

RESUME DE LA RECHERCHE

Titre complet du projet :

SHort Interval **F**ull Two-stage implant exchange

Contexte et justification :

Les infections sur matériel articulaire entraînent une morbidité importante, des soins prolongés et un surcoût significatif¹.

En cas d'infection récidivante, une stratégie chirurgicale dite en 2 temps longs est classiquement recommandée avec dépose du matériel, antibiothérapie prolongée et repose des implants dans un second temps, deux semaines au moins après l'arrêt des antibiotiques^{2,3}. Cette attitude est considérée comme la plus sûre sur le plan infectieux, mais nécessite une immobilisation et des séjours souvent prolongés de 2 à 3 mois en centre de rééducation puisque l'appui n'est pas autorisé avant la repose des implants. Cette immobilisation entraîne un risque de complications de décubitus et une perte de fonctionnalité de l'articulation avec raideur séquellaire, notamment au niveau du genou.

Les recommandations françaises publiées en 2009 évoquent la possibilité dans certaines situations d'une stratégie en 2 temps avec une repose plus précoce entre 4 et 6 semaines alors que le patient reçoit toujours des antibiotiques³. Très peu de données sont disponibles dans la littérature sur l'efficacité de cette prise en charge, et le délai optimal de repose des implants est incertain.

Récemment, une étude française a montré la nécessité d'un traitement antibiotique de 12 semaines quelle que soit la prise en charge chirurgicale y compris lors d'une stratégie en 2 temps⁴, faisant repenser les stratégies utilisées jusqu'alors. En effet, la durée d'immobilisation est alors d'au moins quatorze semaines avec la stratégie en 2 temps longs.

Une repose plus précoce des implants, sous couvert d'une antibiothérapie prolongée pourrait être une alternative efficace à la fois sur le plan infectieux et fonctionnel.

Sur une petite cohorte prospective, Winkler *et al*⁵ ont montré une efficacité similaire en terme de guérison pour une repose inférieure à 4 semaines (médiane de 17.9 jours), mais 19 patients seulement ont bénéficié du protocole « court » et ces résultats nécessitent d'être confirmés sur des effectifs plus importants. Dans l'étude de Madrevic *et al*⁶, incluant 35 patients pris en charge pour une IOA sur prothèse de genou avec repose entre 2 et 3 semaines, le taux de succès clinique est de 89%. Ces résultats sont encourageants mais nécessitent d'être confirmés sur des effectifs plus importants.

Notre hypothèse est qu'une repose des implants entre 16 et 30 jours, plus précoce que les recommandations minimales françaises, mais associée à une antibiothérapie prolongée de 12 semaines serait une alternative efficace et sûre, permettant de diminuer la durée d'immobilisation et la durée de séjour en centre de rééducation et garantissant une meilleure fonctionnalité articulaire. Ce protocole a été utilisé occasionnellement dans notre centre, avec des résultats encourageants, mais nécessite une standardisation et une évaluation objective de son efficacité, avec la perspective ultérieure de réalisation d'un PHRC national comparant la stratégie en « 2 temps courts » aux stratégies classiques.

Objectifs principal et secondaires :

Principal :

Evaluer la faisabilité d'une stratégie en 2 temps avec repose des implants précoce, inférieure à 4 semaines chez des patients présentant une infection de prothèse de hanche ou de genou.

Secondaires :

- Décrire le taux de guérison microbiologique à M15
- Mesurer la fonctionnalité articulaire suite à la prise en charge en 2 temps avec intervalle court de repose des implants à M6 et M15
- Evaluer la qualité de vie des patients avant la prise en charge et son évolution au cours du suivi à M3 et M15
- Evaluer la tolérance des antibiotiques à M3
- Evaluer la durée de séjour totale des patients (en MC et en SSR)

Méthodologie :

1. Design :

Etude de faisabilité prospective, bicentrique, qui vise à évaluer la faisabilité d'une stratégie médico-chirurgicale avec comparaison avant/après par rapport aux patients de la cohorte suivis dans les services des 2 centres sur les 3 dernières années.

2. Population cible :

Infection ostéo-articulaire (IOA) sur prothèse de hanche ou de genou avec indication de changement du matériel en 2 temps.

3. Modalité de recrutement :

Groupe prospectif :

Inclusion de tous les patients ayant une indication de chirurgie en 2 temps, posée à l'occasion d'une consultation ou d'une hospitalisation en orthopédie ou en maladies infectieuses (CHU de Montpellier) ou en médecine interne (CH de Sète).

Groupe rétrospectif :

Identification des 50 derniers patients pris en charge pour une IOA sur prothèse de genou ou de hanche par chirurgie en 2 temps « longs » au CHU de Montpellier et au CH de Sète avec un suivi évolutif d'au moins 15 mois après la fin des antibiotiques (soit un début de prise en charge au plus tard le 31/12/2021), identifiés grâce aux données du PMSI.

