



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES
FACULTE DE PHARMACIE DE LYON
8, avenue Rockefeller - 69373 LYON Cedex 08

Année 2018

THESE n° 226-2018

MEMOIRE
DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE
PHARMACIE HOSPITALIERE PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu devant le jury interrégional le 9 Octobre 2018

Par **Constance BRETAGNOLLE**

Née le 07 Décembre 1989 à Lyon

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988, tient lieu de

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**Étude pilote sur l'observance des antibiotiques administrés par voie orale dans les
infections ostéo-articulaires**

JURY

Président : M. GOUTELLE Sylvain, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Membres : M. TOD Michel, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
M. FERRY Tristan, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
M. BEDOUCH Pierrick, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

• Président de l'Université	Frédéric FLEURY
• Présidence du Conseil Académique	Hamda BEN HADID
• Vice-Président du Conseil d'Administration	Didier REVEL
• Vice-Président de la Commission Recherche	Fabrice VALLEE
• Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire	Philippe CHEVALIER

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

UFR de Médecine Lyon Est	Directeur : Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux	Directrice : Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directrice : Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directrice : Dominique SEUX
Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation (ISTR)	Directeur : Xavier PERROT
Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine	Directrice : Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : M. Fabien DE MARCHI
UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
Polytech Lyon	Directeur : M. Emmanuel PERRIN
I.U.T. LYON 1	Directeur : M. Christophe VITON
Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA)	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
ESPE	Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE
Observatoire des Sciences de l'Univers	Directrice : Mme Isabelle DANIEL

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE
GALENIQUE**

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Madame Anne DENUZIERE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)
Monsieur Waël ZEINYEH (MCU)

- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Madame Giovanna LOLLO (MCU)
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)

- **BIOPHYSIQUE**

Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (Pr)
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)
Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**
Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)
Madame Carole SIANI (MCU – HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)
- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**
Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)
- **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**
Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)
- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**
Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)
Madame Claire GAILLARD (MCU)
- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**
Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (MCU)
Monsieur Vincent GROS (MCU-PAST)
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)
Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**
Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)
Monsieur Thierry LOMBERGET (Pr)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)

- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**

Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)
Madame Catherine RIOUFOL (PU- PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)
Monsieur Teddy NOVAIS (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH-HDR)

- **PHYSIOLOGIE**

Monsieur Christian BARRES (Pr)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Michel TOD (PU – PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)

- **COMMUNICATION**

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

- **ENSEIGNANTS ASSOCIES TEMPORAIRES**

Monsieur Olivier CATALA (Pr-PAST)
Madame Mélanie THUDEROZ (MCU-PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH)
Madame Morgane GOSSEZ (AHU)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**
 - Madame Christine VINCIGUERRA (PU - PH)
 - Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
 - Madame Sarah HUET (AHU)
 - Monsieur Yohann JOURDY (AHU)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**
 - Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
 - Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH-HDR)
 - Madame Florence MORFIN (PU – PH)
 - Monsieur Didier BLAHA (MCU)
 - Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
 - Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH)
 - Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)
 - Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU-HDR)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**
 - Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
 - Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
 - Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**
 - Madame Pascale COHEN (Pr)
 - Madame Caroline MOYRET-LALLE (Pr)
 - Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)
 - Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
 - Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)
 - Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH-HDR)
 - Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
 - Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
 - Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
 - Madame Angélique MULARONI (MCU)
 - Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
 - Monsieur Anthony FOURIER (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**
 - Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
 - Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEBAULT (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-PAST)
Madame Valérie VOIRON (MCU-PAST)

- **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques (AHU)**

Monsieur Alexandre JANIN

- **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

Madame Camille ROZIER

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

Remerciements

Au président du jury :

A Monsieur le Professeur Sylvain GOUTELLE : Sylvain, je te remercie pour ton soutien, ta patience et ton professionnalisme apportés tout au long de ce travail. Merci d'avoir accepté de présider ce jury et sois assuré de mon profond respect.

Aux membres du jury :

A Monsieur le Professeur Michel TOD : Ce fut un honneur de travailler à vos côtés à la pharmacie de l'hôpital de la Croix Rousse. Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail. Soyez assuré de l'expression de tout mon respect.

A Monsieur le Professeur Tristan FERRY : Je vous remercie pour votre précieuse collaboration. Merci d'avoir accepté de juger mon travail en apportant vos compétences et votre expérience dans le domaine des maladies infectieuses. Veuillez trouver ici l'expression de tout mon respect.

A Monsieur le Professeur Pierrick BEDOUCH : Je vous remercie d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de ma plus respectueuse considération.

Un grand merci à Eugénie MABRUT, attachée de recherche clinique au CRIOAc de Lyon, pour son aide précieuse et sa disponibilité.

Merci à mes parents qui me soutiennent depuis toujours. Je vous remercie de tout l'amour que vous nous apportez et de tous les sacrifices que vous faites pour nous. Vous êtes un modèle d'éducation et de vie. Je vous aime.

Merci à mon frate Cécilou que j'aime et qui est d'un soutien sans faille. Profite de ta vie madrilène !!

Merci à Clément, mon grand frère et Madeleine (alias Madoche la belle doche). Je suis très heureuse de vous avoir dans ma vie et attends avec une grande impatience les festivités à venir. Je vous aime.

Merci à Philou, mon amour, qui me supporte depuis maintenant 5 ans. Merci de me faire grandir et de partager tous ces beaux moments que la vie nous offre. Je t'aime et me réjouis par avance de ce qui nous attend.

A Monique, merci pour votre soutien, et votre présence. Nous vous assurons de notre affection dans ces moments si douloureux. Nous aurions tant aimé que Marc soit présent parmi nous aujourd'hui et pour qui nous avons une pensée émue.

A ma Pripri, ma Laura, ma Breeton, mon Thonon, merci de m'avoir fait confiance pour vos mariages et de m'avoir témoigné autant d'amour. Je vous aime.

Merci à ma Vicou avec qui j'ai partagé tant de choses. Je te souhaite pleins de belles choses avec ta Veronica que j'adore !

Merci à mon Loulou d'amour que j'ai hâte de retrouver à Lyon dès le mois de novembre.

Merci à mes amis, Motus, Clarouche, Caca, Kelly, Popo, Clémentine, Carouline, Manon, Pierrot, Gasti, Tomi, Clem, Doudou, Thibi, Nikoulas, Théo, que j'adore et dont je suis si fière. Je vous remercie de faire partie de ma vie et de toute l'affection que vous m'apportez.

Merci aux amis de Philou qui sont maintenant les miens : Greg, Marmar, Guibu, Flora, Clem, Audrey, Tomi (merci à toi, merci la vie), Thib, Mimi, Dudu, Evoune, Rom, Vava, Clem, Justine.

A ma co-interne, Eloïse, je te remercie pour ta bonne humeur, ton humour et ton sérieux. Ce fut un honneur et un plaisir de partager ces deux semestres à tes côtés.

Merci à mes co-internes croix roussiens, Charlotte, Vincent, Clément, Elodie, Cécile, Maud, ALY (la star), Lucie, Béa, Pierre, avec une mention spéciale pour Cloclo, Caca, Anne-Lise, Chloé, Justine et Sophie pour votre soutien ces derniers mois.

A l'ensemble de l'équipe pharmaceutique du Vinatier, je vous remercie pour ce merveilleux semestre passé à vos côtés et pour tous les bons moments que nous avons partagés. Une pensée particulière à Stellie, Isabelle, Corinne, Bruno, et aux verts, aux jaunes, aux bleus... de Bertrand !

Aux préparatrices du secteur médicament de la pharmacie de l'hôpital Édouard Herriot, Marine, Sonia, Mélanie, Aurélie, merci pour votre immense professionnalisme, votre bonne humeur quotidienne et tous les supers moments que nous avons partagés au travail et en dehors.

Enfin, merci à l'ensemble de l'équipe pharmaceutique de l'hôpital de la Croix Rousse avec laquelle j'ai passé trois merveilleux semestres. Vous allez beaucoup me manquer.

Une attention particulière au secteur DMS ; aux PPH : Sandrine, Denis, Katia, Pauline, Emma, Marion, Cécile, Delphine, Anna et à mes supers chefs : Agnès et Marine. Votre COBRA vous est éternellement reconnaissante pour tout ce que vous lui avez apporté et pour cette belle année passée à vos côtés.

