



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2018

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

AVAPOM

**Antibiothérapie *per os* exclusive débutée de manière précoce dans les infections
de prothèse ostéo-articulaire n'impliquant pas de bacille à gram négatif : une
étude avant-après**

Présentée et soutenue publiquement le 17/09/2018 à 18h
au pôle Formation

Par *Alexandre Coelho*

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Eric SENNEVILLE

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Henri MIGAUD

Monsieur le Docteur Mustapha HAJJAR

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Olivier ROBINEAU

AVERTISSEMENT

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

LISTE DES ABREVIATIONS

- ASA** – Physical Status Score (American Society of Anesthesiology)
- BGN** – Bacille Gram Négatif
- CGP** - Cocci Gram Positif
- CHRU** – Centre Hospitalier Régional Universitaire
- CMI** – Concentration minimale inhibitrice
- CRIOAC** – Centre Régional des Infection Ostéo-Articulaire Complexe
- HAS** – Haute Autorité de Santé
- IDSA** – Infection Disease Society of America
- ILA** – Irrigation-Lavage (et Synovectomie)
- IMC** – Index de Masse Corporelle
- IPOA** – Infection de Prothèse Ostéo-Articulaire
- IU** – Infection Urinaire
- IV** – Intraveineux (voie parentérale)
- MTEV** – Maladie Thromboembolique Veineuse
- PNP** – Pneumopathie infectieuse
- PO** – Per os (voie orale)
- PTG** – Prothèse Totale de Genou
- PTH** – Prothèse Totale de Hanche
- R1T** – Remplacement en 1 Temps
- R2T** – Remplacement en 2 Temps
- SAMS** – Staphylococcus aureus Sensible à la Méthicilline
- SARM** – Staphylococcus aureus Résistant à la Méthicilline
- SCN** – Staphylococcus coagulase négative
- SPILF** – Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
- VS** – Vitesse de Sédimentation

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

PARTIE 1 – PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS DE PROTHESE OSTEO-ARTICULAIRE EN 2018

I.	PRESENTATION ET PRISE EN CHARGE DES IPOA EN 2018	13
II.	BIODISPONIBILITE ET DIFFUSION OSSEUSE DES ANTIBIOTIQUES	20

PARTIE 2 - AVAPOM, ETUDE « AVANT/APRES » POUR UNE ANTIBIOTHERAPIE PER OS PRECOCE DES INFECTIONS DE PROTHESE OSTEO-ARTICULAIRE

	CONTEXTE	25
	MATERIEL ET METHODE	26
I.	Type d'étude	
II.	Définitions	
III.	Inclusion et recueil des données	
IV.	Analyse des données	
	RESULTATS	31
I.	Analyse per-protocole	
1.	Description de la population	
2.	Comparaison des groupes « Avant » et « Après »	
a)	Comparabilité	
b)	Comparaison de l'évolution entre les groupes « Avant » et « Après »	
II.	Analyses de sensibilité	
1.	Analyse de sensibilité « IV » versus « PO »	
a)	Comparabilité	
b)	Comparaison de l'évolution entre les groupes « IV » versus « PO »	
2.	Analyse de sensibilité « Avant IV » versus « Après PO »	
a)	Comparabilité	
b)	Comparaison de l'évolution entre les groupes « Avant IV » et « Après PO »	
	DISCUSSION	46
	CONCLUSION	50

PARTIE 3 – ANNEXES

INTRODUCTION

Dans les années 1970, les premiers essais cliniques du professeur Waldvogel ont permis de poser les fondements de la prise en charge des infections ostéo-articulaires (1). Cette prise en charge reposait entre autre sur une antibiothérapie initiale par voie intraveineuse prolongée sur plusieurs semaines - 4 au minimum (2) - par pénicilline G forte dose, la problématique de la diffusion osseuse des antibiotiques étant à cette époque déjà documentée (3). L'avènement et la diffusion de l'arthroplastie a fait apparaitre la problématique des infections de prothèses ostéo-articulaires (IPOA) durant la même décennie. Les publications qui suivront l'essor de ce geste chirurgicale souligneront que les IPOA sont au cœur de problématiques pharmacocinétiques et pharmacodynamique entre la biodisponibilité orale, la diffusion dans les différents compartiments osseux et l'action sur le biofilm, alors récemment identifié (4). Ce sont les travaux du Professeur Charnley sur les modalités opératoires, d'hygiène au bloc puis d'antibioprophylaxie qui permettront de réduire l'incidence des IPOA de 7 à 1% (5,6). Bien que la durée totale de l'antibiothérapie ait été éprouvée dans plusieurs études (7,8), les essais cliniques s'intéressant à l'antibiothérapie per os précoce dans les infections de prothèses ostéo-articulaires sont rares, souvent de faibles puissance ou en cours (9) bien que de nombreuses molécules bioéquivalentes à bonne diffusion osseuse soient connues (10). Ainsi les différentes recommandations les plus récentes continuent de conseiller une antibiothérapie première prolongée par voie parentérale avec un relais per os tardif, exception faite de la Infectious Disease Society of America (IDSA) qui évoque la possibilité d'un recours à ces antibiotiques à bonne biodisponibilité orale plus rapidement (11).

L'objet de ce travail est d'apporter une argumentation supplémentaire concernant le relais oral précoce dans les IPOA à cocci gram positif (CGP). Dans ce but, ce travail est subdivisé en deux parties : la première consiste en un état des lieux des connaissances et des recommandations concernant la prise en charge des IPOA en 2018, suivie d'une analyse de la biodisponibilité orale et de la diffusion osseuse des antibiotiques d'usage courant dans ces infections. La deuxième partie consiste en la présentation de notre étude comparant l'évolution des patients hospitalisés pour une IPOA à cocci gram positif et éligibles à une antibiothérapie *per os* exclusive versus un traitement intraveineux initial classique.

PARTIE 1

PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS DE PROTHESE OSTEO-ARTICULAIRE EN 2018

En France, sur les plus de 130 000 prothèses totales de hanche (PTH) et 80 000 prothèses totales de genou (PTG) posées chaque année, l'incidence de survenue d'une IPOA est de 0.6% et 0.34% soit entre 2 000 à 2 500 cas par an (12). Le taux global d'infection de prothèse ostéo-articulaire (IPOA) est évalué dans la plupart des centres entre 0.5 et 1.0% des arthroplasties de hanche, entre 0.5 à 2% des arthroplasties de genou (13,14). Elles constituent une réelle problématique de santé publique, avec une mortalité attribuable de 2.5% (15), un surcout estimé à plus de 50 000 \$ par IPOA (15). Elles sont associées à une majoration de la durée moyenne de séjour estimée à +30.6 jours (IC95% [15.7 ; 45.5]) soit près d'un mois et demi d'hospitalisation supplémentaire en moyenne (16).

I. Présentation et prise en charge des IPOA en 2018

1. Facteurs de risque d'IPOA

Dans ses recommandations de 2014, la Haute Autorité de Santé (HAS) retenait principalement en tant que facteurs de risque d'IPOA un âge supérieur à 65 ans (17,18), le sexe masculin (19), un diabète sucré (20,21), une obésité morbide (17,22), une polyarthrite rhumatoïde, surtout si il existait une indication d'un traitement anti-TNF α (23,24), une cirrhose (25), un score ASA élevé (26,27) et un tabagisme (19). Certains autres facteurs semblaient eux protecteurs comme une durée opératoire réduite, l'administration d'une antibioprofylaxie, la réalisation d'une toilette préopératoire par chlorhexidine ainsi que l'utilisation d'un environnement opératoire à flux laminaire dirigé (28,29).

D'après cette même revue, plusieurs facteurs pronostiques permettent de prédire le succès ou l'échec de la prise en charge médico-chirurgicale des IPOA. Il s'agissait pour les facteurs favorisant le succès de la précocité de ré-intervention (90% dans les 10 jours suivant le début des symptômes, 50% à plus de 3 semaines) (30,31), l'absence de fistule (32), l'identification d'un agent infectieux sensible à son antibiotique « majeur » à savoir la pénicilline M pour le *Staphylococcus aureus* (SAMS) et les fluoroquinolones pour les bacilles gram négatifs (BGN) (33) et un dosage de la CRP préopératoire < 15mg/dl (33). Les facteurs prédictifs d'échec étaient un score ASA supérieur à 2 (34), l'obésité (35), la pose de prothèse suite à une révision (36), un dosage de la CRP préopératoire > 22mg/dl (37), une durée des symptômes au-delà de 8 jours (38), une purulence visualisée au contact de la prothèse (35), l'absence de documentation microbiologique (39), une infection à *Staphylococcus aureus* (37), une infection à bactérie résistante, notamment à *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) (40) ou à *Enterococcus* par rapport à d'autres microorganismes (41).

2. Caractéristiques des IPOA

La présentation clinique et microbiologique des IPOA est fortement liée à son délai de survenue vis-à-vis de l'implantation de la prothèse. Cette classification temporelle diffère selon les pays. Ainsi la classification de l'Infectious Disease Society of America (IDSA) classe les IPOA en (11) :

- Infection précoce, survenant dans un délai de 3 mois suivant le geste,
- Infection retardée, survenant dans un délai de 3 à 12 mois suivant le geste,
- Infection tardive, survenant dans un délai de plus de 12 mois suivant le geste.

Tandis que la classification française (12) répartit les IPOA en :

- Infection précoce, survenant dans un délai de 1 mois suivant le geste,
- Infection retardée, survenant dans un délai de 2 à 6 mois suivant le geste,
- Infection tardive, survenant dans un délai de plus de 6 mois suivant le geste.

Ces deux classifications soulignent trois entités différentes sur le plan physiopathologique : les IPOA précoces, acquises « rapidement » après implantation, se manifestent par une symptomatologie bruyante (drainage anormal du site opératoire, inflammation anormale, apparition d'une fistule voire de fièvre), et impliquent des pathogènes virulents tels que *S. aureus* ou des bacilles gram-négatifs via un contage peropératoire le plus souvent. Les IPOA retardées acquises à distance du geste, se manifestent volontiers de manière moins évocatrice (douleur latente, descellement ou luxation) et concernent des pathogènes moins virulents tels que *Cutibacterium* (anciennement *Propionibacterium*) *acnes*, des staphylocoques coagulase-négatifs ou des entérocoques (42). L'infection de la prothèse est dans ces conditions le plus souvent associée au geste chirurgical. Les IPOA tardives peuvent se manifester dans un contexte d'infection d'origine hématogène provenant d'une porte d'entrée infectieuse extra-articulaire, ou par contage peropératoire d'un micro-organisme souvent peu virulent, parfois à métabolisme ralenti grâce notamment à la production de biofilm (43). La présentation et l'agent infectieux sont variables en fonction du mode de contamination du matériel.

En 2018, la distribution classique des agents infectieux responsables d'IPOA étaient, par ordre décroissant de fréquence (44) :

- *Staphylococcus aureus* (22%)
- *Staphylococcus coagulase-négatif* (19%)
- Infections poly-microbiennes (19%)

- Streptococcus β -hémolytique du groupe A (9%)
- Bacilles Gram-négatifs aérobies (8%)
- Anaérobies (6%)
- Aucun micro-organismes retrouvés (12%)
- Autres micro-organismes non-bactériens (5%)

Ces pathogènes voient leur proportion varier en fonction de la précocité de l'infection comme évoqué précédemment, mais aussi en fonction du site infecté ou du terrain sous-jacent. Par exemple *Cutibacterium acnes* est plus commun dans les arthroplasties d'épaule (45,46), tandis que *S. aureus* est plus répandu chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (47). La plupart de ces bactéries sont capables d'adhérer à du matériel inerte et de fusionner leur glycocalyx afin de produire un environnement protecteur appelé biofilm (48,49). Ce biofilm aggrave la pathogénicité des bactéries capables de le produire (50,51) et modifie la diffusion des antibiotiques en son sein, avec parfois des concentrations minimales inhibitrices (CMI) multipliées par 100 par rapport à une espèce hors-biofilm (48). Ce « slime » serait également responsable d'une recrudescence des rechutes malgré une antibiothérapie bien conduite en l'absence de retrait de la prothèse et expliquerait la capacité de certains micro-organismes à développer un métabolisme ralenti permettant le développement d'infection chronique à la symptomatologie retardée voire tardive.

3. Diagnostic des IPOA

Le diagnostic d'une IPOA repose sur des critères cliniques, biologiques, radiographiques et surtout microbiologiques qui constituent le pilier diagnostique de ces infections.

Cliniquement, l'IDSA et la HAS sont consensuelles vis-à-vis des signes devant faire évoquer une IPOA (11,52,53). Ainsi, tout incident cicatriciel (retard de cicatrisation, désunion, nécrose), l'apparition ou la persistance d'une inflammation locale, d'un écoulement au site opératoire, d'une douleur locale post-opératoire ou la dégradation de la récupération fonctionnelle du membre opéré sont évocateurs d'une IPOA. La présence d'une fistule ou d'un écoulement purulent au site opératoire affirment à eux seuls le diagnostic d'IPOA pour les deux recommandations.

Biologiquement, la plupart des examens biologiques de routine (leucocytose, vitesse de sédimentation et protéine C-réactive) sont peu spécifiques (52,54). Ces marqueurs sont habituellement élevés en contexte post-opératoire hors-infection et un délai de deux à trois semaines est nécessaire à leur normalisation (55). Ils sont de plus habituellement normaux ou faiblement élevés en cas d'IPOA retardée ou tardive. Ainsi même si la valeur absolue de

ces marqueurs est peu informative, un dosage normale de la CRP réduit le risque relatif d'IPOA chez les patients suspects d'une telle infection (56) et une ré-ascension post-opératoire de son taux évoque une IPOA, notamment à la phase précoce (57). La procalcitonine, peu évaluée dans le domaine, montre des performances diagnostiques faibles, la rendant inexploitable dans ce contexte (58).

Radiologiquement, l'intérêt des examens d'imagerie dans le diagnostic des IPOA reste mitigé. La radiographie osseuse, réalisée systématiquement dans le but d'éliminer une complication mécanique, peut inconstamment trouver des signes radiographiques d'IPOA avec un retard radio-clinique classique entre 3 et 6 mois (59). Ils comprennent une hyperclarté/ostéolyse de plus de 2mm entre l'os et le matériel, un descellement voire une luxation du matériel ostéo-articulaire, des appositions périostées, des fractures de l'interface os-prothèse. La tomodensitométrie et l'échographie ne permettent pas d'aider significativement au diagnostic d'IPOA en routine (60,61) d'autant que la tomodensitométrie est habituellement parasitée par des artefacts liés au matériel prothétique.

