

# Dépistaph PHRC National

**« Faut il dépister le portage nasal de *St aureus* avant la mise en place d'une prothèse articulaire, afin de réduire le risque d'infection post-opératoire à ce germe? »**

Étude épidémiologique multicentrique avec bénéfice individuel direct.

**Promoteur:** CHU Saint Etienne

**Investigateur Principal:** Pr F. Lucht

**Investigateurs associés :** Pr Ph. Berthelot, Dr F. Grattard, Dr C. Cazorla

**ARC:** Nicolas Eydoux, Fabrice Di Palma, Maëlle Detoc

JNI Marseille 2008

# JUSTIFICATION DE L'ETUDE (1)

- La prévalence de l'infection nosocomiale chez le malade implanté de prothèse totale de hanche (PTH), ou de prothèse totale de genou (PTG) est de 1 à 4 % .
- Ces infections sont dues dans 60 % des cas, au moins, à des staphylocoques, dont 50% de *Staphylococcus aureus*, surtout lorsqu'il s'agit d'infection précoce .
- En France, sont implantées environ 150 000 prothèses/an, 2/3 au niveau de la hanche et 1/3 au niveau du genou.
- L'infection nosocomiale concernerait entre 2 et 5000 personnes/an.
- Le coût d'une prothèse totale de hanche est estimé en Europe à 8500 €, et lorsque la prothèse est infectée, son coût serait multiplié par 10 .
- En outre, la mortalité est estimée entre 2.7 et 18 % .

## JUSTIFICATION DE L'ETUDE (2): POUR

- En chirurgie orthopédique, (Lidwell *J Hosp Infect* 1983), faisant appel à la lysotypie, montrait que les souches de *S. aureus* isolées en nasal, avant **pose de prothèse**, avaient dans 50 % des cas, le même antibiotype et lysotype que les souches isolées lors d'ISO.
- Une étude prospective (Kalmeijer *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000), analysant une cohorte de 272 patients a montré, en analyse multivariée, que le portage nasal de *S. aureus* était le seul facteur de risque indépendant associé avec les ISO à ce germe en **chirurgie orthopédique**, mais très petit effectif, monocentrique et pas d'électrophorèse en champ pulsé (ECP).
- Le portage nasal de *S. aureus* serait bien la source d'infections à ce germe, dans les **bactériémies**, grâce à l'ECP (Von Eiff *N Engl J Med* 2001).
- Les études de Kluytmans en **chirurgie thoracique** (*Infect Control Hosp Epidemiol* 1996) et de Gernaat en **chirurgie orthopédique** (*Acta Orthop Scand* 1998), montrent la réduction d'ISO à SA avec la mupirocine, mais avec contrôle historique

## JUSTIFICATION DE L'ETUDE (3): contre

- Une étude prospective, randomisée, vs placebo, dans la **chirurgie générale, neurochirurgie et chirurgie cardio-thoracique** montre que l'application de mupirocine ne réduit pas le risque d'ISO à SA (Perl 2002 NEJM),
- Idem pour Kalmeijer en **chirurgie orthopédique** (CID 2002)
- S. Harbarth a montré que le dépistage du SARM et des mesures adaptées ne réduisent pas le risque d'ISO à ce germe chez les patients admis en chirurgie par rapport à des mesures habituelles d'hygiène (JAMA, 2008; 299: 1149)

# OBJECTIFS

## 1. Objectif principal

Évaluer si la souche de *S. aureus* isolée en nasal est la même que celle isolée du pus de l'ISO, à l'aide de marqueurs discriminants (ECP) de leur mono ou polyclonalité.

## 2. Objectifs secondaires

- Evaluer le portage nasal à *S. aureus* comme **facteur de risque** de survenue d'ISO à ce germe en chirurgie orthopédique sur matériel orthopédique.
- Etudier la **fréquence du portage nasal** de SAMS, de SAMR dans une population de patients qui vont bénéficier de la mise en place d'une prothèse orthopédique
- Apprécier le **caractère intermittent ou permanent du portage nasal** de *S. aureus* au sein de la population étudiée.
- Mesurer l'incidence des ISO sur matériel prothétique.

# METHODOLOGIE

- Il s'agit d'une **enquête épidémiologique de cohorte prospective multicentrique, observationnelle**, évaluant la fréquence de survenue d'ISO à *S. aureus* en chirurgie orthopédique avec mise en place de matériel prothétique, en fonction du portage nasal et/ou anal de ce germe.
- Il s'agit d'une **recherche avec bénéfice individuel direct** car un suivi post-opératoire des patients est organisé de façon plus orientée pour détecter les ISO plus précocement.

