



**HAL**  
open science

# Étude rétrospective au CHU d'Amiens sur la prise en charge hospitalière des patients admis pour ulcère compliqué de dermohypodermite bactérienne non nécrosante

Inès Devred

► **To cite this version:**

Inès Devred. Étude rétrospective au CHU d'Amiens sur la prise en charge hospitalière des patients admis pour ulcère compliqué de dermohypodermite bactérienne non nécrosante. Dermatologie. 2018. dumas-02068139

**HAL Id: dumas-02068139**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02068139>**

Submitted on 14 Mar 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



FACULTÉ DE MÉDECINE D'AMIENS  
UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE

Année 2017-2018

**Thèse 2018-66**

**THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE  
(DIPLOME D'ÉTAT)  
DES Dermatologie**

**ÉTUDE RÉTROSPECTIVE AU CHU D'AMIENS SUR LA PRISE EN  
CHARGE HOSPITALIÈRE DES PATIENTS ADMIS POUR ULCÈRE  
COMPLIQUÉ DE DERMOHYPODERMITE BACTÉRIENNE NON  
NÉCROSANTE**

**Présentée et soutenue publiquement  
Le vendredi 29 juin 2018**

Par Inès Devred

Président de jury : Madame le Professeur Catherine LOK

Membres du jury : Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMIT  
Madame le Professeur Sandrine CASTELAIN  
Monsieur le Docteur Youssef BENNIS

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Cédric JOSEPH

**A ma présidente de jury,**

**Madame le Professeur Catherine LOK**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Dermatologie-Vénérologie)

Assesseur du 3ème cycle

Chef du Service de Dermatologie

Chef du Pôle des 5 Sens

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Je vous remercie de m'avoir accueilli au sein du service de dermatologie et de m'avoir fait confiance pendant mon parcours. Vous m'avez encouragée pour la réalisation de mon DESC en maladies infectieuses, et j'en suis très reconnaissante.

Soyez assurée de mon profond respect.

**A mes juges**

**Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMIT**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Maladies infectieuses et tropicales)

Responsable du service des maladies infectieuses et tropicales

Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie"  
(D.R.I.M.E)

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Vous me faites l'honneur de juger ce travail de thèse. Je vous remercie pour les nombreux enseignements que vous transmettez pendant les visites du mercredi matin dans le service de maladies infectieuses. J'ai beaucoup appris pendant mon semestre chez vous, et j'ai eu envie de continuer à apprendre dans ce domaine.

Je vous adresse ma reconnaissance et mon profond respect.

**Madame le Professeur Sandrine CASTELAIN**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Bactériologie, virologie-hygiène hospitalière)

Laboratoire de Bactériologie et Virologie

Pôle biologie, pharmacie et santé des populations

Je suis honorée de votre présence à ma thèse. Je vous remercie pour votre accueil au sein du de votre service de bactériologie et de virologie ou j'ai apprécié un autre aspect du monde hospitalier.

Je vous adresse ma sincère reconnaissance

**Monsieur le Docteur Youssef BENNIS**

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Pharmacologie clinique

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Honorée de votre présence, je vous remercie sincèrement et vous adresse ici l'expression de ma vive reconnaissance.

**Monsieur le Docteur Cédric JOSEPH**

Infectiologue-Praticien Hospitalier

Un immense merci Cédric de m'avoir accompagné pour ce travail de thèse. Merci pour ta gentillesse, ta disponibilité, et ta réactivité. J'ai apprécié faire ce travail avec toi, comme j'avais pu apprécié travaillé à tes cotés dans le service de maladie infectieuse. J'ai beaucoup appris grâce à l'autonomie et la confiance que tu nous laissais, tout en nous aiguillant lors des situations plus compliquées.

## **A ma famille**

Merci Papa et Maman : Merci pour votre immense soutien depuis mon arrivée sur les bancs de la fac ! Un long chemin parcouru et parfois de hautes montagnes difficiles à surmonter ! Dans les plus hautes montées, vous avez toujours trouvé les bons mots et les bonnes attitudes pour me remotiver ! Maman, tes bons petits plats sont à poursuivre !! Papa, merci pour ta philosophie de vie que tu nous transmets !

A mes frères et sœurs : Claire, Eloi et Gabrielle.

Claire et Gabrielle les boss du tableur excel, ça m'a bien aidé pour ma thèse et mon mémoire de vous avoir comme soeurettes !! Vous êtes tout simplement des sœurs au TOP !!

Eloi, car c'est toujours un plaisir de comparer les hommes et les animaux dans la médecine, je suis sûre qu'on aura encore plein de choses à échanger plus tard sur nos métiers, et peut être même qu'un jour on ouvrira un cabinet commun !

A Thibault qui a rejoint notre famille récemment !

## **A mes Amis**

A Flo, je sais que tu es aussi pressé que moi de voir le travail de thèse se terminer... alors voilà, c'est presque fait ! Un immense merci pour ta patience et ton cœur si généreux ! Et non, je ne passerai plus d'examens, c'est fini ! (enfin j'espère !)

A la Girl's Team : Pauline, Myriam, Fanny... juste des copines formidables !

Pauline, merci pour ton amitié si chère et tes conseils toujours très précieux dans n'importe quelle situation !

Fanny merci d'avoir acheté des billets de train pour revenir de Lyon à chacune de mes dates de thèse (finalement annulée) ! Merci d'avoir pu relire avec autant d'attention mes travaux et de m'avoir encouragé du début (au moment où on cherchait des sujets dans le train) jusqu'à aujourd'hui !

Myriam, pour ton grain de folie et ta précieuse amitié !

Au Top Gang forever: Clémence, Amandine, Marion et Pauline... depuis le primaire, collègue, lycée, et jusqu'à ce qu'on ait les cheveux blanc et qu'on se raconte nos vies de retraités en sirotant une verveine ! Spéciale dédicace pour ma Pauline, car je me souviens encore de nos discussions en cours de Physique/Chimie de terminale, où on voulait tenter la fac médecine toutes les 2... et finalement on l'a fait ensemble, jusqu'à l'internat !

Aux colocs de la rue Massey (coloc un jour, colocs toujours !) : Jean pour tes bons petits plats ! Marie pour toutes tes petites attentions de tous les jours, Florian, qui fait notre unité, Florence, parce que vraiment Nice c'est loin et que tu nous manques !

A mes amis amiénois : Marine, PEL, Camille, Greg, Didi&Didi, Charline et Rémi, Florence&PEJ j'espère que vous êtes toujours prêt pour aller en baie de somme en vélo demain matin ! parce que moi.. oui !

A mes amies Lilloises maintenant un peu partout en France : Charlotte, pour ton soutien et pour les bons moments qu'on partage toujours ensemble, Esther pour toutes ces années de coloc, Honorine, Marie, Christelle, Claire....



A mes chers et tendres de Nice : Clémence et Marie ! Qu'est-ce que j'aurais fait si je ne vous avais pas rencontré pendant ce semestre niçois ?! Mes soirées et week-ends auraient été nettement moins drôles. A Chloé, qui m'accueille dans sa belle maison !

A mon équipe MCC et au Père Gilles : pour nos soirées toujours riches en partage, et qui nous font grandir

A ma merveilleuse logeuse du Chesnay, qui me permet d'oublier ce que « cuisiner » veut dire pour me consacrer pleinement à l'écriture de ma thèse depuis mon arrivée à Versailles !

### **A tous mes collègues et co-internes depuis le début de mon internat amiénois**

A toute l'équipe de dermatologie d'Amiens, et particulièrement à mes co-internes ; Camille, Eva, Fanny D, Constance, Fanny P, Nesrine, Thomas, Fanny D, Anne-So, Maëlle, Lucile, Aurélie, Raphaëlla... A mes chefs de Cliniques auprès de qui j'ai beaucoup appris : Florie, Fanny, Juliette et Audrey, et un immense merci à Florian pour m'avoir accompagné et aiguillé dans mon ancienne thèse qui est devenu mon mémoire de Dermatologie ! Sans oublier Béa, Dodo, Vincent ! Et nos 3 médecins : Jean-Philippe, Ali, et Guillaume.

A toute l'équipe de dermatologie niçoise : c'était si sympa de travailler avec vous pendant un semestre !

A l'équipe de maladies infectieuses : Charlène, Mimi (je radote), médecins, infirmières, sans oublier Véro, Isa D, et Isa V ! Ce semestre passé reste un chouette souvenir !

Au Docteur Callens et au Docteur Viseux, qui m'ont initié au rouage de la dermatologie libérale

A l'équipe du CH André Mignot de Versailles, qui m'ont accueilli en mai, avec qui j'aurais la chance de travailler un petit moment.

## TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	p10
1) Ulcère du membre inférieur	p10
2) Complications infectieuses de l'ulcère	p12
3) Prélèvements à visée microbiologique	p15
4) Contexte et objectifs de notre travail	p17
MATÉRIEL ET MÉTHODES	p19
1) Objectif de l'étude	p19
2) Nature de l'étude	p19
3) Critères d'inclusion	p19
4) Critères d'exclusion	p19
5) Déroulement de l'étude	p20
6) Recueil de données	p20
7) Critères d'évaluation	p22
RÉSULTATS	p23
1) Caractéristique de notre population	p23
2) Données microbiologiques de notre échantillon	p26
3) Antibiothérapies de première ligne	p28
4) Antibiothérapies de seconde ligne et motif de changement	p32
5) Concordance entre l'antibiothérapie et la flore bactérienne de l'ulcère	p34
DISCUSSION	p36
1) Population	p36
2) Données microbiologiques	p36
3) Antibiothérapies : apport de notre étude et discussion sur les recommandations actuelles	p39
4) Posologies des $\beta$ -lactamines	p41
5) Ecouvillon bactériologique : intérêt et risque de sa réalisation systématique	p42
6) Soins locaux d'ulcère	p43
7) Biais et limites de notre étude	p44
8) Perspectives d'études et projets	p45
CONCLUSION	p46
BIBLIOGRPAHIE	p47

## INTRODUCTION

### 1) Ulcère du membre inférieur

#### • Définition

L'ulcère de jambe est une plaie située préférentiellement entre le pied et le genou qui évolue depuis plus d'un mois. Dans la majorité des cas, l'ulcère est la complication d'une maladie vasculaire sous-jacente : insuffisance veineuse, artérielle, mixte ou altération de la microcirculation. Plus rarement, l'ulcère est associé à une angiodermite nécrotique, une cause infectieuse, une vascularite, une connectivite, une hémopathie ou une néoplasie cutanée. Les ulcères d'origine veineuse ou à prédominance veineuse, représentent la part la plus importante des ulcères de jambe avec une proportion estimée entre 70 et 80 % des cas [1].

#### • Physiopathologie

La physiopathologie de l'ulcère est variable selon l'étiologie.

Dans le cas d'une insuffisance veineuse, le point clé est l'hypertension veineuse. Celle-ci peut être liée à une incontinence valvulaire des veines superficielles, communicantes ou profondes. Elle peut également être liée à une obstruction des veines profondes ou un dysfonctionnement de la pompe musculaire du mollet lié à une ankylose de la cheville. Plusieurs mécanismes sont probablement imbriqués pour expliquer la difficulté de cicatrisation des ulcères liée à cette hypertension veineuse [1]:



Figure 1 : ulcère variqueux

- Les manchons fibrineux, induits par l'extravasation de macromolécules empêchent l'échange et l'apport de nutriments et d'oxygène au niveau des tissus cellulaires.
- La formation d'agrégats leucocytaires, la diapédèse et l'activation des leucocytes au niveau de l'endothélium capillaire provoquent une libération de médiateurs inflammatoires cytotoxiques.
- L'activité excessive des métalloprotéinases, responsables de la dégradation de la matrice extra-cellulaire lysée, peut aboutir à un retard de cicatrisation.

- Enfin les fibroblastes des ulcères veineux présentent une réponse anormale aux facteurs de croissance.

La physiologie de l'ulcère artériel est liée à l'hypoxie tissulaire ischémique.

- **Epidémiologie**

La prévalence de l'ulcère n'a pas été évaluée précisément en France. Selon le rapport de la Haute Autorité de Santé (HAS), qui s'appuie sur les données de la littérature internationale, cette prévalence est estimée entre 0,045 % et 0,63 % de la population [2]. Cette prévalence augmente progressivement avec l'âge.

L'ulcère est une cause fréquente de prise en charge en milieu hospitalier. Dans les services hospitaliers de dermatologie français non universitaires, il constitue 28% des motifs d'entrée. Dans les services universitaires de dermatologie, il s'agit de la 4<sup>ème</sup> affection prise en charge. Dans les deux cas (services universitaires ou non), cette pathologie est associée à une longue durée de séjour hospitalier et constitue la pathologie la plus conséquente en terme de journées d'hospitalisation [3].