Microbiologiquement, la documentation d'une IPOA est recueillie dans la majorité des cas par ponction articulaire ou prélèvements peropératoires. La ponction n'est recommandée que si le geste chirurgical n'est pas immédiatement réalisable. L'analyse du liquide articulaire comprend une cytologie avec formule cellulaire, une coloration Gram, une mise en culture aérobie et anaérobie ainsi qu'une recherche de microcristaux (11). Lors des IPOA, le liquide articulaire révèle souvent une pléiocytose intéressant principalement les polynucléaires neutrophiles et les macrophages. D'après l'HAS, un taux de leucocytes dépassant $1700/\text{mm}^3$ avec plus de 65% de polynucléaires neutrophiles est très évocateur d'une infection (12,62). La culture du liquide articulaire, du matériel prothétique ou des biopsies de tissus péri-prothétiques permettent de documenter une IPOA avec une sensibilité allant de 86 à 92% et une spécificité de 82 à 97% (63,64). Par ailleurs, la coloration Gram permet de révéler rapidement un micro-organisme dans 30% des cas (53). Hors de toute urgence, l'antibiothérapie sera suspendue au moins 48h avant la ponction et idéalement 15 jours avant (65). D'après l'IDSA, il est recommandé de réaliser au moins trois cultures, provenant d'échantillons différents, en aérobiose et en anaérobiose, avec un nombre recommandé de 5 à 6 prélèvements couplés si possible à une analyse anatomopathologique. Avec trois à six prélèvements, la culture présente une sensibilité estimée entre 65 et 94% (66,67).

D'après l'IDSA, le diagnostic d'IPOA est certain lorsqu'il y existe cliniquement une fistule ou un écoulement purulent au contact de la prothèse, ou lors de la mise en évidence sur au

moins deux prélèvements ostéo-articulaires mis en culture d'un pathogène. Toutes les autres situations, notamment la mise en évidence d'un potentiel pathogène sur un seul prélèvement ostéo-articulaire doit faire l'objet d'un recours aux experts d'un Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires Complexes (CRIOAC).

4. Prise en charge des IPOA

La prise en charge des IPOA est médico-chirurgicale. Le choix de la stratégie médico-chirurgicale est basé sur le délai de survenue de l'infection, la stabilité du matériel, la qualité des tissus péri-prothétiques et sur plusieurs paramètres liés au patient comme son état général et ses comorbidités.

a. Prise en charge chirurgicale

La réimplantation en deux temps (R2T) consiste en la réalisation de prélèvements peropératoires, une ablation première de la prothèse, un débridement avec parage des tissus infectés par synovectomie et enfin mise en place d'un espaceur ou « spacer » (68). Un espaceur est un dispositif articulé ou statique permettant de combler la vacuité articulaire afin de prévenir la rétraction musculaire. Suite à ce premier temps, une antibiothérapie de 4 à 6 semaines dirigée contre les micro-organismes identifiés via les prélèvements peropératoires de ce premier temps sera réalisée (11). Le deuxième temps opératoire consiste en l'ablation de l'espaceur, la réalisation ou non de nouveaux prélèvements ostéo-articulaires et la réimplantation d'une nouvelle prothèse. Afin d'améliorer la rentabilité des prélèvements réalisés lors du 2^{ème} temps opératoire, il est recommandé de respecter une nouvelle fenêtre thérapeutique de deux semaines. Ainsi la plupart du temps, ces deux gestes sont espacés de 8 semaines en moyenne (11). La reconduction d'une antibiothérapie complète suivant le deuxième temps opératoire dépend de la positivité des cultures réalisées durant ce temps. Le taux d'éradication microbiologique lors d'une réimplantation en deux temps est proche de 90% (69).

La réimplantation en un temps (R1T) consiste en la réalisation de prélèvements microbiologiques, l'ablation de la prothèse, le débridement et une synovectomie suivie de l'implantation d'une nouvelle prothèse durant le même temps opératoire. Cette stratégie est plus souvent réalisée en Europe qu'aux Etats-Unis. Elle est particulièrement préconisée chez les patients présentant une IPOA de hanche avec des tissus péri-articulaires de bonne qualité, avec notamment l'absence de fistule ou d'abcès. Plusieurs séries ont évalué le taux d'éradication microbiologique lors d'une réimplantation en un temps proche de 80% (70).

L'irrigation-Lavage Articulaire (et synovectomie) (ILA) et consiste en la réalisation de prélèvements peropératoires, d'une irrigation-lavage de la cavité articulaire avec débridement des tissus infectés et/ou nécrotique avec synovectomie étendu. Lors de ce geste, il y a conservation des implants. Ce geste est associé à un meilleur pronostic lorsqu'il est réalisé par arthrotomie de la voie d'abord initiale plutôt que par arthroscopie (11). Le débridement doit emporter toute la synoviale, la capsule et les tissus macroscopiquement infectés. Le taux de guérison après synovectomie réalisée dans le cadre d'une infection précoce de prothèse articulaire (< 1 mois) est de l'ordre de 50 à 70 %.

L'ablation de matériel avec ou sans arthrodèse comprend principalement la résection tête-col pour la hanche et l'ablation avec arthrodèse. Ces techniques intéressent principalement les patients à l'autonomie limitée, disposant d'un capital osseux et/ou de tissus péri-articulaires de mauvaise qualité, des comorbidités contraindiquant un geste plus lourd (réimplantation) ou ne pouvant poursuivre une antibiothérapie prolongée. Cette stratégie aboutit généralement à un contrôle satisfaisant des douleurs articulaire et un contrôle du sepsis dans la majorité des cas (71) au prix d'une part du pronostic fonctionnel avec entre autre une asymétrie de longueur des membres et des difficultés accrues à la marche.

Concernant le choix de la stratégie chirurgicale, l'IDSA et la HAS se rejoignent dans les situations suivantes :

- Lors d'une IPOA précoce survenant dans le mois post-opératoire sur prothèse bien fixée et en l'absence de fistule, le recours au traitement conservateur (ILA) est une urgence médico-chirurgicale. Une chirurgie radicale est envisageable en cas de lavage-synovectomie non satisfaisant ou en cas d'échec du traitement conservateur.
- Lors d'une IPOA intéressant une PTH sans délabrement des parties molles, documentée à un pathogène sensible à des antibiotiques à bonne biodisponibilité orale, la réimplantation en un temps (R1T) est recommandée.
- Lors d'une IPOA ne remplissant pas les critères des stratégies précédentes et chez un patient capable de supporter plusieurs temps opératoires, la réimplantation en deux temps (R2T) est recommandée.

Un traitement radical par résection arthroplastie chez les patients à capital osseux faible, présentant un délabrement cutané important, infecté à des micro-organismes hautement résistants, chez qui plusieurs temps opératoires ne sont pas possibles ou en sauvetage d'un échec d'une réimplantation en deux temps.

b. Prise en charge médicale

En dehors du sepsis et du choc septique, l'antibiothérapie empirique n'est pas recommandée étant donné le risque de décapitation des prélèvements peropératoires. Une fois ces derniers réalisés, une antibiothérapie probabiliste doit être débutée. Elle doit couvrir au minimum *S. aureus* sensible à la méthicilline et les entérobactéries communautaires, tout en prenant en compte l'écologie locale. La Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) (12,52) propose dans cette situation, par ordre décroissant de préférence uréidopénicilline/inhibiteur de bêta-lactamase et vancomycine, céphalosporine de 3^e génération et vancomycine, carbapénème (sauf ertapénem) ou céphalosporine de 3^e génération et fosfomycine. Dans un second temps, lors de la réception des résultats des cultures des prélèvements peropératoires, l'antibiothérapie probabiliste doit être adaptée.

L'antibiothérapie des IPOA à *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline (SAMS) repose sur les pénicillines M (oxacilline, cloxacilline) ou la céfazoline (céphalosporine de première génération) (72) par voie intraveineuse durant deux semaines, suivie d'une bithérapie orale par rifampicine et fluoroquinolone pour une durée totale de 6 semaines à 6 mois. S'il s'agit d'un SARM, l'antibiothérapie reposera sur la vancomycine relayée oralement par une antibiothérapie per os en fonction des molécules disponibles. Le schéma antibiotique pour les staphylocoques coagulase-négatifs (SCN) se superpose à celui de *S. aureus*, en fonction de sa susceptibilité ou de sa résistance à la méthicilline.

L'antibiothérapie des IPOA à *Streptococcus* repose sur la pénicilline G ou la pénicilline A (30) par voie intraveineuse durant 2 à 6 semaines, éventuellement relayée par une monothérapie orale par amoxicilline ou clindamycine en fonction de la résistance aux macrolides pour une durée totale d'antibiothérapie allant de 6 semaines à 3 mois.

L'antibiothérapie des IPOA à *Enterococcus sp* repose soit sur la pénicilline ou la vancomycine en fonction du profil de sensibilité. La bithérapie n'a pas montré de supériorité face à une monothérapie. La durée de l'antibiothérapie totale est discutée.

L'antibiothérapie des IPOA à bacilles gram négatifs (BGN) fermentant (typiquement les entérobactéries) repose sur l'emploi de céphalosporine de troisième génération associée éventuellement à une fluoroquinolone par voie intraveineuse, suivie d'un relais oral par fluoroquinolone seule pour une durée de 6 semaines à 3 mois. Concernant les BGN non-fermentant tel que *P. aeruginosa*, les différentes recommandations suggèrent par ordre de préférence l'emploi de la céfépime (céphalosporine de quatrième génération), du

meropenem, (carbapénème), de la ciprofloxacine (fluoroquinolone), ou de la ceftazidime (céphalosporine de troisième génération à activité anti-*Pseudomonas aeruginosa*) (11).

L'antibiothérapie des IPOA à micro-organismes anaérobies, et principalement à *Cutibacterium* (anciennement *Propionibacterium*) *acnes*, repose sur la pénicilline G ou la ceftriaxone en intraveineux. La vancomycine et la clindamycine constituent des alternatives envisageables actives sur *C. acnes*. Le métronidazole peut aussi être utilisé plus généralement lors de la mise en évidence d'autres agents anaérobies sensibles.

La durée optimale du traitement n'est pas scientifiquement fixée et varie communément entre six semaines et trois mois selon les publications (12). Il n'est pas recommandé de prolonger la durée au-delà de 3 mois. La durée optimale de l'antibiothérapie IV initiale n'ayant pas été évaluée dans la littérature, elle est habituellement comprise entre cinq jours et six semaines de manière empirique en fonction des micro-organismes retrouvés et du terrain. Les recommandations de l'HAS précisent qu'il ne faut prolonger l'antibiothérapie IV qu'en cas de bactériémie, d'intolérance digestive, de résultats incomplets des cultures microbiologiques, d'évolution locale ou générale non favorable.

II. Biodisponibilité et diffusion osseuse des antibiotiques

Idéalement, les antibiotiques utilisés dans les IPOA doivent avoir une excellente biodisponibilité orale, une bonne diffusion osseuse et une action contre les bactéries capables d'adhérer aux surfaces inertes et de produire du biofilm. Ces caractéristiques sont évaluées respectivement par :

- Le ratio de concentration sérique entre voie orale et voie IV (biodisponibilité),
- Le ratio de concentration osseuse sur la concentration sérique « O/S » (diffusion osseuse),
- La réduction de densité bactérienne au sein d'un modèle de biofilm après antibiothérapie (action sur le biofilm).

Cette partie détaillera ces propriétés pour les antibiotiques recommandés dans les IPOA.

Les bêtalactamines constituent une vaste famille d'antibiotiques dont les principales molécules utiles dans les IPOA sont les pénicillines M, les pénicillines A et les céphalosporines de première (céfazoline), troisième (céfotaxime et ceftriaxone) et quatrième génération (céfépime). Leur biodisponibilité orale est variable en fonction de la molécule : la pénicilline G est inutilisable per os, La pénicilline M a une biodisponibilité orale de l'ordre de 35 à 50% tandis que l'amoxicilline présente une absorption orale proche de

celle obtenue par voie parentérale (80%). Les céphalosporines de première génération ont une absorption digestive d'environ 80% alors que les céphalosporines de troisième génération orale atteignent difficilement les 50% de concentration sérique. Leur diffusion osseuse est relativement homogène entre les sous-classes d'antibiotique avec un rapport « O/S » médian à 0.17 pour les pénicillines et à 0.19 pour les céphalosporines (10). Plus précisément, l'amoxicilline aurait un rapport moyen de 0.22 (IC95% [0.03 ;0.31]) (73), le céfotaxime de 0.19 (IC95% [0.02 ; 0.28]) (74) et la ceftriaxone un rapport de 0.142 (IC95% [0.073 ; 0.210]) (75). Seule la cefepime semble présenter une diffusion osseuse excellente d'après une étude récente menée sur 10 patients, avec un ratio à 0.46 dans l'os cortical et à 0.76 dans l'os spongieux (76). Malgré un ratio plus faible, la possibilité de monter les doses de bêtalactamines permet d'atteindre des concentrations osseuses satisfaisantes vis-à-vis des CMI des principaux pathogènes (77,78). L'action des bêtalactamines dans le biofilm est incertaine mais semble faible voire nulle (79,80). Une étude concernant *P. aeruginosa* semble suggérer que l'acquisition de bêtalactamase (inductible par l'antibiothérapie) perturberait la bactérie au développement des facteurs d'adhésion nécessaire à la formation de biofilm (81).

La clindamycine est une molécule de la classe des lincosamides. Sa biodisponibilité orale est excellente et stable selon les études, autour de 85 à 90% (82). Sa diffusion osseuse est bonne avec un ratio « O/S » à 0.35 mais avec de grandes variations (83) (84). Son action contre le biofilm a été évaluée sur un modèle in vitro de biofilm produit par *Staphylococcus epidermidis* (85) et la clindamycine n'a montré aucune efficacité dans ce modèle, à l'exception d'une association à la rifampicine.

Les fluoroquinolones comprennent les fluoroquinolones de première génération (ciprofloxacine, ofloxacine) et de deuxième génération (levofloxacine, moxifloxacine). Leur biodisponibilité orale est excellente et stable entre 85 et 100% pour la ciprofloxacine et la levofloxacine (86,87). La diffusion osseuse est elle aussi excellente, avec un ratio « O/S » autour de 0.5 (10). Une étude réalisant deux prélèvements extemporanés de crâne durant des biopsies cérébrales après administration d'une dose de ciprofloxacine par intraveineuse retrouve un rapport concentration osseuse sur concentration sérique de 0.44 +/- 0.26 à l'ouverture et de 0.97 +/- 1.57 à la fermeture, ce qui semble évoquer une redistribution importante de l'antibiotique vers l'os avec le temps (88). Son action sur le biofilm reste quant à elle incertaine. Une première étude sur un modèle in vitro de biofilm produit par *Staphylococcus epidermidis* n'a retrouvé aucune action bactéricide de la levofloxacine (85). Parallèlement, un autre modèle in vitro développé sur *P. aeruginosa* producteur de biofilm

a retrouvé à la fois une concentration bien supérieure à la CMI du micro-organisme, mais aussi une activité bactéricide significative (89).

La rifampicine est un antibiotique de la famille des rifamycines. Sa biodisponibilité orale est excellente, autour de 70 à 90% (90). Sa diffusion osseuse est bonne, avec un rapport « O/S » de 0.27 en moyenne (91). Bien que rare, une étude a réalisé en contexte infectieux par des dosages sur prélèvements osseux après une injection de 300mg en IV. Le ratio « O/S » étaient alors bien meilleur, autour de 0.57 (IC95% [0.15 ;0.89]) dans l'os infecté contre 0.46 dans l'os non-infecté ($p>0.05$) (92). Son action sur le biofilm est démontrée avec un bon niveau de preuve. Plusieurs études ont mis en évidence une concentration en rifampicine élevée au sein du biofilm, et une action bactéricide nette contre des micro-organismes en phase stationnaire avec une CMI pouvant dépasser de 100 fois la CMI du même micro-organisme en phase proliférative (93). Cette capacité est corroborée par un succès clinique supérieur contre des bactéries gram positive capable de produire du biofilm, notamment *S. aureus* (94).