TABLE DES MATIERES

INDEX DES ABREVIATIONS.....	13
LISTE DES FIGURES.....	14
LISTE DES TABLEAUX	15
INTRODUCTION	16
PARTIE 1 : REVUE DE LA LITTERATURE	18
I. L'OBSERVANCE MEDICAMENTEUSE	18
1. DEFINITION	18
2. PREVALENCE DE L'OBSERVANCE	19
3. LES DIFFERENTES MODALITES DE L'OBSERVANCE.....	21
4. METHODES DE MESURE OU D'EVALUATION DE L'OBSERVANCE MEDICAMENTEUSE	21
5. FACTEURS INFLUENÇANT L'OBSERVANCE.....	26
6. ENJEUX DE L'OBSERVANCE	30
II. LES INFECTIONS OSTEO-ARTICULAIRES	32
1. DEFINITION/GENERALITES	32
2. ÉPIDEMIOLOGIE	33
3. DIAGNOSTIC	34
4. PRISE EN CHARGE	35
PARTIE 2 : ETUDE PILOTE SUR L'OBSERVANCE DES ANTIBIOTIQUES ADMINISTRES PAR VOIE ORALE DANS LES INFECTIONS OSTEO-ARTICULAIRES (OBSAIO)	39
I. CADRE DE L'ETUDE	39
II. OBJECTIFS DE L'ETUDE	39
III. MATERIELS ET METHODES	40
1. TYPE D'ETUDE.....	40
2. NOMBRE DE SUJETS INCLUS.....	40
3. MESURE DE L'OBSERVANCE	40
4. POPULATION CIBLE	41
5. PLAN EXPERIMENTAL	42
6. RECUEIL DES DONNEES	43
7. CRITERES DE JUGEMENT	44
IV. RESULTATS.....	46
1. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION	46
2. QUESTIONNAIRES REALISES	48
3. ANALYSE DES SCORES D'OBSERVANCE	48
4. ÉVOLUTION DU SCORE D'OBSERVANCE ENTRE LA PRE-VISITE S6 ET LA PRE-VISITE M3	52
5. RECHERCHE DE VARIABLES ASSOCIEES A UNE CATEGORIE D'OBSERVANCE	54
DISCUSSION GENERALE	60

CONCLUSIONS64

ANNEXES66

BIBLIOGRAPHIE68

INDEX DES ABREVIATIONS

ASA : American Society of Anesthesiologists

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BGN : Bacille à Gram Négatif

CRIOAc : Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires complexes

CRP : Protéine C-Réactive

DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins

HTA : Hypertension Artérielle

IOA : Infection Ostéo-Articulaire

IOAc : Infection Ostéo-Articulaire complexe

IPA : Infection sur Prothèse Articulaire

ISPOR : International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research

IV : IntraVeineuse

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PO : Per Os

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

SAMS : Staphylocoque *Aureus* Méricilline Sensible

SARM : Staphylocoque *Aureus* Résistant à la Méricilline

SCN : Staphylocoque à Coagulase Négative

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Évolution de la proportion de patients poursuivant leur traitement médicamenteux durant les deux années suivant un accident vasculaire cérébral, d'après Glader EL, et al. (9)	20
Figure 2 : Illustration de 3 méthodes électroniques de mesure de l'observance : flacon électronique, pilulier électronique, blister électronique (19).....	24
Figure 3 : Relation entre le taux d'observance mesuré par pilulier électronique (axe y) en fonction du nombre de prises par jour de chélateurs du phosphore (axe x) chez des patients dialysés, d'après Heeb RM et al. (36).....	29
Figure 4 : Patient présentant une IOA sur prothèse de hanche (48).	32
Figure 5 : Patient présentant une IOA sur prothèse de genou (48).....	33
Figure 6 : Principales stratégies médico-chirurgicales curatives dans les infections sur prothèse articulaire, d'après une communication orale de Florent VALOUR (57).	37
Figure 7 : Répartition des effectifs par catégorie d'observance avant la visite S6	49
Figure 8 : Répartition des effectifs par catégorie d'observance avant la visite M3.....	50
Figure 9 : Évolution du score d'observance au questionnaire de Girerd modifié entre la pré-visite S6 et la pré-visite M3.....	54

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques de la population incluse dans l'étude OBSAIO	47
Tableau 2 : Répartition des scores des patients au questionnaire Girerd avant la visite S6 ..	49
Tableau 3 : Répartition des scores des patients au questionnaire Girerd avant la visite M3.	50
Tableau 4 : Résultats détaillés par item du questionnaire Girerd.....	51
Tableau 5 : Evolution des catégories d'observance entre la pré-visite S6 et la pré-visite M3	53
Tableau 6 : Recherche de variables associées à un niveau d'observance par les tests statistiques de Wilcoxon et Fisher	57
Tableau 7 : Recherche de variables associées à un niveau d'observance par régression linéaire	59

INTRODUCTION

Un rapport de l'organisation mondiale de la santé (OMS) paru en 2003, a établi que dans les pays développés seulement 50% des patients traités au long cours pour des pathologies chroniques étaient observants. Il semble que dans les pays en voie de développement ce ratio soit nettement plus faible (1).

Dans ce travail, l'observance médicamenteuse a été traitée mais plus généralement, c'est une notion qui peut s'appliquer à d'autres types de prescription tels que les dosages biologiques, les mesures hygiéno-diététiques ainsi que les séances de rééducation par exemple.

Dans la littérature scientifique, on retrouve plusieurs méthodes de mesure ou d'évaluation de l'observance ayant chacune des avantages et des inconvénients. Certaines méthodes peuvent être qualifiées d'objectives, mais pour autant il n'existe pas de méthode de référence. Il est clairement établi que certains facteurs inhérents au patient, à sa pathologie, au traitement ou bien encore à sa prise en charge influencent l'observance.

La non- ou mal-observance peut avoir des conséquences considérables sur la morbi-mortalité. Simpson et al a montré dans une méta-analyse de 21 études incluant au total plus de 46000 patients atteints de pathologies chroniques variées (maladies cardiovasculaires, infection à Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), greffe...), un risque de décès multiplié par deux chez les patients mal- ou non-observants par rapport aux patients observants à leur traitement médicamenteux (2). Dans le domaine des maladies infectieuses, la non-observance aux traitements a été associée à des problèmes d'échappement et l'apparition de résistance des microorganismes, notamment dans des pathologies comme l'infection à VIH et la tuberculose.

Les infections ostéo-articulaires (IOA) présentent un coût important pour notre société et nécessitent souvent la mise en place d'une antibiothérapie curative de durée prolongée pouvant durer de 6 semaines à plusieurs mois. Il n'existe pas à notre connaissance de données publiées sur l'observance au traitement antibiotique dans ce contexte. Le Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires complexe (CRIOAc) de Lyon ne prend pas encore en compte l'adhésion médicamenteuse dans la prise en charge des patients atteints d'IOA.

C'est pourquoi une étude pilote a été mise en place dans le but de déterminer l'ampleur du phénomène dans ce type de pathologie. Les objectifs de l'étude étaient d'évaluer l'observance au moyen d'un questionnaire adapté du questionnaire de Girerd et al. (3,4), d'étudier l'évolution de l'observance au cours du traitement et enfin d'identifier des déterminants de l'observance chez les patients atteints d'IOA. A terme, ceci pourra être pris en compte pour adapter le traitement antibiotique concernant la voie d'administration, le choix des antibiotiques et la durée du traitement afin de maximiser l'observance et les chances de réussite du traitement.

PARTIE 1 : REVUE DE LA LITTÉRATURE

I. L'OBSERVANCE MÉDICAMENTEUSE

1. Définition

Le dictionnaire Larousse définit l'observance comme « l'action de pratiquer une règle en matière religieuse » et plus littérairement comme « l'action d'obéir à une habitude, de se conformer à un modèle, une coutume ».

Dans le rapport « Adherence to Long-Term Therapies. Evidence for Action » publié en 2003 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'observance est définie comme « le degré de concordance (ou d'adéquation) entre le comportement d'une personne – prise de médicament, suivi d'un régime et/ou modifications du comportement – et les recommandations d'un soignant » (1). Au sens large, l'observance ne concerne donc pas uniquement les traitements médicamenteux mais tous les types de prescriptions et recommandations médicales telles que les dosages biologiques, les séances de rééducation, les mesures hygiéno-diététiques, les modalités de suivi de la pathologie etc.

Dans le rapport Yéni de 2010 sur la prise en charge des patients infectés par le VIH, une définition générale de l'observance médicamenteuse est proposée : « L'observance est un comportement de prise du traitement avec une assiduité et une régularité optimales, selon les conditions prescrites et expliquées par le médecin. L'adhésion, ou motivation du patient pour vivre au quotidien avec son traitement, en est l'un des déterminants » (5).

De nos jours, l'étude de l'observance nécessite de prendre en compte le point de vue du prescripteur mais également celui du patient. C'est ainsi que la notion d'adhésion thérapeutique est apparue. Elle se rapporte aux attitudes et aux motivations des patient à suivre leurs traitements alors que l'observance correspond à la dimension comportementale et mesurable d'une pratique de soin consistant à suivre la thérapeutique prescrite (6). Bien que l'adhésion soit probablement une notion plus complète et pertinente pour la prise en charge globale du patient, nous utiliserons essentiellement le terme d'observance dans ce travail, car l'étude pilote conduite s'est limitée à cet aspect.

2. Prévalence de l'observance

Dans les pays développés, on estime que seulement 50% des patients traités au long cours pour des pathologies chroniques sont observants (1). L'observance a été étudiée dans de nombreuses pathologies chroniques telles que l'hypertension artérielle, le diabète, l'asthme, le cancer, la dépression, l'épilepsie, le VIH, la tuberculose ou bien encore l'arrêt du tabac.

