

## COMPTE RENDU DE LA REUNION SCIENTIFIQUE

<b>REUNION</b>	<b>LUNDI 31 MARS 2014 - 15h à 17h</b>
<b>TYPE DE REUNION</b>	<b>VISIOCONFERENCE</b>
<b>SECRETAIRE</b>	<b>CAMPEAUX</b> Halima, RENNES
<b>CONTROLEUR DU TEMPS</b>	<b>Cédric ARVIEUX</b>
<b>ORDRE DU JOUR</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Point financier (C. Arvieux)</li> <li>2. Validation de la répartition des crédits « base de données »</li> <li>3. Rapport d'activité 2014 : proposition de méthodologie commune à l'ensemble des 6 centres (C. Arvieux, M. Gheno)</li> <li>4. Point sur le rapport d'activité électronique testé par Tours (M. Ribaudeau)</li> <li>5. Point sur la base de données nationales RCP et son exploitation scientifique (E. Stindel, N. Asseray)</li> <li>6. Protocoles en cours et en projet             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. DATIPO</li> <li>b. MICROBIOS                 <ol style="list-style-type: none"> <li>i. Financement Microbios 2</li> <li>ii. Exploitation des prélèvements de Microbios 1</li> </ol> </li> <li>c. PHRC National EVRIOS, essai IZIRIDE</li> </ol> </li> <li>7. Participation au PHRC : dépistage Staphylocoque aureus / St Etienne. (L. Bernard)</li> <li>8. Rafraîchissement du règlement intérieur du CRIOGO (en PJ dans le mail)</li> <li>9. Nouveautés du site Internet, alimentation de la base documentaire du site. Une veille bibliographique organisée par les « jeunes » ?</li> <li>10. Quelles procédures communes de prise en charge ou de prévention des infections ostéo-articulaires sur matériel dans le grand Ouest ?</li> <li>11. Organisation de notre rencontre d'Angers du mois d'octobre 2014</li> <li>12. Questions diverses.</li> </ol>
<b>PARTICIPANTS</b>	<p><b>Présents</b> : <b>ABGUEGUEN</b> Pierre, Infectiologie, ANGERS - <b>ANSART</b> Séverine, Infectiologie, BREST - <b>ARVIEUX</b> Cédric, Infectiologie, RENNES - <b>ASSERAY</b> Nathalie, Infectiologie, NANTES - <b>BEMER</b> Pascale, Microbiologie, NANTES - <b>BERNARD</b> Louis, Infectiologie, TOURS - <b>CORVEC</b> Stéphane, Microbiologie, NANTES - <b>FEVRE</b> Karine, TEC TOURS - <b>GHENO</b> Marie, TEC, RENNES - <b>GREVES</b> Anaïs, TEC, BREST - <b>HAPPI</b> Line, TEC, NANTES - <b>HUYGUES-DES-ETAGES</b> Florence, TEC, POITIERS - <b>ROSSET</b> Philippe, Chirurgie Orthopédique, TOURS - <b>TOUCHAIS</b> Sophie, Chirurgie Orthopédique, NANTES - <b>VIORICA</b> Balan, TEC Angers - <b>RIBAudeau</b> Murielle, Secrétaire, TOURS - <b>RATAJCZAK</b> Maja, MEC, RENNES -</p> <p><b>Excusés</b> : <b>QUENTIN</b> Roland TOURS - <b>MOAL</b> Gwénaél, Infectiologie, POITIERS - <b>MULLEMAN</b> Denis, Rhumatologie, TOURS - <b>ROBLLOT</b> France, Infectiologie, POITIERS - <b>STINDEL</b> Eric, Chirurgie Orthopédique, BREST</p>

### Point financier (C. Arvieux)

**Cédric Arvieux**

<b>CONCLUSIONS</b>	Les comptes du CRIOGO pour Rennes/Angers/Brest sont excédentaires, et il ne faut pas trop tarder à engager les provisions prévues, au risque qu'elles disparaissent au bout d'un certain temps. Les conventions prévues suite au conseil scientifique d'octobre avancent et devraient être signées dans le courant de l'année 2014 (notamment pour MICROBIOS).	
<b>MESURES A PRENDRE</b>	<b>PERSONNE RESPONSABLE</b>	<b>DELAI A RESPECTER</b>
	C. Arvieux	

