

Recommandation de bonne pratique

Prothèse de hanche ou de genou : diagnostic et prise en charge de l'infection dans le mois suivant l'implantation

Mars 2014

Messages clés 

Préambule

Contexte d'élaboration 

Objectif 

Avertissement 

Facteurs de risque associés aux infections 

Repérage et diagnostic de l'infection sur prothèse dans le mois suivants l'implantation

Algorithme 

Repérage d'une infection précoce 

Quels sont les signes cliniques en faveur de l'infection 

Quelle place pour les examens complémentaires dans le diagnostic ? 

Place de la bactériologie 

Modalités de prise en charge thérapeutique des patients

Algorithme 

Information du patient 

Traitement chirurgical 

Traitement médical 

Prise en charge de la douleur 

Place de la rééducation 

Signalement des infections nosocomiales 

Pour en savoir plus 



L'infection sur prothèse dans le premier mois suivant son implantation est une urgence, elle nécessite une stratégie de diagnostic et de prise en charge optimale, pluriprofessionnelle comprenant au moins un chirurgien orthopédiste, un médecin infectiologue et un microbiologiste.

→ **L'élément clé est le repérage d'une infection précoce** pour toute personne impliquée dans la prise en charge d'un patient opéré dans le mois précédent y compris le patient et son entourage qui doivent être informés des principaux signes d'alerte :

- incidents cicatriciels (persistance ou apparition d'une inflammation locale ; absence et retard de cicatrisation, désunion, nécrose ; tout écoulement même non purulent) ;
- réapparition ou aggravation de la douleur locale postopératoire ;
- dégradation de la récupération fonctionnelle ;
- épanchement douloureux (pour le genou) ;
- présence de signes généraux (fièvre, frissons).

Le diagnostic clinique peut être évident en cas d'écoulement purulent ou d'abcès.

En cas de signes cliniques évocateurs ou de doute, la ponction articulaire en conditions optimales d'asepsie et d'acheminement des échantillons est essentielle, notamment pour le diagnostic microbiologique.

Dès que le diagnostic est posé avec certitude ou forte suspicion, le traitement devient une urgence médico-chirurgicale.

Le traitement chirurgical repose sur la synovectomie par arthrotomie reprenant au minimum la voie d'abord initiale et emportant tous les tissus macroscopiquement infectés. Ce traitement s'accompagne de prélèvements microbiologiques multiples préalablement définis. Le traitement peut nécessiter le changement de l'implant en un temps.

Les prélèvements microbiologiques effectués lors d'une ponction et lors de la chirurgie doivent faire l'objet de conditions préalablement définies et respectées : de prélèvement, de parcours, de traitement, d'analyse et de conservation.

Le traitement médical repose sur une antibiothérapie probabiliste secondairement adaptée au micro-organisme identifié soit dans le liquide de ponction articulaire si celle-ci a été réalisée, soit dans les prélèvements peropératoires.

L'antibiothérapie de l'infection sur prothèse est du ressort d'un infectiologue du fait des particularités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des antibiotiques en jeu (pénétration osseuse des antibiotiques, relais *per os*, pathogènes responsables...), éventuellement aidé d'un avis auprès d'un centre spécialisé.

À tout moment, les centres spécialisés (CRIOA et centres correspondants) peuvent être sollicités pour aider à la prise en charge de ces patients en liaison avec l'équipe médico-chirurgicale ayant posé la prothèse. Tout critère de complexité devrait conduire à une collaboration avec un centre spécialisé.





La Direction générale de l'offre de soins (DGOS) a demandé à la Haute Autorité de Santé (HAS) d'inscrire à son programme de travail 2011 l'élaboration d'une recommandation de bonne pratique (RBP) sur le thème de la « **stratégie de prise en charge d'une prothèse totale de hanche ou de genou infectée dans le premier mois postopératoire** ». Lors de la réunion de cadrage, il a été décidé d'étendre la problématique à toutes les prothèses de hanche et de genou (complètes ou partielles).

L'élaboration de cette RBP doit permettre d'améliorer la prise en charge des patients avec infection sur prothèse de hanche ou de genou dans le mois suivant l'implantation et donc d'éviter le passage à la chronicité qui entraîne des soins prolongés et lourds avec souvent des séquelles importantes et des surcoûts induits avec un important retentissement socioprofessionnel et familial.

Les infections sur prothèse doivent être prises en charge le plus précocement possible pour éradiquer l'infection et préserver le fonctionnement de l'articulation, si nécessaire, après avis spécialisé ou conseil auprès d'un centre de référence ou d'un centre correspondant en infection articulaire.

En effet, la prise en charge des infections ostéo-articulaires (IOA) s'est structurée en 2008. Le ministère de la Santé a reconnu **9 centres de référence** pour la prise en charge des IOA (CRIOA) complexes (**définition en annexe 1, liste en annexe 2**) qui sont complétés par une quinzaine de centres correspondants. Ces centres ont une mission de coordination, d'expertise, de formation et de recherche. Les cas complexes doivent être pris en charge par les centres de référence ou correspondants. Ils sont souvent chroniques et fréquemment dus à une prise en charge initiale inadaptée d'une infection précoce.

Objectif



L'objectif de ce travail est d'améliorer la qualité de la prise en charge des patients adultes avec infection sur prothèse de hanche ou de genou dans le mois suivant l'implantation.

→ **Cette recommandation vise à répondre aux questions suivantes :**

- repérage et diagnostic de l'infection sur prothèse dans le mois suivant l'implantation ;
- modalités de prise en charge thérapeutique des patients.

Avertissement



Les données de la littérature identifiées n'ont pas permis de fonder les recommandations sur des preuves.

En conséquence, les recommandations reposent sur un accord d'experts au sein du groupe de travail, validé par un groupe de lecture.

L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

Elles doivent s'appliquer à la majorité des cas avec parfois une adaptation au cas par cas.





→ Certains facteurs de risque d'infection sur prothèse sont identifiés :

- score ASA ;
- diabète ;
- obésité (IMC > 40) ;
- polyarthrite rhumatoïde ;
- temps opératoire (> 2,5 h) ;
- tabagisme actif ;
- hématome postopératoire ;
- délai entre fracture et intervention chirurgicale ;
- cirrhose ;
- traitement anticoagulant préopératoire (INR > 1,5).

