de fièvre ou de signes généraux, il est recommandé de réaliser des hémocultures aérobies et anaérobies avec un volume de sang suffisant.

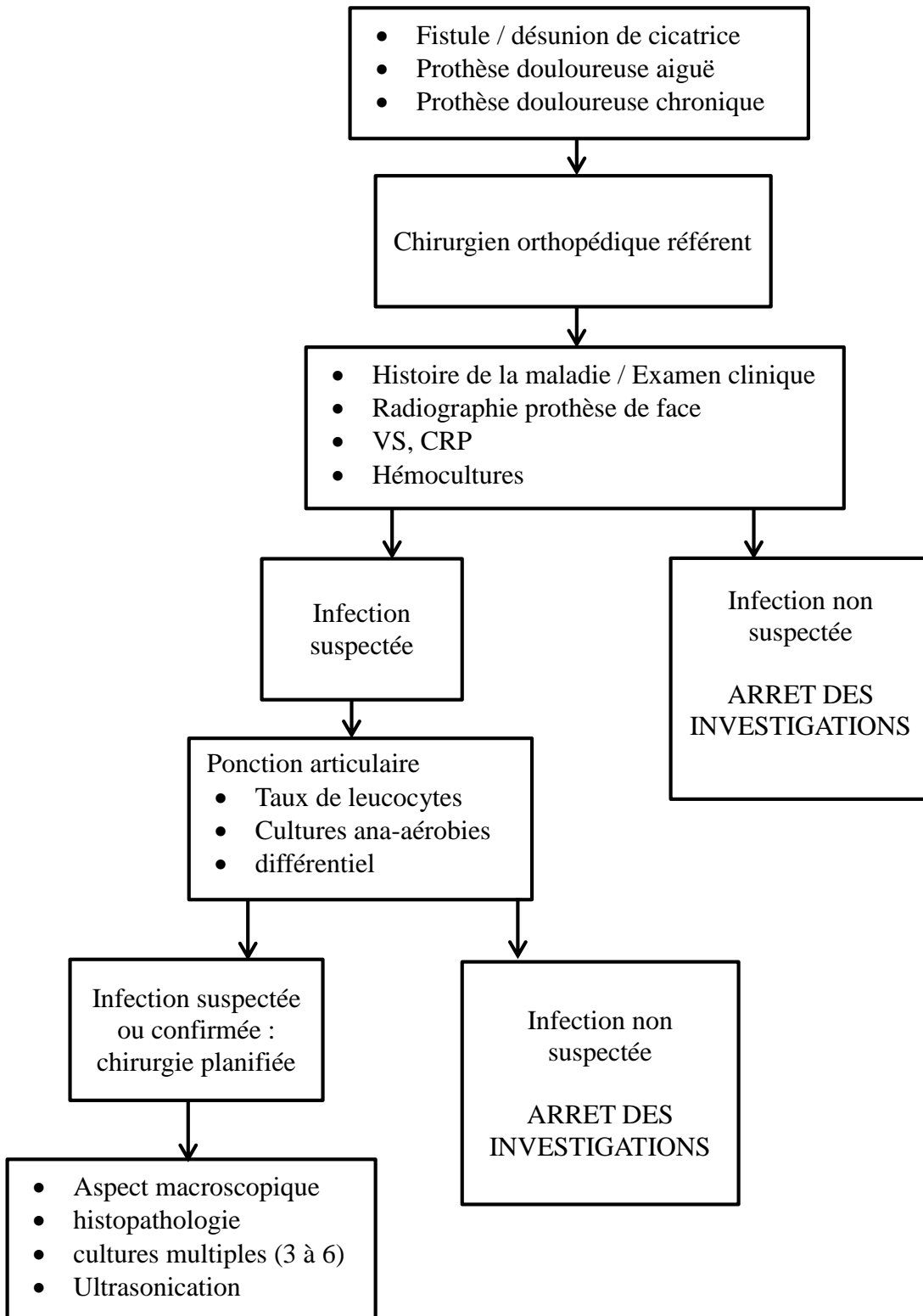


Figure 1. Démarche diagnostique des infections de prothèse articulaire(5).

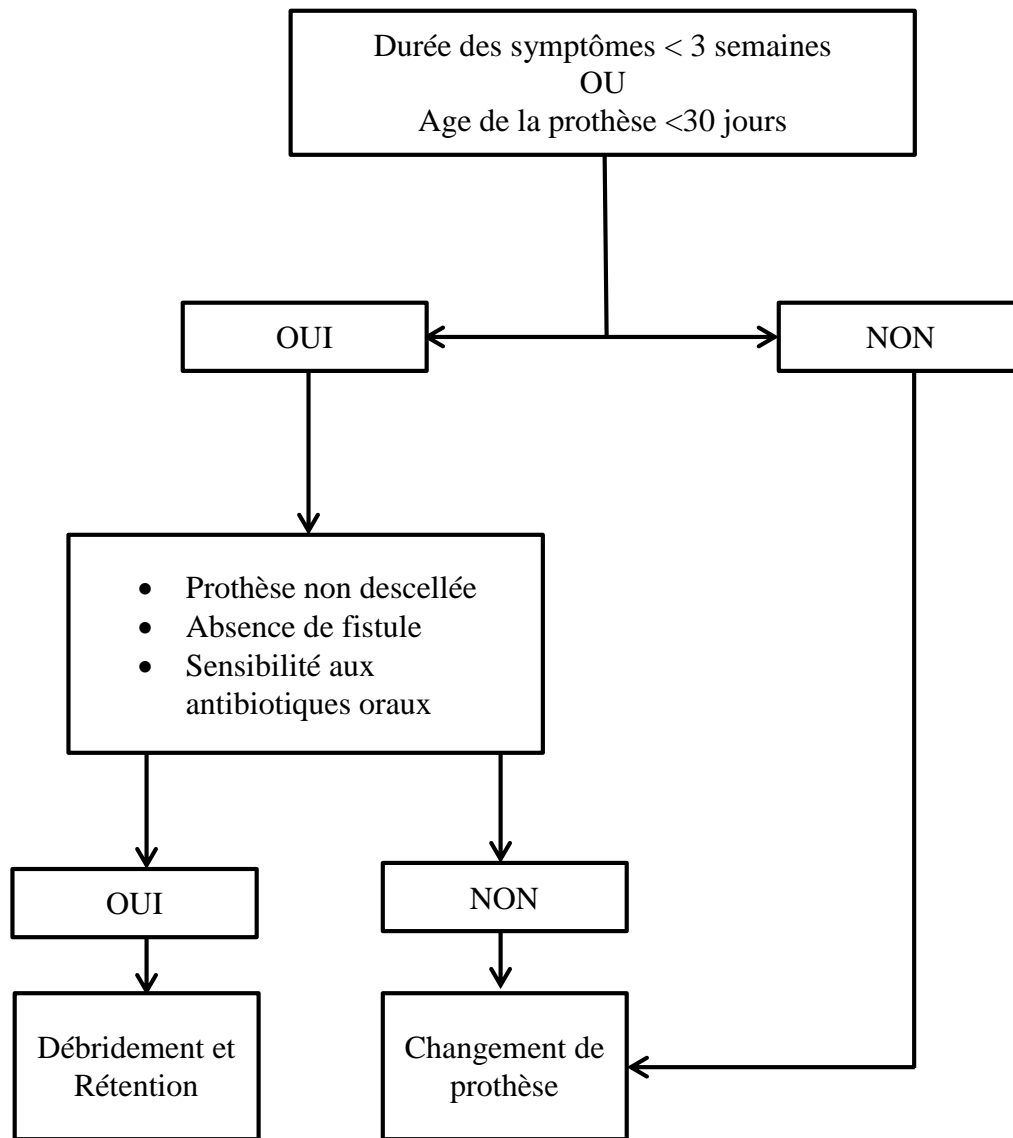
## **Traitement curatif des infections de prothèse articulaire**

### **Le traitement chirurgical**

La prise en charge des infections de prothèses articulaires est médico-chirurgicale. La décision de maintenir le matériel orthopédique en place ou de le remplacer (en 1 ou 2 temps) dépend notamment de l'intervalle entre la pose de la prothèse et la reprise chirurgicale, ainsi que de la durée des symptômes évocateurs d'infection.

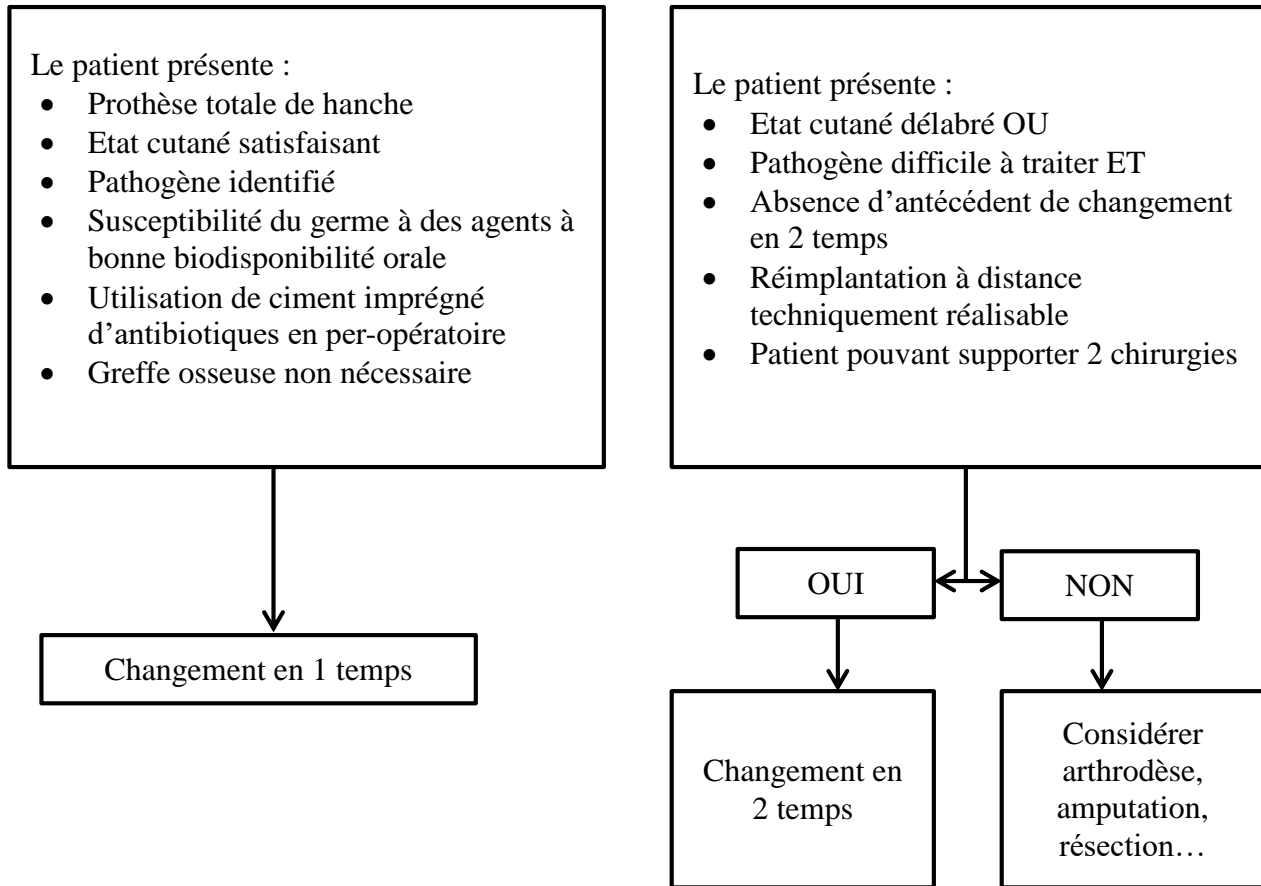
Lors d'une infection très précoce, la rétention de prothèse est envisageable. La prise en charge chirurgicale consiste alors en un débridement, avec synovectomie et lavage articulaire, et changement des composés de poly-éthylène.

Dans le cadre d'une infection plus tardive, il est recommandé de remplacer le matériel, les bactéries pathogènes ayant le temps nécessaire pour créer un biofilm (**annexe 1**) sur la prothèse. Il est alors nécessaire d'effectuer un changement en 1 ou 2 temps, le choix se faisant sur des critères liés au patient, aux antécédents chirurgicaux, à l'état osseux et cutané, et à la microbiologie. L'arbre décisionnel proposé par la société américaine de maladies infectieuses (IDSA) est résumé dans les **figures 2 et 3**.



**Figure 2.** Prise en charge chirurgicale d'une infection de prothèse articulaire, arbre décisionnel sur le lavage ou le changement de la prothèse, IDSA 2013(5).





**Figure 3.** Stratégie de prise en charge d'un changement de prothèse dans le cadre d'une infection de prothèse articulaire, IDSA 2013(5).

## **Traitement antibiotique curatif**

### **Traitement probabiliste**

Le traitement probabiliste initial, dans l'attente des résultats microbiologiques, doit couvrir les principaux pathogènes retrouvés, notamment les cocci à Gram positif (staphylocoques / streptocoques) mais aussi les BGN. Il est nécessaire que ce traitement tienne compte également de l'épidémiologie locale. La Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) propose(6) :

- 1- Uréidopénicilline / inhibiteur de bêta-lactamines + Vancomycine
- 2- Céphalosporine de troisième génération (C3G) + Vancomycine
- 3- Carbapénème (sauf ertapénème) + Vancomycine
- 4- C3G + Fosfomycine.

### **Traitement documenté**

Le traitement est ensuite adapté aux résultats des prélèvements microbiologiques, et repose sur des avis d'experts. L'antibiothérapie curative ciblée à visée osseuse doit être, dans l'idéal, bactéricide sur le germe impliqué, active sur le biofilm, avec une diffusion osseuse permettant d'obtenir des objectifs de PK/PD prédictifs d'efficacité, et bien tolérée. Les données récentes de la littérature ont montré l'importance de l'antibiothérapie curative sur le succès de la prise en charge des infections de prothèses articulaires en cas de débridement avec rétention du matériel orthopédique : l'absence de rifampicine en cas d'IPA à *Staphylococcus aureus*(18,26,27), ou l'absence de fluoroquinolones en cas d'IPA à bacille Gram négatif est associée à des taux d'échec plus élevés(28,29).

D'autres études ont montré l'effet négatif d'une absence de bi-antibiothérapie en cas d'infection à staphylocoque(18,30,31). La durée totale de traitement recommandée varie de 6 à 12 semaines selon les recommandations européennes ou américaines(2,5). La durée de traitement par voie intra-veineuse est également non consensuelle : elle varie de 5 à 14 jours selon les études.

Certains patients dont la prise en charge curative n'est pas jugée « optimale » que ce soit sur le plan chirurgical et/ou médical, bénéficient d'une antibiothérapie prolongée, dite « suppressive ».

## ***L'antibiothérapie suppressive des infections de prothèse articulaire***

### ***Un peu d'histoire***

Les premières publications datent de la fin des années 80, avec les travaux de Johnson sur 25 prothèses totales de genou en 1986, puis de Goulet sur 19 prothèses totales de hanche en 1988 (32,33). Les auteurs parlent alors d'une « antibiothérapie prolongée », et retrouvent alors des taux de succès faibles (8% - 47%). Les patients recrutés sont étiquetés « fragiles ». Les indications ne sont pas véritablement claires et semblent hétérogènes. Le rôle premier de l'antibiothérapie suppressive n'est pas de guérir de l'infection, mais plutôt de limiter la symptomatologie tout en maintenant l'implant en place.

### ***Une définition non consensuelle***

Il n'y a à l'heure actuelle aucun consensus sur la définition de l'antibiothérapie suppressive, malgré la dizaine d'études publiées après les travaux de Johnson et Goulet. On pourrait définir l'AS au vu des données de la littérature comme :

-Un traitement anti-microbien

- Prescrit pour une durée longue (à vie, ou au moins pour une période de temps indéfinie, mais très longue)
- Dans le cadre d'une IPA
- Avec prise en charge non optimale (critères variables), et/ou chez un patient dont le pronostic vital ou fonctionnel peut être engagé en cas de rechute infectieuse
- Sur une prothèse articulaire fonctionnelle

**Le tableau 2** résume l'ensemble des principales études traitant des infections de prothèses articulaires avec mise en place de traitement suppressif.

Dans les études publiées, l'hétérogénéité des populations étudiées, des critères diagnostiques d'IPA, des molécules d'AS utilisées et leur durée, de la place de la chirurgie (non réalisée, ou débridement lavage, ou remplacement), des critères de guérison, des antibiothérapies curatives avant l'instauration de l'AS, et du type d'IPA analysées (aiguës et/ou chroniques) explique les différences de pratiques sur l'AS, et l'absence de consensus sur les modalités d'instauration et d'utilisation de celle-ci, comme en témoignent les disparités des recommandations publiées depuis 2009 sur l'AS.