# Critères d'inclusion

- patient âgé de plus 18 ans
- ayant signé le formulaire de consentement éclairé pour participer à l'étude
- devant subir, en chirurgie réglée, la mise en place d'une prothèse totale de hanche, ou d'une prothèse de genou (qu'il s'agisse d'une primo-implantation ou non).

# Critères de non inclusion

- patient ayant **refusé** de signer le consentement éclairé
- intervention chirurgicale avec mise de matériel prothétique réalisée en **urgence**
- **reprise** chirurgicale motivée par une **suspicion d'infection**
- **impossibilité** de réaliser le **prélèvement nasal** à la recherche de *S. aureus* dans les 72 heures précédant l'intervention.

# Nombre de sujets nécessaires

- En estimant que le pourcentage d'infection sur PTH est de 1 % et de 2 % sur PTG et que 40 % de ces infections sont dues à *S. aureus*, on estime que la fréquence d'infection sur matériel prothétique au sein de la population incluse est de 1 %. On obtient donc au sein de la population étudiée une répartition de 1 : 99.
- La fréquence moyenne d'isolement de *S. aureus* est de 15 à 40 % dans la population générale .
- En faisant l'hypothèse d'une fréquence de 20 % chez les patients non infectés après chirurgie prothétique orthopédique, et d'une fréquence de 40 % chez les patients atteints d'ISO à *S. aureus* après chirurgie prothétique orthopédique, avec un risque connu de 1 % de survenue d'ISO, un risque d'erreur de première espèce de 5 % (a) et un risque d'erreur de deuxième espèce de 20 % (b), **le nombre de sujets à inclure est de 4200.**

# Critère d'évaluation principal

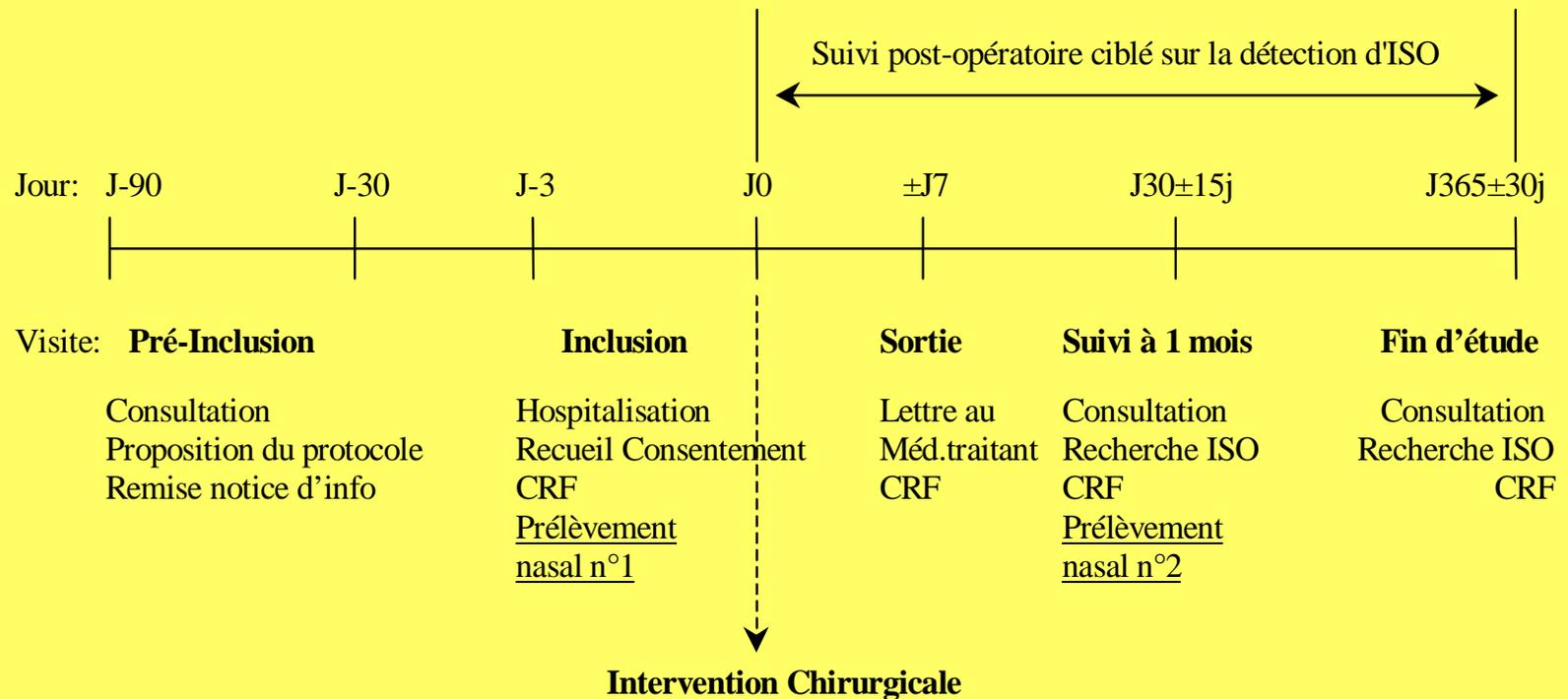
- **Similitude génotypique** des souches de *S. aureus* isolées d'infections cliniques et des souches de colonisation nasale isolées chez les mêmes malades.
- Cette évaluation sera réalisée à l'aide des **critères d'interprétation proposés par Tenover**.