## Validation de la répartition des crédits « base de données »

Cédric Arvieux

<b>DISCUSSION</b>	<p><b>Précisions :</b> En 2012 : 1 seule ligne de crédits ciblés de la base nationale pour tous les centres référents, nous avons pris la décision de la partager entre les 6 centres et les signatures de convention étaient en cours pour le reversement. En 2014 : Le ministère a finalement décidé de reverser aux centres correspondants la même somme que celle qu'il avait versé aux centres de référence (grâce à la pression de nous tous !!) : il n'est donc plus nécessaire de prévoir de partage, chaque centre ayant in fine reçu la même chose (il n'y a pas de versement 2014 pour les centres de référence, mais uniquement pour les centres correspondants). Le processus de convention va être annulé après explications aux administrations (qui ont parfois un peu de mal à suivre, ce que l'on comprend...).</p> <p>A noter que les administrations devront justifier auprès du ministère de l'utilisation de ces crédits (temps d'administrateur de bases de données, de secrétariats, de TECs...). Les responsables des centres correspondants sont appelés à la vigilance pour que l'argent arrive bien au bon endroit (même si ce sont des sommes un peu symboliques).</p>	
<b>CONCLUSIONS</b>	Vérifier que les services financiers des centres correspondants aient bien reçu la ligne de crédit allouée.	
<b>MESURES A PRENDRE</b>	<b>PERSONNE RESPONSABLE</b>	<b>DELAI A RESPECTER</b>
Faire la vérification de l'arrivée du financement dans le CH et qu'il est bien ciblé vers l'activité du centre de référence.	Responsables des centres correspondants	Avant le prochain CS

## Rapport d'activité 2014 : proposition de méthodologie commune à l'ensemble des 6 centres (C. Arvieux, M. Gheno)

Cédric Arvieux

<b>DISCUSSION</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trop de disparités dans les rapports d'activité des centres. Le ministère compare les activités des centres sur des bases complètement différentes d'un centre à l'autre, ce qui aboutit à des aberrations d'interprétation. Marie Gheno va élaborer un tableau comparant les ETP de chaque centre du CRIOGO en 2012 afin de mettre en évidence les discordances et que l'on puisse rendre des données plus homogènes pour 2013.</li> <li>Pour la microbiologie, peut-être dû au fait que certains centres incluent le temps 'technicien' et pour les services cliniques du temps 'infirmier' représentant une part non négligeable de l'activité globale, alors que d'autres centres ne déclarent quasiment aucune activité dédiée à la prise en charge des IOAC en dehors de celle du responsable du centre sur la partie administrative.</li> <li>Rapport électronique « test » mis en place pour 2014 : Réfléchir à une méthodologie commune aux 6 centres.</li> <li>Proposition d'intégrer d'autres métiers :             <ul style="list-style-type: none"> <li>la rééducation fonctionnelle (pas d'activité dédiée, c'est à la demande ...). Comment la recenser ?</li> <li>le temps infirmier : ne pas compter les ETP (trop fastidieux) mais le préciser en commentaires dans le RA.</li> </ul> </li> <li>Pour les laboratoires de microbiologie : Déterminer et noter le temps de technicien ou si pas possible faire une moyenne par rapport à la file active.</li> <li>Activité 'formation/enseignement' : comment déclarer les heures ? De plus, les centres correspondants n'ont pas la possibilité de notifier cette activité. Il faudrait donc envisager de l'ajouter à l'activité enseignement des centres de Référence.</li> <li>Ajouter le DIU dans les commentaires en texte libre si possible.</li> <li>Activité 'Recherche' : ne faire apparaître que les publications concernant les IOA</li> </ul>	
<b>CONCLUSIONS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Etre homogène dans l'ensemble des rapports du CRIOGO.</li> <li>Les TECs se réuniront avant l'été afin de discuter des difficultés rencontrées lors du remplissage du RA.</li> </ul>	
<b>MESURES A PRENDRE</b>	<b>PERSONNE RESPONSABLE</b>	<b>DELAI A RESPECTER</b>
Mettre en place un tableau pour le codage	Cédric Arvieux et Marie Gheno	Rapidement