**Tableau 2 : Antibiothérapie suppressive des infections de prothèse articulaire : revue de la littérature(17,32–43)**

Auteurs	Design de l'étude	Effectif suppressif	Antibiothérapie curative	Durée moyenne d'antibiothérapie suppressive	Chirurgie	Antibiothérapie suppressive : molécule utilisée / effets indésirables	Succès	Définition Echec et délai suivi
Johnson, JBJS 1986	Rétrospectif PTG	N=25	Durée NR Absence de Rifampicine	15,6 mois (1,2-58,8)	Hétérogène (DAIR / remplacement) 18/25	NR	8%	Clinique Peu de détails
Goulet JA 1988	Rétrospectif 1972-1982 PTH	N=19	Durée NR Absence de Rifampicine	Si arrêt : 31 mois (0,5-104) Si maintien : 50 mois (3-120)	Hétérogène DAIR pour 11/19	NR	47%	Clinico-radiologique Suivi moyen : 49,2 mois
Tsukayama Orthopedics 1991	Rétrospectif 1986-1989	N=13	4-6 semaines IV Absence de Rifampicine	7-48 mois	DAIR	Hétérogène / 38% EI amenant à changer le traitement	23%	NR Suivi : 38 mois
Brandt CID 1997	Rétrospectif 1980-1991	N=18	28j IV Absence de Rifampicine	NR	DAIR	NR / Aucun	39%	Clinico-biologique ET Infection par la <u>même</u> souche Suivi médian = 78 mois (1,8-435)
Segreti CID 1998	Rétrospectif 1986-1992	N=18	NR	NR	DAIR	Hétérogène (dont bétalactamines, rifampicine...) /22 % Diarrhée à CD (pas arrêt)	83%	Clinique (prothèse fonctionnelle, absence d'inflammation) Suivi moyen 5 ans

<i>Rao</i> CORR 2003	Prospectif observationnel 1995-2001	N=36	IV avec rifampicine	> 6 mois	DAIR	Hétérogène / 8% d'EI	86%	Clinico- radiologique Suivi = 5 ans
<i>Pavoni</i> CMI 2004	Rétrospectif 1995-2003	N=34	IV 6 semaines Rifampicine	> 6 mois	Hétérogène (14/34 DAIR)	Hétérogène / pas d'arrêt pour EI	91%	Clinique Suivi 9-57 mois
<i>Marculescu</i> CID 2006	Rétrospectif 1995-1999	N=88	28j IV Absence de Rifampicine	5-2673 jours (médiane à 541 jours)	DAIR	Hétérogène / NR	52%	Clinico-biologique Suivi = 700 jours (1-2779)
<i>Koeppe</i> IDCP 2008	Rétrospectif	N=12	IV/PO moyenne 48j Rifampicine	NR	NR	NR	83%	Clinique Suivi = 28 mois (4-48)
<i>Byren</i> JAC 2009	Rétrospectif 1998-2003	N=112	IV 6 semaines	> 12 mois (moyenne = 18 mois)	DAIR	Hétérogène / NR	82%	Clinico- radiologique Suivi moyen : 2,3 ans
<i>El Helou</i> EJCMID 2010	IPA SA et SCN  3 cohortes : -1 prospective P (n=14) -2 rétrospective R1 (n=31) et R2 (n=56)	P : N=13 R1 : N=24 R2 : N=34	P : 3/6 mois dont 4 semaines IV avec rifampicine  R1 : 4 semaines IV <b>avec</b> rifampicine  R2 : 4 sem IV <b>sans</b> rifampicine	P : 192 jours (140-306)  R1 : 183 jours (3-323)  R2 : 322 jours (6-365)	DAIR	Hétérogène / Effets indésirables : P=14%  R1=29%  R2=16%	P=13/14 (93%)  R1= 21/31 (68%)  R2 = 35/56 (63%)	Suivi à un an : clinique, radiologique, bactériologique
<i>Prendki</i> IJID 2014	Rétrospectif 2004 – 2008 Patients > 80 ans	N=38	59 jours (15- 90) Rifampicine	> 6 mois	Hétérogène, chirurgie pour seulement 9/38 patients	Hétérogène / 10,5%	60%	Clinico-biologique Suivi médian : 24 mois

Siqueira JBJS 2015	Rétrospectif 1996-2010 92 patients avec AS matchés avec 276 patients sans AS (score de propension, ratio 1:3)	N=92	Groupe AS : -pas de rifampicine -FQ si BGN (2/3 patients)	> 6 mois	-DAIR : n=54 -Remplacement du matériel en 2 temps : n=21	Hétérogène / NR	68,5%	Clinique Suivi médian : 69.1 mois (2,2– 168,3)
--------------------------	---	------	---	----------	---	-----------------	-------	---

JBJS : Journal of Bone and Joint Surgery, JA : Journal of Arthroplasty, CID : Clinical Infectious Diseases, CORR : Clinical Orthopedics and Relative Research, CMI : Clinical Microbiology and Infection  
IDCP : Infectious Diseases in Clinical Practice, JAC : Journal of antimicrobial chemotherapy, EJCMID : European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, IJID : International Journal  
of Infectious Disease, CD : *Clostridium difficile*, EI : effets indésirables, FQ : fluoroquinolones, IPA: infection de prothèse articulaire, IV : intraveineux, PO : per os, PTG : prothèse totale de genou, PTH :  
prothèse totale de hanche, DAIR : irrigation/lavage, NR : non renseigné, SA : *Staphylococcus aureus*, SCN : staphylocoque à coagulase négative

Les recommandations françaises de 2009(6) ont positionné l'AS sur un patient inopérable, avec une documentation bactérienne connue et accessible à un traitement oral avec un bon profil de tolérance, chez un patient qui a une prothèse non descellée. L'AS est alors proposée pour une durée indéterminée.

Les recommandations américaines de 2013(5) ont positionné l'AS après prise en charge chirurgicale (débridement avec lavage, ou changement du matériel en 1 temps) dans des situations où la prise en charge est jugée non optimale :

- antibiothérapie curative sans rifampicine pour une IPA à *Staphylococcus* spp. ou sans fluoroquinolone pour une IPA à BGN
- mauvais état osseux
- patient ne pouvant bénéficier ou refusant une chirurgie ultérieure de remplacement, dépose de l'implant voire amputation.

Les recommandations du Consensus International sur les IPA de 2014(19) ont positionné l'AS sans ou après chirurgie dans certaines situations :

- patient refusant la prise en charge chirurgicale
- patient inopérable
- patients traités par une chirurgie non optimale
- antibiothérapie inadéquate (sans rifampicine pour une IPA à *Staphylococcus* spp. ou sans fluoroquinolone pour une IPA à BGN), ou microbiologie avec des germes difficiles à traiter (*S. aureus* résistant à la méthicilline, infection fongique)
- arguments cliniques, radiologiques ou biologiques évoquant une poursuite du processus infectieux malgré la prise en charge initiale.



### **Intérêt des cyclines orales dans l'AS**

La durée de traitement, les molécules utilisées et leur posologie ne sont pas consensuelles. La molécule idéale doit présenter, à l'instar de l'antibiothérapie curative, une bonne biodisponibilité orale, une bonne diffusion osseuse et sur le biofilm, une demi-vie longue, une absence d'effets secondaires notamment un effet minime sur le microbiote intestinal. Une étude de *Johannsson et al*, démontre les différences de pratiques entre les spécialistes, notamment au niveau des durées de traitement(44).

La difficulté d'évaluation de l'impact des molécules utilisées en AS est liée au fait que dans les différentes publications sur l'AS, plusieurs classes d'antibiotiques sont analysées ensemble avec un taux d'échec global.

L'IDSA a proposé des recommandations (**Tableau 3**), basées sur des avis d'expert, pour le choix de la molécule et sa posologie selon le germe incriminé, en proposant dans certaines situations l'utilisation des cyclines orales (5). Ces molécules ont un bon profil de tolérance, possèdent une biodisponibilité proche de 100% et une demi-vie longue(45–47).

**Tableau 3 : Traitement suppressif des infections de prothèse articulaire, selon**

Microorganismes	Traitement de première intention	Traitement alternatif
SAMS	Céphalexine 500 mg PO par 6 ou 8 h ou Cefadroxil 500mg par 12h	Cloxacilline 500mg par 6 ou 8h Clindamycine 300mg / 6h Amoxicilline-Clavulanate 500mg /8h
SARM	Cotrimoxazole (800/160) /12h ou Minocycline ou Doxycycline 100mg / 12h	
SBH	Pénicilline V 500mg entre 2 et 4 fois / 24h Ou Amoxicilline 500mg PO / 8h	Céphalexine 500 mg PO par 6 ou 8h
Entérocoque sensible à la pénicilline	Pénicilline V 500mg entre 2 et 4 fois / 24h Ou Amoxicilline 500mg PO / 8h	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ciprofloxacine 250-500mg /12h	Béta-lactamine sensible
Entérobactéries	Cotrimoxazole (800/160) /12h	
<i>P. Acnes</i>	Pénicilline V 500mg entre 2 et 4 fois / 24h Ou Amoxicilline 500mg PO / 8h	Céphalexine 500 mg PO par 6 ou 8h Minocycline ou Doxycycline 100mg / 12h

SAMS : Staphylocoque sensible à la méthicilline, SARM, Staphylocoque résistant à la méthicilline, SBH, Streptocoque bêta-hémolytique, PO : Per Os

## IDSA

**Objectifs de l'étude**

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité de l'AS d'une seule classe d'antibiotiques, les cyclines orales (Doxycycline – Minocycline), dans la prise en charge des IPA. L'objectif secondaire est de rechercher des facteurs de risques d'échecs de cette pratique.

## **MATÉRIELS ET MÉTHODES**

### **I. Type d'étude et population étudiée**

Cette étude rétrospective et bicentrique, a été réalisée dans le CRIOAC du Nord-Ouest de la France, aux hôpitaux Dron à Tourcoing et Roger Salengro à Lille, sur tous les patients ayant bénéficié d'une AS par cycline orale après la prise en charge médico-chirurgicale curative d'une IPA. Les patients ont été identifiés rétrospectivement dans les registres informatiques des services d'orthopédie et maladies infectieuses, par recherche sur les courriers de consultations et les comptes rendus d'hospitalisation à l'aide des mots clefs suivants : « suppressif », « suppressive », « prolongée » et « long cours ». Les dossiers médicaux des patients sélectionnés ont ensuite été consultés individuellement afin de valider l'inclusion et recueillir les informations manquantes. La période d'analyse était entre janvier 2006 et Juin 2014.

## A. Critères d'inclusion

Les patients ont ensuite été inclus dans l'étude s'ils respectaient les critères suivants :

- Patient majeur
- Infection de prothèse articulaire : hanche, genou, coude ou épaule
- Documentée microbiologiquement
- Présence d'un traitement curatif préalable comprenant un traitement chirurgical (débridement/lavage avec rétention du matériel, remplacement du matériel en 1 ou 2 temps, dépose du matériel) suivi d'une antibiothérapie curative
- Traitement suppressif par cyclines orales (doxycycline, minocycline, ou association comprenant au moins une des molécules sus-citées)
- Suivi d'au moins six mois en l'absence d'échec, les patients avec suivi inférieur à 6 mois du fait d'un échec ont été inclus dans l'analyse

## B. Cadre réglementaire

Conformément à la législation en vigueur en France sur les études non interventionnelles, nous n'avons pas soumis de protocole à un comité d'éthique. Tout patient a été informé par écrit de ses droits à propos des informations le concernant dans le cadre de la recherche clinique.

## II. Définitions

- **Infection de prothèse articulaire** était définie par :

- Des cultures positives de prélèvements profonds (ponction articulaire ou prélèvements per-opératoires) positives à 2 reprises au même germe en cas de germes pouvant être considérés comme contaminants (ex : SCN), et à une reprise en cas de germe réputé pathogène (ex : *S. aureus*).

Associée à :

- Une fistule communiquant avec la prothèse articulaire

Et / ou

- Des signes d'inflammation locale (œdème, chaleur, érythème, douleur)

Et / ou

- CRP > 5mg/l

Et / ou

Signes radiologiques d'infection

- **L'échec**

L'échec était défini par la récurrence d'une IPA au cours du suivi, avec identification du même germe que l'infection initiale (35). Compte tenu de l'absence de recommandations sur la durée de suivi à instaurer pour évaluer l'AS, nous avons prolongé le suivi au-delà de 2 ans (durée habituelle du suivi après prise en charge médico-chirurgicale curative d'une IPA) lorsqu'il était disponible.

- **La superinfection**

Infection au niveau de la prothèse articulaire, apparue quel que soit le délai après la mise en place du traitement suppressif, avec un pathogène différent de l'infection initiale (ou souche différente)(35).

- **La rémission**

Absence d'échec ou de superinfection.

### **III. Données recueillies**

#### **A. Données démographiques**

L'âge, le sexe et les principaux facteurs de risques d'infections de prothèse articulaires ont été recensées : l'Index de Masse Corporelle (IMC), le statut immunitaire (polyarthrite rhumatoïde, corticothérapie, immunothérapie, diabète, néoplasie, insuffisance rénale).

#### **B. Données microbiologiques**

Nous avons recensé les micro-organismes des prélèvements profonds (ponction articulaire ou prélèvements per-opératoires) responsables de l'infection de prothèse articulaire, avec recueil leur antibiogramme respectif ; comprenant notamment la sensibilité à la doxycycline. En cas d'échec de l'AS ou de superinfection, nous avons également recueilli chaque pathogène et leur antibiogramme respectif.

#### **C. Données de la prise en charge curative**

##### **1. Chirurgie**

L'emplacement et le type de prothèse ont été relevés. Nous avons également décrit le type d'intervention chirurgicale et son indication pour chaque patient. Le délai d'implantation et le nombre de reprises chirurgicales antérieures sur la prothèse ont également été recherchés.

## 2. Antibiothérapie

Les molécules utilisées, la posologie ainsi que la durée de traitement d'antibiothérapie curative pour chaque patient ont été analysés.

### D. Données de l'antibiothérapie suppressive

Les indications de mise en place de l'AS ont été récupérées et classées en différentes catégories :

- (1) patients inopérables ou refusant la chirurgie,
- (2) montage chirurgical complexe, avec risque fonctionnel (amputation, arthrodeèse) en cas de rechute infectieuse
- (3) déficit immunitaire exposant à un risque élevé de rechute
- (4) chirurgie non optimale : débridement/lavage réalisé tardivement dans un délai de plus d'un mois après l'apparition des signes cliniques d'IPA, ou persistance d'une partie du matériel infecté non extirpable chirurgicalement (ex : vis, ciment)
- (5) antibiothérapie curative non optimale : pas de rifampicine en curatif pour une IPA à *Staphylococcus* spp., ou pas de fluoroquinolone en curatif pour une IPA à bacille Gram négatif.

Etait également analysés le choix de la molécule (Doxycycline – Minocycline), sa posologie et sa fréquence d'administration. Les effets secondaires et leur conséquence sur la poursuite du traitement ont également été recensés.



## **E. Données du suivi**

Les patients sont systématiquement revus en consultation après la prise en charge médico-chirurgicale initiale à M1, M3, M6, puis tous les 6 mois à 1 an, tant qu'ils sont sous AS. Lorsque les patients étaient perdus de vue depuis plus d'un an, les dernières nouvelles ont été prises par appel téléphonique au patient ou à son médecin traitant. Lorsque l'AS était interrompue, un suivi téléphonique était réalisé au décours pour identifier un échec après arrêt de l'AS.

## **IV. Analyse statistique**

Une analyse monovariée a été réalisée pour l'ensemble des paramètres descriptifs étudiés (moyenne, écarts-types, répartition en quartiles et pourcentages). Les comparaisons étaient effectuées par des tests de khi 2, Fisher et Student. Une courbe de survie selon la méthode de Kaplan–Meier a été réalisée à la recherche de facteurs influençant la survenue de l'échec. Le logiciel utilisé était Mathematica.

