

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS
UNIVERSITÉ DE TOURS
FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année : 2025-2026

N° 123

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par
Chantal DOUMIT

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 18 DECEMBRE 2025

**Patients cirrhotiques présentant une infection ostéoarticulaire : Étude de cohorte
rétrospective sur 10 ans dans un centre de référence**

JURY

Président :

Pr. Philippe LANOTTE, Pharmacien, Professeur Universitaire – Praticien Hospitalier, Université de Tours

Membres :

Dr. Vianney TULOUP, Pharmacien, Assistant hospitalo-universitaire, Université de Tours

Dr. Thibault DEFREMONT, Pharmacien d'officine, Tours

ANNEE : 2025 - 2026

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

**Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER,
M. Bruno GIRAudeau, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON
Stéphanie**

ENSEIGNANTS

16 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER Emilie PHARMACIE GALENIQUE

ALLOUCHI Hassan CHIMIE PHYSIQUE

BOUDESOCQUE-DELAYE Leslie PHARMACOGNOSIE

BRAND Denys MICROBIOLOGIE

BRAIBANT Martine MICROBIOLOGIE

CHEVALIER Stéphane BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE

CHOURPA Igor CHIMIE ANALYTIQUE

CLASTRE Marc BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE

DIMIER-POISSON Isabelle PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI
INFECTIEUSE

ENGUEHARD-GUEIFFIER Cécile CHIMIE THERAPEUTIQUE

MAHEO Karine PHYSIOLOGIE

MAUPOIL-DAVID Véronique PHARMACOLOGIE

MUNNIER Émilie PHARMACIE GALENIQUE

TAUBER Clovis BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE

VELGE-ROUSSEL Florence IMMUNOLOGIE PARASITAIRE

VIAUD-MASSUARD Marie-Claude CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER Daniel PHARMACIE CLINIQUE

ARLICOT Nicolas BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE

EMOND Patrick BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE

GIRAUDEAU Bruno SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie

LANOTTE Philippe MICROBIOLOGIE

POUPLARD Claire HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN Francis MICROBIOLOGIE

THIBAUT Gilles IMMUNOLOGIE

33 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY Nicolas BIOCHIMIE GÉNÉRALE & BIOTHÉRAPIE

BESSON Pierre PHYSIOLOGIE

BIRER-WILLIAMS Caroline BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VÉGÉTALE

BONNIER (disponibilité) Franck CHIMIE ANALYTIQUE

BORDY Romain PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE

BOUVIN-PLY Mélanie MICROBIOLOGIE

BREDELOUX Pierre PHARMACOLOGIE

DAVID Stéphanie PHARMACIE GALENIQUE

DEBIERRE-GROCKIEGO Françoise PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MÉDICALES, IMMUNITÉ ANTI INFECTIEUSE

DELAYE Pierre-Olivier CHIMIE THÉRAPEUTIQUE

DENEVAULT Caroline CHIMIE THÉRAPEUTIQUE

DOUZIECH-EYROLLES Laurence AFFAIRE RÉGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITÉ

GERMON Stéphanie PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MÉDICALES, IMMUNITÉ ANTI INFECTIEUSE

GLEVAREC Gaëlle BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VÉGÉTALE

HERVE-AUBERT Katel CHIMIE ANALYTIQUE

JUSTE Matthieu PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MÉDICALES, IMMUNITÉ ANTI INFECTIEUSE

LAJOIE Laurie IMMUNOLOGIE

LANOUE Arnaud BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE

MARC Jillian BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES

MAVEL Sylvie CHIMIE THERAPEUTIQUE

LOUDIN Audrey BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE

POUPET Cyril BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE

PASQUALIN Côme PHARMACOLOGIE

PRIE Gildas CHIMIE ORGANIQUE

SAHLI Ramla PHARMACOGNOSIE

SIEROCKI Pierre CHIMIE ORGANIQUE

SOUCE Martin CHIMIE ANALYTIQUE

VERCOUILLIE Johnny BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE

VERGER Alexis PHARMACIE GALENIQUE

VERGOTE Jackie AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE

VIERRON Emilie SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie

ZHANG Bei-Li PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL Mathilde Filière Officine

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD Laura PHARMACIE CLINIQUE

FOUCAULT Amélie HEMATOLOGIE

MARLET Julien MICROBIOLOGIE

POUPIN Pierre SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie

VEYRAT DUREBEX Charlotte BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD Pierre IMMUNOLOGIE

DOUEZ Emmanuel PHARMACIE GALENIQUE

TULOUP Vianney PHARMACIE CLINIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN Susan ANGLAIS

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

GERBIER Soledad ANGLAIS

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD Mathieu INRAE

MEVELEC Marie-Noëlle INRAE

MOIRE Nathalie INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

***D'**honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;*

***D'**exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*

***De** ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;*

***En** aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;*

***De** ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;*

***De** faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;*

***De** coopérer avec les autres professionnels de santé ;*

***Que** les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

Date : 18 Décembre 2025

L'étudiant : Chantal DOUMIT

*Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND*

Remerciement

Je souhaite tout d'abord remercier mon président de jury, Monsieur Philippe Lanotte, pour avoir accepté de présider ce jury et pour le temps et la disponibilité consacrés à cette soutenance.

Je tiens à remercier mon directeur de thèse, Monsieur Vianney Tuloup, qui m'a beaucoup aidée durant la rédaction de ma thèse. Sa disponibilité, ses conseils, son accompagnement bienveillant et son soutien constant apporté tout au long de la rédaction de ce travail m'ont été d'une grande aide.

Je remercie également Monsieur Thibault Defrémont, rencontré durant mes études (et oui, c'est bien la première fois que je l'appelle « Monsieur »), pour avoir accepté de faire partie de ce jury. Sa présence dans ce jury de thèse me fait très plaisir.

Je souhaite adresser mes remerciements à ma famille, en particulier à mes parents et mes frères, Anthony et Elie. Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi. Les mots sont bien faibles face à toute la reconnaissance que je vous porte. Votre amour et votre soutien ont été essentiels à chaque étape de mes études.

Je tiens également à remercier le reste de ma famille, qui, bien que loin, occupe une place essentielle dans ma vie.

Je remercie mes amis de la faculté, qui ont contribué à rendre ces années inoubliables. J'adresse une pensée toute particulière à Louise, Solène et Charlotte, qui sont devenues, au fil des années, comme des sœurs.

Merci également à Célia, Elise, Anaïs, Mathilde, Mario, Valentine, Nouamane, Hortense, Bilal, Baptiste, Adèle et tant d'autres, pour tous ces moments et ces rires partagés.

Enfin, je tiens à remercier le milieu associatif, qui a joué un rôle important tout au long de mes études, tant sur le plan professionnel que personnel. Ces engagements dans la communication m'ont permis de découvrir une véritable passion et de mieux connaître le réseau national.

Abréviations

AUC : Aire sous la courbe (Area Under the Curve)

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CRIOAC : Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires Complexes

CTP : Child-Turcotte-Pugh

DAIR : débridement, antibiotiques, rétention d'implant

DPP : Dossier Patient Partagé

HVPG : Hepatic Venous-Portal Gradients (Gradient de pression veineuse hépatique)

IA : Intelligence artificielle

IOA : Infections ostéoarticulaires

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IV : Intraveineux

Kg : Kilogrammes

MEC : Matrice extracellulaire

NASH : Stéatohépatite non alcoolique

PO : Per Os

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SMX-TMP : Sulfaméthoxazole-Triméthoprim

Table des matières

Abréviations	8
Partie I : Introduction.....	11
1. Le foie	11
1.1 Anatomie	11
1.2 Circulation sanguine hépatique	11
1.3 Composition et fonctionnement du foie	13
2. La cirrhose	15
2.1 La maladie.....	15
2.2 Epidémiologie	15
2.3 Les causes	15
2.4 Les conséquences	16
2.4.1 L'hypertension portale.....	16
2.4.2 L'ascite	16
2.4.3 Les varices œsophagiennes	17
2.4.4 L'encéphalopathie hépatique	17
2.4.5 Le métabolisme	18
2.4.6 La sensibilité accrue aux infections bactériennes	19
2.4.7 Le carcinome hépato-cellulaire	19
3. Les Infections Ostéoarticulaires	20
3.1 Généralités.....	20
3.2 Epidémiologie	20
3.3 Diagnostic	20
3.4 Stratégies thérapeutiques	21
3.4.1 Traitement pharmacologique	21
3.4.2 Traitement chirurgical.....	22
3.4.3 Le suivi	23
Partie II : Étude de cohorte rétrospective des patients cirrhotiques présentés en réunion de concertation pluridisciplinaire au Centre de Référence des Infections Ostéoarticulaires de Tours. .	24
1. Introduction	24
2. Matériel et méthodes	25
3. Résultats.....	26
4. Discussion.....	33
5. Conclusion	34
6. Financement	35
7. Déclaration de transparence	35

Partie III : Discussion générale	36
1. Rappel de la problématique	36
2. Nos résultats	37
3. Les limites de la recherche	37
4. L'avenir	38
Partie IV : Conclusion	40
1. Les enjeux liés à l'étude et son importance	40
2. Approfondir la compréhension des interactions entre cirrhose et les IOA	42
3. Outils et programmes de formation dédiés	43
3.1 Plateforme.....	43
3.2 Les formations.....	44
3.3 L'intelligence artificielle	45
4. Perspectives interdisciplinaires et collaboration future	46
5. Conclusion	48
Bibliographie	49

Partie I : Introduction

La cirrhose est une maladie qui affecte le foie de manière irréversible (1). L'inflammation entraîne une régénération anarchique du tissu, formant des nodules entourés de tissu fibrotique sans activité fonctionnelle ou métabolique. Cette pathologie est accompagnée de périodes de décompensation et de symptômes en lien avec les complications de la maladie. Les patients souffrant de cirrhose avancée sont plus sujets aux infections bactériennes, qui peuvent être mortelles et sont associées au développement de complications et à une mortalité élevée sur le court terme (2).

Les infections ostéoarticulaires (IOA) sont peu fréquentes mais peuvent avoir de graves conséquences sur le plan fonctionnel. Ces infections peuvent être provoquées principalement par voie hématogène via la synoviale, qui est très vascularisée, ou par inoculation directe (chirurgie, traumatisme, etc.) (3). Le traitement des IOA repose sur la chirurgie et l'utilisation d'antibiotiques probabilistes à large spectre avant un relais par une antibiothérapie adaptée aux prélèvements, pour une durée de 6 semaines à 3 mois (4).

Les IOA et la cirrhose, sous ses différentes formes étant deux comorbidités complexes et à fort risque de décompensation menaçant le pronostic fonctionnel et/ou vital, la prise en charge de ces patients se doit d'être multidisciplinaire.

1. Le foie

1.1 Anatomie

Le foie, carrefour des voies métaboliques, est l'un des organes les plus volumineux du corps. Il a de multiples fonctions qui sont indispensables pour l'organisme (5). Pesant entre 1,6 et 2 kilogrammes (kg), il est positionné dans la partie droite du corps (l'hypochondre droit) sous le diaphragme. Il est constitué d'un lobe droit et d'un lobe gauche séparés par le ligament falciforme, qui le relie notamment à la paroi abdominale (6).

1.2 Circulation sanguine hépatique

Le foie fait partie des organes les plus richement vascularisés, recevant 25 à 30 % du débit cardiaque (6). La circulation sanguine hépatique se fait par deux vaisseaux sanguins principaux, comme le montre la figure 1, que sont **l'artère hépatique** et **la veine porte**. **L'artère hépatique** part du cœur et arrive au foie avec du **sang riche en oxygène**. **La veine porte**, quant à elle, draine du sang **chargé en nutriments**, en provenance de l'œsophage, de l'estomac et de l'intestin (5).

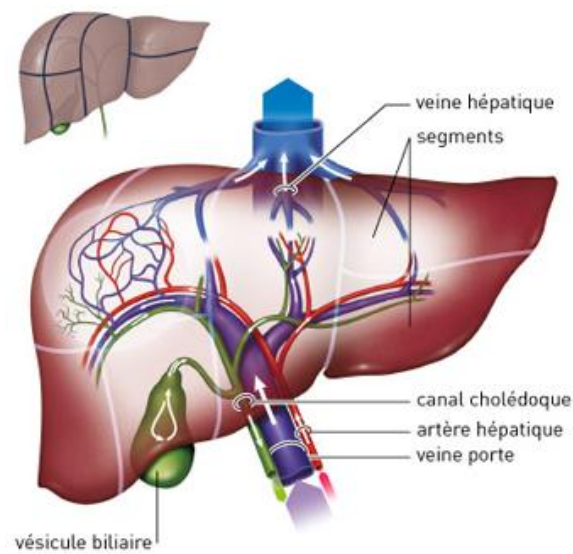


Figure 1. La circulation du sang et de la bile dans le foie (5)

Les vaisseaux vascularisant le foie atteignent les **sinusoïdes hépatiques**, capillaires en contact étroit avec les hépatocytes, assurant ainsi une zone d'échange. Comme représenté sur la figure 2, le sang se jette ensuite dans les veines centrolobulaires. Ces dernières convergent pour former les veines hépatiques, qui rejoignent la veine cave inférieure (6). Une fois que l'ensemble du foie est irrigué, le sang est évacué par la veine cave inférieure avant de retourner vers le cœur (5).

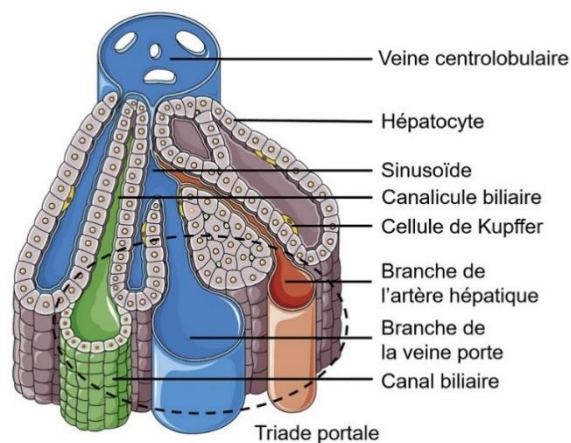


Figure 2. Coupe transversale d'un lobule hépatique (6)

1.3 Composition et fonctionnement du foie

Le foie est un organe essentiel possédant de nombreux rôles et fonctions dans les processus physiologiques de l'organisme. Il est composé de **différents types cellulaires**, possédant chacun des fonctions spécifiques qui permettent la régulation de la fonction hépatique (7).

Le tissu hépatique est majoritairement composé d'hépatocytes organisés en lobules, remplissant de nombreuses fonctions réalisées par le foie (5).

La seconde population épithéliale majoritaire correspond aux **cholangiocytes**, cellules tapissant la lumière des canaux biliaires (7). Ces cellules forment un réseau complexe de tubes interconnectés, s'étendant des canaux de Hering dans le foie jusqu'au duodénum. La bile, produite par les hépatocytes, circule ensuite à travers ce réseau, où elle subit des modifications progressives pour devenir la bile canalaire. Cette population cellulaire joue donc un rôle essentiel dans la production de la bile, un processus physiologique fondamental assuré par le foie (8).

Les cellules de Kupffer sont les macrophages résidents du foie. Elles jouent un rôle non seulement dans la reconnaissance des stimuli pathogènes, mais jouent également un rôle pro- ou anti-inflammatoire dans la cicatrisation des plaies du foie, en fonction d'un certain nombre de facteurs (7). Activées de manière inappropriée, elles constituent des acteurs clés dans l'initiation de la maladie alcoolique du foie (9).

Les cellules endothéliales sinusoïdales du foie forment des plaques criblées fenêtrées au niveau de la lumière sinusoïdale. Cette structuration mène à la création de pores de taille variant de 50 à 180 nm chez l'Homme, essentielle pour l'échange de protéines et de particules entre le plasma et les différents types de cellules du foie, tout en maintenant certaines fonctions barrière (7).

Les **cellules stellaires** sont retrouvées sous deux états : état quiescent et état activé. Selon leur état, diverses fonctions leur sont attribuées.

À l'état quiescent, ces cellules assurent principalement le stockage de la vitamine A dans des gouttelettes lipidiques. Elles possèdent également d'autres fonctions, mais celles-ci restent encore mal caractérisées. **En réponse à des lésions hépatiques, ces cellules s'activent**, provoquant leur prolifération et la perte progressive de leurs réserves en vitamine A (7). Une fois activées, elles participent au dépôt de matrice fibreuse et à la production de collagène fibrillaire. La fibrose modifie la composition de la matrice extracellulaire (MEC) hépatique : la structure évolue d'une matrice riche en laminine et en collagène de type IV vers un collagène interstitiel (types I et III), ce qui aboutit à la modification considérable de l'architecture hépatique (9). Ces cellules jouent ainsi un rôle central dans le dépôt et l'organisation du collagène dans le foie lésé, contribuant au processus de cicatrisation pouvant, à terme, mener à une cirrhose (7).

La fibrose hépatique résulte donc de l'accumulation de collagène insoluble et de composants de la MEC en réponse à des lésions chroniques du foie. La MEC est dégradée par différentes enzymes, principalement les métalloprotéinases matricielles, dont l'activité est inhibée dans un contexte profibrotique. Dans les maladies chroniques, l'activation persistante de facteurs pro-inflammatoires issus du microenvironnement immunitaire hépatique stimule les cellules stellaires et les myofibroblastes (9).

Comme indiqué précédemment, les cellules stellaires hépatiques sont impliquées dans le stockage de la vitamine A, mais également dans le transport des cytokines et dans la synthèse du cytosquelette. Leur activation, illustrée ci-dessous à la figure 3, induit un phénotype prolifératif et fibrogène, favorisant la production de collagène. En situation d'homéostasie, leur activation est régulée par divers facteurs maintenant un équilibre dans le remodelage de la MEC. En revanche, une activation excessive via le TGF- β et l'inflammation perturbe cet équilibre, réduit la dégradation de la MEC et entraîne une accumulation de collagène, contribuant à la fibrose et, in fine, à la cirrhose (9).