# Critères d'évaluation secondaires

- **Fréquence du portage nasal à *S.aureus*** chez les patients atteints d'ISO (patients infectés) par rapport à celle des patients indemnes d'ISO (non infectés).
- **Caractère intermittent ou permanent** du portage nasal de *S. aureus* apprécié sur les résultats des prélèvements réalisés avant l'intervention et 30 jours après celle-ci.
- **Analyse du portage nasal à *S. aureus* comme facteur de risque d'ISO à ce germe en analyse univariée et en analyse multivariée.**
- **Incidence annuelle d'ISO** globalement et par germe pour apprécier la part des ISO dues à *S. aureus*.

# DEPISTAPH

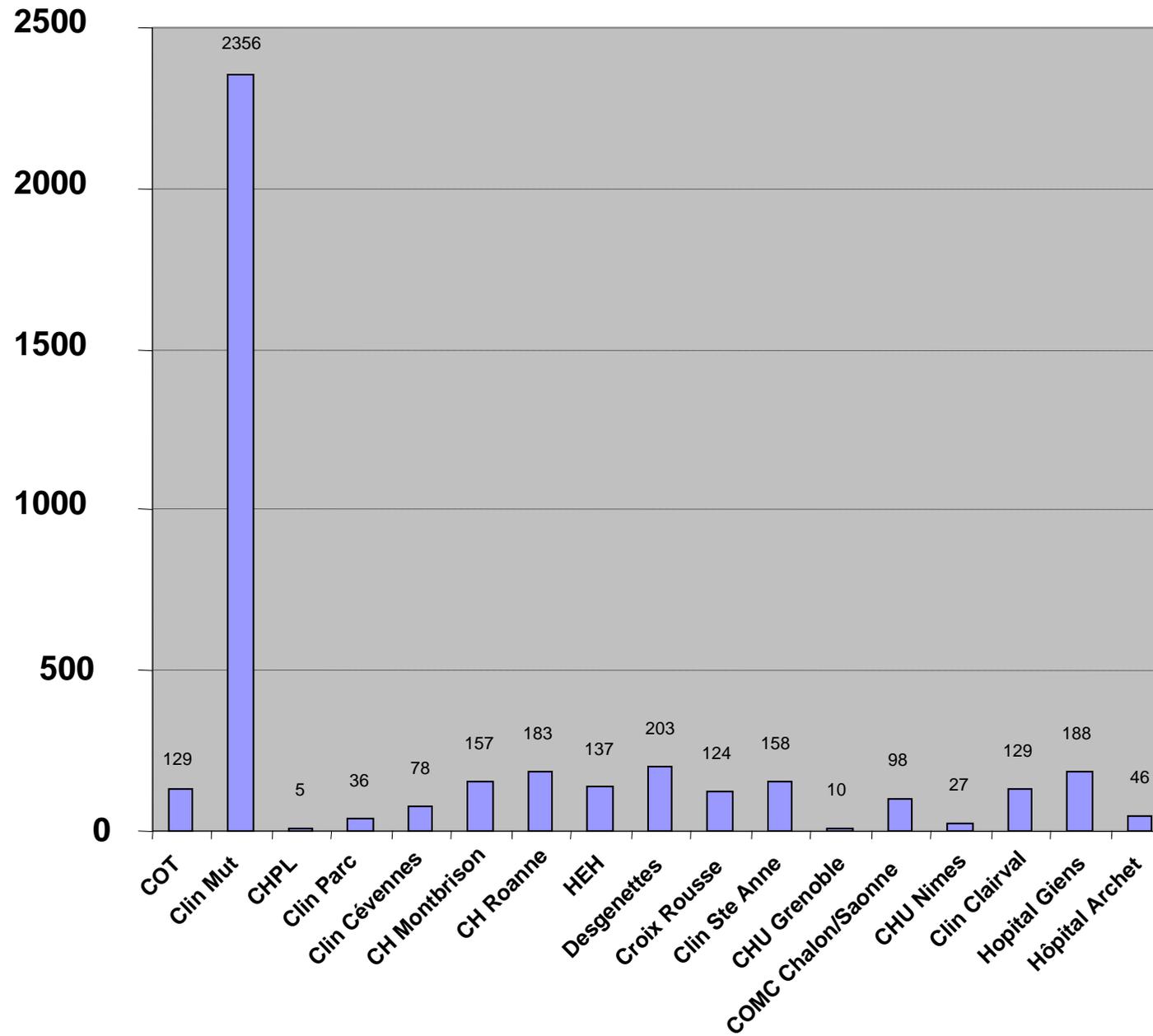
## REPRESENTATION SCHEMATIQUE DE L'ETUDE