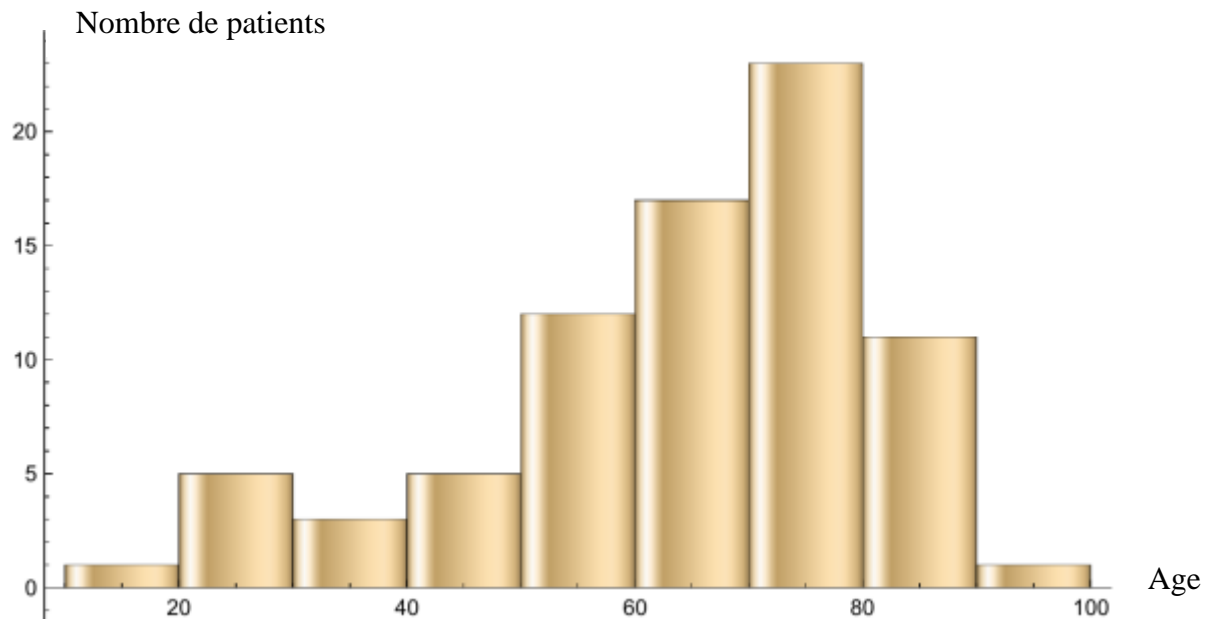
## RESULTATS

### I. Patients

#### A. Caractéristiques démographiques

Sur les 82 patients ayant reçu une AS durant la période d'inclusion de l'étude, 3 patients ont été exclus car ne recevant pas de cycline orales (ces derniers étaient traités par triméthoprime/sulfaméthoxazole). Un dernier patient a été exclu, perdu de vue après 41 jours de traitement AS par doxycycline sans suivi supplémentaire. Au total, 78 patients ont donc été inclus. Nous avons observé 56% de femmes, l'âge

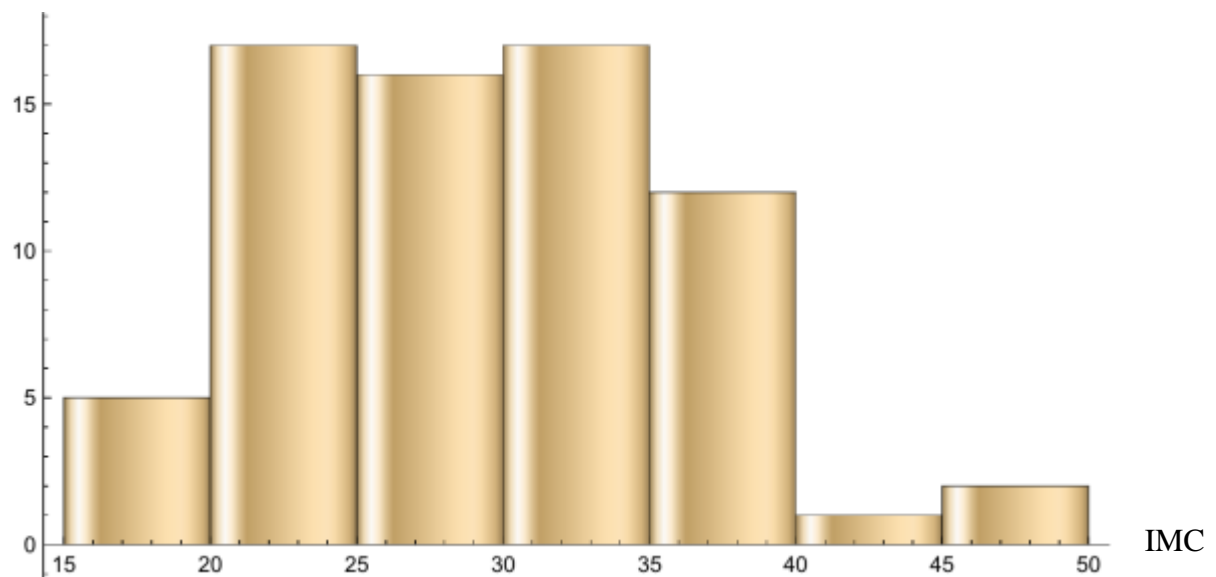
moyen était de 64,1 ans, avec une majorité de patients âgés dans la tranche 70 – 80 ans (n=23) (**Figure 4**).



**Figure 4.** Distribution des patients étudiés en fonction de l'âge.

L'IMC était disponible pour 74 patients, avec un taux moyen de  $29,3 \pm 7,0 \text{ kg.m}^{-2}$  affirmant une tendance nette au surpoids et à l'obésité (IMC > 25) (**Figure 5**).

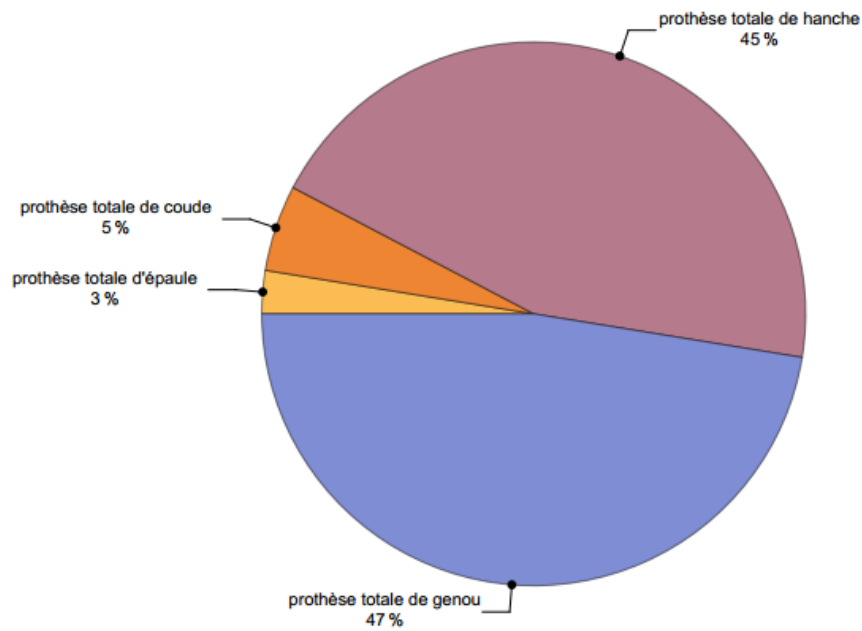
Nombre de patients



**Figure 5.** Distribution de l'indice de masse corporelle (IMC) dans la population étudiée.

## B. Prothèses articulaires

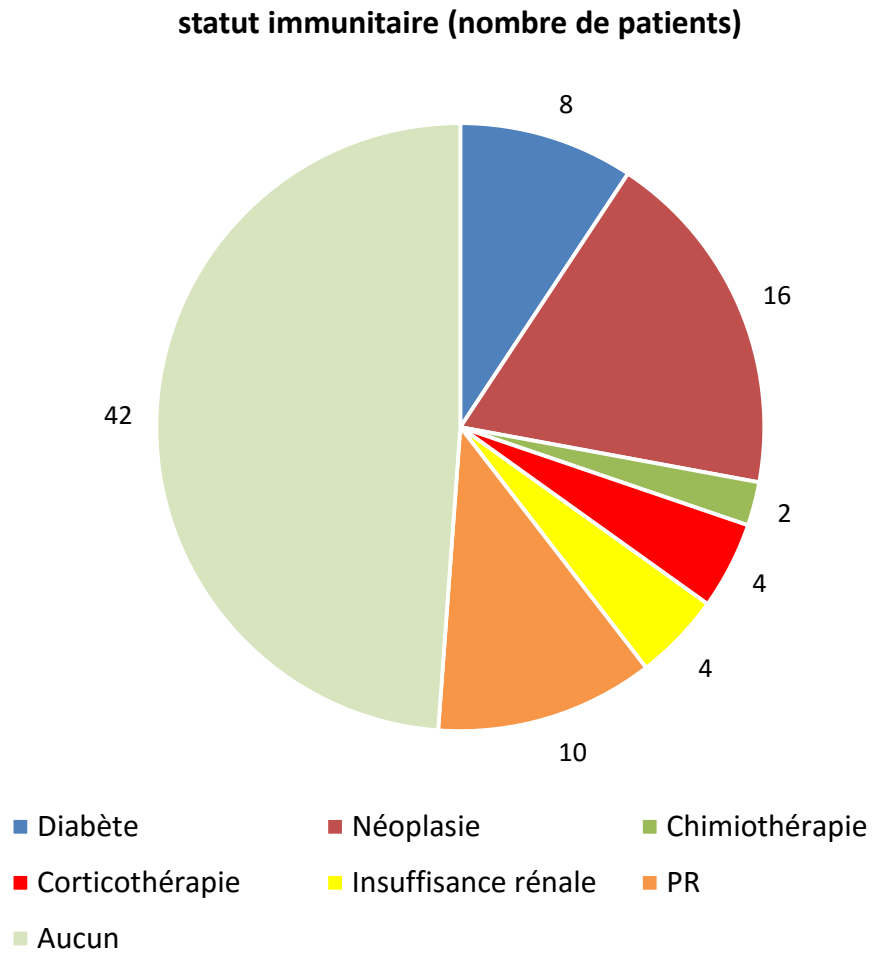
Trente-sept prothèses de genoux (47%), 35 de hanches (45%), 4 de coudes (5%) et 2 d'épaules (3%) étaient infectées (**Figure 6**), avec un délai moyen entre implantation et infection de  $7,4 \pm 6,97$  mois (1-27). La prothèse était descellée (donnée disponible pour 75 patients) chez 12 patients (15% de l'effectif).



**Figure 6.** Localisation des prothèses infectées des patients de l'étude.

### C. Statut immunitaire

Plus de la moitié des patients n'avaient aucun des antécédents / comorbidités recensés dans cette étude (n=42, 53%). Seize patients (21%) avaient une néoplasie, 8 (10%) un diabète, 10 (13%) une polyarthrite rhumatoïde et 6 (8%) étaient traités par corticothérapie ou chimiothérapie (**Figure 7**).



PR, polyarthrite rhumatoïde

**Figure 7.** Statut immunitaire des patients de l'étude.

Le **Tableau 3** résume les principales caractéristiques démographiques des patients étudiés.

**Tableau 3. Caractéristiques des 78 patients traités par antibiothérapie suppressive dans les suites d'une infection de prothèse articulaire**

Caractéristiques	
Homme n (%)	34 (43,6)
Femme n (%)	44 (56,4)
Age, années, moyenne (range)	64,1 ± 16,8 (18-91)
≥75 ans n (%)	27 (34,6)
50-75 ans n (%)	37 (47,4)
<50 ans n (%)	14 (17,9)
Poids moyen, kg (n=74)	80,1 ± 20,46
IMC (n=70)	29,3 ± 7,0
Statut immunitaire n (%)	
Diabète	8 (10,2)
Néoplasie	16 (20,5)
PR	10 (12,8)
Corticothérapie	4 (5,1)
Chimiothérapie	2 (2,6)
Insuffisance rénale	4 (5,1)
Aucun	42 (53,8)
Site d'implantation de prothèse, n(%)	
Hanche	35 (44,9)
Genou	37 (47,4)
Epaule	2 (2,6)
Coude	4 (5,1)
Délai d'implantation, mois (range)	7,42 ± 6,97 (1-27)
Nombre de reprises antérieures	1,26 ± 1,61

n, nombre ; IMC, Indice de masse corporelle ; PR, Polyarthrite rhumatoïde

## D. Caractéristiques cliniques initiales

Les arguments cliniques en faveur d'une infection de prothèse articulaire retrouvaient :

- la présence de pus (données disponibles pour 52 patients) chez 32 patients (41% des cas).
- fièvre pour quinze patients (19%) au moment de la prise en charge (données disponibles pour 49 patients).
- présence d'une fistule (données recensées sur 58 patients) pour 25 d'entre eux (32%).

## II. Microbiologie

*Staphylococcus* spp. était le pathogène le plus retrouvé (80% des patients) avec comme représentant principal *Staphylococcus aureus* (54% des patients), dont 13 souches étaient résistantes à la méthicilline (15%). Les SCN étaient également largement retrouvés (37% des patients). Seulement six patients étaient infectés à BGN (8%). Dix-neuf patients étaient infectés à plusieurs germes (24%). Les résultats sont détaillés dans le **Tableau 4**.



**Tableau 4. Pathogènes bactériens retrouvés chez 78 patients traités par antibiothérapie suppressive dans les suites d'une infection de prothèse articulaire**

microorganismes	n (souches)
	Total = 104
<b>Cocci à Gram positif</b>	
<i>Staphylococcus</i> spp.	75
<i>Staphylococcus aureus</i>	42
SAMS	29
SARM	13
SCN	33
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	22
<i>Staphylococcus capitis</i>	4
<i>Staphylococcus simulans</i>	1
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	2
<i>Staphylococcus warneri</i>	1
Autres SCN	2
<i>Streptococcus</i> spp.	12
<i>Streptococcus mitis</i>	3
Streptocoque du Groupe G	3
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	1
<i>Streptococcus salivarius</i>	1
<i>Streptococcus parasanguinis</i>	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	3
<b>Bacilles à Gram négatif</b>	
<i>Enterobacterae</i>	5
<i>Citrobacter koseri</i>	2
<i>Morganella morgani</i>	1
<i>Proteus mirabilis</i>	1
<i>Escherichia coli</i>	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1

---

Anaérobies	7
<i>Propionibacterium acnes</i>	5
<i>Peptostreptococcus asaccharolyticus</i>	1
<i>Anaerococcus prevotii</i>	1
Autres <sup>a</sup>	4
Monomicrobien	59 (75,6%)
Polymicrobien	19 (24,3%)

---

<sup>a</sup> *Gemella morbillorum* (n=1), *Gemella haemolysans* (n=1), *Corynebacterium striatum* (n=1), *Bacillus* spp (n=1)  
SASM, *S. aureus* sensible à la méthicilline ; SARM, *S. aureus* résistant à la méthicilline ; SCN, staphylocoques  
à coagulase-négative

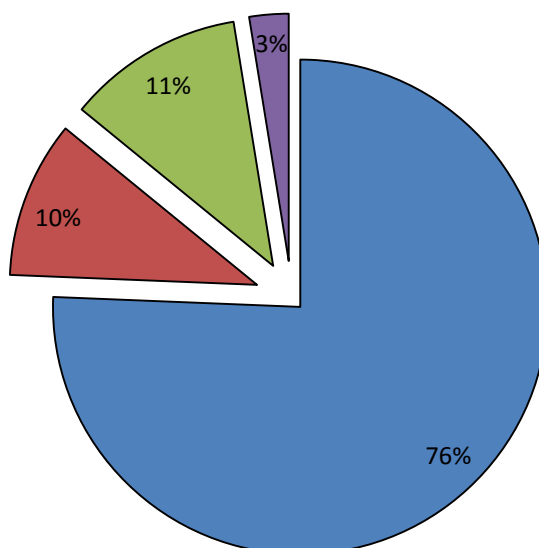
---

### III. Traitement curatif

#### A. Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical a consisté en une rétention du matériel avec irrigation/lavage (DAIR) pour 59 patients (75,6%), et une dépose du matériel pour les 19 patients restants (24,4%) suivie d'un changement en un temps (10,3%), deux temps (11,6%), ou d'une résection arthroplastique (2,6%) (**Figure 8**).

■ DAIR ■ R1T ■ R2T ■ Résection arthroplastique



DAIR, Débridement, Antibiotiques, Irrigation, Lavage ; R1T, changement de prothèse en 1 temps ; R2T, changement de prothèse en 2 temps

**Figure 8.** Traitement chirurgical des infections de prothèse articulaire.

#### B. Antibiothérapie curative initiale

La majorité des patients a été traitée par une bithérapie contenant de la rifampicine (70%), après adaptation du traitement à l'antibiogramme du germe

incriminé. La rifampicine associée à la lévofloxacine était le traitement le plus souvent prescrit (36%). La durée moyenne d'antibiothérapie curative était de  $103 \pm 75$  jours. Le traitement curatif est détaillé dans le **tableau 5**.