La doxycycline et la minocycline sont des molécules de la famille des tétracyclines. Leur biodisponibilité orale est proche de 100% mais nécessite un délai avant d'arriver à une concentration d'équilibre équivalente à celle obtenue par voie intraveineuse (95). Leur diffusion osseuse est excellente avec un ratio « O/S » à 0.71 (10). Une étude de la cinétique de ce ratio suite à 100mg de minocycline par voie intraveineuse a retrouvé un ratio croissant jusqu'à presque atteindre 2.0 à la vingt-quatrième heure (96). Il n'existe pas de supériorité clinique de la minocycline versus doxycycline démontrée (97). Leur action sur le biofilm est encore incertaine, mais semble faible (98).

Le cotrimoxazole (association triméthoprime-sulfaméthoxazole) est un sulfamide antibactérien. Sa biodisponibilité orale est excellente pour les deux composés, chacun atteignant plus de 90% de concentration sérique à l'équilibre (99). La diffusion osseuse est inégale entre les deux composés du cotrimoxazole. Le triméthoprime possède un rapport concentration osseuse sur concentration sérique de 0.50 tandis que le sulfaméthoxazole n'atteint qu'un ratio de 0.15 (100). Son action sur le biofilm est très peu documentée mais semble être faible voire nulle (101).

Le linezolid est un antibiotique de la classe des oxazolidinones. Ses effets secondaires comprennent des cytopénies et des neuropathies périphériques irréversibles liés au temps de traitement (102) ce qui en limite l'usage prolongé. Sa biodisponibilité orale est proche de

100% (103). Sa diffusion osseuse est bonne avec un ratio « O/S » à 0.40 (104). Son action sur le biofilm, à l'instar de la rifampicine et de la daptomycine, est démontré (105).

L'acide fusidique est un antibiotique stéroïdien de la famille des fusidanines, Il s'agit avant tout d'un antibiotique anti-staphylococcique utilisé principalement en association. Sa biodisponibilité orale est de 90% sous sa forme actuelle (106). Sa diffusion osseuse est modérée avec un ratio « O/S » entre 0.16 et 0.24 (107). Son action dans le biofilm semble être significative mais moins importante que celle de la rifampicine, souvent préférée malgré ses interactions thérapeutique (108)

Parmi les antibiotiques d'usage courant dans les IPOA, sept molécules (rifampicine, fluoroquinolone, tétracycline, cotrimoxazole, clindamycine, acide fusidique et linezolide) disposent à la fois d'une biodisponibilité orale proche de celle par voie intraveineuse et d'une diffusion osseuse modérée à bonne, voire d'une action sur le biofilm pour la rifampicine, le linezolide et l'acide fusidique. Ces molécules pourraient constituer des candidats de choix sur le plan pharmacocinétique et pharmacodynamique pour un relai oral précoce.

PARTIE 2 – AVAPOM
ETUDE AVANT-APRES POUR UN RELAIS
PER OS PRECOCE DES INFECTIONS DE
PROTHESE
OSTEO-ARTICULAIRE A
COCCI GRAM POSITIF

CONTEXTE

La plupart des recommandations des sociétés savantes préconisent une antibiothérapie intraveineuse initiale prolongée dans la prise en charge des IPOA (12,52,109). Cette voie d'administration permet de s'affranchir de l'absorption digestive, surtout problématique pour les antibiotiques à mauvaise biodisponibilité orale comme la pénicilline G, antibiotique historique dans le traitement de ces infections. Cependant, de nombreuses études ont établi que la plupart des antibiotiques recommandés présentaient une bonne biodisponibilité orale : une association rifampicine-fluoroquinolone est recommandée en cas d'IPOA à *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline tandis que la clindamycine et le linezolide constituent des relais alternatifs au traitement respectif des IPOA à *Streptococcus* et à *S. aureus* résistant à la méthicilline (11,12,52). Ces molécules disposent toutes d'une bonne biodisponibilité orale et pourraient accomplir théoriquement une concentration au site infectieux suffisante que ce soit par voie orale ou intraveineuse. Concernant le traitement des IPOA à BGN, il repose sur une association entre une bêta-lactamine et une fluoroquinolone. Bien que cette dernière présente une excellente biodisponibilité orale - et que son absence d'utilisation constitue un facteur pronostique défavorable (31,110) - il n'est pas possible d'opérer un relai oral exclusif puisque la biodisponibilité orale des bêta-lactamines est mauvaise. Ainsi pour les IPOA à CGP, la voie orale offre plusieurs avantages. Elle permet une réduction du risque de complications hospitalières (111), de la durée totale de séjour hospitalier (112) et du coût total de traitement (113), estimé jusqu'à 30 000\$/an pour un seul centre hospitalier (114). Malgré ces bénéfices potentiels, l'évaluation du relai oral précoce dans les IPOA n'est évaluée dans aucune étude publiée à ce jour. L'objectif de notre travail est d'apporter une première l'évaluation du pronostic des patients pris en charge pour une IPOA à CGP en fonction du mode d'administration de l'antibiothérapie, orale exclusive ou non.

MATERIEL ET METHODE

I. Type d'étude

Avant le 31 décembre 2014, la prise en charge médicale des IPOA au sein du Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Lille comportait une antibiothérapie par voie intraveineuse de 10 à 14 jours avant relais per os pour une durée totale de 6 semaines à 3 mois. A partir du 1^{er} janvier 2015, sur décision collégiale des praticiens impliqués dans la prise en charge de ces infections, il a été décidé qu'en cas de mise en route d'une antibiothérapie ayant une bonne biodisponibilité orale, la voie per os exclusive devait être privilégiée dès la réception des résultats de l'antibiogramme des prélèvements peropératoires. Cependant, si les praticiens l'estimaient nécessaire, il était toujours possible d'introduire une antibiothérapie per os exclusive précoce avant le 1^{er} janvier 2015 ou de maintenir un traitement intraveineux prolongé après cette date. Suite à ce changement, nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective « Avant-Après » du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2016 au sein du service d'orthopédie septique du CHRU de Lille. L'objectif premier était d'évaluer le pronostic de ces patients en fonction du mode d'administration de l'antibiothérapie, puis les avantages secondaires potentiels que cette voie d'abord pourrait apporter.

II. Définitions

Un antibiotique à bonne biodisponibilité orale, appelé ici bioéquivalent, a été défini comme un antibiotique capable d'accomplir en moyenne une concentration sérique supérieure ou égale à 80% de la concentration sérique obtenue par administration parentérale à même dose et à même intervalle.

Un antibiotique à bonne diffusion osseuse a été défini comme un antibiotique capable d'accomplir en moyenne un ratio concentration osseuse sur concentration sérique (ratio « O/S ») supérieur à 20% dans l'un des deux compartiments osseux - cortical ou spongieux.

Les antibiotiques remplissant cette double exigence comprenaient la rifampicine, les fluoroquinolones (ofloxacin, ciprofloxacine, moxifloxacine, levofloxacine), la clindamycine, les tétracyclines (doxycycline, minocycline), l'acide fusidique, le linézolide et le triméthoprime-sulfaméthoxazole (cotrimoxazole).

Les IPOA étaient classées d'après l'IDSA (11) de la façon suivante :

- Infection précoce, survenant dans un délai de 3 mois suivant le geste,

- Infection retardée, survenant dans un délai de 3 à 12 mois suivant le geste,
- Infection tardive, survenant dans un délai de plus de 12 mois suivant le geste.

L'évolution des patients était recueillie aux dernières nouvelles disponibles dans le dossier médical, et correspondait à l'une des quatre issues suivantes :

- La **rémission** correspondant à l'absence d'infection ultérieure aux dernières nouvelles.
- La **rechute** correspondant à la survenue d'une infection au même site et à une bactérie du même genre et de même espèce dans les 6 mois suivant l'épisode incluant.
- La **récidive** correspondant à la survenue d'une infection au même site et à une bactérie du même genre et de même espèce à plus de de 6 mois suivant l'épisode incluant.
- La « **superinfection** » correspondant à la survenue d'une infection au même site et à une bactérie de genre ou d'espèce différente de l'épisode incluant.

III. Inclusion et recueil des données

La prise en charge des infections ostéo-articulaires (IOA) au CHRU de Lille font systématiquement l'objet d'une décision pluridisciplinaire standardisée au sein du Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires Complexe (CRIOAC) de Lille-Tourcoing par l'intermédiaire d'un formulaire type (Annexe 1). Ce formulaire détaille les caractéristiques du patient (âge, IMC, comorbidités, allergies), de l'infection (présentation clinique, site infectieux, documentation microbiologique) et la décision de prise en charge médico-chirurgicale détaillée. Ces fiches renseignent ensuite une base de données dédiée aux infections ostéo-articulaires du CRIOAC de Lille-Tourcoing de manière bihebdomadaire.

L'objectif de notre étude était de comparer le pronostic des patients traités pour une IPOA uniquement en fonction du mode d'administration des antibiotiques et non de l'indication de cette antibiothérapie. Étant donné la variabilité des critères diagnostiques (cf. Partie 1) et la part non-négligeable de patients bénéficiant d'une antibiothérapie en dehors de ces critères pour des raisons contextuelles (terrain du patient, matériel précieux, gravité...), le seul critère d'inclusion était d'avoir reçu au moins 24h d'une antibiothérapie comprenant au moins un des sept antibiotiques à bonne biodisponibilité oral et à bonne diffusion osseuse décrit précédemment. Ce choix permet selon nous de respecter plus fidèlement l'aspect

« vraie vie » de notre étude en incluant les situations où les praticiens estimaient en pratique qu'une antibiothérapie était justifiée.

Suite à ce screening, l'intégralité des dossiers médicaux des patients inclus ont été récupérés et un recueil de données a été effectué par deux investigateurs différents de manière aléatoire selon un questionnaire standardisé conçu avant le début de l'étude (Annexe 2). Ce questionnaire comprenait cinq volets :

- La première partie était dédiée aux caractéristiques des patients : âge, sexe, IMC, score ASA, antécédent personnel de cancer ou d'hémopathie maligne, de diabète sucré, de polyarthrite rhumatoïde, de cardiopathie, de bronchopneumopathie chronique obstructive, de cirrhose, d'insuffisance rénale ou de prise d'un traitement immunosuppresseur (corticothérapie, chimiothérapie, immunothérapie).
- La deuxième partie était dédiée au diagnostic de l'IPOA avec la présentation clinique, le site infecté (hanche, genou, épaule, coude), le délai de survenue des symptômes, l'aspect radiologique ainsi que la documentation microbiologique (ponction articulaire, biopsies peropératoires) avec antibiogramme.
- La troisième partie était dédiée à la description de la prise en charge médico-chirurgicale du patient : geste opératoire, antibiothérapie et durée d'hospitalisation. L'antibiothérapie était résumée par date de début, date de fin, motif d'arrêt, détail des molécules (nom, posologie, voie d'administration), effets secondaires attribuables à ces molécules et enfin caractère suppressif ou non. Un paragraphe semi-ouvert permettait à l'investigateur de relever les facteurs qui motivait le praticien à introduire une antibiothérapie per os ou intraveineuse inadaptée avec la période d'étude (Avant/Après).
- La quatrième partie était dédiée à la description des évènements indésirables liés soit à l'hospitalisation (maladie thromboembolique veineuse, l'apparition d'escarre, infection nosocomiale), soit à l'emploi du voie veineuse périphérique (veinite).
- La cinquième partie était dédiée au pronostic selon les issues rémission, rechute, récurrence ou « superinfection » La durée de recueil s'étendait jusqu'aux dernières nouvelles accessibles dans le dossier médical.

Les critères d'exclusion concernaient tous les patients ne présentant pas d'infection de prothèse ostéo-articulaire (comme les infections de matériel d'ostéosynthèse ou les IOA sans matériel), les patients récusés sur le plan chirurgical, et ceux ayant présenté au cours de leur prise en charge une infection intercurrente imposant la réintroduction d'une antibiothérapie intraveineuse (comme une bactériémie ou un choc septique). Ainsi, seuls les patients ayant présenté une infection nosocomiale traitée per os n'ont pas été exclus.

Dans un second temps, les patients ayant présenté une infection comprenant un Bacille Gram Négatif (BGN) étaient exclus étant donné l'impossibilité de réaliser un relais oral exclusif pour ces infections. Les IPOA à prélèvements peropératoires stériles, bien que parfois non-définies comme telles par les recommandations, étaient conservés tant qu'elles bénéficiaient d'une antibiothérapie.

Enfin, la population étudiée était répartie en deux groupes : le groupe « Avant » incluait les patients dont le premier jour d'antibiothérapie était compris entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2014 (« période IV ») tandis que le groupe « Après » incluait les patients dont le premier jour d'antibiothérapie était compris entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2015 (« période PO »).

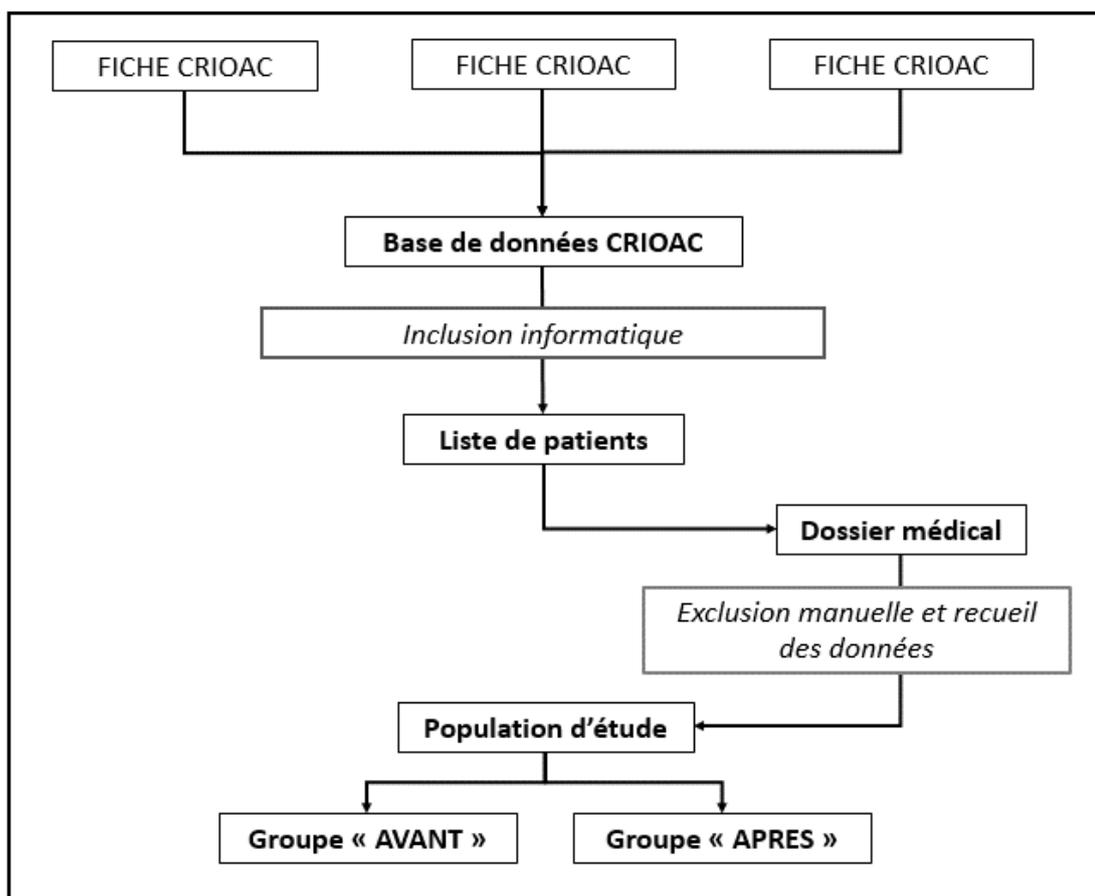


Figure 1 – Diagramme de recueil des données

IV. Analyse des données

L'analyse de nos données comprenait une analyse per protocole avec une comparaison des groupes « Avant » et « Après », après s'être assuré de la comparabilité de ces deux groupes notamment vis-à-vis des facteurs pronostiques, des micro-organismes incriminés, du geste opératoire et des antibiotiques choisis. La comparabilité des groupes « avant » et « après » a été vérifiée par un test du chi-deux pour les variables qualitatives et un t-test pour les variables quantitatives. Les durées d'hospitalisation, la survenue d'événements indésirables et le nombre d'échec thérapeutique sous traitement, à 6 mois, un an et deux ans de suivi ont été décrits et comparés. Cette analyse du pronostic a été complétée d'une analyse de survie à l'aide d'un modèle de Cox avec comme définition de l'échec, une rechute, une superinfection ou une récurrence.