4. Critères d'inclusion et de non inclusion :

Critères d'inclusion :

Groupe prospectif

1. Patient âgé de plus de 18 ans
2. Patient pris en charge pour une infection ostéo-articulaire certaine sur prothèse de hanche ou de genou selon les définitions de l'EBJIS (2021) 8

Définition clinique : fistule communiquant avec la prothèse, prothèse mise à nu

Ou biologique : ≥ 2 prélèvements positifs au même microorganisme

Et/ ou 3000 leucocytes ou $> 80\%$ de PNN sur le liquide synovial

Ou histologique : Microorganisme visible, $>$ ou $= 5$ PNN sur 5 HPN

3. Patient avec une indication de chirurgie en 2 temps :

A. Impossibilité de traitement conservateur : infection survenue plus de 4 semaines après la pose, fistule, germe documenté résistant, prothèse descellée

B. Changement en 1 temps inadapté : récurrence après prise en charge en 1 temps, capital osseux précaire, microorganisme documenté résistant, infection sans documentation microbiologique préalable, fistule, évaluation du chirurgien en défaveur

4. Contraception efficace pendant la durée de la recherche pour les femmes fertiles en âge de procréer

Groupe rétrospectif

1. Patients pris en charge avant le 31/12/2021 (N=50) pour infection ostéo-articulaire certaine sur prothèse de hanche ou de genou selon les définitions de l'EBJIS (2021) 8

Définition clinique : fistule communiquant avec la prothèse, prothèse mise à nu

Ou biologique : ≥ 2 prélèvements positifs au même microorganisme

Et/ ou 3000 leucocytes ou $> 80\%$ de PNN sur le liquide synovial

Ou histologique : Microorganisme visible, $>$ ou $= 5$ PNN sur 5 HPN

2. Patient pris en charge par chirurgie en 2 temps « longs » avec délai de repos > 6 semaines au CHU de Montpellier et au CH de Sète avec un suivi évolutif d'au moins 15 mois après la fin des antibiotiques

Critères de non inclusion :

Groupe prospectif

1. Indication de traitement conservateur, de chirurgie en 1 temps ou des 2 temps longs
2. Repos par autre voie d'abord nécessitant une fermeture cutanée complète de la cicatrice initiale
3. Autres chirurgies programmées dans les 30 jours après la dépose

4. Participation à une autre étude interventionnelle de traitement et/ou en période d'exclusion suite à une participation à un autre protocole
5. Sujet non affilié à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime
6. Non recueil du consentement écrit et éclairé
7. Patient ayant une mesure de protection juridique (tutelle, curatelle)
8. Patient sous sauvegarde de la justice
9. Femme enceinte ou allaitante

Afin de vérifier le critère de non inclusion n°9, les femmes non ménopausées devront réaliser un test de grossesse préalablement à la chirurgie de dépose.

Groupe rétrospectif :

1. Refus du patient

5. Critères de jugement :

Principal :

Taux de patients éligibles inclus et ayant bénéficié du protocole standardisé sans déviations majeures.

Secondaires :

- Taux de patients éligibles inclus
- Taux de succès clinique : absence de persistance de l'infection ou de rechute au même germe 12 mois après l'arrêt de l'antibiothérapie (M15), comparé aux taux de succès dans le groupe rétrospectif avec objectif de non infériorité
- Taux de ré-infection avec un micro-organisme différent (surinfection) à M15 comparé au taux de succès dans le groupe rétrospectif avec objectif de non infériorité
- Durée cumulée de séjour MC et SSR comparée aux durées cumulées dans le groupe rétrospectif
- Fonctionnalité de l'articulation : évaluation amplitudes/marche standardisée par scores KSS (genou)⁸, et Harris Hip score (hanche)⁹ à M6 et M15
- Qualité de vie : score EQ-5D-5L^{10,11} à M0, M3 et M15
- Tolérance des antibiotiques de J0 à M3

6. Nombre de patients à inclure :

S'agissant d'une étude de faisabilité, nous prévoyons une période d'inclusion de 18 mois pouvant correspondre à l'inclusion consécutive de 50 patients (la participation à l'étude sera systématiquement proposée).

Le groupe comparateur rétrospectif sera composé des 50 derniers patients pris en charge au CHU de Montpellier et au CH de Sète jusqu'en décembre 2021.

7. Analyses statistiques :

Dans le groupe prospectif, le taux de patients éligibles inclus ayant bénéficié du protocole complet sans déviation majeure (CJP) sera rapporté avec son intervalle de confiance à 95%.

De la même manière, nous décrirons :

- Taux de patients éligibles inclus
- Taux de succès clinique à 12 mois après l'arrêt de l'antibiothérapie
- Scores KSS (genou), Harris Hip score (hanche) à M6 et M15 (Moyenne et DS ; Médiane et IQ25_75%)
- Taux de ré-infection avec un micro-organisme différent
- Variation des scores de qualité de vie mesurés avec EQ-5D-5L à M0, M3 et M15
- Tolerance des antibiotiques à M3
- Durée cumulée de séjour MC + SS (cette durée sera comparée à la durée de séjours selon les pratiques habituelles recueillies à l'aide du PMSI du CHU de Montpellier et CH de Sète)

A titre exploratoire, les taux de succès, de ré-infection seront comparés au groupe rétrospectif. Afin de prendre en compte les facteurs de confusion (âge, sexe, IMC, antécédents médicaux et chirurgicaux pertinents, score de Charlson, type de prothèse, indication, reprises et infections antérieures...), une régression logistique sera réalisée dans la mesure où les effectifs le permettent (notamment le nombre d'évènements).

La durée de séjour en MC et SSR à l'aide des tests de comparaison de moyennes (Student après transformation log ou Wilcoxon).

Déroulement :

Le suivi dans le cadre de l'étude prospective comporte 7 visites (6 dans le cadre du soin courant et 1 dans le cadre du projet). L'inclusion du patient ainsi que le recueil des données cliniques et biologiques seront réalisés lors de la première consultation/hospitalisation pour la prise en charge de l'infection sur prothèse. La deuxième visite sera effectuée lors de la dépose des implants. Les troisième et quatrième visites seront effectuées respectivement avant et lors de la repose de la prothèse par le chirurgien puis 3 visites de suivi seront effectuées après la repose des implants.

La durée prévue des inclusions sera de 18 mois et la durée de participation du patient de 15 mois.

L'étude rétrospective (groupe comparateur) comportera l'analyse des 50 dossiers des patients opérés jusqu'en décembre 2021.