**Tableau 5. Caractéristiques du traitement antibiotique initial**

Antibiothérapie curative	n (%)
Combinaison avec rifampicine	54 (69,2)
Rifampicine / fluoroquinolones <sup>a</sup>	29 (37,2)
Rifampicine / cycline	12 (15,4)
Rifampicine / autre <sup>b</sup>	13 (16,7)
Sans rifampicine	24 (30,8)
Fluoroquinolones / autre <sup>c</sup>	7 (9,0)
Cyclines / autre <sup>d</sup>	8 (10,3)
Autres <sup>e</sup>	10 (12,8)

DAIR, Débridement, Antibiotiques, Irrigation, Lavage ; R1T, changement de prothèse en 1 temps ; R2T, changement de prothèse en 2 temps

<sup>a</sup> Lévoﬂoxacine n=26 ; Ofloxacine n=2 ; Ciproﬂoxacine n=1.

<sup>b</sup> sulfaméthoxazole/triméthoprime n=9 ; Imipinème n=2 ; Amoxicilline n=1 ; Linézolide n=1.

<sup>c</sup> Clindamycine n=5, doxycycline n=1, fucidine n=1.

<sup>d</sup> Clindamycine n=2, Teicoplanine n=2, Fucidine n=1, Amoxicilline n=1, Lévoﬂoxacine n=1, Pipéracilline/Tazobactam n=1

<sup>e</sup> Linézolide n=3, Clindamycine n=3, Clindamycine – fucidine n=1, amoxicilline-Pipéracilline/Tazobactam n=1 ; Pipéracilline/tazobactam monothérapie n=1, sulfaméthoxazole/triméthoprime=1

## IV. Antibiothérapie suppressive

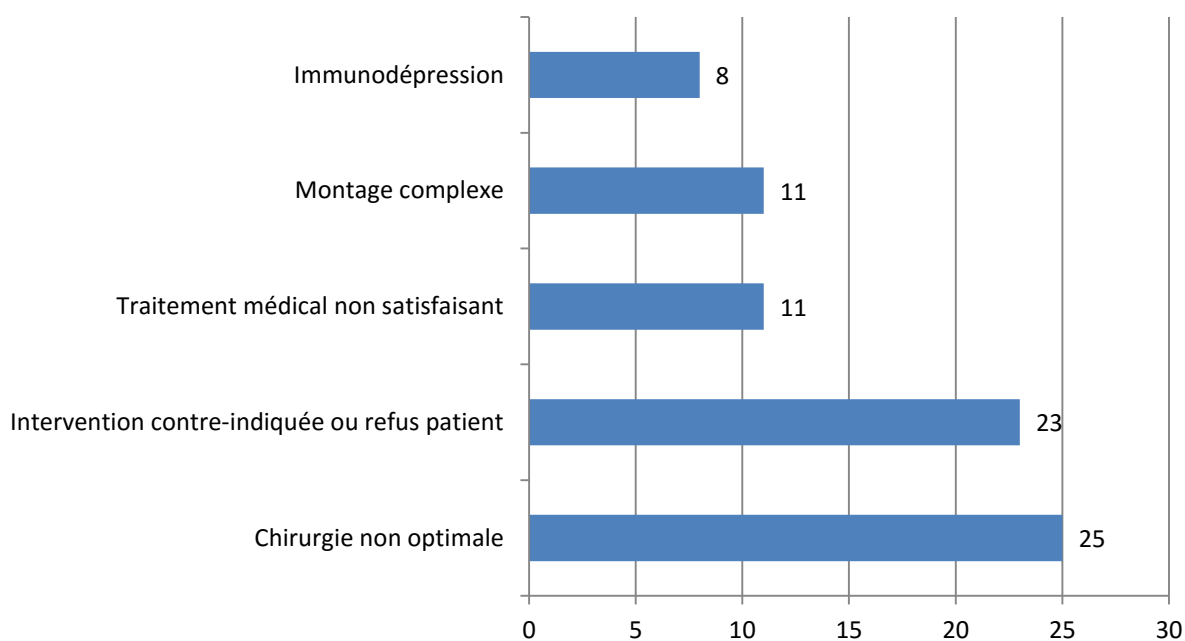
La doxycycline était majoritairement prescrite (n=72 patients, 92%), à la posologie de 200mg x 1/j (ou si problème de tolérance digestive 100 mg x 2/j). Les patients ont généralement reçu le traitement en monodose (82%).

La minocycline était prescrite pour 6 patients, à la posologie de 100 mg x 2/j. La minocycline était prescrite en 2<sup>ème</sup> intention, en cas de pathogène sensible à cette dernière, mais résistant à la tétracycline.

Les indications de mise en place du traitement suppressif étaient (Figure 9):

- 1) chirurgie non optimale (n=25)
- 2) patients inopérables ou refusant la chirurgie (n=23),
- 3) antibiothérapie curative non optimale (n=11)
- 4) matériel orthopédique complexe (n=11)
- 5) et immunodépression (n=8).

La durée de moyenne de traitement suppressif était de  $668 \pm 538$  jours (range 30-2900).



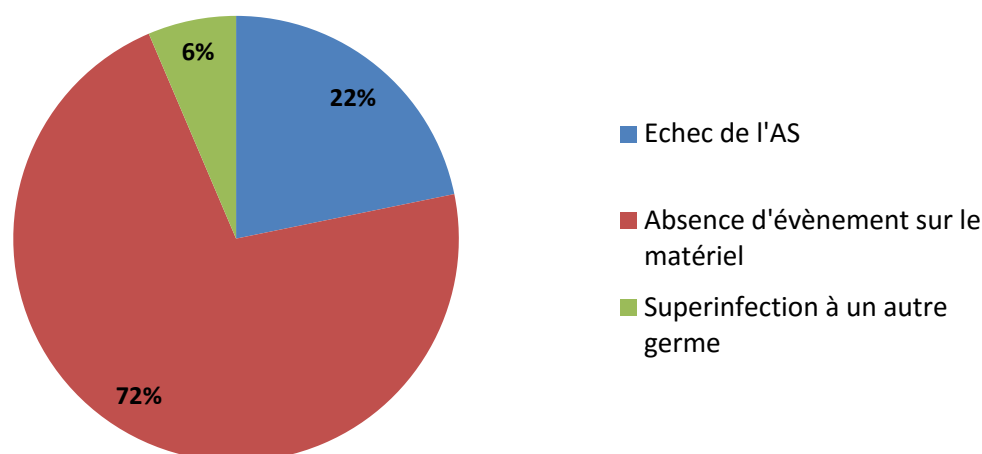
**Figure 9.** Indications de mise en place de traitement suppressif.

## V. Devenir des patients

## A. Succès / échecs

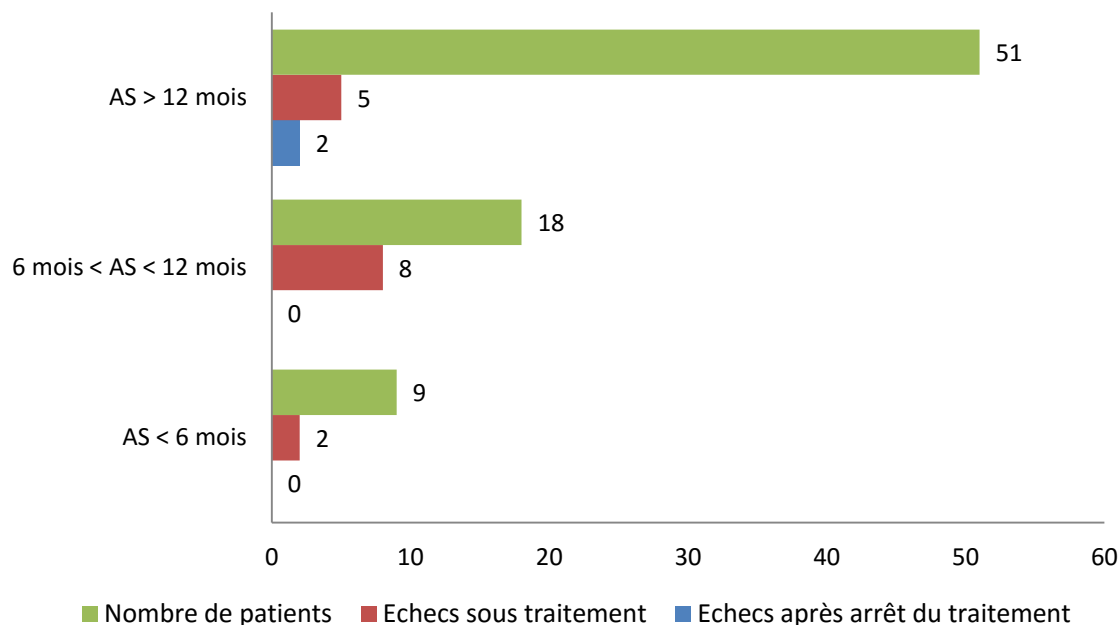
Le suivi moyen des patients sans évènement infectieux retrouvé était de  $1020 \pm 597$  jours. Chez les patients ayant présenté un évènement infectieux (échec de l'AS sur l'IPA initiale, superinfection), la durée moyenne de suivi était de  $464 \pm 396$  jours.

Sur les 78 patients inclus, 56 sont restés sans évènements infectieux (71,8%), 17 étaient considérés en échec d'AS sur l'IPA initiale, et 5 ont présenté une superinfection à un autre germe au décours de la prise en charge (6%)(Figure 10).



**Figure 10** : Statut infectieux de la prothèse à la fin du suivi.

Parmi les 17 échecs d'AS, 15 ont eu lieu sous traitement suppressif (88%) et seulement 2 après arrêt de l'AS (509 jours et 1843 jours après l'arrêt). Si la majorité des patients a été traitée par AS plus de 12 mois, les échecs sous AS sont apparus plus volontiers durant la première année (10/15 échecs sous AS) (**Figure 11**). Au cours des échecs, 5 pathogènes résistants à la doxycycline/minocycline étaient identifiés, dont 3 souches initiales ayant acquis une résistance à la doxycycline.



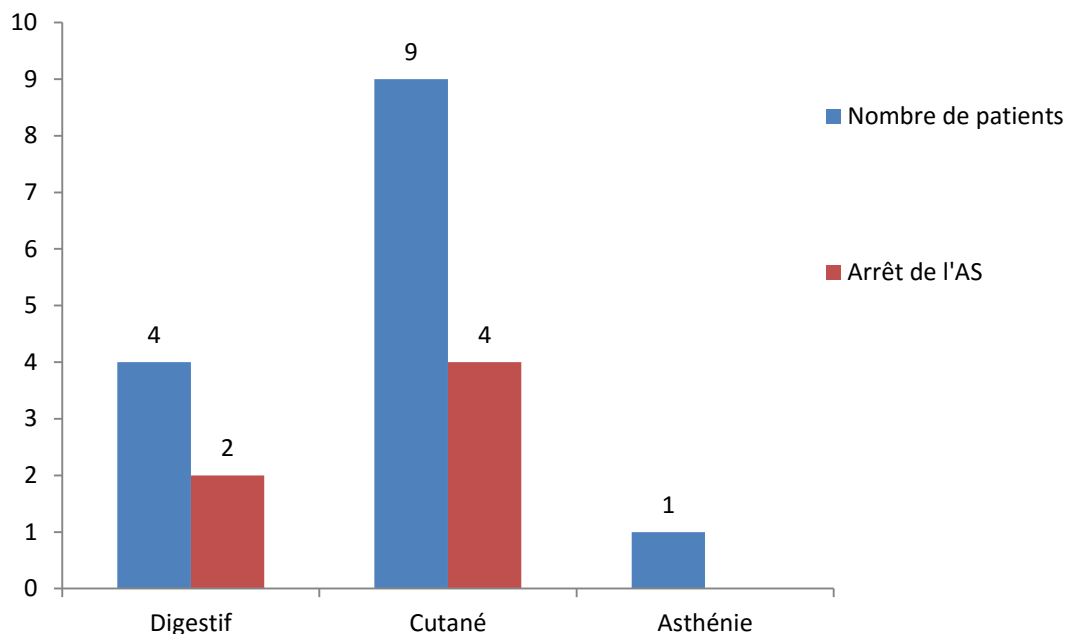
AS : Antibiothérapie suppressive

**Figure 11.** Durée d'antibiothérapie suppressive et devenir des patients.

Quatre patients sont décédés dans l'étude : un sous AS, et 3 après arrêt de l'AS. Aucune mort n'était liée à l'IPA (les causes de décès étaient une embolie pulmonaire, une pneumopathie nosocomiale et deux néoplasies évolutives).

## B. Tolérance de l'antibiothérapie suppressive

Des effets secondaires (ES) ont été retrouvés chez 14 patients (18%), responsables d'arrêt de traitement pour 6 d'entre eux (8%). L'intolérance digestive et la photosensibilité étaient les ES les plus fréquents (**Figure 12**).



**Figure 12.** Effets secondaires des patients traités par cyclines au long cours, dont arrêt des traitements liés aux effets secondaires.

## C. Analyse bivariée

### 1. Comparaison des patients en «échec » (n=17) de l'AS sur l'IPA initiale versus patients « sans échec » de l'AS (n=61)

Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes, à propos des données démographiques, de la localisation de l'infection, de la prise en charge curative (médicale et chirurgicale), de la microbiologie, et des caractéristiques de l'antibiothérapie suppressive. La durée d'antibiothérapie tend à être plus longue dans le groupe « échecs de traitement », mais de manière non significative ( $p=0,06$ ).



**Tableau 6. Comparaison des groupes « échec de l'AS » et « absence d'échec » chez les patients sous antibiothérapie suppressive par cyclines pour une infection de prothèse articulaire.**

Variables	Absence d'échec du traitement n=61	Echec du traitement n=17	P value
Age	65,15 ± 16,2	60,24 ± 18,9	0,35
Sexe			0,15
homme	24 (39,3%)	10 (58,8%)	
Femme	37 (60,7%)	7 (41,2%)	
IMC (n=70)	29,95 ± 7,21	27,12 ± 5,92	0,16
Prothèse			
Genou	29 (47,5%)	8 (47,1%)	0,97 <sup>a</sup>
Hanche	29 (47,5%)	6 (35,3%)	
Coude	3 (4,9%)	1 (5,9%)	
Epaule	0	2 (11,8%)	
Moyenne d'implantation; mois	7,34 ± 7,0,3	7,71 ± 6,95	0,67
Nombre de reprises antérieures	1,23 ± 1,62	1,35 ± 1,62	0,69
<u>Statut immunitaire</u>			
Diabète	8 (13,1%)	0	0,18
PR	7 (11,5%)	3 (17,6%)	0,85
Insuffisance rénale	4 (6,6%)	1 (5,9%)	0,66
Corticothérapie	2 (3,3%)	0	0,60
Chimiothérapie	4 (6,6%)	0	0,32
Néoplasie	13 (18,8%)	3 (18,8%)	0,51
Aucun	30 (49,2%)	12 (70,6%)	
<u>Chirurgie</u>			0,7
DAIR	47 (77,0%)	12 (70,6%)	
Autre	14 (23,0%)	5 (26,3%)	
<u>Antibiothérapie curative</u>			
Durée	94,26 ± 50,48	137,94 ± 126,23	<b>0,06</b>
Avec rifampicine	40 (65,6%)	14 (82,4%)	0,34
Rifampicine si staphylocoque	34 (55,7%)	11 (64,7%)	
Fluoroquinolone si BGN	2 (3,3%)	0	
<u>Microbiologie</u>			
<i>Staphylococcus aureus</i>	28 (45,9%)	8 (47,1%)	0,66
SAMS	22 (39,3%)	7 (31,8)	0,72
SARM	9 (14,8%)	4 (23,5%)	0,72

SCN	20 (32.8%)	5 (29.4%)	
monomicrobien	43 (76.8%)	16 (72.7%)	0,71
polymicrobien	14 (23.0%)	5 (29.4%)	0,77
<u>Antibiothérapie suppressive</u>			
Doxycycline	56 (91.8%)	16 (94.1%)	0,11
Minocycline	5 (8.2%)	1 (5.9%)	0,11
Effets secondaires	13 (21.3%)	1 (5.9%)	0,28
Cutané	8 (13.1%)	1 (5.9%)	
Gastro-intestinal	5 (8.2%)	0	
Autre	1 (1.6%)	0	

<sup>a</sup> Prothèse de genou versus autre prothèse

BGN, bacille à Gram négatif ; DAIR, Débridement, Antibiotiques, Irrigation, Lavage ; PR, polyarthrite rhumatoïde ; SAMS, *S. aureus* sensible à la méthicilline ; SARM, *S. aureus* résistant à la méthicilline ; SCN, staphylocoque à coagulase-négative ;

## 2. Comparaison des groupes « apparition d'un évènement : Echec de l'AS sur l'IPA initiale ou superinfection » (n=22) versus « Rémission » (définie par l'absence d'évènement infectieux au cours du suivi) (n=56)

Nous avons évalué si des facteurs étaient également associés à l'apparition d'un évènement infectieux quel qu'il soit sur la prothèse: échec d'AS sur leur IPA initiale (n=17), et superinfection (n=5) avec identification d'un pathogène non présent dans la prise en charge initiale qui avait motivé l'AS.