Aucun facteur de risque ne permet de prédire la survenue d'infection précoce sur prothèse.

Recommandation 1

AE

La présence de ces facteurs de risque peut modifier le tableau clinique et biologique.

La présence d'un ou plusieurs facteurs de risque ne doit pas modifier la démarche diagnostique.

L'absence de ceux-ci ne doit pas modifier la démarche diagnostique.





Mise en place de la prothèse

1 mois

- Abscess
- Fistule
- Écoulement purulent

- Incident cicatriciel
- Réapparition ou aggravation de la douleur locale post-opératoire
- Dégradation de la récupération fonctionnelle
- +/- Signes généraux

Infection évidente

Suspicion d'infection

Urgence

Urgence thérapeutique

Urgence diagnostique

Urgence

- Pas d'imagerie*
- Pas de prélèvement superficiel
- CRP

Ponction articulaire

Infection confirmée

Pas d'infection

Surveillance :

- clinique,
- CRP,
- +/- ponctions répétées.

Prise en charge médico-chirurgicale

Reprise chirurgicale

Antibiothérapie



Mobilité ou Implants sans ciment

Bactérie identifiée

OUI

NON

Synovectomie à ciel ouvert
+
Changement complet en 1 temps

Synovectomie à ciel ouvert
+
Changement des pièces modulaires

OUI

NON

Antibiothérapie adaptée

Antibiothérapie probabiliste

Réévaluation à 48-72 h

Durée : 6 semaines à 3 mois

Surveillance (clinique, biologique, radiologique)

* Une analyse radiographique standard peut être nécessaire pour éliminer un problème mécanique





Toute personne impliquée dans la prise en charge d'un patient opéré dans le mois précédent est susceptible de repérer les signes d'alerte faisant suspecter une infection précoce.

→ **Le patient et sa famille doivent être informés des principaux signes d'alerte :**

- incidents cicatriciels :
 - ⦿ persistance ou apparition d'une inflammation locale,
 - ⦿ absence et retard de cicatrisation, désunion, nécrose,
 - ⦿ tout écoulement même non purulent ;
- réapparition ou aggravation de la douleur locale postopératoire ;
- dégradation de la récupération fonctionnelle ;
- épanchement douloureux (pour le genou) ;
- présence de signes généraux :
 - ⦿ fièvre,
 - ⦿ frissons.

La prise en charge d'une infection sur prothèse dans le mois suivant son implantation est une urgence médico-chirurgicale.

Quels sont les signes cliniques en faveur de l'infection ?



Recommandation 2

AE	<p>Les signes cliniques locaux qui affirment l'infection sur prothèse sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● écoulement purulent ; ● abcès ; ● fistule.
-----------	--

Recommandation 3

AE	<p>Les signes cliniques locaux suivants sont évocateurs d'infection sur prothèse même en l'absence de signes généraux (fièvre, frissons) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● incidents cicatriciels : <ul style="list-style-type: none"> ⦿ persistance ou apparition d'une inflammation locale, ⦿ absence et retard de cicatrisation, désunion, nécrose, ⦿ tout écoulement non purulent ; ● réapparition ou aggravation de la douleur locale postopératoire ; ● dégradation de la récupération fonctionnelle ; ● épanchement douloureux (pour le genou). <p>L'existence de signes généraux (fièvre, frissons) est évocatrice d'infection surtout si associée à des signes locaux.</p>
-----------	---





Biologie



Imagerie

Biologie



En cas de suspicion clinique d'infection, il est indispensable de réaliser un suivi de la cinétique de la CRP. Toute ascension du taux sérique de la CRP ou son absence de normalisation est une alarme.

Recommandation 4

AE

Il est recommandé de réaliser un dosage du taux sérique de la CRP devant l'existence de signes cliniques évocateurs.

Si le diagnostic n'est pas établi, il est recommandé de répéter le dosage du taux sérique de la CRP.

Recommandation 5

AE

Il n'est pas recommandé d'effectuer la mesure de la VS ni de doser la procalcitonine pour le diagnostic de l'infection sur prothèse dans le premier mois postopératoire.

Imagerie



En cas de suspicion d'infection sur prothèse articulaire dans le mois suivant l'implantation, une analyse radiographique standard est suffisante s'il est nécessaire d'éliminer un problème mécanique.

Une échographie à la recherche d'une collection profonde peut être utile (hanche) pour guider la ponction.

L'IRM, la tomodensitométrie et les différents examens scintigraphiques n'ont pas de place dans ce contexte.

Recommandation 6

AE

Aucun examen d'imagerie n'est nécessaire pour le diagnostic d'infection précoce.

Seule l'échographie peut être utile pour guider une ponction au niveau de la hanche.





Place des prélèvements superficiels



Prélèvements d'hémoculture



Place de la ponction articulaire

Place des prélèvements superficiels



Il n'y a aucun intérêt à réaliser un prélèvement superficiel dont le résultat est par ailleurs difficilement interprétable (existence de faux positifs, faux négatifs, faibles valeurs prédictives) et risque d'entraîner une prise en charge inadaptée.

Recommandation 7

AE

Il est recommandé de ne pas réaliser de prélèvement superficiel.

Si le prélèvement superficiel a déjà été réalisé, il est recommandé de ne pas tenir compte de son résultat pour le diagnostic et le traitement.

Prélèvements d'hémoculture



Dans le cadre d'un bilan de suspicion d'infection, les hémocultures gardent leur place même en l'absence de signes généraux.

Recommandation 8

AE

Il est recommandé de réaliser des hémocultures.





Une suspicion d'infection dans le mois suivant l'implantation doit si possible être prise en charge par l'équipe chirurgicale ayant posé la prothèse. Cette équipe doit identifier le caractère complexe ou non de l'infection (**cf. annexe 1**) pour la prendre en charge en collaboration avec un centre spécialisé (CRIOA ou centre correspondant) si nécessaire.

L'objectif d'une ponction articulaire est de faire le diagnostic d'infection et l'identification bactérienne.

En cas de diagnostic évident (signes cliniques locaux affirmant l'infection) elle n'est pas toujours réalisée et nécessaire. Le diagnostic bactériologique reposera sur l'analyse des prélèvements peropératoires systématiques.

Si la ponction articulaire est réalisée, elle ne doit pas retarder la prise en charge chirurgicale.

