

UNIVERSITE DE LILLE – SECTEUR DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2021

THESE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

***Évaluation du test GeneXpert®
MRSA/SA SSTI pour le diagnostic des
infections des ostéosynthèses, des
arthrodèses et des pseudarthroses.***

Présentée et soutenue publiquement le 23 JUIN 2021 à 18 : 00
Au Pôle Formation, Salle de Thèse n°3

Par Théo MARTIN

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Henri MIGAUD

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Éric SENNEVILLE

Madame le Docteur Marie TITÉCAT

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Pierre MARTINOT

UNIVERSITE DE LILLE – SECTEUR DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2021

THESE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

***Évaluation du test GeneXpert®
MRSA/SA SSTI pour le diagnostic des
infections des ostéosynthèses, des
arthrodèses et des pseudarthroses.***

Présentée et soutenue publiquement le 23 JUIN 2021 à 18 : 00
Au Pôle Formation, Salle de Thèse n°3

Par Théo MARTIN

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Henri MIGAUD

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Éric SENNEVILLE

Madame le Docteur Marie TITÉCAT

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Pierre MARTINOT

Avertissement

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

Sigles

AO : American orthopaedic.

ASA : American society of anesthesiologists.

CL : Caroline LOÏEZ.

CRIOAC : Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires Complexes.

CRP : Protéine C réactive.

ET : Écart-type.

FN : Faux négatif.

FP : Faux positif.

IC95 : Intervalle de confiance à 95%.

IMC : Indice de masse corporelle.

IOAM : Infections ostéo-articulaires sur matériel.

IQR : Écart interquartile.

mg/L : Milligramme par litre.

mm³ : Millimètre cube.

MT : Marie TITECAT.

PCR : Test PCR GeneXpert® MRSA/SA SSTI.

SAMS : Staphylococcus aureus sensible à la méticilline.

SARM : Staphylococcus aureus résistant à la méticilline.

SEMS : Staphylococcus epidermidis sensible à la méticilline.

SERM : Staphylococcus epidermidis résistant à la méticilline.

SRM : Staphylococcus résistant à la méticilline.

TM : Théo MARTIN.

VN : Vrai négatif.

VP : Vrai positif.

VPN : Valeur prédictive négative.

VPP : Valeur prédictive positive.

Sommaire

Avertissements	3
Remerciements.	X
Single.	4
Sommaire.	5
Résumé.	6
Introduction.	7
Matériel et Méthodes.	9
Statistiques.	11
Résultats.	12
Discussion.	19
Conclusion.	21
Liste des tableaux.	22
Liste des figures.	23
Références.	24

Résumé

Introduction : Le test PCR GeneXpert® MRSA/SA SSTI (PCR) permet la détection précoce des Staphylocoques résistants à la méticilline. Nous avons mené une étude rétrospective chez des patients porteurs d'un matériel d'ostéosynthèse non prothétique dans le but : de définir les performances diagnostiques du test, d'identifier le taux d'échec de prise en charge et de chercher les facteurs de risque d'avoir un résultat faux-négatif (FN).

Matériel et Méthodes : Les résultats des tests PCR et des cultures conventionnelles pour des infections ostéo-articulaires sur matériel non prothétiques sur quatre ans (2012-2016) ont été comparés pour identifier : les valeurs diagnostiques du test PCR et le taux d'antibiothérapies adaptées. Les échecs de prise en charge infectieuse entre les résultats du groupe FN et les autres ont été comparés. Nous avons cherché des facteurs de risques d'avoir un résultat faux négatif.

Résultats : Après analyse de 419 PCR, la sensibilité était de 42,86%, la spécificité de 96,82%, la VPP 60% et la VPN 93,83%. Le taux d'antibiothérapies adaptées était de 90,94% (381/419) et 9,06% (38/419) étaient inadaptées. Les taux de patients pour lesquels la prise en charge infectieuse a échoué n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes (Groupe FN : 20,8% ; autre groupe : 17,7%, HZ = 1,12 (IC95 0,47-2,69, p = 0,79)). Une ouverture cutanée lors du traumatisme initial (p= 0,05) et de multiples groupes bactériens aux cultures (p < 0,001) étaient des facteurs de risque d'avoir un résultat FN.

Conclusion : Le test PCR permet de diminuer la durée d'antibiothérapie à large spectre mais engendre un défaut de couverture antibiotique dans 9,06% des cas.