## Point sur le rapport d'activité électronique testé par Tours (M. Ribaudeau)

Cédric Arvieux

<b>DISCUSSION</b>	<p>Suite à la proposition de la DGOS, le Centre de Tours a expérimenté le rapport d'activité 2013 en ligne. L'objectif était de tester le maniement, la facilité d'utilisation, la clarté des questions etc...</p> <p>Après vérification des informations contenues dans la page d'accueil (complétées si besoin), la saisie des données s'articule autour de 10 items :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• l'identification,</li> <li>• les données financières,</li> <li>• 4 parties concernant l'activité :             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. la coordination, orientation, expertise</li> <li>2. la prise en charge de recours</li> <li>3. la formation continue, l'enseignement</li> <li>4. la recherche</li> </ol> </li> <li>• Projets et perspectives</li> <li>• 2 parties destinées à être remplies par les centres correspondants.</li> </ul>		
<b>CONCLUSIONS</b>	<p>Des commentaires sur les difficultés rencontrées lors du remplissage ont été transmis à la DGOS et au Centre de Recherche et de Compétence en Logistique Hospitalière qui gère le dispositif. Suite à ces remarques, des éléments ont été ajoutés/améliorés et le rapport définitif peut désormais être complété. Après validation par les chefs d'établissements, il devra être envoyé sous format papier (avec l'export PDF) aux ARS.</p>		
<b>MESURES A PRENDRE</b>	<b>PERSONNE RESPONSABLE</b>	<b>DELAI A RESPECTER</b>	
Faire une réunion fin avril sur les difficultés de remplissage	M. Ribaudeau	Prochainement	

### Point sur la base de données nationales RCP et son exploitation scientifique (E. Stindel et N. Asseray)

**Cédric Arvieux**

<b>DISCUSSION</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pas de retour sur le sujet par E. Stindel, qui est excusé ce jour.</li> <li>• N. Asseray fait part du retour de la réunion des utilisateurs :             <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grande disparité d'utilisation d'un centre à l'autre</li> <li>- RCP est bien remplie mais reste compliquée pour la microbiologie</li> <li>- Le rapport d'activité devrait être fiable cette année</li> <li>- Se donner un cadre commun pour le Criogo</li> </ul> </li> </ul>		
<b>CONCLUSIONS</b>	Proposition de lancement d'une requête par le ministère pour les centres CRIOGO afin de mettre en évidence les dysfonctionnements.		
<b>MESURES A PRENDRE</b>	<b>PERSONNE RESPONSABLE</b>	<b>DELAI A RESPECTER</b>	
Ecrire au ministère et au gestionnaire de la base de données nationale pour faire part de notre besoin de pouvoir disposer d'une exploitation scientifique des données que nous rentrons dans la base !	Cédric Arvieux	Prochainement	

### Protocoles en cours et en projet

- a. **DATIPO**
- b. **MICROBIOS**
  - i. **Financement Microbios 2**
  - ii. **Exploitation des prélèvements de Mic**
- c. **PHRC National EVRIOS**

**Cédric Arvieux**

<b>DISCUSSION</b>	<p><b>DATIPO</b> <u>Tours :</u> 290 patients inclus. On attend 40 patients. Une baisse d'inclusion en janvier/février. On attend un financement supplémentaire au prorata du nombre d'inclusions. Les centres de l'Ouest assurent près de 2/3 du recrutement national, bien épaulés par Lyon (merci à nos collègues de Rhône-Alpes !). Il faudrait que les centres du CRIOGO qui n'ont pas encore inclus de patients, ou relativement peu, arrivent à se mobiliser sur le sujet. Fin des inclusions en mai 2015.</p> <p><b>MICROBIOS</b> <u>Poitiers :</u></p>		
-------------------	--	--	--

	<p>Toujours en attente du financement complémentaire du laboratoire pour ce projet. Entre-temps, une proposition est faite par Frédéric Laurent (MOBIDIAG Lyon) pour tester un Kit « puce ADN ». La question se pose de savoir s'il est possible de reporter le financement de MICROBIOS 2 validé lors du conseil scientifique en mars 2013 à celui-ci qui paraît plus intéressant et ambitieux (120 000 €). Une grosse partie du projet sera alors portée par MOBIDIAG.</p> <p>Cédric Arvieux précise que le financement de ce projet a été voté lors du CS d'octobre, et que le sous-groupe des microbiologistes du CRIOGO est libre de choisir ce qu'il souhaite en faire concernant les méthodes utilisées.</p> <p>Accord du conseil pour ces modifications : rédaction d'une nouvelle convention et renouvellement du document établi pour les projets scientifiques de recherche du CRIOGO. Modifications à faire rapidement car le budget alloué à MICROBIOS doit être utilisé avant la fin de l'année.</p> <p><b>PHRC National EVRIOS</b></p> <p>Le projet n'a pas été retenu au niveau de l'inter-région. Beaucoup de travail pour ce projet mais il a été décidé de le redéposer en PHRC National avec quelques modifications, ce qui sera fait lors de l'appel d'offre du printemps.</p> <p><b>Projet IZIRIDE</b></p> <p>Pour information : notre collègue de Rennes, Fabien Fily souhaite monter un projet de recherche autour de l'utilisation Rifampicine/moxifloxacine dans les infections à enterocoques et à <i>Propionibacterium acnes</i>. Le projet sera présenté lors de la soirée bibliographique du 4 avril à Rennes. Des discussions sont en cours avec les méthodologistes, le projet sera représenté une fois plus abouti (<b>pré-projet en annexe</b>).</p>
--	--