Il est préférable de réaliser la ponction en dehors de toute antibiothérapie préalable (qui peut fausser les résultats). Ce n'est pas toujours possible dans cette période postopératoire précoce.

En dehors de l'urgence et en cas de difficulté diagnostique, une « fenêtre » (suspension de l'antibiothérapie) peut être envisagée 48 à 72 h.

Cette ponction doit être réalisée dans des conditions d'asepsie en zone cutanée saine.

Recommandation 9

AE

Lorsque le diagnostic est évident (signes cliniques locaux affirmant l'infection, **cf. recommandation 2**), la ponction n'est pas indispensable sauf si un traitement antibiotique probabiliste doit être instauré en urgence (sepsis grave) avant l'intervention.

Recommandation 10

AE

En cas de doute diagnostique, il est recommandé de réaliser systématiquement et rapidement une ponction articulaire à visée diagnostique et bactériologique.

Cette ponction doit être réalisée même s'il y a une antibiothérapie préalable.

Un résultat négatif n'élimine pas le diagnostic d'infection, il faut alors répéter la ponction après une « fenêtre » (suspension de l'antibiothérapie) d'au moins 72 h.

Recommandation 11

AE

Cette ponction doit être réalisée de préférence par l'équipe médico-chirurgicale ayant posé la prothèse.

Recommandation 12

AE

Il est nécessaire d'informer le laboratoire et de traiter sans délai les prélèvements au laboratoire.

L'acheminement, l'accueil du prélèvement au laboratoire, la qualité des cultures, les techniques additionnelles et la conservation des souches sont décrits en **annexe 3**.

En cas de difficulté d'acheminement (supérieur à 2 h), il est recommandé d'ensemencer directement une partie du liquide articulaire sur flacons d'hémoculture.

L'analyse cytologique (recherche de polynucléaires neutrophiles altérés et de microcristaux) doit être systématique si les conditions le permettent.





La loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé donne un cadre à l'information des patients en ce qui concerne les infections nosocomiales.

Ainsi, l'article L. 1111-2 du Code de la santé publique¹ pose les fondements légaux de l'information des patients engagés dans un processus de soins, de diagnostic ou de prévention.

« Toute personne a le droit d'être informée sur son état de santé. Cette information porte sur les différentes investigations, traitements ou actions de prévention qui sont proposés, leur utilité, leur urgence éventuelle, leurs conséquences, les risques fréquents ou graves normalement prévisibles qu'ils comportent ainsi que sur les autres solutions possibles et sur les conséquences prévisibles en cas de refus. Lorsque, postérieurement à l'exécution des investigations, traitements ou actions de prévention, des risques nouveaux sont identifiés, la personne concernée doit en être informée, sauf en cas d'impossibilité de la retrouver.

Cette information incombe à tout professionnel de santé dans le cadre de ses compétences et dans le respect des règles professionnelles qui lui sont applicables. Seules l'urgence ou l'impossibilité d'informer peuvent l'en dispenser.

Cette information est délivrée au cours d'un entretien individuel. »

Par ailleurs, la HAS a élaboré un **guide destiné aux professionnels de santé sur le thème de l'annonce d'un dommage associé aux soins**.

Celui-ci a pour objectif d'apporter un soutien à tous les professionnels de santé pour mieux informer les patients lors de la survenue d'un événement indésirable associé aux soins. Il donne des repères pratiques pour préparer et conduire un entretien au cours duquel est annoncé un dommage associé aux soins.

→ **Trois temps sont définis :**

- la préparation à l'annonce ;
- la réalisation de l'annonce ;
- les suites de l'annonce.

Lors de la réalisation de l'annonce, une offre de soutien médical, psychologique ou social peut être proposée au patient.

L'annonce d'une infection devra se faire parallèlement à une information sur le projet de soins. Elle ne doit pas être intempestive mais fondée sur un diagnostic certain.

Il est important d'attacher une attention particulière à la traçabilité de l'annonce dans le dossier médical (jour, heure, lieu...).

Recommandation 13

AE

Il est recommandé d'informer le patient et/ou la personne de confiance du diagnostic, des bénéfices et des risques de la prise en charge thérapeutique.

Une aide d'un psychologue peut être envisagée et organisée par l'équipe médico-chirurgicale prenant en charge le patient.

Les conséquences socioprofessionnelles de l'infection doivent être appréhendées.

La traçabilité de l'information donnée au patient devra être réalisée dans le dossier médical.

1. Consulté sur le site Legifrance le 14 mars 2013 : <http://legifrance.gouv.fr/>





Une suspicion d'infection dans le mois suivant l'implantation doit si possible être prise en charge par l'équipe chirurgicale ayant posé la prothèse.

L'équipe doit identifier le caractère complexe ou non de l'infection (cf. annexe 1) pour la prendre en charge en collaboration avec un centre spécialisé (CRIOA ou centre correspondant) si nécessaire.

Il n'y a pas de recommandation internationale ou de littérature spécifique au traitement des infections sur prothèse articulaire survenant dans le premier mois postopératoire.

Principes généraux

La chirurgie arthroscopique n'a pas de place dans la prise en charge chirurgicale de l'infection sur prothèse articulaire survenant dans le premier mois postopératoire.

L'intervention doit être la plus précoce possible et ne doit pas être retardée par l'attente des résultats des prélèvements bactériologiques.

La synovectomie par arthrotomie est indispensable même en cas de changement partiel ou total des implants. L'excision doit aller jusqu'au tissu sain.

Le changement des pièces modulaires doit être réalisé si possible pour faciliter l'exposition et améliorer le nettoyage et la synovectomie.

Une attention particulière doit être portée sur le nettoyage de la jonction os-implant, zone souvent difficile d'accès et pourtant primordiale. En effet, c'est à ce niveau que certaines bactéries peuvent adhérer à la surface de l'implant et ensuite s'y développer. La découverte d'une mobilité à cette jonction impose le changement de l'implant.

Les prélèvements microbiologiques peropératoires doivent porter sur les liquides et tissus suspects d'infection et être au minimum de 3. Ce sont des prélèvements « précieux » et le protocole de leur prise en charge jusqu'au laboratoire doit être connu et respecté.

Le lavage sous pression est optionnel et ne remplace pas la synovectomie.