Introduction

Les infections ostéo-articulaires sur matériel (IOAM) sont des complications graves [1] et ont un impact économique important [2]. Leur incidence varie entre 1 et 2% [3], jusqu'à 22% en cas de fracture ouverte. La récurrence après traitement est estimée de 6 à 9% [4]. Le traitement des IOAM nécessite une prise en charge chirurgicale spécifique associée à une antibiothérapie à large spectre secondairement adaptée aux cultures des prélèvements per opératoires [5, 6]. Les cultures nécessitent une attente de plusieurs jours afin d'adapter au mieux l'antibiothérapie à la sensibilité des germes retrouvés, augmentant la pression de sélection de germes résistants. L'émergence de souches bactériennes résistantes, en particulier les Staphylocoques résistants à la méticilline (Staphylococcus aureus résistant à la méticilline (SARM) et Staphylococcus epidermidis résistant à la méticilline (SERM)) acquis en communauté, est inquiétante et représente un défi thérapeutique [7] dans les infections sur matériel [8, 9]. Les techniques de détection précoce de SERM et SARM par le test PCR sont étudiées sur les infections de prothèses articulaires [10] mais pas sur les infections de matériel d'ostéosynthèse. Le test par PCR présente dans les infections prothétiques une sensibilité de 87,1%, une spécificité de 100%, une valeur prédictive positive de 100% et une valeur prédictive négative de 94,5% [10, 11]. Un protocole de détection précoce par amplification d'acides nucléiques de gènes de résistance à la méticilline (gène mec-A) (PCR) [12] a donc été proposé pour optimiser la prise en charge des patients porteurs de matériel d'ostéosynthèse. Ce dernier correspond à la réalisation dans l'heure sur les prélèvements profonds per-opératoire d'un test PCR, pour rechercher la présence d'ADN de SERM et de SARM. La négativité du test permet une décrémentation de l'antibiothérapie avec un arrêt de ceux visant la résistance bactérienne. Ainsi, l'arrêt prématuré de l'antibiothérapie active sur les bactéries résistantes suite à un résultat de PCR discordant avec la culture (faux négatif) pourrait être en lien avec risque d'échec de prise en charge plus élevé que les patients avec une couverture antibiotique optimale. Le test PCR n'a jamais été évalué en ce sens. Nous avons donc mené une étude rétrospective chez des patients porteurs d'un matériel d'ostéosynthèse dans le but : 1) d'identifier les valeurs diagnostiques du test PCR comparativement aux cultures conventionnelles et le taux d'antibiothérapie adaptée qui en découle 2) d'identifier le taux de résultats faux négatifs, 3) d'identifier

et comparer les taux d'échec de prise en charge infectieuse 4) de rechercher les facteurs de risque d'avoir un test PCR faux-négatif (FN).

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer les valeurs diagnostiques du test PCR et sa capacité à orienter une antibiothérapie adaptée précoce. L'hypothèse secondaire était que les patients avec un test PCR faux négatif n'avaient pas plus de risque d'échec que les autres.

Matériel et méthodes

Après réception de l'approbation du comité d'éthique de la recherche de notre institution, nous avons effectué une étude de cohorte rétrospective mono centrique basée sur le recueil de l'ensemble des PCR. Ces dernières ont été réalisées dans le service d'orthopédie et traumatologie septique du Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Lille sur la période d'Avril 2012 à Octobre 2016. Tous les tests PCR réalisés chez des patients porteurs de matériel d'ostéosynthèse via les cultures conventionnelles et avant toute antibioprophyxie ont été inclus. Nos critères d'exclusion étaient l'âge inférieur à 18 ans le jour des prélèvements, les patients porteurs de prothèses chirurgicales sur le site opératoire, la chirurgie rachidienne, les patients qui n'avaient pas de matériel en post opératoire, qui avaient un fixateur externe isolé, un antécédent de PCR positive ou un antécédent d'infection à SARM / SERM connu.

La bi-antibiothérapie curative débutée en per-opératoire et introduite après réalisation des prélèvements profonds (trois prélèvements : os, tissu mou ou liquide articulaire [5, 13, 14] était : DAPTOMYCINE 10mg/kg/24h et CEFEPIME 2g x 3/j. Cette antibiothérapie était modifiée après réception du résultat de la PCR. Si le résultat était négatif nous effectuions un relai par de la CEFEPIME seul 2g x 3 par jour. Si le résultat était positif, la DAPTOMYCINE était poursuivie jusqu'aux résultats provisoires des prélèvements. Les traitements chirurgicaux et médicaux étaient traités et approuvés par une équipe multidisciplinaire (chirurgien orthopédiste, microbiologiste, infectiologue, anesthésiste et pharmacien) du Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires Complexes (CRIOAC).

Les résultats PCR ont été comparés aux cultures conventionnelles par deux investigateurs (MT, CL). Nous avons défini comme vrai-positif (VP) un résultat avec une PCR positive et une culture positive à un Staphylocoque résistant à la méticilline (MRS) (une culture pour le SARM, deux cultures pour le SERM). Un résultat vrai-négatif (VN) consistait en une PCR négative et l'absence de colonies de MRS en culture. Un résultat faux positif (FP) consistait en une PCR positive mais sans MRS en culture. Un FN consistait en une PCR négative et la présence de MRS en culture (une culture pour le SARM, deux pour le SERM).

Nous avons évalué, la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et négative du test PCR pour la détection du SERM et du SARM. Nous avons calculé le taux d'antibiothérapies non adaptées et le nombre d'antibiothérapies à larges spectres évitées. Les taux d'échecs de prise en charge infectieuse étaient comparés entre les FN versus les VN + VP + FP. Nous avons considéré comme échecs de prise en charge infectieuse 1) la récurrence d'infection avec la même bactérie, 2) la superinfection (infection du même site par une autre bactérie), 3) la fistulisation chronique, 4) le décès lié à l'infection, 5) l'amputation, 6) l'antibiothérapie suppressive, 7) l'hospitalisation ultérieure pour une infection à même germe distante de l'articulation (septicémie, autre infection articulaire, spondylodiscite). Nous n'avons pas considéré comme échec l'absence de consolidation nécessitant une nouvelle intervention avec prélèvements stériles (cure de pseudarthrodèse aseptique, cure de pseudarthrose aseptique, mise en place de prothèse articulaire aseptique).