<b>CONCLUSIONS</b>	Equipe de Rennes sur le dossier EVRIOS pour le déposer jeudi prochain dernier délai.	
<b>MESURES A PRENDRE</b>	<b>PERSONNE RESPONSABLE</b>	<b>DELAI A RESPECTER</b>
Déposer le dossier PHRC national EVRIOS	Cédric Arvieux/M. Gheno	3 avril

### Participation au PHRC : dépistage staphylococcus aureus / St Etienne. (L. Bernard)

Cédric Arvieux

<b>DISCUSSION</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Participation nationale</li> <li>Intéressant</li> <li>Repérer les patients, accord des anesthésistes</li> <li>Dépistage + décolonisation nasale (pré et post opératoire) : impact sur contamination PTH/PTG ?</li> </ul>	
<b>CONCLUSIONS</b>	On part du principe que le CRIOGO pourra participer si le projet se met en place.	
<b>MESURES A PRENDRE</b>	<b>PERSONNE RESPONSABLE</b>	<b>DELAI A RESPECTER</b>
Mail au porteur de projet pour signaler notre accord de principe	C. Arvieux	Avant la fin de la semaine

### Rafraîchissement du règlement intérieur du CRIOGO (en PJ dans le mail)

Cédric Arvieux

<b>DISCUSSION</b>	<p>Pas de grande modification, seulement :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Modification de la présidence des conseils. Le président est le même pour les CS et CG, car en pratique il est très difficile de séparer l'activité des deux conseils.</li> <li>Une demande est faite pour que chaque centre réactualise ses propres listes de représentants (conseil gestion et scientifique), avec 4 titulaires et 4 suppléants. Pour ceux qui ne l'ont pas encore fait, faire passer cette liste de 8 noms en CME et renvoyer l'accord à Halima Campeaux au secrétariat du CRIOGO.</li> </ul>	
<b>CONCLUSIONS</b>	Disposer d'une liste complète de 48 personnes (8 x 6 centres) pour notre prochaine réunion annuelle d'octobre.	
<b>MESURES A PRENDRE</b>	<b>PERSONNE RESPONSABLE</b>	<b>DELAI A RESPECTER</b>
Réactualiser les listes, les faire passer en CME	Les responsables de centres	Avant le prochain CS d'octobre 2014

## Nouveautés du site Internet, alimentation de la base documentaire du site. Une veille bibliographique organisée par les « jeunes » ?

**Cédric Arvieux**

<b>DISCUSSION</b>	Le site est opérationnel mais on rencontre des petits soucis d'interface. Pour l'instant, les centres peuvent transmettre à M. Gheno les documents à mettre en ligne. Par la suite, les centres pourront faire les mises en ligne de façon autonome, mais cela nécessite que l'interface soit revue et que le CRIOGO ait de meilleures relations avec son administrateur de site (ou en change...). Il est important que tous les centres transmettent de l'information, sinon le site risque d'être « renno-rennais »...		
<b>CONCLUSIONS</b>	Transmettre vos demandes pour mise en ligne		
<b>MESURES A PRENDRE</b>	<b>PERSONNE RESPONSABLE</b>	<b>DELAI A RESPECTER</b>	
Alimenter le site	M. Gheno	Au fil de l'eau...	

## Quelles procédures communes de prise en charge ou de prévention des infections ostéo-articulaires sur matériel dans le grand Ouest ?

**Cédric Arvieux**

<b>DISCUSSION</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Livret patient à Rennes : Proposer aux centres pour adapter à chaque établissement.</li> <li>• Bilan pré prothèse : Définir un protocole régional de prise en charge pour début 2015. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Travail en sous-groupes : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nez :</li> <li>- Dents : S.Touchais</li> <li>- Urine : L. Bernard</li> </ul> </li> <li>- Sujet à aborder à Angers à la réunion annuelle en octobre 2014</li> <li>- Revue bibliographie par Louis Bernard</li> </ul> </li> </ul>		
<b>CONCLUSIONS</b>	Le bilan pré-prothèse est mis dans les priorités d'action du CRIOGO, avec l'objectif d'aboutir à des recommandations inter-regionales en 2015.		
<b>MESURES A PRENDRE</b>	<b>PERSONNE RESPONSABLE</b>	<b>DELAI A RESPECTER</b>	