Les indications exactes d'un changement de prothèse avec synovectomie complète par rapport à une synovectomie seule avec conservation des implants ne sont pas claires dans la littérature et dans les recommandations et méritent d'être précisées. La seule situation claire est la mobilité anormale des implants qui impose leur changement.

La place de la synovectomie isolée semble se réduire au profit d'une synovectomie associée à un changement de prothèse en un temps d'autant plus qu'elle est non cimentée.

L'intérêt du ciment aux antibiotiques n'est pas thérapeutique mais uniquement prophylactique lors de la reprise.

Recommandation 14

AE

Il n'y a pas de place pour la chirurgie arthroscopique dans le traitement de l'infection précoce sur PTH ou PTG.

Recommandation 15

AE

Il est recommandé de réaliser une synovectomie par arthrotomie reprenant au minimum la voie d'abord initiale et emportant tous les tissus macroscopiquement infectés.

Pour réaliser une synovectomie macroscopiquement complète, il est indispensable de luxer la prothèse et si possible de changer les composants « d'interface » de la prothèse (bille et/ou insert acétabulaire sur les PTH, plateau modulaire en polyéthylène sur les PTG) ce qui permet d'obtenir un meilleur accès afin de faciliter et d'optimiser le nettoyage de la cavité articulaire.

Une attention particulière doit être portée sur le nettoyage de la jonction os-implant. La découverte d'une mobilité à la jonction os-implant impose le changement de l'implant.

Le changement de prothèse en un temps doit être envisagé et discuté préalablement avec le patient surtout en cas de prothèse sans ciment.



Recommandation 16

AE

Le changement en deux temps n'a pas sa place sauf situation exceptionnelle estimée par l'équipe médico-chirurgicale et qui devra tenir compte :

- de l'importance de l'atteinte locale constatée en peropératoire ;
- de la complexité microbiologique éventuelle ;
- des difficultés thérapeutiques (médicales, anesthésiques et chirurgicales) ;
- et du retentissement local et général.

Recommandation 17

AE

En cas de réimplantation d'une prothèse cimentée, il est recommandé d'utiliser, à visée uniquement prophylactique (aucun bénéfice curatif ne devant être recherché et attendu), du ciment industriel aux antibiotiques.

Recommandation 18

AE

Si des drains de Redon ont été mis en place, la culture du liquide de drainage est utile. La positivité des cultures du liquide de drainage après le geste chirurgical n'est pas normale. Cela justifie une réévaluation médico-chirurgicale et la prise de contact avec un centre spécialisé (CRIOA ou centre correspondant).

Traitement médical




Antibioprophylaxie


Antibiothérapie probabiliste


Antibiothérapie selon le micro-organisme retrouvé


Modalités d'administration


Durée totale d'antibiothérapie


Surveillance de l'antibiothérapie





Il est possible de recourir à une antibioprophylaxie lors du geste chirurgical de reprise, surtout si un changement en un temps est décidé et si un micro-organisme a pu être isolé avant la reprise.

Recommandation 19

AE

L'absence de niveau de preuve suffisant et de consensus sur l'opportunité et les modalités d'une antibioprophylaxie chirurgicale pour éviter une nouvelle infection à un nouveau germe ne permet pas de statuer sur le recours à une antibioprophylaxie chirurgicale lors de la reprise.



L'antibiothérapie doit être administrée en peropératoire ou postopératoire immédiat, après la réalisation des multiples prélèvements (au minimum 3).

En dehors de toute documentation préopératoire, une antibiothérapie probabiliste bactéricide sera administrée par voie intraveineuse, et doit cibler en priorité *S. aureus*, les streptocoques dont les entérocoques et les entérobactéries communautaires, mais doit s'adapter également à l'écologie du service où l'infection a été acquise.

Cette antibiothérapie probabiliste sera adaptée secondairement à l'identification microbiologique et à l'antibiogramme.

En cas de choc septique, l'adjonction d'un aminoside doit être envisagée.

Recommandation 20

AE

Il est recommandé de prescrire : vancomycine et pipéracilline-tazobactam ou vancomycine et céphalosporine de 3^e génération (ceftriaxone ou cefotaxime) en attendant l'identification microbiologique.

Tableau 1. Proposition de traitement antibiotique probabiliste

ATB	Doses
Vancomycine*	1 000 mg IVL en 1 h (1 250 mg en 1 h - 1 h 30 si poids 80-100 kg ; 1 500 mg si poids > 100 kg)/12 h Réaliser un dosage du taux résiduel à la 72e heure si le traitement est poursuivi pour adapter la dose (objectif de taux résiduel à 20-30 mg/L)
Pipéracilline-tazobactam	4 g IVL/8 h (toutes les 6 h si poids >100 kg)
Cefotaxime	2 g IVL/8 h (3 g/8 h si poids 70-100 kg ; 3 g/6 h si poids > 100 kg)
Ceftriaxone	2 g IVL/24 h (1,5 g/12 h si poids 70-100 kg ; 2 g/12 h si poids > 100 kg)

* Le schéma thérapeutique proposé pour l'administration de vancomycine (produit veinotoxique) pourra être modifié en fonction des pratiques locales.

En particulier, l'utilisation d'une perfusion continue (pousse-seringue électrique) après une dose de charge de vancomycine est pratiquée par certaines équipes.





Une antibiothérapie de première intention, en fonction du micro-organisme retrouvé, est proposée dans le **tableau 2**. Ces propositions ne concernent que les bactéries considérées comme étant les plus simples à traiter.

→ **L'infectiologue décidera si un avis doit être demandé auprès d'un centre spécialisé (CRIOA ou centre correspondant) en cas de germes particuliers, notamment :**

- staphylocoque (*S. aureus* ou staphylocoques à coagulase négatif) résistant à la méticilline et/ou résistant à la rifampicine et/ou résistant aux fluoroquinolones ;
- entérobactérie des groupes 1 et 2 (*E. coli*, *K. pneumoniae*) résistante aux céphalosporines de 3^e génération ou à l'acide nalidixique ou aux fluoroquinolones (ofloxacin, lévofloxacin ou ciprofloxacine) ;
- entérobactérie du groupe 3 (*Enterobacter aerogenes* ou *cloacae*, quel que soit l'antibiogramme) ;
- *pseudomonas aeruginosa* (quel que soit l'antibiogramme) ;
- entérocoque (quel que soit l'antibiogramme) ;
- anaérobies (quel que soit l'antibiogramme) ;
- infection plurimicrobienne ;
- agent pathogène fongique (*Candida spp.* ou autre) ;
- autre agent pathogène limitant les possibilités thérapeutiques.