- **Colonisation bactérienne de l'ulcère**

La plaie cutanée chronique humide constitue un milieu de croissance favorable pour les micro-organismes. Cette flore provient essentiellement de trois sources : l'environnement exogène, la flore cutanée (*Staphylococcus epidermidis*, *Micrococcus*, *Corynebacterium*, *Cutibacterium acnes*...) et les bactéries endogènes colonisant les muqueuses de la cavité buccale, du tube digestif et des cavités génito-urinaires. Ces trois sources fournissent la vaste majorité des microorganismes colonisant les plaies chroniques, notamment les ulcères [4].

La contamination de l'ulcère se définit comme la présence passive de micro-organismes sans réplication tandis que la colonisation bactérienne est la présence de micro-organismes réplicatifs. Cette colonisation bactérienne n'est pas synonyme d'infection.

Le rôle de la colonisation bactérienne dans la cicatrisation des plaies n'est pas clairement établi. Certaines études soulignent qu'une présence bactérienne est importante pour la cicatrisation. D'autres constatent une relation directe entre une colonisation bactérienne importante et un

retard de cicatrisation [5]. Certaines études observent que la présence de 4 groupes bactériens ou plus peut être associée à des retards de cicatrisation. Enfin certains auteurs constatent que certains agents microbiens spécifiques sont directement nuisibles pour la cicatrisation cutanée de plaies chroniques (*Streptocoque β-hémolytique*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*) [5–7]. La diversité des opinions est le reflet à la fois de la diversité clinique et de nos connaissances dans ce domaine.

Enfin, récemment certains auteurs ont mis en évidence la présence d'un biofilm dans les plaies chroniques, ce qui les différencie des plaies aiguës [8]. Le biofilm est un amas structuré de cellules bactériennes enrobé d'une matrice polymérique. Cette matrice permet de protéger les bactéries de l'environnement, et de résister au système immunitaire de l'hôte ainsi qu'à certains antibiotiques et antiseptiques. Le rôle du biofilm dans le retard de cicatrisation reste à définir. Des recommandations éditées par la HAS préconisent de ne pas réaliser de prélèvements bactériologiques systématiques dans les ulcères.

## 2) Complications infectieuses de l'ulcère chronique

Durant leur évolution, les ulcères peuvent se compliquer d'infection. Il peut s'agir d'une colonisation critique empêchant la cicatrisation, d'une infection de plaie ou d'un tableau de dermohypodermite bactérienne, avec signes inflammatoires systémiques.

### • Colonisation critique et ulcère infecté

La colonisation critique survient quand la charge bactérienne est si importante qu'elle entraîne un retard de cicatrisation, avec une atteinte locale inflammatoire ou une dégradation du tissu de granulation. Robson définit l'infection de plaie comme une rupture de l'équilibre entre la colonisation bactérienne et l'immunité de l'hôte [9]. Sur le plan bactériologique, il n'existe pas de consensus pour définir un ulcère surinfecté. Pour certains, le seuil de  $10^5$  bactéries/g de tissu [9] ou la présence simultanée de quatre germes pathogènes déterminent l'infection. Cependant, le diagnostic clinique d'ulcère infecté n'est pas toujours évident. Les signes cardinaux de l'inflammation peuvent nous orienter :



Figure 2 : Aspect clinique d'ulcère infecté

majoration de la douleur en regard de l'ulcère, érythème péri-ulcéreux, écoulement abondant ou purulent. En l'absence des signes cardinaux de l'infection, le diagnostic n'est pas consensuel. L'association de plusieurs signes peut cependant être d'une bonne spécificité : retard de cicatrisation, majoration de l'exsudat, caractère malodorant de la plaie.

En l'absence de retentissement systémique, la prescription d'antibiothérapie doit être limitée pour ne pas faire émerger de résistance bactérienne.

- **Épisodes de dermohypodermite bactérienne non nécrosante**

L'ulcère peut également se compliquer de dermohypodermite bactérienne non nécrosante (DHBNN). La survenue de tableaux typiques d'érysipèles n'est pas rare, et fréquemment récidivant. En effet, d'une part, l'ulcère constitue une porte d'entrée infectieuse, et d'autre part, l'insuffisance veineuse ou veino-lymphatique, qui constitue le lit de l'ulcère est également un facteur majeur favorisant la survenue d'érysipèle.

La dermohypodermite bactérienne non nécrosante, ou dermohypodermite bactérienne médicale, est une infection cutanée aigue atteignant le derme et l'hypoderme, caractérisée par un placard inflammatoire douloureux, associée à une fièvre et/ou des signes inflammatoires systémiques.

L'érysipèle est la forme la plus fréquente des dermohypodermites bactériennes non nécrosantes. Selon l'étymologie grecque, le terme « érysipèle » pourrait signifier « qui s'étend de proche en proche » [10]. Historiquement décrit au visage, il est actuellement localisé dans plus de 85% aux membres inférieurs. Lorsqu'il s'agit d'une atteinte typique d'érysipèle, les lésions sont à bords nets, avec au visage le bourrelet caractéristique. Les facteurs favorisants sont l'obésité, la stase veino-lymphatique et la présence d'une porte d'entrée cliniquement identifiée. Les ulcères vasculaires seraient présents dans 14 % des cas d'érysipèles. Son étiologie bactérienne est largement dominée par les streptocoques  $\beta$ -hémolytiques, classiquement le *Streptococcus pyogenes* du groupe A, d'où la recommandation actuelle concernant l'antibiothérapie : traitement de première ligne anti-streptococcique, classiquement Pénicilline G [11].



Figure 3 : Erysipèle du membre inférieur (associé à un ulcère de la malléole interne non visible sur cette photo)

Dans la littérature anglo-saxonne : le terme de dermohypodermite bactérienne non nécrosante n'est pas traduit de façon équivalente. Le terme « cellulitis » est souvent utilisé pour désigner les infections bactériennes cutanées du derme et de l'hypoderme. Mais ce terme faisant référence à un tissu cellulaire sous-cutané inexistant, a été considéré comme inapproprié. De plus il est source de confusion car il regroupe plusieurs entités dermatologiques : cellulites infectieuses (érysipèle, fasciites nécrosantes, cellulite anale streptococcique, autres infections des tissus mous), cellulites aseptiques et ambiguës (cellulite éosinophilique de Wells, cellulite disséquante du cuir chevelu, cellulite de prise de greffon pour pontage coronarien, adiposité disgracieuse des hanches...) [12].

Dans le cadre de ce travail, nous utiliserons le terme de « dermohypodermite bactérienne non nécrosante » (DHBNN) plutôt que celui d'« érysipèle ». Tout d'abord, l'étiologie streptococcique classiquement reconnue dans l'érysipèle peut être rediscutée dans les tableaux de dermohypodermite bactérienne associée aux ulcères. Ensuite, parce qu'il existe un spectre clinique hétérogène : tableau de « grosse jambe rouge aigue » d'apparition brutale typique d'érysipèle, ou apparition progressive d'une inflammation douloureuse, au départ circonscrite autour de l'ulcère, puis atteignant progressivement l'ensemble du membre inférieur.

Signes généraux : les signes généraux associent fièvre, mal-être, frissons. En l'absence d'antibiothérapie au préalable, la fièvre y est souvent élevée (38,5 à 39°C). Le critère diagnostique utilisé par la majorité des auteurs est une fièvre supérieure à 38°C. La fièvre peut

être absente au moment de l'hospitalisation (15%) qu'il y ait ou non une antibiothérapie préalable.

Signes de gravité locaux ou généraux :

Au niveau local, il peut s'agir de la présence d'un purpura, de bulles, d'ulcérations post-bulleuses, ou de nécrose superficielle.

Sur le plan systémique, il s'agit de signes de sepsis avec 2 critères de gravité (qSOFA) sur le plan tensionnel, respiratoire, ou neurologique (confusion) [13].

- **Dermohypodermite bactérienne nécrosante et fasciites nécrosantes**

La dermohypodermite bactérienne nécrosante (DHBN) est une infection bactérienne nécrotique du derme et de l'hypoderme avec respect du fascia alors que la fasciite nécrosante (FN) atteint l'aponévrose superficielle. Ces infections sont beaucoup plus rares, mais graves et mortelles dans 12 à 41% des cas. Il s'agit d'une urgence médico-chirurgicale. Il peut s'agir d'un diagnostic différentiel : les signes cliniques étant peu discriminants par rapport à la DHBNN.

- 3. **Prélèvements à visée microbiologiques : hémoculture, biopsie au punch, aspiration à l'aiguille, écouvillon bactériologique**

- **Hémocultures**

Les hémocultures sont d'une excellente spécificité mais d'une très faible sensibilité. Ceci dépend du taux de remplissage des flacons (8 à 10mL).

Dans la revue systématique de Gunderson *et al.* s'intéressant aux bactériémies associées aux érysipèles et cellulites : seulement 4,6% des 607 patients atteints d'érysipèle avaient des hémocultures positives (46% à *Streptococcus pyogenes*, 29% aux autres streptocoques  $\beta$ -hémolytiques, 14% à *Staphylococcus aureus* et 11% à BGN). Parmi les 1578 patients atteints de cellulite, 7,9% avaient des hémocultures positives, dont 19% à *Streptococcus pyogenes*, 38% aux autres streptocoque beta hémolytique, 14% à *Staphylococcus aureus*, 28% à BGN [14].

- **Prélèvement profond : biopsie au punch et aspiration à l'aiguille**

Lors d'un épisode de dermohypodermite bactérienne aigue, la quantité bactérienne est faible au sein du tissu infecté : < 1000 bactéries/g de tissu. La biopsie au punch ou l'aspiration à l'aiguille



sont rarement contributifs. Dans une petite série de 50 patients présentant une cellulite, Duvanel et al. ont mis en évidence un pathogène uniquement dans 18% des cas de biopsie, et dans 28% des aspirations à l'aiguille [15]. Dans celle de Leppard et al, le diagnostic microbiologique a été obtenu dans 42% des prélèvements effectués par aspiration à l'aiguille [16]. De ce fait, ces examens ne sont pas réalisés en pratique courante devant leurs caractères invasifs et peu contributifs.

En cas d'ulcère exsudatif constituant la porte d'entrée de la DHBNN, une aspiration à la seringue peut être envisagée au niveau de l'exsudat ou en cas de collection superficielle.

- **Prélèvement superficiel : écouvillon bactériologique de la porte d'entrée ulcéreuse**

L'écouvillon bactériologique de la porte d'entrée ulcéreuse est le plus utilisé en routine car il est non invasif et facile à réaliser. Cependant, l'interprétation des résultats microbiologiques est difficile, du fait de la présence fréquente d'une flore de colonisation superficielle. Dans ce contexte, les bactéries isolées ne sont pas toujours les agents pathogènes responsables de l'infection.

Pour pouvoir optimiser son interprétation, le prélèvement par écouvillon doit être réalisé selon des règles prédéfinies : les tissus dévitalisés et les débris doivent être excisés, et la plaie nettoyée au préalable.

Concernant la méthode d'écouvillonnage de plaie, deux techniques sont rapportées dans la littérature :

- ❖ La technique Levine : on fait tourner l'écouvillon sur une zone de la plaie de 1cm<sup>2</sup> avec une pression suffisante pour faire exprimer un fluide depuis l'intérieur de la plaie
- ❖ La technique Z : on fait tourner la tige de l'écouvillon entre ses doigts et on l'applique sur la surface de la plaie en zigzag sur dix points de la plaie sans en toucher les berges.

Bill TJ et al. ont réalisé une étude prospective sur 38 patients. Pour chaque patient présentant une infection de plaie, un écouvillon bactériologique et une biopsie de la plaie étaient réalisés de façon simultanée. Le taux de concordance entre les deux méthodes était de 79%. Ce résultat nous indique une possible exploitation des résultats microbiologiques de l'écouvillon bactériologique en comparaison du gold standard qu'est la biopsie de la plaie. Ces résultats sont à interpréter avec prudence dans notre travail, car ils représentent une infection de plaie, et ne

sont pas spécifiques d'un épisode de dermohypodermite bactérienne dont la porte d'entrée est l'ulcère de jambe [17].

- **Détails du protocole des examens de bactériologie (écouvillon bactériologique) au centre hospitalo-universitaire d'Amiens**

- Après le prélèvement, les écouvillons bactériologiques sont envoyés en microbiologie dans un milieu de transport de type transwab.

- Ils sont ensemencés sur une gélose chromogène (CPS), une gélose au sang aérobie, et une gélose sélective CNA (contenant de la colistine et de l'acide nalidixique) pour la croissance sélective des bactéries Gram positifs. Des géloses anaérobies ne sont faites que sur les prélèvements profonds type biopsie.