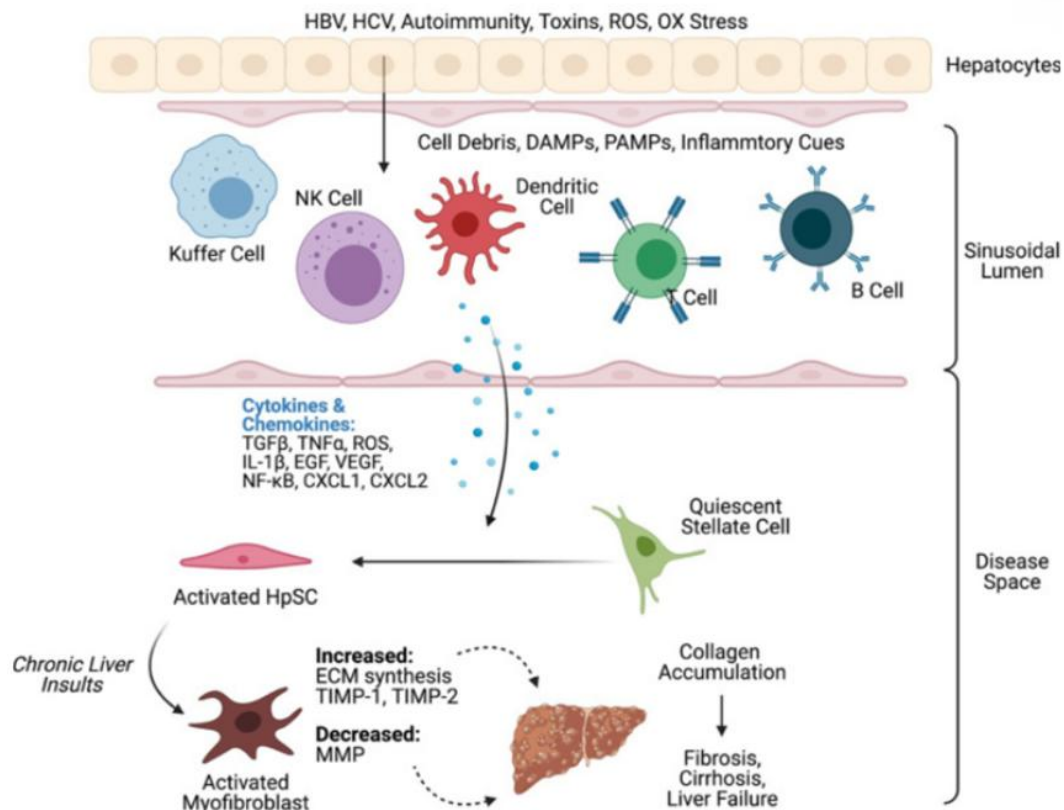


Figure 3. Schéma illustrant le processus immunitaire à l'origine de la fibrose hépatique (9)

VHB : Virus de l'hépatite B ; VHC : Virus de l'hépatite C ; Autoimmunity : Auto-immunité ; Toxins : Toxines ; ROS : Espèces réactives de l'oxygène ; OX Stress : Stress oxydatif ; Hepatocytes : Hépatocytes ; Kuffer Cell : Cellule de Kupffer ; NK Cell : Cellule NK ; Dendritic Cell : Cellule dendritique ; T Cell : Lymphocyte T ; B Cell : Lymphocyte B ; Cell Debris : Débris cellulaires ; DAMPs : Motifs moléculaires associés aux dommages cellulaires ; PAMPs : Motifs moléculaires associés aux agents pathogènes ; Cytokines & Chemokines : Cytokines & Chimiokines ; TGF β : Facteur de croissance transformant β ; TNF α : Facteur de nécrose tumorale alpha ; IL : Interleukine ; EGF : Facteur de croissance épidermique ; VEGF : Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire ; NF- κ B : Facteur nucléaire κ B ; CXCL : Ligand de chimiokine ; Quiescent Stellate Cell : Cellule stellaire quiescente ; Activated HpSC : Cellule stellaire hépatique activée ; Chronic Liver Insults : Agressions hépatiques chroniques ; Activated myofibroblast : Myofibroblaste activé ; Increased : Augmentation ; Decreased : Diminution ; ECM synthesis : Synthèse de la matrice extracellulaire ; TIMP : Inhibiteur tissulaire des métalloprotéinases ; MMP : Métalloprotéinases matricielles ; Collagen Accumulation : Accumulation de collagène ; Fibrosis : Fibrose ; Cirrhosis : Cirrhose ; Liver Failure : Insuffisance hépatique ; Sinusoidal Lumen : Lumière sinusoidale ; Disease Space : Espace pathologique

2. La cirrhose

2.1 La maladie

La cirrhose est une maladie hépatique grave, caractérisée par de multiples lésions hépatiques diffuses et irréversibles. Ces lésions sont la conséquence d'une inflammation chronique du foie, qui détruit les cellules hépatiques et entraîne une fibrose (10). La fibrose hépatique, ainsi que son stade terminal, la cirrhose, sont les conséquences communes à toutes les principales maladies hépatiques chroniques. Elle est induite par une production excessive de collagène insoluble et d'autres composants de la MEC, qui s'accumulent progressivement à la suite de lésions hépatiques chroniques persistantes, en se réarrangeant de manière anarchique (9).

Concernant la cirrhose, différentes phases sont observées. La première est une phase asymptomatique compensée, sans signes cliniques. Vient ensuite la phase symptomatique, qui débute le plus souvent par une décompensation pouvant entraîner une hospitalisation (11).

La cirrhose décompensée se caractérise par l'apparition de différentes complications liées à la cirrhose telles que l'ascite, l'encéphalopathie hépatique, l'hémorragie variqueuse ou les infections bactériennes. Cette décompensation peut évoluer vers des défaillances d'organes extra-hépatiques ainsi que vers une insuffisance hépatique aiguë ou chronique. Trois mois après la phase de décompensation, la mortalité reste élevée : elle varie de 14 % en cas de décompensation aiguë à 50 % lorsque la défaillance hépatique s'accompagne d'atteintes multiviscérales (12).

2.2 Epidémiologie

La prévalence de la cirrhose en France est estimée entre **0,3 % et 0,6 %** de la population générale adulte, ce qui représente entre **200 000 et 400 000 cas**. La cirrhose est responsable, chaque année, de 55 000 séjours hospitaliers et de 8 000 décès (13).

2.3 Les causes

Il existe de multiples causes qui provoquent une cirrhose. Les principales sont au nombre de trois, avec une répartition qui varie selon les pays.

Les hépatites virales, dont l'hépatite C chronique et l'hépatite B, représentent la première cause de cirrhose dans le monde. Elles sont principalement retrouvées dans les pays en voie de développement et sont minoritaires en Europe (10).

La consommation chronique d'alcool constitue la deuxième cause de cirrhose dans le monde, mais la première dans les pays développés (10).

La cirrhose NASH (Non-Alcoholic Steatohepatitis), ou stéatohépatite non alcoolique, est la troisième étiologie de cirrhose dans le monde. En Europe, elle représente la deuxième cause, derrière l'alcoolisme chronique, et tend à rattraper cette prévalence. Elle se traduit par une accumulation de graisses dans le foie, associée à une inflammation de ce dernier, qui évolue vers la fibrose, puis la cirrhose (10).

Certaines **pathologies rares** peuvent être en cause, notamment :

- **L'hémochromatose génétique**, caractérisée par un excès de fer dans l'organisme, un dysfonctionnement des mécanismes régulant son absorption au niveau intestinal, ainsi qu'un défaut dans le contrôle de sa réutilisation. Le fer s'accumule progressivement dans les tissus, entraînant la destruction des différents organes par surcharge (14).
- **L'hépatite auto-immune**, qui peut évoluer vers une cirrhose si le diagnostic et le traitement sont retardés. De multiples maladies auto-immunes peuvent également entraîner une cirrhose (15).

2.4 Les conséquences

2.4.1 L'hypertension portale

Différentes conséquences découlent de la cirrhose, dont la principale est **l'hypertension portale**. Cette dernière est une complication précoce, importante et responsable de manifestations cliniques caractéristiques de la maladie. Elle résulte d'une augmentation de la résistance intra-hépatique, due à des modifications fibrotiques et angio-architecturales du tissu hépatique (16).

Le risque et le suivi de l'hypertension portale sont mesurables grâce au HVPG (Hepatic Venous Pressure Gradient). C'est une quantification de cette résistance obtenue grâce à une procédure peu invasive, guidée par fluoroscopie (17). Une HVPG ≥ 10 -12 mmHg constitue un seuil au-delà duquel la maladie hépatique devient un trouble systémique, avec l'implication d'autres organes et systèmes (16).

2.4.2 L'ascite

L'hypertension portale mène à de nombreuses complications, telles que **l'ascite**, due à l'augmentation de la résistance intra-hépatique au flux sanguin et à une baisse de la pression oncotique, provoquant une vasodilatation et un épanchement (18).

L'ascite est également à l'origine d'une morbidité importante chez le patient, pouvant entraîner divers symptômes tels qu'une distension abdominale, une détresse respiratoire, la formation d'hernies, une détérioration de l'état nutritionnel et une grande sensibilité aux infections. Ces différentes complications, ainsi que les hospitalisations fréquentes, nuisent significativement à la qualité de vie du patient (18).

2.4.3 Les varices œsophagiennes

Les varices œsophagiennes, comme l'ascite, sont des conséquences de l'hypertension portale. La perte de flux portal entraîne la dérivation du flux sanguin vers les collatérales splanchniques et œsophagiennes. Ces veines ne sont pas capables, en conditions physiologiques, de se dilater pour supporter un tel flux sanguin. L'étirement de l'intima par endroits entraîne un aspect « perlé » visible sous la peau des patients. Elles peuvent entraîner une hémorragie digestive en cas de rupture. L'hémorragie variqueuse est une urgence vitale qui doit être prise en charge au plus vite (19).

Son incidence est élevée chez les patients cirrhotiques, avec un risque important de mortalité et de morbidité. La prévention des varices œsophagiennes repose sur une prise en charge multidisciplinaire. En termes de prise en charge, trois étapes peuvent être considérées : **la prévention primaire, l'hémorragie active et la prévention secondaire** (20).

La prévention primaire, tout comme la prévention secondaire, vise à réduire le risque d'hémorragie variqueuse, en assurant une prise en charge rapide et efficace en cas de survenue (20).

Plusieurs approches thérapeutiques peuvent éviter celle-ci, telles que :

- **Des procédures chirurgicales**, comportant l'ablation des varices et l'abaissement de la pression de la veine porte, bien que la technique privilégiée reste la dérivation porto-systémique (21).
- **Des traitements pharmacologiques**, incluant l'administration de différents principes actifs tels que la vasopressine, la somatostatine ou le dinitrate d'isosorbide pour un traitement de courte durée. Pour un traitement de longue durée, l'administration de de dinitrate d'isosorbide ou de propranolol est à privilégier (21).
- **Le développement récent de nouveaux moyens de prise en charge**, tels que la sclérothérapie pour traiter et prévenir les hémorragies dues aux varices œsophagiennes, la dérivation porto-systémique intra-hépatique réalisée à l'aide d'un stent, l'utilisation d'un adhésif tissulaire ou encore le traitement au laser (21).

2.4.4 L'encéphalopathie hépatique

L'encéphalopathie hépatique est également une conséquence de la cirrhose. Les bactéries digestives et les enzymes de la muqueuse décomposent les protéines issues de l'alimentation, libérant de l'ammoniac dans l'intestin. L'ammoniac est normalement converti en urée par le cycle de l'urée. En cas d'insuffisance hépatique, l'ammoniac s'accumule, passe dans la circulation systémique, traverse la barrière hémato-encéphalique pour s'accumuler à des niveaux élevés au niveau du système nerveux central. L'ammoniac est une substance neurotoxique qui entraîne un dysfonctionnement neuronal, à l'origine de l'encéphalopathie (22). Elle se manifeste à des degrés variables, allant de la confusion simple au coma. Le traitement repose sur l'administration de lactulose pour chélater l'ammoniac au niveau digestif. Après au moins une récurrence, la rifaximine peut être instaurée afin de prévenir de nouveaux épisodes, en ciblant les bactéries du système digestif responsables de la production d'ammoniac.

2.4.5 Le métabolisme

Le métabolisme médicamenteux se déroule préférentiellement dans le foie, où des réactions enzymatiques transforment les substances liposolubles en composés plus hydrosolubles, ce qui facilite leur excrétion. Les xénobiotiques, c'est-à-dire les médicaments ou encore les produits exogènes, subissent différentes phases, notamment les phases I et II (23).

La phase I, également appelée **phase de fonctionnalisation**, implique différentes réactions dont l'oxydation, la réduction et l'hydrolyse. Au cours de cette étape, des groupes réactifs ou polaires (-OH, -COOH, -NH₂, -SH, ...) sont introduits (24). Parmi les réactions de phase I, l'oxydation est la plus fréquente et elle est assurée par le système des cytochromes P450 (23). Les médicaments sont ensuite modifiés dans les réactions de **phase II**, également appelées **réactions de conjugaison**, où ils se lient à des groupements polaires qui sont catalysés grâce à l'action de diverses enzymes transférases (24).

La cirrhose s'accompagne de divers changements métaboliques. En effet, elle entraîne notamment une modification du flux sanguin hépatique, une altération de l'expression des enzymes impliquées dans le métabolisme médicamenteux, une variation de la disponibilité des cosubstrats ainsi qu'une modification de la liaison des médicaments aux protéines plasmatiques (25). L'oxygène est essentiel au bon fonctionnement des cytochromes P450, celui-ci se trouve diminué en cas de shunt porto-systémique ou encore d'une perfusion diminuée du foie. Cette observation a été mise en évidence chez des rats atteints de cirrhose : la clairance de la théophylline, principalement liée au métabolisme oxydatif dépendant du cytochrome P450, présentait une réduction de 37 %. Une supplémentation en oxygène a permis de rétablir l'activité à des valeurs normales (26).

L'extraction hépatique correspond à la fraction du médicament retirée de la circulation sanguine par le foie lors de son passage. Comme le montre la figure 4 ci-dessous, les médicaments à extraction hépatique élevée présentent, en cas de cirrhose, une concentration plasmatique élevée et une élimination ralentie. La concentration plasmatique est alors environ quatre fois plus élevée que chez les sujets sains. Chez ces derniers, le médicament atteint un pic plasmatique plus faible, avec une élimination plus rapide comparée au sujet cirrhotique. Pour les médicaments à extraction hépatique faible, la différence est moins marquée : les sujets cirrhotiques présentent une concentration plasmatique maximale légèrement plus élevée et une élimination plus lente que les sujets sains. De manière générale, la dégradation progressive de la fonction hépatique s'accompagne d'une diminution du métabolisme (27).

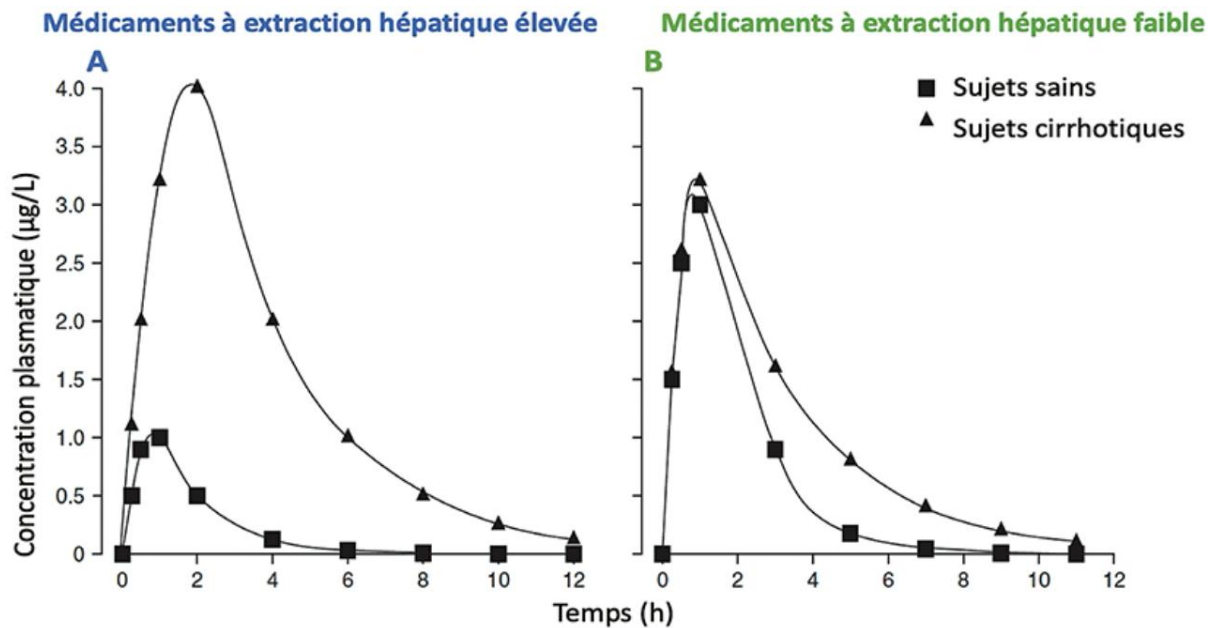


Figure 4. Variation pharmacocinétique des médicaments en fonction de leur extraction hépatique (27)

2.4.6 La sensibilité accrue aux infections bactériennes

La cirrhose est associée à une sensibilité accrue aux **infections bactériennes**, qui peuvent compromettre le pronostic vital, en raison de la perte d'immunoglobulines dans le liquide d'ascite, du retard de cicatrisation lié à l'hypoalbuminémie et du dysfonctionnement immunitaire. Ces infections sont liées au développement de complications et à une mortalité élevée à court terme (2).