Au niveau de la population, il n'existe pas de différence significative sur l'âge, le sexe, l'IMC, le statut immunitaire entre les patients en échec et ceux en rémission. La présence d'une prothèse de genou est associée à un taux d'échec plus élevé que pour les autres localisations, sans que cela soit statistiquement significatif.

Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes sur le type de traitement chirurgical (rétention ou changement de prothèse). Si le type d'antibiotique utilisé en antibiothérapie curative, et notamment la présence de Rifampicine, ne semble pas avoir d'influence sur l'apparition d'évènements, il existe une différence significative sur la durée de traitement curative, plus longue dans le groupe avec un

évènement infectieux ( $p=0,03$ ). Il n'existe pas de différence significative au niveau de la microbiologie, ni du type d'antibiothérapie suppressive entre les deux groupes. L'ensemble des données est détaillé dans le **Tableau 7**.

**Tableau 7. Comparaison entre le groupe avec apparition d'un évènement infectieux (échec de l'AS sur l'IPA initiale ou superinfection) et le groupe rémission (sans évènement infectieux identifié), chez des patients traités par antibiothérapie suppressive par cyclines pour une infection de prothèse articulaire.**

Variables	Rémission (n=56)	Apparition d'un évènement (échec ou superinfection) (n=22)	P value
Age	65 ± 16,63	61,73 ± 17,47	0,44
Sexe			0,47
Homme	23 (41,1%)	11 (50%)	
Femme	33 (58,9%)	11 (50%)	
IMC (n=70)	29,83 ± 7,42	28,13 ± 5,86	0.36
Prothèse			
Genou	24 (42,9%)	13 (59,1%)	0,089 <sup>a</sup>
Hanche	29 (51,8%)	6 (27,3%)	
Coude	3 (5,3%)	1 (4,6%)	
Epaule	0	2 (9,1%)	
Moyenne d'implantation; mois	7,7 ± 7,21	6,73 ± 6,42	0,81
<u>Statut immunitaire</u>			
Diabète	8 (14,3%)	0	0,10
PR	6(10,7%)	4 (18,2%)	0,51
Insuffisance rénale	3 (5,4%)	2 (9,1%)	0,66
Corticothérapie	2 (3,6%)	0	0,59
Chimiothérapie	4 (7,1%)	0	0,32
Néoplasie	12 (24,4%)	4 (18,2%)	0,76
Aucun	30 (51,7%)	12 (60,0%)	
<u>Chirurgie</u>			0,7
DAIR	43 (76,8%)	16 (72,7%)	
Autre	13 (23,2%)	6 (27,3%)	
<u>Antibiothérapie curative</u>			
Durée	92,23 ± 50,46	133,18 ± 112,68	<b>0,03</b>
Avec rifampicine	36 (65,5%)	18 (80,0%)	0,23

Rifampicine si staphylocoque	32 (57,1%)	13 (59,1%)	
Fluoroquinolone si BGN	2 (3,57%)	0	
<u>Microbiologie</u>			
<i>Staphylococcus aureus</i>	31 (55,4%)	11 (50,0%)	0,66
SAMS	22 (39,3%)	7 (31,8%)	0,72
SARM	9 (16,1%)	4 (18,2%)	0,72
SCN	18 (31%)	7 (32%)	
monomicrobien	43 (76,8%)	16 (72,7%)	0,7
polymicrobien	13 (23,2%)	6 (27,3%)	0,7
<u>Antibiothérapie suppressive</u>			
Doxycycline	51(91,1%)	21 (95,5%)	0,49
Minocycline	5 (8,9%)	1 (4,55%)	0,49
Effets secondaires	13 (22,4%)	1 (8,7%)	0,1
Cutané	8 (13,8%)	1 (5,0%)	
Gastro-intestinal	5 (6,9%)	0	
Asthénie	1 (1,8%)	0	

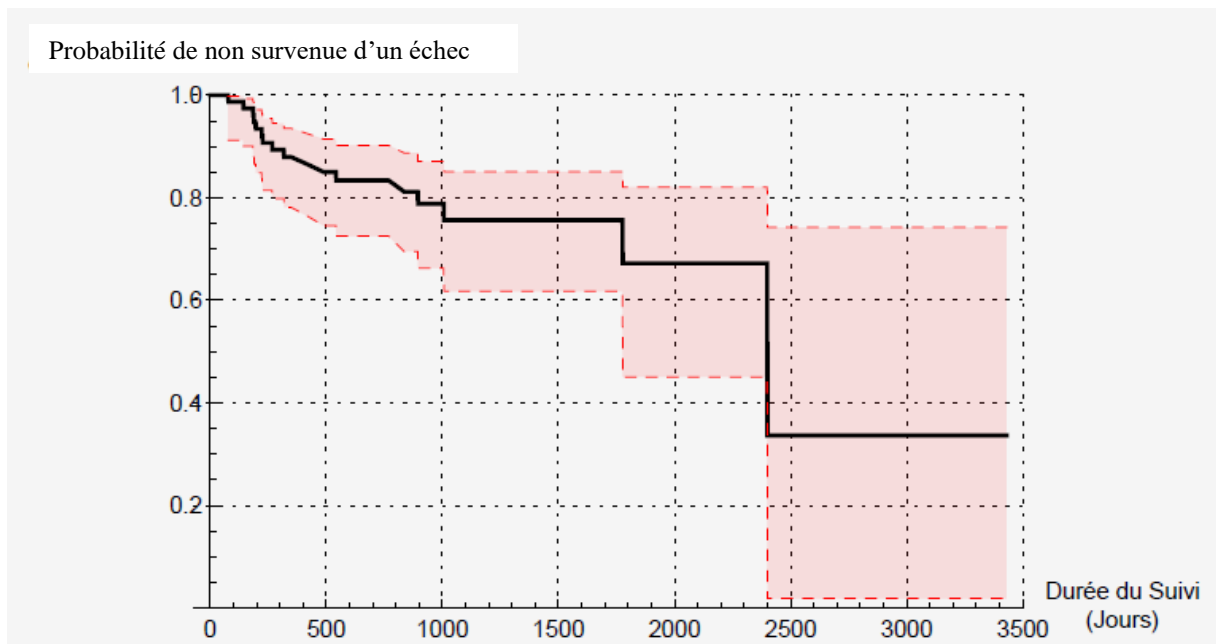
<sup>a</sup> Prothèse de genou versus autre prothèse

BGN, bacille à Gram négatif ; DAIR, Débridement, Antibiotiques, Irrigation, Lavage ; PR, polyarthrite rhumatoïde ; SAMS, *S. aureus* sensible à la méthicilline ; SARM, *S. aureus* résistant à la méthicilline ; SCN, staphylocoque à coagulase-négative ;

## D. Analyse en survie

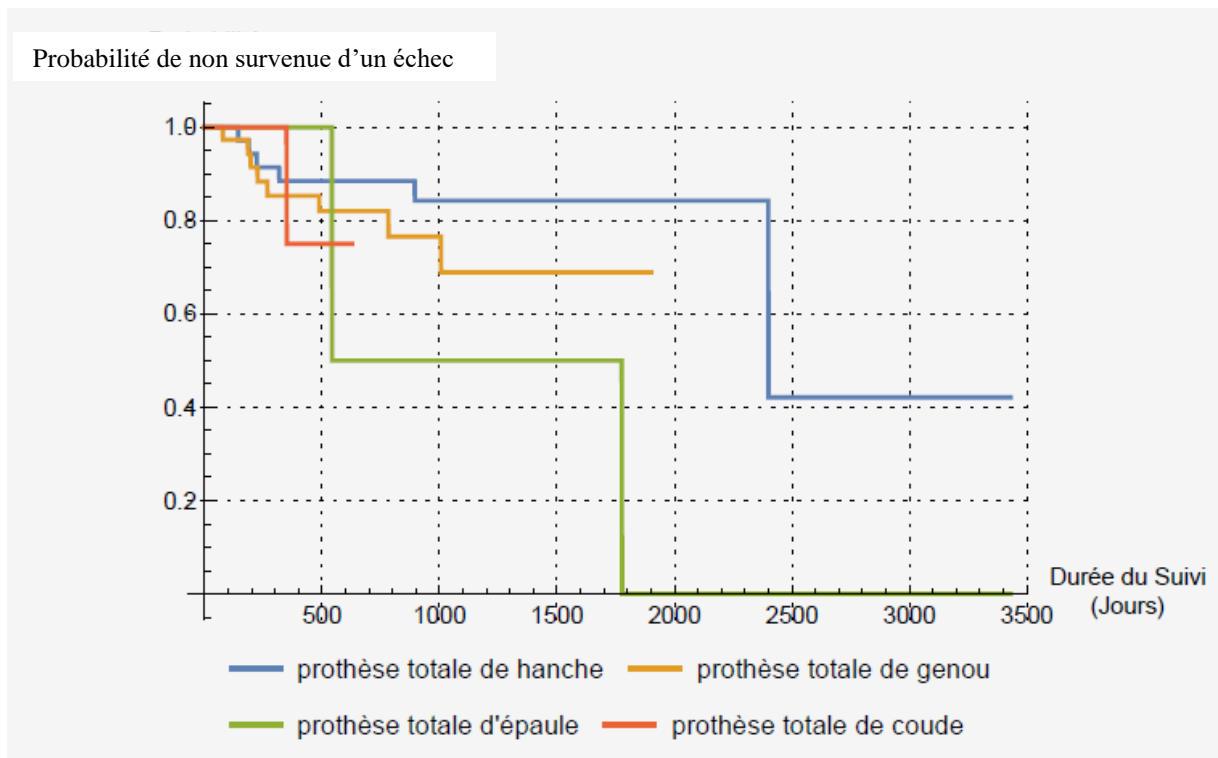
### 1. Comparaison des patients en « échec » (n=17) de l'AS sur l'IPA initiale versus patients « sans échec » de l'AS (n=61)

La survie globale montre qu'à environ 3 ans (1100 jours) la probabilité de ne pas être en échec est d'environ de 75% sous antibiothérapie suppressive par cyclines orales (**Figure 13**).

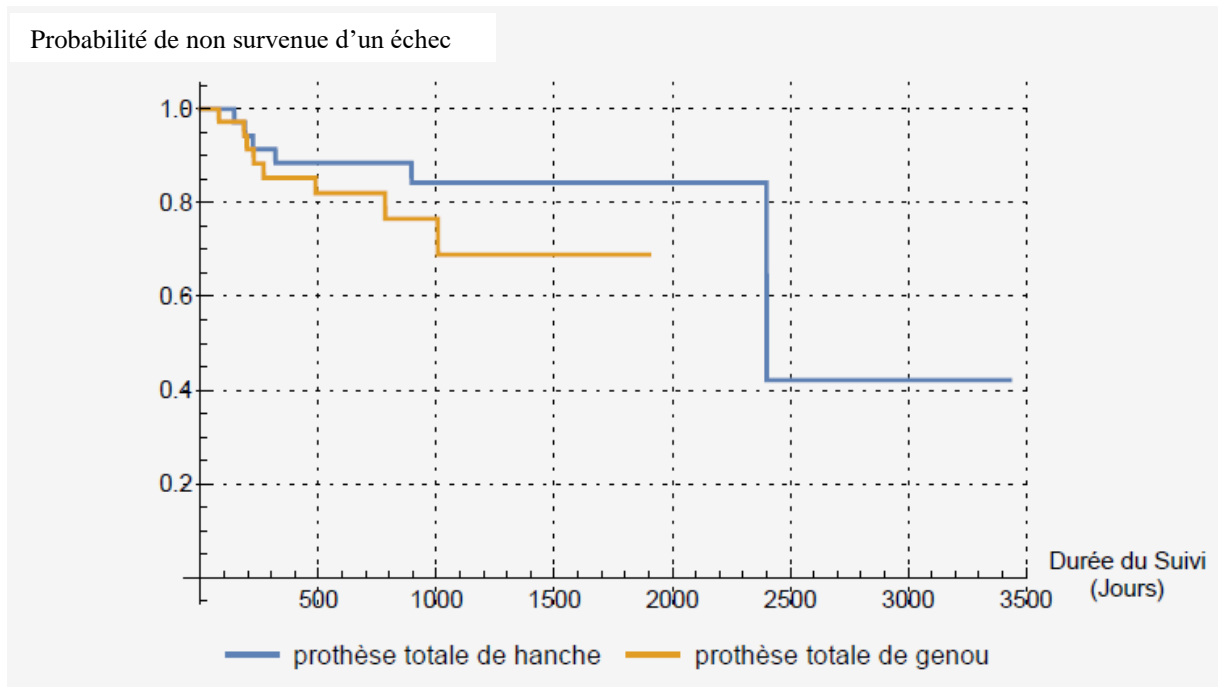


**Figure 13** : Probabilité d'être en échec de traitement suppressif par cycline en cas d'infection de prothèse articulaire.

Il n'y a pas de différence significative de probabilité de survenue d'un échec de traitement, selon le type de prothèse, le caractère polymicrobien ou non de l'IPA initiale ou selon le type de chirurgie réalisée. (**Figures 14 à 17**)