La durée optimale de l'antibiothérapie IV (initiale) n'ayant pas été évaluée dans la littérature, celle-ci est comprise entre 5 jours et 6 semaines en fonction des micro-organismes retrouvés et du terrain. Seules des hémocultures positives nécessiteraient une antibiothérapie IV d'au moins 7 jours.

Le relais oral exclusif pourra alors être envisagé si l'évolution locale est satisfaisante.

Recommandation 21

AE

Il est recommandé d'utiliser un aminoside en association avec l'antibiothérapie probabiliste ou avec l'antibiothérapie adaptée si sepsis sévère ou choc septique (cf. bonnes pratiques d'utilisation des aminosides).

Recommandation 22

AE

Il est recommandé d'utiliser les antibiotiques suivants (cf. **tableau 2**) après identification du micro-organisme et obtention de l'antibiogramme : soit après une antibiothérapie probabiliste soit d'emblée si un micro-organisme a été isolé en préopératoire.

Il est recommandé d'adapter les doses au poids du patient et à sa fonction rénale.

Les propositions thérapeutiques dans les tableaux suivants sont données à titre indicatif en l'absence d'études de haut niveau de preuve et ne sont pas limitatives. L'infectiologue en charge du traitement médical adaptera au cas par cas (terrain, allergie, intolérance, etc.).

Il a été décidé de ne pas exprimer les doses en mg/kg afin de faciliter la prescription et la préparation, éviter les surdosages en particulier chez les patients en surpoids.

Chez les patients obèses, il est recommandé de doser les antibiotiques.

Concernant le staphylococcus aureus méticilline sensible (SAMS) et l'utilisation des fluoroquinolones, la ciprofloxacine et la lévofloxacin sont des alternatives à l'ofloxacin. Le recul d'utilisation de l'ofloxacin est supérieur à celui de la lévofloxacin. À noter que la ciprofloxacine a un spectre plus large (anti-*Pseudomonas*) que l'ofloxacin et devrait être réservée aux infections à bactéries Gram négatif.

Concernant le SAMS et l'utilisation de la rifampicine, le choix de ne pas l'introduire immédiatement est dicté par le souci de ne pas induire de résistance en cas d'évolution défavorable (inoculum élevé persistant).



Tableau 2. Proposition de traitement antibiotique selon le micro-organisme retrouvé

	Traitement initial	Relais oral exclusif ¹
Staphylocoques multisensibles²		
Poids ≤ 70 kg	Oxacilline ou cloxacilline ³ IV 1,5 g/4 h OU Cefazoline ⁴ 1 g/6 h IV	Ofloxacin ^{5,6,7} à la dose de 200 mg 2x/j ET rifampicine ^{8,9} 900 mg 1x/j
Poids > 70 kg	Oxacilline ou cloxacilline ³ IV 2 g/4 h OU Cefazoline ⁴ 2 g/8 h IV	Ofloxacin ^{5,6,7} à la dose de 200 mg 3x/j ET rifampicine ^{8,9} 600 mg 2x/j
Entérobactéries sensibles¹⁰		
Poids ≤ 70 kg	Cefotaxime 2 g/8 h IV OU Ceftriaxone 2 g/24 h IV	Ofloxacin ^{5,6} à la dose de 200 mg 2x/j OU ciprofloxacine ⁶ 500 mg 2x/j
Poids > 70 kg	Cefotaxime 9 à 12 g/j IV en 3 à 6 injections OU Ceftriaxone 1,5 à 2 g/12 h IV	Ofloxacin ^{5,6} à la dose de 200 mg x3/j OU ciprofloxacine ⁶ 750 mg 2x/j

Notes d'utilisation explicatives

1. Le relais oral exclusif ne peut s'envisager que si l'aspect local est favorable, et que si l'antibiogramme définitif du micro-organisme en cause est disponible.
2. Sensibles à la méticilline et sensibles aux fluoroquinolones et à la rifampicine.
3. La pénicilline M (cloxacilline) ne doit pas être utilisée par voie orale.
4. Si antécédent d'allergie non grave à la pénicilline.

Fluoroquinolones :

5. S'assurer de l'absence de contre-indication (antécédent d'intolérance, d'allergie ou d'épilepsie), adapter la posologie à la fonction rénale, ne pas utiliser d'antiacides (ulcar[®], maalox[®] et apparentés) qui limitent l'absorption des fluoroquinolones. Recommander au patient de ne pas s'exposer au soleil et informer le patient que les fluoroquinolones peuvent entraîner des tendinopathies.
6. Les fluoroquinolones peuvent être introduites plus tôt, per os, en association avec le traitement intraveineux.
7. Concernant le SAMS et l'utilisation des fluoroquinolones, la ciprofloxacine et la lévofloxacine sont des alternatives à l'ofloxacin. Le recul d'utilisation de l'ofloxacin est supérieur à celui de la lévofloxacine.
À noter que la ciprofloxacine a un spectre plus large (anti-*Pseudomonas*) que l'ofloxacin et devrait être réservée aux infections à bactéries Gram négatif.

Rifampicine :

8. La rifampicine doit être donnée en dehors de toute prise alimentaire (30 minutes avant ou 1 h 30 après toute prise alimentaire). S'assurer de l'absence de contre-indication, de l'absence d'interaction médicamenteuse significative (antivitamine K, anticonvulsivants, antirétroviraux, pilule œstroprogestative). Prévenir d'une coloration rouge-orangée des urines.
9. Concernant le SAMS et l'utilisation de la rifampicine, le choix de ne pas l'introduire immédiatement est dicté par le souci de ne pas induire de résistance en cas d'évolution défavorable (inoculum élevé persistant).
10. Entérobactéries du groupe 1 et 2 (*E. coli*, *K. pneumoniae*) sensibles aux céphalosporines de 3^e génération (cefotaxime ou ceftriaxone) et aux quinolones (y compris l'acide nalidixique).