2.4.7 Le carcinome hépato-cellulaire

Environ 80 % des carcinomes hépatocellulaires surviennent chez des personnes cirrhotiques, avec une incidence croissante dans le monde entier. L'amélioration de la prise en charge des complications de la cirrhose au cours des vingt dernières années a modifié le profil évolutif de la maladie, faisant du carcinome hépatocellulaire l'événement clinique le plus courant entraînant le décès des patients (16).

3. Les Infections Ostéoarticulaires

3.1 Généralités

Une infection ostéoarticulaire est une infection qui se développe au niveau de l'os ou de l'articulation, due à un micro-organisme, le plus souvent une bactérie, même si les levures sont des pathogènes occasionnellement rencontrés. Elle peut se développer en présence ou non de matériel prothétique ou d'ostéosynthèse (vis, plaques, etc.) (28).

3.2 Epidémiologie

Chaque année en France, **30 000 patients sont hospitalisés** pour une IOA. Parmi eux, 5 000 présentent une infection sur matériel, dont 3 000 sur des prothèses (28). Entre 2 000 et 2 500 cas d'IOA sont considérés comme complexes, en raison du terrain clinique, de la microbiologie ou d'échecs thérapeutiques antérieurs (29).

3.3 Diagnostic

Le diagnostic d'une IOA est avant tout clinique, reposant sur des signes d'inflammation et sur l'aspect de la cicatrice, avec ou sans écoulement en regard d'une articulation. Certains examens complémentaires peuvent préciser le diagnostic tel que la radiographie, le scanner, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la scintigraphie. Une mise en culture est réalisée afin de préciser la nature des différentes bactéries et leur sensibilité aux différents antibiotiques (28).

Il existe **différents critères de gravité** permettant de classer les IOA. Ces différentes situations peuvent rendre la prise en charge plus complexe :

- Les patients ayant déjà subi un échec après une première prise en charge médico-chirurgicale ;
- Les patients présentant une infection nécessitant un traitement chirurgical particulier (reconstruction par prothèse massive et le recours à des techniques spécifiques telles que des lambeaux ou Masquelet) ;
- Les patients infectés par une bactérie particulière compliquant le traitement antibiotique ou présentant des allergies à certains antibiotiques ;
- Les patients présentant une décompensation de leur maladie chronique ou une défaillance d'organes (30).

3.4 Stratégies thérapeutiques

Le traitement repose sur une prise en charge chirurgicale visant à éliminer l'inoculum bactérien (ou, plus rarement, fongique), avant la mise en place d'un traitement antimicrobien probabiliste à large spectre, qui sera réadapté en fonction des prélèvements et des résultats de l'antibiogramme. La prise en charge des patients est pluridisciplinaire, associant orthopédistes, infectiologues, pharmaciens, mais également rhumatologues, radiologues et professionnels de la rééducation (4).

3.4.1 Traitement pharmacologique

Parmi les traitements antibiotiques, nous pouvons distinguer **l'antibiothérapie probabiliste**, initiée au bloc opératoire dès la réalisation des prélèvements bactériologiques, et **l'antibiothérapie documentée**, qui prend en compte les germes identifiés ainsi que leur profil de résistance.

L'antibiothérapie probabiliste, pouvant varier d'un centre à l'autre, repose au Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Tours sur l'association pipéracilline-tazobactam et linézolide ou daptomycine. La pipéracilline-tazobactam est active sur la quasi-totalité des bacilles à Gram négatif, ainsi que sur certaines souches sauvages de Cocci à Gram positif. Le linézolide est utilisé pour sa large couverture des bactéries à Gram positif, notamment en cas de souches résistantes à la méticilline.

L'antibiothérapie documentée est choisie en fonction des germes identifiés sur les prélèvements et prend en compte le profil de résistance indiqué par l'antibiogramme. Pour assurer le relais de l'antibiothérapie probabiliste, les molécules choisies présentent une bonne diffusion osseuse et une bonne biodisponibilité telles que la rifampicine, la clindamycine, les fluoroquinolones ou les tétracyclines (4). Le tableau I ci-dessous présente les traitements antibiotiques recommandés lors d'une IOA, en fonction du germe identifié, avec le traitement initial prescrit par voie intraveineuse (IV), une alternative à ce dernier ainsi que le relais par voie orale (VO).

Tableau I. Choix potentiel d'antibiotiques pour le traitement documenté d'une IOA (4)

Germe	Traitement IV initial	Alternative	Relais PO
Staphylocoque méticilline-S	Cloxacilline	Céfazoline Clindamycine	Lévofoxacine +Rifampicine
Staphylocoque méticilline-R	Daptomycine	Linézolide Clindamycine	Linézolide ou clindamycine ±Rifampicine
Streptocoques	Amoxicilline	Clindamycine	Lévofoxacine ou moxifloxacine
Entérobactéries	Céfotaxime Ceftriaxone	Lévofoxacine ou ciprofloxacine	Lévofoxacine ou ciprofloxacine ou TMP-SMT
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidime	Céfépime	Ciprofloxacine
<i>Cutibacterium acnes</i>	Amoxicilline	Clindamycine	Amoxicilline ou clindamycine

La prise en charge doit être adaptée : l'antibiotique sélectionné doit non seulement être actif sur le micro-organisme en cause, mais également présenter une capacité de diffusion suffisante au sein du tissu osseux (31).

3.4.2 Traitement chirurgical

Une reprise chirurgicale est indispensable, car elle permet la réalisation des prélèvements bactériologiques et le lavage du site opératoire avec de grands volumes. Ce lavage contribue, par son action mécanique, à la détersion du biofilm (4).

La prise en charge d'une infection sur prothèse peut suivre différents protocoles :

- **Nettoyage, lavage et maintien de la prothèse en place** (méthode DAIR : Debridement, Antibiotics, Implant Retention) : cette approche est envisageable en cas d'infection précoce (dans les quatre semaines suivant l'implantation) et de symptômes évoluant depuis moins de quatre semaines après le début de l'infection (4).
- **Nettoyage, lavage, changement de la prothèse pendant le même temps opératoire** : il s'agit du changement en « un temps » (4).
- **Nettoyage, lavage, retrait de la prothèse infectée, puis mise en place d'un « spacer »** (ou espaceur), c'est-à-dire un dispositif temporaire en ciment imprégné d'antibiotiques. Après instauration d'une antibiothérapie adaptée, **une nouvelle prothèse est réimplantée dans un second temps** : il s'agit du changement en « deux temps » (4).

Plusieurs éléments sont pris en compte dans le choix de la stratégie thérapeutique, tels que le délai d'apparition de l'infection par rapport à la pose de la prothèse initiale, le germe en cause, les possibilités de traitement antibiotiques, les antécédents et comorbidités du patient, ainsi que la possibilité de conserver une articulation fonctionnelle (4).

Nous pouvons distinguer deux types d'infections. **Les infections dites « précoces »**, survenant dans un délai inférieur à 4 semaines après la pose, avec des symptômes évoluant depuis moins de 4 semaines, impliquent généralement des germes sensibles à un traitement diffusant en intra-osseux. Dans ce cas, il est possible de proposer une solution en maintenant la prothèse en place.

A l'inverse, les infections dites « **tardives** » sont dues à des germes plus difficiles à traiter. Dans ce cas-là, il est préférable d'opter pour un remplacement de la prothèse, qui peut être réalisé en un ou deux temps opératoires.

Il existe d'autres cas qui sont considérés comme extrêmes, dans ces cas-là, il convient d'évoquer l'abstention chirurgicale, une amputation, ou un retrait de la prothèse sans repose. (4).

Nous avons abordé l'aspect pharmacologique et chirurgical, mais cela ne suffit pas pour assurer une prise en charge optimale. Il est indispensable, par la suite, d'accorder une grande attention à **la surveillance des plaies opératoires ainsi qu'à la rééducation**, qui ne doivent pas être négligées (29).

3.4.3 Le suivi

À la suite de l'hospitalisation, le patient bénéficie d'un **suivi à long terme** assuré par les médecins et chirurgiens hospitaliers, en collaboration avec le médecin traitant. Ce suivi comprend une surveillance clinique, biologique et radiographique. Des récives pouvant survenir même plusieurs années après l'intervention, un suivi prolongé est donc envisagé afin de détecter précocement l'apparition de nouveaux symptômes cliniques (29).

Pour conclure cette introduction, les IOA constituent un défi thérapeutique majeur, d'autant plus lorsqu'elles surviennent chez des patients présentant des comorbidités, comme la cirrhose. En effet, les personnes cirrhotiques présentent des particularités qui compliquent leur traitement, telles qu'une cicatrisation altérée en raison de leur hypoprotidémie et de leur hypoalbuminémie, ainsi qu'une susceptibilité accrue aux infections. De surcroît, la cirrhose peut perturber la concentration plasmatique des antibiotiques administrés, entraînant ainsi une augmentation des risques de survenue d'effets indésirables et compromettant l'efficacité du traitement. Notre étude visait à décrire l'impact de la cirrhose sur les pathologies ostéoarticulaires, en termes de distribution pathogène, de complexité de l'infection et de récive. Nous y avons ajouté une revue de la littérature des interactions médicamenteuses liées à la pathologie et des adaptations posologiques nécessaires qui peuvent en découler.

Notre étude, ici présentée en langue française, a été acceptée pour publication en langue anglaise dans **Infectious Disease Now**, sous la citation suivante : Tuloup V, Doumit C, Lartigue MF, et al. Cirrhotic patients with bone and joint infections: A 10-year cohort study from a reference center. Infect Dis Now. Published online May 20, 2025. doi:10.1016/j.idnow.2025.105099

Partie II : Étude de cohorte rétrospective des patients cirrhotiques présentés en réunion de concertation pluridisciplinaire au Centre de Référence des Infections Ostéoarticulaires de Tours.

1. Introduction

La cirrhose, stade final commun de diverses maladies chroniques du foie, est fréquemment associée à de multiples comorbidités. Les cirrhoses induites par l'alcool, virales ou secondaires à la NASH sont les étiologies prédominantes et sont toutes liées à une susceptibilité accrue aux infections en raison d'un dysfonctionnement immunitaire (32). L'hypoprotéïnémie et l'hypoalbuminémie sont également associées à un retard de cicatrisation, ce qui augmente encore le risque d'infection postopératoire (33). Les patients cirrhotiques ont souvent besoin d'une polypharmacie, ce qui nécessite une prise en charge spécifique en raison d'altérations potentiellement graves du métabolisme hépatique, bien que les recommandations relatives à l'adaptation des médicaments ne soient pas encore claires (34–36). Chaque variation physiopathologique est susceptible d'exacerber la cirrhose, qui ne peut être atténuée en raison de la nature fibrotique du tissu cirrhotique.

Les infections osseuses et articulaires (IOA) englobent les infections des os natifs, des prothèses, des dispositifs instrumentés ainsi que celles de la colonne vertébrale (37). Ces affections nécessitent une approche multidisciplinaire spécialisée, incluant la chirurgie orthopédique et une antibiothérapie prolongée. La plupart de ces antibiotiques nécessitent un dosage plus élevé que ceux habituellement utilisés pour les infections courantes. Ce traitement pharmacologique s'accompagne souvent d'un taux élevé d'effets indésirables, d'interactions médicamenteuses ou d'interactions médicament-maladie. La littérature est peu abondante sur cette sous-population, et quelques articles ont exploré l'impact de la cirrhose après une chirurgie prothétique de la hanche ou du genou (38–41). Toutes ces études montrent que les maladies chroniques du foie sont associées à un risque accru de complications liées à la cicatrisation des plaies et aux infections, ainsi qu'à une durée de séjour prolongée. La réimplantation comporte un risque plus élevé de récurrence et l'anesthésie concomitante présente des risques accrus d'hypotension et de morbi-mortalité en raison des modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (42,43).

En France, des équipes multidisciplinaires spécialisées dans le traitement des IOA sont organisées au sein du réseau CRIOAC (Centre de Référence des Infections Ostéoarticulaires Complexes) (44). Chaque patient adressé au CRIOAC pour une prise en charge spécialisée est enregistré dans une base de données électronique. Nous avons voulu étudier notre cohorte locale de patients cirrhotiques atteints d'IOA afin de mettre en évidence les défis et les besoins spécifiques de cette sous-population.

Cette étude fournit des informations aux cliniciens et aux pharmaciens, qu'ils soient expérimentés ou novices dans le traitement de l'IOA, concernant les caractéristiques spécifiques et les facteurs de surveillance des patients cirrhotiques infectés.

2. Matériel et méthodes

Cette étude rétrospective monocentrique descriptive a analysé les données de soins courants de janvier 2013 à décembre 2023. Tous les patients présentés à la réunion multidisciplinaire du CRIOAC de Tours (désignée ci-après par le terme « réunion ») pour un avis sur le traitement des IOA étaient systématiquement ajoutés à une base de données électronique connectée au réseau national. Les patients ont été sélectionnés dans cette base de données locale pour leurs comorbidités en utilisant les termes « cirrhose », « hépatite » et « hépatopathie ». Les données sociodémographiques, biologiques et cliniques de soins courants ont été enregistrées, y compris le type d'IOA (site d'infection, os natif ou prothèse), les pathogènes impliqués, le traitement initial par voie IV et les antibiotiques administrés par voie orale en relais. Les données relatives à l'éradication des IOA, deux ans après la réunion, ont également été récupérées à partir des fichiers électroniques nominatifs du centre hospitalier. Les patients hospitalisés dans des hôpitaux périphériques ne partageant pas de données ont été exclus en raison d'informations insuffisantes.

La rémission de l'IOA a été définie comme l'absence de plaintes du patient, d'inflammation de la plaie, de désunion ou d'état fébrile/subfébrile lors de la consultation orthopédique à un an et dans les tests biologiques. Une deuxième évaluation à deux ans a été réalisée pour détecter une récurrence de l'infection subclinique à long terme. La persistance de l'infection a été définie par la présence du même agent microbien après un traitement chirurgical et pharmacologique. La résurgence a été définie par l'identification d'un autre agent microbien dans les tests bactériologiques, avec ou sans l'agent microbien initial, après un traitement chirurgical et pharmacologique réussi. La décompensation de la cirrhose a été définie comme une hospitalisation non programmée dans le service d'hépto-gastro-entérologie concomitante à l'infection et dans les trois mois suivant la rémission, caractérisée par une encéphalopathie hépatique, une infection du liquide d'ascite par le même agent pathogène, un syndrome hépatorénal ou toute autre cause de détérioration du score de Child-Turcotte-Pugh (CTP). La mortalité toutes causes confondues a également été enregistrée.

Les médicaments antimicrobiens utilisés pour traiter l'IOA ont été documentés, y compris leurs dosages et leurs durées. Les interactions médicamenteuses et les ajustements posologiques nécessaires en raison des interactions avec la cirrhose ont été estimés sur la base des prescriptions électroniques au moment de la réunion. Les interactions médicamenteuses et les interactions médicament-maladie ont été classées comme mineures si la variation attendue de l'exposition au médicament (rapport AUC) se situait entre 0,75 et 1,5 (un rapport AUC de 1 indique qu'il n'y a pas de variation attendue), modérées si elles se situaient entre 0,5 et 2, et majeures si elles se situaient en dehors de la fourchette 0,5-2 (35). Les rapports d'AUC prédits ont été obtenus en utilisant le site web DDI-predictor, l'outil web DDI et Cirrhose, et des études pharmacocinétiques de population publiées si nécessaire (45). Toutes les analyses statistiques étaient univariées en raison de la petite taille de l'échantillon. Toutes les statistiques étaient bilatérales et ont été réalisées à l'aide du logiciel R (R Core Team 2020) et du package tidyverse. Cette étude a été autorisée par le comité d'éthique local sous le n°2024_067 et enregistrée dans la base de données de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) sous le numéro 2024_121.

3. Résultats

De janvier 2013 à décembre 2023, 18 patients cirrhotiques ont été extraits de la base de données des réunions du CRIOAC, représentant un total de 28 avis de cas en réunion sur les 7050 enregistrés depuis le début de la base de données. Le nombre minimum de discussions sur le cas d'un patient était d'un, et le maximum, de quatre sur une période de deux mois. Les patients étaient majoritairement des hommes (11/18, 61,1 %), avec un âge moyen de $68 \pm 9,8$ ans (fourchette : 46-87 ans). Le score de CTP lors de la première rencontre était principalement de classe B (61 % de la population), puis de classe A (22 %) et C (5,5 %, un patient). Deux patients n'ont pas pu être classés, car leurs dossiers provenaient d'un centre hospitalier extérieur, sans autre information. Le tableau II ci-dessous présente les données démographiques de la population, ainsi que l'étiologie des maladies hépatiques. Les IOA étaient principalement des infections de prothèses (10/18 ; 61 %) et concernaient surtout l'articulation de la hanche (8/18 ; 44 %). La répartition selon la localisation anatomique et l'étiologie est illustrée dans la figure 5.

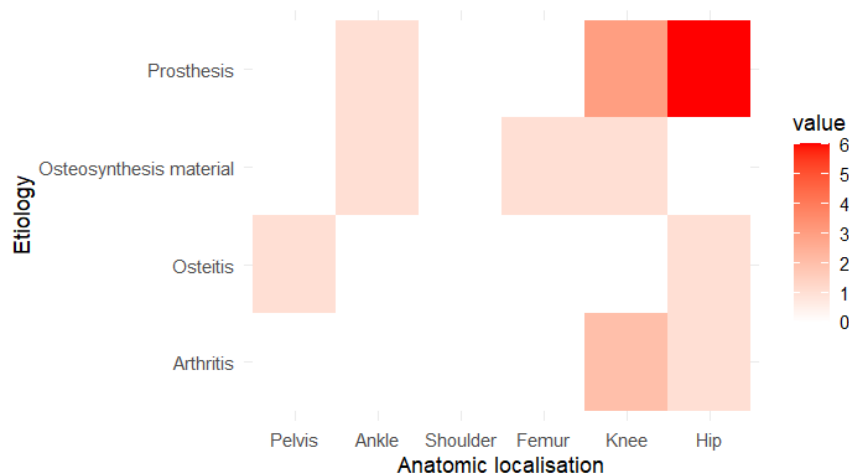


Figure 5. Représentation sous forme de carte thermique de l'étiologie des IOA en fonction de leur localisation anatomique

Etiology : Etiologie ; Value : Valeur ; Anatomic localisation : Localisation anatomique ; Prosthesis : Prothèse ; Osteosynthesis material : Matériel d'ostéosynthèse ; Osteitis : Ostéite ; Arthritis : Arthrite, Pelvis : Bassin ; Ankle : Cheville ; Shoulder : Epaule ; Femur : Fémur ; Knee : Genou ; Hip : Hanche.