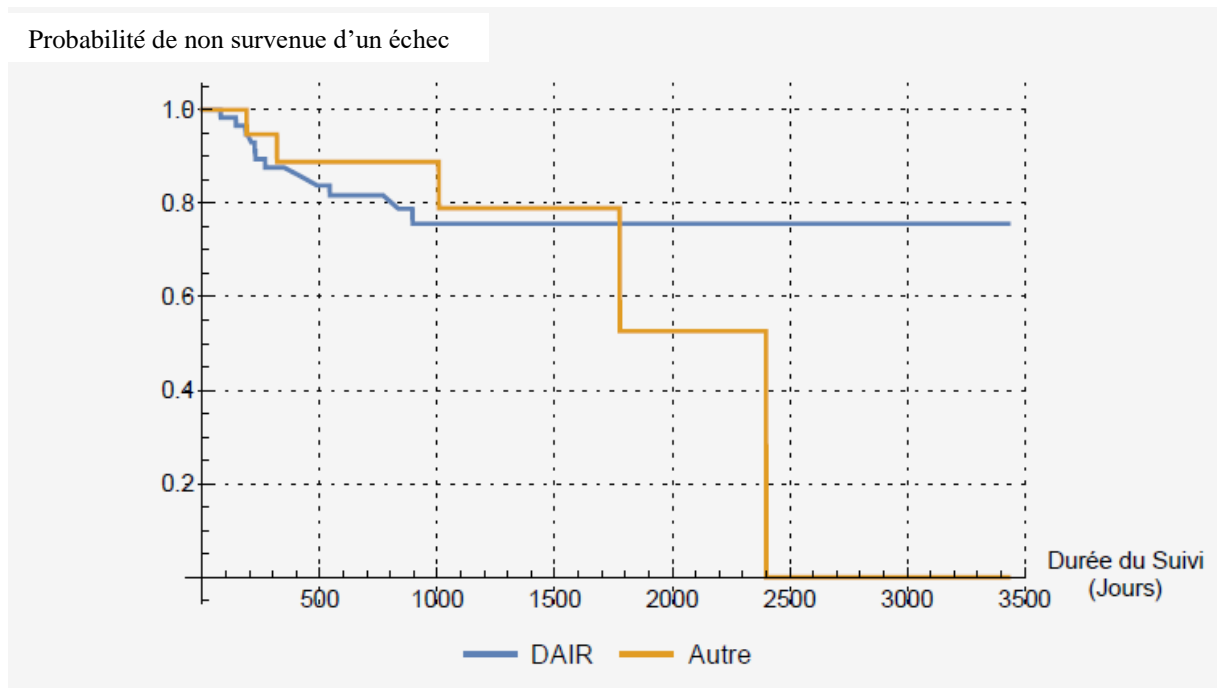


**Figure 14 : Probabilité de non échec selon le type de prothèse.**

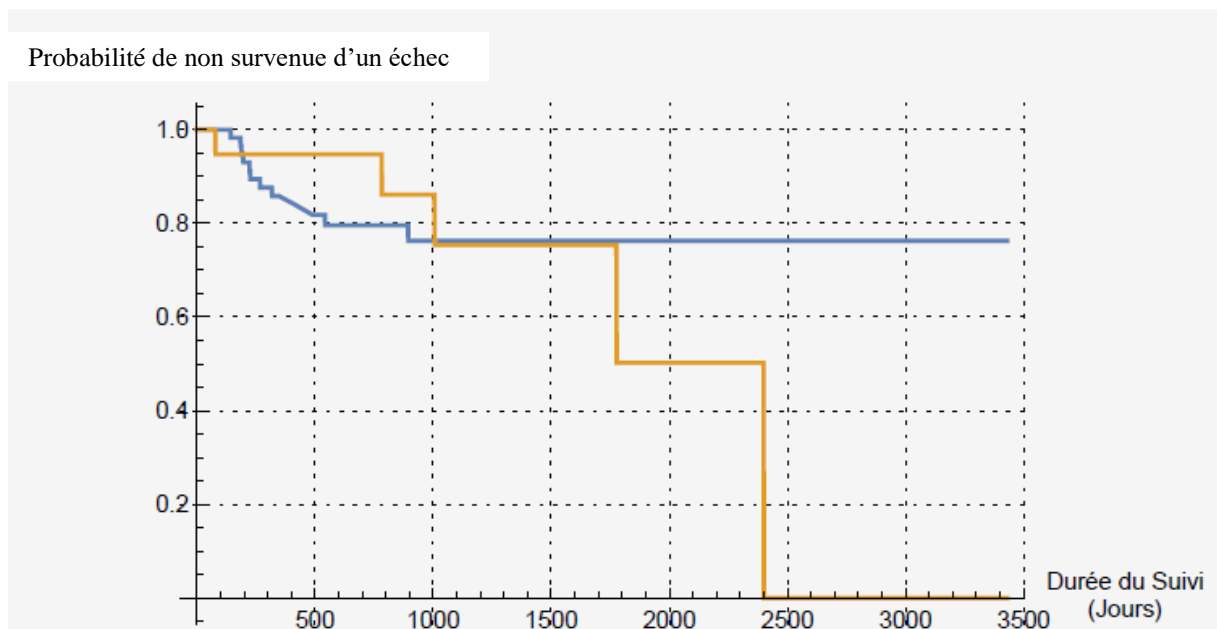


	Statistic	P- Value
Log- Rank	0.742847	0.388751

**Figure 15 : Probabilité de non échec de traitement suppressif selon le type de prothèse : genou ou hanche.**



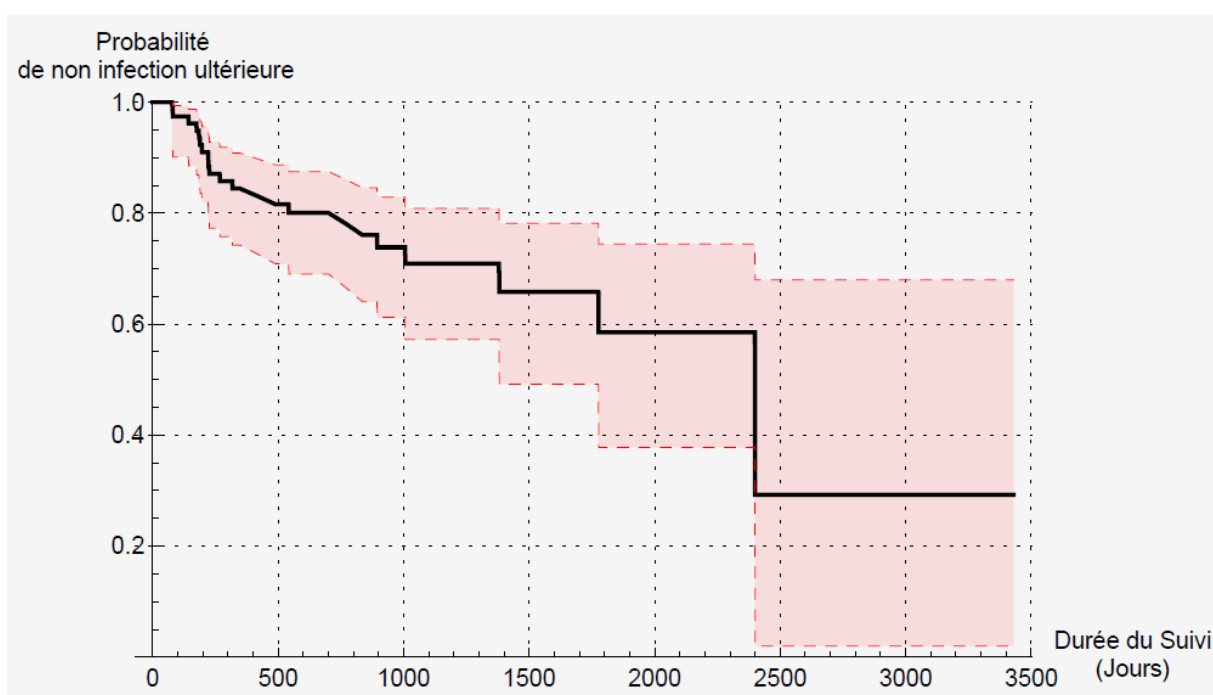
**Figure 16** : Probabilité de non apparition d'un échec selon le type de chirurgie réalisée.



**Figure 17** : Probabilité de non apparition d'un échec selon la présence d'une infection polymicrobienne initiale ou non.

## 2. Comparaison des groupes « apparition d'un évènement : Echec de l'AS sur l'IPA initiale ou superinfection » (n=22) versus « Rémission » (définie par l'absence d'évènement infectieux au cours du suivi) (n=56)

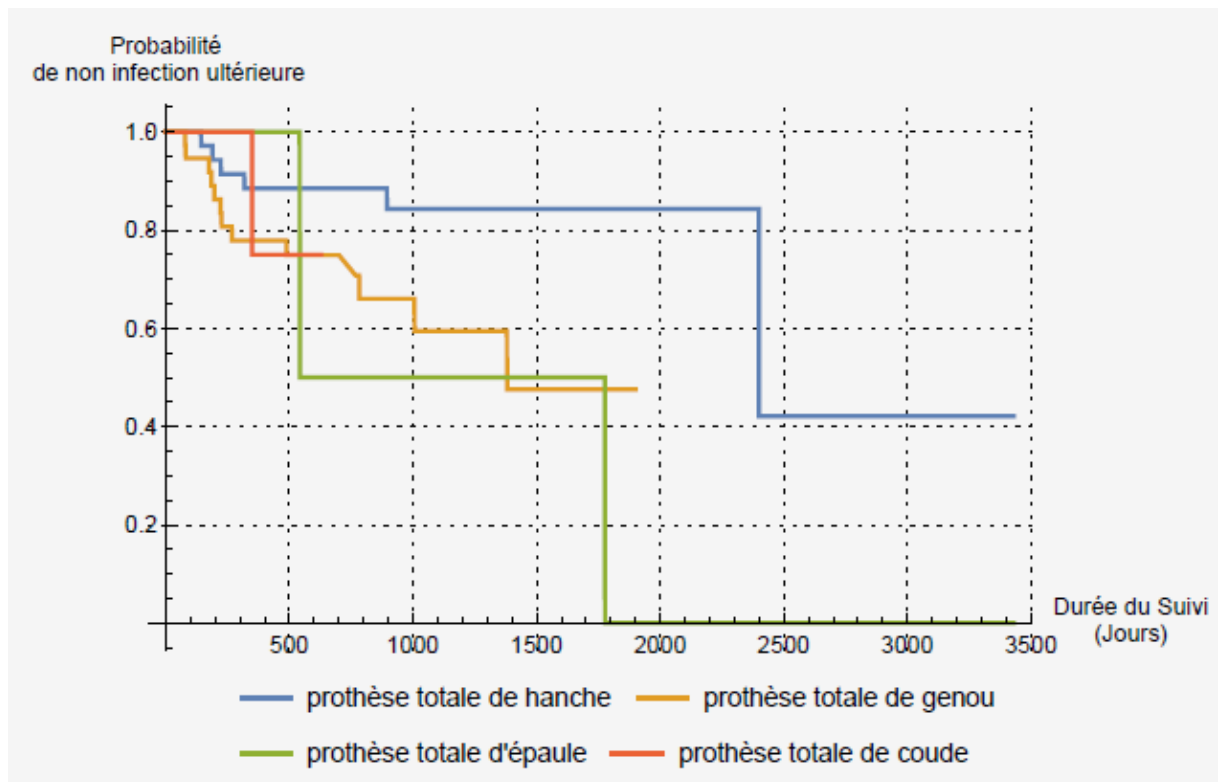
La survie globale montre qu'à environ 3 ans (1100 jours) jours la probabilité d'avoir une prothèse saine est d'environ de 70% sous antibiothérapie suppressive par cyclines orales (**Figure 18**).



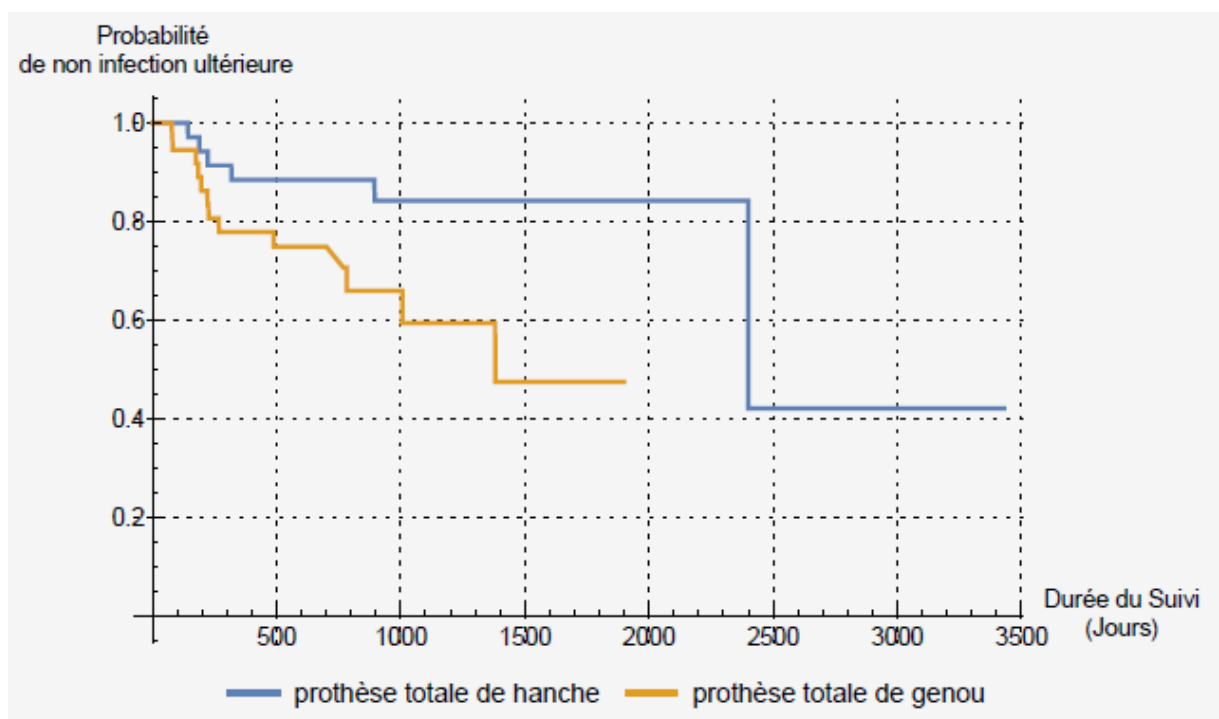
**Figure 18 :** Probabilité de non apparition d'un évènement infectieux (échec de l'IPA ou superinfection) en analyse de survie.

Il n'y a pas de différence significative de probabilité de survenue d'un évènement infectieux (échec de l'AS, ou superinfection), selon le caractère polymicrobien ou non de l'IPA initiale, ou le type de chirurgie réalisée. Par ailleurs, on a une tendance à avoir une probabilité plus importante, mais non significative sur le plan statistique ( $p=0,067$ ), d'apparition d'un évènement chez les patients porteurs d'une PTG par rapport à ceux portant une PTH (**Figures 19 à 22**)



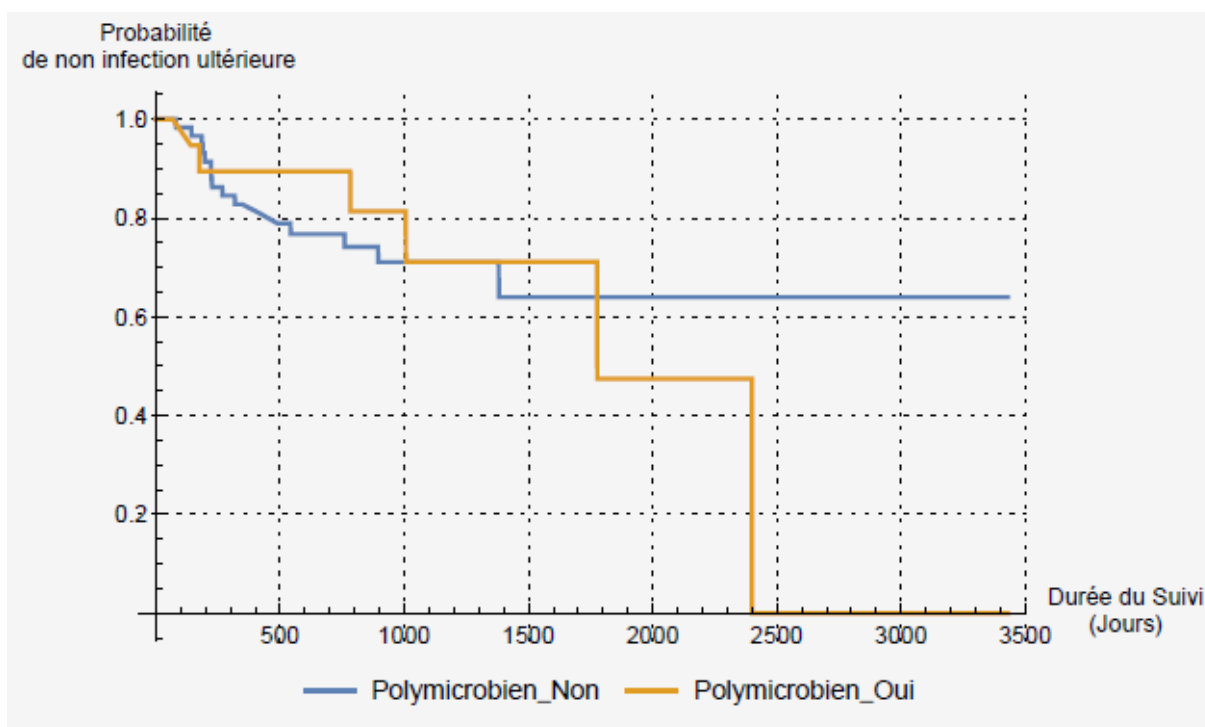


**Figure 19** : Probabilité de non infection ultérieure selon le type de prothèse.

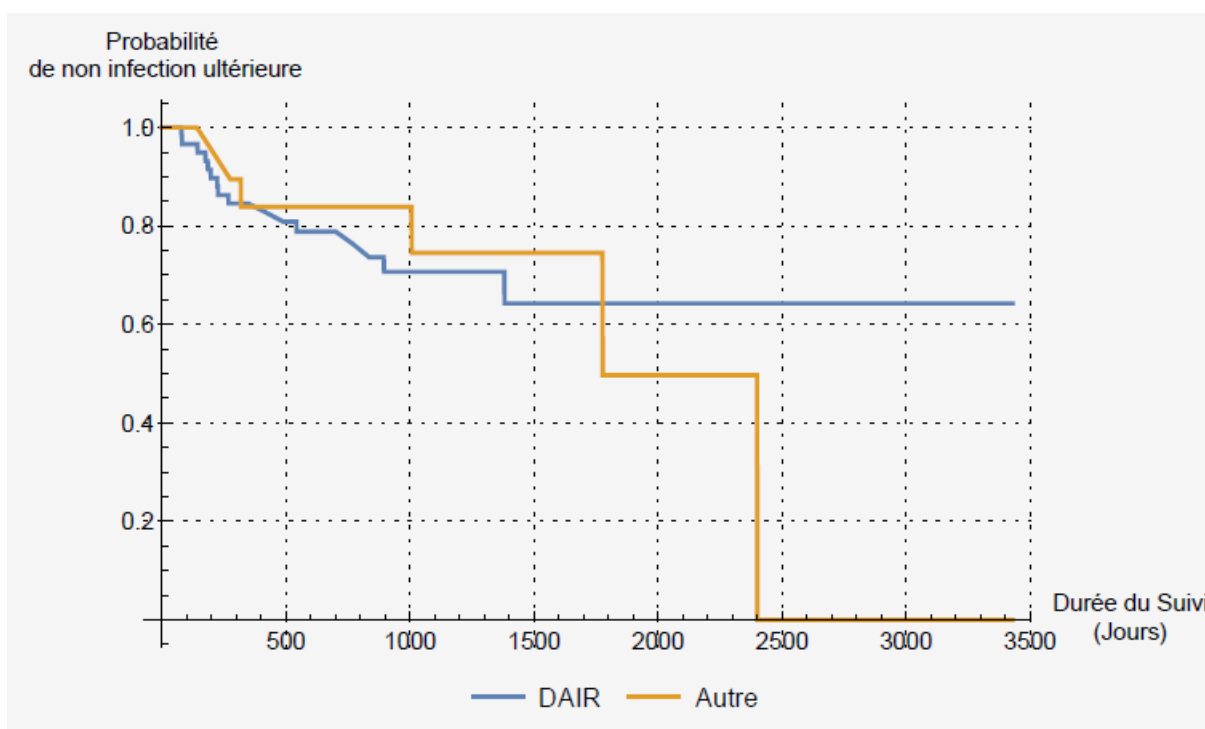


	Statistic	P- Value
Log- Rank	3.36075	0.0667677

**Figure 20** : Probabilité de non infection ultérieure selon le type de prothèse : genou ou hanche.



**Figure 21:** Probabilité de non infection ultérieure selon la présence d'une infection polymicrobienne initiale ou non.