Tableau 2 (suite). Proposition de traitement antibiotique selon le micro-organisme retrouvé

	Traitement initial	Relais oral exclusif ¹
Streptocoques (sauf entérocoques)		
Si poids ≤ 70 kg	Amoxicilline 1,5 g/4 h IV OU ceftriaxone ^{2,3} 2 g/24 h IV	Clindamycine ⁴ 600 mg x3/j OU amoxicilline ⁵ 2 g 3x/j
Si poids > 70 kg	Amoxicilline 2 g/4 h IV OU ceftriaxone ^{2,3} 1,5 à 2 g/12 h IV	Clindamycine ⁴ 600 mgx4/j OU amoxicilline ⁵ 3 g 3x/j

Notes d'utilisation explicatives

1. Le relais oral exclusif ne peut s'envisager que si l'aspect local est favorable, et que si l'antibiogramme définitif du micro-organisme en cause est disponible.
2. À privilégier si antécédent d'allergie non grave à l'amoxicilline et si nécessité d'une antibiothérapie IV en l'absence de voie veineuse centrale disponible.
3. Certaines équipes utilisent la cefazoline (1 g toutes les 6 h IV).
4. Vérifier que la souche est sensible à l'érythromycine et à la clindamycine
5. L'amoxicilline peut être donnée au cours des repas pour des raisons de tolérance.

Recommandation 23

AE	La durée optimale de l'antibiothérapie intraveineuse (initiale) n'ayant pas été évaluée dans la littérature, celle-ci est comprise entre 5 jours et 6 semaines en fonction des micro-organismes retrouvés et du terrain. Des hémocultures positives nécessiteraient une antibiothérapie IV d'au moins 7 jours.
-----------	---

Recommandation 24

AE	Il est recommandé de réévaluer l'antibiothérapie entre les 48 ^e et 72 ^e heures de la prescription.
-----------	--

Recommandation 25

AE	<p>Pour les cas particuliers :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● allergie ou intolérance aux antibiotiques ; ● résistances bactériennes ; ● infection polymicrobienne ; ● pathogène non abordé dans cette recommandation ; ● tout autre problème lié au terrain (obésité morbide) ou aux conditions de prise en charge, <p>l'infectiologue décidera si un avis doit être demandé à un centre spécialisé (CRIOA ou centre correspondant) (cf. annexe 2).</p>
-----------	---





Recommandation 26

AE

À la phase initiale post-opératoire, l'utilisation de la voie intraveineuse avec des antibiotiques bactéricides est indispensable en attendant l'identification microbiologique et les antibiogrammes.

La prolongation de l'administration de l'antibiothérapie par voie intraveineuse est nécessaire en cas de bactériémie, d'intolérance digestive, de résultats incomplets des cultures microbiologiques, d'évolution locale ou générale non favorable.

En cas d'antibiothérapie intraveineuse prolongée (≥ 7 jours), il peut être nécessaire de prévoir la mise en place d'un abord veineux central pour les antibiotiques veinotoxiques.

Il n'y a pas de place pour le dosage d'antibiotique dans les situations simples (hors aminosides ou vancomycine).



Recommandation 27

AE

Il est recommandé de traiter entre 6 semaines et 3 mois.

Il n'est pas recommandé de prolonger le traitement au-delà de 3 mois.



Recommandation 28

AE

Au cours de toute antibiothérapie prolongée, il est nécessaire d'en surveiller la tolérance clinique (digestive, allergie) et biologique (tolérance hématologique, hépatique et rénale).

La surveillance biologique hebdomadaire de la CRP a un intérêt dans la phase précoce du traitement.

En cas de survenue d'une allergie ou intolérance au cours de l'antibiothérapie, l'infectiologue décidera si un avis doit être demandé à un centre spécialisé (CRIOA ou centre correspondant).





Recommandation 29

AE

La prise en charge de la douleur est indispensable et doit suivre les recommandations du CLUD de l'établissement.

Il est recommandé d'éviter la prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).



Recommandation 30

AE

Il est recommandé de reprendre une rééducation identique à celle réalisée après mise en place d'une prothèse de hanche ou de genou de première intention.

Il est recommandé d'avoir une attention particulière chez le patient infecté : qualité de la cicatrisation, progression de la rééducation fonctionnelle, tolérance, observance du traitement.



La plupart des infections sur prothèse dans le mois suivant l'implantation sont des infections associées aux soins et rentrent donc dans le cadre de la procédure de signalement des infections nosocomiales.

Selon l'article R 6111-16 du Code de santé publique², « tout médecin, pharmacien, chirurgien-dentiste, sage-femme ou membre du personnel paramédical qui, dans l'exercice de ses missions au sein d'un des établissements mentionnés à l'article R. 6111-12, constate un ou plusieurs cas d'infections nosocomiales, en informe, d'une part, le praticien responsable du pôle d'activité dans lequel le ou les cas sont apparus dans les établissements publics ou le médecin responsable du ou des patients dans les autres établissements de santé, les groupements de coopération sanitaire et, d'autre part, le praticien de l'équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière mentionnée à l'article R. 6111-7.

Le praticien de l'équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière apprécie si le ou les cas dont il a été avisé correspondent aux critères de signalement énoncés à l'article R. 6111-13. Lorsque ce ou ces cas correspondent à l'un de ces critères, ce praticien, lorsqu'il n'est pas le professionnel de santé désigné à l'article R. 6111-15, informe ce dernier de la nécessité d'un signalement aux autorités sanitaires. »

Recommandation 31

AE

Il est recommandé de réaliser un signalement interne de l'infection du site opératoire selon le protocole en vigueur dans l'établissement.

2. Consulté sur le site Legifrance le 13 mars 2013 : <http://legifrance.gouv.fr/>





Abréviations

Définition des critères de complexité d'une IOA

Centres de référence et correspondants pour la prise en charge des IOA complexes

Bonnes pratiques microbiologiques concernant le liquide articulaire

Perspectives

Fiche descriptive

Abréviations



CRIOA : centre de référence pour la prise en charge des infections ostéo-articulaires complexes.

CRP : C-Réactive Protéine.

HAS : Haute Autorité de Santé.

IOA : infection ostéo-articulaire.

IV : intraveineux.

IVL : intraveineux lent.

PTG : prothèse totale de genou.

PTH : prothèse totale de hanche.

RBP : recommandation de bonne pratique.

SAMS : staphylococcus *aureus* meticilline sensible.

VS : vitesse de sédimentation.