Tableau II. Données démographiques, cliniques et biologiques de la population cirrhotique atteinte d'IOA

Variables		Valeur
Age moyen en années, (Étendues)		68 [46-87]
Sexe masculin (%)		11 (61,1)
Etiologie de la cirrhose		
	Alcool	10 (55,5)
	Mixte	3 (16,7)
	NASH	1 (5,5)
	Hépatites	2 (11,1)
	Non renseigné	2 (11,1)
Stade CTP au moment de l'infection		
	A	4 (22,2)
	B	11 (61)
	C	1 (5,5)
	Non renseigné	2 (11,1)
Ascites		
	Présence	6 (33,3)
	Absence	8 (44,4)
	Non renseigné	4 (22,2)
Varices œsophagiennes		
	Présence	5 (27,7)
	Absence	9 (50)
	Non renseigné	4 (22,2)
Facteur V (%)		66 ± 14 %
Temps de Quick (%)		64 ± 13 %
Albumine		27 ± 6 g/L
Créatinine sérique		60 ± 48 µmol/L
CKD-EPI, estimation de la clairance		87 ± 47 mL/min
Protéine C-réactive		59 ± 52 mg/L
Poids		69 ± 20 kg
IMC		24 ± 7 kg/m ²

Vingt-trois germes différents ont été identifiés dans les prélèvements péri-opératoires ou après ponction de collections infectées. Les agents pathogènes impliqués étaient principalement des staphylocoques, représentant 12 germes chez 10 patients (55 %), trois d'entre eux étant résistants à la méticilline. Les bacilles à Gram négatif représentaient 6 germes chez 5 patients (28 %).

Les autres agents pathogènes étaient des bactéries à Gram positif, comprenant un *Streptococcus dysgalactiae*, un *Corynebacterium striatum* et un *Cutibacterium acnes*. Aucune de ces bactéries n'a été qualifiée de contaminant, en raison de la multiplicité des échantillons positifs. Les cultures étaient stériles pour 2 patients (11 %). La distribution complète est disponible dans le tableau III ci-dessous. Seuls 4 patients (22 %) avaient des infections polymicrobiennes, un seul a présenté trois germes différents (*S. epidermidis* résistant à la méthicilline, *S. lugdunensis* et *Serratia marcescens*). Le patient était un homme de 70 ans, classé CTP B, souffrant d'insuffisance rénale chronique et de diabète de type 2. Il s'agissait d'une première infection chronique survenue 6 mois après une prothèse totale de genou.

Trois patients ont présenté une infection polymicrobienne avec deux germes. Le premier était un homme, classé CTP B, avec des antécédents d'infection hématogène à *Salmonella enteritidis* et *Enterobacter aerogenes* sur sa prothèse totale de hanche. Le second était un homme de 51 ans, de classe B du CTP, avec des antécédents d'arthrite native du genou. Il était infecté par un *S. aureus* sensible à la méticilline et un *Corynebacterium striatum*. Le dernier patient polymicrobien était une femme de 66 ans, classée CTP A, avec des antécédents de néoplasie mammaire. Un mois après la pose d'une prothèse totale de hanche, la patiente a signalé une fistule productive. Les prélèvements profonds ont révélé la présence d'un *Streptococcus dysgalactiae* et d'un *Serratia marcescens*.

Tous les autres patients présentaient des infections monobactériennes. Deux patients avaient une culture non contributive, possiblement en raison de l'utilisation antérieure d'antibiotiques. Le tableau clinique était cependant sans équivoque et cohérent pour les deux patients, avec une infection profonde et des marqueurs d'ostéite à l'imagerie. Ils ont été traités empiriquement avec des antibiotiques à large spectre et ont fait l'objet d'un suivi attentif. Aucun d'entre eux n'a rechuté.

Nous avons comparé cette population à une cohorte précédemment publiée de patients atteints d'IOA provenant du même centre (données non présentées), après exclusion de 3 patients souffrant d'une maladie hépatique. Il n'y avait pas de différence statistique entre les 18 patients cirrhotiques et les 126 patients sans problèmes hépatiques concernant les staphylocoques (valeur $p = 0,615$) ou les bactéries résistantes à la méticilline (valeur $p = 0,109$). Les bacilles Gram négatifs étaient similaires (p -value = 0,689), de même que les cultures négatives (p -value = 0,742). Les infections polymicrobiennes étaient réparties de manière similaire, avec une valeur $p = 0,353$.

Tableau III. Proportions des micro-organismes isolés lors de mise en culture

Tableau 3		
Micro-organismes trouvés	Valeur	Pourcentage de germes
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible à la méticilline	4	17 %
<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méticilline	2	9 %
<i>Staphylococcus epidermidis</i> sensible à la méticilline	2	9 %
<i>Staphylococcus epidermidis</i> résistant à la méticilline	1	4 %
<i>Staphylococcus</i> à coagulase négative	3	13 %
<i>Streptococcus dysgalactiae</i>	1	4 %
<i>Corynebacterium striatum</i>	1	4 %
<i>Cutibacterium acnes</i>	1	4 %
Bacille à Gram négatif	6	26 %
Y compris <i>Serratia marcescens</i>	3	13 %
Culture non contributive	2	9 %

Sur les 18 patients présentés à la réunion multidisciplinaire, 16 ont été opérés. Deux d'entre eux ont été retirés de la chirurgie en raison d'un risque excessif de décès sur la table d'opération, compte tenu de leur âge, de leur cirrhose et de leurs comorbidités. Le traitement proposé pour l'un d'entre eux était le maintien de sa fistule productive. Le second a été traité par antibiothérapie suppressive. Sur les 16 patients opérés, un débridement en cas d'ostéite/arthritis ou un DAIR (débridement, antibiotiques et maintien de l'implant) en cas d'IOA aiguë de moins de quatre semaines a été proposé. En cas d'infection chronique, le remplacement prothétique était l'option standard, pour cinq patients. Quatre d'entre eux ont été programmés pour un remplacement en deux temps en raison de leurs comorbidités et un autre a été programmé pour un remplacement en un temps. Six patients sur seize (37 %) ont rechuté. Sur ces six patients, 50 % se sont vus proposer une abstention chirurgicale en raison de leur état clinique. Deux (33 %) ont accepté le maintien d'une fistule productive et un a été suivi par antibiothérapie suppressive. Deux patients (33 %) ont subi une intervention chirurgicale, une DAIR et une arthroplastie d'excision de la hanche. Deux patients (33 %) sur six ont rechuté et ont été programmés pour une arthroplastie d'excision. L'un d'entre eux a connu une nouvelle rechute et la décision a été prise de le fistuliser à nouveau. Ce patient était un homme de 69 ans, de classe B du CTP, avec des antécédents d'insuffisance cardiaque et de diabète de type II. Toutes les séquences chirurgicales pour chaque patient sont présentées dans la figure 6 ci-dessous.

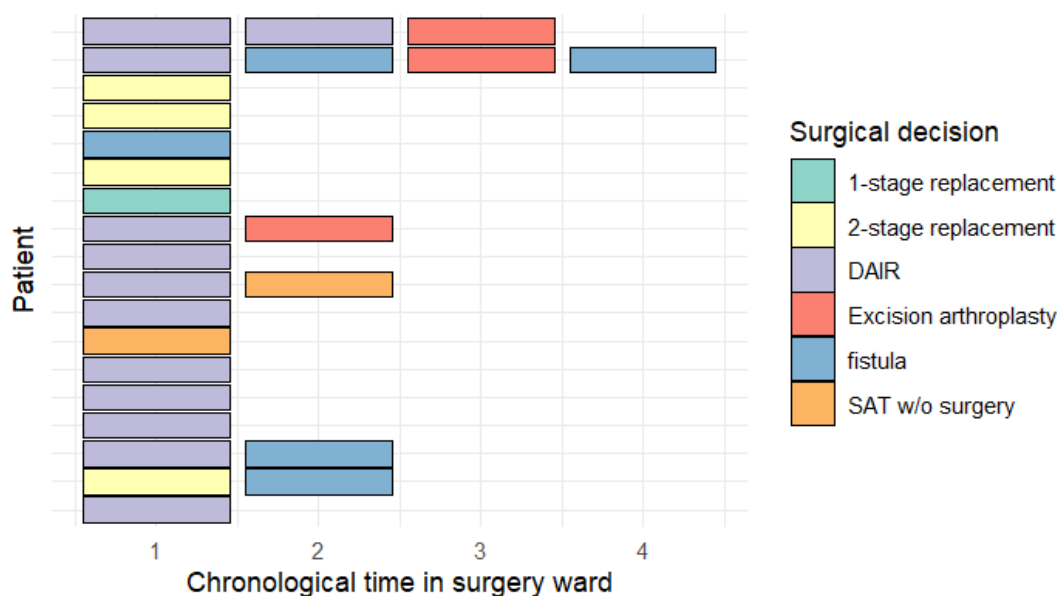


Figure 6. Traitements séquentiels pour chaque patient

Chronological time in surgery ward : Temps chronologique au bloc opératoire ; Patient : Patient ; Surgical decision : Décision chirurgicale ; 1-stage replacement : Changement en un temps ; 2-stage replacement : Changement en deux temps ; DAIR : Débridement, Antibiotiques, Rétention d'Implant ; Excision arthroplasty : Arthroplastie d'excision ; Fistula : Fistule ; SAT w/o surgery : Antibiothérapie suppressive sans chirurgie.

L'antibiothérapie probabiliste immédiatement après l'opération consistait en une association de pipéracilline-tazobactam et de vancomycine ou de linézolide, conformément aux directives du centre. Un patient s'est vu prescrire de l'aztréonam et de la daptomycine en raison d'une allergie documentée aux bêta-lactamines et d'une utilisation antérieure multiple de linézolide. Le traitement probabiliste a ensuite été adapté aux germes et aux antibiogrammes entre le 6^e et le 14^e jour. Seize patients ont bénéficié d'une première ligne d'antibiothérapie adaptée, un patient a eu une fistule sans antibiotiques, un patient est décédé de complications liées à la cirrhose avant l'adaptation. L'antibiothérapie était principalement une monothérapie orale (9/16 ; 56,2 %), puis une bithérapie (6/16 ; 37,5 %). Un patient (6,25 %) a eu un traitement intraveineux pendant six semaines, en raison de difficultés de déglutition. Quatorze traitements (14/16 ; 87,5 %) ont été prescrits pendant 6 semaines après la chirurgie, un pendant 3 mois après la chirurgie et un traitement antibiotique suppressif.

La classe la plus prescrite était celle des fluoroquinolones (7/22 des médicaments prescrits ; 31,8%), le plus souvent en association (4/7 ; 57 %), suivie de la clindamycine (4/22 ; 18,2 %), 50 % en monothérapie, 50 % en association. La rifampicine a été prescrite à 3 patients (3/22 ; 13,6 %), toujours en association. Le sulfaméthoxazole-triméthoprim (SMX-TMP) a également été prescrit à 3 patients, 2/3 en association. Les autres médicaments prescrits étaient l'amoxicilline et la doxycycline (tous deux 2/22 ; 9,1 % chacun), ainsi que la daptomycine. Un aperçu de chaque antibiothérapie, de la dose et de la durée de prescription est détaillé dans le tableau 4 ci-dessous.

Tableau IV. Aperçu des différentes prescriptions. t.i.d : Trois fois par jour ; b.i.d : Deux fois par jour ; SMX-TMP : Sulfaméthoxazole-triméthoprimine ; W : Semaine ; M : Mois ; CTP : Classification de CTP.

ID du patient	Prescription d'antibiotiques	Durée de la prescription	Classe CTP
1	Rifampicine 600 mg + lévofloxacine 500 mg	3 M	B
2	Amoxicilline 2g t.i.d	6 W	B
3	Clindamycine 600 mg t.i.d + SMX-TMP 160/800mg b.i.d	6 W	A
4	Clindamycine 600 mg t.i.d	6 W	B
5	Daptomycine 10mg/kg	6W	C
6	SMX-TMP 160/800 mg b.i.d	6W	A
7	Clindamycine 600 mg b.i.d	SAT	B
8	Ciprofloxacine 750 mg + SMX-TMP 160/800 mg b.i.d	6W	B
9	Amoxicilline 2g t.i.d	6W	B
10	Ciprofloxacine 750mg b.i.d	6W	B
11	Clindamycine 300 mg t.i.d – ofloxacine 200 mg t.i.d	6W	B
12	Rifampicine 600 mg b.i.d - ofloxacine 200 mg t.i.d	6W	B
13	Rifampicine 600 mg b.i.d - ofloxacine 200 mg t.i.d	6W	B
14	Ciprofloxacine 750 mg b.i.d	6W	A
15	Doxycycline 200 mg	6W	B
16	Doxycycline 200 mg	6W	B

Pour chaque antibiotique prescrit dans notre population, nous avons examiné la littérature sur les ajustements posologiques nécessaires chez les patients cirrhotiques. Lorsque cela était disponible, nous avons récupéré l'exposition dans chaque catégorie de la classification de CTP. L'exposition est exprimée par l'aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps.

Bien que la pénicilline et ses dérivés soient peu métabolisés par le foie et ne nécessitent pas d'ajustements systématiques de la dose, certains médicaments doivent être optimisés en fonction du stade de la cirrhose. Un syndrome hépatorénal ou une lésion rénale aiguë concomitante à une cirrhose peut entraîner une surexposition aux pénicillines ; une réduction de la dose est donc suggérée pour l'amoxicilline, la nafcilline ou l'ampicilline (46–50). Il n'existe que quelques études concernant l'utilisation de la pipéracilline (aucune avec l'inhibiteur de la bêta-lactamase tazobactam), mais aucun ajustement n'est nécessaire en cas de syndrome hépatorénal, même si la demi-vie de la pipéracilline augmente chez les patients atteints de cirrhose, en raison de l'ascite qui forme un compartiment de rétention (51).

Les quinolones sont largement utilisées chez les patients atteints de cirrhose, en particulier pour les infections du liquide d'ascite. La plupart des médicaments de cette classe ne nécessitent pas d'adaptation de la dose en cas de cirrhose légère ou modérée, car ils ne sont pas fortement métabolisés (48). Quelques études se sont concentrées sur l'ofloxacine et recommandent de réduire de 50 % la posologie d'ofloxacine (400 mg par jour au maximum) en cas de cirrhose sévère (52,53). La dose de ciprofloxacine peut être réduite en cas de cirrhose sévère, mais aucune recommandation précise n'est donnée, tout comme pour la péfloxacine (54–57). Pour tous ces médicaments, il est recommandé d'effectuer un suivi thérapeutique des médicaments lorsque le patient appartient à la classe CTP C (58).

En cas d'infection à *Staphylococcus aureus*, l'association d'une quinolone et de la rifampicine est la norme. La rifampicine étant partiellement métabolisée dans le foie, sa concentration plasmatique devrait augmenter chez les patients cirrhotiques. La surveillance et la modélisation suggèrent une diminution à 8 mg/kg par jour pour atteindre les mêmes concentrations plasmatiques observées avec 10-12 mg/kg chez les patients témoins (48,59,60). La deuxième ligne de traitement pourrait être la clindamycine, de la classe des lincosamides. Trois études ont été extraites de la littérature, dont une seule portait sur l'administration répétée. Une accumulation de clindamycine est à prévoir en raison de son métabolisme presque exclusif par le cytochrome P450 3A4. Une réduction de la posologie d'un facteur 2 doit être envisagée chez les patients atteints de cirrhose sévère, avec un contrôle régulier de la fonction hépatique (61–63). La fraction libre éliminée étant plus importante chez les patients cirrhotiques, une réduction plus importante de la posologie ne semble pas nécessaire, bien que l'impact sur le métabolisme hépatique puisse suggérer le contraire (35).

Principalement associé à la pipéracilline-tazobactam en tant qu'antibiothérapie probabiliste, le linézolide est un antibiotique relativement nouveau. Deux équipes ont étudié l'effet de la cirrhose, révélant un nombre croissant d'effets indésirables chez les patients cirrhotiques lorsque le linézolide est administré à la posologie standard. Les auteurs recommandent une réduction de la dose à 300 mg deux fois par jour ou 600 mg par jour, ainsi qu'une surveillance thérapeutique en cas de traitement prolongé (64,65).

En cas d'allergie aux bêta-lactamines, l'aztréonam peut être utilisé. Une augmentation de la clairance est à prévoir en cas d'insuffisance hépatique. Toutefois, une insuffisance rénale modérée suffit à supprimer cette différence (66). Macleod *et al.* ont proposé une réduction de dose spécifiquement en cas de cirrhose alcoolique pour un traitement à long terme en raison d'une accumulation spécifique (67). De même, en cas de résistance à la pénicilline, le méropénem devrait être une option documentée avant un suivi par voie orale. Quelques études ont indiqué l'absence d'impact de la cirrhose dans les classes CTP A ou B, en raison d'une marge thérapeutique importante (68). Cependant, le méropénem doit être débuté avec précaution dans le CTP C en raison d'une maladie rénale aiguë associée entraînant un risque de surexposition plus élevé. De plus, en cas d'ascite, les auteurs recommandent une dose de charge pour atteindre des concentrations thérapeutiques dans le sérum (69,70).