Les dossiers de tous les patients ont été revus de manière rétrospective par un seul investigateur (TM). Considérant qu'un patient peut avoir bénéficié de plusieurs tests PCR, la période de suivi de chaque test s'est terminée après 1) l'échec de prise en charge infectieuse, 2) la réalisation d'une nouvelle PCR, ou 3) à la date du dernier suivi disponible dans le dossier médical.

Afin de rechercher des facteurs de risque de présenter un résultat de PCR faux négatif par analyses bi-variées, nous avons recueilli des données telles que l'indice de masse corporelle (IMC), le score de l'American society of anesthésiologists (ASA) [15], le groupe bactérien (résultats stériles, mono bactérien, pluri bactériens), le statut tabagique du patient, le diabète, la présence d'une immunodépression (arthrite inflammatoire, cancer évolutif, insuffisance rénale chronique sévère, insuffisance hépatique chronique sévère ou d'autres maladies immunosuppressives), la prise de médicaments immunosuppresseurs, les antécédents d'infections sur le site opératoire, le type d'ostéosynthèse post opératoire, l'ouverture cutanée au moment de la fracture initiale si antécédent de fracture (classification de Gustillo [16]) et la mise d'une antibiothérapie locale (Vancomycine® en poudre).

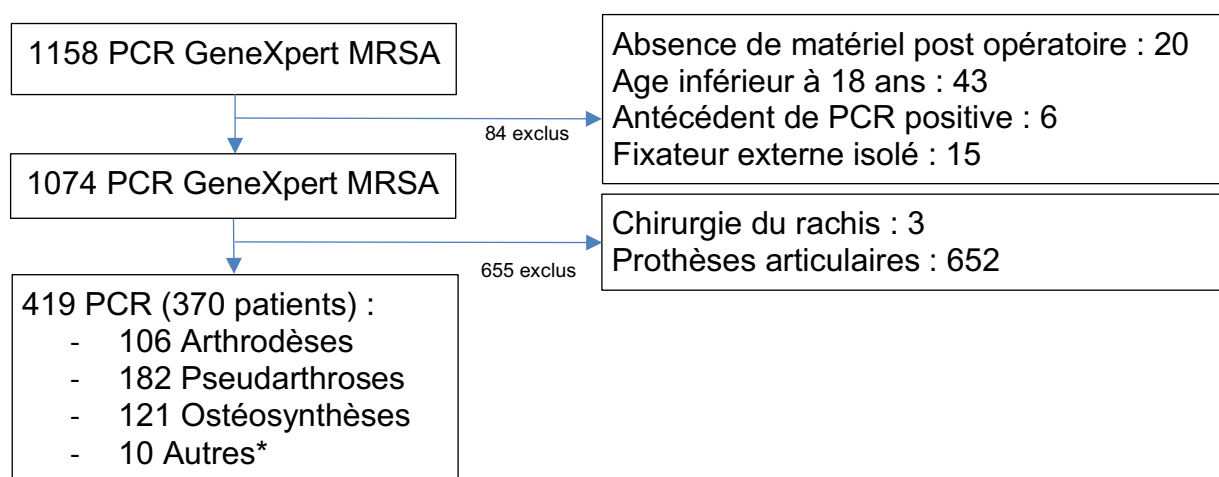
Statistiques

Les variables quantitatives ont été décrites en termes de moyenne \pm écart type ou médiane (étendue interquartile) en cas de distribution non-Gaussienne. Les variables qualitatives ont été décrites en termes d'effectifs et pourcentages. L'incidence cumulée de l'échec au traitement a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier en prenant comme date d'origine la date de réalisation de chaque test PCR, en censurant le suivi en cas d'absence d'échec au traitement à la date de la réalisation d'un nouveau test PCR. Les incidences cumulées ont été comparées selon le résultat du test PCR (FN vs. Les autres) par des modèles de Cox marginale afin de tenir compte de la possibilité de plusieurs tests PCR par patient. Le rapport des risques instantanés (Hazard Ratio) associé au résultat FN a été estimé à partir du modèle de Cox comme mesure de taille d'effet. Finalement, nous avons étudié l'association entre une liste prédéfinie de facteurs potentiels de risque de résultats FN à l'aide d'un modèle logistique mixte incluant un effet patient aléatoire (pour tenir compte de la possibilité de plusieurs tests PCR par patient). Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Nous avons utilisé un logiciel statistique SAS pour analyser les données (SAS Institute, Cary, NC).

Résultats

Au total, 1158 PCR ont été réalisés sur la période d'Avril 2012 à Octobre 2016. Nous avons inclus 419 résultats chez 370 patients et exclu 739 PCR (Figure 1). Le suivi médian des tests était de 18,3 mois (IQR, 8,4 à 34,7 mois).

Figure 1 : Flow chart :



*Autres 10 (2%) :

- 3 ligamentoplasties de ligament croisé antérieur de genou,
- 3 réinsertions de coiffe des rotateurs sous arthroscopie avec ancras,
- 2 arthrolyses de genou avec présence de plaque d'ostéosynthèse,
- 1 ligamentoplastie de symphyse pubienne,
- 1 pandiaphysite sur ablation de clou d'humérus avec présence de cerclages en post opératoire.