Ainsi, dans la dépression, il a été montré que 28% des patients arrêtaient leurs traitements antidépresseurs au cours du premiers mois de traitement puis 44% au 3^{ème} mois de traitement (7).

Dans l'hypertension artérielle, on estime qu'entre 16 à 50% des patients cessent leurs traitements médicamenteux dans l'année suivant le diagnostic (8). Chez ceux poursuivant un suivi médical, seuls 50% des patients prennent 80% ou plus des doses prescrites d'antihypertenseurs.

Dans les pathologies chroniques traitées au long cours, on sait que l'observance médicamenteuse diminue avec le temps, on parle d'une diminution de la persistance. Ainsi, Graber et al a montré que l'observance médicamenteuse pour les traitements prescrits à la suite d'un accident vasculaire cérébral (AVC) diminuait progressivement pour atteindre 74.2% pour les médicaments anti hypertenseurs, 56.1% pour les statines, 63.7% pour les antiagrégants plaquettaires, et 45.0% pour la warfarine dans les deux ans suivant l'évènement (9).

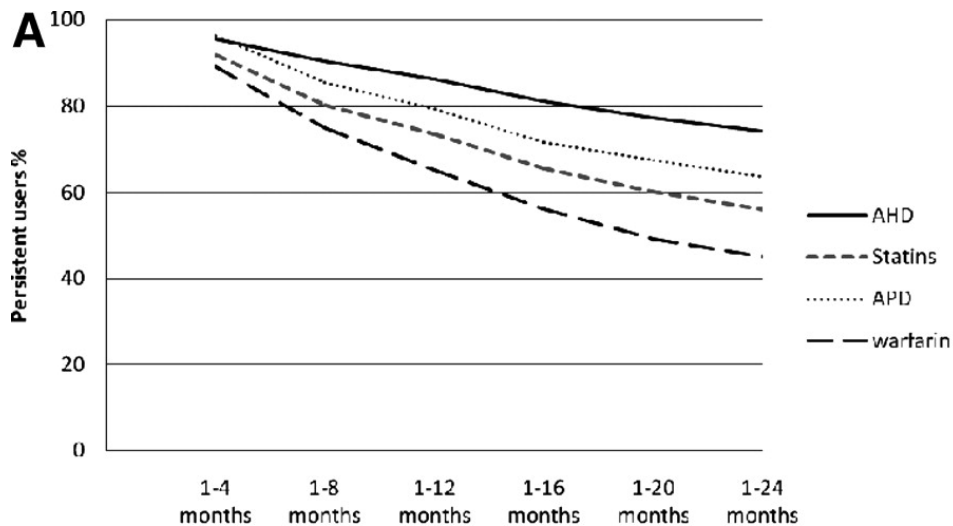


Figure 1 : Évolution de la proportion de patients poursuivant leur traitement médicamenteux durant les deux années suivant un accident vasculaire cérébral, d'après Glader EL, et al. (9)

Abréviations et traductions : months, mois ; AHD, anti-hypertenseurs ; Statins, statines ; APD, antiagrégants plaquettaires ; warfarin, warfarine

Dans le domaine des maladies infectieuses, l'observance a été très étudiée chez les patients infectés par le VIH. Dans ce domaine, le traitement est chronique et l'observance est un facteur capital dans la réussite du traitement. Il a été établi qu'un niveau très élevé d'observance, de l'ordre de 95% était nécessaire pour prévenir la réplication et la résistance du virus. Cependant, même dans cette pathologie aux complications potentiellement graves, plus d'un patient sur trois présente une observance insuffisante (10).

Dans les infections bactériennes, les études disponibles sur l'observance portent essentiellement sur la tuberculose et les antibiothérapies de courte durée. Dans la tuberculose, il a été montré qu'environ 50% des patients ne suivent pas l'intégralité du traitement prescrit (11).

Dans une étude sur le traitement de l'urétrite masculine, 28% des patients n'étaient pas parfaitement observants au traitement par doxycycline avec deux prises par jour pendant 1 semaine (12).

Dans une autre étude menée dans des pharmacies au Portugal, la fréquence de la sous-observance évaluée par un questionnaire était de 58% chez 243 patients traités par une antibiothérapie de moins de 30 jours (13).

3. Les différentes modalités de l'observance

L'absence de méthode standard de mesure de l'observance est à l'origine d'une grande disparité des résultats d'observance chez un groupe homogène de patients. En effet, l'observance peut en réalité être mesurée par le pourcentage de traitements consommés sur la totalité des doses prescrites sur une période temporelle définie. Cela permet de déterminer le pourcentage de prises médicamenteuses correctes en fonction de la prescription médicale. La « persistance » aux traitements peut également être mesurée. Cette notion de « persistance » a été introduite en 2008 par The International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) et correspond à la période de temps entre l'initiation et l'interruption du traitement (14). Certains auteurs mesurent l'observance en définissant un pourcentage de patients ayant pris un certain pourcentage de doses prescrites (ce dernier étant défini au préalable). Il est donc très important de connaître la mesure effectuée pour analyser et comparer un taux d'observance pour une même pathologie.

4. Méthodes de mesure ou d'évaluation de l'observance médicamenteuse

Toutes les méthodes d'évaluation de l'observance présentent leurs avantages et leurs limites et il n'existe pas de véritable gold standard dans ce domaine (15). En pratique, le choix de la méthode est effectué en fonction de la pathologie étudiée et des moyens disponibles. On peut distinguer deux types de méthode d'évaluation l'observance: les méthodes directes et les méthodes indirectes (15–17).

a. Méthodes directes

Les méthodes directes reposent sur des données objectives prouvant que le médicament a bien été pris par le patient. Cela correspond à la surveillance directe du patient, aux dosages plasmatiques et/ou urinaires des médicaments et/ou de leurs métabolites ou encore aux marqueurs cliniques et/ou biologiques de l'efficacité des médicaments.

- La surveillance directe du patient

Il s'agit d'observer le patient et de surveiller s'il se conforme aux posologies et aux modalités de prises prescrites par le médecin. Cette méthode nécessite un cadre spécifique et une surveillance étroite du patient, cela est difficilement applicable aux situations cliniques courantes. Elle a pu être employée dans certains essais cliniques des traitements antituberculeux (18), on parle de « Directly-Observed Therapy ». C'est une méthode de référence, mais sa lourdeur est un frein considérable à son usage et ce n'est pas un véritable gold-standard, car le patient pourrait garder les médicaments dans la bouche et les recracher après une prise contrôlée.

- Les dosages plasmatiques et urinaires

Elle consiste à vérifier la présence du médicament dans un liquide biologique (sang le plus souvent), ce qui corrobore la prise de celui-ci. Cependant, le suivi biologique des médicaments et/ou de leurs métabolites ne peut s'appliquer à l'étude de tous les médicaments. Il est généralement utilisé pour le suivi des médicaments à risque et présentant une marge thérapeutique étroite (immunosuppresseurs, anticoagulants). C'est une méthode coûteuse et invasive permettant d'évaluer l'observance à un instant t mais ne permettant pas de détecter les modalités et fluctuations de prises du patient. En effet, une concentration correcte peut être mesurée si une prise récente du médicament a été effectuée chez un patient informé du dosage, sans garantie d'une prise régulière. A l'inverse, une concentration peut être anormalement faible malgré une prise correcte du traitement (interaction médicamenteuse, pharmacocinétique singulière). Il est également important de préciser que certains paramètres pharmacocinétiques des médicaments, tels que la distribution, l'élimination peuvent présenter une grande variabilité interindividuelle, entraînant parfois des difficultés d'interprétation des dosages biologiques.

- Les marqueurs cliniques et/ ou biologiques

Cette méthode s'applique lorsque le traitement ou la pathologie étudiée disposent de marqueurs spécifiques pour son suivi, comme par exemple l'hémoglobine glyquée pour le

suivi du diabète, le taux de lymphocytes CD4 pour le suivi d'une infection au VIH ou encore l'INR pour les traitements anti-vitamine K. Il peut également s'agir d'une mesure clinique comme par exemple la mesure de la pression artérielle chez les patients traités pour une hypertension artérielle. Là aussi, Le résultat peut être influencé par des facteurs pharmacocinétiques tels que l'absorption ou les interactions médicamenteuses, ou pharmacodynamique (génotype rare ou autre facteur de variabilité de la réponse au traitement) pouvant aboutir à une mauvaise interprétation du niveau d'observance.

Les méthodes directes sont considérées comme robustes, mais leurs difficultés à être mises en œuvre en pratique courante justifient le recours aux méthodes indirectes.

b. Méthodes indirectes

Les méthodes indirectes sont plus diverses et reposent sur le décompte des unités thérapeutiques par des méthodes manuelles ou électroniques, sur l'enregistrement des dispensations à la pharmacie ou sur les informations rapportées par le patient ou son entourage.