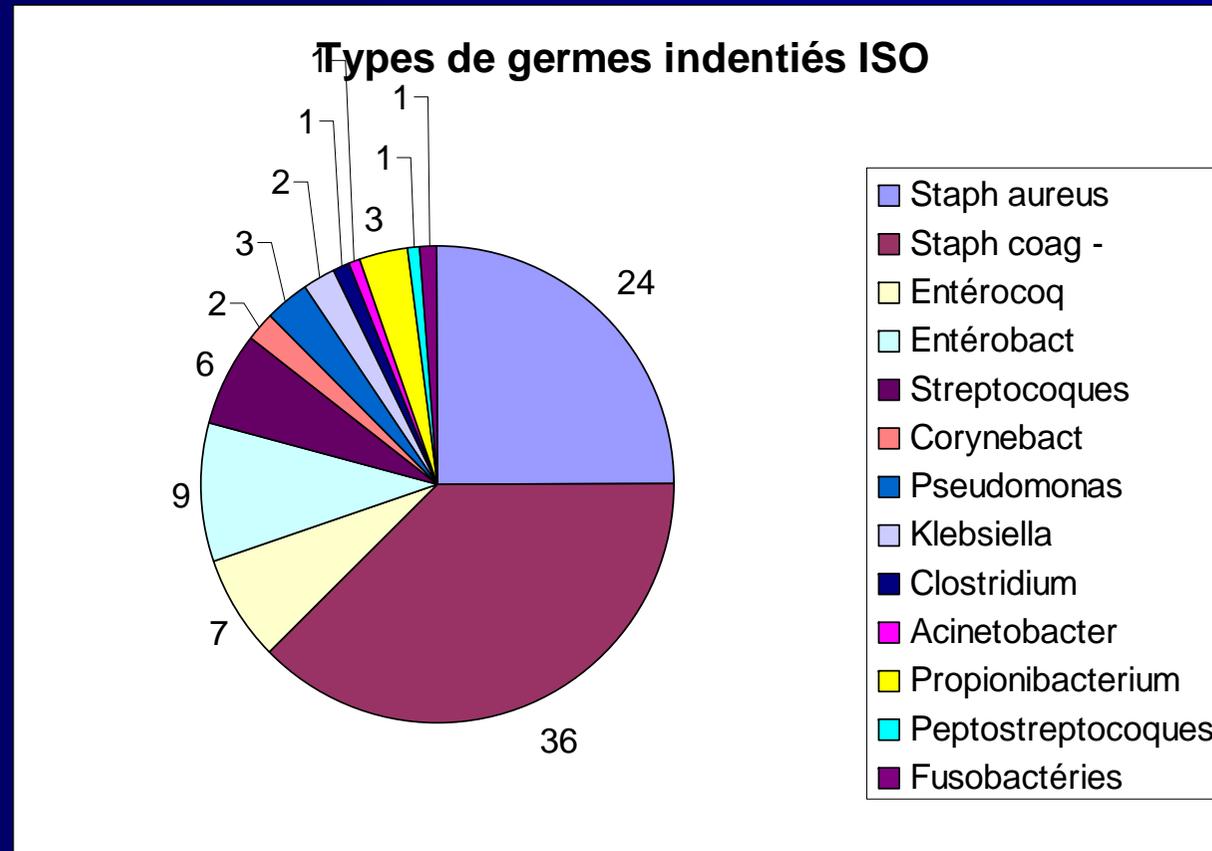
*Abréviation:* CRF = remplissage du cahier d'observation ("Case Report Form")