Compte tenu du fait qu'il s'agisse d'une étude « vraie vie » comme décrit précédemment, un certain nombre de patients de la période « avant » pouvait être traité per os et certains de la période « après » pouvaient être traités IV. Certains de ces patients présentaient également des prélèvements stériles ou polymicrobiens. Pour s'assurer que les résultats de l'analyse per protocole ne soient pas biaisés par ces patients, nous avons réalisés des analyses de sensibilité en comparant différents sous-groupes ayant une infection documentée à CGP, c'est à dire en excluant les patients ayant des prélèvements stériles. La première de ces analyses intéressait un groupe « PO » comprenant tous les patients traités par antibiothérapie bioéquivalente per os précoce, et un groupe « IV » comprenant tous les patients ayant bénéficié d'au moins 48 heures d'antibiothérapie non-exclusivement orale après réception des données de l'antibiogramme. La seconde analyse de sensibilité était réalisée entre les groupes « Avant » et « Après » après avoir exclu les patients traités par antibiothérapie per os exclusive précoce dans le groupe « Avant » et ceux ayant bénéficié d'au moins 48 heures d'antibiothérapie intraveineuse après réception de l'antibiogramme dans le groupe « Après ». Cette nouvelle analyse intéresse donc deux nouveaux groupes nommés « Avant IV » et « Après PO ». Les comparaisons menées pour ces deux analyses comprennent comme pour l'analyse per-protocole un premier temps s'assurant de la comparabilité des groupes, puis d'une comparaison du pronostic, de la durée d'hospitalisation, des modalités de l'antibiothérapie et de la survenue d'événements indésirables. Les tests statistiques étaient identiques à ceux appliqués sur les données per-protocoles. Ces statistiques ont été réalisées informatiquement avec l'aide du logiciel R software.

RESULTATS

Au total, 198 patients ont été sélectionnés par l'intermédiaire des fiches de synthèse du CRIOAC. Après un retour au dossier, 19 patients atteints d'infection ostéo-articulaire sans matériel, 15 patients atteints d'infection de matériel d'ostéosynthèse et 10 patients ayant présenté un choc septique ou une infection intercurrente imposant la voie intraveineuse ont été rejetés. 4 patients se sont vus récuser à une prise en charge chirurgicale et ont été également exclus. Enfin 38 patients ont présenté une IPOA documentée à BGN. Au terme de ces exclusions, notre population d'étude comprenait 112 patients.

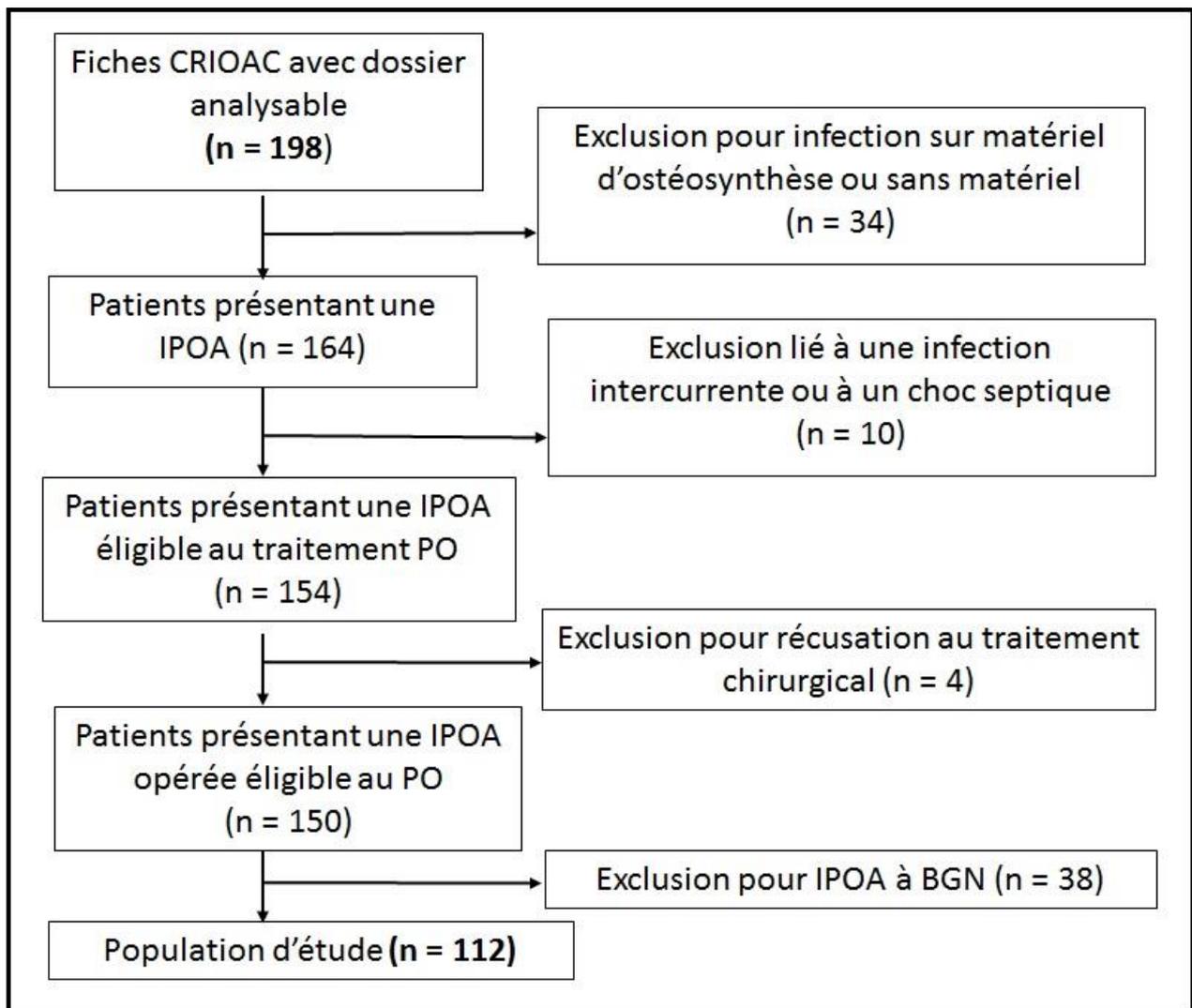


Figure 2 : Diagramme de flux des patients sélectionnés pour l'analyse

I. Analyse per-protocole

1. Description de la population

Parmi les 112 patients analysés, l'âge moyen était de 66.3 ans (IC95% [35.9 ; 96]), le sexe ratio était à 0.75, l'indice de masse corporel (IMC) moyen était de 28.7 (IC95% [13.7 ; 43.7]) et le score ASA prépondérant était de 2 (56.3%). L'implant infecté était le plus fréquemment une PTH (51.8%) puis une PTG (42%), sur une présentation plutôt tardive (45,5%) avec un âge médian de l'implant lors de l'infection de 749 jours, 25% des infections survenaient dans les 4 premiers mois et 17.7% dans le premier mois suivant la pose du matériel. Cet implant n'avait le plus souvent jamais été repris chirurgicalement (61.6%). La présentation clinique reposait principalement sur des signes inflammatoires (œdème, épanchement, douleur) dans 57.1% des cas, avec occurrence plus rare d'une fistule, d'un écoulement purulent ou de fièvre (20.5%, 28.6%, 25% respectivement). La radiographie était normale dans 40% des cas, avec plus de 20% des clichés retrouvant une complication mécanique aspécifique d'une IPOA au premier plan (descellement, luxation). Les biomarqueurs s'élevaient en moyenne à 10 530/mm³ leucocytes (IC95% [610;19 570]) et 86.4 mg/dl de CRP (IC95% [0;314.7]) avec cependant une variabilité très élevée. Les micro-organismes les plus fréquemment retrouvés étaient *Staphylococcus aureus* (25.9% des cas dont 6.3% résistant à la méthicilline) suivi de l'ensemble des *Staphylococci* à coagulase négative (33.9% des cas). L'infection était plurimicrobienne à cocci gram positif dans 4.5 % des cas. La culture était stérile pour 21 patients soit 18.8% des cas.

La prise en charge a consisté en une irrigation-lavage (IL) dans 42% des cas, une réimplantation en un temps (R1T) dans 33% des cas et une réimplantation en deux temps (R2T) dans 19.6% des cas. L'antibiothérapie reposait principalement sur quatre molécules : la rifampicine (50%), les fluoroquinolones (42%), les tétracyclines (28.6%) et la clindamycine (28.6%). La bithérapie la plus utilisée était une association de la rifampicine et d'une fluoroquinolone (33%). La durée moyenne d'hospitalisation était de 15.5 jours +/- 7.7 jours. La durée moyenne d'antibiothérapie était de 61.3 +/- 7.8 jours dont 12.1 +/- 6.1 jours par voie intraveineuse. Les complications recensées étaient principalement les veinites (20% des cas) suivies de l'apparition ou aggravation d'une escarre (6.3%) puis d'une infection urinaire liée aux soins (4.5%). Le taux de rémission était de 79.5% des cas, et les réinfections impliquaient de manière équivalente le micro-organisme initial ou un autre micro-organisme avec 7.1% de rechute, 3.6% de récurrence et 9.8% de superinfection. La mortalité était de 11.7%.

Les descriptions de la population, de la clinique initiale et de la prise en charge sont colligées dans les tableaux 1.A à 1.D.

	EFFECTIF	POURCENTAGE
SEXE		
Femme	64	57,14%
Homme	48	42,86%
SCORE ASA		
ASA 1	14	12,50%
ASA 2	63	56,25%
ASA 3 ou plus	32	28,57%
COMORBIDITES		
Néo	15	13,39%
Diabète	16	14,29%
Insuffisance rénale	8	7,14%
Polyarthrite rhumatoïde	10	8,93%
Immunosuppresseur	9	8,04%
Cardiopathie	37	33,04%
BPCO	5	4,46%
Cirrhose	1	0,89%
TOTAL	112	100%

Tableau 1.A – Caractéristiques des patients de la population d'étude

	EFFECTIF	POURCENTAGE
LOCALISATION		
Prothèse totale de hanche	58	51,8%
Prothèse totale de genou	47	42,0%
Autre	7	6,23%
CÔTE		
Droite	59	52,7%
Gauche	53	47,3%
DELAI DE SURVENUE		
IPOA précoce	23	20,5%
IPOA retardée	37	33,0%
IPOA tardive	51	45,5%
SIGNES CLINIQUES		
Fièvre	28	25,0%
Signes inflammatoires	64	57,1%
Fistule	23	20,5%
Ecoulement purulent	32	28,6%
SIGNES RADIOLOGIQUES		
Normale	45	40,2%
Radioclarité/Ostéolyse	21	18,8%
Descellement	15	13,4%
Luxation	9	8,0%
Autre	22	19,6%
BACTERIES ISOLEES		
<i>S. aureus</i>	29	25,9%
<i>dont SARM</i>	7	6,3%
<i>S. coagulase négative</i>	38	33,9%
<i>Streptocoque</i>	11	9,8%
<i>Enterocoque</i>	5	4,5%
Autre	29	25,9%
TOTAL	112	100%

Tableau 1.B – Présentation de l'IPOA des patients de la population d'étude

	EFFECTIF	POURCENTAGE
INTERVENTION		
IL	47	41,96%
R1T	37	33,04%
R2T	22	19,64%
Autre	6	5,36%
ANTIBIOTHERAPIE		
Durée moyenne d'antibiothérapie (en jours)	61,3	-
Molécule		
Rifampicine	56	50,00%
Fluoroquinolone	47	41,96%
dont Rifampicine – Fluoroquinolone	37	33,04%
Clindamycine	32	28,57%
Linezolid	9	8,04%
Cotrimoxazole	2	1,79%
Tétracyclines	32	28,57%
Mode d'administration		
IV	39	34,82%
PO	73	65,18%
TOTAL	112	100%

Tableau 1.C – Prise en charge des patients de la population d'étude

	EFFECTIF	POURCENTAGE
COMPLICATIONS		
Maladies thromboembolique veineuse	2	1,79%
Escarre	7	6,25%
Infection urinaire	5	4,46%
Pneumopathie infectieuse	1	0,89%
Veinite	20	17,86%
EVOLUTION		
Rémission	89	79,46%
Rechute	8	7,14%
Récidive	4	3,57%
Superinfection	11	9,82%
TOTAL	112	100%

Tableau 1.D – Evolution des patients de la population d'étude

2. Comparaison des groupes « Avant » et « Après »

a) Comparabilité

Les groupes « Avant » et « Après » se sont révélés comparables sur les critères suivants : sexe, âge, antécédents (cardiopathie, BPCO, cirrhose, insuffisance rénale chronique, polyarthrite rhumatoïde, diabète, néoplasie), score ASA, présence ou non d'un traitement immunosuppresseur, délai de survenue de l'IPOA, localisation infectieuse, nombre de reprise de la prothèse, présentation radio-clinique, documentation microbiologique et modalités de prise en charge médico-chirurgicale.

L'ensemble de ces caractéristiques pour les groupes « Avant » et « Après » sont résumés dans les tableaux 2.A à 2.C.