- Le décompte des unités thérapeutiques

Il s'agit simplement de compter le nombre d'unités thérapeutiques restantes lors de la visite de suivi du patient et de le comparer au nombre d'unités thérapeutiques dispensées qui auraient dû être prises par le patient sur une période définie. Cette méthode simple et peu coûteuse est largement utilisée pour les molécules en essais cliniques. Elle détermine un reflet global de la consommation du patient mais ne permet pas de déterminer les fluctuations de prises. Par ailleurs, des comportements de type prélèvement du médicament dans son contenant suivi de son élimination sans prise effective ne peuvent être exclus.

- Les systèmes électroniques

Ces systèmes, couramment appelé « pilulier électronique » enregistrent l'heure et la date d'ouverture du système, permettant ainsi de suivre le respect des modalités de prises par le patient.



Figure 2 : Illustration de 3 méthodes électroniques de mesure de l'observance : flacon électronique, pilulier électronique, blister électronique (19).

Pour certains auteurs, cette méthode de mesure de l'observance est considérée comme le « gold standard » (20). Leur principal avantage provient de la richesse des informations fournies, ces systèmes permettant de mettre en évidence des profils temporels d'observance particuliers (oubli de prise le week-end, pendant les vacances (drug holiday) ou à certains moments de la journée). En revanche, ils ne garantissent pas la prise réelle du traitement par le patient et ne peuvent être utilisés pour toutes les formes galéniques. Ces

dispositifs sont peu utilisés en pratique courante car ils sont relativement onéreux. Leur emploi est courant dans les études cliniques.

- Le taux de renouvellement des ordonnances

Cette méthode évalue l'observance en comparant la quantité de traitements dispensés par la pharmacie à une date donnée, à la prescription médicale et à la date de renouvellement de la prescription. Cela permet d'identifier le respect des prescriptions et un éventuel arrêt prématuré des traitements, mais cela ne garantit pas que les médicaments achetés aient été consommés.

- L'auto-évaluation

Ils existent 3 formes d'évaluation de l'observance auto-reportée par le patient : le carnet de suivi, les entretiens ou encore les auto-questionnaires.

Le carnet de suivi correspond à un cahier dans lequel le patient relève l'ensemble de ses prises médicamenteuses. Cela permet de recueillir des informations détaillées mais nécessite une réelle implication de la part du patient.

Les entretiens d'observance sont difficiles à mettre en place car nécessitent du personnel disponible pour rencontrer les patients. Ils impliquent également une certaine habileté de la part de l'interviewer dans la formulation des questions.

Les auto-questionnaires correspondent à une série d'items validés et standardisés. Il s'agit de la méthode la plus utilisée pour évaluer le niveau d'observance car elle est peu coûteuse et simple à réaliser en pratique clinique. En revanche, elle ne peut être applicable pour des patients qui présentent des troubles cognitifs. L'objectif de ces questionnaires est de déterminer les attitudes des patients vis-à-vis de leurs traitements et d'identifier les barrières rencontrées par les patients face à l'observance. Ils existent de nombreux questionnaires d'auto-évaluation de l'observance. Le questionnaire Morisky et al. (21) est le plus employé dans les études d'observance. Une première version de ce questionnaire a été élaborée en 1986 et comprenait 4 items permettant la mesure du niveau d'observance. En 2008, 4 items ont été ajoutés afin de compléter cette mesure et de définir le comportement des patients dans certaines situations (voyage, effet indésirable...). Cependant, ce questionnaire n'a été

officiellement validé que dans l'hypertension artérielle. Le questionnaire français standardisé de Girerd et al. (3,4) est également couramment utilisé. Il se constitue de 6 items pour lesquels les patients répondent par oui par non et permet de qualifier l'observance selon trois niveaux :

- Patient hautement observant
- Patient modérément observant
- Patient peu observant

Il présente l'avantage de ne pas nécessiter de traduction et d'être généralisable dans sa formulation à tout médicament. En France, son usage est conseillé par l'assurance maladie pour évaluer l'observance médicamenteuse en routine clinique (22).

Cependant, les questionnaires restent une méthode subjective ayant tendance à surestimer l'observance réelle bien que celle-ci soit souvent bien corrélée à l'observance mesurée par des dispositifs d'administration de type piluliers électroniques, considérés comme la méthode de référence (23). Ils posent également la question de leur fiabilité et de leur validité (propriétés psychométriques) (24,25).

Toutes les méthodes de mesures ou d'évaluation de l'observance présentent leurs avantages et leurs limites. Lors de la mise en place d'une étude d'observance, le choix de la méthode doit être déterminé en fonction du contexte et de la pathologie étudiée. Toutefois, certains auteurs préconisent la combinaison de deux méthodes de mesures, dont l'une repose sur les dires du patient (15).

5. Facteurs influençant l'observance

Lorsque le niveau d'observance est étudié dans une pathologie chronique, il semble indispensable de s'intéresser aux facteurs pouvant l'influencer. Tout cela est réalisé dans le but d'identifier les causes de non-observance et d'optimiser la prise en charge du patient. De nombreux facteurs ont été décrits dans la littérature comme pouvant avoir une influence sur l'observance médicamenteuse, bien que l'influence de ceux-ci soit variable en fonction du temps ou encore de la pathologie concernée. Cinq déterminants majeurs ont cependant pu être identifiés, parmi lesquels sont retrouvés : les caractéristiques du patient, les particularités

de la maladie, les modalités de traitement, les attitudes du médecin et l'organisation des soins de santé (26).

- Le patient

Les caractéristiques sociodémographiques telles que l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, le niveau socio-économique, la situation professionnelle, l'entourage du patient ont une influence hétérogène sur le niveau d'observance (27,28). L'âge constitue un facteur corrélé au niveau d'observance. Certaines études ont montré une observance diminuée chez les adolescents et les sujets âgés atteints d'une pathologie chronique (29–31). Williams et al. a montré dans une étude menée aux États Unis, l'impact négatif d'un grand niveau de précarité sur l'observance des corticoïdes inhalés (32).

Les contraintes socio-professionnelles peuvent être une entrave au bon suivi du traitement. En effet, pour les patients en activité professionnelle, la prise d'un médicament sur son lieu de travail peut entraîner un sentiment de malaise et être à l'origine d'une non-observance. D'autres facteurs comme l'origine culturelle, l'état émotionnel ou encore le vécu personnel du patient peuvent conditionner l'observance.

- La maladie

Les caractéristiques de la pathologie peuvent notablement influencer l'observance médicamenteuse. Pour une pathologie présentant une symptomatologie douloureuse, il semble évident que les effets bénéfiques apportés par un traitement sont encourageants pour la poursuite de celui-ci. En revanche, il est plus compliqué de convaincre un patient de l'importance d'une prise régulière de ces traitements lorsque ce dernier présente une pathologie chronique asymptomatique ou pauci symptomatique et pour laquelle la mise en place d'un traitement au long cours n'aura un effet bénéfique que sur le long terme comme pour le diabète ou l'hypertension artérielle. La gravité et le pronostic de la maladie peuvent initialement avoir un impact positif sur l'observance mais l'évolution de la pathologie peut aboutir à une baisse de l'observance comme cela a été montré chez les patients traités par des anticancéreux par voie orale (33).

- Le traitement

L'efficacité, la tolérance et la complexité des traitements jouent un rôle sur l'observance. L'amélioration de la symptomatologie de la pathologie ainsi que l'absence d'effets indésirables liés aux médicaments conditionnent l'observance. En revanche, la survenue d'effets indésirables, notamment ceux atteignant l'intégrité physique du patient (pilosité, « moon-face »), est un obstacle majeur à l'observance (34). Cependant, le médecin peut anticiper cela en informant le patient du risque de survenue et en le préparant à cette éventuelle situation (26). La complexité du traitement est un élément clé de l'observance médicamenteuse. Il est important de prendre en compte le mode de vie du patient afin d'optimiser les modalités d'administration des traitements. Comme citée précédemment, la prise d'un médicament au moment du déjeuner peut être un obstacle pour les patients ayant une activité professionnelle. Le choix de la forme galénique peut également favoriser l'observance. L'utilisation d'une forme buvable peut améliorer le confort des patients présentant des difficultés de déglutition.

Le nombre de prises quotidiennes de médicaments est également reconnu comme un facteur limitant de l'observance. Par exemple, une étude a montré que, pour un même traitement par ethinylestradiol, 67% des patientes étaient observantes pour le traitement prescrit 4 fois par jour, contre 87% pour les patientes pour le traitement prescrit seulement deux fois par jour (35). Dans une autre étude chez des patients insuffisants rénaux dialysés, l'observance dans la prise de chélateurs de phosphore montrait également une décroissance avec le nombre de prises par jour (36). En résumé, les contraintes liées à la prise des traitements sont des facteurs prédictifs de mauvaise observance.