# ANALYSE STATISTIQUE

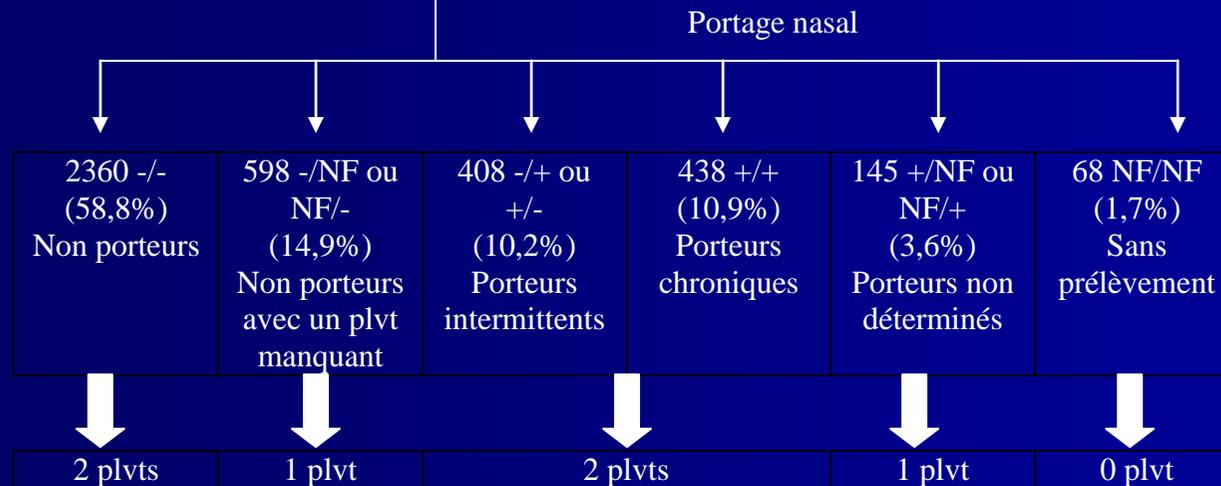
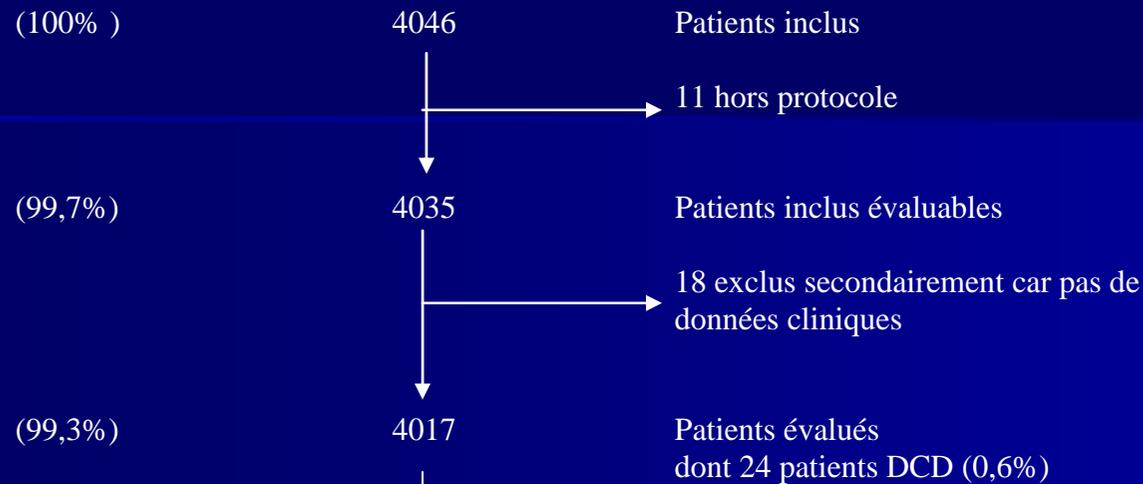
- La similitude des souches isolées lors d'ISO et lors des prélèvements nasaux sera analysée par le calcul du coefficient de Dice (le logiciel utilisé sera Diversity data base, Biorad, Ivry sur Seine, France).
- La fréquence du portage nasal de *S. aureus* des patients infectés ou non infectés sera présentée sous forme de pourcentage et sera comparée par le test du Chi2 ou le test exact de Fisher.
- Les pourcentages de portage nasal permanents (résultat du portage identique à J0 et J30) et intermittents (résultats différents des prélèvements réalisés à J0 et J30) seront calculés. Les intervalles de confiance à 95 % seront présentés. Les patients positifs au deuxième prélèvement seront classés dans l'analyse des résultats comme patients porteurs de *S. aureus*.
- L'analyse univariée des variables explicatives du risque d'ISO à *S. aureus* utilisera le test du Chi2 ( $P < 0.05$ ). L'analyse multivariée du risque d'ISO à *S. aureus* testera les variables dont la significativité statistique en univarié sera inférieur à 0.20. Elle sera réalisée par une régression logistique.
- L'ensemble de l'analyse statistique sera réalisé avec le logiciel SPSS version 10.0.5 (Chicago, Illinois, USA) par l'unité d'hygiène (Pr Berthelot), service des maladies infectieuses du CHU de Saint-Etienne.