- L'interprétation des cultures et la réalisation d'antibiogramme dépendent du choix des microbiologistes. Certaines bactéries sont systématiquement travaillées : Streptocoques  $\beta$ -hémolytiques, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pasteurella multocida*.

D'autres bactéries peuvent également être travaillées si elles sont présentes en culture monomorphe avec un examen direct concordant (ex : présence d'une entérobactérie en culture monomorphe). La présence de plus de trois bactéries sur les cultures signe une colonisation polymicrobienne et est signalée comme telle au niveau des résultats.

- Les résultats des cultures sont exprimés par une méthode semi-quantitative (rares, quelques, assez nombreux, nombreux, très nombreux) et sont disponibles.

- Les résultats complets de l'écouvillon sont généralement disponibles 48 à 72h après la réalisation.

#### **4. Contexte et objectifs**

Notre étude a émergé dans un contexte particulier.

Tout d'abord, après étude de la littérature, nous constatons que celle-ci est présente pour la prise en charge de l'érysipèle, ainsi que pour la prise en charge d'infection de plaie. Cependant, la DHBNN associé à un ulcère est une situation spécifique, et la littérature ne précise pas l'indication à élargir l'antibiothérapie classique de première ligne anti-streptococcique pour couvrir notamment le staphylocoque et les BGN en première intention. Dans un contexte d'émergence croissante de résistance aux antibiotiques, il nous paraît indispensable d'utiliser

des antibiotiques à spectre étroit et ciblé pour limiter la pression de sélection bactérienne environnementale en milieu hospitalier.

Il n'y a pas de consensus sur l'indication ou non à réaliser un prélèvement bactériologique de la porte d'entrée ulcéreuse en cas de DHBNN, car son interprétation reste difficile. Cet examen pourrait trouver son indication en cas d'évolution défavorable sous une première ligne d'antibiothérapie, ou éventuellement pour réduire secondairement le spectre de l'antibiothérapie prescrite.

Enfin, un protocole a été mis en place au CHU d'Amiens en 2013 pour tenir compte de la diversité des formes cliniques d'érysipèles. Il a été validé à la COMAI le 21/03/2017. Ce protocole propose en première intention pour les épisodes de DHBNN associées aux ulcères : amoxicilline-acide clavulanique ou levofloxacine associé au metronidazole en cas d'allergie à la pénicilline. En présence de signes de gravité, l'antibiothérapie de première ligne recommandée est l'association de la pipéracilline-tazobactam avec la vancomycine.

L'objectif de notre travail était d'examiner les pratiques professionnelles des médecins au sein de notre centre hospitalier en termes de prescription d'antibiothérapie de première et deuxième ligne, en termes d'examens microbiologiques, et d'étudier les données microbiologiques dont nous disposons dans cette situation.



Figure 4 : Dermohypodermite bactérienne non nécrosante associée à un ulcère de grande taille

## **MATÉRIEL ET MÉTHODE**

### **1) Objectif de l'étude**

L'objectif principal de notre étude était la description des pratiques professionnelles hospitalières sur la prise en charge de l'antibiothérapie des DHBNN compliquant une plaie ulcéreuse chronique.

L'objectif secondaire était d'étudier les données microbiologiques apportées par l'écouvillonnage de la porte d'entrée ulcéreuse pour pouvoir discuter l'intérêt de sa réalisation et la pertinence de cet examen dans le choix de l'antibiothérapie du patient.

### **2) Nature de l'étude**

Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique descriptive au CHU d'Amiens, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et le 31 décembre 2017.

### **3) Critères d'inclusion**

L'ensemble des patients hospitalisés au CHU d'Amiens entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et le 31 décembre 2017 pour une dermohypodermite bactérienne non nécrosante du membre inférieur associé à la présence d'un ulcère chronique homolatéral ont été inclus dans notre étude.

### **4) Critères d'exclusion**

Les critères d'exclusion étaient :

- Les dermohypodermes bactériennes nécrosantes lors de l'examen initial du patient
- Les maux perforants plantaires et les escarres n'étaient pas considérés comme un ulcère
- La présence d'une infection profonde (ostéite ou arthrite) associée lors de la mise en place de l'antibiothérapie
- La présence d'une autre infection concomitante à la DHBNN ayant influencé le choix et/ou la durée de l'antibiothérapie
- Les patients mineurs et les patients sous tutelle ou curatelle

## **5) Déroulement de l'étude**

La liste de patients a été obtenue à partir de la DIM, correspondant à tous les patients hospitalisés au CHU d'Amiens, avec comme diagnostic principal « érysipèle », et comme diagnostic associé « ulcération chronique de la peau » ou « ulcère du membre inférieur ».

L'ulcère du membre inférieur devait être homolatéral à l'érysipèle. Pour chaque dossier étudié, le diagnostic de DHBNN était vérifié et devait inclure la présence de signes inflammatoires locaux associés à la présence de signes inflammatoires systémiques (fièvre et/ou syndrome inflammatoire biologique). Les ulcères avec simple colonisation microbienne n'étaient pas inclus dans notre étude.

## **6) Recueil de données**

Les données des patients ont été collectées dans un tableur Excel®, après anonymisation, sécurisé par un mot de passe.

Pour chaque patient, les données suivantes ont été collectées à partir du dossier informatisé Dx Care® et du dossier papier :

- Les données démographiques :
  - Sexe
  - Age
  - Poids, taille, IMC (indice de masse corporelle)
  - Comorbidités du patient : immunodépression iatrogène, diabète, HTA, hémopathie ou néoplasie active, exogénose chronique, insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque, troubles neurologiques, et autres comorbidités.
  - Antécédents d'érysipèle
  - Allergie à certains ATB
  
- L'origine de l'ulcère/état circulatoire
  - Veineux
  - Artériel
  - Mixte

- Indéterminé
- Dernier doppler
- La mesure de l'indice de pression systolique
  
- Données cliniques concernant l'érysipèle
  - Homolatéral à l'ulcère (vérification)
  - Antibiothérapie préalable à l'hospitalisation
  - Service d'hospitalisation
  - Etat initial : Température, CRP, leucocytes, et neutrophiles sanguins, signes de gravité locaux ou généraux.
  
- Données microbiologiques
  - Ecouvillon bactériologique initial réalisé sur l'ulcère :
    - ❖ Examen direct
    - ❖ Culture : identification bactériologique d'une ou plusieurs bactéries, quantification
    - ❖ Antibiogramme et sensibilité à l'antibiothérapie utilisée
  - Hémocultures avec identification microbiologique si positive, corrélation avec microbiologie de la plaie
  - Evolution de la flore bactérienne sous antibiothérapie
  
- Antibiothérapie :
  - Antibiothérapie de première ligne : molécule, voie, posologie, activité sur flore bactérienne (si écouvillon réalisé)
  - Antibiothérapie de seconde ligne si un changement a eu lieu : molécule, voie, posologie, activité sur flore bactérienne (si écouvillon réalisé)
  - Relai per os : molécule
  - Durée totale de l'antibiothérapie
  
- Evolution sous antibiothérapie
  - Evolution 72h après la première ligne d'ATB : température, CRP, leucocytes et neutrophiles sanguins, persistance ou non de signes inflammatoires locaux
  - Changement d'antibiothérapie, motif du changement, variation du spectre antibactérien

- Evolution à 72H de la seconde ligne d'antibiothérapie
- Guérison complète sans recours à une seconde ligne thérapeutique
- Présence de complications ou décès du patient
- Durée totale d'hospitalisation
- Réévaluation à un mois et rechute éventuelle
- Récidive nécessitant une hospitalisation dans les 3 mois

## 7) Critères d'évaluation

Concernant notre objectif principal, les différents paramètres d'évaluation pour chaque ligne d'antibiothérapie étaient :

- le pourcentage de guérison de la DHBNN sans recours à une seconde ligne thérapeutique
- le pourcentage de guérison de la DHBNN sans complications
- le taux de nouvelle hospitalisation pour le même motif dans les 3 mois
- la combinaison de l'ensemble de ces critères, représentant le taux de guérison complète (guérison sans recours à une 2<sup>nd</sup>e ligne thérapeutique ni complication ni ré-hospitalisation dans les 3 mois), désigné dans notre travail : critère combiné
- Pour les patients ayant eu plusieurs lignes d'antibiothérapies : le motif de changement de ligne thérapeutique et le spectre de la seconde ligne d'antibiothérapie.

Concernant notre objectif secondaire, les différents paramètres observés étaient :

- le pourcentage de patients ayant eu un prélèvement bactériologique de la flore de l'ulcère
- les résultats microbiologiques des flores bactériennes ulcéreuses et des hémocultures lors d'un épisode de DHBNN
- la corrélation entre la flore de l'ulcère et les hémocultures en cas de positivité
- la concordance de spectre entre l'antibiothérapie et le résultat microbiologique de l'ulcère
- Pour les patients ayant eu un écouvillon bactériologique, deux groupes étaient définis à postériori : les patients dont l'antibiothérapie était active sur la flore de l'ulcère et les patients dont l'antibiothérapie était inactive sur la flore de l'ulcère. Pour chacun de ces groupes, les différents paramètres d'évaluation (guérison sans recours à une 2<sup>nd</sup>e ligne thérapeutique, guérison sans complication, sans ré-hospitalisation dans les 3 mois) étaient exprimés en pourcentage.

## RÉSULTATS

### 1) Caractéristiques de la population

Entre le 1<sup>er</sup> janvier 2011 et le 31 décembre 2017, 138 patients ont été inclus dans notre étude car ils ont été hospitalisés pour la prise en charge d'un ulcère compliqué de DHBNN.

- **Âge, sexe, paramètres morphologiques et comorbidités**

Parmi ces patients, il y avait 81 femmes (59%) et 56 hommes (41%). L'âge médian était de 81,5 ans {31 - 96}. La valeur médiane de l'indice de masse corporelle (IMC) était de 30,4 kg/m<sup>2</sup> {14 - 61}. Les principales comorbidités des patients sont décrites dans le *tableau N°1*. Cinquante-trois pourcent des patients avaient déjà eu au moins un épisode de DHBNN, dont 41% pour lesquels l'épisode datait de moins de 6 mois. Les paramètres à l'entrée sont également décrits dans le *tableau N°1*.

Nombre de patients inclus	138 patients
Age (médian, étendue)	81,5 (31-96)
Sexe (hommes/femmes)	56/81
IMC (médian/étendue)	30,4 kg/m <sup>2</sup> {14 -61}
Patients immunodéprimés	9 (6,5%)
Patients diabétiques	47 (34%)
Patients traités pour HTA	88 (64%)
Néoplasie/hémopathie en cours	11 (8%)
Exogénose chronique	17 (12%)
Insuffisance rénale (Clairance<60 ml/minutes)	43 (31%)
Insuffisance hépatique	6 (4%)
Cardiopathie ischémique ou insuffisance cardiaque	56 (40%)
Troubles neurologiques/ Pathologie neuro-dégénérative	32 (23%)
Antécédents d'erysipèle aux membres inférieurs	73 (53%)
Allergie à un ATB	32 (23%)
Allergie à la pénicilline	18 (13%)
Température (médiane, étendue)	38°C (32,8- 40,7)
CRP à l'entrée (médiane, étendue)	142 mg/l (19-459)
Taux de leucocytes (médian, étendue)	16900/mm <sup>3</sup> (2700-36000)
Signes de gravité à l'entrée	16 (13%)
Durée de l'antibiothérapie (moyenne, extrêmes)	15 jours (7-26)
Taux de guérison sans recours à une 2 <sup>de</sup> ligne	121 (88%)
Taux de guérison sans complications	122 (88%)
Taux de réhospitalisation dans les 3 mois	7 patients (5%)
Durée de l'hospitalisation	10,6 jours (2-37)

Tableau 1 : Caractéristiques de la population et évolution

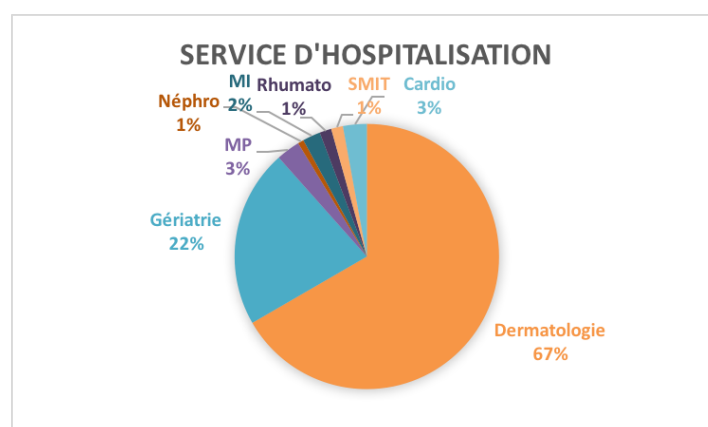


- **Sur le plan infectieux :**

Vingt-six pourcent des patients avaient déjà reçu une première ligne d'antibiothérapie pour l'épisode infectieux en cours, et étaient donc hospitalisés suite à une évolution défavorable. Ces lignes thérapeutiques administrées avant l'hospitalisation étaient : amoxicilline/acide clavulanique (28%), amoxicilline (25%), pristinamycine (19%), fluoroquinolones (14%), céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération (6%), ou l'association de plusieurs lignes thérapeutiques (8%). Douze pourcent des patients étaient connus porteurs de BMR, mais le dépistage n'était réalisé que de façon très ponctuelle.