Le taux de résultats FN était de 5,7% (24/419). Nous avons eu 87,1% (365/419) de résultats VN, 4,3% (18/419) de résultats VP et 2,9% (12/419) de résultats FP (Tableau 1).

Tableau 1 : Valeurs diagnostiques du test PCR et efficacité des antibiothérapies :

Caractéristique :	n = 419 n (%)
<i>Nombre d'antibiothérapies inefficaces</i>	38 (9,1 %)
<i>Nombre d'antibiothérapies adaptées</i>	369 (88%)
- <i>Nombre d'antibiothérapies large spectre évitées</i>	351
- <i>Nombre d'antibiothérapies large spectre adaptées</i>	18
<i>Nombre d'antibiothérapies large spectre en excès</i>	12 (2,9%)
Sensibilité	42,86%
Spécificité	96,82%
Valeur prédictive positive	60,00%
Valeur prédictive négative	93,83%

Vrais négatifs : 365 (87,1%), Vrais positifs : 18 (4,3%),
Faux positifs : 12 (2,9%), Faux Négatifs : 24 (5,7%).

Nombre de bactéries résistantes à l'axépipim non détectées par le test : 14 dans le groupe VN :

- 10 *Enterococcus spp.*
- 1 *Achromobacter spp.*
- 1 *Clostridium spp.*
- 1 *Pseudomonas spp.*
- 1 *Bacillus Cereus.*

Antibiothérapie inefficace = Faux négatifs + nombre de bactéries résistantes à l'axépipim non détectées par le test du groupe VN.

Nombre d'antibiothérapies large spectre évitées = Vrais négatifs - nombre de bactéries résistantes à l'axépipim non détectées par le test du groupe VN.

Nombre d'antibiothérapies en excès = Nombre de faux positifs.

Nombre d'antibiothérapies large spectre adaptées = Nombre de vrais positifs

Sensibilité = $VP/(VP+FN)$.

Spécificité = $VN/(FP+VN)$.

Valeur prédictive positive = $VP/(VP+FP)$.

Valeur prédictive négative = $VN/(FN+VN)$.

FN : Faux négatifs, FP : Faux positifs, VN : Vrais négatifs, VP : Vrais positifs

Les deux groupes semblaient être similaires en termes d'âge, de sexe, taux de leucocytes et taux de CRP pré opératoire, de délai depuis la dernière chirurgie, de prise d'antibiotiques dans les 21 jours précédant l'intervention (Tableau 2). Sur 395 PCR dans le groupe VN + VP + FP, 222 avaient une culture stérile. Dans le groupe FN, 50% (12/24) avaient une culture positive à SERM, 8% (2/24) à SARM contre 1% de SERM (5/395) et 1% de SARM (5/395) dans l'autre groupe. Sur les 197 cultures positives, il y avait une incidence de SERM/SARM de 21,3% (42/197), soit 10% (42/419) de tous les prélèvements (Tableau 2). Dans le groupe VN, il y avait 4% (14/395) de germes résistants au traitement antibiotique instauré après adaptation au résultat du test PCR (Tableau 1).

Les valeurs intrinsèques du test PCR pour le diagnostic des SARM et des SERM dans le cadre des IOAM étaient de 42,86% de sensibilité et 96,82% de spécificité (Tableau 1) tandis que la valeur prédictive positive était de 60% et de 93,83% pour la valeur prédictive négative.

Dans 9,1% des cas (38/419), l'antibiothérapie mise en place après réception du test PCR n'était pas adaptée. Ces 38 cas correspondaient respectivement à 24 tests faux négatifs et 14 tests vrais négatifs mais pour lesquels les bactéries étaient résistantes à l'Axépim. Dans 2,9% des cas (12/419), l'antibiothérapie était prolongée à tort alors que dans 88% des cas (369/419), le résultat du test permettait une adaptation correcte et précoce de l'antibiothérapie (Tableau 1).

Tableau 2 : Descriptif de la population, résultats FN comparés aux résultats VN, VP et FP :

Caractéristiques :	Faux négatifs		Résultats VN, VP et FP.	
	n		n	
Age, moyenne ± ET (années)	24	44,6 ± 18,7	395	45 ± 15,6
Sexe féminin	24	8 (33,3%)	395	131 (33,2%)
Allergie aux antibiotiques	24	1 (4%)	395	31 (8%)
Taux de leucocytes préopératoire, médian (IQR) (/mm ³)	21	8530 (6900 ; 10890)	318	8405 (6670 ; 10460)
Taux CRP préopératoire, médiane (IQR) (mg/L)	13	6 (0 ; 16)	242	8 (0 ; 32)
Prise d'antibiothérapie dans les 21 jours qui précèdent la chirurgie	24	1 (4%)	395	14 (3%)
Résultat de la culture bactérienne	24		395	
Stérile		0		222 (56%)
SEMS + Staphylocoque sensible à la Métilcilline (Hors SAMS)		0		40 (10%)
SERM + Staphylocoque résistant à la Métilcilline (Hors SARM)		12 (50%)		5 (1%)
SAMS		0		24 (6%)
SARM		2 (8%)		5 (1%)
Streptocoque		0		3 (1%)
Bacille gram négatif		0		17 (4%)
Bacille gram positif		0		23 (6%)
Bactérie anaérobie		0		1 (1%)
Groupes multiples sans SARM/SERM		0		47 (12%)
Groupes multiples avec SARM/SERM		10 (42%)		8 (2%)
Durée antibiothérapie post-opératoire, médiane (IQR) (en semaines)	24	17,7 (11,7 ; 26,6)	388	6,4 (3,6 ; 14,2)
Efficacité de l'axépipim sur les résultats des cultures	24		395	
Oui (ou daptomycine pour VP)		0		381 (96%)
Non		24 (100%)		14 (4%)
Délai depuis la dernière chirurgie	24		395	
Pas d'antécédent chirurgical		0		5 (1%)
Précoce (< 3 mois)		10 (42%)		122 (31%)
Tardive		12 (50%)		216 (55%)
Chronique (> 2 ans)		2 (8%)		52 (13%)
Types de chirurgie :	24		395	
Ostéosynthèses		11 (46%)		110 (28%)
Cure de Pseudarthroses		10 (42%)		172 (44%)
Arthrodèses		3 (12%)		103 (26%)
Autres*		0 (0%)		10 (2%)
Nombre de chirurgies avant le test	24		391	
MEDIANE (IQR)		2 (1 ; 3)		2 (1 ; 3)
Greffe sur le site opératoire	24	12 (50%)	395	236 (60%)