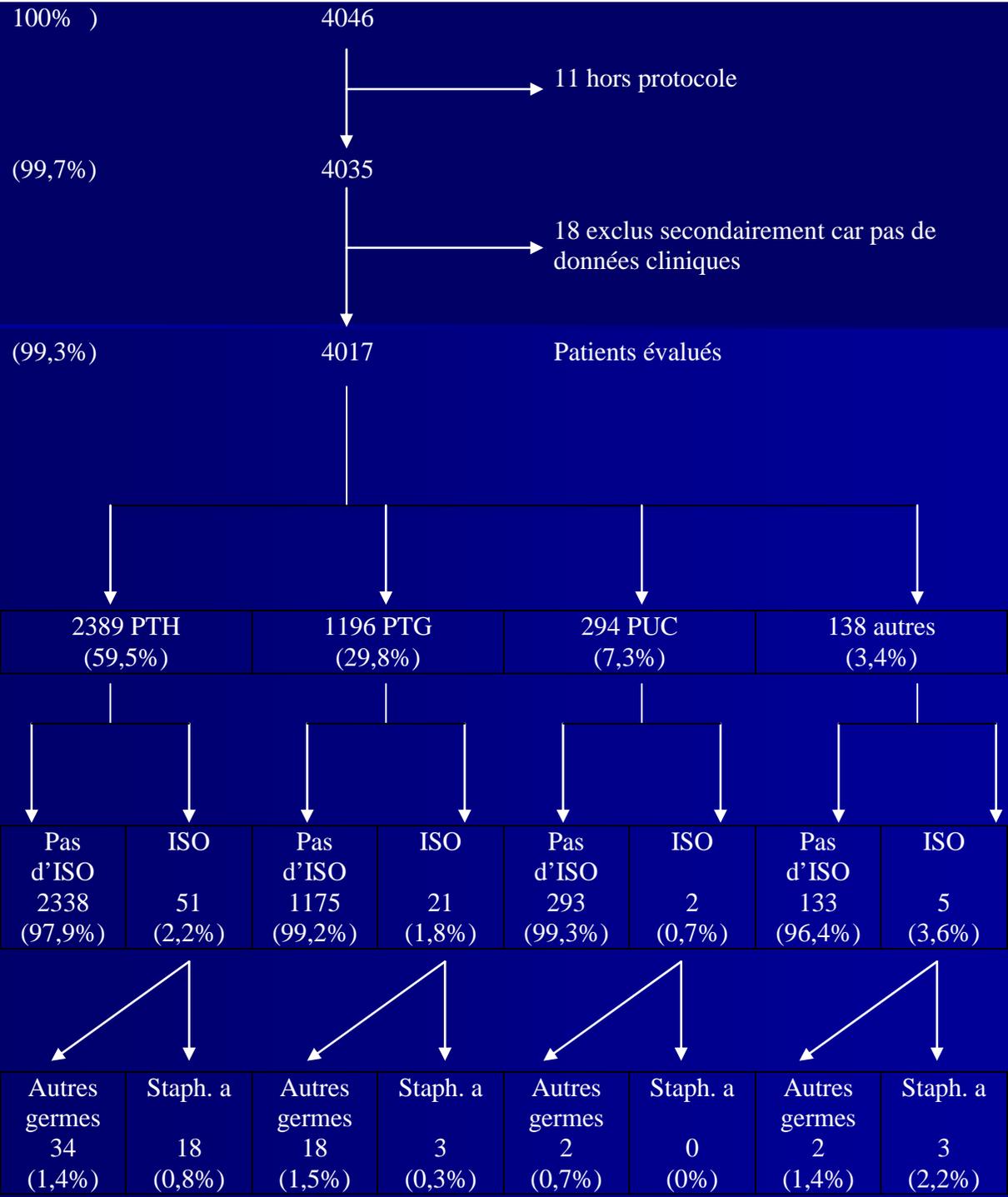


# Identification microbiologique ISO



# Résultats préliminaires : Flow chart portage / ISO



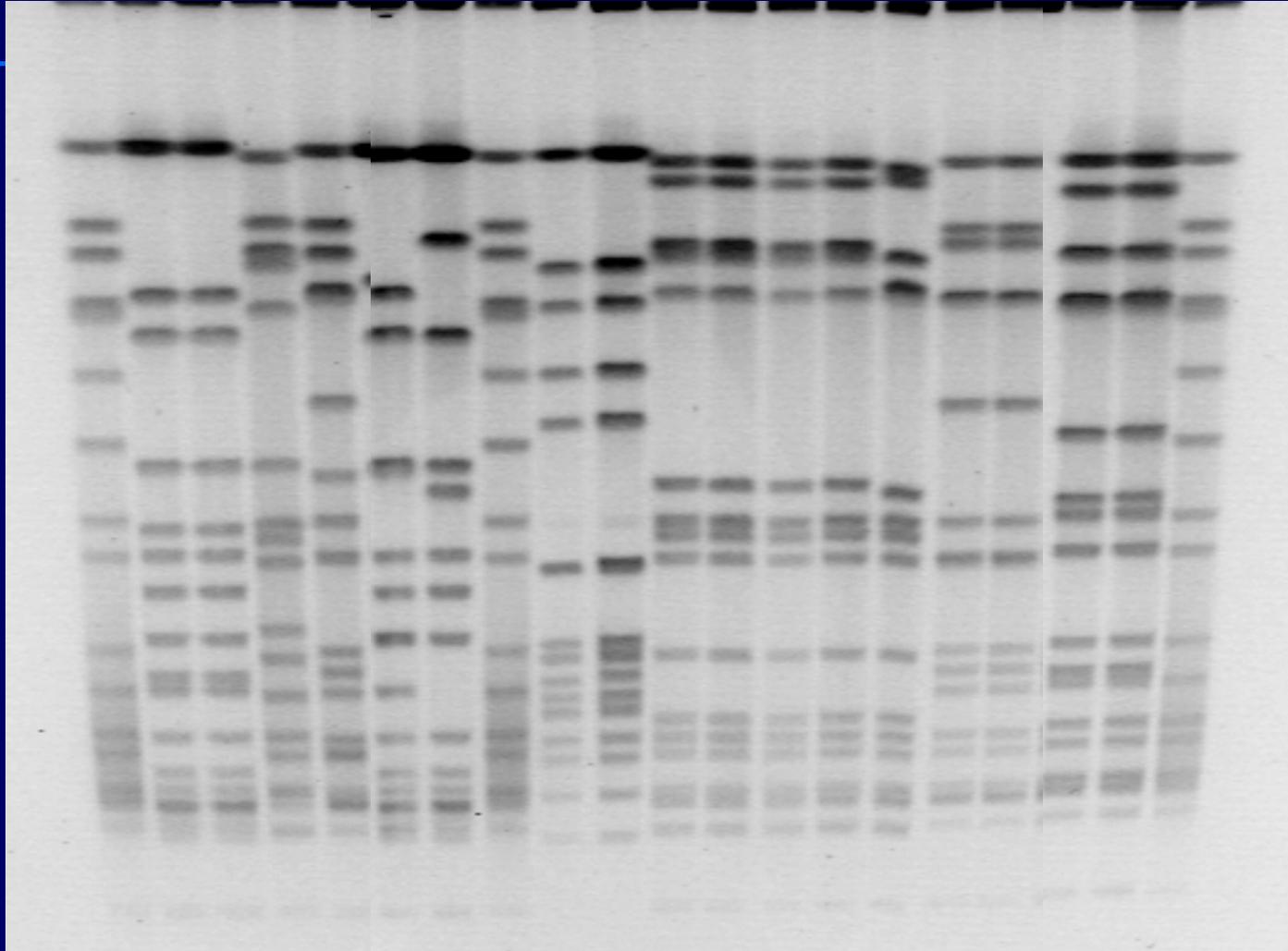


80 ISO (2%)  
24 ISO à *S. aureus*

## Analyse des 24 souches de *S. aureus* responsables d'ISO

- 13 ISO à SA chez des non porteurs
- 5 ISO au même SA que celui du portage
- 2 ISO à SA différent de celui du portage
- 2 en cours d'analyse
- 2 sans prélèvement nasal réalisé

Patients	I	II	III	IV	V	VI	VII
Strains	1 2	3 4	5 6	7 8	9 10 11 12	13 14 15	16 17
Profiles	A A	B C	D D <sub>b</sub>	E E	F F F F	G H H	I I
	*			*			*



\* *S. aureus* reference strain

# Discussion en cours...

- Effet centre?
- Portage intermittent + + +
- 2 paires de souches en attente!!!
- Etc...

# Les difficultés de ce PHRC

1. **Vaincre les croyances et idées reçues des experts** (2 ans ici): l'inférence de la pensée!
2. Stade d'intervention thérapeutique avant connaissance physiopathologie et épidémiologie!!!