DAIR, Débridement – irrigation / lavage

**Figure 22:** Probabilité de non infection ultérieure selon le type de chirurgie réalisée.

## DISCUSSION

Notre étude est la première à analyser une classe unique d'antibiotique utilisée en AS, et permet ainsi d'évaluer la tolérance et le taux d'échec des cyclines orales. Les études antérieures analysaient l'impact de l'antibiothérapie suppressive en mixant plusieurs classes d'antibiotiques, notamment les bêta-lactamines (amoxicilline, cloxacilline, céphalosporines de 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> génération, ...), la clindamycine, les cyclines orales, les fluoroquinolones, le triméthoprime/sulfaméthoxazole, la rifampicine en combinaison(17,34,36–39,41–43). Il est ainsi difficile de juger l'efficacité de chacune de ces molécules utilisées en antibiothérapie prolongée. Notre étude n'a pas permis d'identifier de facteur de risque d'échec de l'AS.

Une difficulté de l'analyse de l'AS dans les IPA est liée à l'absence de consensus sur la définition et les indications de l'AS, ainsi que l'évaluation de l'échec. L'introduction d'une AS au décours de la prise en charge médico-chirurgicale d'une IPA modifie probablement son évolution clinique/biologique/radiologique, rendant difficile l'utilisation des critères classiquement utilisés pour la surveillance, et les délais de suivi après IPA. Chaque étude utilise ses propres critères, ce qui rend difficile les comparaisons. Seule l'étude de *Siqueira* et al. possède un groupe contrôle, mais apparié rétrospectivement avec score de propension, permettant de comparer l'AS à un groupe sans AS(43).

### **Population de l'étude et caractéristiques cliniques**

La population de notre étude possède une moyenne d'âge de 64,1 ans, comparable aux études antérieures sur l'AS de *Siqueira* (63,7 ans) et *Segreti* (66 ans)(36,43), et aux données françaises du PMSI de 2008 sur les patients hospitalisés pour la prise en charge d'une infection ostéo-articulaire (63,1 ans)(13). *Prendki* et al. ont analysé l'AS chez des patients âgés de plus 80 ans, dans une situation palliative où la chirurgie ne peut être réalisée du fait de l'état général du patient, cette population n'est donc pas comparable à la nôtre.

Notre population est majoritairement en surpoids ou en obésité, avec un IMC moyen de 29,3, et les patients en échec n'avaient pas d'IMC statistiquement plus élevé que les patients sans échec de l'AS. Si l'obésité est retrouvée comme facteur de risque d'IPA, on retrouve peu de données sur l'IMC moyen dans les études antérieures sur l'antibiothérapie suppressive. *Siqueira* et al. montraient une tendance à une valeur d'IMC plus élevée dans leur population en échec de traitement suppressif, sans que cela soit significatif sur le plan statistique comme dans notre étude ( $p=0,09$ )(43). Dans leur étude l'IMC moyen était plus élevé à 33,6. Cette différence peut s'expliquer par un IMC moyen plus élevé aux États-Unis comparativement à l'Europe. Cela pourrait avoir des conséquences sur l'efficacité du traitement suppressif donné.

Malheureusement, du fait des données manquantes sur la clinique initiale (présence de fistule, fièvre..) dans notre étude, expliquées par le caractère rétrospectif du recueil, il n'a pas été possible d'analyser l'impact de ces variables sur l'échec de l'AS. *El helou* et al. ont analysé 101 patients ave IPA à *S. aureus* et SCN

pris en charge à la Mayo Clinic et traités par débridement lavage puis AS : ils retrouvaient une tendance à un risque plus élevé d'échec en présence d'une fistule en analyse multivariée, sans significativité au niveau statistique (OR de 0,08 ;  $p=0,068$ )(41). Les autres études n'ont pas analysé l'impact de la fistule sur l'échec de l'AS.

### **Type de prothèse**

Dans notre étude, la probabilité de survenue d'un échec, ou d'un évènement infectieux (échec et superinfection) à tendance à être plus élevée chez les patients porteurs de PTG plutôt que PTH en analyse de survie et analyse bivariée. Ces résultats sont en cohésion avec l'étude rétrospective de *Byren* et al., qui ne montraient pas d'impact du type de prothèse sur l'échec. Dans leur analyse, sur 112 patients pris en charge par débridement lavage et antibiothérapie prolongée avec un protocole non comparable à notre étude (antibiothérapie parentérale par bêtalactamines ou glycopeptides pendant 6 semaines, puis AS prolongée d'au moins 6 mois privilégiant les associations orales avec rifampicine et fluoroquinolones pour les IPA à *Staphylococcus* spp.), il existait une tendance à un taux d'échecs deux fois plus important chez les patients porteurs d'une PTG par rapport à ceux portant une PTH, mais de manière non significative (Hazard ratio 0,47 ;  $p=0,10$ )(17).

*Siqueira* et al. ont pour leur part analysé 92 IPA prises en charge par débridement lavage ou remplacement de prothèse en 2 temps, antibiothérapie parentérale de 6 semaines, puis AS (dont 43 cas par doxycycline ou minocycline). Dans leur étude, l'analyse multivariée, réalisée après avoir apparié rétrospectivement ces patients avec 276 IPA prises en charge sans AS (selon un score de propension avec ratio 1 :3), a montré l'effet protecteur d'une IPA de prothèse de hanche par rapport à celle

d'une prothèse de genou (Hazard ratio 0,10 ;  $p=0,013$ ), mais il n'y a pas eu d'analyse réalisée dans le sous-groupe de patients traités par cyclines, et les patients n'ont pas été appariés sur l'antibiothérapie curative instaurée avant l'AS, ne permettant pas d'évaluer l'impact précis de l'AS (43). Il est possible que notre étude ait manqué de puissance statistique du fait du faible effectif. Dans notre étude, le nombre de patients présentant des prothèses de coudes et d'épaules infectées (respectivement 4 et 2) est trop faible pour pouvoir juger de l'efficacité du traitement suppressif.

### **Microbiologie**

Dans notre analyse, *Staphylococcus* spp. et particulièrement *Staphylococcus aureus* étaient les pathogènes les plus fréquemment identifiés (respectivement 80% et 54%), en concordance avec les données microbiologiques des IPA (11–14,16,17). De manière logique, les études sur les IPA prises en charge avec instauration d'une AS montrent également une prédominance de *Staphylococcus* spp. : *Byren* et al. (42% de *S. aureus*), *Siqueira* et al. (47,8% de *S. aureus*), et *Rao* et al. (36% de *S. aureus*, et 50% de SCN). L'étude d'*El helou* et al. s'est focalisée sur les IPA à *Staphylococcus* spp., et montre une prédominance de *S. aureus* (79%). Dans notre analyse, l'infection à *Staphylococcus* spp. ou à *S. aureus* n'est pas associée à l'échec de l'AS. Une seule étude a démontré l'impact négatif du *S. aureus* dans les IPA mises sous AS: celle de *Byren* et al. (Hazard ratio 2,9 ;  $p=0,050$ )(17,37,43).

### **Traitement chirurgical**

Dans notre analyse, la majorité de nos patients a été traitée par débridement/lavage avec rétention de l'implant, comme la quasi-totalité des études

sur l'AS au cours des IPA (17,32–39,41). Nous avons décidé d'analyser également les remplacements de matériel, en un ou deux temps, car peu de données sont disponibles dans la littérature, et n'avons pas identifié d'impact sur le pronostic de cette stratégie par rapport au débridement/lavage. Seule l'étude de *Siqueira* et al. a évalué une stratégie de remplacement de matériel suivi d'une AS : parmi les 92 patients analysés, 38 (41%) avaient bénéficié d'un remplacement du matériel en 2 temps. Leur étude n'objective pas de différence entre les groupes échec / absence d'échec selon la prise en charge chirurgicale(43). Ces résultats sont superposables aux nôtres.

### ***Antibiothérapie curative***

L'importante utilisation de la rifampicine en combinaison (69%) est liée à notre forte proportion de *Staphylococcus* spp., et de son intérêt déjà démontré dans les IPA liées à ce germe(18,27).

Nous n'avons pas montré d'impact de l'utilisation de la rifampicine sur le pronostic. Nous avons également évalué l'utilisation de la rifampicine dans les situations où un *Staphylococcus* spp. était identifié par rapport aux autres traitements : elle n'était pas associée à un pronostic plus favorable dans notre série.

Pourtant, depuis l'utilisation de la rifampicine en curatif dans les études portant sur les AS pour IPA, le taux de rémission semble plus élevé qu'avant l'utilisation de la rifampicine en curatif : 60 à 91% dans les séries avec rifampicine, contre 8% à 52%(32–35,39) dans les anciennes séries sans rifampicine(17,36–38,40–43). La durée de traitement curatif est significativement plus longue chez les patients ayant présenté un échec. Il est possible que ces patients aient été étiquetés « à risque » d'échec par les praticiens, et auraient bénéficié d'un traitement antibiotique curatif

plus prolongé pour limiter les rechutes. Le choix de la durée de traitement n'a pu être relevé dans cette étude rétrospective, et ne permet pas de confirmer cette hypothèse.

### ***Antibiothérapie suppressive***

La doxycycline était privilégiée à la minocycline dans notre centre, en raison d'une tolérance meilleure (pigmentation cutanée irréversible décrite sous minocycline). Cependant, les CMI de la minocycline sur les cocci à Gram positif étant plus basses, cette molécule est potentiellement active sur des souches résistantes à la tétracycline, motivant son utilisation chez 6 patients(47,48).

Les indications de mise en place du traitement suppressif sont principalement d'origine chirurgicale (chirurgie non optimale du fait d'un long délai de prise en charge ou de débridement incomplet ; montage orthopédique complexe), ou anesthésique (75% des patients).

Les critères d'instauration varient selon les études, avec des objectifs différents. Dans l'étude de *Prendki* et al., la population étudiée est âgée, et le traitement suppressif est instauré chez des patients récusés de toute chirurgie, à visée palliative(42).

Les autres études sur l'utilisation de l'AS dans les IPA l'ont positionnée après prise en charge médico-chirurgicale (17,32–41,43), en utilisant des critères de risque d'échec au décours de cette prise en charge pour proposer une AS. Ainsi, dans l'étude de *Siqueira* et al.(43), l'AS est proposée après la chirurgie, en cas de bactérie virulente (ex : *S. aureus*) avec un facteur de risque de rechute, ou en cas de bactérie non virulente (ex : SCN) avec au moins deux facteurs de risque de rechute. Les facteurs de risque de rechute dans cette étude étaient définis par la présence d'une



immunodépression, de multiples reprises chirurgicales antérieures, de rétention du matériel, d'échec de chirurgie antérieure.

Notre taux d'échec de l'utilisation de cyclines orales sur l'IPA initiale est de 22%, et est superposable à celui retrouvé dans les études les plus récentes : avec respectivement 18%, 32%, 32,5% pour *Byren* et al., *El Helou* et al. et *Siqueira* et al.(17,41,43). Nous n'avons identifié que 3 souches initiales avec acquisition d'une résistance à la doxycycline chez les patients en échec.

Nous retrouvons 18% d'effets secondaires liés au traitement – majoritairement cutanés - responsables d'arrêt de traitement pour 8% d'entre eux. Les études antérieures, de *Tsukuyama* et al., *Rao* et al., *El Helou* et al. et *Prendki* et al. objectivaient respectivement 38%, 8% ; 20% et 10,5% d'effets indésirables, mais l'analyse était groupée sur l'ensemble des classes d'antibiotiques utilisées en AS (34,37,41,42).

Dans notre étude, la majorité des patients bénéficie d'une AS prolongée de plus d'un an. La durée de traitement suppressif n'est pas codifiée et varie selon les pratiques. *Johannsson* et al. ont interrogé des consultants en maladies infectieuses aux Etats-Unis sur leur pratique concernant l'AS : 162 parmi les 340 praticiens (48%) qui ont répondu n'arrêtent pas l'AS, les médecins décidant de l'arrêter après l'instauration le faisaient sur des critères variables (syndrome inflammatoire biologique et/ou durée déterminée à l'avance)(44).

Dans notre étude, deux patients ont présenté un échec de l'AS après l'interruption du traitement, il s'agissait d'échecs tardifs (> 500 jours après l'arrêt). Nos données ne sont pas comparables à celles de *Byren* et al. ont montré que l'arrêt de l'AS était associé à un risque d'échec précoce (dans les 3 mois), et cela quelle que soit la durée antérieure d'AS(17).

Les limites de notre étude sont son caractère rétrospectif (responsable d'une perte de données cliniques), l'absence de groupe contrôle, et le petit effectif qui a limité la puissance statistique de notre analyse.

Nos données sont cependant intéressantes car elles permettent d'évaluer une classe d'antibiotique de manière homogène. Les cyclines orales ont un bon profil de tolérance, avec un taux d'échec de 22% comparable aux précédentes séries, et peu d'acquisition de résistance en cas d'échec. Elles semblent être une option raisonnable pour l'AS. Des études ultérieures sont nécessaires pour confirmer nos résultats.

## **CONCLUSION**

Les cyclines semblent une option raisonnable, dans le cadre d'infections de prothèses articulaire, avec un taux d'échec et d'effets indésirables acceptables. D'autres études doivent être entreprises pour déterminer précisément les molécules d'AS à privilégier et leurs modalités d'utilisation.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Surveillance des infections du site opératoire France, 2012. INVS 2014
2. Prothèse de hanche ou de genou, diagnostic et prise en charge dans le mois suivant l'implantation, recommandations HAS 2014
3. Kurtz SM, Lau E, Ong K, Zhao K, Kelly M, Bozic KJ. Future Young Patient Demand for Primary and Revision Joint Replacement: National Projections from 2010 to 2030. *Clin Orthop Relat Res.* 2009 Apr 10;467(10):2606–12.
4. Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of Primary and Revision Hip and Knee Arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Jt Surg.* 2007 Apr 1;89(4):780–5.
5. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2013 Jan 1;56(1):e1–25.
6. Société de pathologie infectieuse de langue française, Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales, Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique, Société française d'anesthésie et de réanimation, Société française de chirurgie orthopédique et traumatologie, Société française d'hygiène hospitalière. Recommandations de pratique clinique. *Infections ostéo - articulaires sur matériel SPILF*; 2009
7. Trampuz A, Zimmerli W. Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment. *Swiss Med Wkly.* 2005 Apr 30;135(17-18):243–51.
8. Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, Steckelberg JM, Ilstrup DM, Harmsen WS, et al. Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1998 Nov;27(5):1247–54.
9. Wilson MG, Kelley K, Thornhill TS. Infection as a complication of total knee-replacement arthroplasty. Risk factors and treatment in sixty-seven cases. *J Bone Joint Surg Am.* 1990 Jul;72(6):878–83.
10. Salvati EA, Robinson RP, Zeno SM, Koslin BL, Brause BD, Wilson PD. Infection rates after 3175 total hip and total knee replacements performed with and without a horizontal unidirectional filtered air-flow system. *J Bone Joint Surg Am.* 1982 Apr;64(4):525–35.
11. Peel TN, Cheng AC, Choong PFM, Buising KL. Early onset prosthetic hip and knee joint infection: treatment and outcomes in Victoria, Australia. *J Hosp Infect.* 2012 Dec;82(4):248–53.
12. Moran E, Masters S, Berendt AR, McLardy-Smith P, Byren I, Atkins BL. Guiding empirical antibiotic therapy in orthopaedics: The microbiology of prosthetic joint infection managed by debridement, irrigation and prosthesis retention. *J Infect.* 2007 Jul;55(1):1–7.