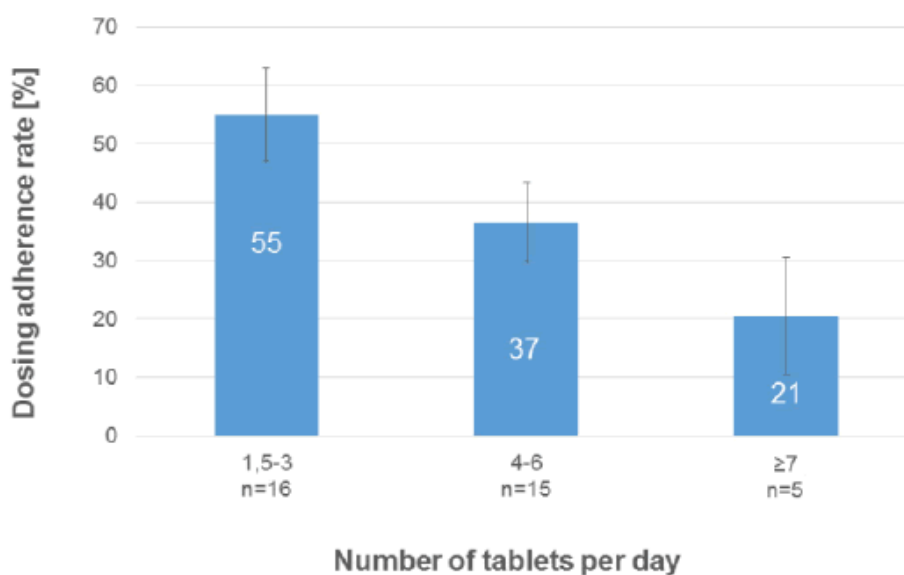


Figure 3 : Relation entre le taux d’observance mesuré par pilulier électronique (axe y) en fonction du nombre de prises par jour de chélateurs du phosphore (axe x) chez des patients dialysés, d’après Heeb RM et al. (36).

- La relation patient-médecin

La relation établie entre le médecin et le patient est un gage de qualité pour une bonne observance thérapeutique. Il est important qu’une relation de confiance soit établie entre les deux parties et que le patient croit en ses chances de réussite aux traitements. Il est également nécessaire que le médecin prenne en compte le mode de vie du patient pour établir les modalités de prise en charge du patient. Dans une étude britannique réalisée en soins primaires, il a été montré que l’identité du prescripteur a une influence sur l’achat des traitements prescrits par le patient (37).

- Le système de soins

Le système de soins fait intervenir de nombreux acteurs dans la prise en charge du patient et le manque de communication et de coordination de ces derniers peut être à l’origine d’une mauvaise observance (38). Les patients présentant diverses pathologies doivent être considérés comme un ensemble et leur prise en charge doit être optimisée. Le

délai des rendez-vous médicaux, la fréquence de suivi en consultations, la disponibilité des médecins sont des éléments pouvant avoir une influence sur l'observance. Dans une étude menée sur le diabète, il a été montré qu'une augmentation de la fréquence des consultations de suivi entraînait une amélioration de l'observance et une baisse du taux d'hémoglobine glyquée (39).

6. Enjeux de l'observance

Les conséquences de la sous-observance en termes de morbidité et de mortalité sont considérables. Dans une méta-analyse de 21 études incluant un total de plus de 46000 patients atteints de pathologies chroniques variées (maladies cardiovasculaires, infection à VIH, greffe...), il a été montré que le risque de décès était multiplié par deux chez les patients mal- ou non-observants par rapport aux patients observants à leur traitement médicamenteux (2). Aux États-Unis, on estime que la mauvaise observance est responsable d'environ 125 000 décès par an et que 33% à 69% des hospitalisations sont dus à des problèmes d'observance (40–42). Dans le domaine des maladies infectieuses, des études réalisées sur le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) ont permis de souligner l'importance de l'observance médicamenteuse comme une condition majeure d'efficacité aux traitements, tant pour l'atténuation de la réplication du virus que pour l'apparition de résistances aux traitements. Il a été montré qu'un échappement virologique pouvait survenir chez 22% des patients ayant une observance inférieure à 95% et jusqu'à 80% chez les patients ayant une observance inférieure à 80% (43). Une étude a présenté un constat similaire pour le traitement de la tuberculose, mettant en relation la faible observance avec un échec thérapeutique et l'apparition de souches résistantes (44).

Le défaut d'observance présente également un coût médico-économique considérable estimé à 100 à 300 milliards de dollars par an aux États-Unis, correspondant aux dépenses de consultations médicales, de passages aux urgences, d'hospitalisations et de prescriptions supplémentaires qui sont engendrés. Sokol et al. ont montré qu'un haut niveau d'observance dans des pathologies comme le diabète, l'hypercholestérolémie et l'hypertension était associé à une diminution significative des hospitalisations, entraînant par conséquent une baisse des coûts associés aux soins (45). Aucune donnée sur le coût représenté par les

traitements dispensés mais non consommés ne semble disponible mais cela est à ajouter à l'impact économique de la non observance médicamenteuse.

D'après le rapport de l'OMS de 2003 (1), améliorer l'observance aurait un impact en santé supérieur à n'importe quel progrès médical spécifique. Des études ont présenté des économies importantes réalisées suite à la mise en place d'actions d'amélioration de l'observance. Dans beaucoup de cas, la mise en place de ces actions présente un coût moindre que les conséquences liées à la non-observance (baisse de l'efficacité des traitements, hospitalisations liées à des rechutes etc.). Ces programmes correspondent par exemple à des programmes d'éducation thérapeutique, des entretiens motivationnels, des systèmes de rappel de prise médicamenteuse ou encore des applications électroniques. Il semble donc indispensable de sensibiliser les patients à l'observance. Tous les professionnels de santé doivent être impliqués, notamment le pharmacien qui a un rôle important à jouer dans l'amélioration de la perception des patients à leurs traitements ou encore dans l'anticipation des effets indésirables liés aux médicaments.

II. LES INFECTIONS OSTEO-ARTICULAIRES

1. Définition/Généralités

Les infections ostéo-articulaires (IOA) sont dues à la colonisation du tissu osseux ou cartilagineux par un microorganisme pathogène, souvent d'origine bactérienne, entraînant sa destruction progressive. Ces infections constituent un groupe hétérogène de situations cliniques, classées selon leur localisation anatomique, leur délai d'évolution, le mécanisme conduisant à l'infection, et la présence ou non de matériel orthopédique (46,47).

Elles concernent majoritairement les articulations de la hanche et du genou, suivi du rachis, du tibia et du pied.



Figure 4 : Patient présentant une IOA sur prothèse de hanche (48).



Figure 5 : Patient présentant une IOA sur prothèse de genou (48).

Les IOA peuvent résulter : i) d'un mécanisme hémotogène, constituant une localisation septique secondaire au cours d'une bactériémie ; ii) d'une inoculation survenant lors d'un traumatisme (fracture ouverte) ou d'un geste invasif (ponction, infiltration, chirurgie) ; ou iii) de l'extension d'un foyer infectieux de contiguïté.

La majorité des IOA prises en charge par le Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires complexes (CRIOAc) de Lyon sont associées à la présence de matériel (57%).

2. Épidémiologie

Elles constituent un problème de santé publique en France. En 2008, elles représentaient 0,2% des hospitalisations avec 54,6 cas pour 100 000 habitants et étaient associées à un taux de décès de 4,6% (49). Leur coût est considérable, estimé à 259 000 000 € en 2008, sans compter les coûts indirects comme ceux liés aux handicaps et incapacités de travail induites. Ce sont des infections souvent difficiles à traiter, avec un taux élevé de ré-hospitalisations (19,5%) causée par des rechutes ou des récurrences. Les IOA touchent majoritairement les hommes (sex ratio = 1,5) âgés de plus de 60 ans. Dans 50% des cas, des comorbidités telles que l'obésité, le diabète, les ulcères cutanés chroniques artériels ou veineux sont observées chez les patients souffrant d'IOA.

3. Diagnostic

Le diagnostic des IOA repose sur des examens cliniques, biologiques, radiologiques, et microbiologiques.

Les IOA se manifestent classiquement par l'association de fièvre, de douleurs ostéo-articulaires d'horaire inflammatoire avec raideur et impotence fonctionnelle, et de signes inflammatoires locaux (46,47). Lors de la mise en place d'une prothèse, l'apparition d'un écoulement par la cicatrice et/ou d'une anomalie de la cicatrisation doit faire suspecter une Infection sur Prothèse Articulaires (IPA). Il est possible de ne pas observer de fièvre et de signes inflammatoires locaux lors d'infections chroniques ou profondes, rendant la suspicion clinique des IOA difficile.

Un syndrome inflammatoire biologique associant une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et une élévation de la protéine C-Réactive (CRP) est systématiquement recherché. La ponction du liquide articulaire présente habituellement un liquide « inflammatoire », exsudatif, riche en protéines (> 30 g/L) et en polynucléaires neutrophiles (50,51).

L'imagerie médicale (radiographie, scanner, imagerie par résonance magnétique) fournit une aide précieuse au diagnostic des IOA (52).