La doxycycline est une tétracycline bien absorbée avec une concentration osseuse intéressante (71). Cependant, aucune donnée pharmacocinétique ni recommandation sur le dosage de la doxycycline en cas d'insuffisance hépatique n'a été trouvée parmi les articles identifiés dans notre revue de la littérature. Une surveillance hépatique peut être obligatoire pendant le traitement, et une éventuelle hépatotoxicité doit nous inciter à la prudence avant de commencer le traitement en cas de cirrhose non compensée.

Le SMX-TMP est partiellement éliminé par le foie mais il est bien toléré et couramment utilisé pour les infections d'ascite sans nécessiter d'ajustement de la dose initiale, seulement une surveillance clinique et pharmacologique étroite. De même, la vancomycine et la daptomycine pourraient être prescrites à la même dose que chez les patients qui n'ont pas de problèmes hépatiques, avec la surveillance habituelle, sauf en cas de syndrome hépatorénal associé (47,48,69,72).

Aucun effet secondaire des antibiotiques n'a été signalé par les patients dans les dossiers de consultation électronique.

Six patients sont décédés au cours du suivi, soit 33,3 % de la cohorte. Aucun des décès n'était lié à l'IOA. Deux patients sont décédés des suites de complications de la cirrhose, deux d'un cancer pulmonaire, un d'un carcinome hépatocellulaire et un d'une décompensation cardiaque associée à une insuffisance rénale aiguë. Ces résultats sont cohérents avec l'ensemble de la population atteinte d'IOA, puisque la mortalité à 5 ans après l'IOA est d'environ 21 % et atteint 45 % à 10 ans (73,74).

4. Discussion

Peu d'équipes de recherche se sont intéressées aux IOA chez les patients cirrhotiques, car il ne s'agit pas de la principale sous-population concernée. Cependant, notre étude de cohorte a montré que cette population nécessite une attention particulière lors des réunions cliniques, surtout en cas de cirrhose modérée ou sévère. Ces IOA sont typiquement monobactériennes, et la survie sans progression un an après la chirurgie est comparable à celle des patients non cirrhotiques.

Le plus grand défi dans la gestion des IOA chez les patients cirrhotiques est la présence de comorbidités et de polypharmacie associée à la cirrhose. Les aspects physiopathologiques de la cirrhose, tels que l'immunosuppression, la diminution du métabolisme due à l'inflammation et le syndrome hépatorénal, contribuent de manière significative à la décompensation globale de l'organisme et, par conséquent, à l'échec du traitement des IOA. L'introduction d'un nouveau médicament dans le traitement d'un patient cirrhotique présente un risque d'interaction médicamenteuse ou d'interaction médicament-maladie et doit être considérée comme un facteur potentiel de décompensation hépatique.

L'impact de la cirrhose sur la pharmacocinétique des traitements reste sous-exploré, avec des recommandations incohérentes qui divergent souvent du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des médicaments concernés. Dafonte *et al.* ont examiné 706 recommandations applicables cliniquement pour 316 molécules, constatant que seuls 22 médicaments faisaient l'objet de recommandations cohérentes, dont seulement 6 étaient alignés sur leurs RCP respectifs (36). Par conséquent, les ajustements posologiques pour les traitements initiés lors des réunions du CRIOAC doivent être abordés avec une grande prudence. Malgré les données bibliographiques limitées dont disposent les cliniciens, il est crucial d'administrer une antibiothérapie à long terme (d'au moins 6 semaines), souvent à forte dose, sans exacerber les effets indésirables, qui touchent déjà 60 % des patients, ni risquer une sous-exposition, ce qui pourrait entraîner une récurrence ou une résistance (75,76). Cette observation est d'autant plus importante en ce qui concerne les patients sévères classés CTP C ayant subi une chirurgie TIPS ou souffrant de varices œsophagiennes. Ces conditions modifient la clairance hépatique intrinsèque ou l'absorption, augmentant éventuellement la toxicité par surexposition, avec peu ou pas de prédiction possible en raison d'une grande variabilité interindividuelle et du manque d'études sur ces patients (77–80).

Notre étude a révélé que les patients cirrhotiques présentant un risque d'interactions médicament-maladie n'ont pas signalé d'effets indésirables majeurs nécessitant des modifications ultérieures du traitement. Cependant, en raison de la petite taille de notre cohorte, nous ne pouvons pas généraliser ces résultats à la population plus large de patients cirrhotiques atteints d'IOA. Des études prospectives, impliquant un suivi thérapeutique d'une plus grande cohorte est nécessaire pour mieux comprendre cette population. De plus, en raison du caractère rétrospectif de cette étude, nous avons dû nous fier à la documentation de l'hôpital et aux rapports de consultation. Ces dossiers sont connus pour ne pas être sensibles aux événements indésirables et nous avons peut-être manqué un grand nombre d'effets légers ou modérés (81–83).

Notre étude présente plusieurs limites. Tout d'abord, le petit nombre de patients inclus réduit la robustesse de nos résultats. De plus, plusieurs patients n'ont pas pu être inclus car ils provenaient de centres externes sans dossiers médicaux électroniques accessibles. Pour les patients présentés au cours des premières années de suivi, les données manquantes n'ont pas pu être récupérées, ce qui a empêché leur inclusion. La forte prévalence des prescriptions non électroniques au cours des premières années de suivi a également entravé notre capacité à évaluer les risques d'interactions médicamenteuses entre les traitements initiaux des patients et les antibiotiques administrés. Pour remédier à cette limitation, une étude de suivi prospective est prévue. De même, un nombre important de cultures était stérile. Cependant, nous n'avons pas pu déterminer si cette stérilité était due à l'absence d'infection ou à l'utilisation antérieure d'antibiotiques, principalement des quinolones, pour la prévention des infections du liquide d'ascite, car les centres extérieurs n'ont pas communiqué les prescriptions de médicaments antérieures au moment de la réunion.

Comme le montrent nos résultats, aucun des patients de la cohorte n'est décédé des suites de l'IOA ou n'a dû subir d'amputation. Ces résultats sont cohérents avec ceux observés dans la population générale de patients atteints d'IOA. Les défis les plus importants dans la prise en charge des patients cirrhotiques sont la gestion pharmacologique, en particulier dans les formes sévères de cirrhose, et la cicatrisation des plaies. Des soins efficaces pour les patients cirrhotiques nécessitent un centre multidisciplinaire possédant l'expertise nécessaire pour traiter la décompensation hépatique, qu'elle soit due à une infection en cours ou aux médicaments utilisés pour traiter l'infection. La littérature soutient systématiquement la prise en charge multidisciplinaire des patients atteints d'IOA, et nous préconisons cette approche pour réduire les interactions médicamenteuses et les réhospitalisations (84,85).

5. Conclusion

Cette étude rétrospective présente des résultats encourageants concernant la prise en charge de cette sous-population de patients, tant sur le plan chirurgical que microbiologique. Le défi de la prise en charge de ces patients réside dans l'équilibre complexe entre les traitements antibiotiques, les interventions chirurgicales multiples et le risque de décompensation hépatique. Un suivi multidisciplinaire est essentiel pour une prise en charge efficace de ces patients.

6. Financement

Cette recherche n'a bénéficié d'aucune subvention spécifique de la part d'agences de financement des secteurs public, commercial ou à but non lucratif, et a été réalisée dans le cadre de l'activité de routine du CRIOAC.

7. Déclaration de transparence

Les auteurs déclarent qu'ils n'ont pas d'intérêts financiers concurrents connus ou de relations personnelles qui auraient pu sembler influencer le travail présenté dans cet article.

Partie III : Discussion générale

1. Rappel de la problématique

Nous avons étudié à travers ces recherches l'impact de la cirrhose sur la prise en charge des IOA et avons suivi une cohorte de patients cirrhotiques souffrant d'une IOA.

Les patients de la cohorte en raison de l'association de ces deux affections concomitantes requièrent une surveillance plus étroite. D'une part, la population de patients cirrhotiques est une population fragilisée qui demande une attention spécifique, mais qui n'est pas systématiquement prise en considération. Environ 40 % des patients cirrhotiques développent des infections dès leur admission ou au cours de leur séjour à l'hôpital, ce qui témoigne de la fragilité immunitaire de cette population. L'apparition d'une infection chez des patients atteints de cirrhose est associée à une multiplication par quatre de la mortalité (86). D'autre part, les IOA sont des causes majeures de morbidité et de mortalité. Leur traitement peut s'avérer long et complexe en raison de la pénétration limitée des antimicrobiens dans les tissus osseux et articulaires (87).

Nous avons donc récupéré des données de soins courants, de janvier 2013 à décembre 2023, concernant des personnes présentées aux réunions multidisciplinaires du CRIOAC du CHRU de Tours, sélectionnées en raison de leurs comorbidités. Nous avons effectué une étude rétrospective et avons analysé les données issues des dossiers patients partagés (DPP) ainsi que de la base de données du CRIOAC chez des personnes cirrhotiques souffrant d'une IOA.

La complexité de l'impact de la cirrhose sur l'IOA, dans son ensemble, qu'il s'agisse des médicaments administrés ou des changements métaboliques liés à la maladie, reste insuffisamment étudiée et rarement prise en compte. Dans ce contexte, nous avons choisi de nous intéresser à cette population et de l'analyser dans ce cadre particulier.

Nous avons recueilli une multitude de données, dont l'âge, le poids, le sexe, l'étiologie de la cirrhose, le stade CTP, le lieu de l'infection, le ou les germes en cause, la chirurgie, l'antibiothérapie post-opératoire et le relais effectué, la durée de l'hospitalisation et les problèmes rencontrés durant celle-ci, s'il y a eu une rechute et si le patient est décédé.

À l'aide de ces données, nous avons pu analyser les interactions médicament-maladie c'est-à-dire les interactions entre le traitement antimicrobien administré et la cirrhose des patients, avec les changements métaboliques qu'elle entraîne. Les variations de l'exposition aux médicaments antimicrobiens trouvées ont été utilisées pour étudier les recommandations qui doivent être mises en place en fonction du traitement administré et du stade CTP.

2. Nos résultats

À travers l'étude rétrospective effectuée, nous avons pu constater que les patients cirrhotiques nécessitent une prise en charge spécifique qui reste souvent négligée. Nous avons également observé que les recommandations ne sont pas toujours très précises et peuvent faire l'objet d'incohérences. Plusieurs caractéristiques de patients présentant cette affection doivent être prises en compte, dont leur métabolisme, les interactions médicamenteuses, les interactions médicaments - maladie, les facteurs de risque comme la sensibilité accrue aux infections ou encore leur retard de cicatrisation.

Seuls deux des 18 patients cirrhotiques présents dans l'étude ont vu leur posologie antimicrobienne ajustée. Ces adaptations posologiques sont cependant nécessaires dans le cadre d'une maladie hépatique décompensée, en particulier lorsque les antibiotiques subissent un métabolisme de phase I, lorsqu'ils sont associés à une liaison protéique élevée, à une hépatotoxicité élevée ou encore à d'autres toxicités dépendantes de la concentration. L'individualisation des schémas posologiques doit prendre en compte de nombreuses variables essentielles, notamment celles qui nous intéressent ici, telles que : le site et la gravité de l'infection, le degré de dysfonctionnement d'un organe, évalué par la classification de CTP, l'état immunitaire, le poids, ainsi que d'autres éléments clés comme les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des agents antibactériens utilisés (47).

La recherche effectuée a montré que les patients atteints de cirrhose, malgré les risques d'interactions décrits, n'ont pas développé d'effets secondaires graves nécessitant des modifications du traitement ou une hospitalisation liée à cette problématique. L'IOA n'a été à l'origine ni de décès parmi les patients de la cohorte, ni d'amputation.

Une conclusion globale concernant les personnes cirrhotiques atteintes d'IOA ne peut être tirée de cette étude au regard du petit nombre de patients de notre cohorte. Des études avec une cohorte plus importante de patients cirrhotiques présentant des IOA sont nécessaires pour mieux comprendre cette population, les interactions médicamenteuses, les interactions médicaments-maladie ainsi que les ajustements posologiques nécessaires.

Cette sous-population requiert donc une attention particulière et un suivi multidisciplinaire adéquat pour répondre à ses besoins.

3. Les limites de la recherche

Les limites retrouvées lors de l'étude sont nombreuses, notamment le nombre restreint de patients inclus dans l'étude du fait d'une population restreinte, les individus souffrant d'une cirrhose et ayant un épisode d'IOA sont assez rares.

Le manque de données cliniques constitue également une limite rencontrée lors de notre recherche. En effet, certains patients provenaient de centres extérieurs pour lesquels nous ne disposons pas la totalité des informations, notamment concernant leurs hospitalisations, les traitements prescrits, les résultats microbiologiques et le score CTP. De plus, certains patients hospitalisés au CHRU de Tours présentaient des données incomplètes, certaines informations n'ayant pas été renseignées dans le DPP.

La base de données du CRIOAC était également incomplète : de nombreuses ordonnances non numériques ont été réalisées au cours des premières années de suivi et n'ont pas été enregistrées sur le DPP, ce qui entraîne un manque de données concernant les traitements des patients. Cela limite également l'évaluation des potentielles interactions médicamenteuses entre leur traitement chronique, leur maladie et les antimicrobiens administrés.

En raison des limites rencontrées, et plus particulièrement du nombre restreint de patients inclus dans l'étude, l'interprétation des résultats ne peut être généralisée à l'ensemble de la population de personnes cirrhotiques. Malgré cela, nos résultats proposent une tendance sur la conduite à tenir en cas d'IOA chez un patient cirrhotique.

4. L'avenir

L'avenir dans un contexte de santé, est flou en raison des évolutions technologiques possibles et des moyens économiques et motivationnels mis en place pour prendre en charge ces patients.

La population de patients cirrhotiques nécessite une prise en charge optimale et de qualité. Cela passe par des centres multidisciplinaires spécialisés, qui doivent être mis en place pour la gestion et le suivi de ces patients, dotés de l'expertise nécessaire pour faire face à la décompensation hépatique due à une infection ou à un médicament utilisé pour la traiter.

Une étude rétrospective publiée en 2021 a analysé les données de 307 patients atteints de cirrhose décompensée dont l'objectif était d'explorer la faisabilité de l'approche multidisciplinaire du traitement de la cirrhose ainsi que d'identifier les facteurs influençant celle-ci. Deux groupes ont été analysés, le premier groupe ayant reçu une approche multidisciplinaire et le deuxième groupe ayant reçu un traitement traditionnel, impliquant un traitement uniquement symptomatique. Le groupe bénéficiant d'une prise en charge multidisciplinaire a montré des avantages significatifs par rapport au groupe traité de manière traditionnelle, notamment en termes de diversité des professionnels impliqués, des causes identifiées, du taux de survie à cinq ans et de la durée annuelle des hospitalisations. Il a été conclu que la gestion des patients par une équipe multidisciplinaire améliore de multiples phénomènes tels que l'efficacité, le pronostic et l'observance des patients cirrhotiques et que cette approche augmente le taux de survie et améliore la qualité de vie (88). Cette étude met en évidence l'importance et les avantages d'une gestion multidisciplinaire spécialisée des patients cirrhotiques.

Le traitement de la décompensation est nécessaire en parallèle de la chirurgie et des traitements antimicrobiens visant à traiter l'IOA. Concernant ces traitements, leur métabolisme, leurs interactions avec les traitements chroniques du patient et avec sa maladie doivent être pris en compte. La classe et le dosage doivent être adaptés en fonction des bactéries retrouvées lors du prélèvement ainsi que de leur sensibilité aux antimicrobiens. Ils doivent également être adaptés aux personnes cirrhotiques, comme à tout patient présentant une maladie modifiant le métabolisme ou prenant des médicaments influençant la concentration du traitement. Un surdosage peut majorer les effets indésirables, tandis qu'un sous-dosage expose le patient à la molécule sans atteindre la zone thérapeutique, retardant la prise en charge de l'infection et augmentant le risque de développement de résistance bactérienne. Ainsi, un choix judicieux d'antibiothérapie, associé à un dosage individualisé, favorise des résultats cliniques optimaux tout en diminuant le risque d'hépatotoxicité (47).

Il existe également d'autres axes, d'autres perspectives qu'il est nécessaire d'examiner de manière approfondie, notamment les risques d'échec du traitement antimicrobien, les risques de réinfection, l'arrêt prématuré du traitement, l'allergie au traitement, une mauvaise tolérance, une mauvaise observance, ainsi qu'un manque de surveillance biologique et clinique (89).

Partie IV : Conclusion

1. Les enjeux liés à l'étude et son importance

Cette étude s'intéresse à une population spécifique : les patients atteints de cirrhose et présentant une IOA, une association pathologique rare et peu documentée. En s'intéressant aux données disponibles sur ces patients qui souffrent de ces deux pathologies concomitantes, on remarque une faiblesse d'information sur le sujet retrouvée également pour les polyopathologies en général. Il est courant de trouver des informations sur diverses maladies examinées individuellement, mais quand il s'agit de maladies étudiées simultanément, cela reste moins traité.

Il y a un siècle, les personnes décédaient avant d'atteindre l'âge mûr et celles souffrant de multiples pathologies étaient rares. La **polypathologie** est bien plus que la somme de maladies individuelles car elle présente des schémas pathologiques complexes qui requièrent une démarche diagnostique et thérapeutique nettement distincte des pratiques traditionnelles centrées sur une seule maladie. Les systèmes de santé ne sont pas encore totalement préparés à répondre aux besoins des patients polyopathologiques complexes (90).

Les études et les recherches reposant sur des faits concrets, compte tenu de la rareté de cette population, ont révélé qu'un nombre limité de données était disponible. Les rares cas rencontrés dans le passé n'ont pas été documentés dans la littérature, ce qui limite les informations actuellement disponibles à ce sujet. Les modifications de dosage des antimicrobiens à effectuer, les différentes interactions médicamenteuses et les interactions médicaments-maladie sont donc peu étudiées. Cette étude est centrée sur une sous-population rare, mais néanmoins rencontrée en pratique clinique, pour laquelle les professionnels de santé doivent assurer une prise en charge optimale. Pour que la gestion de ces patients soit efficace, l'organisation du système de santé doit fournir une collaboration interdisciplinaire basée sur les meilleures données disponibles, intégrant les attentes du patient et de son entourage (91).