## Organisation de notre rencontre d'Angers du mois d'octobre 2014

**Cédric Arvieux**

<b>DISCUSSION</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comme chaque année, l'équipe locale s'occupe : <ul style="list-style-type: none"> <li>- de faire des propositions de programme et d'intervenants.</li> <li>- de réserver les salles de réunion, hôtel-restaurant et le traiteur (logistique locale) en coopération avec le secrétariat du CRIOGO à Rennes.</li> </ul> </li> <li>• L'équipe de Rennes en collaboration avec Angers s'occupe de la partie des invitations.</li> <li>• Inviter E. Senneville pour représenter un autre CRIOA ?</li> </ul>		
<b>CONCLUSIONS</b>	Proposer le programme et faire un tour de table pour les idées, etc ...		
<b>MESURES A PRENDRE</b>	<b>PERSONNE RESPONSABLE</b>	<b>DELAI A RESPECTER</b>	
Proposer le programme Proposer les intervenants Logistique sur place	P. Abgueguen – C. Arvieux	Avant l'été	

## Questions diverses.

**Cédric Arvieux**

<b>DISCUSSION</b>	<p>Angers : étude antibiofilmogramme proposée par société de Clermont-Ferrand sur 10 patients par centre à partir de la cohorte Microbios.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Technique qui semble intéressante</li> <li>- Pas encore parler du coût</li> <li>- Envoyer le premier Draft à Cédric</li> <li>- Ok sur le principe Cédric, attendre les documents.</li> </ul> <p><b>Réunion des conseils</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prochaine réunion Angers CG et CS le 17 octobre</li> <li>• On prévoit un nouveau CS début 2015, et il faudra envisager d'en rajouter un troisième (on pourrait coupler un CS avec la réunion qui sera nécessaire pour faire le bilan du DIU, car 3 CS par an ne serait pas du luxe. Par contre, compte-tenu du caractère assez limité des finances propres du CRIOGO, un seul conseil de gestion couplé à la réunion annuelle paraît suffisant.</li> </ul> <p><b>DIU</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'année prochaine : faire un débriefing de la session 2013-2014 pour la session 2014-2015</li> <li>• Proposition de date pour la prochaine session en début juin par L. Bernard</li> <li>• Examen le 19 mai 2014</li> <li>• Qui fait les questions ? 5 personnes maximum afin d'éviter de faire trop circuler les sujets.</li> </ul>	
<b>CONCLUSIONS</b>	Fixer la date du « bilan DIU »	
<b>MESURES A PRENDRE</b>	<b>PERSONNE RESPONSABLE</b>	<b>DELAI A RESPECTER</b>
Mettre en place le DIU pour la session 2014-2015 Fixer la date du « bilan DIU »	L. Bernard et C. Arvieux	Juin 2014

Relu et corrigé par Cédric Arvieux et Louis Bernard

**Liste des annexes :**  
1. Projet Iziride

# Projets de recherche CRIOGO

---

## IZIRIDE

---

Association moxifloxacine-rifampicine dans le traitement des infections ostéo-articulaires avec matériel étranger à bactéries gram + sensibles hors Staphylocoques (*Streptococcus spp*, *Enterococcus spp.*, *Propionibacterium acnes*) : une étude pilote

### Porteurs du projet

---

Investigateur principal :

Dr F. Fily, service des maladies infectieuses et réanimation médicale, CHU Rennes

Investigateurs associés :

Dr F. Pelé, service d'épidémiologie et de santé publique, CHU Rennes

Dr F. Lemaitre, service de pharmacologie, CHU Rennes

Pr A. Gougeon, service de bactériologie, CHU Rennes

CRIOGO

ARC

Marie Gheno, CRIOGO, Rennes

### Contexte scientifique

---

#### Justification de l'étude, Question posée

Les bactéries à gram + hors *Staphylococcus spp.* (*Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Propionibacterium acnes*) sont impliquées dans environ 20% des infections sur prothèses articulaires [1, 2, 3], un peu moins fréquemment dans les infections sur matériel rachidien (de 5 à 16% de cas [4, 5]). Parmi les Streptocoques, ceux du groupe B sont les plus fréquemment en cause [6], impliqués dans 3 à 6% des infections sur prothèses de hanche et de genou [7, 8, 9]. Les Entérocoques sont retrouvés dans 4 à 10% des cas [1, 2, 3]. *Propionibacterium acnes*, plus rarement impliqué, concerne particulièrement les infections de prothèses d'épaule (jusqu' à 19 % des cas [10]). Les infections à ces 3 types de bactéries sont fréquemment polymicrobiennes, dans 20 à 30 % des cas [9, 11], jusqu' à 80% pour les infections de prothèses à Entérocoque [12].