	"Avant"	"Après"	p
Age moyen	63	63,8	0,79
Sexe			
Femme	30	34	1
Homme	22	26	0,9
Comorbidités			
Cardiopathie	19	18	0,595
BPCO	2	3	1
Diabète	6	10	0,615
Insuffisance rénale	4	4	1
Cirrhose	1	0	0,464
Polyarthrite rhumatoïde	7	3	0,183
Néoplasie	3	12	0,054
Score ASA			
1	8	6	0,395
2	31	32	0,491
3 et plus	12	20	0,397
Immunosuppresseur	5	4	0,731
TOTAL	52	60	

Tableau 2.A – Comparaison des caractéristiques des patients entre les groupes « Avant » et « Après »

	"Avant"	"Après"	p
Délai de survenue de l'infection			
Précoce	9	14	0,273
Retardé	21	16	
Tardive	21	30	
Type de prothèse infectée			
Hanche	26	32	0,827
Genou	23	34	
Autre	3	4	
Localisation de la prothèse infectée			
Droite	27	32	0,77
Gauche	24	28	
Nombre de reprises antérieures de la prothèse	0,89	0,51	0,48
Présentation clinique			
Signes inflammatoires	30	34	0,58
Fièvre	13	15	
Ecoulement purulent	10	22	
Fistule	9	14	
Présentation radiologique			
Normale	16	29	0,103
Descellement	7	8	
Luxation	5	4	
Autre	21	18	
Documentation microbiologique			
<i>S. aureus</i>	13	16	0,95
dont SARM	4	3	
<i>S. coagulase négative</i>	17	21	
<i>Streptococcus</i>	6	5	
<i>Enterococcus</i>	3	2	
Autre	13	16	
TOTAL	52	60	

Tableau 2.B – Comparaison des caractéristiques de l'infection entre les groupes « Avant » et « Après »

	"Avant"	"Après"	p
ANTIBIOTHERAPIE			
Mode d'administration			
IV	35	4	< 0,001
PO	17	56	
Durée moyenne d'antibiothérapie	60,4	61,7	0,73
Molécule			
Rifampicine	26	30	1
Fluoroquinolone	24	36	0,913
<i>dont Rifampicine + Levofloxacin</i>	17	17	1
Clindamycine	12	20	0,323
Tétracycline	14	18	0,881
Linezolid	6	3	0,299
Cotrimoxazole	1	1	1
Acide Fusidique	0	0	-
GESTE OPERATOIRE			
Irrigation-Lavage	19	28	0,625
Remplacement en un temps	18	19	
Remplacement en deux temps	11	11	
Autre	4	2	
TOTAL	52	60	

Tableau 2.C – Comparaison des prises en charge entre les groupes « Avant » et « Après »

b) Comparaison de l'évolution entre les groupes « Avant » et « Après

Parmi les 52 patients du groupe « Avant », 42 ont présenté une rémission tandis que 10 ont présentés un nouvel événement infectieux dont une rechute, trois récurrences et six superinfections. Parmi les 60 patients du groupe « Après », 13 ont présentés un échec dont sept rechutes, une récurrence et cinq superinfections. Notons également que deux patients ayant des prélèvements stériles déclareront après un an de suivi une infection documentée.

Le nombre d'échec sous traitement était faible avec 2 rechutes dans le groupe « Après » et aucune dans le groupe « Avant ». Il n'était pas observé de différences significatives dans le nombre d'échec à six mois (4% vs 12%, p= 0.21), un an (12% vs 22%, p=0.22) et deux ans (17% vs 22%, p=0.70) de suivi entre les deux groupes bien qu'il semble que les rechutes soient plus précoces dans le groupe « Après » sans que cela soit significatif. La comparaison du taux de rémission entre le groupe « Avant » (80.8% +/- 6.3%) et « Après » (78.3% +/- 6.1%) n'était, en fin de suivi, pas différente (p = 0.93).

L'analyse de survie confirme l'absence de différence dans le pronostic des patients entre les deux périodes avec un Hazard Ratio à 0.70 [0.30-1.58].

Dans le groupe « Avant », la durée moyenne d'hospitalisation était de 16.0 jours +/- 7.8 jours. Dans le groupe « Après », la durée moyenne d'hospitalisation était de 12.7 jours +/- 7.6 jours. Les patients du groupe « Après » présentaient une réduction significative de la

durée moyenne de séjour de 3.3 jours ($p < 0.05$). De la même façon, une réduction significative de la durée d'antibiothérapie intraveineuse entre le groupe « Avant » et le groupe « Après » était observée passant respectivement de 10.6 +/- 5.0 jours à 13.1 +/- 6.9 jours soit une réduction de 2.5 jours ($p = 0.001$). Il n'a pas été observé de différence significative entre ces deux groupes concernant la durée totale d'antibiothérapie.

Concernant les évènements indésirables recueillis, aucun parmi la survenue de maladies thromboemboliques veineuses, d'infection urinaire, de pneumopathie infectieuse, d'apparition ou d'aggravation d'escarre ou de veinite ne s'est révélé significativement plus fréquents entre les groupes « Avant » et « Après ». Cependant, le seuil de significativité est proche d'être atteint concernant les veinites avec un nombre plus important d'évènement dans le groupe « Avant » ($p = 0.09$).

L'ensemble de ces paramètres concernant l'évolution des patients des groupes « Avant » et « Après » sont résumés dans le tableau 3.

	"Avant"	"Après"	p
DUREE D'ANTIBIOTHERAPIE INTRAVEINEUSE (en jours)	10,6	8,4	0,001
DUREE D'HOSPITALISATION (en jours)	16,0	12,7	0,03
Evènements indésirables			
Thrombose veineuse profonde	0	1	1.000
Embolie pulmonaire	0	1	1.000
Survenue ou aggravation d'un escarre	2	5	0.447
Pneumopathie infectieuse	1	0	0.464
Infection urinaire	3	2	0.662
Veinite	13	7	0.085
Evolution			
Rémission	42	47	0,93
Rechute	1	7	
Récidive	3	1	0,15
Superinfection	6	5	
TOTAL	52	60	

Tableau 3 – Comparaison de l'évolution entre les groupes « Avant » et « Après »

II. Analyses de sensibilité

1. Analyse de sensibilité « IV » versus « PO »

Dans cette analyse en sous-groupe, le groupe « IV » contient l'ensemble des patients bénéficiant d'un traitement IV prolongé tandis que le groupe « PO » contient l'ensemble des patients bénéficiant d'un traitement PO précoce à réception de l'antibiogramme.

a. Comparabilité

Les groupes « IV » et « PO » se sont révélés comparables vis-à-vis des caractéristiques des patients, à savoir sexe, âge, score ASA et comorbidités (cardiopathie, BPCO, cirrhose, insuffisance rénale chronique, polyarthrite rhumatoïde, diabète, néoplasie), des caractéristiques de l'infection présence (délai de survenue de l'IPOA, localisation, nombre de reprise de la prothèse, présentation radio-clinique) et des modalités de prise en charge médicale (antibiotiques utilisés, geste opératoire).

L'ensemble des caractéristiques d'intérêt des groupes « Avant » et « Après » sont résumées dans le tableau 4.

	IV	PO	p
Période			
Après	4	41	<0,001
Avant	32	10	
Âge moyen	62,5	66,2	0,245
Sexe			
Femme	19	31	0,6
Homme	17	20	
Score ASA moyen	2,09	2,2	0,4
Comorbidités			
Néoplasie	3	8	0,35
Diabète	6	7	0,94
Insuffisance rénale	2	4	1
Polyarthrite rhumatoïde	4	2	0,23
Traitement immunosuppresseur	4	3	0,44
Cirrhose	0	0	-
BPCO	2	1	0,57
Cardiopathie	13	15	0,67
Délai de survenue de l'infection			
IPOA précoce	6	12	
IPOA retardée	13	16	0,62
IPOA tardive	16	23	
Geste opératoire			
Irrigation-Lavage (ILA)	19	19	
Remplacement en 1 temps (R1T)	10	15	0,25
Remplacement en 2 temps (R2T)	7	13	
Autre	0	4	
Antibiothérapie			
Rifampicine	27	29	0,13
Fluoroquinolone	25	24	0,07
dont Rifampicine-Levofloxacin	19	15	0,048
Tétracyclines	8	18	0,28
Clindamycine	4	8	0,75
Linezolid	3	6	0,73
Cotrimoxazole	0	2	0,51
Acide Fusidique	0	0	-
Durée moyenne d'antibiothérapie (en jours)	63	61,5	0,8
TOTAL	36	51	

Tableau 4 – Comparaison des caractéristiques des patients entre les groupes « IV » et « PO »

b. Comparaison de l'évolution entre les groupes « IV » et « PO »

Parmi les 36 patients du groupe « IV », 27 ont présenté une rémission tandis que 9 ont présentés ou une rechute (n = 1), ou une récurrence (n = 3) ou une superinfection (n = 5). Parmi les 51 patients du groupe « PO », 39 ont présentés une rémission tandis que 12 ont présenté ou une rechute (n = 7), ou une récurrence (n = 1) ou une superinfection (n = 4).

La comparaison de la répartition des issues défavorables entre les groupes « Avant » et « Après » n'est pas significative (p = 0.16) témoignant d'une répartition équivalente des échecs entre ces sous-groupes.

La durée moyenne de séjour hospitalier était significativement plus faible dans le groupe « PO » que dans le groupe « IV », passant respectivement de 13.2 +/- 5.6 jours à 17.4 +/- 8.2 jours, soit une réduction moyenne de 4.2 jours (p = 0.01). De la même façon, la durée d'antibiothérapie intraveineuse était significativement plus faible dans le groupe « PO » avec 7.8 +/- 6.4 jours contre 13.5 +/- 6.1 jours dans le groupe « IV » (p < 0.001). La durée globale d'antibiothérapie et la durée d'antibiothérapie per os n'était pas significativement différent entre les deux groupes.

Concernant les évènements indésirables recueillis, aucun parmi la survenue de maladies thromboemboliques veineuses, d'infection urinaire, de pneumopathie infectieuse, de survenue ou d'aggravation d'escarre ou de veinite ne s'est révélé significativement plus fréquents entre les groupes « IV » et « PO ».

L'ensemble des paramètres concernant l'évolution et les évènements indésirables entre les groupes « IV » et « PO » sont résumés dans le tableau 5.

	IV	PO	p
DUREE D'ANTIBIOTHERAPIE INTRAVEINEUSE	13,5	7,8	<0,001
DUREE D'HOSPITALISATION (en jours)	17,4	13,2	0,01
EVENEMENTS INDESIRABLES			
Thrombose veineuse profonde	0	1	1
Embolie pulmonaire	0	1	1
Aggravation/Apparition d'escarre	1	5	0,4
Pneumopathie infectieuse	1	0	0,41
Infection urinaire	2	2	1
Veinite	10	8	0,27
EVOLUTION			
Rémission	27	39	1
Rechute	1	7	0,16
Récidive	3	1	
Superinfection	5	4	
TOTAL	36	51	

Tableau 5. Comparaison de l'évolution entre les groupes « PO » et « IV »

2. Analyse de sensibilité « Avant IV » versus « Après PO »

a. Comparabilité

Les groupes « Avant IV » et « Après PO » se sont révélés homogènes vis-à-vis des caractéristiques des patients (âge, sexe, score ASA, comorbidités), de l'infection (délai de survenue, localisation, présentation radio-clinique) et des modalités de prise en charge (geste opératoire, antibiotiques utilisés).

L'ensemble des caractéristiques d'intérêt des groupes « Avant » et « Après » sont résumées dans le tableau 6.

	Avant IV	Après PO	p
Sexe			
Femme	17	25	
Homme	15	16	0,66
Age moyen	62,3	64,6	0,51
Score ASA moyen	2,03	2,21	0,27
Comorbidités			
Néoplasie	3	8	0,33
Diabète	5	6	1
Insuffisance rénale	2	4	0,69
Polyarthrite rhumatoïde	4	2	0,39
Traitement immunosuppresseur	4	3	0,69
Cirrhose	32	41	1
BPCO	1	1	1
Cardiopathie	11	11	0,66
Délai d'apparition de l'infection			
IPOA précoce	5	9	
IPOA retardée	13	12	0,48
IPOA tardive	13	20	
Geste opératoire			
Irrigation-Lavage (ILA)	16	18	
Remplacement en un temps (R1T)	10	12	
Remplacement en deux temps (R2T)	6	9	0,74
Autre	0	2	
ANTIBIOTHERAPIE			
Durée moyenne d'antibiothérapie (en jours)	61,9	62,4	0,94
Molécules			
Rifampicine	24	27	0,56
Fluoroquinolone	21	22	0,43
dont rifampicine-levofloxacin	16	14	0,26
Tétracyclines	8	14	0,56
Clindamycine	3	7	0,5
Linezolid	3	3	1
Cotrimoxazole	0	1	1
Acide fusidique	0	0	-
TOTAL	32	41	

Tableau 6 – Comparaison des caractéristiques entre les groupes « Avant IV » et « Après PO »

b. Comparaison de l'évolution entre les groupes « Avant IV » et « Après PO »

Parmi les 32 patients du groupe « Avant IV », 24 ont présenté une rémission tandis que 8 ont présentés ou une rechute (n = 1), ou une récurrence (n = 3) ou une superinfection (n = 4). Parmi les 41 patients du groupe « Après PO », 31 ont présentés une rémission tandis que 10 ont présenté ou une rechute (n = 7), ou une récurrence (n = 1) ou une superinfection (n = 2).

La comparaison de la répartition des issues défavorables entre les groupes « Avant » et « Après » n'est pas significative (p = 0.11).

La durée moyenne de séjour hospitalier était significativement plus faible dans le groupe « Après PO » que dans le groupe « Avant IV » avec respectivement une durée de 12.9 +/- 5.2 jours contre 17.2 +/- 7.8 jours, soit une réduction de 4.3 jours (p = 0.009). De la même

façon, la durée moyenne d'antibiothérapie intraveineuse était plus faible dans le groupe « Après PO » que dans le groupe « Avant IV » avec respectivement 8.1 +/- 7.0 jours contre 12.8 +/- 5.0 jours, soit une réduction de 4.7 jours (p = 0.001).

Concernant les évènements indésirables recueillis, aucun parmi la survenue de maladies thromboemboliques veineuses, d'infection urinaire, de pneumopathie infectieuse, de survenue ou d'aggravation d'escarre ou de veinite ne s'est révélé significativement plus fréquents entre les groupes « Avant IV » et « Après PO ».

L'ensemble des paramètres concernant l'évolution et les évènements indésirables entre les groupes « Avant » et « Après » sont résumés dans le tableau 7.

	Avant IV	Après PO	p
DUREE D'ANTIBIOTHERAPIE INTRA VEINEUSE (en jours)	12,8	8,1	0,001
DUREE D'HOSPITALISATION (en jours)	17,2	12,9	0,009
EVENEMENTS INDESIRABLES			
Thrombose veineuse profonde	1	0	1
Embolie pulmonaire	1	0	1
Aggravation/Apparition d'escarre	1	4	0,38
Pneumopathie infectieuse	1	0	0,44
Infection urinaire	2	2	1
Veinite	9	6	0,26
EVOLUTION			
Rémission	24	31	1
Rechute	1	7	
Récidive	3	1	0,11
Superinfection	4	2	
TOTAL	32	41	

Tableau 7 – Comparaison de l'évolution entre les groupes « Avant IV » et « Après PO »

DISCUSSION

Ce travail a permis dans le cadre d'une cohorte de patients issus de la « vraie vie » de déterminer l'impact d'un changement de stratégie de prescription des traitements antibiotiques à bonne biodisponibilité orale dans le cadre des IPOA à CGP. Il confirme que le relais précoce par voie orale n'est pas délétère pour le patient en termes de pronostic et permet également de réduire la durée d'hospitalisation.