La bonne prise en charge d'une IOA nécessite d'en déterminer son origine précise. Le choix des antibiotiques doit être justifié par de la documentation microbiologique. Cela est d'autant plus justifié que les antibiotiques à forte efficacité osseuse sont également ceux qui ont le plus d'effet de sélection de résistance. Dans le cadre des IOA aiguës, les hémocultures peuvent donner des indications lorsqu'il s'agit d'un germe susceptible d'engendrer une IOA. Pour les patients ne disposant pas d'hémoculture positive, des prélèvements ostéo-articulaires sont réalisés dans l'idéal au minimum 15 jours après l'arrêt de toute antibiothérapie (40). Ils sont ensuiteensemencés sur divers milieux enrichis solides et liquides, et conservés en culture de manière prolongée (14 jours) afin de ne pas méconnaître des germes à croissance lente (53). Les principaux germes retrouvés dans ce type d'infection sont les staphylocoques, notamment *Staphylococcus aureus* et les staphylocoques à coagulase négative (SCN), les bacilles à Gram négatifs (BGN) non fermentants de type *Pseudomonas aeruginosa*.

4. Prise en charge

La prise en charge des IOA est multidisciplinaire (chirurgien orthopédiste, infectiologue, biologiste). Face à la nécessité d'un niveau élevé d'expertise, de compétences et de moyens dans la prise en charge de certaines IOA particulièrement complexes (IOAc), la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) a labellisé en 2008 neuf hôpitaux « Centres de Référence pour la prise en charge des Infections Ostéo-Articulaires complexes (CRIOAc) » et plusieurs « centres correspondants » dans toute la France.

Trois missions sont confiées aux CRIOAc :

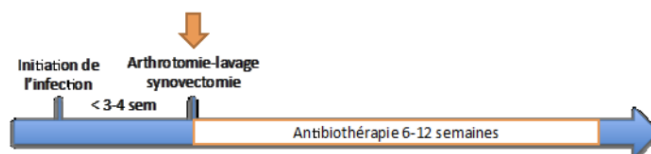
- **Missions de recours, d'expertise, d'orientation et de prise en charge** : ils doivent répondre aux demandes d'avis et pouvoir prendre en charge les IOA simples comme complexes. Ils organisent des Réunions de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) afin de définir la stratégie ainsi que le lieu de prise en charge de l'IOA.
- **Mission de coordination de la filière de soins** : ils doivent veiller à améliorer la filière de soins d'amont et d'aval en informant les professionnels de leur existence et en signant des conventions avec des structures de soins de suite et de réadaptation.
- **Mission d'évaluation, de recherche et d'enseignement** : ils doivent promouvoir la recherche clinique, évaluer les pratiques et participer à la rédaction des guides de bonnes pratiques.

La complexité de leur prise en charge est due à la grande hétérogénéité des situations cliniques mais repose sur les recommandations des sociétés françaises et internationales de maladies infectieuses (54,55). L'indication d'un traitement chirurgical est systématiquement discutée car la diminution de l'inoculum bactérien est un prérequis indiscutable au succès de l'antibiothérapie. Le traitement des IOA est chirurgical et/ou médicamenteux. Le traitement médicamenteux repose sur l'utilisation d'antibiotiques par voie parentérale et/ou orale pour lesquels les problématiques d'efficacité, de diffusion intra-osseuse et de tolérance sont prises en compte. Il s'agit d'une antibiothérapie à visée curative dans la plupart des cas, de durée déterminée et prolongée allant de 6 semaines à plusieurs mois selon les cas (54,56).

a. Traitement chirurgical

Les IPA nécessitent un geste chirurgical systématique. Dans le cadre d'une infection aiguë (infection post-opératoire précoce prise en charge moins de 15 jours après la mise en place du matériel et pouvant aller jusqu'à 3 à 4 semaines selon les recommandations, ou infection aiguë hémotogène sans descellement), une synovectomie-lavage avec conservation du matériel peut être envisagée. Dans les autres cas, l'ablation de la prothèse est indispensable pour espérer une guérison. Une chirurgie en un temps peut être réalisée si (i) le germe responsable est connu en préopératoire et ne correspond pas à un germe multi résistant difficile à traiter (*S. aureus* résistant à la métilcilline (SARM), BGN non fermentant, levures), (ii) la perte osseuse est modérée, (iii) les tissus mous sont peu endommagés et enfin (iv) le patient ne présente pas de comorbidités sévères. En l'absence de l'ensemble de ces critères et si le patient est apte à subir deux interventions, il est préconisé un changement en deux temps. Il existe les stratégies en « 2 temps court » ou en « 2 temps long ». Le « 2 temps court » est appliqué aux patients ne présentant pas de facteurs de mauvais pronostic et ne nécessitant pas de lambeau de couverture. Dans ce cas, la réimplantation de la prothèse est effectuée sous antibiothérapie 2 à 6 semaines après l'explantation. Lors d'un « 2 temps long », l'antibiothérapie est poursuivie 3 mois après l'explantation, et la réimplantation est réalisée après au moins 2 semaines de fenêtre thérapeutique. L'antibiothérapie est reprise en post-opératoire puis est interrompue si les prélèvements réalisés lors de la réimplantation sont négatifs.

SEPSIS AIGU SUR PROTHÈSE ARTICULAIRE : TRAITEMENT CONSERVATEUR



SEPSIS CHRONIQUE SUR PROTHÈSE ARTICULAIRE : ABLATION DES IMPLANTS

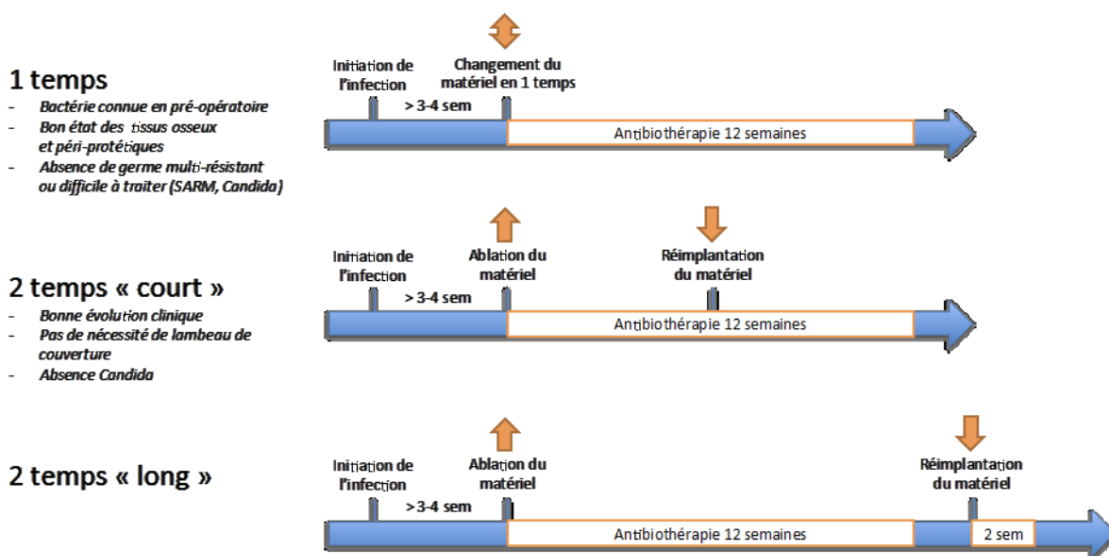


Figure 6 : Principales stratégies médico-chirurgicales curatives dans les infections sur prothèse articulaire, d'après une communication orale de Florent VALOUR (57).

b. Antibiothérapie

Suite à la prise en charge chirurgicale des IPA, une antibiothérapie de durée prolongée et déterminée (habituellement de 6 à 12 semaines) est systématiquement mise en place et est initialement administrée par voie intraveineuse (IV). Le choix de l'antibiothérapie repose sur la sensibilité du germe concerné mais aussi sur la diffusion osseuse de la molécule et son action sur le biofilm bactérien, ainsi que sur l'existence de contre-indications physiopathologiques (atteinte rénale, allergie connue...).

En cas de sepsis, une antibiothérapie probabiliste post chirurgie par voie IV est mise en place dans l'attente des résultats microbiologiques des prélèvements réalisés. Il s'agit généralement de l'association d'une bêta-lactamine à large spectre (ex : pipéracilline/tazobactam) et d'un glycopeptide (ex : vancomycine) ciblant les cocci à Gram

positif et les BGN. Il est recommandé d'associer des molécules dans le but de prévenir les résistances aux traitements et d'élargir le spectre antibiotique lors d'une prise en charge probabiliste. Les résultats des prélèvements bactériologiques permettent de modifier l'antibiothérapie 15 jours après la prise en charge chirurgicale en l'adaptant au(x) germe(s) décrit(s). Lorsque cela est possible, un relai per os peut être envisagé. En l'absence d'alternative à la voie IV, la mise en place d'un cathéter central ou d'un dispositif implantable permet la poursuite du traitement en ambulatoire.

Dans le cadre des IPA staphylococciques documentées, la rifampicine a démontré son efficacité. Son utilisation en monothérapie n'est en revanche pas recommandée en raison d'un risque d'acquisition de résistances par mutations des staphylocoques. Elle peut être associée aux fluoroquinolones (ofloxacine, lévofloxacine) qui présentent une bonne diffusion osseuse mais également aux bêta-lactamines (céfazoline) sur les souches sensibles à la méticilline, aux glycopeptides, à la clindamycine ou au linézolide.