Extrait de l'instruction DGOS/PF2/2010/466 du 27 décembre 2010 relative au dispositif de prise en charge des infections ostéo-articulaires complexes :

→ « L'objectif d'une telle définition est triple :

- l'orientation des infections ostéo-articulaires complexes vers des structures adaptées au niveau de gravité de l'infection ;
- l'accès au tarif majoré pour des structures identifiées ;
- la possibilité de contrôle par l'assurance maladie sur des critères définis.

La complexité est définie par l'association de critères concernant le type de chirurgie, le terrain, la microbiologie et la prise en charge thérapeutique antérieure. Cette liste n'est pas exhaustive. Le critère complexe de l'infection doit être proposé sur la fiche de synthèse de la réunion de concertation pluridisciplinaire et au final validé par un centre de référence en infection ostéo-articulaire.

Certaines lésions ou situations peuvent être d'emblée considérées comme complexes

1. **Selon le type de programme chirurgical** : il doit s'agir de situations chirurgicales nécessitant des gestes majeurs d'excision, de couverture, de reconstruction osseuse ou prothétique.

- Pseudarthrose infectée avec perte de substance nécessitant une reconstruction osseuse ou des parties molles.
- Ostéite sur os continu nécessitant une excision osseuse large ou une reconstruction osseuse ou des parties molles.
- Infection sur prothèse articulaire nécessitant une reconstruction complexe.
- Ostéo-arthrite des grosses articulations (épaule, coude, poignet, hanche, genou et cheville) avec signes radiologiques d'atteinte osseuse, nécessitant une résection articulaire.
- Infection rachidienne, avec ou sans matériel, nécessitant une reconstruction osseuse.
- Exclusion : ablation de matériel en milieu septique, amputation en zone saine, synovectomie, excision des parties molles sans reconstruction.

2. **Selon la prise en charge thérapeutique antérieure** : infection osseuse ou articulaire en échec d'une prise en charge thérapeutique médico-chirurgicale antérieure ayant associé un geste chirurgical d'excision et une antibiothérapie.

Autres cas

Les infections osseuses ou articulaires, les infections des parties molles, l'ostéomyélite aiguë de l'enfant et de l'adolescent, l'arthrite aiguë et **l'infection postopératoire précoce**, ne peuvent être considérées comme complexes qu'en présence d'un des critères suivants :

1. **Critères microbiologiques** :

La prise en charge par antibiothérapie est compliquée du fait d'un micro-organisme particulier ou d'une allergie aux antibiotiques limitant les possibilités thérapeutiques.

2. **Terrain complexe** :

Toute défaillance viscérale sévère interférant avec le programme thérapeutique (insuffisance rénale ou hépatique, immunodépression, polyopathologies...) ou avec un retentissement général chronique associé. (...) »





Inter-région	Centre de référence	Centres correspondants
Ile-de-France	AP-HP - Ambroise-Paré Téléphone : 01 49 09 47 72	Centre hospitalier de Versailles André-Mignot
	GH Diaconesses-Croix-Saint-Simon Téléphone : 01 44 64 17 80	AP-HP - Hôpital Lariboisière
Nord-Ouest	CHU de Lille et CH de Tourcoing Téléphone : 0 805 400 910	CHU d'Amiens CHU de Caen
Ouest	CHU de Tours Téléphone : 02 47 47 98 96	CHU de Poitiers CHU de Nantes
	CHU de Rennes Téléphone : 02 99 28 95 64	CHU de Brest CHU de d'Angers
Sud-Ouest	CHU de Rennes Téléphone : 05 61 62 41 88	CHU de Bordeaux, groupe hospitalier Pellegrin
Sud-Méditerranée	AP-HM Téléphone : 04 91 38 41 24	CHU de Nice
Sud-Est	HCL Téléphone : 04 27 85 40 87	CHU de Grenoble, hôpital Sud CHU de Clermont-Ferrand, hôpital Gabriel-Montpied
Est	CHU de Nancy associé au Centre Chirurgical Émile Gallé Téléphone : 03 83 85 75 61	CHU de Besançon Hôpitaux universitaires de Strasbourg (HUS)



Acheminement et accueil du prélèvement au laboratoire

La rapidité de prise en charge de la ponction articulaire par le laboratoire est primordiale. Le professionnel ayant réalisé le prélèvement doit informer le laboratoire et s'assurer du respect des conditions préanalytiques (prélèvement, transport) préalablement définies avec le laboratoire. Le médecin veillera à ce que celui-ci soit transmis avec des renseignements cliniques pertinents (type de prélèvement, terrain, date de la pose de la prothèse, prise d'antibiotique) pour une meilleure prise en charge au laboratoire.

Le prélèvement

Pour le liquide de ponction articulaire, une partie du liquide doit être recueillie dans un tube hépariné ou citraté afin d'obtenir un examen direct de qualité (compte cellulaire). Le reste du liquide prélevé doit rester dans la seringue qui a servi au prélèvement. Il faut chasser l'air de la seringue et l'obturer hermétiquement avec un bouchon stérile. Il est recommandé d'inoculer le liquide articulaire dans des flacons d'hémoculture pour la recherche de bactéries aérobies et anaérobies (ou un autre milieu enrichi type milieu de Rosenow), si le délai d'acheminement et d'ensemencement est supérieur à 2 heures. En cas de faible volume recueilli, il est possible d'utiliser des flacons d'hémocultures pédiatriques. Dans tous les cas, il faut préciser que les flacons contiennent un liquide articulaire ou périprothétique.

3. Liste susceptible d'évoluer mais maintenue à jour sur [le site Internet du ministère de la Santé](#)



Examen cytologique

L'examen cytologique du liquide articulaire doit être systématique si possible.

Dans les cas difficiles (liquide stérile malgré une suspicion clinique d'infection), ce prélèvement doit faire l'objet de recherche de microcristaux.

Qualité des cultures

L'ensemencement du prélèvement est à effectuer sous hotte à flux laminaire (PSM de type II) avec des gants et du matériel à usage unique. Les bactéries responsables d'infections ostéo-articulaires peuvent pousser rapidement ou plus lentement et ces prélèvements aussi précieux ne doivent pas être rendus « stériles » après seulement 48 h ou 72 h de culture.

Ainsi, les cultures doivent être réalisées en milieux solides et liquides enrichis et conservées au minimum 14 jours.