Tout d'abord, l'analyse per-protocole conclue à une absence de différence significative entre le groupe « Avant » (période IV) et le groupe « Après » (période PO) concernant le taux de rémission et la répartition des rechutes, récurrences et superinfections. Il existe cependant une tendance à des rechutes plus précoces dans le groupe « Après » qui peuvent être associées à la rareté des événements et la taille de l'effectif. Ce résultat était attendu de par les caractéristiques pharmacocinétiques des molécules utilisées. En effet, les quatre antibiotiques à bonne diffusion osseuse groupant à eux seuls plus de 90% des schémas thérapeutiques réalisés de notre cohorte - à savoir rifampicine, fluoroquinolone, tétracycline et clindamycine – accomplissent des concentrations sériques après administration orale entre 80 et 100% de celles obtenue après administration parentérale. En dehors d'une altération de la fonction rénale, du volume de distribution ou d'une malabsorption, cette bioéquivalence semble être retrouvée de manière constante entre les patients. Par ailleurs, d'autres travaux suggéraient déjà que la voie per os pouvait être tout aussi efficace pour différents sites infectieux (115–118). Ceci n'avait cependant jamais été démontré en comparant des populations comparables pour lesquelles seule la stratégie du traitement médicale était modifiée en décidant de traiter un groupe de patient par voie per os dès que possible. Quel que soit le groupe d'étude, le taux d'échec n'est pas supérieur à la littérature. Le taux de rémission observé est de 79.5% avec une mortalité de 11.7%. Ces chiffres correspondent à l'épidémiologie observée plus généralement en France (12), bien qu'ils demeurent plutôt bons en considérant la part importante de traitement chirurgical conservateur, habituellement associé à un taux de rémission plus faible centré 50 et 70% (11,53).

Deuxièmement, la durée totale d'hospitalisation et la durée d'antibiothérapie par voie intraveineuse se sont vues significativement réduites dans le groupe « Après » (période PO), avec une diminution de -3.3 jours pour la durée moyenne de séjour hospitalier (DMS) et de -2.2 jours pour la durée d'antibiothérapie IV. Il n'a cependant pas été observé de réduction de la durée d'antibiothérapie totale, ni de l'antibiothérapie per os. Ces conclusions étaient attendues puisque déjà étayées dans d'autres études notamment pour les infections

respiratoires (112,119). Bien que dépourvu de données médico-économiques dans notre étude, une réduction de la durée moyenne de séjour est intrinsèquement liée à une réduction du cout de prise en charge, puisque le taux de récurrence ou de rechute est identique selon le mode d'administration. De plus, la réduction de la durée d'antibiothérapie IV, étant déjà un critère de bon usage des antibiotiques (120), est elle-aussi associée à une réduction du cout de prise en charge pouvant atteindre un manque à gagner de 60 000\$/an (114). Ce bénéfice s'explique à la fois dans l'économie lié au moyens matériels et humains impliquant la pose, l'usage et la surveillance de la voie parentérale ainsi qu'un surcout fréquent des formes injectables par rapport aux formes orales des antibiotiques, avec un prix de commercialisation pouvant être multiplié par treize selon la galénique (113).

Troisièmement, la force de ce travail est qu'il ne s'intéresse qu'aux infections sur matériel prothétique articulaire. Au sein de la littérature s'intéressant aux infections ostéoarticulaires, la plupart des travaux incluent plusieurs types d'infections, comme les ostéites hors matériel, les infections de matériel d'ostéosynthèse, les infections de prothèse articulaires et parfois même les infections du pied diabétique (121,122). Pourtant, ses différentes affections soulèvent des problématiques particulières en termes de pharmacocinétique et de pharmacodynamie des antibiotiques vis-à-vis du matériel prothétique et/ou de l'os. De plus, les IPOA présentent un challenge fonctionnel avec le pronostic articulaire. Ainsi, le comportement des antibiotiques sur les infections de matériel et le pronostic fonctionnel d'une articulation sont deux spécificités de la prise en charge de ce type d'infection. Il nous paraît ainsi raisonnable de différencier les IPOA des autres infections sur matériel, au risque de réduire la taille de l'effectif étudié.

Quatrièmement, bien que ce travail ait été réalisé dans un centre de référence de prise en charge des infections ostéoarticulaires, la population d'étude est proche de la population française atteinte d'IPOA en dehors d'un sex-ratio inversé (12). Concernant la présentation clinique, les prothèses de hanche et de genou représentaient les deux sites infectieux prioritaires. Elles survenaient surtout de manière tardive avec une part moins importante d'IPOA précoces ce qui est inhabituel vis-à-vis des données de la littérature. Cette disparité peut s'expliquer de deux manières. D'une part, l'exclusion des IPOA impliquant un BGN, qui se présentent principalement comme des IPOA précoce (123) et cliniquement bruyante peut biaiser la proportion habituelle d'IPOA précoce. D'autre part, notre critère d'inclusion basée sur l'indication d'antibiothérapie et non sur les critères clinico-microbiologiques a permis de recueillir des infections atypiques telles qu'une IPOA documentée par un seul prélèvement à un micro-organisme considéré comme un contaminant voire stérile mais traitée tout de même pour d'autres raisons (terrain fragile du patient, matériel « précieux »,

difficultés opératoires...). Cette particularité se reflète dans les caractéristiques microbiologiques de notre population d'étude. En dehors de ces formes atypiques, la distribution des autres agents infectieux, et notamment *Staphylococcus aureus*, est superposable aux données retrouvées dans la littérature (11,12). Ceci rend les résultats de ces travaux potentiellement extrapolables aux IPOA à cocci à gram positif ne relevant pas forcément d'un centre de référence.

Enfin, cette étude comporte plusieurs limites. En effet, le caractère rétrospectif de ce travail l'expose aux biais inhérents à ce type d'étude. Cependant, les deux groupes de patients présentent des caractéristiques similaires, ils ont été suivis de manière standardisée dans un centre CRIOAC dans lequel le référencement des patients traités est exhaustif. Ceci limite les risques de biais de sélection, de suivi et de mémoire. Le fait que peu de patients soient perdus de vue avant 2 ans de suivi et le fait que les durées de traitements soient très homogènes dans les deux groupes et qu'elles répondent aux recommandations souligne le caractère standardisé et de qualité de la prise en charge des patients dans ce centre. De plus, le caractère « vraie vie » de la prise en charge de ces patients expose à une liberté de prescription et de prise en charge pouvant rendre les groupes de patients difficilement évaluables. Cependant, peu de patients de la première période était traité per os et peu de patients de la seconde période était traité IV suggérant une très bonne adéquation des prescriptions aux recommandations locales. Les analyses de sensibilités excluant les patients traités de manière inappropriée pour la période ou rassemblant les patients traités de la même manière sur les deux périodes vont dans le même sens que l'analyse per protocole suggérant qu'un relais oral précoce dès la réception des données de l'antibiogramme dans les IPOA à CGP n'est pas associé à une perte de chance pour les patients et permet une réduction intéressante de la durée d'hospitalisation. Ensuite, ce travail ne s'intéresse qu'aux infections à cocci à gram positif et exclues de fait les infections à BGN au pronostic sévère. Les recommandations ne permettent pas à ce jour la réalisation d'un relai oral exclusif dans les IPOA à BGN (11,12). Ainsi, inclure ces patients aurait rendu difficile d'attribuer au changement de voie d'administration des traitements à bonne biodisponibilité orale une absence de différence dans le pronostic entre les deux groupes puisque les bêta-lactamines doivent être maintenues par voie IV. D'autres travaux sont nécessaires pour confirmer l'intérêt d'un relais précoce par fluoroquinolones per os dans ces infections. Insistons sur le fait que malgré cette sélection, il a été possible d'inclure plus de 100 patients homogènes, soit un effectif satisfaisant vis-à-vis des autres études monocentriques dans ce domaine disponibles dans la littérature (124,125). Toujours sur le plan méthodologique, le critère d'inclusion principal était d'avoir bénéficié d'au moins 24h

d'antibiothérapie à bonne biodisponibilité orale pour un motif d'infection de prothèse ostéo-articulaire. Il s'agit à notre connaissance de la première étude à choisir ce mode d'investigation dans le domaine des IPOA. Comme expliqué plus haut, certaines situations au sein de l'activité du CRIOAC aboutissent à une antibiothérapie complète pour des cas atypiques comme le traitement d'un unique prélèvement peropératoire à Staphylocoque à coagulase négative chez un patient aux nombreux arguments cliniques évocateurs d'IPOA ou chez un patient dont un second geste opératoire n'est pas envisageable. Ces situations non-exceptionnelles auraient été exclues alors qu'elles représentent un intérêt sur la survenue d'effets indésirables notamment. Ce choix pourrait avoir fait artificiellement diminuer la proportion d'échec au traitement mais enlever ces patients laissent la proportion de rémission dans des valeurs tout à fait correcte, voir au-dessus des valeurs trouvées dans la littérature pour les infections documentées, comme démontré dans les analyses de sensibilité qui excluent ces patients.

CONCLUSION

AVAPOM est une étude rétrospective “Avant-Après” comprenant 112 patients ayant bénéficié d’au moins 24h d’une antibiothérapie par au moins un des sept antibiotiques à bonne diffusion osseuse et à bonne biodisponibilité orale pour une IPOA documentée à CGP. L’analyse principale, confortée par deux analyses de sensibilité, comparant l’évolution des patients en fonction du mode d’administration de l’antibiothérapie conclue à une absence de différence du taux de rémission aux dernières nouvelles entre les patients ayant bénéficiés d’un traitement per os d’instauration rapide ou retardée. Le traitement débuté au plus tôt par voie per os permet une diminution de la durée d’hospitalisation et donc une réduction des coûts qu’il conviendrait d’évaluer.

BIBLIOGRAPHIE

1. Waldvogel FA, Medoff G, Swartz MN. Treatment of osteomyelitis. *N Engl J Med.* 8 oct 1970;283(15):822.
2. Waldvogel FA, Medoff G, Swartz MN. Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects. *N Engl J Med.* 22 janv 1970;282(4):198-206.
3. Juch E. [Therapy of acute osteomyelitis; studies on the penicillin level in the bone marrow]. *Langenbecks Arch Klin Chir Ver Mit Dtsch Z Chir.* 1953;274(2):107-12.
4. Zimmerli W. [Role of antibiotics in the treatment of infected joint prosthesis]. *Orthopade.* août 1995;24(4):308-13.
5. Waugh W: Clean air against infection: 1960–1982, in John Charnley (ed), *The Man and the Hip.* London, Berlin, Heidelberg, New York, Paris, Tokyo, Hong Kong, Springer-Verlag, 1990, pp. 153–167. In.
6. Charnley J: Clean air operation-theory, in *Low Friction Arthroplasty of the Hip. Theory and Practice,* Berlin, Heidelberg, New York, Springer, 1979, p. 157. In.
7. Norden CW, Shinnors E, Niederriter K. Clindamycin treatment of experimental chronic osteomyelitis due to *Staphylococcus aureus.* *J Infect Dis.* mai 1986;153(5):956-9.
8. Chaussade H, Uçkay I, Vuagnat A, Druon J, Gras G, Rosset P, et al. Antibiotic therapy duration for prosthetic joint infections treated by Debridement and Implant Retention (DAIR): Similar long-term remission for 6 weeks as compared to 12 weeks. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* oct 2017;63:37-42.
9. Li HK, Scarborough M, Zambellas R, Cooper C, Rombach I, Walker AS, et al. Oral versus intravenous antibiotic treatment for bone and joint infections (OVIVA): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 21 déc 2015;16:583.
10. Landersdorfer CB, Bulitta JB, Kinzig M, Holzgrabe U, Sörgel F. Penetration of antibacterials into bone: pharmacokinetic, pharmacodynamic and bioanalytical considerations. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48(2):89-124.
11. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am.* janv 2013;56(1):e1-25.
12. Prothèse de hanche ou de genou : diagnostic et prise en charge de l'infection dans le mois suivant l'implantation [Internet]. [cité 4 juin 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-03/rbp_argumentaire_prothese_infectees_vd_.pdf
13. Widmer AF. New developments in diagnosis and treatment of infection in orthopedic implants. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 sept 2001;33 Suppl 2:S94-106.
14. NIH consensus conference: Total hip replacement. NIH Consensus Development Panel on Total Hip Replacement. *JAMA.* 28 juin 1995;273(24):1950-6.
15. Lentino JR. Prosthetic joint infections: bane of orthopedists, challenge for infectious disease specialists. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 mai 2003;36(9):1157-61.

16. Singh JA, Houston TK, Ponce BA, Maddox G, Bishop MJ, Richman J, et al. Smoking as a risk factor for short-term outcomes following primary total hip and total knee replacement in veterans. *Arthritis Care Res.* oct 2011;63(10):1365-74.
17. Huddleston JI, Wang Y, Uquillas C, Herndon JH, Maloney WJ. Age and obesity are risk factors for adverse events after total hip arthroplasty. *Clin Orthop.* févr 2012;470(2):490-6.
18. Clement ND, MacDonald D, Howie CR, Biant LC. The outcome of primary total hip and knee arthroplasty in patients aged 80 years or more. *J Bone Joint Surg Br.* sept 2011;93(9):1265-70.
19. Kunutsor SK, Whitehouse MR, Blom AW, Beswick AD, INFORM Team. Patient-Related Risk Factors for Periprosthetic Joint Infection after Total Joint Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(3):e0150866.
20. Meding JB, Reddeman K, Keating ME, Klay A, Ritter MA, Faris PM, et al. Total knee replacement in patients with diabetes mellitus. *Clin Orthop.* nov 2003;(416):208-16.
21. Jämsen E, Nevalainen P, Kalliovalkama J, Moilanen T. Preoperative hyperglycemia predicts infected total knee replacement. *Eur J Intern Med.* juin 2010;21(3):196-201.
22. Font-Vizcarra L, Tornero E, Bori G, Bosch J, Mensa J, Soriano A. Relationship between intraoperative cultures during hip arthroplasty, obesity, and the risk of early prosthetic joint infection: a prospective study of 428 patients. *Int J Artif Organs.* sept 2011;34(9):870-5.
23. da Cunha BM, de Oliveira SB, Santos-Neto L. Incidence of infectious complications in hip and knee arthroplasties in rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients. *Rev Bras Reumatol.* déc 2011;51(6):609-15.
24. Momohara S, Kawakami K, Iwamoto T, Yano K, Sakuma Y, Hiroshima R, et al. Prosthetic joint infection after total hip or knee arthroplasty in rheumatoid arthritis patients treated with nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Mod Rheumatol.* oct 2011;21(5):469-75.
25. Moon Y-W, Kim Y-S, Kwon S-Y, Kim S-Y, Lim S-J, Park Y-S. Perioperative risk of hip arthroplasty in patients with cirrhotic liver disease. *J Korean Med Sci.* avr 2007;22(2):223-6.
26. Ong KL, Kurtz SM, Lau E, Bozic KJ, Berry DJ, Parvizi J. Prosthetic joint infection risk after total hip arthroplasty in the Medicare population. *J Arthroplasty.* sept 2009;24(6 Suppl):105-9.
27. Peersman G, Laskin R, Davis J, Peterson MGE, Richart T. ASA physical status classification is not a good predictor of infection for total knee replacement and is influenced by the presence of comorbidities. *Acta Orthop Belg.* juin 2008;74(3):360-4.
28. Parvizi J, Saleh KJ, Ragland PS, Pour AE, Mont MA. Efficacy of antibiotic-impregnated cement in total hip replacement. *Acta Orthop.* juin 2008;79(3):335-41.
29. Rao N, Cannella BA, Crossett LS, Yates AJ, McGough RL, Hamilton CW. Preoperative screening/decolonization for *Staphylococcus aureus* to prevent orthopedic surgical site infection: prospective cohort study with 2-year follow-up. *J Arthroplasty.* déc 2011;26(8):1501-7.
30. Meehan AM, Osmon DR, Duffy MCT, Hanssen AD, Keating MR. Outcome of penicillin-susceptible streptococcal prosthetic joint infection treated with debridement and retention of the prosthesis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 avr 2003;36(7):845-9.
31. Aboltins CA, Dowsey MM, Buising KL, Peel TN, Daffy JR, Choong PFM, et al. Gram-negative prosthetic joint infection treated with debridement, prosthesis retention and antibiotic regimens including a fluoroquinolone. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* juin 2011;17(6):862-7.