Dans le domaine de la santé, les **Big Data ou données massives**, correspondent à l'ensemble des données disponibles sur la santé. L'exploitation de ces données représente un vrai bénéfice pour toutes les personnes touchant à ce domaine que ce soit pour une meilleure connaissance du système de soins, l'aide au diagnostic, au choix et l'efficacité des traitements, etc. (92). L'étude réalisée contribue à l'approvisionnement du Big Data en santé, elle permet notamment au chirurgien orthopédiste, à l'infectiologue et au pharmacien des éléments exploitables tel que : les bactéries retrouvées et la comparaison avec la population de personnes sans problèmes hépatiques, les interactions des antimicrobiens avec la cirrhose, les ajustements de posologie à faire en fonction du score CTP et donc en fonction du stade de la cirrhose et le devenir des patients de l'étude avec leur prise en charge.

La recherche effectuée permet de mieux comprendre les IOA chez les patients cirrhotiques, l'exposition aux traitements antimicrobiens selon le stade de la cirrhose, les différentes interactions, afin de mieux appréhender les cas rencontrés à l'avenir. Si elle contribue à l'amélioration des connaissances des professionnels de santé, elle offre également une réelle plus-value aux patients, ce qui se traduit concrètement par une meilleure prise en charge, plus sûre, plus efficace et plus rapide (moins de rechutes, moins de risques de décompensation hépatique, etc.). Tout cela est, in fine, corrélé à une meilleure qualité de vie.

Grâce à cela, les médecins et les pharmaciens disposeront d'une base de données sur laquelle ils pourront s'appuyer pour la mise en place des traitements antimicrobiens chez les patients cirrhotiques, les modifications de dose à réaliser selon la classe d'antimicrobiens prescrite et le stade CTP du patient.

Tout cela soulève une réflexion pertinente dans le domaine médical, qui tend de plus en plus à s'orienter vers une prise en charge individualisée, au cœur de ce que l'on appelle désormais **la médecine personnalisée**. Chaque patient possède ses propres spécificités, qu'il s'agisse de ses antécédents médicaux, de ses comorbidités, du stade de ses pathologies ou encore de son métabolisme, qui lui sont propres. Une prise en charge protocolaire et standardisée ne saurait répondre de manière totalement optimale aux besoins de chacun, compte tenu de la complexité intrinsèque à chaque situation clinique. La médication et les conseils prodigués sont ajustés aux caractéristiques **intrinsèques** (maladie, symptômes) mais également **extrinsèques** (environnement, modes de vie) du patient. Le patient et sa situation sont étudiés dans leur globalité afin de lui élaborer une prise en charge sur mesure. Les individus sont pour cela classés dans des sous-populations selon leur susceptibilité à développer une maladie particulière, leur sensibilité à un traitement spécifique, etc. Cela permet de proposer une intervention ou encore un traitement uniquement à des patients pour lesquels un effet positif sur la santé peut être obtenu, épargnant ainsi des effets indésirables (93). Cette approche permettrait la prise en charge la plus adaptée possible pour chaque patient, ainsi qu'une meilleure qualité de soins et donc de vie.

En outre, l'analyse et les données récoltées dans cette étude, au-delà de fournir des informations pour le travail de routine, initient une réflexion approfondie et ouvrent des perspectives de recherche sur les affections concomitantes et sur le travail multidisciplinaire, afin de progresser vers **une médecine toujours plus spécialisée**.

2. Approfondir la compréhension des interactions entre cirrhose et les IOA

L'étude réalisée a permis de s'intéresser et d'approfondir la compréhension des interactions entre la cirrhose et les IOA. La compréhension de chaque affection a d'abord été approfondie en s'intéressant d'abord à la cirrhose, donc au terrain pathologique du patient, puis à l'infection, et à la manière dont chacune influence l'autre.

La cirrhose est influencée par différents facteurs, **d'origine intrinsèque** ou **extrinsèque**, qui augmentent la vulnérabilité des patients aux infections et peuvent aggraver l'évolution de la maladie (94). Parmi les **facteurs intrinsèques** identifiés figurent notamment le dysfonctionnement immunitaire, aggravé par l'hypoprotidémie, qui peut retarder la cicatrisation. Ce retard favorise l'entrée des pathogènes et augmente le risque de développement bactérien. Une baisse de l'immunité est également observée, notamment lorsque l'ascite contenant des anticorps est ponctionnée, ce qui diminue le taux de ces anticorps. D'autres altérations physiopathologiques, telles que la diminution du flux biliaire ou les modifications de la composition et de la fonction microbienne intestinale, contribuent de manière générale à favoriser les infections. En revanche, dans le cas spécifique d'IOA étudiées ici, leur impact semble moindre, mais elles peuvent tout de même favoriser d'autres infections qui dégradent l'état de santé général du patient (94). De même, des **facteurs extrinsèques** accroissent la susceptibilité des patients cirrhotiques aux infections. Parmi ceux-ci figurent la surconsommation d'inhibiteurs de la pompe à protons, la consommation d'alcool, la fragilité physique, les traitements antibiotiques répétés, les hospitalisations fréquentes ainsi que la réalisation d'actes médicaux invasifs (94).

La cirrhose décompensée illustre un véritable **paradoxe immunologique** : d'une part, les patients présentent un état d'hyperinflammation, observable tant sur le plan clinique que moléculaire. D'autre part, cet état coexiste avec une immunoparésie marquée, responsable d'une vulnérabilité accrue aux infections bactériennes. Des études récentes suggèrent que, bien que les cellules effectrices du système immunitaire soient activées au cours de la progression de la maladie, leurs fonctions antibactériennes deviennent progressivement inhibées. Cette altération conduit à une rupture de l'équilibre entre l'immunopathologie liée à l'hôte et les mécanismes de défense anti-infectieux protecteurs. La sensibilité accrue aux infections bactériennes et à la septicémie observée dans cette sous-population est notamment liée à des modifications des fonctions des cellules immunitaires innées. Celles-ci ont pour rôle le maintien de l'homéostasie en empêchant les agents pathogènes de pénétrer et en régulant finement les réponses inflammatoires suite à une infection. Cependant, en cas de cirrhose décompensée, des changements fonctionnels surviennent, diminuant les réponses inflammatoires des monocytes et des cellules dendritiques face à une infection bactérienne. De plus, la capacité des neutrophiles à migrer vers le site de l'inflammation, à phagocyter les agents pathogènes et à produire des espèces réactives de l'oxygène est également altérée. L'immunité adaptative est moins étudiée dans ce contexte, mais certaines données montrent que les cellules monocytaires présentent un potentiel réduit pour activer les lymphocytes T (95).

Le terrain est d'autant plus fragile que la cirrhose est décompensée : pour un tiers des patients hospitalisés pour cirrhose, l'infection est le facteur déclenchant d'une décompensation aiguë (95). Ces infections peuvent déclencher des complications telles qu'une insuffisance hépatique aiguë, caractérisée par une détérioration brutale de la fonction hépatique, une défaillance multiviscérale et une mortalité élevée à court terme (96). Un véritable cercle vicieux s'installe : une décompensation hépatique favorise une infection, qui peut elle-même induire une décompensation. Il s'agit d'un trouble inflammatoire multisystémique, dans lequel les mécanismes sous-jacents à l'infection bactérienne résultent d'une inflammation chronique prolongée ainsi que d'une perte d'intégrité des tissus et des barrières physiologiques dans divers compartiments de l'organisme (95).

De plus, bien que les risques de succomber aux complications majeures de la cirrhose, tels que le syndrome hépatorénal ou les saignements gastro-intestinaux, soient en baisse, le risque de développer une septicémie s'accroît. Les raisons exactes de cette augmentation restent partiellement élucidées, bien que l'augmentation des bactéries multirésistantes et la diminution du développement de nouveaux antibiotiques constituent des facteurs contributifs (97). Les infections bactériennes chez les patients cirrhotiques ne doivent pas être sous-estimées : elles ont un effet cumulatif réel et peuvent plonger le patient dans un état de mal général.

La cirrhose entraîne des modifications de la circulation sanguine hépatique, des enzymes du métabolisme médicamenteux dont l'expression est altérée, de la disponibilité des cosubstrats et de l'altération de la liaison des médicaments aux protéines plasmatiques. Chez le patient cirrhotique, les complications infectieuses sont fréquentes. Les antimicrobiens sont donc une classe médicamenteuse régulièrement prescrite, mais également bien connue pour sa toxicité hépatique (27).

3. Outils et programmes de formation dédiés

3.1 Plateforme

Le site néerlandais « **Geneesmiddelen bij levercirrose** », qui signifie « Médicaments en cas de cirrhose hépatique », présenté à la figure 7 ci-dessous, s'est intéressé aux interactions entre les médicaments et la maladie chez les personnes cirrhotiques, ainsi qu'aux adaptations posologiques à prévoir selon le médicament et le score CTP (98).



Figure 7. Logo du site néerlandais « Geneesmiddelen bij levercirrose » (98)

Ce site répertorie de nombreux médicaments évalués en fonction du stade de la cirrhose, classés A, B ou C. Une barre de recherche est disponible, dans laquelle nous pouvons saisir le nom du médicament recherché. Les médicaments sont regroupés par classes thérapeutiques (ex : les anticoagulants, les pénicillines, etc.). Pour chaque médicament, sont précisés, selon le stade de la cirrhose, la sécurité d'utilisation (sûr, aucun effet indésirable connu, effets indésirables connus, dangereux, inconnu, pas encore évalué), les modifications de dosage à effectuer ainsi que quelques explications supplémentaires sont disponibles. Toutefois, tous les médicaments n'ont pas encore été évalués.

Ce site est conçu pour aider les pharmaciens et les médecins à prescrire et adapter les dosages de manière sûre, en tenant compte des différentes modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques liées à la cirrhose.

Les conseils donnés et les recommandations disponibles ont été rédigés en combinant la recherche documentaire et l'opinion d'experts. Ce sont des pharmaciens de la fondation Health Base et de l'Erasmus MC qui effectuent ces recherches documentaires et rédigent, à partir des données collectées et de leur expertise, un rapport d'évaluation pour chaque médicament.

Cette plateforme constitue une ressource précieuse pour les professionnels de santé, offrant des informations très utiles pour les accompagner dans la prescription et l'ajustement des posologies. Toutefois, en raison de la complexité de la maladie et des nombreuses interactions, qu'elles soient liées à la maladie elle-même ou aux autres traitements chroniques associés, les professionnels ont besoin d'une formation continue et spécialisée dans ce domaine (98).

3.2 Les formations

De multiples **formations multidisciplinaires** sont ouvertes en France pour permettre aux médecins, aux pharmaciens et aux autres professionnels de santé touchant ce domaine de mieux prendre en charge les maladies infectieuses chez les personnes cirrhotiques.

Des diplômes universitaires sont mis en place, comme celui de l'Université de la Sorbonne intitulé « Maladie infectieuse et foie », destiné aux étudiants en formation ayant passé l'ECN, aux médecins généralistes ou aux spécialistes. Ce diplôme universitaire aborde la prise en charge des co-infections et des hépatites virales, du choc septique en lien avec le foie, des infections bactériennes du foie et des voies biliaires ainsi que des infections chez les patients cirrhotiques (99).

D'autres diplômes visent à approfondir les connaissances des professionnels de santé sur les thérapeutiques anti-infectieuses. Le diplôme proposé par l'Université Grenoble Alpes sur la thématique des thérapeutiques anti-infectieuses, est destiné aux étudiants en médecine et en pharmacie, aux titulaires d'un diplôme d'État français de docteur en médecine ou en pharmacie, mais également ouverts aux professionnels de santé travaillant en lien avec les anti-infectieux. Ce diplôme propose trois grandes thématiques : les généralités sur les traitements anti-infectieux avec les principales familles, les spécificités du traitement de certains pathogènes, et enfin la prise en charge des principales situations cliniques, dont les IOA (100).

Les formations universitaires constituent le socle des professionnels de santé, qui s'appuient de plus en plus sur les avancées technologiques, comme l'intelligence artificielle (IA), pour de nombreuses applications.

3.3 L'intelligence artificielle

L'IA constitue un champ de recherche en pleine expansion, porteur de nombreuses perspectives pour les années à venir. Son intégration progressive dans de multiples domaines, y compris celui de la santé, ouvre la voie à une amélioration notable de la qualité des soins. L'IA prend une place croissante dans la médecine du futur, notamment à travers le développement des opérations assistées, du suivi des patients à distance, de l'émergence des prothèses intelligentes, ou encore des traitements personnalisés grâce à l'analyse des données massives, c'est-à-dire le Big Data (101).

Sur le plan diagnostique en hépatologie, l'IA s'est révélée particulièrement utile. Elle contribue notamment à l'évaluation de la fibrose hépatique, à la détection et au diagnostic de la cirrhose, ainsi qu'à la distinction entre cirrhose compensée et décompensée. Elle est également utilisée pour estimer l'hypertension portale, identifier certaines masses hépatiques spécifiques et appuyer l'évaluation préopératoire du carcinome hépatocellulaire. Pour finir, elle permet d'évaluer la réponse au traitement et d'estimer la survie du greffon chez les patients ayant subi une transplantation hépatique (102).

L'IA est également utilisée pour la recherche de nouveaux médicaments anti-infectieux, comme les antibiotiques. Cela s'avère préoccupant face à l'augmentation des résistances aux traitements. L'IA, et particulièrement le système d'apprentissage automatique (un sous-domaine de l'IA qui consiste à exploiter des données pour permettre aux machines de réaliser des prédictions), joue un rôle croissant dans la découverte de nouveaux anti-infectieux. Dans ce domaine, les méthodes d'apprentissage automatique sont principalement utilisées pour concevoir des modèles capables d'identifier de nouvelles molécules ou de nouvelles applications pour des médicaments déjà connus. Un des grands avantages de ces approches est leur capacité à cribler virtuellement d'énormes bibliothèques de composés ($>10^9$ composés), ce qui serait impossible à réaliser par des méthodes expérimentales traditionnelles (103).

Au-delà de ces avancées technologiques, qui ouvrent de réelles perspectives d'amélioration dans le domaine de la santé, les collaborations interdisciplinaires restent un enjeu majeur pour une prise en charge optimale.

4. Perspectives interdisciplinaires et collaboration future

Différents modèles potentiels peuvent être abordés pour améliorer la prise en charge de la cirrhose. Ils peuvent être regroupés en quatre modèles, illustrés dans la figure 8 ci-dessous : les soins chroniques, les soins multidisciplinaires (auxquels nous allons nous intéresser plus en détail), les interventions de communication et l'amélioration de l'accès aux soins spécialisés.

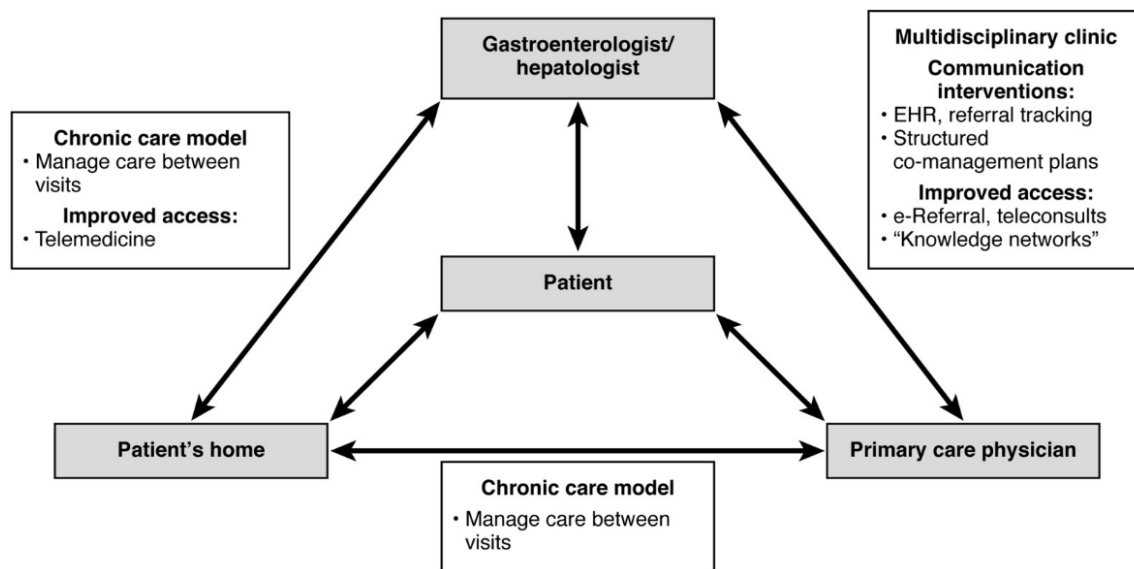


Figure 8. Un modèle d'interventions de coordination et de communication visant à améliorer les soins aux patients souffrant de cirrhose (104)

Gastroenterologist/hepatologist : Gastro-entérologue/Hépatologue ; Patient : Patient ; Patient's home : Domicile du patient ; Primary care physician : Médecins de soins primaires ; Chronic care model (Manage care between visits) : Modèle de soins chroniques (Gérer les soins entre les visites) ; Improved access (Telemedicine) : Accès amélioré (Télé médecine) ; Multidisciplinary clinic: Clinique multidisciplinaire ; Communication Interventions (Electronic Health Record, referral tracking ; structured co-management plans) : Intervention de communication (Dossier médical électronique, suivi des références ; plans de co-gestion structurés) ; Improved access (e-Referral, teleconsults, "knowledge network") : Accès amélioré (e-Référence, téléconsultations, « réseau de connaissances »)

Le modèle de soins chroniques est un modèle qui s'intéresse particulièrement au patient. Dans la méta-analyse de Holland et al. concernant les personnes souffrant d'insuffisance cardiaque, leurs études étaient basées sur quatre principales interventions, à savoir : des visites à domicile, un système de surveillance à domicile, des appels téléphoniques et des envois postaux programmés à domicile, ou simplement des visites en clinique ou à l'hôpital, sans aucun contact à domicile. L'étude a montré que les visites à domicile ont produit les plus grands avantages pour le patient tandis que les personnes ayant bénéficié uniquement des visites en clinique ou à l'hôpital ont présenté un bénéfice minimal (104).