IMC : Indice de masse corporelle, ET : Écart-type, IQR : Écart interquartile, mg/L : Milligramme par litre, mm³ : Millimètre cube.

FN : Faux négatifs, FP : Faux positifs, VN : Vrais négatifs, VP : Vrais positifs

Groupes multiples : plusieurs groupes bactériens différents dans les cultures bactériennes, IQR : Écart interquartile.

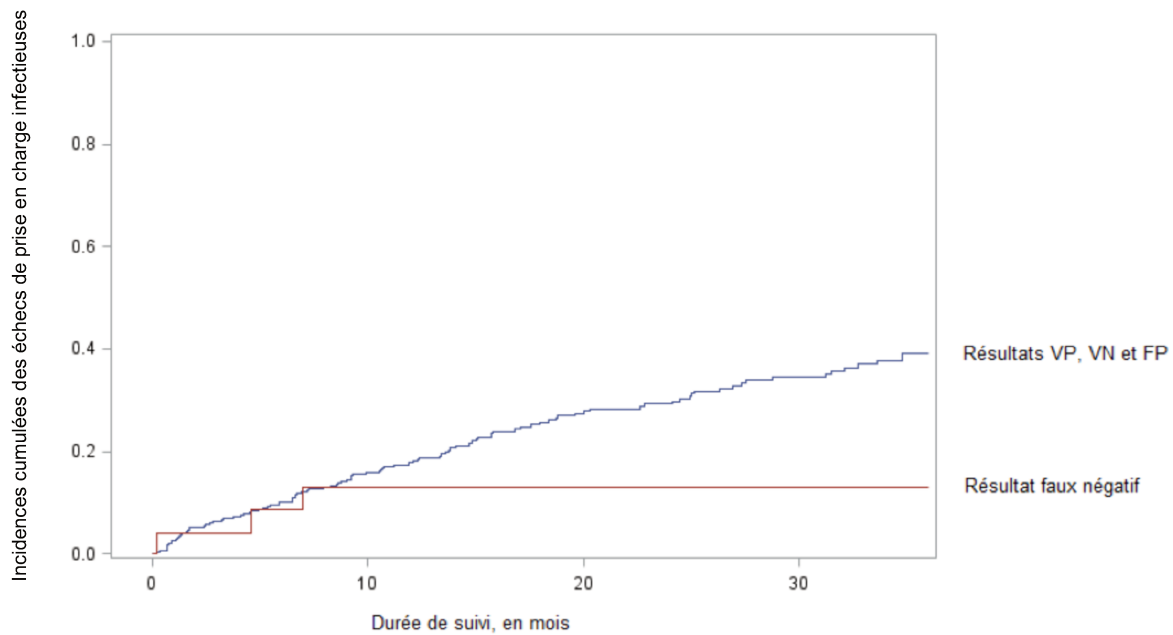
* Types de chirurgies : Autres 10 (2%) :

- 3 ligamentoplasties de ligament croisé antérieur de genou,
- 3 réinsertions de coiffe des rotateurs sous arthroscopie avec ancrés,
- 2 arthrolyses de genou avec présence de plaque d'ostéosynthèse,
- 1 ligamentoplastie de symphyse pubienne,
- 1 pandiaphysite sur ablation de clou d'humérus avec présence de cerclages en post opératoire.

Ces 10 résultats de PCR sont revenus pour 9 vrais négatifs et 1 vrai positif à SERM (ligamentoplastie de genou).

Le taux d'échec de prise en charge infectieuse pour le groupe FN n'était pas significativement différent de l'autre groupe avec respectivement 20,8% (5/24) versus 17,7% (70/395) ($p = 0,79$) (Figure 2).

Figure 2 : Incidences cumulées des échecs de prise en charge infectieuse en fonction du résultat PCR sur les 36 premiers mois de suivi :



FP : Faux positifs, VN : Vrais négatifs, VP : Vrais positifs

Hazard ratio : 1,12, p = 0,79 (0,47 - 2,69)

Parmi les 5 échecs de prise en charge infectieuse du groupe FN : il y avait 2 récurrences d'infections, 2 superinfections et une antibiothérapie suppressive. Parmi les 70 échecs de prise en charge infectieuse du groupe VP + VN + FP, il y avait 24 récurrences d'infections, 31 superinfections, 9 amputations, 4 antibiothérapies suppressives et 2 décès liés à l'infection.