32. Marculescu CE, Berbari EF, Hanssen AD, Steckelberg JM, Harmsen SW, Mandrekar JN, et al. Outcome of prosthetic joint infections treated with debridement and retention of components. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 févr 2006;42(4):471-8.
33. Martínez-Pastor JC, Muñoz-Mahamud E, Vilchez F, García-Ramiro S, Bori G, Sierra J, et al. Outcome of acute prosthetic joint infections due to gram-negative bacilli treated with open debridement and retention of the prosthesis. *Antimicrob Agents Chemother.* nov 2009;53(11):4772-7.
34. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am.* août 2011;53(4):334-40.
35. Parvizi J, Azzam K, Ghanem E, Austin MS, Rothman RH. Periprosthetic infection due to resistant staphylococci: serious problems on the horizon. *Clin Orthop.* juill 2009;467(7):1732-9.
36. 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.* juin 2009;63(6):1264-71.
37. Vilchez F, Martínez-Pastor JC, García-Ramiro S, Bori G, Maculé F, Sierra J, et al. Outcome and predictors of treatment failure in early post-surgical prosthetic joint infections due to *Staphylococcus aureus* treated with debridement. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* mars 2011;17(3):439-44.
38. Peel TN, Buising KL, Dowsey MM, Aboltins CA, Daffy JR, Stanley PA, et al. Outcome of debridement and retention in prosthetic joint infections by methicillin-resistant staphylococci, with special reference to rifampin and fusidic acid combination therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* janv 2013;57(1):350-5.
39. Waagsbø B, Sundøy A, Martinsen TML, Nymo LS. Treatment results with debridement and retention of infected hip prostheses. *Scand J Infect Dis.* 2009;41(8):563-8.
40. Salgado CD, Dash S, Cantey JR, Marculescu CE. Higher risk of failure of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infections. *Clin Orthop.* août 2007;461:48-53.
41. El Helou OC, Berbari EF, Marculescu CE, El Atrouni WI, Razonable RR, Steckelberg JM, et al. Outcome of enterococcal prosthetic joint infection: is combination systemic therapy superior to monotherapy? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 oct 2008;47(7):903-9.
42. Del Pozo JL, Patel R. Clinical practice. Infection associated with prosthetic joints. *N Engl J Med.* 20 août 2009;361(8):787-94.
43. Maderazo EG, Judson S, Pasternak H. Late infections of total joint prostheses. A review and recommendations for prevention. *Clin Orthop.* avr 1988;(229):131-42.
44. 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.* nov 1998;27(5):1247-54.
45. Kanafani ZA, Sexton DJ, Pien BC, Varkey J, Basmania C, Kaye KS. Postoperative joint infections due to *Propionibacterium* species: a case-control study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 oct 2009;49(7):1083-5.
46. Mook WR, Klement MR, Green CL, Hazen KC, Garrigues GE. The Incidence of *Propionibacterium acnes* in Open Shoulder Surgery: A Controlled Diagnostic Study. *J Bone Joint Surg Am.* 17 juin 2015;97(12):957-63.

47. Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev.* avr 2014;27(2):302-45.
48. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science.* 21 mai 1999;284(5418):1318-22.
49. Donlan RM. Biofilm formation: a clinically relevant microbiological process. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 oct 2001;33(8):1387-92.
50. Zimmerli W, Waldvogel FA, Vaudaux P, Nydegger UE. Pathogenesis of foreign body infection: description and characteristics of an animal model. *J Infect Dis.* oct 1982;146(4):487-97.
51. Zimmerli W, Lew PD, Waldvogel FA. Pathogenesis of foreign body infection. Evidence for a local granulocyte defect. *J Clin Invest.* avr 1984;73(4):1191-200.
52. 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 (prothèse, implant, ostéosynthèse). Texte long. Grenoble: SPILF; 2009.
53. AAOS Guideline on The Diagnosis of Periprosthetic Joint Infections of the Hip and Knee [Internet]. [cité 4 juin 2018]. Disponible sur: <https://www.aaos.org/Research/guidelines/PJISummary.pdf>
54. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 oct 2009;49(7):1036-43.
55. Honsawek S, Deepaisarnsakul B, Tanavalee A, Sakdinakiattikoon M, Ngarmukos S, Preativatanyou K, et al. Relationship of serum IL-6, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, and knee skin temperature after total knee arthroplasty: a prospective study. *Int Orthop.* janv 2011;35(1):31-5.
56. Norian JM, Ries MD, Karp S, Hambleton J. Total knee arthroplasty in hemophilic arthropathy. *J Bone Joint Surg Am.* juill 2002;84-A(7):1138-41.
57. Trampuz A, Zimmerli W. Diagnosis and treatment of implant-associated septic arthritis and osteomyelitis. *Curr Infect Dis Rep.* sept 2008;10(5):394-403.
58. Uçkay I, Garzoni C, Ferry T, Harbarth S, Stern R, Assal M, et al. Postoperative serum pro-calcitonin and C-reactive protein levels in patients with orthopedic infections. *Swiss Med Wkly.* 19 nov 2010;140:w13124.
59. Tigges S, Stiles RG, Roberson JR. Appearance of septic hip prostheses on plain radiographs. *AJR Am J Roentgenol.* août 1994;163(2):377-80.
60. Cyteval C, Hamm V, Sarrabère MP, Lopez FM, Maury P, Taourel P. Painful infection at the site of hip prosthesis: CT imaging. *Radiology.* août 2002;224(2):477-83.
61. Eisler T, Svensson O, Engström CF, Reinholt FP, Lundberg C, Wejkner B, et al. Ultrasound for diagnosis of infection in revision total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* déc 2001;16(8):1010-7.
62. Bernard L, Lübbecke A, Stern R, Bru JP, Feron JM, Peyramond D, et al. Value of preoperative investigations in diagnosing prosthetic joint infection: retrospective cohort study and literature review. *Scand J Infect Dis.* 2004;36(6-7):410-6.
63. Lachiewicz PF, Rogers GD, Thomason HC. Aspiration of the hip joint before revision total hip arthroplasty. Clinical and laboratory factors influencing attainment of a positive culture. *J Bone Joint Surg Am.* mai 1996;78(5):749-54.

64. Schinsky MF, Della Valle CJ, Sporer SM, Paprosky WG. Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* sept 2008;90(9):1869-75.
65. Malekzadeh D, Osmon DR, Lahr BD, Hanssen AD, Berbari EF. Prior use of antimicrobial therapy is a risk factor for culture-negative prosthetic joint infection. *Clin Orthop.* août 2010;468(8):2039-45.
66. Atkins BL, Athanasou N, Deeks JJ, Crook DW, Simpson H, Peto TE, et al. Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. The OSIRIS Collaborative Study Group. *J Clin Microbiol.* oct 1998;36(10):2932-9.
67. Pandey R, Berendt AR, Athanasou NA. Histological and microbiological findings in non-infected and infected revision arthroplasty tissues. The OSIRIS Collaborative Study Group. Oxford Skeletal Infection Research and Intervention Service. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2000;120(10):570-4.
68. Biring GS, Kostamo T, Garbuz DS, Masri BA, Duncan CP. Two-stage revision arthroplasty of the hip for infection using an interim articulated Prostalac hip spacer: a 10- to 15-year follow-up study. *J Bone Joint Surg Br.* nov 2009;91(11):1431-7.
69. Mont MA, Waldman BJ, Hungerford DS. Evaluation of preoperative cultures before second-stage reimplantation of a total knee prosthesis complicated by infection. A comparison-group study. *J Bone Joint Surg Am.* nov 2000;82-A(11):1552-7.
70. Zeller V, Lhotellier L, Marmor S, Leclerc P, Krain A, Graff W, et al. One-stage exchange arthroplasty for chronic periprosthetic hip infection: results of a large prospective cohort study. *J Bone Joint Surg Am.* 1 janv 2014;96(1):e1.
71. Grauer JD, Amstutz HC, O'Carroll PF, Dorey FJ. Resection arthroplasty of the hip. *J Bone Joint Surg Am.* juin 1989;71(5):669-78.
72. Zeller V, Durand F, Kitzis M-D, Lhotellier L, Ziza J-M, Mamoudy P, et al. Continuous cefazolin infusion to treat bone and joint infections: clinical efficacy, feasibility, safety, and serum and bone concentrations. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 2009;53(3):883-7.
73. Des DZE, Landersdorfer C, Am E, Promotionskolloquiums DÖ, Promotionskolloquiums TDÖ. Modern pharmacokinetic-pharmacodynamic.
74. Braga PC, Pozzato C, Cedrini C, Frascini F, Scarpazza G, Scaglione F, et al. Clinical pharmacokinetics of cefotaxime and penetration in sputum, bone, and prostatic tissue. *Clin Ther.* 1982;5(1):69-78.
75. Lovering AM, Walsh TR, Bannister GC, MacGowan AP. The penetration of ceftriaxone and cefamandole into bone, fat and haematoma and relevance of serum protein binding to their penetration into bone. *J Antimicrob Chemother.* avr 2001;47(4):483-6.
76. Breilh D, Boselli E, Bel JC, Chassard D, Saux MC, Allaouchiche B. Diffusion of cefepime into cancellous and cortical bone tissue. *J Chemother Florence Italy.* avr 2003;15(2):134-8.
77. Sirot J, Lopitiaux R, Dumont C, Delisle JJ, Rampon S, Cluzel R. [Penetration of cloxacillin into human bone tissue after oral administration (author's transl)]. *Pathol Biol (Paris).* juin 1982;30(6):332-5.
78. Soudry B, Sirot J, Lopitiaux R, Dumont C, Delisle JJ, Parenton M. [Diffusion of ceftriaxone in human bone tissue]. *Pathol Biol (Paris).* sept 1986;34(7):859-62.
79. Abdi-Ali A, Mohammadi-Mehr M, Agha Alaei Y. Bactericidal activity of various antibiotics against biofilm-producing *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Antimicrob Agents.* mars 2006;27(3):196-200.

80. Mendoza-Olazarán S, Morfín-Otero R, Villarreal-Treviño L, Rodríguez-Noriega E, Llaca-Díaz J, Camacho-Ortiz A, et al. Antibiotic Susceptibility of Biofilm Cells and Molecular Characterisation of *Staphylococcus hominis* Isolates from Blood. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144684.
81. Gallant CV, Daniels C, Leung JM, Ghosh AS, Young KD, Kotra LP, et al. Common beta-lactamases inhibit bacterial biofilm formation. *Mol Microbiol*. nov 2005;58(4):1012-24.
82. Bouazza N, Pestre V, Jullien V, Curis E, Urien S, Salmon D, et al. Population pharmacokinetics of clindamycin orally and intravenously administered in patients with osteomyelitis. *Br J Clin Pharmacol*. déc 2012;74(6):971-7.
83. Baird P, Hughes S, Sullivan M, Willmot I. Penetration into bone and tissues of clindamycin phosphate. *Postgrad Med J*. févr 1978;54(628):65-7.
84. Curis E, Pestre V, Jullien V, Eyrolle L, Archambeau D, Morand P, et al. Pharmacokinetic variability of clindamycin and influence of rifampicin on clindamycin concentration in patients with bone and joint infections. *Infection*. août 2015;43(4):473-81.
85. Gomes F, Teixeira P, Ceri H, Oliveira R. Evaluation of antimicrobial activity of certain combinations of antibiotics against in vitro *Staphylococcus epidermidis* biofilms. *Indian J Med Res*. avr 2012;135(4):542-7.
86. Galan-Herrera JF, Poo JL, Rosales-Sanchez O, Fuentes-Fuentes E, Cariño L, Burke-Fraga V, et al. Bioavailability of two oral formulations of a single dose of levofloxacin 500 mg: an open-label, randomized, two-period crossover comparison in healthy Mexican volunteers. *Clin Ther*. août 2009;31(8):1796-803.
87. Bergan T, Thorsteinsson SB, Solberg R, Bjornskau L, Kolstad IM, Johnsen S. Pharmacokinetics of ciprofloxacin: intravenous and increasing oral doses. *Am J Med*. 27 avr 1987;82(4A):97-102.
88. Leone M, Sampol-Manos E, Santelli D, Grabowski S, Alliez B, Durand A, et al. Brain tissue penetration of ciprofloxacin following a single intravenous dose. *J Antimicrob Chemother*. oct 2002;50(4):607-9.
89. Ishida H, Ishida Y, Kurosaka Y, Otani T, Sato K, Kobayashi H. In vitro and in vivo activities of levofloxacin against biofilm-producing *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*. juill 1998;42(7):1641-5.
90. Loos U, Musch E, Jensen JC, Mikus G, Schwabe HK, Eichelbaum M. Pharmacokinetics of oral and intravenous rifampicin during chronic administration. *Klin Wochenschr*. 2 déc 1985;63(23):1205-11.
91. Cluzel RA, Lopitiaux R, Sirot J, Rampon S. Rifampicin in the treatment of osteoarticular infections due to staphylococci. *J Antimicrob Chemother*. juin 1984;13 Suppl C:23-9.
92. Roth B. Penetration of parenterally administered rifampicin into bone tissue. *Chemotherapy*. 1984;30(6):358-65.
93. Widmer AF, Frei R, Rajacic Z, Zimmerli W. Correlation between in vivo and in vitro efficacy of antimicrobial agents against foreign body infections. *J Infect Dis*. juill 1990;162(1):96-102.
94. Jacqueline C, Caillon J. Impact of bacterial biofilm on the treatment of prosthetic joint infections. *J Antimicrob Chemother*. sept 2014;69 Suppl 1:i37-40.
95. Beringer PM, Owens H, Nguyen A, Benitez D, Rao A, D'Argenio DZ. Pharmacokinetics of doxycycline in adults with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother*. janv 2012;56(1):70-4.