13. Grammatico-Guillon L, Baron S, Gaborit C, Rosset P, Rusch E, Bernard L. Letter in Response to the Article on Bone and Joint Infection in the United States: French Data. *J Arthroplasty*. 2013 Jun;28(6):1055.
14. Cobo J, Miguel LGS, Euba G, Rodríguez D, García-Lechuz JM, Riera M, et al. Early prosthetic joint infection: outcomes with debridement and implant retention followed by antibiotic therapy. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2011 Nov;17(11):1632–7.
15. Zeller V, Ghorbani A, Strady C, Leonard P, Mamoudy P, Desplaces N. Propionibacterium acnes: An agent of prosthetic joint infection and colonization. *J Infect*. 2007 Aug;55(2):119–24.
16. Hsieh P-H, Lee MS, Hsu K-Y, Chang Y-H, Shih H-N, Ueng SW. Gram-negative Prosthetic Joint Infections: Risk Factors and Outcome of Treatment. *Clin Infect Dis*. 2009 Jan 10;49(7):1036–43.
17. Byren I, Bejon P, Atkins BL, Angus B, Masters S, McLardy-Smith P, et al. One hundred and twelve infected arthroplasties treated with “DAIR” (debridement, antibiotics and implant retention): antibiotic duration and outcome. *J Antimicrob Chemother*. 2009 Jan 6;63(6):1264–71.
18. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei RR, Ochsner PE, for the Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections : A randomized controlled trial. *JAMA*. 1998 May 20;279(19):1537–41.
19. Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. *Bone Jt J*. 2013 Jan 11;95-B(11):1450–2.
20. Nguyen S, Meybeck A, Beltrand E, Dezeque H, Migaud H, Senneville E. Prise en charge des infections ostéo-articulaires sévères en. *Réanimation*. 2015 Mar 20;24(3):256–64.
21. Manaster BJ. From the RSNA refresher courses. Total hip arthroplasty: radiographic evaluation. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. 1996 May;16(3):645–60.
22. Rabin DN, Smith C, Kubicka RA, Rabin S, Ali A, Charters JR, et al. Problem prostheses: the radiologic evaluation of total joint replacement. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. 1987 Nov;7(6):1107–27.
23. Jacquier A, Champsaur P, Vidal V, Stein A, Monnet O, Drancourt M, et al. [CT evaluation of total HIP prosthesis infection]. *J Radiol*. 2004 Dec;85(12 Pt 1):2005–12.
24. Cyteval C, Hamm V, Sarrabère MP, Lopez FM, Maury P, Taourel P. Painful infection at the site of hip prosthesis: CT imaging. *Radiology*. 2002 Aug;224(2):477–83.
25. Devillers A, Moisan A, Jean S, Arvieux C, Bourguet P. Technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime leucocyte scintigraphy for the diagnosis of bone and joint infections: a retrospective study in 116 patients. *Eur J Nucl Med*. 1995 Apr;22(4):302–7.
26. Lora-Tamayo J, Murillo O, Iribarren JA, Soriano A, Sánchez-Somolinos M, Baraia-Etxaburu JM, et al. A Large Multicenter Study of Methicillin-Susceptible and

- Methicillin–Resistant *Staphylococcus aureus* Prosthetic Joint Infections Managed With Implant Retention. *Clin Infect Dis*. 2013 Jan 15;56(2):182–94.
27. Senneville E, Joulie D, Legout L, Valette M, Dezèque H, Beltrand E, et al. Outcome and Predictors of Treatment Failure in Total Hip/Knee Prosthetic Joint Infections Due to *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 2011 Aug 15;53(4):334–40.
  28. Jaén N, Martínez-Pastor JC, Muñoz-Mahamud E, García-Ramiro S, Bosch J, Mensa J, et al. Long-term outcome of acute prosthetic joint infections due to gram-negative bacilli treated with retention of prosthesis. *Rev Esp Quimioter Publ Of Soc Esp Quimioter*. 2012 Sep;25(3):194–8.
  29. Martínez-Pastor JC, Muñoz-Mahamud E, Vilchez F, García-Ramiro S, Bori G, Sierra J, et al. Outcome of Acute Prosthetic Joint Infections Due to Gram-Negative Bacilli Treated with Open Debridement and Retention of the Prosthesis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Jan 11;53(11):4772–7.
  30. Ferry T, Uçkay I, Vaudaux P, François P, Schrenzel J, Harbarth S, et al. Risk factors for treatment failure in orthopedic device-related methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2010 Feb;29(2):171–80.
  31. Samuel JR, Gould FK. Prosthetic joint infections: single versus combination therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2010 Jan;65(1):18–23.
  32. Johnson DP, Bannister GC. The outcome of infected arthroplasty of the knee. *J Bone Joint Surg Br*. 1986 Jan 3;68-B(2):289–91.
  33. Goulet JA, Pellicci PM, Brause BD, Salvati EM. Prolonged suppression of infection in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 1988;3(2):109–16.
  34. Tsukayama DT, Wicklund B, Gustilo RB. Suppressive antibiotic therapy in chronic prosthetic joint infections. *Orthopedics*. 1991 Aug;14(8):841–4.
  35. Brandt CM, Sistrunk WW, Duffy MC, Hanssen AD, Steckelberg JM, Ilstrup DM, et al. *Staphylococcus aureus* Prosthetic Joint Infection Treated with Debridement and Prosthesis Retention. *Clin Infect Dis*. 1997 Jan 5;24(5):914–9.
  36. Segreti J, Nelson JA, Trenholme GM. Prolonged Suppressive Antibiotic Therapy for Infected Orthopedic Prostheses. *Clin Infect Dis*. 1998 Jan 10;27(4):711–3.
  37. Rao N, Crossett LS, Sinha RK, Le Frock JL. Long-Term Suppression of Infection in Total Joint Arthroplasty. [Abstract]. *Clin Orthop*. 2003 Sep;414:55–60.
  38. Pavoni GL, Giannella M, Falcone M, Scorzoloni L, Liberatore M, Carlesimo B, et al. Conservative medical therapy of prosthetic joint infections: retrospective analysis of an 8-year experience. *Clin Microbiol Infect*. 2004 Sep;10(9):831–7.
  39. Marculescu CE, Berbari EF, Hanssen AD, Steckelberg JM, Harmsen SW, Mandrekar JN, et al. Outcome of Prosthetic Joint Infections Treated with Debridement and Retention of Components. *Clin Infect Dis*. 2006 Feb 15;42(4):471–8.
  40. Koeppel J, Johnson S, Morrioni J, Siracusa-Rick C, Armon C. Suppressive Antibiotic

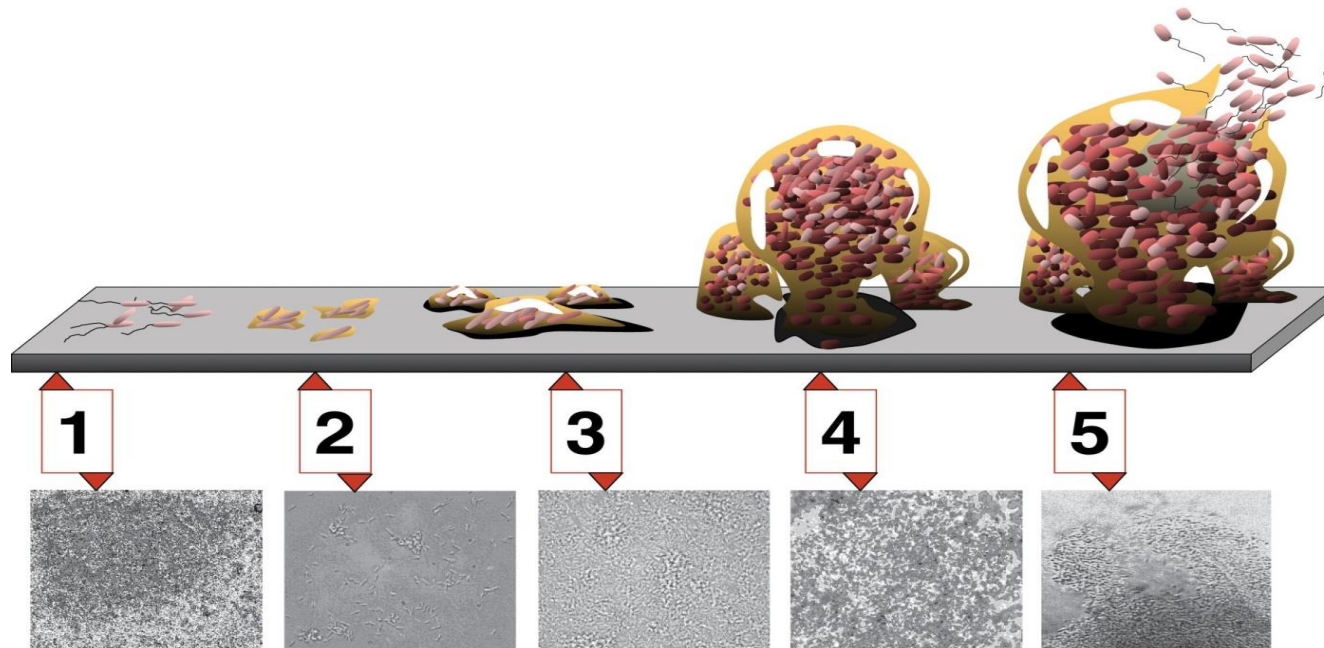
- Therapy for Retained Infected Prosthetic Joints: Case Series and Review of the Literature. *Infect Dis Clin Pract.* 2008 Jul;16(4):224–9.
41. Helou OC El, Berbari EF, Lahr BD, Eckel-Passow JE, Razonable RR, Sia IG, et al. Efficacy and safety of rifampin containing regimen for staphylococcal prosthetic joint infections treated with debridement and retention. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* 2010 Aug;29(8):961–7.
  42. Prendki V, Zeller V, Passeron D, Desplaces N, Mamoudy P, Stirnemann J, et al. Outcome of patients over 80 years of age on prolonged suppressive antibiotic therapy for at least 6 months for prosthetic joint infection. *Int J Infect Dis.* 2014 Dec;29:184–9.
  43. Siqueira MBP, Saleh A, Klika AK, O'Rourke C, Schmitt S, Higuera CA, et al. Chronic Suppression of Periprosthetic Joint Infections with Oral Antibiotics Increases Infection-Free Survivorship. *J Bone Joint Surg Am.* 2015 Aug 5;97(15):1220–32.
  44. Johannsson B, Taylor J, Clark CR, Shamsuddin H, Beekmann SE, Polgreen P. Treatment approaches to prosthetic joint infections: results of an Emerging Infections Network survey. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2010 Jan;66(1):16–23.
  45. Thompson S, Townsend R. Pharmacological agents for soft tissue and bone infected with MRSA: Which agent and for how long? *Injury.* 2011 Dec;42, Supplement 5:S7–10.
  46. Smith K, Leyden JJ. Safety of doxycycline and minocycline: a systematic review. *Clin Ther.* 2005 Sep;27(9):1329–42.
  47. Smith CJ, Sayles H, Mikuls TR, Michaud K. Minocycline and doxycycline therapy in community patients with rheumatoid arthritis: prescribing patterns, patient-level determinants of use, and patient-reported side effects. *Arthritis Res Ther.* 2011;13(5):R168.
  48. Garner SE, Eady A, Bennett C, Newton JN, Thomas K, Popescu CM. Minocycline for acne vulgaris: efficacy and safety. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;8:CD002086.
  49. Monroe D. Looking for Chinks in the Armor of Bacterial Biofilms. *PLoS Biol.* 2007 Nov 13;5(11):e307.
  50. Olson ME, Ruseska I, Costerton JW. Colonization of n-butyl-2-cyanoacrylate tissue adhesive by *Staphylococcus epidermidis*. *J Biomed Mater Res.* 1988 Jun;22(6):485–95.

## ANNEXES



## Annexe 1 : Le biofilm

Communauté de bactéries, capables de produire du polysaccharide (slime) favorisant l'agrégation, l'adhérence à une surface. Ces bactéries sont en dormance. Il est à noter que tous les isolats de *Staphylococcus aureus* sont porteurs des gènes codant pour la production de ces polysaccharides(49,50)



Les 5 étapes du développement d'un biofilm sur une surface dure. Étape 1 : attachement initial; étape 2 : attachement irréversible; étape 3 : maturation I; étape 4 maturation II; étape 5 : dispersion. Chaque étape du développement de ce schéma est associée à une photomicrographie d'un biofilm de *Pseudomonas aeruginosa* en développement.

Looking for Chinks in the Armor of Bacterial Biofilms Monroe D PLoS Biology Vol. 5, No. 11, e307 doi:10.1371/journal.pbio.0050307(49)

**AUTEUR : Nom : PRADIER**

**Prénom : Maxime**

**Date de Soutenance : 30 septembre 2015**

**Titre de la Thèse : Antibiothérapie suppressive d'infections de prothèse articulaire par cyclines orales : étude de 78 patients**

**Thèse - Médecine - Lille 2015**

**Cadre de classement : Maladies infectieuses**

**DES + spécialité : Médecine générale, DESC Maladies infectieuses**

**Mots-clés : Antibiothérapie suppressive, cyclines, infection, prothèse articulaire**

**Contexte** Il n'existe actuellement aucun consensus sur l'utilisation de l'antibiothérapie suppressive (AS) lors des infections de prothèse articulaire (IPA). Notre étude est la première à analyser une classe unique d'antibiotique utilisée en AS, les cyclines orales (doxycycline et minocycline), au sein d'un Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires Complexes.

**Méthode** : Étude rétrospective analysant les patients chez qui une AS pour IPA a été instaurée entre juin 2006 et juin 2014. Tous les patients avaient une IPA documentée microbiologiquement et ont bénéficié d'un traitement chirurgical par lavage/irrigation ou remplacement de matériel associée à une antibiothérapie curative, suivis d'une AS par cycline. L'apparition d'un échec de l'AS, ou d'une superinfection a été analysée.

**Résultats** : Parmi les 78 patients inclus, l'âge moyen était de  $64 \pm 17$  ans. Seize patients (21%) avaient une néoplasie, 8 (10%) un diabète, 10 (13%) une polyarthrite rhumatoïde et 6 patients (8%) étaient traités par corticothérapie ou chimiothérapie. Les IPA concernaient 35 hanches (45%), 37 genoux (47%), 4 coudes (5%) et 2 épaules (3%), avec un délai moyen d'implantation de  $7,4 \pm 7,0$  mois. Le traitement chirurgical était conservateur (débridement – irrigation / lavage) pour 59 patients (76%). Staphylococcus spp. était le pathogène le plus fréquemment identifié (80% des patients), avec 54% des IPA à Staphylococcus aureus. Dix-neuf IPA étaient polymicrobiennes (24%). La rifampicine en association était l'antibiotique le plus utilisé en curatif (69%). La durée moyenne d'antibiothérapie curative était  $103 \pm 75$  jours. L'AS était de la doxycycline pour 72 patients (92%), et de la minocycline pour 6 patients. Les indications d'AS étaient d'origine chirurgicale ou anesthésique pour 75% des patients. La durée moyenne d'AS était de  $668 \pm 538$  jours, avec un suivi moyen de  $1020 \pm 597$  jours. Des effets secondaires ont été reportés chez 14 patients (18%), responsables de l'arrêt d'AS chez 6 patients (8%). Cinquante-six patients sont restés sans événements infectieux (71,8%), 5 ont présenté une superinfection à un autre germe au décours de la prise en charge (6%), et 17 (22%) étaient considérés en échec d'AS sur l'IPA initiale, dont 3 acquisitions de résistance aux cyclines. Notre étude n'a pas permis d'identifier de facteurs de risque d'échec de l'AS

**Conclusion** : Les cyclines sont efficaces et correctement tolérées, et semblent être une option raisonnable pour l'AS des IPA.

**Composition du Jury :**

**Président : Pr Henri MIGNAUD**

**Assesseurs : Pr Karine FAURE, Dr Rodrigue DESSEIN, Dr Sophie NGUYEN (DT)**