Le modèle avec les interventions de communication s'intéresse à l'amélioration du transfert d'informations, en particulier entre le médecin traitant et le spécialiste. Le manque de communication est souvent signalé par les patients et peut contribuer à de moins bons résultats, tels qu'une diminution de la capacité à fournir des soins adéquats ainsi qu'un diagnostic et un traitement retardés. Les spécialistes peuvent également avoir du mal à définir clairement leur rôle à jouer dans la prise en charge du patient. Plusieurs configurations de rôle sont possibles :

- Le rôle de consultant cognitif, dont la mission est de fournir des conseils diagnostiques ou thérapeutiques ;
- Le rôle de consultant procédural, apportant une expertise technique et réalisant les interventions nécessaires ;
- Le rôle de cogestionnaire avec les soins partagés, assurant une prise en charge conjointe à long terme avec le médecin traitant ;
- Le rôle de cogestionnaire des soins principaux assumant la responsabilité totale de la prise en charge à long terme ou en tant que prestataire de soins primaires, assurant la coordination des soins pour un groupe de patients.

L'amélioration du transfert d'informations se fait notamment grâce à l'utilisation croissante des dossiers de santé électroniques. La communication est ainsi facilitée entre les généralistes et les spécialistes, ce qui devrait entraîner une amélioration de la qualité des soins et des résultats pour les patients (104).

L'amélioration de l'accès aux soins spécialisés est une perspective d'amélioration à développer dans la prise en charge de certaines pathologies comme la cirrhose. En regard de la figure 8, une combinaison d'une ou de plusieurs de ces interventions peut s'appliquer, selon les distances géographiques et les types de professionnels concernés. Parmi ces stratégies, la mise en place d'un système de référencement électronique, généralement liés aux dossiers médicaux électroniques, s'avère particulièrement utile. Les demandes de consultation sont soumises en ligne, puis examinées par des cliniciens spécialistes qui en évaluent l'urgence, la pertinence et les examens nécessaires avant la consultation. Parfois, une simple orientation en ligne suffit au médecin généraliste pour gérer la situation, ce qui équivaut à une consultation électronique rapide. De plus, des dispositifs de télémédecine ou de téléconsultation sont progressivement mis en place pour les zones en situation de désert médical. De nombreux patients ont, à plusieurs occasions, fait part de leur confusion face à la complexité du système de soins, indiquant qu'ils ne savaient pas toujours vers quel professionnel se tourner. Les patients ont exprimé à maintes reprises qu'ils n'avaient aucune idée, dans de nombreuses situations, du professionnel de santé à contacter (104).

Enfin, nous allons nous pencher plus en profondeur sur **le modèle clinique multidisciplinaire**. Une équipe adoptant une approche multidisciplinaire réunit différentes spécialités, chacune apportant ses propres connaissances et son savoir-faire. Chaque professionnel s'appuie sur ses compétences issues de sa formation et de son expérience, tout en cherchant à collaborer activement avec les autres membres de l'équipe. Dans ce cadre, les échanges sont centrés sur un objectif partagé : ici, la prise en charge des IOA chez les patients atteints de cirrhose (105).

L'approche en équipe multidisciplinaire permet d'envisager la santé du patient dans toute sa complexité, en réunissant des compétences complémentaires. Cette synergie favorise une évaluation plus précise des besoins du patient et une prise en charge plus ciblée. La prise en charge optimale de la cirrhose implique différentes professions, notamment un gastro-entérologue, un hépatologue, un médecin de soins primaires, un radiologue, un endocrinologue, un pharmacien, un psychiatre et un infectiologue. Ainsi, une façon d'améliorer les soins serait de regrouper ces professionnels au sein d'une même clinique afin de créer des centres multidisciplinaires spécialisés et permettant une prise en charge optimale du patient de la meilleure manière possible. Cette approche a déjà été expérimentée dans le traitement d'autres maladies chroniques, telles que le diabète, les maladies coronariennes et la bronchopneumopathie chronique obstructive. Elle a notamment permis d'améliorer la qualité des soins, les soins préventifs et le respect des recommandations médicales (104).

En gastro-entérologie, plusieurs études ont montré que les soins multidisciplinaires améliorent les résultats cliniques. Dans le cas du carcinome hépatocellulaire, cela permet d'améliorer la qualité de vie, de ralentir la progression de la maladie, d'établir un diagnostic à un stade plus précoce et d'améliorer la survie, probablement grâce aux soins hautement individualisés reçus par les patients dans ces cliniques. Ainsi, ces résultats positifs observés dans d'autres domaines suggèrent que les cliniques multidisciplinaires pour les patients atteints de cirrhose pourraient représenter une stratégie pour améliorer leurs résultats cliniques et, in fine, leur prise en charge (104).

5. Conclusion

Pour conclure, les patients cirrhotiques souffrant d'une IOA nécessitent une attention particulière. Les ajustements posologiques, de même que les nombreuses interactions médicamenteuses, doivent être pris en compte. À l'avenir, la médecine va s'orienter vers une approche de plus en plus personnalisée, soutenue par des centres multidisciplinaires spécialisés et des outils technologiques toujours plus performants. Les différents progrès ont pour objectif d'améliorer la prise en charge, afin de proposer une approche optimale centrée sur les besoins spécifiques de chaque patient.

Bibliographie

1. Cirrhose et antibiotiques : la fin d'un débat [Internet]. 2018 [cité 3 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualite/cirrhose-et-antibiotiques-fin-debat/>.
2. Piano S, Singh V, Caraceni P, Maiwall R, Alessandria C, Fernandez J, Soares EC, Kim DJ, Kim SE, Marino M, Vorobioff J, Barea RCR, Merli M, Elkrief L, Vargas V, Krag A, Singh SP, Lesmana LA, Toledo C, Marciano S, Verhelst X, Wong F, Intagliata N, Rabinowich L, Colombato L, Kim SG, Gerbes A, Durand F, Roblero JP, Bhamidimarri KR, Boyer TD, Maevskaya M, Fassio E, Kim HS, Hwang JS, Gines P, Gadano A, Sarin SK, Angeli P; International Club of Ascites Global Study Group. Epidemiology and Effects of Bacterial Infections in Patients With Cirrhosis Worldwide. *Gastroenterology*. 2019 Apr;156(5):1368-1380.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.005. Epub 2018 Dec 13. PMID: 30552895.
3. Vidal [Internet]. 2025 [cité 20 janv 2025]. Infections ostéoarticulaires bactériennes. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/infections-osteoarticulaires-bacteriennes-1903.html#prise-en-charge>.
4. Pierre-Etienne Leblanc, Nathalie Tarraf, Aurore Rodrigues, Lélia Escout, Anatole Harrois, Nouveautés sur l'infection ostéo-articulaire postopératoire, *Le Praticien en Anesthésie Réanimation*, Volume 27, Issue 5, 2023, Pages 284-288, ISSN 1279-7960, <https://doi.org/10.1016/j.pratan.2023.09.007>.
(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S127979602300116X>).
5. Cancers du foie [Internet]. [cité 23 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-foie/Anatomie-du-foie>
6. Bessaguet F, Desmoulière A. Le foie. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 avr 2021;60(605):57-61.
7. Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. *Curr Biol*. 2017 Nov 6;27(21):R1147-R1151. doi: 10.1016/j.cub.2017.09.019. PMID: 29112863; PMCID: PMC5897118.
8. Banales, J.M., Huebert, R.C., Karlsen, T., Strazzabosco, M., LaRusso, N.F., Gores, G.J. Pathobiologie des cholangiocytes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. mai 2019 ; 16(5):269-281. DOI : 10.1038/S41575-019-0125-Y. PMID : 30850822 ; PMCID : PMC6563606.
9. Neshat SY, Quiroz VM, Wang Y, Tamayo S, Doloff JC. Maladie du foie : induction, progression, mécanismes immunologiques et interventions thérapeutiques. *Int J Mol Sci*. 24 juin 2021 ; 22(13):6777. DOI : 10.3390/ijms22136777. PMID : 34202537 ; PMCID : PMC8267746.
10. La cirrhose du foie : définition et causes [Internet]. 2024 [cité 7 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/cirrhose-foie/cirrhose-foie-definition-causes>
11. Ginès P, Krag A, Abraldes JG, Solà E, Fabrellas N, Kamath PS. Liver cirrhosis. *The Lancet*. 9 oct 2021;398(10308):1359-76.
12. Engelmann C, Clària J, Szabo G, Bosch J, Bernardi M. Pathophysiology of decompensated cirrhosis: Portal hypertension, circulatory dysfunction, inflammation, metabolism and mitochondrial dysfunction. *J Hepatol*. 2021 Jul;75 Suppl 1(Suppl 1):S49-S66. doi: 10.1016/j.jhep.2021.01.002. PMID: 34039492; PMCID: PMC9272511.
13. Ganne-Carrié N. Épidémiologie de la cirrhose [Epidemiology of liver cirrhosis]. *Rev Prat*. 2017 Sep;67(7):726-730. French. PMID: 30512765.

14. Hémochromatose génétique Le fer, un ami qui peut vous nuire [Internet]. 2023 [cité 7 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/hemochromatose-genetique/>
15. Muratori L, Lohse AW, Lenzi M. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *BMJ*. 2023 Feb 6;380:e070201. doi: 10.1136/bmj-2022-070201. Erratum in: *BMJ*. 2023 Feb 10;380:p330. doi: 10.1136/bmj.p330. PMID: 36746473.
16. Pinzani M, Rosselli M, Zuckermann M. Liver cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011 Apr;25(2):281-90. doi: 10.1016/j.bpg.2011.02.009. PMID: 21497745. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21497745/>
17. Bochnakova T. Hepatic Venous Pressure Gradient. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2021 Apr 13;17(3):144-148. doi: 10.1002/cld.1031. PMID: 33868655; PMCID: PMC8043695.
18. Hou W, Sanyal AJ. Ascites: diagnosis and management. *Med Clin North Am*. 2009 Jul;93(4):801-17, vii. doi: 10.1016/j.mcna.2009.03.007. PMID: 19577115.
19. Cirrhose Une maladie du foie d'origine inflammatoire [Internet]. 2017 [cité 26 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/cirrhose/>
20. Alqahtani SA, Jang S. Pathophysiology and Management of Variceal Bleeding. *Drugs*. 1 avr 2021;81(6):647-67.
21. Rice TL. Treatment of esophageal varices. *Clin Pharm*. 1989 Feb;8(2):122-31. PMID: 2645081.
22. Wijdicks EF. Hepatic Encephalopathy. *N Engl J Med*. 2016 Oct 27;375(17):1660-1670. doi: 10.1056/NEJMra1600561. PMID: 27783916.
23. McDonnell AM, Dang CH. Examen de base du système cytochrome p450. *J Adv Pract Oncol*. Juillet 2013 ; 4(4):263-8. DOI : 10.6004/jadpro.2013.4.4.7. PMID : 25032007 ; PMCID : PMC4093435.
24. Zhao M, Ma J, Li M, Zhang Y, Jiang B, Zhao X, Huai C, Shen L, Zhang N, He L, Qin S. Enzymes du cytochrome P450 et métabolisme des médicaments chez l'homme. *Int J Mol Sci*. 26 novembre 2021 ; 22(23):12808. DOI : 10.3390/ijms222312808. PMID : 34884615 ; PMCID : PMC8657965.
25. Almazroo OA, Miah MK, Venkataramanan R. Drug Metabolism in the Liver. *Clinics in Liver Disease*. 2017;21(1):1-20.
26. El-Khateeb E, Darwich AS, Achour B, Athwal V, Rostami-Hodjegan A. Review article: time to revisit Child-Pugh score as the basis for predicting drug clearance in hepatic impairment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021 Aug;54(4):388-401. doi: 10.1111/apt.16489. Epub 2021 Jul 4. PMID: 34218453.
27. Meunier L. Médicaments et cirrhose : bon usage, précautions d'emploi et interdits [Internet]. [cité 20 juill 2025]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2025/medicaments-et-cirrhose-bon-usage-precautions-demploi-et-interdits/>
28. Infection ostéoarticulaire [Internet]. 2023 [cité 27 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.chu-lyon.fr/infection-osteoarticulaire>
29. Les infections ostéo-articulaire [Internet]. [cité 29 mai 2024]. Disponible sur: <http://www.criogo.fr/les-ioa>
30. Qu'est-ce qu'une infection ostéo-articulaire ? [Internet]. 2018 [cité 29 mai 2024]. Disponible sur: <https://www.sante.fr/quest-ce-quune-infection-osteo-articulaire#source-info>

31. Galpérine T, Bernard L. Antibiothérapie des infections ostéo-articulaires de l'adulte [Antibiotic therapy of osteoarticular infections in the adult]. *Rev Prat.* 2007 May 15;57(9):995-1002. French. PMID: 17695680.
32. Ekpanyapong S, Reddy KR. Infections in Cirrhosis. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2019 Jun;17(2):254-270. doi: 10.1007/s11938-019-00229-2. PMID: 30980335; PMCID: PMC7101776.
33. Hanai T, Shiraki M, Imai K, Suetsugu A, Takai K, Moriwaki H, Shimizu M. Reduced handgrip strength is predictive of poor survival among patients with liver cirrhosis: A sex-stratified analysis. *Hepatol Res.* 2019 Dec;49(12):1414-1426. doi: 10.1111/hepr.13420. Epub 2019 Oct 9. PMID: 31408558.
34. Farooq J, Sana MM, Chetana PM, Almuqbil M, Prabhakar Bhat N, Sultana R, Khaizer U, Mohammed Basheeruddin Asdaq S, Almalki MEM, Mohammed Sawadi Khormi A, Ahmad Albraiki S, Almadani ME. Polypharmacy in chronic liver disease patients: Implications for disease severity, drug-drug interaction, and quality of life. *Saudi Pharm J.* 2023 Aug;31(8):101668. doi: 10.1016/j.jsps.2023.06.001. Epub 2023 Jun 9. PMID: 37576859; PMCID: PMC10415215.
35. Steelandt J, Jean-Bart E, Goutelle S, Tod M. A Prediction Model of Drug Exposure in Cirrhotic Patients According to Child-Pugh Classification. *Clin Pharmacokinet.* 2015 Dec;54(12):1245-58. doi: 10.1007/s40262-015-0288-9. PMID: 26070946.
36. Karsten Dafonte K, Weber L, Chmielewski F, Böhmer AM, Lutz P, Hartmann G, Jaehde U, Coenen M. Dose Recommendations for Common Drugs in Patients with Liver Cirrhosis: A Systematic Literature Review. *Clin Drug Investig.* 2023 Jul;43(7):475-502. doi: 10.1007/s40261-023-01289-0. Epub 2023 Jul 18. PMID: 37460783; PMCID: PMC10374753.
37. Patel R. Periprosthetic Joint Infection. *N Engl J Med.* 2023 Jan 19;388(3):251-262. doi: 10.1056/NEJMra2203477. PMID: 36652356.
38. Kinnard MJ, Cohen JS, Quan T, Foran JRH, Sheth NP. Liver Disease Increases the Risk of Postoperative Complications in Patients Undergoing Aseptic Revision Total Hip and Knee Arthroplasty. *Arthroplast Today.* 2024 Sep 21;29:101516. doi: 10.1016/j.artd.2024.101516. PMID: 39363937; PMCID: PMC11447298.
39. Hsieh PH, Ueng SW, Lee MS, Shih HN, Huang KC. Prosthetic hip infection in patients with liver cirrhosis: an outcome analysis. *Int J Infect Dis.* 2010 Dec;14(12):e1054-9. doi: 10.1016/j.ijid.2010.06.018. Epub 2010 Oct 8. PMID: 20933451.
40. Jiang SL, Schairer WW, Bozic KJ. Increased rates of periprosthetic joint infection in patients with cirrhosis undergoing total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 2014 Aug;472(8):2483-91. doi: 10.1007/s11999-014-3593-y. Epub 2014 Apr 8. PMID: 24711129; PMCID: PMC4079852.
41. Parikh ND, Chang YH, Tapper EB, Mathur AK. Outcomes of Patients With Cirrhosis Undergoing Orthopedic Procedures: An Analysis of the Nationwide Inpatient Sample. *J Clin Gastroenterol.* 2019 Oct;53(9):e356-e361. doi: 10.1097/MCG.0000000000001091. PMID: 30001287; PMCID: PMC6443495.
42. Bedewy A, El-Kassas M. Anesthesia in patients with chronic liver disease: An updated review. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2023 Oct;47(8):102205. doi: 10.1016/j.clinre.2023.102205. Epub 2023 Sep 5. PMID: 37678609.
43. Vaja R, McNicol L, Sisley I. Anaesthesia for patients with liver disease. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain.* déc 2009;10(1):15-9.