96. Kitzes-Cohen R, Erde M, Sharvit E, et al. Ciprofloxacin levels in malperfused tissues of patients with arterial occlusive diseases [abstract]. 3rd International Symposium on New Quinolones; 1990 Jul 12-14; Vancouver.
97. Minuth JN, Holmes TM, Musher DM. Activity of tetracycline, doxycycline, and minocycline against methicillin-susceptible and -resistant staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother.* oct 1974;6(4):411-4.
98. Ferran AA, Liu J, Toutain P-L, Bousquet-Mélou A. Comparison of the In vitro Activity of Five Antimicrobial Drugs against *Staphylococcus pseudintermedius* and *Staphylococcus aureus* Biofilms. *Front Microbiol.* 2016;7:1187.
99. Klepser ME, Zhu Z, Nicolau DP, Banevicius MA, Belliveau PP, Ross JW, et al. Oral absorption of trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with AIDS. *Pharmacotherapy.* août 1996;16(4):656-62.
100. Saux MC, Le Rebeller A, Leng B, Mintrosse J. [Bone diffusion of trimethoprim and sulfamethoxazole high pressure liquid chromatography (HPLC) (author's transl)]. *Pathol Biol (Paris).* juin 1982;30(6):385-8.
101. Molina-Manso D, del Prado G, Ortiz-Pérez A, Manrubia-Cobo M, Gómez-Barrena E, Cordero-Ampuero J, et al. In vitro susceptibility to antibiotics of staphylococci in biofilms isolated from orthopaedic infections. *Int J Antimicrob Agents.* juin 2013;41(6):521-3.
102. Rho JP, Sia IG, Crum BA, Dekutoski MB, Trousdale RT. Linezolid-associated peripheral neuropathy. *Mayo Clin Proc.* juill 2004;79(7):927-30.
103. Marchese A, Schito GC. The oxazolidinones as a new family of antimicrobial agent. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2001;7 Suppl 4:66-74.
104. Rana B, Butcher I, Grigoris P, Murnaghan C, Seaton RA, Tobin CM. Linezolid penetration into osteo-articular tissues. *J Antimicrob Chemother.* nov 2002;50(5):747-50.
105. Leite B, Gomes F, Teixeira P, Souza C, Pizzolitto E, Oliveira R. In vitro activity of daptomycin, linezolid and rifampicin on *Staphylococcus epidermidis* biofilms. *Curr Microbiol.* sept 2011;63(3):313-7.
106. Taburet AM, Guibert J, Kitzis MD, Sorensen H, Acar JF, Singlas E. Pharmacokinetics of sodium fusidate after single and repeated infusions and oral administration of a new formulation. *J Antimicrob Chemother.* févr 1990;25 Suppl B:23-31.
107. Chater EH, Flynn J, Wilson AL. Fucidin levels in osteomyelitis. *J Ir Med Assoc.* 21 oct 1972;65(20):506-8.
108. Saginur R, Stdenis M, Ferris W, Aaron SD, Chan F, Lee C, et al. Multiple combination bactericidal testing of staphylococcal biofilms from implant-associated infections. *Antimicrob Agents Chemother.* janv 2006;50(1):55-61.
109. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, Perl TM, Auwaerter PG, Bolon MK, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Surg Infect.* févr 2013;14(1):73-156.
110. Jaén N, Martínez-Pastor JC, Muñoz-Mahamud E, García-Ramiro S, Bosch J, Mensa J, et al. Long-term outcome of acute prosthetic joint infections due to gram-negative bacilli treated with retention of prosthesis. *Rev Espanola Quimioter Publicacion Of Soc Espanola Quimioter.* sept 2012;25(3):194-8.
111. Monreal M, Oller B, Rodriguez N, Vega J, Torres T, Valero P, et al. Infusion phlebitis in post-operative patients: when and why. *Haemostasis.* 1999;29(5):247-54.

112. Omidvari K, de Boisblanc BP, Karam G, Nelson S, Haponik E, Summer W. Early transition to oral antibiotic therapy for community-acquired pneumonia: duration of therapy, clinical outcomes, and cost analysis. *Respir Med.* août 1998;92(8):1032-9.
113. Cunha BA. Intravenous-to-oral antibiotic switch therapy. A cost-effective approach. *Postgrad Med.* avr 1997;101(4):111-112, 115-118, 122-123 passim.
114. Sevinç F, Prins JM, Koopmans RP, Langendijk PN, Bossuyt PM, Dankert J, et al. Early switch from intravenous to oral antibiotics: guidelines and implementation in a large teaching hospital. *J Antimicrob Chemother.* avr 1999;43(4):601-6.
115. Pohl A. Modes of administration of antibiotics for symptomatic severe urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 17 oct 2007;(4):CD003237.
116. Vidal L, Ben Dor I, Paul M, Eliakim-Raz N, Pokroy E, Soares-Weiser K, et al. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 9 oct 2013;(10):CD003992.
117. Rojas MX, Granados C. Oral antibiotics versus parenteral antibiotics for severe pneumonia in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 19 avr 2006;(2):CD004979.
118. Sæterdal I, Akselsen P-E, Berild D, Harboe I, Odgaard-Jensen J, Reinertsen E, et al. Antibiotic Therapy in Hospital, Oral Versus Intravenous Treatment [Internet]. Oslo, Norway: Knowledge Centre for the Health Services at The Norwegian Institute of Public Health (NIPH); 2010. (NIPH Systematic Reviews: Executive Summaries). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK464740/>
119. Laing RB, Mackenzie AR, Shaw H, Gould IM, Douglas JG. The effect of intravenous-to-oral switch guidelines on the use of parenteral antimicrobials in medical wards. *J Antimicrob Chemother.* juill 1998;42(1):107-11.
120. Goff DA, Bauer KA, Reed EE, Stevenson KB, Taylor JJ, West JE. Is the « low-hanging fruit » worth picking for antimicrobial stewardship programs? *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* août 2012;55(4):587-92.
121. Rao N, Ziran BH, Hall RA, Santa ER. Successful treatment of chronic bone and joint infections with oral linezolid. *Clin Orthop.* oct 2004;(427):67-71.
122. Roux S, Valour F, Karsenty J, Gagnieu M-C, Perpoint T, Lustig S, et al. Daptomycin > 6 mg/kg/day as salvage therapy in patients with complex bone and joint infection: cohort study in a regional reference center. *BMC Infect Dis.* 17 févr 2016;16:83.
123. Rodríguez-Pardo D, Pigrau C, Lora-Tamayo J, Soriano A, del Toro MD, Cobo J, et al. Gram-negative prosthetic joint infection: outcome of a debridement, antibiotics and implant retention approach. A large multicentre study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* nov 2014;20(11):O911-919.
124. Achermann Y, Eigenmann K, Ledergerber B, Derksen L, Rafeiner P, Clauss M, et al. Factors associated with rifampin resistance in staphylococcal periprosthetic joint infections (PJI): a matched case-control study. *Infection.* avr 2013;41(2):431-7.
125. Hermsen ED, Mendez-Vigo L, Berbari EF, Chung T, Yoon M, Lamp KC. A retrospective study of outcomes of device-associated osteomyelitis treated with daptomycin. *BMC Infect Dis.* 24 2016;16:310.

PARTIE 3
ANNEXES

ANNEXE 1 – FICHE DE RECUEIL DU CRIOAC

CENTRE	REUNION DE CONCERTATION PLURIDISCIPLINAIRE : PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS OSTEO-ARTICULAIRES		Etiquette Patient
<input type="checkbox"/> Etab. 1 <input type="checkbox"/> Etab. 2 <input type="checkbox"/> Etab. 3 <input type="checkbox"/> Etab. 4			
Date RCP / /	Motif de la RCP	Type d'infection ostéo-articulaire	
Chronologie	Statégie médico-chirurgicale Bilan pré-thérapeutique	<input type="checkbox"/> Prothèse <input type="checkbox"/> Ostéite <input type="checkbox"/> Pseudarthrose <input type="checkbox"/> Arthrite	<input type="checkbox"/> IOA Simple
Aigue Chronique Rechute	Réévaluation en cours de traitement 2ème temps de chirurgie après infection	Localisation	<input type="checkbox"/> IOA Complexe
Médecins présents	ANTECEDENTS, RENSEIGNEMENTS CLINIQUES		
Orthopédie Pr H MIGAUD Pr G PASQUIER	Age : Poids : CRP : ASA :		<input type="checkbox"/> Echec de prise en charge <input type="checkbox"/> Chirurgie <input type="checkbox"/> Terrain <input type="checkbox"/> Microbiologie
Anesthésie/Réa Dr DEZEQUE	<u>Comorbidités ou terrains interférents et facteurs de risque</u> Insuffisance rénale Insuffisance hépatique Insuffisance cardiaque Autres :	Immunodépression Diabète	Prélèvement pré-op
Infectiologie Pr E SENNEVILLE Dr S N GUYEN	<u>Résumé clinique</u>		Germe résistant
			Allergie antibiotiques
Bactériologistes	STRATEGIE CHIRURGICALE		Abord veineux
LOIEZ C TITECAT M WALLET F Anesthésie/Réa Dr DEZEQUE	Ablation de matériel Amputation Arthrodèse Biopsie cure de pseudarthrose Changement prothèse 1 temps Changement prothèse 2 temps Changement prothèse partiel Spaceur	Excision Irrigation/lavage Lambeau Ostéosynthèse Résection Synovectomie Autres :	<input type="checkbox"/> Périphérique <input type="checkbox"/> Cathéter central <input type="checkbox"/> Chambre implantable
Pharmacien			Particularités anesthésie
			<input type="checkbox"/> Demande RCP de RECOURS
Psychiatrie	ANTIBIOTHERAPIE		<input type="checkbox"/> Fiche RCP de RECOURS
Prépératoire : (Posologie)			VISA CRIOA
Radiodiagnostic		
Kinésithérapie			Date
Invité extérieur			Nom & signature du médecin
	Antibiothérapie suppressive Oui / Non		

CARACTERISTIQUES DE L'INFECTION

Clinique :

Date du diagnostic de l'infection : |__|__| |__|__| |__|__|__|__|

Classification de l'infection (*IDSA, 2013*) : Précoce (moins d'un mois)
 Retardée (de un mois à deux ans)
 Tardive (plus de deux ans)

Présentation clinique

Fièvre : oui non Fistule : oui non
Douleur : oui non Pus intraopératoire : oui non
Signe inflammatoire : oui non

Biologique :

Leucocytes : |__|__|__|__|__| mm³ CRP : |__|__|__| mg/l

Radiographie : Normale Luxation prothèse
 Radioclarité / Ostéolyse Autre signe d'infection
 Descellement de prothèse

Microbiologie :

Date	Type de prélèvement	Bactéries	Nbre total de prélèvements	Nbre de prélèvements <u>positifs</u>
..... / /				
..... / /				
..... / /				
..... / /				

EVENEMENTS INDESIRABLES ET TOLERANCE

Complications liées au décubitus :

- Thrombose veineuse profonde.
- Embolie pulmonaire.
- Apparition ou aggravation d'une escarre.
- Pneumopathie liée au soins (hors exclusion)
- Infection urinaire (hors exclusion)

Complications liées à la voie d'abord périphérique :

- Veinite
- Bactériémie (hors exclusion)

Circonstances, autres que l'IOA, ayant influencé le choix de l'antibiothérapie :

- Comorbidités
- Malabsorption
- Voie IV impossible
- Nécessité d'une voie parentérale
- Incapacité à avaler des comprimés/Malabsorption

Champ libre – Justification de l'antibiothérapie

Classement

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Bien classé AVANT | <input type="checkbox"/> Mal classé AVANT |
| <input type="checkbox"/> Bien classé APRES | <input type="checkbox"/> Mal classé APRES |

AUTEUR : Nom : COELHO

Prénom : ALEXANDRE

Date de Soutenance : 17 SEPTEMBRE 2018

Titre de la Thèse : Antibiothérapie *per os* exclusive débutée de manière précoce dans les infections de prothèse ostéo-articulaire n'impliquant pas de bacille à gram négatif : une étude avant-après

Thèse - Médecine - Lille 2018

Cadre de classement : INFECTIOLOGIE

DES + spécialité : Médecine générale – Maladies infectieuses et Transmissibles

Mots-clés : Infection de prothèse ostéo-articulaire, cocci gram positif, bon usage des antibiotiques, durée d'antibiothérapie

Résumé :

Contexte : La durée optimale de l'antibiothérapie intraveineuse des infections de prothèse ostéoarticulaire est discutée, variant habituellement entre cinq jours et six semaines malgré l'excellente biodisponibilité des antibiothérapies documentées recommandées. Traiter les patients présentant une telle infection par voie *per os* pourrait permettre de diminuer la durée d'hospitalisation tout en n'altérant pas le pronostic.

Objectif : Comparer le pronostic et la durée d'hospitalisation des patients pris en charge pour IPOA n'impliquant pas de bacilles à gram négatif selon que le relais *per os* ait été réalisé dès réception de l'antibiogramme ou après une durée plus prolongée de traitement IV.

Matériel et Méthodes : AVAPOM est une étude rétrospective Avant/Après incluant les patients du CRIOAC de Lille-Tourcoing ayant bénéficié d'une antibiothérapie composée exclusivement de molécules à bonne biodisponibilité orale pour IPOA à CGP. Le groupe Avant est composé des patients pris en charge entre le 01/01/2014, période durant laquelle le traitement par voie IV était prolongé. Le groupe Après est composé des patients pris en charge entre le 01/01/15 et le 31/12/15, période pendant laquelle la mise en route du traitement *per os* était recommandé dès réception des antibiogrammes. L'évolution était recueillie aux dernières nouvelles disponibles dans le dossier médical au moment du recueil.

Résultats : 112 patients ont été répartis entre le groupe « Avant » (n = 52) et « Après » (n = 60). Les deux groupes étaient comparables en termes de prise en charge chirurgicale, de comorbidités et de type d'infection. Le taux de rémission était de 80.8% dans le groupe « Avant » et 78.3% dans le groupe « Après » (p > 0.05). La durée moyenne d'hospitalisation était de 12.7 jours dans le groupe « Après » et de 16.0 jours dans le groupe « Avant » (p < 0.05). La durée d'antibiothérapie IV était de 8.4 jours dans le groupe « Après » et de 10.6 jours dans le groupe « Avant » (p < 0.001). La durée moyenne d'antibiothérapie et la survenue d'évènements indésirables étaient superposables entre les deux groupes.

Conclusion : Une antibiothérapie intraveineuse prolongée n'est pas associée à un meilleur taux de rémission qu'un relais oral précoce exclusif pour les IPOA n'impliquant pas de bacille à gram négatif. Le relais précoce permet une réduction de la durée moyenne de séjour et de la durée de l'antibiothérapie intraveineuse.

Composition du Jury

Président : Pr. Eric SENNEVILLE

Assesseurs : Pr. Henri MIGAUD, Dr. Olivier ROBINEAU, Dr Mustapha HAJJAR