- **Service d'hospitalisation :**

Parmi ces 138 patients, 67% ont été hospitalisés dans le service de dermatologie du CHU d'Amiens, 22% dans le service de gériatrie, 3% dans le service de médecine polyvalente (MP), 3% en cardiologie, 2% en médecine interne (MI), et 1% en maladies infectieuses (SMIT), rhumatologie, néphrologie (graphique N°1).



*Graphique N°1*

- **Caractéristiques de l'ulcère**

Concernant l'ulcère, celui-ci était veineux dans 47% des cas, mixte dans 23% des cas et artériel pour 11% des patients. Pour 5% des patients, il s'agissait d'une autre étiologie (angiodermite nécrotique, vascularite), et dans 14%, l'étiologie était indéterminée. Du fait d'un manque de données, nous n'avons pas pu calculer l'indice de pression systolique médian. Concernant l'état de l'ulcère, des données ont pu être recueillies pour 59% des patients. Parmi eux, l'ulcère était décrit comme « propre » à l'entrée dans 26% des cas (21 patients), « fibrineux » dans 37% des cas, « surinfecté » dans 32% des cas et mentionné comme « nécrotique » dans 6% des cas.

- **Soins locaux administrés**

Les soins locaux réalisés au niveau de l'ulcère étaient pour la majorité des pansements classiques sans action antibactérienne. Les pansements à base d'alginate étaient majoritairement utilisés (45%), puis les interfaces, et enfin les hydrofibres.

Les topiques antibactériens et antiseptiques prescrits étaient : la sulfadiazine argentine (12%), la fucidine (2%), la bétadine et l'eau boricuée.

- **Mise en décharge**

Pour 100 patients, nous avons pu obtenir des données sur la mise en décharge. Dans 91% des cas, l'administration des antibiotiques et des soins locaux s'associait à une mise en décharge du patient.

- **Evolution sous antibiothérapie**

L'évolution sous antibiothérapie, a été favorable dès la première ligne d'antibiothérapie utilisée pour 88% des patients. Le taux de guérison sans complications était de 88%. En effet, 16 patients ont eu une complication. Il s'agissait de décès pour 7 patients (5% de l'effectif), d'un abcès pour 4 patients (3%), d'une fasciite nécrosante pour un patient, et d'une autre complication pour 4 patients. Parmi les 7 patients décédés, l'étiologie septique était retenue pour deux d'entre eux. La durée moyenne d'hospitalisation était de 10,8 jours.

### 3) Données microbiologiques de notre échantillon

Les données microbiologiques dont nous disposions étaient soit les hémocultures en cas de positivité, soit le prélèvement superficiel à partir de l'écouvillon d'ulcère, ou d'exsudat d'ulcère.

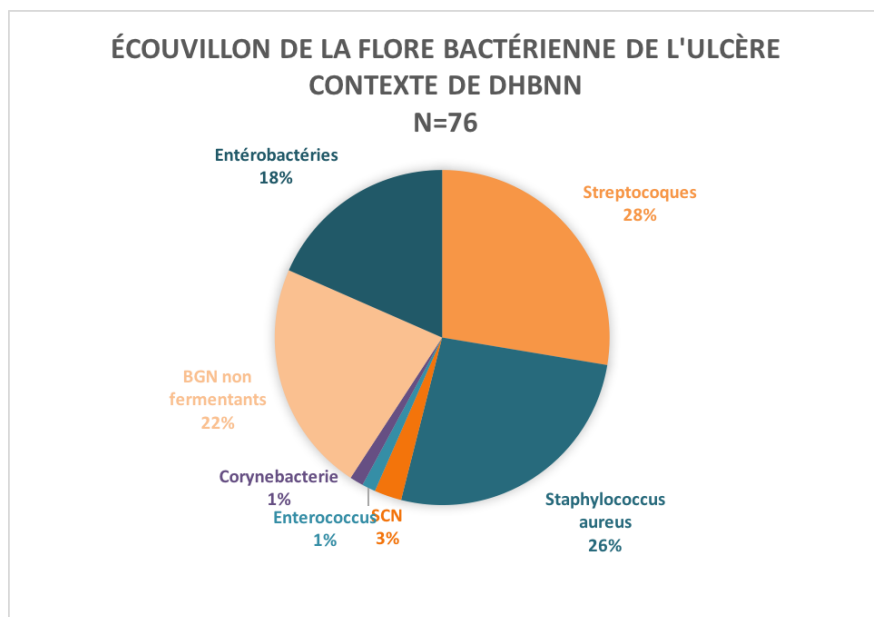
Aucun patient n'a eu de biopsie au punch à visée bactériologique.

#### • **Écouvillon bactériologique des ulcères**

Parmi nos 138 patients, 52 patients ont eu un écouvillon bactériologique au niveau de l'ulcère. Suite à la culture de ces 52 prélèvements, les microbiologistes ont objectivé 76 bactéries, ce qui représentait en moyenne 1,5 bactéries par prélèvement. Pour 6 patients, les cultures étaient considérées comme polymicrobiennes. Pour 4 patients, la culture était rendue sans bactéries. Les résultats montrent 4 grands groupes bactériens parmi cette flore d'ulcère évoluant dans un contexte de DHBNN (graphique N°2), essentiellement des cocci gram positifs et des bacilles gram négatifs.

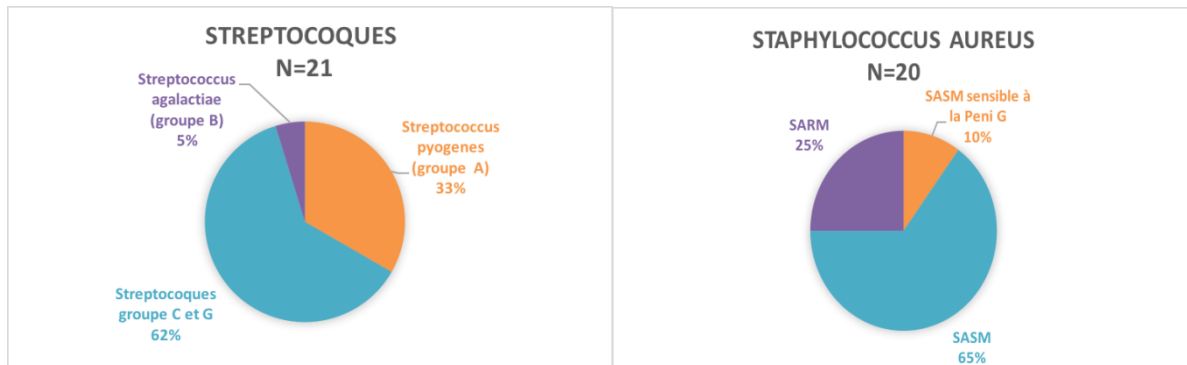
- ❖ Streptocoques (28%)
- ❖ *Staphylococcus aureus* (26%)
- ❖ BGN non fermentants (*Pseudomonas aeruginosa* et apparentés) (22%)
- ❖ Entérobactéries (18%)

Certaines corynébactéries, entérocoques et staphylocoques à coagulase négative (SCN) ont été mises en évidence de façon très ponctuelle.



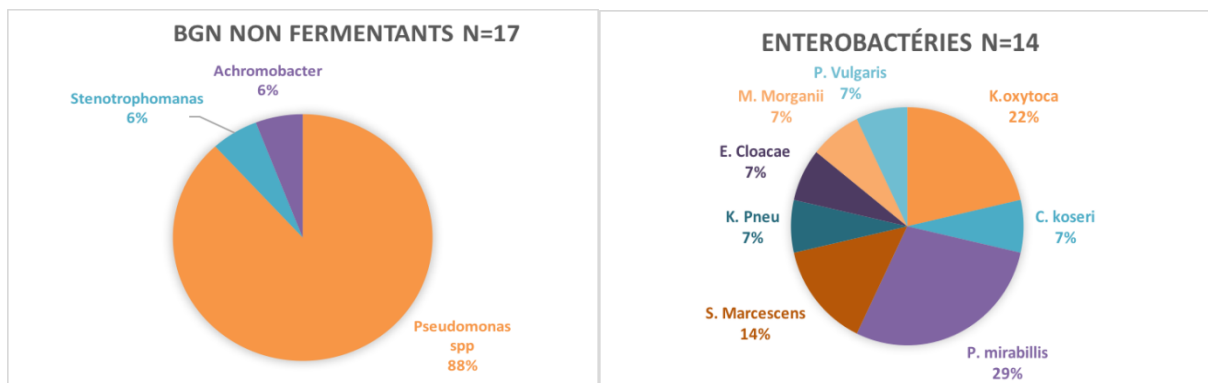
**Graphique N°2**

Le *Streptococcus pyogenes* du groupe A représentait 33% de l'ensemble des streptocoques. Les streptocoques des groupes C et G étaient majoritaires au niveau de la plaie de l'ulcère. La place du *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) parmi les *Staphylococcus aureus* était de 23% (graphique N°3), celle du *Staphylococcus aureus* sensible à la méticilline (SASM) était donc de 77%.



**Graphique N°3 : Répartition des streptocoques et des staphylocoques**

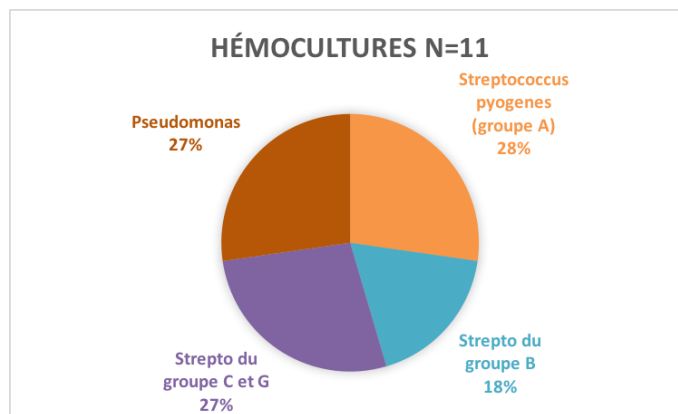
La répartition des BGN non fermentants (*Pseudomonas spp* et apparentés) et des entérobactéries est notifiée dans le graphique N°4.



**Graphique N°4 : Répartition des entérobactéries et des BGN non fermentants**

- **Hémocultures**

Des hémocultures ont été prélevées chez 71 patients, elles étaient positives pour 11 patients (soit 15% de positivité). Parmi ces 11 hémocultures positives, 8 étaient positives à Streptocoques spp (soit 73%), et 3 (27%) étaient positives à *Pseudomonas (aeruginosa* et *mendocina*). Aucune hémoculture n'était positive à *Staphylococcus aureus* (graphique N°5).



**Graphique N°5 : Hémocultures positives**

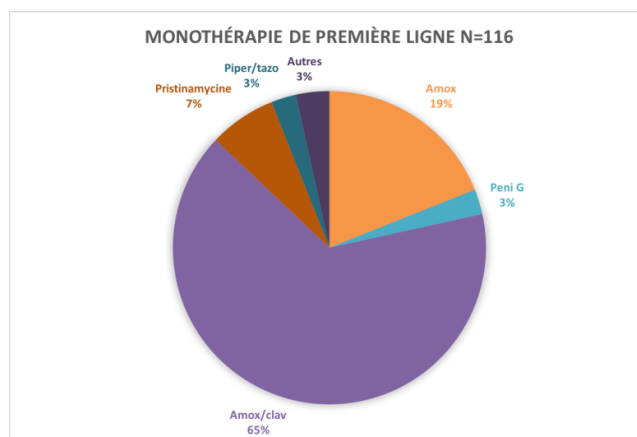
Parmi les hémocultures positives à streptocoque spp : 3 étaient positives à *Streptococcus pyogenes*  $\beta$ -hémolytique de groupe A, 3 aux streptocoques des groupes C et G, et 2 à *Streptococcus agalactiae* ( $\beta$ -hémolytique du groupe B).