44. Ferry T, Seng P, Mainard D, Jenny JY, Laurent F, Senneville E, Grare M, Jolivet-Gougeon A, Bernard L, Marmor S; CRIOAc network. The CRIOAc healthcare network in France: A nationwide Health Ministry program to improve the management of bone and joint infection. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2019 Feb;105(1):185-190. doi: 10.1016/j.otsr.2018.09.016. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30413338.
45. Quantitative prediction of drug drug interactions - DDI-Predictor Academic version [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 16]. Available from: <https://www.ddi-predictor.org/>.
46. Chalas J, Labayle D, Macarrio J, Barraud D, Lindenbaum A, Buffet C, Chaput JC. Métabolisme et cinétique de l'élimination de l'ampicilline dans la cirrhose. Conséquences thérapeutiques [Metabolism and kinetics of ampicillin elimination in cirrhosis. Therapeutical consequences (author's transl)]. *Sem Hop*. 1980 Mar 8-15;56(9-10):464-9. French. PMID: 6244668.
47. Halilovic J, Heintz BH. Dosage d'antibiotiques dans la cirrhose. *Am J Health Syst Pharm*. 1er octobre 2014 ; 71(19):1621-34. DOI : 10.2146/AJHP140031. PMID : 25225448.
48. Pena MA, Horga JF, Zapater P. Variations de la pharmacocinétique des médicaments chez les patients atteints de cirrhose. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016; 9(3):441-58. DOI : 10.1586/17512433.2016.1135733. Epub 15 janvier 2016. PMID : 26696448.
49. Grange JD, Gouyette A, Gutmann L, Amiot X, Kitzis MD, Islam S, Acar JF, Jaillon P. Pharmacokinetics of amoxycillin/clavulanic acid in serum and ascitic fluid in cirrhotic patients. *J Antimicrob Chemother*. 1989 Apr;23(4):605-11. doi: 10.1093/jac/23.4.605. PMID: 2745264.
50. Lewis GP, Jusko WJ. Pharmacokinetics of ampicillin in cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther*. 1975 Oct;18(4):475-84. doi: 10.1002/cpt1975184475. PMID: 1164828.
51. Hary L, Smail A, Ducroix JP, Baillet J, Andrejak M. Pharmacokinetics and ascitic fluid penetration of piperacillin in cirrhosis. *Fundam Clin Pharmacol*. 1991;5(9):789-95. doi: 10.1111/j.1472-8206.1991.tb00768.x. PMID: 1794834.
52. Orlando R, Sawadogo A, Miglioli PA, Cappellazzo MG, Palatini P. Oral disposition kinetics of ofloxacin in patients with compensated liver cirrhosis. *Chemotherapy*. 1992;38(1):1-6. doi: 10.1159/000238934. PMID: 1617997.
53. Silvain C, Bouquet S, Breux JP, Becq-Giraudon B, Beauchant M. Oral pharmacokinetics and ascitic fluid penetration of ofloxacin in cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol*. 1989;37(3):261-5. doi: 10.1007/BF00679781. PMID: 2612541.
54. Cardey J, Silvain C, Bouquet S, Breux JP, Becq-Giraudon B, Fourtillan JP, et al. Oral pharmacokinetics and ascitic fluid penetration of pefloxacin in cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol*. 1987;33:469-72.
55. Frost RW, Lettieri JT, Krol G, Shamblen EC, Lasseter KC. The effect of cirrhosis on the steady-state pharmacokinetics of oral ciprofloxacin. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1989;45:608-16.
56. Esposito S, Miniero M, Barba D, Sagnelli E. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in impaired liver function. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1989;9:37-41.
57. Ruhnke M, Trautmann M, Borner K, Hopfenmüller W. Pharmacokinetics of Ciprofloxacin in Liver Cirrhosis. *Chemotherapy*. 2009;36:385-91.
58. Montay G, Gaillot J. Pharmacokinetics of fluoroquinolones in hepatic failure. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1990;26:61-7.

59. Rasool MF, Khalid S, Majeed A, Saeed H, Imran I, Mohany M, et al. Development and Evaluation of Physiologically Based Pharmacokinetic Drug–Disease Models for Predicting Rifampicin Exposure in Tuberculosis and Cirrhosis Populations. *Pharmaceutics*. 2019;11:578.
60. Curci G, Claar E, Bergamini N, Ninni A, Claar GM, Ascione A, et al. Studies on Blood Serum Levels of Rifampicin in Patients with Normal and Impaired Liver Function. *Chemotherapy*. 2009;19:197–205.
61. Hinthorn DR, Baker LH, Romig DA, Hassanein K, Liu C. Use of Clindamycin in Patients with Liver Disease. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1976;9:498–501.
62. Avant GR, Schenker S, Alford RH. The effect of cirrhosis on the disposition and elimination of clindamycin. *Digest Dis Sci*. 1975;20:223–30.
63. Williams DN, Crossley K, Hoffman C, Sabath LD. Parenteral Clindamycin Phosphate: Pharmacology with Normal and Abnormal Liver Function and Effect on Nasal Staphylococci. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1975;7:153–8.
64. Zhang S, Zhu Z, Chen Z, Li Y, Zou Y, Yan M, et al. Population Pharmacokinetics and Dosage Optimization of Linezolid in Patients with Liver Dysfunction. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2020;64:10.1128/aac.00133-20.
65. Luque S, Muñoz-Bermudez R, Echeverría-Esnal D, Sorli L, Campillo N, Martínez-Casanova J, et al. Linezolid Dosing in Patients With Liver Cirrhosis: Standard Dosing Risk Toxicity. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2019;41:732.
66. El Touny M, El Guinaidy M, Barry MA, Osman L, Sabbour MS. Pharmacokinetics of aztreonam in patients with liver cirrhosis and ascites. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1992;30:387–95.
67. MacLeod CM, Bartley EA, Payne JA, Hudes E, Vernam K, Devlin RG. Effects of cirrhosis on kinetics of aztreonam. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1984;26:493–7.
68. Thyrum PT, Yeh C, Birmingham B, Lasseter K. Pharmacokinetics of Meropenem in Patients with Liver Disease. *Clinical Infectious Diseases*. 1997;24:S184–90.
69. Comce MH, Weersink RA, Beuers U, van Hest RM, Lantinga MA. Pharmacokinetics of ceftriaxone, gentamicin, meropenem and vancomycin in liver cirrhosis: a systematic review. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2024;79:2750–61.
70. Bastida C, Hernández-Tejero M, Aziz F, Espinosa C, Sanz M, Brunet M, et al. Meropenem population pharmacokinetics in patients with decompensated cirrhosis and severe infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2020;75:3619–24.
71. Gnarpe H, Dornbusch K, Hägg O. Doxycycline concentration levels in bone, soft tissue and serum after intravenous infusion of doxycycline. A clinical study. *Scand J Infect Dis Suppl*. 1976;54–7.
72. Büdingen FV, Gonzalez D, Tucker AN, Derendorf H. Relevance of liver failure for anti-infective agents: from pharmacokinetic alterations to dosage adjustments. *Therapeutic Advances in Infection*. 2014;2:17–42.
73. Wildeman P, Rolfson O, Söderquist B, Wretenberg P, Lindgren V. What Are the Long-term Outcomes of Mortality, Quality of Life, and Hip Function after Prosthetic Joint Infection of the Hip? A 10-year Follow-up from Sweden. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*. 2021;479:2203.
74. Natsuhara KM, Shelton TJ, Meehan JP, Lum ZC. Mortality During Total Hip Periprosthetic Joint Infection. *The Journal of Arthroplasty*. 2019;34:S337–42.

75. Eells SJ, Nguyen M, Jung J, Macias-Gil R, May L, Miller LG. Relationship between Adherence to Oral Antibiotics and Postdischarge Clinical Outcomes among Patients Hospitalized with *Staphylococcus aureus* Skin Infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2016;60:2941–8.
76. Thomas JK, Forrest A, Bhavnani SM, Hyatt JM, Cheng A, Ballow CH, et al. Pharmacodynamic Evaluation of Factors Associated with the Development of Bacterial Resistance in Acutely Ill Patients during Therapy. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1998;42:521–7.
77. Zapater P, Lasso de la Vega MC, Horga JF, Such J, Frances R, Esteban A, et al. Pharmacokinetic variations of acetaminophen according to liver dysfunction and portal hypertension status. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:29–36.
78. De Winter S, Verelst S, Wauters J, Van der Linden L, Verslype C, Willems L, et al. Pharmacokinetic changes after placement of a transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70:377–8.
79. Chalasani N, Gorski CJ, Patel NH, Hall SD, Galinsky RE. Hepatic and intestinal cytochrome P450 3A activity in cirrhosis: Effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2001;34:1103.
80. Weersink RA, Burger DM, Hayward KL, Taxis K, Drenth JPH, Borgsteede SD. Safe use of medication in patients with cirrhosis: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2020;16:45–57.
81. Hohl CM, Small SS, Peddie D, Badke K, Bailey C, Balka E. Why Clinicians Don't Report Adverse Drug Events: Qualitative Study. *JMIR Public Health and Surveillance*. 2018;4:e9282.
82. Christiaans-Dingelhoff I, Smits M, Zwaan L, Lubberding S, van der Wal G, Wagner C. To what extent are adverse events found in patient records reported by patients and healthcare professionals via complaints, claims and incident reports? *BMC Health Services Research*. 2011;11:49.
83. Chen BP, Garland K, Roffey DM, Poitras S, Dervin G, Lapner P, et al. Can Surgeons Adequately Capture Adverse Events Using the Spinal Adverse Events Severity System (SAVES) and OrthoSAVES? *Clinical Orthopaedics and Related Research®*. 2017;475:253.
84. Walter N, Rupp M, Baertl S, Alt V. The role of multidisciplinary teams in musculoskeletal infection. *Bone & Joint Research*. 2022;11:6–7.
85. Marque P, Le Moal G, Labarre C, Delrieu J, Pries P, Dupuis A, et al. Assessment of the impact of pharmacist-led intervention with antibiotics in patients with bone and joint infection. *Infectious Diseases Now*. 2023;53:104671.
86. Devarbhavi H, Asrani SK, Arab JP, Nartey YA, Pose E, Kamath PS. Global burden of liver disease: 2023 update. *Journal of Hepatology*. 1 août 2023;79(2):516-37.
87. Thabit AK, Fatani DF, Bamakhrama MS, Barnawi OA, Basudan LO, Alhejaili SF. Antibiotic penetration into bone and joints: An updated review. *International Journal of Infectious Diseases*. 1 avr 2019;81:128-36.
88. Zhang YR, Wang H, Zhou N, Zhang YD, Lin Y, Wu LY, Wei SF, Ma YY, Wang CX. Une approche d'équipe multidisciplinaire pour le traitement de la cirrhose du foie. 22 octobre 2021;14:5443-5450. doi : 10.2147/JIR. S328334. PMID : 34712056 ; PMCID : PMC8548059.

89. Marque P, Le Moal G, Labarre C, Delrieu J, Pries P, Dupuis A, et al. Assessment of the impact of pharmacist-led intervention with antibiotics in patients with bone and joint infection. *Infectious Diseases Now*. 1 sept 2023;53(6):104671.
90. Díez-Manglano J. Polypathology, a challenge for healthcare systems. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2017 May;217(4):207. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rce.2017.01.002. Epub 2017 Feb 15. PMID: 28213994.
91. M. Bernabeu-Wittel, P. Alonso-Coello, M. Rico-Blázquez, R. Rotaecche del Campo, S. Sánchez Gómez, E. Casariego Vales, Desarrollo de guías de práctica clínica en pacientes con comorbilidad y pluripatología, *Revista Clínica Española*, Volume 214, Issue 6, 2014, Pages 328-335,.
92. Big data en santé Des défis techniques et éthiques à relever [Internet]. 2022 [cité 17 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/big-data-en-sante/>
93. Se dirige-t-on vers une médecine 100 % personnalisée ? [Internet]. [cité 20 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.msdconnect.fr/innovation-sante/recherche-et-innovation-therapeutiques/se-dirige-t-on-vers-une-medecine-100-personnalisee/>
94. Bajaj JS, Kamath PS, Reddy KR. The Evolving Challenge of Infections in Cirrhosis. *N Engl J Med*. 2021 Jun 17;384(24):2317-2330. doi: 10.1056/NEJMra2021808. PMID: 34133861.
95. The multifactorial mechanisms of bacterial infection in decompensated cirrhosis Van der Merwe, Schalk et al. *Journal of Hepatology*, Volume 75, S82 - S100.
96. Tonon, Marta; Angeli, Paolo; Piano, Salvatore. Bacterial Infections in Cirrhosis. *Infectious Microbes & Diseases* 3(3):p 117-124, September 2021. | DOI: 10.1097/IM9.0000000000000065.
97. Epidemiology and Effects of Bacterial Infections in Patients With Cirrhosis Worldwide Piano, SalvatoreBartoletti, Michele et al. *Gastroenterology*, Volume 156, Issue 5, 1368 - 1380.e10.
98. Barzel I, Mulder MB, Weersink RA, Burger DM, Drenth JPH, Hunfeld NGM, et al. Geneesmiddelen bij levercirrose [Internet]. [cité 27 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.geneesmiddelenbijlevercirrose.nl/>
99. DU – maladies infectieuses et foie [Internet]. 2025 [cité 11 mai 2025]. Disponible sur: <https://fc.sorbonne-universite.fr/nos-offres/du-maladies-infectieuses-et-foie/>
100. Diplôme d'Université Thérapeutiques anti-infectieuses [Internet]. [cité 11 mai 2025]. Disponible sur: <https://formations.univ-grenoble-alpes.fr/fr/catalogue-2021/du-diplome-d-universite-DU/diplome-d-universite-therapeutiques-anti-infectieuses-IQ3RIZ5H.html>
101. Intelligence artificielle et santé Des algorithmes au service de la médecine [Internet]. 2018 [cité 18 mai 2025]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/intelligence-artificielle-et-sante/>
102. Khalifa, Aliun ; Obeid, Jihad S.b ; Erno, Jasonun ; Rockey, Don C.a. Le rôle de l'intelligence artificielle dans la recherche et la pratique en hépatologie. *Opinion actuelle en gastroentérologie* 39(3):p 175-180, mai 2023. | DOI : 10.1097/MOG.0000000000000926.
103. Wong F, de la Fuente-Nunez C, Collins JJ. Leveraging artificial intelligence in the fight against infectious diseases. *Science*. 2023 Jul 14;381(6654):164-170. doi: 10.1126/science.adh1114. Epub 2023 Jul 13. PMID: 37440620; PMCID: PMC10663167.
104. Mellinger JL, Volk ML. Multidisciplinary Management of Patients With Cirrhosis: A Need for Care Coordination. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 1 mars 2013;11(3):217-23.

105. Fourreau E. Passage de la multidisciplinarité à la pluridisciplinarité. Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement. 1 oct 2020;81(5):602.

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné(e) Chantal DOUMIT

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (Décret n°92-657 du 13 juillet 1992) En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21901719

N° Thèse : 123

Nom et Prénom : DOUMIT Chantal

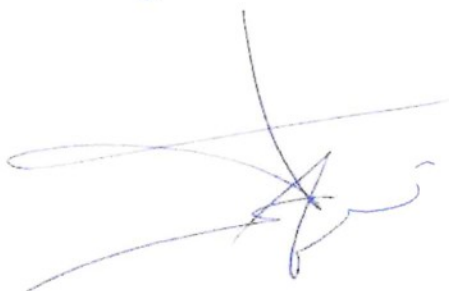
Sujet : Patients cirrhotiques présentant une infection ostéoarticulaire : Etude de cohorte rétrospective sur 10 ans dans un centre de référence

Tours, le : 04/01/2025

Le(s) Directeur(s) de Thèse : M. TULOUP

Nom(s) et signature(s)

Vianney Secherre Tours

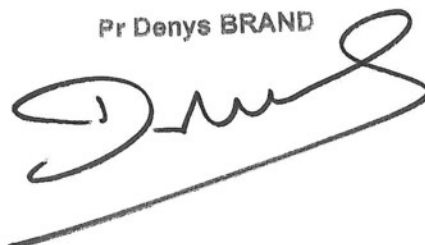


Vu et Transmis :

Le Doyen

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



DOUMIT CHANTAL	N° 123
TITRE DE LA THESE Patients cirrhotiques présentant une infection ostéoarticulaire : Etude de cohorte rétrospective sur 10 ans dans un centre de référence	
RESUME DE LA THESE Les infections osseuses et articulaires nécessitent un traitement antimicrobien à long terme et souvent à forte dose, ce qui augmente le risque d'interactions médicamenteuses ou entre médicaments et maladies. Cependant, dans certains cas, notamment chez les patients cirrhotiques, ces infections n'ont pas encore été décrites de manière adéquate. Notre objectif était de caractériser la population atteinte de cirrhose et d'IOA traitée au cours des dix dernières années dans notre centre de référence. Une étude descriptive rétrospective monocentrique a analysé les données de soins de routine extraites de nos fichiers informatiques. Les patients étiquetés comme atteints d'une maladie hépatique chronique ont été inclus. Les données biologiques, cliniques et le taux de survie ont été étudiés. Les interactions médicamenteuses et entre médicaments et maladies ont été compilées et analysées à l'aide du rapport d'exposition, selon l'échelle de Child-Pugh. Dix-huit patients ont été inclus, pour 28 présentations. Seuls deux des 18 patients ont vu leur posologie antimicrobienne ajustée. Aucun patient n'ayant pas bénéficié de l'ajustement posologique recommandé n'a été admis aux urgences ou en consultation pour un événement indésirable lié aux antibiotiques. Au cours de la première année, deux patients (11,1 %) ont dû être hospitalisés pour une intervention chirurgicale de révision. Aucun d'entre eux n'a fait de rechute. Six patients (33,3 %) sont décédés pendant le suivi, mais aucun de ces décès n'était lié à une infection. Nous avons montré que les patients cirrhotiques atteints d'une infection ostéoarticulaire sont infectés par les mêmes agents pathogènes que la population générale. Les ajustements posologiques restent flous et des études supplémentaires sont nécessaires. Les infections ostéoarticulaires sont particulièrement complexes et nécessitent une prise en charge multidisciplinaire renforcée.	
MOTS-CLES SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUES PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DE JURY Cirrhose, Infections ostéoarticulaires, Antibiotiques, Adaptation posologique, Interaction médicamenteuse.	
JURY PRESIDENT : Pr. Philippe LANOTTE, Pharmacien, Professeur Universitaire – Praticien Hospitalier, Université de Tours MEMBRES : Dr. Vianney TULOUP, Pharmacien, Assistant hospitalo-universitaire, Université de Tours Dr. Thibault DEFREMONT, Pharmacien d'officine, Tours	
DATE ET LIEU DE SOUTENANCE 18 Décembre 2025 – Faculté de Pharmacie de Tours, Salle des actes	