Alors que l'antibiothérapie des infections ostéo-articulaires sur matériel à *Staphylococcus spp.* fait l'objet d'un large consensus, relais orale de première intention associant rifampicine et fluoroquinolone (ofloxacin, levofloxacin ou ciprofloxacin) [13,14], le traitement optimal des infections aux autres principaux gram + (*P.acnes*, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus spp.*) est débattu. Certaines équipes proposent un traitement intraveineux par amoxicilline en monothérapie pour la durée totale du traitement (6 à 12 semaines), attitude proche des recommandations américaines [14]. D'autres, plus proches des recommandations françaises [13], proposent, après plusieurs semaines de traitement intraveineux, un relais orale par amoxicilline associée parfois à la rifampicine [6, 7, 13, 15] ou à une fluoroquinolone [5]. La biodisponibilité orale de l'amoxicilline (de l'ordre de 50%) et son coefficient de diffusion tissulaire ostéo-articulaire relativement faible n'en font pourtant pas un bon candidat pour le traitement orale de ce type d'infection. Par ailleurs, in vitro, l'association amoxicilline-rifampicine peut être antagoniste [16], ou même favoriser l'émergence de résistance à la rifampicine [17].

La formation de biofilm est un mode bien décrit d'organisation des bactéries au contact de matériel étranger, favorisant l'infection chronique. Ceci est bien décrit pour *Staphylococcus spp.* mais aussi pour *P.acnes* [18] et *Enterococcus spp.* [17, 19]. Quelle que soit la prise en charge chirurgicale, et surtout si le matériel étranger est laissé en place, l'utilisation d'antibiotiques à bonne activité sur les bactéries du biofilm telle que la rifampicine semble primordiale [14, 20].

La rifampicine est active in vitro sur les Streptocoques, Entérocoques et *P. acnes* et son efficacité sur le biofilm a été montrée sur des modèles expérimentaux en monothérapie ou en association avec une fluoroquinolone pour *P. acnes* [21] et *E. faecalis* [17].

Les fluoroquinolones sont habituellement actives sur *P. acnes*. Pour les infections à Streptocoques ou Entérocoques, seuls la lévofloxacin et la moxifloxacin sont susceptibles d'être efficaces. Pour ces 3 types de bactérie, la moxifloxacin possède les CMI les plus basses [22, 23, 24, 25] et sa diffusion ostéo-articulaire semble particulièrement bonne : près de 100% de diffusion dans le liquide synovial [26], de l'ordre de 80% dans l'os [27]. Son utilisation dans le cadre des infections ostéo-articulaires n'est cependant que peu rapportée [5, 29] et rarement en association avec la rifampicine [28].

**L'objectif principal** de l'étude est d'estimer l'efficacité de l'association orale de rifampicine et de moxifloxacin dans le traitement des infections ostéoarticulaires avec matériel étranger à bactérie à gram + sensible hors *Staphylococcus* (*Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Propionibacterium acnes*).

**L'objectif secondaire** consiste à décrire:

- la tolérance clinique et biologique de ce traitement
- les issues de traitement de ces infections (guérison, échec, échec probable, surinfection, décès...)
- les facteurs de risque d'échec
- la pharmacocinétique des antibiotiques étudiés

## Méthodologie

### **Schéma et population de l'étude**

Il s'agira d'une étude descriptive, prospective, multicentrique. Les patients seront inclus dans les différents centres du CRIOGO.

#### **Critères d'inclusion :**

- Infection sur matériel étranger (prothèse articulaire, arthodèse, ostéosynthèse, ancre de fixation..) définie par la présence de signe clinique ou macroscopique d'infection (fistule, pus autour du matériel étranger..) et la mise en évidence d'un *Streptococcus spp.* ou d'un *Enterococcus spp.* (sur au moins un prélèvement) ou d'un *Propionibacterium acnes* (sur au moins 2 prélèvements) sur ponction articulaire ou prélèvement per-opératoire.