Parmi les facteurs étudiés par analyses bi-variées, seules l'existence d'une ouverture cutanée lors du traumatisme initial ($p = 0,005$) et la présence à la culture de groupes bactériens multiples ($p < 0,001$) étaient des facteurs de risque d'avoir un test faux négatif (Tableau 3).

Tableau 3 : Recherche de facteurs prédictifs de résultats faux négatifs : Analyses bi-variées (test GLIMMIX p = 0,05) :

Caractéristiques :	Faux négatifs		Résultats VN, VP et FP		p =
	n	n (%)	n	n (%)	
Antécédent d'infection sur ce site	24	6 (25%)	395	115 (29%)	p = 0,67
Antibiothérapie locale (poudre de Vancomycine)	24	2 (8%)	395	45 (11%)	p = 0,65
IMC, moyenne ± ET (kg/m ²)	24	28,8 ± 6,1	386	26,9 ± 5,6	p = 0,11
Fumeur	24	10 (42%)	395	192 (49%)	p = 0,74
Diabète	24	4 (17%)	395	46 (12%)	p = 0,46
Immunosuppression	24	5 (21%)	395	82 (21%)	p = 0,99
Score ASA	24		395		p = 0,42
1		11 (46%)		214 (54%)	
2		10 (42%)		145 (37%)	
3		3 (12%)		35 (9%)	
4		0		1 (0%)	
Groupe bactérien de la culture :	24		395		p <0,001
Stérile		0		222 (56%)	
Mono bactérien		14 (58%)		118 (30%)	
Pluri bactériens		10 (42%)		55 (14%)	
Matériels post opératoire	24		395		p = 0,14
Plaque		8 (33%)		204 (52%)	
Clou		11(46%)		99 (25%)	
Fixateur externe		0 (0%)		10 (2%)	
Autres		5 (21%)		82 (21%)	
Ouverture cutanée lors du traumatisme initial	24	17 (71%)	395	159 (40%)	p = 0,05

FN : Faux négatifs, FP : Faux positifs, VN : Vrais négatifs, VP : Vrais positifs, IMC : Indice de masse corporelle (en Kilogramme par mètre carré), ET : Écart type

Discussion

Cette étude présente les résultats d'une stratégie innovante de détection précoce du SRM dans les IOAM. Il s'agit de la plus grande série de tests GeneXpert® MRSA dans les IOAM et la première à évaluer les résultats et les facteurs de risque d'avoir un résultat FN. Cette approche inédite permet d'adapter rapidement l'antibiothérapie chez des patients subissant parfois de multiples prises en charge chirurgicales. La prise en charge des patients infectés à SERM ou SARM aboutissent classiquement à des résultats moins bons que la prise en charge des SAMS et SEMS [7]. Diminuer la durée d'utilisation des antibiotiques actifs les SERM et SARM nous semble important afin de diminuer la sélection de germes résistants. La spécificité de 96,82% et la valeur prédictive négative de 93,83% sont intéressantes, mais étant donnée la faible prévalence des infections à SERM et SARM la sensibilité et la valeur prédictive positive nous semblent basses. La majorité des résultats FN sont liés à la présence de SERM aux cultures (50%). Cela pourrait être expliqué par le fait que le test GeneXpert® MRSA est conçu à l'origine pour la détection de *Staphylococcus aureus* et du SARM dans la peau et les tissus mous [17-19], avec des indications étendues dans le sang [20, 21] et les échantillons ostéo-articulaires prothétiques [10, 12, 22]. Cette adaptation rapide des résultats présente un risque de ne pas effectuer une couverture antibiotique complète chez certains patients (9,06% dans notre série). En effet, il y avait dans le groupe VN, 14 bactéries résistantes à l'antibiothérapie instaurée après adaptation au résultat du test. Sept de ces 14 (50%) patients ont présenté un échec de prise en charge infectieuse. Dix de ces 14 (71,4%) patients présentaient une ouverture cutanée au moment du traumatisme initial et les sept échecs de prise en charge présentaient un antécédent d'ouverture cutanée au moment du traumatisme initial. Le taux de faux négatif de 5,7% est faible et semble concordant avec les données de la littérature [10, 12]. La prévalence du SERM et SARM étant rare, nous avons comparé le taux d'échec de prise en charge infectieuse des FN à l'ensemble de la population et non aux VP afin d'augmenter la puissance de notre étude. Comme la majorité des auteurs, nous avons considéré l'antibiothérapie suppressive comme un échec de prise en charge infectieuse car l'objectif d'éradiquer l'infection est abandonné [23], bien que cela reste controversé dans les ostéosynthèses et qu'un arrêt de celle-

ci est généralement effectué après consolidation ou ablation du matériel. Ceci augmente artificiellement nos taux d'échecs.

Concernant les facteurs de risque de résultat FN, la présence de groupes bactériens multiples ne semble pas pouvoir être anticipée cependant, la présence d'une ouverture cutanée lors du traumatisme initial pourrait être retenue comme une exclusion de l'utilisation du test PCR.