Pour les infections à streptocoques ou entérocoques, l'amoxicilline reste la molécule de choix et peut être combinée avec la gentamicine ou la rifampicine.

Pour les infections à BGN, l'antibiothérapie repose initialement sur une bêta-lactamine choisie selon le profil de sensibilité du germe. L'utilisation secondaire d'une fluoroquinolone semble bénéfique, au même titre que la rifampicine sur les staphylocoques (58).

Le traitement par antibiotiques des IOA est donc particulier du fait de sa durée prolongée mais déterminée (pas de traitement chronique, sauf exception). Outre sa durée prolongée, le traitement antibiotique des IOA peut être responsable d'effets indésirables sévères (59) et nécessite, pour certains antibiotiques (clindamycine, rifampicine, ofloxacine), plusieurs prises quotidiennes de médicament. Ces trois facteurs étant connus comme pouvant affecter négativement l'observance médicamenteuse (60).

PARTIE 2 : ETUDE PILOTE SUR L'OBSERVANCE DES ANTIBIOTIQUES ADMINISTRÉS PAR VOIE ORALE DANS LES INFECTIONS OSTEO- ARTICULAIRES (OBSAIO)

I. Cadre de l'étude

A notre connaissance, il n'existe aucune donnée sur l'observance au traitement antibiotique chez les patients traités pour une Infection Ostéo-Articulaire (IOA). On ignore la prévalence, l'évolution dans le temps et les déterminants de l'observance dans cette population de patients. Actuellement, l'observance médicamenteuse n'est pas évaluée en routine et n'est pas prise en compte dans le traitement des IOA au Centre Régional des Infections Ostéo-Articulaires complexes de Lyon (CRIOAc).

De nombreux facteurs liés à l'antibiothérapie mise en place dans les IOA tels que sa durée prolongée, les nombreuses prises quotidiennes d'antibiotiques ou encore la survenue d'effets indésirables sévères sont connus pour impacter négativement l'observance médicamenteuse. Une étude spécifique d'évaluation de l'observance au traitement antibiotique chez les patients traités pour une IOA paraît ainsi justifiée.

II. Objectifs de l'étude

L'objectif principal était d'évaluer l'observance médicamenteuse au traitement antibiotique per os chez les patients traités pour une IOA pour une durée prévue minimale de 6 semaines.

Les objectifs secondaires étaient :

- Étudier l'évolution de l'observance au cours du traitement.
- Identifier des déterminants de l'observance.

III. Matériels et Méthodes

1. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude pilote observationnelle, descriptive, prospective, non-interventionnelle visant à évaluer l'observance médicamenteuse chez des patients traités pour une infection ostéo-articulaire par une antibiothérapie per os. Cette étude correspondait à une recherche non interventionnelle mentionnée au 3° de l'article L1121-1 du code de la santé publique.

2. Nombre de sujets inclus

Le nombre de sujets inclus était fixé à 60 patients sur une période d'inclusion de 12 mois. S'agissant d'une étude pilote comparative, ce nombre n'a fait l'objet d'aucun calcul statistique. Il est similaire à l'effectif d'autres études pilotes dans ce domaine (61,62).

3. Mesure de l'observance

L'observance a été évaluée au moyen d'un questionnaire adapté du questionnaire français d'auto-évaluation standardisé de l'observance de Girerd et al. (*Annexes 1 et 2*). Ce questionnaire définit trois catégories d'observance selon les réponses à 6 questions : patient hautement observant, patient modérément observant et patient peu observant. Les réponses étaient collectées par l'auteur de ce travail.

Pour chacune des 6 questions, un patient observant doit normalement répondre « Non ». A l'issue du questionnaire, il était fait le total du nombre de réponses « Non » et l'observance était qualifiée selon trois niveaux :

- 6 réponses « Non » : patient hautement observant
- Entre 4 et 5 réponses « Non » : patient modérément observant
- Moins de 4 réponses « Non » : patient peu observant

4. Population cible

L'étude était mono centrique, conduite chez les patients suivis au sein du Centre de Références des Infections Ostéo-Articulaires complexes (CRIOAc) de Lyon à l'hôpital de la Croix Rouse.

a. Critères d'inclusion

Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient être :

- Âgés de plus de 18 ans
- Affiliés à un régime de sécurité sociale
- Diagnostiqués d'une infection ostéo-articulaire
- Suivis pour prise en charge médico-chirurgicale aux Hospices Civiles de Lyon
- Traités par au moins un antibiotique administré par voie orale pour une durée minimale de 6 semaines **et** avec une date de fin de traitement prévue
- Informés de l'étude et non opposés à y participer

b. Critères de non-inclusion

Les critères de non-inclusion étaient les suivants :

- Patients traités pour une infection ostéo-articulaire par antibiotique(s) per os **sans date de fin prévue** (traitement chronique ou suspensif)
- Patients traités pour une IOA par antibiotique(s) administré(s) par voie parentérale uniquement
- Patients n'ayant pas de numéro de téléphone ou refusant de le communiquer
- Patients atteints d'un handicap (surdité, troubles du langage) ou dont l'état mental ou cognitif ne permet pas d'être informés et d'exprimer son opposition le cas échéant
- Patients atteints d'un handicap (surdité, troubles du langage) ou dont l'état mental ou cognitif ne permet pas de répondre au questionnaire d'évaluation de l'observance par entretien téléphonique

5. Plan expérimental

a. Visite d'inclusion

L'étude était proposée, lors d'une consultation au sein du CRIOAc de Lyon, aux patients présentant une IOA et devant être traités par au moins un antibiotique administré par voie orale pour une durée minimale prévue supérieure ou égale à 6 semaines. Cette visite avait lieu habituellement 15 à 21 jours après la chirurgie et le début de l'antibiothérapie.

Le patient était informé par oral de l'étude et l'investigateur lui remettait une notice d'information écrite.

En l'absence d'opposition, les critères d'éligibilité du patient étaient vérifiés par l'investigateur. Ce dernier s'assurait également de la disponibilité du numéro de téléphone du patient, nécessaire au recueil des données d'observance.

b. Pré-visite à 6 semaines

L'auteur appelait le patient dans la semaine avant ou après sa consultation prévue habituellement à 6 semaines de sa prise en charge chirurgicale pour lui faire passer le questionnaire d'observance. Les réponses n'étaient pas communiquées à l'équipe médicale en charge du patient.

c. Visite à 6 semaines (S6)

Lors de la visite prévue en hôpital de jour des maladies infectieuses dans le cadre du suivi habituel du patient, les données concernant l'évolution de la pathologie, les traitements et les éventuels effets indésirables des antibiotiques étaient recueillies dans le dossier médical du patient.

La visite à 6 semaines pouvait correspondre à la visite de fin d'étude pour certains patients ayant une antibiothérapie courte (durée supérieure ou égale à 6 semaines mais inférieure à 3 mois).

d. Pré-visite à 3 mois

Pour les patients encore sous antibiothérapie per os à 3 mois, l'auteur contactait à nouveau le patient dans la semaine avant ou après sa consultation prévue habituellement à 3 mois de sa prise en charge chirurgicale afin de réaliser à nouveau le questionnaire d'observance. Les réponses n'étaient pas communiquées à l'équipe médicale en charge du patient.

e. Visite à 3 mois (M3)

Pour les patients encore sous antibiothérapie per os à 3 mois, lors de la visite prévue en hôpital de jour des maladies infectieuses dans le cadre du suivi habituel du patient, les données concernant l'évolution de la pathologie, les traitements et les éventuels effets indésirables des antibiotiques étaient recueillies dans le dossier médical du patient.

6. Recueil des données

Les données recueillies étaient de deux types :

- Scores obtenus au(x) questionnaire(s) d'observance
- Variables concernant les patients inclus :
 - Age
 - Sexe
 - Poids
 - Taille
 - Niveau d'étude
 - Situation professionnelle
 - Lieu de prise en charge
 - Situation familiale
 - Présence d'aidants
 - Score ASA (American Society of Anesthesiologists)
 - Localisation de l'infection
 - Date de début des symptômes
 - Présence de matériel (Ostéosynthèse ou prothèse)

- Traitements habituels hors antibiotique pour le traitement de l'IOA
- Traitement antibiotique pour l'IOA
- Évolution
- Survenue d'un effet indésirable lié à l'antibiothérapie traitant l'IOA

Les données étaient collectées dans un cahier d'observation, puis saisies dans une base de données ACCESS[®].

7. Critères de jugement

a. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était la proportion de patients classés selon trois catégories d'observance : haute, modérée, et faible observance.

Les résultats étaient exprimés en nombre et pourcentage de patients dans les trois catégories d'observance.

b. Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires étaient :

- L'évolution du nombre de patients hautement et modérément/peu observant entre 6 semaines et 3 mois de traitement, chez les patients traités au moins 3 mois. Elle était évaluée statistiquement par le test de Mc Nemar pour échantillons appariés avec un seuil de significativité fixé à 5%.