- Infection mono ou plurimicrobienne avec d'autres bactéries incluant les *Staphylococcus spp.*, les entérobactéries et les anaérobies

- sensibilité des *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Propionibacterium acnes* à la rifampicine et à la moxifloxacine ( confirmée par mesure de la concentration minimale inhibitrice)
- sensibilité des *Staphylococcus spp.* à la rifampicine et aux fluoroquinolones
- sensibilité des entérobactéries à l'acide nalidixique et des anaérobies à la moxifloxacine

- Quelle que soit la stratégie chirurgicale associée à l'antibiothérapie: débridement-rétention, ablation du matériel, changement de prothèse en 1 ou 2 temps

#### **Critères d'exclusion :**

- Antibiothérapie intraveineuse active sur les bactéries en cause d'une durée supérieure à 14 jours
- Diagnostic associé d'endocardite
- Interaction médicamenteuse majeure attendue avec la rifampicine : Inhibiteur de protéase, immunosuppresseurs (inhibiteur de calcineurine, MMF)
- Hypersensibilité à la rifampicine ou aux fluoroquinolones, antécédent d'effet indésirable grave aux fluoroquinolones (colite à *Clostridium difficile*, tendinopathie)
- Allongement du QT congénital ou acquis, ou médicament allongeant le QT (antiarythmique classe Ia ou III, certains neuroleptiques, tricycliques..)
- Cirrhose, hépatite virale chronique, cytolysse hépatique > 5N
- Age < 18 ans, grossesse, allaitement..

### **Description de l'intervention**

Les patients inclus dans différents centres du CRIOGO recevront un traitement oral de relais associant rifampicine (10-20 mg/Kg/j en une ou deux prises) et moxifloxacine (400mg/j, la posologie pouvant être éventuellement augmentée à 800 mg/j sur données pharmacologiques). La durée totale du traitement antibiotique sera laissée à la discrétion du clinicien.

Le **critère de jugement** pour l'**objectif principal** sera le taux de succès.

Le succès sera défini par l'absence d'échec dans la période d'un an suivant l'arrêt de l'antibiothérapie.

L'échec sera défini par la preuve bactériologique de la persistance ou de la rechute de l'infection au(x) même(s) germes, les critères de diagnostics étant les mêmes que ceux utilisés pour le diagnostic initial d'infection ostéoarticulaire.

Concernant l'**objectif secondaire** :

L'échec probable sera défini par la présence de signes cliniques ou de signes macroscopiques d'infection en per opératoire sans documentation bactériologique, ou par la prescription d'une antibiothérapie au long cours à but « suspensif ».

Une sous étude « pharmacologique » sera proposée à l'ensemble des patients inclus au CHU de Rennes, pour dosage plasmatique de la rifampicine au « pic » (H2) et aire sous la courbe de la moxifloxacine (AUC avec dosage à H0, H2, H5).

### Faisabilité

19 cas d'infection ostéo-articulaire avec matériel étranger à *P.acnes*, *Enterococcus spp.*, ou *Streptococcus spp* ont été prises en charge au CHU de Rennes en 2013. 52% des cas étaient des infections polymicrobiennes (infection associée à staphylocoque ou entérobactérie le plus souvent)

Il est prévu pour l'étude prospective d'inclure 80 patients dont 20 patients pour la sous-étude pharmacologique (inclus exclusivement au CHU de Rennes)

Durée de la période d'inclusion : 18 mois.

### Retombées cliniques attendues

Avec l'association moxifloxacine-rifampicine par voie orale, la durée d'hospitalisation pour ces types d'infection pourrait être raccourcie et la pose d'un cathéter veineux central évitée. Outre la sécurité et le confort du patient, un bénéfice en termes de coût est donc attendu.

## Organisation et calendrier de l'étude

Actions	J1 (Visite d'inclusion)	J7	J14	J21	J28	S6	S12	S24	Entre S58 et S64
Consentement éclairé	X								
Antécédents	x								
Examen clinique	X	X		X		X	X	X	x
Dosages pharmacologiques		X		X (1)					
Analyses (biochimie, hématologie...)	X	X	X	X	x	X (2)	X	X	x
Dispensation des traitements	X	X		X		x			
Observance	X	X		X		X	X		
Evénements indésirables		X		X		X	X	X	x

(1) En cas de modification de posologie de moxifloxacine après J7

(2) Puis toutes les 2 semaines pendant toute la durée du traitement antibiotique

## Utilisation des ressources du CRIOGO : données déjà collectées, personnels de recherche du CRIOGO, autres ressources humaines