Cette étude rétrospective présente certaines limites inhérentes telles que la fiabilité des informations provenant des dossiers médicaux, des données incomplètes, des erreurs de transcription et une forte hétérogénéité de la population. L'intégralité des traitements chirurgicaux et médicaux n'étaient pas standardisés pour les patients, mais tous les cas ont été revus, traités et approuvés par une équipe multidisciplinaire du CRIOAC du CHRU de Lille. Nous avons utilisé la culture comme gold standard pour déterminer l'existence d'une infection et comparer le résultat du test, mais les cultures restent imparfaites avec des erreurs potentielles.

Conclusion

Le test PCR GeneXpert® MRSA/SA SSTI dans le cadre des IAOM pour la détection du SERM et SARM présente une sensibilité de 42,86%, une spécificité de 96,82%, une VPP de 60% et une VPN de 93,83%. Après adaptation selon les résultats du test, 9,06% des antibiotiques sont inefficaces. L'existence d'une ouverture cutanée lors du traumatisme initial et la présence à la culture de groupes bactériens multiples étaient des facteurs de risque d'avoir un test faux négatif.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Valeurs diagnostiques du test PCR, efficacité des antibiothérapies.

Tableau 2 : Descriptif de la population, résultats FN comparés aux résultats VN, VP et FP.

Tableau 3 : Recherche de facteurs prédictifs de résultats faux négatifs : Analyses bivariées (test GLIMMIX $p = 0.05$)

Liste des figures

Figure 1 : Flow chart.

Figure 2 : Incidences cumulées des échecs de prise en charge infectieuse en fonction du résultat PCR sur les 36 premiers mois de suivi.

Références

1. Metsemakers WJ, Onsea J, Neutjens E, et al (2017) Prevention of fracture-related infection: a multidisciplinary care package. *Int Orthop* 41:2457–2469. <https://doi.org/10.1007/s00264-017-3607-y>
2. Olesen UK, Pedersen NJ, Eckardt H, et al (2017) The cost of infection in severe open tibial fractures treated with a free flap. *Int Orthop* 41:1049–1055. <https://doi.org/10.1007/s00264-016-3337-6>
3. Bonneville P, Bonnomet F, Philippe R, et al (2012) Early surgical site infection in adult appendicular skeleton trauma surgery: A multicenter prospective series. *Orthop Traumatol Surg Res* 98:684–689. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2012.08.002>
4. Bezstarosti H, Van Lieshout EMM, Voskamp LW, et al (2019) Insights into treatment and outcome of fracture-related infection: a systematic literature review. *Arch Orthop Trauma Surg* 139:61–72. <https://doi.org/10.1007/s00402-018-3048-0>
5. Metsemakers WJ, Kuehl R, Moriarty TF, et al (2018) Infection after fracture fixation: Current surgical and microbiological concepts. *Injury* 49:511–522. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2016.09.019>
6. Depypere M, Kuehl R, Metsemakers WJ, et al (2020) Recommendations for Systemic Antimicrobial Therapy in Fracture-Related Infection: A Consensus From an International Expert Group. *J Orthop Trauma* 34:30–41. <https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000001626>
7. Hischebeth GT, Randau TM, Ploeger MM, et al (2019) Staphylococcus aureus versus Staphylococcus epidermidis in periprosthetic joint infection-Outcome analysis of methicillin-resistant versus methicillin-susceptible strains. *Diagn Microbiol Infect Dis* 93:125–130. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2018.08.012>

8. Nguyen DT, Yeh E, Perry S, et al (2010) Real-time PCR testing for *mecA* reduces vancomycin usage and length of hospitalization for patients infected with methicillin-sensitive staphylococci. *J Clin Microbiol* 48:785–790. <https://doi.org/10.1128/JCM.02150-09>
9. Parta M, Goebel M, Thomas J, et al (2010) Impact of an Assay That Enables Rapid Determination of *Staphylococcus* Species and Their Drug Susceptibility on the Treatment of Patients with Positive Blood Culture Results. *Infect Control Hosp Epidemiol* 31:1043–1048. <https://doi.org/10.1086/656248>
10. Titécat M, Loïez C, Senneville E, et al (2012) Evaluation of rapid *mecA* gene detection versus standard culture in staphylococcal chronic prosthetic joint infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 73:318–321. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.04.011>
11. Dubouix-Bourandy A, de Ladoucette A, Pietri V, et al (2011) Direct Detection of *Staphylococcus* Osteoarticular Infections by Use of Xpert MRSA/SA SSTI Real-Time PCR. *J Clin Microbiol* 49:4225–4230. <https://doi.org/10.1128/JCM.00334-11>
12. Lourtet-Hascoëtt J, Bicart-See A, Félicé MP, et al (2015) Is Xpert MRSA/SA SSTI real-time PCR a reliable tool for fast detection of methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci in periprosthetic joint infections? *Diagn Microbiol Infect Dis* 83:59–62. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2015.04.009>
13. Aggarwal VK, Higuera C, Deirmengian G, et al (2013) Swab Cultures Are Not As Effective As Tissue Cultures for Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection. *Clin Orthop Relat Res* 471:3196–3203. <https://doi.org/10.1007/s11999-013-2974-y>
14. Zuluaga AF, Galvis W, Jaimes F, Vesga O (2002) Lack of microbiological concordance between bone and non-bone specimens in chronic osteomyelitis: an observational study. *BMC Infect Dis* 2:8. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-2-8>
15. Khan M, Rooh-ul-Muqim null, Zarin M, et al (2010) Influence of ASA score and Charlson Comorbidity Index on the surgical site infection rates. *J Coll Physicians Surg--Pak JCPSP* 20:506–509. <https://doi.org/08.2010/JCPSP.506509>