3. Les difficultés du multicentrique avec d'autres spécialistes: **motivation faible et effet centre!**
4. **L'absence de financement des centres pour le travail accompli**: seules les dépenses de matériel et réactifs et les ARC avec leurs déplacements sont prévues
5. Durée du suivi : 3 ans d'étude et un an de suivi
6. « sous-déclaration » ISO « superficielle »
7. Le traitement des ISO par les MG et la perte des souches!
8. Le prélèvement anal: auto prélèvement à promouvoir

- **CHU de Saint-Etienne** : Pr Fessy, Dr Farizon, Dr Beguin, Dr Meusnier, Dr Durand
- **Clinique Mutualiste de Saint-Etienne** : Dr Passot, Dr Semay, Dr Fayard, Dr Chalencon, Dr Dupré La Tour
- **Polyclinique Beaulieu / CHPL Saint-Etienne** : Dr Mesguich, Dr Avet, Dr Charlier
- **Clinique du Parc Saint-Etienne** : Dr Charmion
- **Clinique des Cévennes Annonay** : Dr Mironneau (orthopédie), Dr Charret (Anesthésiste)
- **CHU de Grenoble** : Pr Merloz (orthopédie), Pr Stahl (MIT)
- **CHU de Lyon** : Pr Neyret (orthopédie, Centre Livet), Pr Bejui-Hugues et Pr Carret (orthopédie, Hôp. E.Herriot), Pr Peyramond (MIT), Dr Lecuire, Dr Rubini, Dr Basso et Dr Benareau (orthopédie, Hôp. Renée Sabran), Dr Gontier, Dr Basso, Dr Gleises et Dr Latiere (anesthésistes)
- **HIA Desgenettes de Lyon** : Dr Romanet, Dr Rongiéras, Dr Chauvin
- **Clinique Clairval de Marseille** : Dr Prost, Dr Chickly, Dr Thiery
- **Clinique Sainte Anne Lumière de Lyon** : Dr Chambat, Dr Bonnin, Dr Hager,  
Dr Gallet (anesthésie)
- **CHU de Nice** : Pr Boileau, Dr Coste, Dr Garcia (orthopédie, Hôp. de l'Archet), Dr Carles, Dr Blay, Dr Armando (anesthésistes), Pr Dellamonica (MIT)
- **CHU de Nîmes** : Pr Asencio, Dr Bertin (orthopédie), Dr Sotto (MIT)
- **CH Montbrison** : Dr Girardin
- **CH Roanne** : Dr Durand, Dr Tohoubi, Dr Raou
- **Clinique orthopédique médico-chirurgicale Dracy-le-Fort°** : Dr Deschamps, Dr Deroche, Dr Ragois, Dr Rizk et Dr Chol

Un immense remerciement et toute notre admiration pour le travail accompli par les ARC!