#### 4) Antibiothérapie de première ligne

##### A) **Monothérapie**

En première ligne d'antibiothérapie lors de l'hospitalisation au CHU d'Amiens, 116 des 138 patients ont reçu une monothérapie (graphique N°6) :

- 65% ont reçu amoxicilline/acide clavulanique
- 19% ont reçu de l'amoxicilline seule
- 7% ont reçu de la pristinaamycine
- 3% ont reçu de la piperacilline/tazobactam
- 3% ont reçu de la pénicilline G
- 3% ont reçu d'autres antibiothérapies (clindamycine, linezolid, rovamycine)



**Graphique N°6**

- **Amoxicilline/acide clavulanique**

Soixante-seize patients étaient traités par amoxicilline/acide clavulanique. Dans ce groupe, le pourcentage de guérison sans recours à une 2<sup>nd</sup>e ligne thérapeutique était de 92%. Concernant notre critère combiné (pourcentage de guérison sans recours à une 2<sup>nd</sup>e ligne thérapeutique, ni complications ou rhospitalisation pour le même motif dans les 3 mois), celui-ci était de 79%. La durée moyenne d'hospitalisation était de 11,2 jours.

La posologie prescrite était en majorité 1g/125 mg trois à quatre fois par jour, mais pouvait varier de 1g/125 mg deux fois par jour à dix fois par jour. En moyenne, cela représentait 39 mg/kg/j d'amoxicilline {24; 105}.

Parmi les 6 patients ayant nécessité une 2<sup>nd</sup>e ligne thérapeutique, 3 présentaient des signes de gravité initiaux et 2 avaient un IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>. Pour ces 6 patients, la posologie prescrite était 1000/125 mg 3 à 6 fois par jour et représentait 40 à 66 mg/kg/j. Pour 4 d'entre eux, le motif du changement était lié à une hyperthermie persistante malgré le traitement amoxicilline/acide clavulanique. Pour un patient, il s'agissait d'une aggravation locale et pour un patient, ce changement était lié à une adaptation de l'antibiothérapie après résultats d'une hémoculture.

- **Amoxicilline**

Vingt-deux patients étaient traités par amoxicilline. Dans ce groupe, le pourcentage de guérison sans recours à une 2<sup>nd</sup>e ligne thérapeutique était de 86%. Concernant notre critère combiné, celui-ci était de 77%. La durée moyenne d'hospitalisation était de 9,2 jours.

La posologie prescrite était pour la majorité des patients 1g 3 ou 4 fois par jour, mais pouvait varier de 2 grammes à 8 grammes par jour pour certains patients obèses. En moyenne, cela représentait 55 mg/kg/j {32 ; 108}.

Parmi les 3 patients ayant nécessité une seconde ligne thérapeutique, un patient présentait des signes de gravité initialement. Le motif de ce changement thérapeutique était lié à une aggravation ou une persistance des signes inflammatoires locaux. Pour ces 3 patients, les 2<sup>nd</sup>e lignes thérapeutiques étaient l'amoxicilline associé à l'acide clavulanique, la pénicilline G, et la piperacilline/tazobactam en association avec la gentamicine. L'évolution a été favorable dans les 3 cas.

- **Pristinamycine**

Au total, 8 patients ont reçu de la pristinamycine en première ligne d'antibiothérapie. L'instauration de cette première ligne était liée à une allergie à la pénicilline pour 6 patients. La posologie utilisée était celle de 1g trois fois par jour pour 6 patients, et 1g quatre fois pour 2 patients.

Parmi eux, 6 patients ont évolué favorablement (75%) sans recours à une seconde ligne thérapeutique ni récurrence à l'arrêt ou ré-hospitalisation pour le même motif dans les 3 mois. Parmi les 2 autres patients, l'un est décédé suite à une bactériémie à *Pseudomonas aeruginosa* entraînant de nombreuses complications. Le 2<sup>ème</sup> patient a eu un changement thérapeutique suite à une évolution locale défavorable. Il est à noter que ce patient avait une posologie de pristinamycine de 1g fois 3 alors que son poids était de 129 kg.

- **Pénicilline G**

Trois patients de notre échantillon ont été traités par Pénicilline G dans le service de dermatologie en 2011 (avant la mise en route du protocole) et en 2017 en gériatrie. Deux patients sur trois étaient déjà traités par antibiothérapie en ambulatoire avant l'hospitalisation. La posologie de la pénicilline G prescrite variait de 12 millions d'unités à 20 millions d'unités par jour. Les trois patients étaient fébriles à leur arrivée. L'évolution a été favorable pour ces trois patients sans recours à une seconde ligne thérapeutique ni complications ni récurrence d'hospitalisation dans les 3 mois.

- **Piperacilline/tazobactam**

Trois patients ont été traités par piperacilline/tazobactam. Une patiente, dont les ulcères étaient colonisés à *Pseudomonas aeruginosa*, était transférée d'un centre hospitalier, après échec de nombreuses lignes antibiotiques préalables. Sa dermohypodermite bactérienne a évolué favorablement sous piperacilline/tazobactam, mais elle a développé secondairement un mois plus tard une arthrite septique homolatérale au même germe. Un autre patient est décédé brutalement, sans que l'étiologie du décès ne soit rattachée à son épisode infectieux. Le pourcentage de guérison sans complications sous piperacilline/tazobactam était donc uniquement de 33% sur ces 3 patients.

- **Autres lignes thérapeutiques utilisés en première intention : linezolide, clindamycine et rovamycine**

Un patient a été traité par clindamycine (du fait d'une allergie à la pénicilline). L'évolution a été favorable sans recours à une seconde ligne thérapeutique. Un patient dont les ulcères étaient colonisés à SARM et qui présentait une pluri-allergie aux antibiotiques a été traité par linézolide à deux reprises et a évolué favorablement. Enfin, un patient a été traité par rovamycine sans complications.

Le tableau 2 présente les caractéristiques et l'évolution des patients selon l'antibiothérapie prescrite en première ligne. Les antibiothérapies prescrites pour un nombre restreint de patients (N<5) ne figurent pas dans le tableau.

	Amoxicilline/acide clavulanique	Amoxicilline	Pristinamycine	Bithérapie
<b>Nombre de patients</b>	<b>71</b>	<b>22</b>	<b>8</b>	<b>20</b>
ATB préalable à l'hospitalisation	22%	23%	25%	40%
T°C à l'entrée (médiane, étendue)	37,8°C (35,5-40,7)	37,6°C (36-40,3)	38,4°C (35,9-38,6)	38,6°C (36-39,3)
Taux d'apyrexie à l'entrée	56%	68%	50%	40%
CRP à l'entrée (médiane, étendue)	122 mg/l (19-426)	128 mg/l (32-433)	121 mg/l (43-305)	215 mg/l (90-459)
Taux de leucocytes (médiane, étendue)	12900/mm <sup>3</sup> (3500-30500)	11700/mm <sup>3</sup> (4800-22300)	11700/mm <sup>3</sup> (6000-21300)	14500/mm <sup>3</sup> (7900-36000)
Signes de gravité à l'entrée	9%	9%	0%	30%
Aspect de l'ulcère : propre	22%	46%	NA	36%
Aspect de l'ulcère : infecté	44%	23%	NA	27%
Durée de l'ATB (moy, étendue)	15,1 jours (7-26)	13,2 jours (10-26)	12 jours (10-15)	16,9 jours (14-22)
Taux d'apyrexie à 72H	87%	91%	75%	70%
CRP à 72H (médiane, étendue)	71 mg/l (11-447)	58 mg/l (7-165)	99 mg/l (30-395)	108,5 mg/l (24-296)
Taux de leucocytes à 72H (médiane, étendue)	7800/mm <sup>3</sup> (2400-28300)	7500/mm <sup>3</sup> (4300-14100)	6600/mm <sup>3</sup> (3700-17100)	7400/mm <sup>3</sup> (4800-34200)
Taux de guérison sans recours à une 2 <sup>nd</sup> e ligne	92%	86%	75%	80%
Taux de guérison sans complications	89%	95%	88%	85%
Taux de réhospitalisation dans les 3 mois	4%	11%	0%	5%
Taux de guérison complète (Critère combiné)	79%	77%	75%	70%
Durée de l'hospitalisation	11,2 jours (2-38)	9,2 jours (3-37)	10,4 jours (5-27)	11,2 jours (4-28)

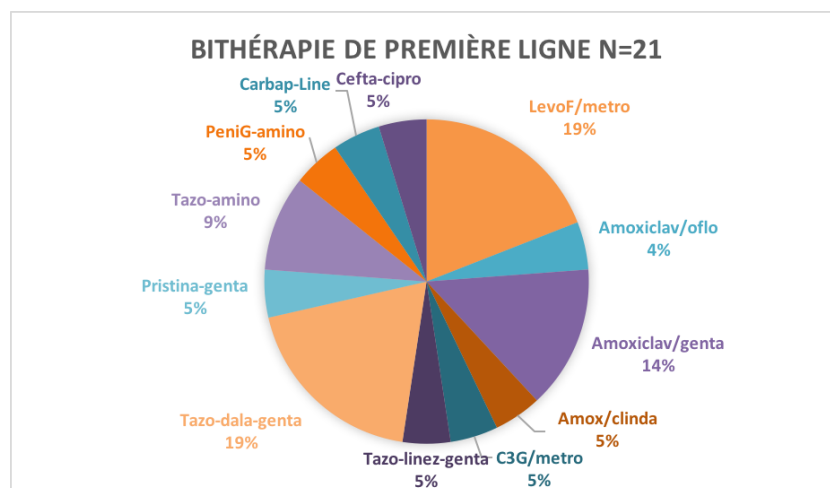
Tableau 2 : Tableau comparatif des différentes lignes d'antibiothérapies prescrites



## B) Patients traités par bithérapie

Parmi les 138 patients, 21 patients ont reçu une bithérapie, ou une trithérapie en première intention. Ces antibiothérapies étaient très variables selon le patient et la situation clinique. Les associations les plus utilisées étaient soit lévofloxacine et métronidazole (en cas d'allergie à la pénicilline) soit piperacilline/tazobactam avec clindamycine et gentamicine. Les autres associations sont résumées dans le graphique N°7.

Parmi les patients traités par des associations d'antibiotiques, 30 % présentaient des signes de gravité, 40% avaient été traités en ambulatoire. Les paramètres inflammatoires étaient élevés. La température médiane était à 38,6°C et la CRP médiane à 210mg/l. Le taux de guérison sans recours à une autre ligne thérapeutique était de 80%. Celui sans complications était de 85%. Enfin, notre critère combiné, pourcentage de guérison sans recours à une autre ligne thérapeutique, ni complications, ni réhospitalisation, était de 70%.



Graphique N°7

- **Levofloxacine/métronidazole**

Quatre patients ont été traités par l'association lévofloxacine/métronidazole du fait d'une allergie à la pénicilline. Aucun d'entre eux ne présentaient de signes de gravité. Les paramètres inflammatoires étaient élevés. Parmi eux, un patient a reçu une deuxième ligne thérapeutique par linézolide devant une évolution défavorable.

- **Piperacilline/tazobactam /clindamycine/gentamicine**

Quatre patients ont été traités par l'association piperacilline/tazobactam avec clindamycine et gentamicine. Trois patients présentaient des signes de gravité et 3 patients avaient déjà reçu d'autres antibiothérapies ambulatoires avant leur hospitalisation. Ces 4 patients ont évolué favorablement sans complication.

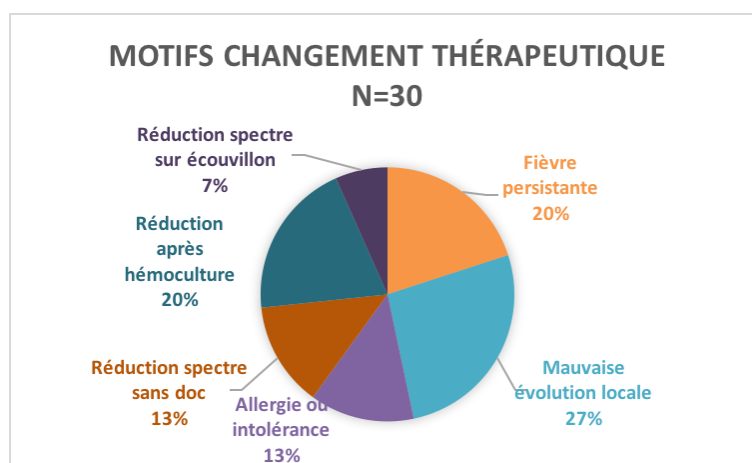
- **Autres bithérapies prescrites**

Les autres bithérapies prescrites sont résumées dans le graphique N° 8.

Ces différentes associations n'ont pas été évaluées du fait du faible nombre de patients.