---

### Financement (tableau)

---

Financement CRIOGO

### Bibliographie

---

- 1- G Tsaras et al. Incidence, secular trends and outcomes of prosthetic joint infection (PJI): a population based study, Olmsted county, Minnesota 1969- 2007. *Infect control host epidemiol* 2012 december; 33: 12 1207-1212
- 2- E Moran et al. Guiding empirical antibiotic thérapie in orthopaedics : the microbiology of prosthetic joint infections, managed by debridement, irrigation and prosthesis retention. *J of infection* 2007;55: 1-7
- 3- J E Phillips et al. The incidence of deep prosthetic infections in a specialist orthopaedic hospital. *J Bone Joint Surg* 2006; 88-B : 943-8
- 4- T J Kowalsky et al. The management and outcome of spinal implant infection: contemporary retrospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2007;44:913-20
- 5- J J P Schimmel. Risk factors for deep surgical site infections after spinal fusion. *Eur Spine dis* 2010; 19:1711-19
- 6- A M Meehan et al. Outcome of penicillin susceptible streptococcal prosthetic joint infection treated with debridement and retention of the prosthesis. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 845-9
- 7- S Corvec et al. Clinical features of groupe B streptococcus prosthetic joint infections and molecular characterization of isolates. *J Clin Microbiol* 2011; 49 (1): 380-2
- 8- V Zeller et al. Groupe B streptococcal prosthetic joint infections : a retrospective study of 30 cases. *Presse med* 2009; 38:1577-84.
- 9- P Sendi et al. Groupe B streptococcus in prosthetic hip and knee joint-associated infections. *J Hospital Infect* 2011;79:64-69
- 10- J A Singh et al. Periprosthetic infections after total shoulder arthroplasty: a 33-year perspective. *J Shoulder Elbow surg* 2012;21:1534-41
- 11- M F Lutz et al. Arthroplastic and osteosynthetic infections due to *Propionibacterium acnes*: a retrospective study of 52 cases, 1995-2002. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 739-44
- 12- G Euba et al. Pilot study of ampicillin-ceftriaxone combination for treatment of orthopedic infections due to *Enterococcus faecalis*. *Antimicrob Agent Chemother* 2009;53 (10) 4305
- 13- RPC infections otéo-articulaires sur matériel. SPILF 2009
- 14- DR Osmon et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines of the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2013 56
- 15- V.Zeller et al. *Propionibacterium acnes* : an agent of prosthetic joint infection and colonization. *Journal of infection* (2007) 55, 119-124
- 16- GN Forrest et al. Rifampin combination therapy for nonmycobacterial infections. *Clin. Microbiol.Rev* 2010, (23) 1:14
- 17- A Holmberg et al. Effectiveness of ciprofloxacin or linezolid in combination with rifampicin against *Enterococcus faecalis* in biofilms. *J Antimicrob chemother* 2012; (67) 2:433-9

- 18- A Holmberg et al. Biofilm formation by *Propionibacterium acnes* is a characteristic of invasive isolates. Clin Microbiol Infect 2009; 15: 787-795
- 19- J Sandoe et al. Measurement of ampicillin, vancomycin, linezolid and gentamicin activity against enterococcal biofilms. JAC 2006; 57: 767-770
- 20- W Zimmerli. Prosthetic-joints infections. N Engl J Med 2004; 351: 1645
- 21- U Furustrand Tafin et al. Role of rifampin against *Propionibacterium acnes* biofilms in vitro and in an foreign-body infection experimental model. AAC 2012 1885-1891
- 22- P Dali et al. Susceptibilities of *Propionibacterium acnes* ophthalmic isolates to moxifloxacin. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 2969-2970
- 23- RC Orscheln et al. Intrinsic reduced susceptibility of serotype 6 *Streptococcus pyogenes* to fluoroquinolone antibiotics. J Infect Dis 2005; 191: 1272-9
- 24- M.Ki et al. Emerging fluoroquinolone resistance in *Streptococcus agalactiae* in South Korea. Eur j clin Microbiol Infect Dis 2012; 31: 3199-3205
- 25- MA Schouten et al. Antimicrobial susceptibility patterns of enterococci causing infection in Europe. Antimicrob .Agents Chemother. 1999; 43: 2542-2546
- 26- L Dan et al. Concentrations of moxifloxacin in serum and synovial fluid, and ex-vivo bactericidal activity against arthritis-causing pathogen. Diag Micr Infec dis 2004; 48: 283-286
- 27- CB Landersdorfer et al. Penetration of moxifloxacin into bone evaluated by monte carlo simulation. Antimicrob. Agents Chemother. 2009; 53: 2074-2081
- 28- F Frippiat. Place of newer quinolones and rifampicin in the treatment of gram-positive bone and joint infections. JAC 2004; 54: 1158