16. Kim PH, Leopold SS (2012) Gustilo-Anderson Classification. *Clin Orthop* 470:3270–3274. <https://doi.org/10.1007/s11999-012-2376-6>
17. Wolk DM, Marx JL, Dominguez L, et al (2009) Comparison of MRSASelect Agar, CHROMagar Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) Medium, and Xpert MRSA PCR for detection of MRSA in Nares: diagnostic accuracy for surveillance samples with various bacterial densities. *J Clin Microbiol* 47:3933–3936. <https://doi.org/10.1128/JCM.00601-09>
18. Wolk DM, Picton E, Johnson D, et al (2009) Multicenter Evaluation of the Cepheid Xpert Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) Test as a Rapid Screening Method for Detection of MRSA in Nares. *J Clin Microbiol* 47:758–764. <https://doi.org/10.1128/JCM.01714-08>
19. Rossney AS, Herra CM, Brennan GI, et al (2008) Evaluation of the Xpert methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) assay using the GeneXpert real-time PCR platform for rapid detection of MRSA from screening specimens. *J Clin Microbiol* 46:3285–3290. <https://doi.org/10.1128/JCM.02487-07>
20. Wolk DM, Struelens MJ, Pancholi P, et al (2009) Rapid Detection of Staphylococcus aureus and Methicillin-Resistant S. aureus (MRSA) in Wound Specimens and Blood Cultures: Multicenter Preclinical Evaluation of the Cepheid Xpert MRSA/SA Skin and Soft Tissue and Blood Culture Assays. *J Clin Microbiol* 47:823–826. <https://doi.org/10.1128/JCM.01884-08>
21. Scanvic A, Courdavault L, Sollet JP, Le Turdu F (2011) [Interest of real-time PCR Xpert MRSA/SA on GeneXpert(®) DX System in the investigation of staphylococcal bacteremia]. *Pathol Biol (Paris)* 59:67–72. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2010.07.016>
22. Titécat M, Wallet F, Robineau O, et al (2017) Focus on MRSA/SA SSTI Assay Failure in Prosthetic Joint Infections: 213 Consecutive Patients Later. *J Clin Microbiol* 55:635–637. <https://doi.org/10.1128/JCM.01658-16>
23. Escudero-Sanchez R, Senneville E, Digumber M, et al (2020) Suppressive antibiotic therapy in prosthetic joint infections: a multicentre cohort study. *Clin Microbiol Infect* 26:499–505. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.09.007>

AUTEUR : Nom : MARTIN

Prénom : Théo

Date de Soutenance : 23/06/2021

Titre de la Thèse : Évaluation du test GeneXpert® MRSA/SA SSTI pour le diagnostic des infections des ostéosynthèses, des arthrodèses et des pseudarthroses.

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Chirurgie orthopédique, infectiologie.

DES + spécialité : Chirurgie Orthopédique et Traumatologique.

Mots-clés : infection sur matériel, bio marqueurs, gène MecA, CRIOAC.

Résumé :

Introduction : Le test PCR GeneXpert® MRSA/SA SSTI (PCR) permet la détection précoce des Staphylocoques résistants à la méticilline. Nous avons mené une étude rétrospective chez des patients porteurs d'un matériel d'ostéosynthèse non prothétique dans le but : de définir les performances diagnostiques du test PCR, d'identifier le taux d'échec de prise en charge et de chercher les facteurs de risque d'avoir un résultat faux-négatif (FN).

Matériel et Méthodes : Les résultats des tests PCR et les cultures conventionnelles pour des infections ostéo-articulaires sur matériel non prothétiques sur quatre ans (2012-2016) ont été comparés pour identifier : les valeurs diagnostiques du test PCR et le taux d'antibiothérapies adaptées. Les échecs de prise en charge infectieuse entre les résultats du groupe FN et les autres ont été comparés. Nous avons cherché des facteurs de risques d'avoir un résultat faux négatif.

Résultats : Après analyse de 419 PCR, la sensibilité était de 42,86%, la spécificité de 96,82%, la VPP 60% et la VPN 93,83%. Le taux d'antibiothérapies adaptées était de 90,94% (381/419) et 9,06% (38/419) étaient inadaptées. Les taux de patients pour lesquels la prise en charge infectieuse a échoué n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes (Groupe FN : 20,8% ; autre groupe : 17,7%, HZ = 1,12 (IC95 0,47-2,69, p = 0,79)). Une ouverture cutanée lors du traumatisme initial (p= 0,05) et de multiples groupes bactériens aux cultures (p < 0,001) étaient des facteurs de risque d'avoir un résultat FN.

Conclusion : Le test PCR permet de diminuer la durée d'antibiothérapie à large spectre mais engendre un défaut de couverture antibiotique dans 9,06% des cas.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur MIGAUD Henri

Asseseurs : Monsieur le Professeur SENNEVILLE Éric

Madame le Docteur TITÉCAT Marie

Monsieur le Docteur MARTINOT Pierre