### 5) Antibiothérapies de seconde ligne et motif de changement

Trente patients ont reçu une 2<sup>ème</sup> ligne d'antibiothérapie. Les principaux motifs de ces changements thérapeutiques apparaissent sur le graphique N°7. Il pouvait s'agir soit d'une évolution défavorable (sur le plan général ou local), soit de l'apparition d'un effet secondaire du traitement, soit d'une adaptation thérapeutique secondaire à l'identification microbiologique. Le spectre antibactérien était diminué dans 33% des cas, identique dans 17% et élargi dans 47% des cas.



*Graphique N°8*

Parmi ces 30 patients, 19 ont reçu une monothérapie et 11 patients une bithérapie. La monothérapie de seconde ligne la plus prescrite était l'amoxicilline (n=7) suivi de l'amoxicilline/acide clavulanique (n=4) et de la pristinamycine (n=4), puis la piperacilline/tazobactam (n=1), le linézolide (n=1) et la daptomycine (n=1). Les bithérapies les plus prescrites étaient la piperacilline/tazobactam en association soit avec le linézolide, ou la

daptomycine ou la clindamycine, soit avec un aminoside, (n=7). Les céphalosporines de 4<sup>ème</sup> génération (céfépime) ou anti-pyocyaniques (ceftazidime) étaient également prescrites en association avec un aminoside (n=2)

#### **6) Concordance entre l'antibiothérapie et la flore bactérienne de l'ulcère**

Parmi les 138 patients, 52 ont bénéficié d'une identification de la flore de l'ulcère.

Pour 28 patients l'antibiothérapie de première ligne était active sur les bactéries de la flore de l'ulcère. Les bactéries présentes étaient des streptocoques spp, des SAMS, des SCN, des bacilles pyocyaniques et quelques entérobactéries.

Parmi ce groupe de patients, le taux de guérison sans recours à une seconde ligne thérapeutique était de 86%. Le taux de guérison complète estimé par notre critère combiné était évalué à 75%. La durée moyenne d'antibiothérapie était de 16,3 jours. La durée moyenne d'hospitalisation était de 10,2 jours.

Pour 18 patients, l'antibiothérapie initiée pour le traitement de la dermohypodermite bactérienne n'était pas active sur les bactéries de la flore de l'ulcère. Tous avaient eu un écouvillon bactériologique de la surface de l'ulcère. Ces bactéries étaient essentiellement des bacilles pyocyaniques et des SAMR, et certaines entérobactéries.

Parmi ce groupe de patients, le taux de guérison sans recours à une seconde ligne thérapeutique était de 72%. Le taux de guérison sans complication était de 72%. Enfin, concernant notre critère combiné, celui-ci était de 61%. La durée moyenne d'antibiothérapie était de 18,9 jours, et la durée moyenne d'hospitalisation était de 14,8 jours.

Le tableau 3 présente les caractéristiques des patients et leur évolution sous antibiothérapie selon que l'antibiothérapie était active ou non sur la flore de l'ulcère.

	ATB active sur la flore de l'ulcère	ATB inactive sur la flore de l'ulcère
<b>Nombre de patients</b>	<b>28</b>	<b>18</b>
ATB préalable à l'hospitalisation	21%	33%
Température à l'entrée (médiane, étendue)	37,7°C (32,8-39,3)	37,6°C (36,1-39,5)
Taux d'apyrexie à l'entrée	50%	67%
CRP à l'entrée (médiane, étendue)	100 mg/l (43-370)	131 mg/l (37-289)
Taux de leucocytes (médiane, étendue)	13000/mm3 (5200-28000)	9850/mm3 (6700-23400)
Signes de gravité à l'entrée	14%	28%
Aspect de l'ulcère : propre	18%	7%
Aspect de l'ulcère : infecté	53%	53%
Durée de l'antibiothérapie (moyenne, étendue)	16 jours (11-25)	19 jours (14-26)
Taux d'apyrexie à 72H	86%	72%
CRP à 72H (médiane, étendue)	72 mg/l (11-200)	84 mg/l (11-447)
Taux de leucocytes à 72H (médiane, étendue)	8400/mm3 (4300-22400)	8150/mm3 (3700-15800)
Taux de guérison sans recours à une 2 <sup>nd</sup> e ligne	86%	72%
Taux de guérison sans complications	89%	72%
Taux de réhospitalisation dans les 3 mois	11%	6%
Taux de guérison complète (Critère combiné)	75%	61%
Durée de l'hospitalisation	10,2 jours (2-28)	14,8 jours (6-26)

Tableau 3 : Caractéristiques des patients et évolution selon le spectre de l'ATB actif ou inactif sur la flore de l'ulcère

## DISCUSSION

### 1) Population

Dans notre étude, nous avons remarqué que notre population était âgée (âge médian de 81,5 ans), ce qui implique la présence de nombreuses comorbidités. De ce fait, tout épisode infectieux est source de décompensation d'une autre comorbidité. Un taux relativement élevé de décès (5%) a été constaté. Il s'agissait pour la plupart de décès non directement liés à l'épisode infectieux.

Par ailleurs, on note également un surpoids (IMC à 30,4 kg/m<sup>2</sup>) des patients hospitalisés. L'obésité peut entraîner une insuffisance veino-lymphatique (voir d'ulcère) et constitue un facteur de risque de DHBNN des membres inférieurs. Cette particularité est à prendre en compte pour la pharmacocinétique de l'antibiothérapie bien que ceci n'ait pas été le cas dans notre étude.

### 2) Données microbiologiques

La connaissance de la bactérie causale est fondamentale pour orienter le choix de l'antibiothérapie.

La présence d'un ulcère colonisé pourrait jouer en faveur d'une plus grande diversité de pathogènes impliqués lors d'un épisode de DHBNN ou d'érysipèle du membre inférieur.

#### • **Le rôle joué par les Streptocoques $\beta$ -hémolytiques ne fait pas de doute**

Dans notre travail, les streptocoques  $\beta$ -hémolytiques sont présents au niveau de la porte d'entrée ulcéreuse (28%) mais représentent également la majorité des hémocultures positives (8 hémocultures sur les 11 positives). Les facteurs de virulence de cette espèce sont maintenant bien cernés.

- ❖ *Streptococcus pyogenes* du groupe A est responsable de la grande majorité des tableaux d'érysipèle. Dans notre travail, il représentait 33% des streptocoques au niveau de la flore de l'ulcère et 3 cas de bactériémie objectivée.

- ❖ *Streptococcus dysgalactiae* sp *equisimilis* (groupe C et G) Ces souches sont mal individualisées et il a été proposé de les regrouper dans notre travail. Elles représentaient 62% des streptocoques de la flore ulcéreuse et 3 cas de bactériémie objectivée.
- ❖ *Streptococcus agalactiae* du groupe B est responsable d'une minorité d'érysipèle (5 à 7%) [18] . Dans notre travail, cette bactérie représentait 2 cas de bactériémie.

- **Le rôle du *Staphylococcus aureus* est encore à discuter : pathogène ou co-pathogène ?**

Dans notre étude, *Staphylococcus aureus* était isolé dans 26% des cas au niveau de la porte d'entrée ulcéreuse. En revanche, sur les 11 hémocultures positives de notre échantillon, aucune n'était positive à *S. aureus*. Ainsi, comme *S. aureus* est fréquemment isolé sur la peau, il est difficile de faire la part entre la bactérie pathogène responsable et une colonisation de l'ulcère. Dans une série rétrospective de 1147 patients avec cellulite non compliquée, Bläckberg *et al.* ont trouvé *S.aureus* dans 75% des prélèvements cutanés, alors qu'il ne représentait que 8% des hémocultures (loin derrière les streptocoques  $\beta$ -hémolytiques)[19].

Dans la conférence de consensus sur l'érysipèle, la responsabilité de *Staphylococcus aureus* est discutée sur un certain nombre d'arguments [11]. Tout d'abord, il s'agit souvent du seul pathogène isolé au niveau de la porte d'entrée, notamment au niveau des ulcères de jambes avec une fréquence qui oscille entre 10% et 35% dans la littérature [20–23] . Ensuite, il s'agit de la bactérie la plus présente lors des complications locales, notamment les abcès [20]. Mais la bonne réponse clinique des érysipèles à la pénicilline G n'est pas en faveur d'une origine staphylococcique.

Dans l'étude multicentrique prospective conduite par Bernard visant à évaluer la roxithromycine en première intention par rapport à la pénicilline G dans les érysipèles des membres inférieurs, *Staphylococcus aureus* était isolé au niveau de la peau lésionnelle ou de la porte d'entrée, chez 22 des 69 patients, mais considéré en situation pathogène uniquement chez 12 patients (17%). Chez les patients pour lesquels *Staphylococcus aureus* était isolé au niveau de la porte d'entrée, le taux d'efficacité était de 75% avec la roxithromycine versus 50% dans

le groupe sous pénicilline G. Cette différence n'était pas significative mais peut-être expliquée par la meilleure couverture de la roxithromycine sur les staphylocoques [24].

Dans notre situation où l'ulcère constituait la porte d'entrée de la DHBNN, deux facteurs peuvent expliquer la nécessité de prendre en compte *S.aureus* :

- Tout d'abord, l'ulcère est fréquemment colonisé par *S. aureus* (26% dans notre série).
- Ensuite, l'insuffisance lymphatique pourrait jouer un rôle dans la survenue d'érysipèles staphylococciques. En effet, l'aggravation de l'obstruction lymphatique induite par les récurrences d'érysipèles streptococciques favoriserait la survenue secondaire d'érysipèle staphylococcique [11]. Or, nos patients suivis pour ulcères ont pour la plupart une insuffisance veino-lymphatique sous-jacente pouvant expliquer la survenue d'érysipèles staphylococciques.

- **Le rôle des *Pseudomonas* et apparentés**

Dans notre travail, les *Pseudomonas* et apparentés constituaient 22% de la flore bactérienne de l'ulcère, et représentaient trois cas de bactériémie (*Pseudomonas spp.*). Parmi ces 3 patients, deux avaient une corrélation entre les résultats de l'hémoculture et les résultats de l'écouvillon bactériologique : leurs ulcères étaient également colonisés à *Pseudomonas spp.*

Cette espèce produit une hémolysine thermostable cytotoxique, une phospholipase C qui produit une réaction inflammatoire érythémateuse chez l'animal (ressemblant à certaines formes cutanées observées chez l'homme), des protéases responsables de destructions tissulaires, une exoenzyme S qui peut entraîner une interruption de la barrière épithéliale. De même un facteur de perméabilité vasculaire responsable d'une réaction érythémateuse a été décrit[18]. Cette espèce possède donc un équipement enzymatique et toxinique susceptible d'intervenir dans la survenue de tableaux de DHBNN, d'autant plus si l'ulcère est colonisé à *Pseudomonas spp.*, d'après notre travail.

- **Le rôle des entérobactéries est discuté**

Les entérobactéries représentaient 18% des bactéries présentes à la surface de l'ulcère. En revanche, sur les 11 hémocultures positives, aucune n'objectivait d'entérobactérie. Cela confirme leur rôle dans la colonisation bactérienne ulcéreuse, mais sans affirmer leur pouvoir pathogène dans la survenue des DHBNN. Dans la série observationnelle de Lazzarini et al. portant sur les érysipèles et cellulites, 92 écouvillons bactériologiques étaient réalisés sur des lésions cutanées superficielles (bulles, plaies superficielles...) : des entérobactéries étaient

isolées dans 9 cas sans autres bactéries associés, et dans 8 cas en association avec d'autres bactéries, notamment des *Streptococcus spp*, SAMS, SAMR... [25] Dans cette même série, deux prélèvements profonds étaient réalisés par aspiration à l'aiguille dont l'un objectivait *Escherichia coli*. Nous supposons que la survenue de DHBNN du membre inférieur liée à des entérobactéries est possible mais rare, et très certainement avec un tableau atypique.

### 3) Antibiothérapies : apport de notre étude et discussion sur les recommandations actuelles

Dans notre travail, les différentes antibiothérapies prescrites semblent avoir un taux de réponse satisfaisant.

Pour nos 76 patients traités par amoxicilline/acide clavulanique, l'évolution était favorable dans 92% des cas sans recours à une 2<sup>nd</sup>e ligne thérapeutique. Ce taux de réponse est proche de celui des 22 patients traités uniquement par amoxicilline. Effectivement, dans ce cas, l'évolution était favorable dans 86% des cas sans recours à une 2<sup>nd</sup>e ligne thérapeutique. Pourtant le spectre de l'amoxicilline n'inclut pas les *S.aureus* pénicillinase + (représentant 90% des souches de *S.aureus* [26]). Il en est de même pour le spectre de la pénicilline G. Les 3 patients sous pénicilline G ont également évolué favorablement sans complications.

Cependant, ces résultats sont à interpréter avec prudence. Notamment les patients sous amoxicilline semblent avoir présenté un tableau moins sévère que les autres patients : ils étaient en majorité (68%) apyrétiques dès l'entrée dans le service d'hospitalisation. Et l'ulcère était décrit comme « propre » dans 46% des cas, ce qui n'était pas le cas des autres groupes de patients.