→ Compte tenu de l'épidémiologie bactérienne des infections ostéo-articulaires, il convient d'ensemencer au minimum :

- une gélose au sang incubée en aérobiose avec lecture précoce à J1, J2 et tardive à J10 et/ou J14 ;
- une gélose au sang cuit supplémentée incubée sous 5 % de CO₂, avec lecture précoce à J1, J2 et tardive à J10 et/ou J14 ;
- une gélose pour germe anaérobie (gélose au sang ou gélose Schaedler) incubée en anaérobie avec lecture précoce à J2 ou J3 et tardive à J10 et/ou J14 ;
- un milieu liquide de type bouillon Schaedler et/ou bouillon cœur-cerveille avec lecture régulière jusqu'à J14. L'utilisation des flacons d'hémoculture (notamment avec adsorbant d'antibiotiques en cas d'antibiothérapie récente) avec une incubation prolongée jusqu'à J14 dans un automate peut être envisagée.

Une identification et un antibiogramme (selon les recommandations du CA-SFM) doivent être réalisés sur tous les aspects de colonies isolées notamment pour les staphylocoques car il est fréquent d'observer plusieurs phénotypes de résistance pour une même espèce bactérienne chez le même patient.

Techniques additionnelles

Les méthodes de biologie moléculaire peuvent compléter les techniques conventionnelles de culture sans jamais se substituer à elles. Le recours à ces techniques est à envisager surtout si on a une forte suspicion clinique avec antibiothérapie préalable. Elles présentent une sensibilité imparfaite et seul un résultat positif est donc réellement contributif. Elles restent pour l'instant disponibles dans les laboratoires spécialisés et il revient au biologiste, après discussion avec le clinicien, de décider si une telle analyse peut apporter un bénéfice par rapport aux approches classiques en culture. Pour la détection du *Staphylococcus aureus* méti-sensible ou méti-résistant, une seule technique de PCR en temps réel commercialisée incluant la lyse bactérienne et l'amplification est disponible en urgence et ne nécessite pas de temps technique important. Pour les autres pathogènes, la détection reste encore semi-manuelle et cette demande peut nécessiter plusieurs jours. Les stratégies de PCR en temps réel incluant une détection d'une dizaine de pathogènes sont intéressantes mais elles devront être commercialisées en kit marqué CE et allégées en temps technique afin de pouvoir être disponibles en urgence.

Conservation des souches

En cas d'infection sur prothèse, il est recommandé de conserver les souches du (ou des) micro-organisme(s) responsable(s) de l'infection afin de pouvoir effectuer des tests complémentaires si besoin et surtout en cas de souche résistante aux antibiotiques utilisés en première ligne. Il n'existe pas de recommandations légales sur la durée de conservation des souches mais une conservation de longue durée (souche conservée au congélateur à - 80 °C) est souhaitable au moins 2 ans.

Perspectives



→ L'analyse de la littérature a souligné le faible niveau de preuve des données concernant ce thème, des études sont nécessaires pour améliorer la prise en charge des patients, en particulier sur :

- la détermination de l'antibiothérapie la plus optimale possible sur chacun des germes concernés, en particulier *S. aureus*, en termes de type de molécule, de dose, d'associations potentielles et de durée ;
- la pharmacodynamie et la pharmacocinétique des antibiotiques à visée ostéo-articulaire chez l'obèse ;
- le diagnostic microbiologique rapide pour proposer une antibiothérapie la plus adaptée, le plus rapidement possible.





Titre	Prothèse de hanche ou de genou : diagnostic et prise en charge de l'infection dans le mois suivant l'implantation
Méthode de travail	Recommandations pour la pratique clinique (RPC)
Objectifs	<p>→ Les objectifs principaux de cette RBP :</p> <ul style="list-style-type: none"> • repérage et diagnostic de l'infection sur prothèse dans le mois suivant l'implantation ; • modalités de prise en charge de cette infection.
Patients ou usagers concernés	Tous les patients adultes (> 18 ans) ayant subi une chirurgie de première intention avec pose de prothèse de hanche ou de genou.
Professionnels concernés	Chirurgiens orthopédistes, médecins infectiologues, rhumatologues, microbiologistes, biologistes médicaux, radiologues, médecins nucléaires, anesthésistes-réanimateurs, médecins de médecine physique et de réadaptation, médecins généralistes, masseurs-kinésithérapeutes, médecins hygiénistes, pharmaciens, infirmier(e)s hygiénistes, infirmier(e)s
Demandeur	Direction générale de l'offre de soins
Promoteur	Haute Autorité de Santé (HAS), service des bonnes pratiques professionnelles
Financement	Fonds publics
Pilotage du projet	<p>Coordination : Dr Valérie Ertel-Pau, chef de projet, service des bonnes pratiques professionnelles de la HAS (chef de service : Dr Michel Laurence)</p> <p>Secrétariat : Mme Laetitia Cavalière – Mme Catherine Solomon</p>
Recherche documentaire	<p>De janvier 2002 à juillet 2012 (stratégie de recherche documentaire décrite en annexe 2 de l'argumentaire scientifique)</p> <p>Réalisée par M. Aurélien Dancoisne, avec l'aide de Mme Laurence Frigère (chef du service documentation – information des publics : Mme Frédérique Pagès)</p>
Auteurs de l'argumentaire	<p>Dr Valérie Ertel-Pau, Saint-Denis - chef de projet HAS</p> <p>Dr Thomas Bauer, chirurgien orthopédique, Boulogne-Billancourt - chargé de projet</p> <p>Dr Tristan Ferry, infectiologue, Lyon - chargé de projet</p>
Participants	Organismes professionnels et associations de patients et d'usagers, groupe de travail (président : Dr Jean-Marc Ziza, rhumatologue, Paris), groupe de lecture et autres personnes consultées : cf. liste des participants
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS, consultables sur www.has-sante.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	<p>Avis de la Commission des recommandations de bonne pratique</p> <p>Adoption par le Collège de la HAS en mars 2014</p>
Actualisation	L'actualisation de la recommandation sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication
Autres formats	Argumentaire scientifique et synthèse de la recommandation de bonne pratique, téléchargeables sur www.has-sante.fr



L'argumentaire scientifique et les outils associés
sont téléchargeables
sur www.has-sante.fr



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

2 avenue du Stade de France - 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. : +33 (0) 1 55 93 70 00 - Fax : +33 (0) 1 55 93 74 00