Concernant les patients sous pristinamycine, l'évolution était favorable dans 75% des cas sans recours à une 2<sup>nd</sup>e ligne thérapeutique. Pour les autres antibiothérapies reçues, le petit effectif de chaque groupe (moins de 5 patients traités) rend difficile l'exploitation de nos résultats en termes d'efficacité.



Concernant la prise en charge de l'érysipèle, les recommandations françaises datent de 2001. L'antibiothérapie hospitalière de référence reste la pénicilline G ; mais celle-ci est peu utilisée en pratique du fait de son usage uniquement intraveineux. L'alternative classique est la pénicilline A ou V [11]. Les macrolides ont également montré une bonne efficacité par rapport à la pénicilline G [24]. La pristinamycine à la posologie de 1g trois fois par jour s'est révélée être une bonne alternative dans une étude comparative avec la pénicilline [27]. Enfin, les fluoroquinolones ont été comparées à l'amoxicilline/acide clavulanique dans l'infection de la peau et des parties molles sans différence significative en terme d'efficacité [28,29] .

Concernant les infections de plaie et d'ulcère, l'EWMA (European Wound Management Association) recommande en première intention, après la réalisation d'un prélèvement bactériologique de plaie, une antibiothérapie active contre *Staphylococcus aureus*. En cas de signes de gravité, ils préconisent une antibiothérapie active contre les Gram négatifs aérobies, et contre les anaérobies [30] .

En 2014, l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) a proposé une nouvelle classification des infections bactériennes de la peau et des tissus mous en distinguant d'une part les infections purulentes (abcès, furoncles, anthrax) et d'autre part les infections non purulentes (érysipèle, cellulite) [31]. Concernant les infections non purulentes, l'IDSA distingue les cellulites des érysipèles. Classiquement, l'érysipèle est reconnu comme streptococcique et la cellulite infectieuse est plutôt staphylococcique. Mais la distinction clinique entre les deux entités n'est pas simple. Et cette différence microbiologique n'est pas toujours confortée dans les études.

En 2017, à partir des recommandations de l'IDSA et des données épidémiologiques françaises (différentes en terme de prévalence du SAMR), B.Rossi propose une stratégie antibiotique pour les infections bactériennes de la peau et des tissus mous. Dans les dermohypodermites bactériennes, il préconise une pénicilline, la clindamycine et la pristinamycine sont des alternatives. D'après lui, la couverture du SAMS est proposée en cas de contexte particulier (traumatisme pénétrant, plaie délabrante, mauvaise évolution locale...) (32).

Concernant les patients présentant une DHBNN du membre inférieur, dont l'ulcère est la porte d'entrée, actuellement il n'existe pas de recommandation sur cette couverture du SAMS en première intention, ni de données comparatives dans la littérature, à notre connaissance.

#### **4) Posologies des $\beta$ -lactamines au cours des DHBNN**

La posologie recommandée de l'amoxicilline est de 3 à 4,5 g par jour, ou 50 mg/kg/j [33]. Notre population de patients atteints de DHBNN étant fréquemment en surpoids, il s'agit d'une particularité à prendre en compte pour adapter au mieux la posologie de l'antibiothérapie. En effet, chez ces derniers, les modifications physiologiques influençant la pharmacocinétique des antibiotiques sont nombreuses et ne se résument pas à l'existence d'un 3<sup>ème</sup> compartiment graisseux. Il existe également une variation du débit de perfusion des organes, une modification de la fixation protéique, des modifications histologiques du foie, une hyperfiltration glomérulaire...[34]. Hormis pour la vancomycine et les aminosides, la littérature manque de données en ce qui concerne la pharmacocinétique des antibiotiques chez les patients obèses, notamment pour les  $\beta$ -lactamines.

Pour les patients ayant bénéficié d'une première ligne par  $\beta$ -lactamines et en échec thérapeutique, nous avons regardé la posologie prescrite en fonction du poids. En moyenne, celle-ci était strictement équivalente (à 49 mg/kg/jour) à celle des patients en succès thérapeutique (à 49 mg/kg/jour également). En étudiant les échecs thérapeutiques au cas par cas, un sous-dosage thérapeutique était constaté pour 2 patients. Le premier patient pesait 130 kg, et avait une posologie d'amoxicilline de 1g trois fois par jour (soit 23 mg/kg/jour), le poids idéal n'était pas calculable du fait d'une absence de données concernant la taille. Le second patient pesait 91 kg, et avait une posologie d'amoxicilline/acide clavulanique de 1g/125mg trois fois par jour (soit 32 mg/kg/jour). Son poids idéal était de 74 kg. La posologie aurait pu être augmentée à 1g/125 quatre fois par jour (en prenant en compte du poids idéal et de la diffusion de 30% dans les tissus adipeux).

Au regard des données théoriques, la posologie en fonction du poids réel du patient n'est pas la meilleure formule pour optimiser le dosage des  $\beta$ -lactamines. Effectivement, les  $\beta$ -lactamines sont des molécules hydrophiles et diffusent mal dans le tissu adipeux. Le volume de distribution peut être estimé à partir de la formule du poids idéal (IBW= Ideal Body Weight), plutôt que celle du poids réel (TBW= Total Body Weight). De manière empirique, les auteurs recommandent de déterminer les doses des  $\beta$ -Lactamines en calculant la formule de poids ajusté qui prend en compte la fraction d'eau contenue dans les tissus adipeux de 30%, d'où la formule

suivante : poids ajusté = poids Idéal + 0,3 (poids réel-poids idéal). Dans notre travail, le poids idéal n'était pas facile à obtenir du fait de données manquantes sur la taille des patients.

En pratique courante, les données de pharmacocinétiques et les formules de poids sont peu connues des médecins cliniciens et probablement sous-utilisées.

### **5) Écouvillon bactériologique : intérêt et risque de sa réalisation systématique**

Dans notre étude, un écouvillon bactériologique a été réalisé au niveau de la porte d'entrée ulcéreuse chez 52 patients (ce qui représentait 38% de notre échantillon). L'antibiothérapie était active sur la flore de l'ulcère chez 28 patients (54%), inactive sur la flore de l'ulcère pour 18 d'entre eux (35%).

Pour ces 18 patients, malgré l'inactivité de l'antibiothérapie sur les bactéries de la surface de l'ulcère, l'évolution fut favorable dans 61% des cas (sans recours à une 2<sup>nd</sup>e ligne, ni complication, ni hospitalisation dans les 3 mois). Ainsi, nous ne pouvons pas établir de parallèle strict entre les germes de l'ulcère et leur pathogénicité. Mais le taux de guérison complète de 61% (versus 75%) et le taux d'évolution favorable sans recours à une seconde ligne de 72% (versus 86%) sont tout de même plus faibles que dans le groupe pour lequel l'antibiothérapie était active sur les bactéries de l'ulcère.

Peut-être aurait-il fallu corrélérer ces données à la quantification du nombre de bactéries présentes à la surface de l'ulcère ? Ou tenir compte uniquement de certaines bactéries au pouvoir pathogène, notamment les bacilles pyocyaniques ?

Par ailleurs, nous souhaitions étudier la concordance des bactéries entre hémocultures et écouvillons bactériologiques, mais cela n'a pas pu être réalisé. En effet, parmi les 11 patients ayant présenté une bactériémie, seuls 3 d'entre eux avaient bénéficié d'un prélèvement au niveau de l'ulcère. La concordance de 2 sur 3 ne nous permet pas de conclure sur ces données.

L'écouvillon bactériologique de la porte d'entrée ulcéreuse permet de mettre en évidence une bactérie dans la grande majorité des cas, mais n'est pas recommandée en systématique du fait de l'absence de parallèle strict entre les bactéries et leur pathogénicité. Comme nous avons pu l'objectiver, sa fiabilité reste très modeste. Le risque de la réalisation systématique de ce

prélèvement est la mise en évidence de pathogènes résistants à l'antibiothérapie classique, avec la tentation d'élargir le spectre de l'antibiothérapie, de façon injustifiée et sans motif clinique. Cela entraînerait inévitablement une pression de sélection écologique, et une augmentation des résistances aux antibiotiques. De plus, comme nous avons vu qu'une antibiothérapie probabiliste était efficace dans plus de 80% des cas, ce prélèvement réalisé de façon systématique ne serait utile que dans moins de 20% des situations (en cas d'évolution défavorable).

Cependant, sa réalisation peut se justifier dans certaines situations : présence de signes de gravité, ulcère cliniquement surinfecté avec DHBNN circonscrite autour de l'ulcère et évolution clinique défavorable sous antibiothérapie de première ligne.

Dans un contexte d'infection de plaie, l'EWMA recommande le prélèvement bactériologique avant la mise en place de l'antibiothérapie [30]. Par contre, en l'absence de consensus l'HAS ne préconise pas systématiquement la réalisation d'un écouvillon bactériologique, car une antibiothérapie probabiliste peut-être débutée en première intention.

Une discussion entre cliniciens et microbiologistes nous paraît nécessaire sur les indications de ces prélèvements, ses modalités, et les bactéries nécessitant un antibiogramme.

## **5. Soins locaux d'ulcère**

Dans notre échantillon de patients, les pansements les plus utilisés étaient les alginates et le topique antibactérien le plus prescrit dans ce contexte était la sulfadiazine argentique (12%).

L'utilisation de topiques antibiotiques sur les ulcères est souvent discutée, notamment du fait de la survenue d'eczéma, mais également selon certains auteurs du fait de la possibilité d'induire des résistances systémiques aux antibiotiques, notamment l'usage d'acide fusidique en monothérapie pourrait participer à l'augmentation du taux de résistance du *Staphylococcus aureus*[35].

Dans le cadre d'une revue systématique en 2014, O'Meara et al. ont analysé l'ensemble des essais randomisés contrôlés évaluant un antibiotique/antiseptique local ou un antibiotique par voie générale, dans le processus de cicatrisation des ulcères de jambes. Les auteurs ont conclu

à l'absence de bénéfice d'antibiotique par voie générale pour la cicatrisation. Concernant les antibiotiques/antiseptiques locaux, certaines preuves supportaient l'utilisation de la cadexomer iodine. Par contre, ils n'ont pas objectivé de preuves pour soutenir l'usage de la sulfadiazine argentique. Cependant, dans les nombreuses études analysées, le critère de jugement choisi était la guérison de l'ulcère et non la guérison de l'infection d'ulcère, et la plupart des travaux étudiaient des ulcères non infectés, la sulfadiazine argentique était utilisée pour ses caractéristiques anti-inflammatoires et cicatrisantes plutôt que pour ses propriétés antibactériennes [36].

## **6. Biais et limites de l'étude**

Les conclusions de notre travail sont à interpréter avec prudence du fait de son caractère rétrospectif.

En effet, il était impossible à posteriori de visualiser l'aspect clinique de l'ulcère et de la dermohypodermite bactérienne (les photos cliniques étant très souvent absentes du dossier médical et les descriptions cliniques incomplètes). Concernant la dermohypodermite bactérienne, celle-ci pouvait avoir un aspect typique d'érysipèle avec une délimitation nette, mais nous avons également pu inclure des patients qui présentaient un érythème inflammatoire douloureux centré sur l'ulcère, correspondant plutôt au spectre clinique de l'infection de plaie. Lors du recueil de données, pour limiter cette hétérogénéité de spectre, nous avons inclus uniquement les patients dont le codage de l'épisode infectieux correspondait à un « érysipèle », mais le codage présente ses limites et dépend du médecin-référent. De même, concernant l'aspect de l'ulcère, il était difficile à posteriori de préciser si celui-ci était propre, fibrineux, exsudatif, inflammatoire, verdâtre, malodorant... Le recueil de ces données cliniques était donc très partiel. En cas d'étude prospective sur le sujet, il apparaît essentiel de bien définir cliniquement l'aspect de l'ulcère et de la dermohypodermite, de faire des photographies, et de constituer des groupes homogènes sur la présentation clinique initiale.

Ensuite, concernant l'écouvillon bactériologique, il n'était pas possible à posteriori de préciser s'il avait été réalisé dans des conditions de prélèvement suffisamment correctes pour rendre son résultat pertinent et exploitable, notamment après nettoyage de l'ulcère au sérum physiologique et après avoir retiré les tissus devitalisés. Les méthodes de prélèvements n'étaient pas

standardisées, notamment la technique de Levine et la technique en Z sont peu connues des médecins cliniciens, et leurs utilisations sont insuffisantes.

Il existait également un manque de données concernant le suivi et la consultation de contrôle, pour évaluer l'existence d'une récurrence, notamment pour les patients hospitalisés en dehors du service de dermatologie. Cela a pu entraîner un biais de classement de certains patients qui ont récidivé rapidement sans que les données soient parvenues sur le dossier médical du CHU d'Amiens.

Enfin, depuis la mise en place du protocole sur les antibiothérapies des DHBNN au CHU d'Amiens en 2013, il y a eu une harmonisation de nos prescriptions. Les patients qui ont échappé au protocole et qui n'ont pas reçu l'antibiothérapie préconisée après 2013 (amoxicilline/acide clavulanique en première intention en cas de plaie chronique associée) sont une minorité. Il nous apparaît difficile dans ce contexte de réaliser une vraie comparaison entre les antibiothérapies de première ligne prescrites dans ce domaine.

Du fait de ces différentes limites, nous avons choisi de ne pas faire d'analyse statistique comparative.

## **7. Perspectives d'études et projets**

Notre étude peut constituer le fondement pour la mise en place d'études futures :

- La réalisation d'une étude prospective permettant d'évaluer l'amoxicilline versus l'amoxicilline/acide clavulanique en première intention dans les dermohypodermes bactériennes non nécrosantes avec une porte d'entrée ulcéreuse
- La réalisation d'une étude prospective pour évaluer la fiabilité des écouvillons bactériologiques au niveau de la porte d'entrée et la concordance avec une biopsie profonde de la DHBNN
- La réalisation d'une étude prospective avec désescalade thérapeutique à l'amoxicilline, si la plaie est uniquement colonisée par des streptocoques  $\beta$ -hémolytiques.

## CONCLUSION

Notre travail observationnel a permis de mettre en lumière plusieurs points clés.

Malgré la disparité des souches écouvillonnées au niveau de la porte d'entrée ulcéreuse, l'antibiothérapie par amoxicilline/acide clavulanique a un bon taux d'efficacité dans cette indication. Il serait intéressant de poursuivre par une étude prospective permettant de comparer les taux de réponse de l'amoxicilline seule avec l'amoxicilline/acide clavulanique.

Pour les ulcères colonisés par des profils bactériens résistants à l'antibiothérapie classique, l'évolution de la DHBNN semble plus fréquemment associée à l'utilisation de plusieurs lignes thérapeutiques pour obtenir la guérison. Une étude future peut être envisagée pour cibler les indications où la flore de l'ulcère doit être prise en compte dans le spectre de l'antibiothérapie. Enfin, une discussion entre microbiologiste et cliniciens pourrait être profitable pour cibler les indications et la place des prélèvements superficiels d'ulcère au CHU d'Amiens.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1 Chaby G : Ulcères de jambe d'origine veineuse ou mixte à prédominance veineuse. Elsevier Masson. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/>
- 2 HAS: Recommandations. Prise en charge de l'ulcère de jambe à prédominance veineuse hors pansement. *Ann Dermatol Vénéréologie* 2007;134:287–298.
- 3 Modeste A-B, Josset V, Hautemaniere A, Roujeau J-C, Plantin P, Joly P: Enquête sur l'activité des services de Dermatologie hospitaliers français. *Ann Dermatol Venereol*. 2002; 128 (3): 317-25.
- 4 Bowler PG, Duerden BI, Armstrong DG: Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:244–269.
- 5 Halbert AR, Stacey MC, Rohr JB, Jopp-McKay A: The effect of bacterial colonization on venous ulcer healing. *Australas J Dermatol* 1992;33:75–80.
- 6 Madsen SM, Westh H, Danielsen L, Rosdahl VT: Bacterial colonization and healing of venous leg ulcers. *APMIS Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1996;104:895–899.
- 7 Schraibman IG: The significance of beta-haemolytic streptococci in chronic leg ulcers. *Ann R Coll Surg Engl* 1990;72:123–124.
- 8 James GA, Swogger E, Wolcott R, Pulcini E deLancey, Secor P, Sestrich J, et al.: Biofilms in chronic wounds. *Wound Repair Regen* 16:37–44.
- 9 Robson MC: Wound infection. A failure of wound healing caused by an imbalance of bacteria. *Surg Clin North Am* 1997;77:637–650.
- 10 Wagschal D: Histoire et étymologie de l'érysipèle. *Ann Dermatol Venereol* 2015;142: 210-19
- 11 Conférence de consensus. Erysipèle et fasciite nécrosante: prise en charge. *Ann Dermatol Venereol* 2001; 128: 463-82
- 12 Grosshans E: Classification anatomoclinique, terminologie. *Ann Dermatol Venereol* 2001; 128: 307
- 13 Giamarellos-Bourboulis EJ, Tsaganos T, Tsangaris I, Lada M, Routsis C, Sinapidis D, et al.: Validation of the new Sepsis-3 definitions: proposal for improvement in early risk identification. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2017;23:104–109.
- 14 Gunderson CG, Martinello RA: A systematic review of bacteremias in cellulitis and erysipelas. *J Infect* 2012;64:148–155.



- 15 Duvanel T, Auckenthaler R, Rohner P, Harms M, Saurat JH: Quantitative Cultures of Biopsy Specimens From Cutaneous Cellulitis. *Arch Intern Med* 1989;149:293–296.
- 16 Leppard BJ, Seal DV, Colman G, Hallas G: The value of bacteriology and serology in the diagnosis of cellulitis and erysipelas. *Br J Dermatol* 1985;112:559–567.
- 17 Bill TJ, Ratliff CR, Donovan AM, Knox LK, Morgan RF, Rodeheaver GT: Quantitative swab culture versus tissue biopsy: a comparison in chronic wounds. *Ostomy Wound Manage* 2001;47:34–37.
- 18 Denis F, Martin C, Ploy MC: L'érysipèle: données microbiologiques et pathogéniques. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128:317–325.
- 19 Bläckberg A, Trelk K, Rasmussen M: Erysipelas, a large retrospective study of aetiology and clinical presentation. *BMC Infect Dis* 2015;15:402
- 20 Lanoux P, Penalba C, Legin C, Kivade M, Reveil JC: L'érysipèle. A propos de 118 observations. *Médecine Mal Infect* 1993;23:908–912.
- 21 Jorup-Rönström C: Epidemiological, bacteriological and complicating features of erysipelas. *Scand J Infect Dis* 1986;18:519–524.
- 22 Eriksson B, Jorup-Rönström C, Karkkonen K, Sjöblom AC, Holm SE: Erysipelas: Clinical and Bacteriologic Spectrum and Serological Aspects. *Clin Infect Dis* 1996;23:1091–1098.
- 23 Hugo-Persson M, Norlin K: Erysipelas and group G streptococci. *Infection* 1987;15:184–187.
- 24 Bernard P, Plantin P, Roger H, Sassolas B, Villaret E, Legrain V, et al.: Roxithromycin versus penicillin in the treatment of erysipelas in adults: a comparative study. *Br J Dermatol* 1992;127:155–159.
- 25 Lazzarini L, Conti E, Tositti G, de Lalla F: Erysipelas and cellulitis: clinical and microbiological spectrum in an Italian tertiary care hospital. *J Infect* 2005;51:383–389.
- 26 Dumitrescu O, Dauwalder O, Boisset S, Reverdy M-É, Tristan A, Vandenesch F: Résistance aux antibiotiques chez *Staphylococcus aureus* - Les points-clés en 2010. *Medecine Sciences* 2010; 26: 943–949
- 27 Bernard P, Chosidow O, Vaillant L: Oral pristinamycin versus standard penicillin regimen to treat erysipelas in adults: randomised, non-inferiority, open trial. *BMJ* 2002; 325:864
- 28 Tassler H: Comparative efficacy and safety of oral fleroxacin and amoxicillin/clavulanate potassium in skin and soft tissue infections. *Am J Med* 1993;94:159S—165S.
- 29 Powers RD: Open trial of oral fleroxacin versus amoxicillin/clavulanate in the treatment of infections of skin and soft tissue. *Am J Med* 1993;94:155S-158S.

- 30 Lipsky B, Dryden M, Gottrup F, Nathwani D, Seaton RA, Stryja J: Antimicrobial stewardship in wound care: a position paper from the British Society for Antimicrobial Chemotherapy and European Wound Management Association. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 3026-3035.
- 31 Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJC, Gorbach SL, et al.: Executive Summary: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2014;59:147–159.
- 32 Rossi B: Mise au point sur l'antibiothérapie des infections bactériennes de la peau et des tissus mous en France *Journal des anti-infectieux* 2017; 19, 39—47
- 33 CEDEF –Grosse jambe rouge aiguë. *Ann Dermatol Vénéréologie* 2018;145:S205–S210.
- 34 Lemaitre F, Antignac M, Fernandez C, Farinotti R: Adaptation de la posologie des antibiotiques chez le patient en surpoids. *La lettre de l'infectiologue* 2011. Tome XXVI-n°4
- 35 Howden BP, Grayson ML: Dumb and Dumber—The Potential Waste of a Useful Antistaphylococcal Agent: Emerging Fusidic Acid Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis* 2006;42:394–400.
- 36 O'Meara S, Richardson R, Lipsky BA: Topical and systemic antimicrobial therapy for venous leg ulcers. *JAMA* 2014;311:2534–2535.

TITRE : Étude rétrospective au CHU d'Amiens sur la prise en charge hospitalière des patients admis pour ulcère compliqué de dermohypodermite bactérienne non nécrosante.

RÉSUMÉ : L'ulcère de jambe se complique fréquemment d'épisode de dermohypodermite bactérienne non nécrosante (DHBNN). Lors de ces épisodes infectieux, les données microbiologiques sont difficiles à interpréter, notamment les écouvillons bactériologiques qui objectivent des bactéries de la surface de l'ulcère dont la pathogénicité est difficile à déterminer. Il s'agissait d'une étude rétrospective dont l'objectif principal était la description des pratiques professionnelles hospitalières sur l'antibiothérapie. L'objectif secondaire était d'étudier les données microbiologiques apportées par l'écouvillon de l'ulcère. Cent trente-huit patients hospitalisés entre 2011 et 2017 pour un ulcère compliqué de DHBNN ont été inclus dans notre étude. Un écouvillon bactériologique de l'ulcère était réalisé pour 52 patients, objectivant 4 groupes bactériens : streptocoques  $\beta$ -hémolytiques (SBH), *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas spp*, et entérobactérie, contrastant avec 11 hémocultures positives (8 à SBH et 3 à *Pseudomonas spp*). La majorité des patients (76) étaient traités par amoxicilline/acide clavulanique : le taux de guérison complète était de 79%. Ce taux était comparable pour les 22 patients traités par amoxicilline (77%). L'antibiothérapie était active sur la flore ulcéreuse dans 28 cas avec un taux de guérison complète de 75%. Pour 18 patients, l'antibiothérapie n'était pas active contre la flore de l'ulcère, dans ce cas le taux de guérison complète était de 61%. Malgré la disparité des souches écouvillonnées au niveau de l'ulcère, l'antibiothérapie par amoxicilline/acide clavulanique a un bon taux d'efficacité. Il serait intéressant de poursuivre par une étude prospective comparant les taux de réponse avec l'amoxicilline seule.

#### MOTS-CLÉS

Ulcère de jambe / Dermohypodermite bactérienne /Erysipèle /Microbiologie /Antibiothérapie

TITLE : Retrospective study at the University hospital of Amiens on the hospital management of patients admitted for complicated ulcers of cellulitis

ABSTRACT: Cellulitis is frequently the result of leg ulcers. During these infectious episodes, microbiological analyses are difficult to interpret. Notably, bacteriological swabs show bacteria on the surface of the ulcer, whose pathogenicity is difficult to determine. This is a retrospective study whose main objective is the description of professional hospital practices concerning antibiotic therapy. The secondary objective is the realization of an inventory of microbiological data provided by the ulcer swab. One hundred and thirty-eight patients were included in our study, the reason being their hospitalisation between 2011 and 2017 for a complicated ulcer of cellulitis. A bacteriological swab of the ulcer was performed for 52 patients showing 4 bacterial groups:  $\beta$ -haemolytic streptococci (SBH), *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas spp* and enterobacteria, contrasting with 11 positive blood cultures (8 to SBH and 3 to *Pseudomonas spp*). The majority of patients (76) were treated with amoxicillin / clavulanic acid: the resulting cure rate was 79%. This rate is comparable to the 77% obtained for the 22 patients treated with amoxicillin. Antibiotic therapy was effective on the ulcerous flora in 28 cases with a cure rate of 75%. For 18 patients, antibiotic therapy was not effective against the flora of the ulcer, in which case the cure rate was 61%. Despite the disparity of strains swabbed in the ulcer, antibiotic therapy with amoxicillin / clavulanic acid has a good rate of effectiveness. Future work should include a prospective study comparing response rates with amoxicillin alone.

#### KEYWORDS

Leg ulcer/Cellulitis/Erysipelas/Microbiology/Antibiotic