- L'influence potentielle de variables observées à un haut niveau d'observance.

La présence d'un lien significatif entre les variables quantitatives observées telles que l'âge, le nombre de traitements associés hors antibiothérapie, le nombre d'antibiotiques per os prescrits, la durée des traitements antibiotiques per os, le nombre de prises quotidiennes d'antibiotiques per os, l'ancienneté d'apparition des premiers symptômes, et le niveau d'observance a été étudiée par un test de Wilcoxon - Mann Whitney avec un seuil de significativité fixé à 5%.

Pour les variables qualitatives telles que le sexe, le niveau d'étude, le lieu de prise en charge, la situation familiale, le score ASA, la présence de matériel ou non, le nombre de traitements associés hors antibiotiques (<5 ou ≥ 5), le nombre d'antibiotiques per os prescrits (=1 ou >1),

la présence d'une antibiothérapie par voie parentérale, le nombre de prises quotidiennes d'antibiotiques per os (≤ 2 ou > 2), la survenue d'effets indésirables liés à la prise des antibiotiques, l'analyse statistique a été réalisée par un test exact de Fischer ($n < 5$) pour échantillons indépendants avec un seuil de significativité fixé à 5%.

Certaines variables qui sont apparus associées au niveau d'observance dans ces comparaisons (âge, sexe masculin, niveau d'étude, nombre de traitements associés hors antibiothérapie, nombre d'antibiotiques per os prescrits, nombre de prises quotidiennes d'antibiotiques per os) ont ensuite été évaluées par régression logistique univariée avec un seuil de significativité fixé à 5%. Les variables ont été intégrées sous forme binaire ou continue.

Cette méthode a permis de calculer un odds-ratio (OR) pour chaque variable testée en analyse univariée, de donner son intervalle de confiance (IC95%) et la valeur de p pour le test de Wald (comparaison de la valeur de cet OR à la valeur 1).

IV. Résultats

1. Caractéristiques de la population

Au moment de la rédaction de ce mémoire, 50 patients avaient été inclus dans le protocole d'étude OBSAIO. 5 patients (10%) étaient toujours en cours de suivi et 15 patients (30%) avaient été exclus car ne répondaient pas (ou plus) aux critères de l'étude :

- 2 patients (4%) n'étaient pas joignables pour la réalisation des questionnaires d'observance
- Pour 2 patients (4%) une antibiothérapie suspensive a été mise en place (critère d'exclusion)
- 1 patient (2%) a été inclus par erreur 2 fois dans l'étude
- 6 patients (12%) ont eu une antibiothérapie par voie orale d'une durée inférieure à 6 semaines
- 1 patient (2%) ne disposait pas de compte rendu dans son dossier Easily[®] et de dates de rendez-vous pour sa visite S6. Le suivi n'a donc pas pu être réalisé.
- 3 patients (6%) ont fait face à de nombreuses complications de leurs IOA impliquant une prise en charge par antibiothérapie parentérale ou encore chirurgie.

Au final, 30 patients (60%) ont été conservés pour l'analyse préliminaire des résultats de cette étude pilote.

Parmi les patients inclus, 67% (20/30) étaient des hommes, la moyenne d'âge était de $62,8 \pm 15$ ans et l'âge médian de 67 ans.

Les patients présentaient à 77% (23/30) une infection ostéo-articulaire au niveau du membre inférieur, 10% (3/30) au niveau du rachis, 10% (3/30) au niveau de la face (mandibule ou maxillaire) et 3 % (1/30) au niveau du membre supérieur.

Seulement 20% (6/30) des patients étudiés présentaient une infection non liée à la présence de matériel (prothèse ou ostéosynthèse).

Les caractéristiques des patients inclus sont détaillées dans le tableau 1.

	n (n=30)	% ou <i>moyenne</i> ± <i>écart-type</i>
Sexe		
Hommes	20	67
Femmes	10	33
Age		
		62,8 ± 15
Localisation de l'infection		
Membre inférieur	23	77
Membre supérieur	1	3
Rachis	3	10
Face	3	10
Infection liée à la présence de matériel (ostéosynthèse ou prothèse)		
Oui	24	80
Non	6	20
Niveau d'étude		
Étude primaire ou pas de scolarité	5	17
BEP, BEPC, CAP	10	33
Baccalauréat technique ou général	5	17
Diplôme universitaire ou équivalent	10	33
Situation professionnelle		
Arrêt maladie	10	33
Invalidité	1	3
Retraité	19	63
Lieu de prise en charge		
Domicile	10	33
Hospitalisation à domicile (HAD)	5	17
Hospitalisation conventionnelle	4	13
Soins de suite et de réadaptation (SSR)	11	37
Situation familiale		
Célibataire	2	7
Marié(e)/pacsé(e)/en couple	20	67
Divorcé(e)	6	20
Veuf(ve)	2	7

Tableau 1 : Caractéristiques de la population incluse dans l'étude OBSAIO (analyse intermédiaire)

2. Questionnaires réalisés

Sur les 30 patients conservés pour l'exploitation des résultats de l'étude, 46 questionnaires ont pu être analysés :

25 questionnaires ont été réalisés avant la visite S6. 5 questionnaires n'ont pu être réalisés pour les raisons suivantes :

- Absence de visite de suivi S6 pour 3 patients (10%)
- Pour un patient, le questionnaire n'était pas applicable car il suivait à ce moment-là une antibiothérapie par voie parentérale exclusive (3%)
- Enfin, un patient a été inclus dans l'étude lors de la visite de suivi S6 (3%)

21 questionnaires ont été réalisés avant la visite M3. 9 questionnaires étaient manquants pour les raisons suivantes :

- Arrêt de l'antibiothérapie lors de la visite de suivi S6 pour 5 patients (17%)
- 2 patients n'étaient pas joignables (7%)
- Et 2 patients avaient arrêté leur antibiothérapie prématurément avant la visite de suivi M3 (7%)

3. Analyse des scores d'observance

Pour les questionnaires réalisés avant la visite S6, 20% des patients étaient « hautement observants », 76% « modérément observants » et 4% « peu observants » (figure 1).

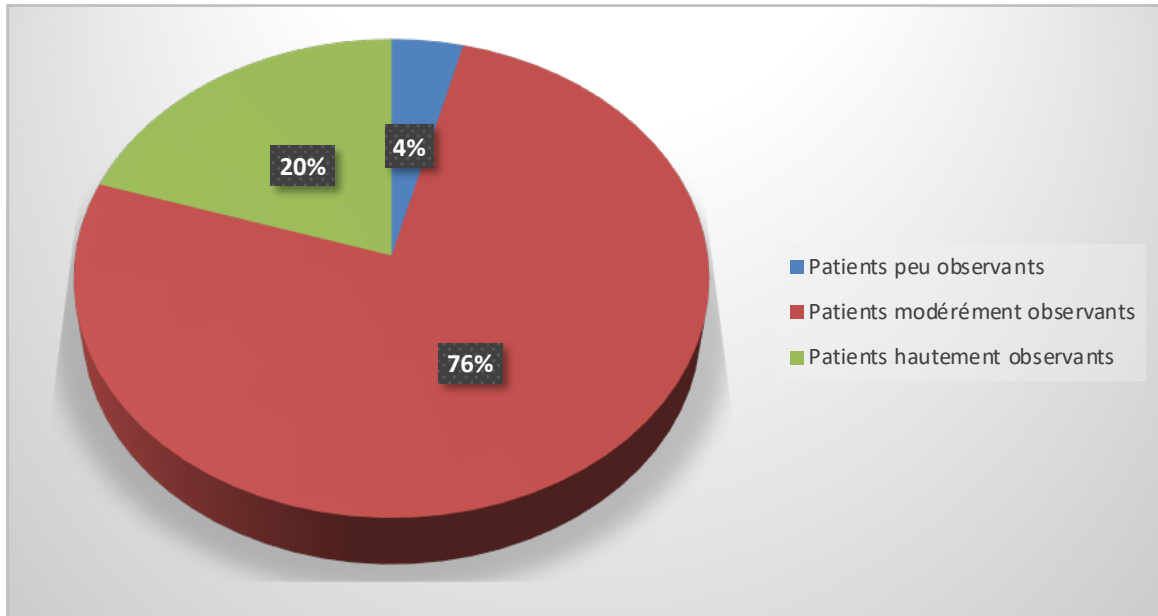


Figure 7 : Répartition des effectifs par catégorie d'observance avant la visite S6

Le tableau 2 présente le détail des effectifs par score d'observance avant la visite S6.

	n (n=25)	%
Patient hautement observant		
Score 6/6	5	20
Patient modérément observant		
Score 5/6	11	44
Score 4/6	8	32
Patient peu observant		
Score 3/6	1	4

Tableau 2 : Répartition des scores des patients au questionnaire avant la visite S6

Lors de la réalisation des questionnaires avant la visite M3, 38% des patients étaient « hautement observants », 57% étaient « modérément observants » et 5% « peu observants » (figure 2).

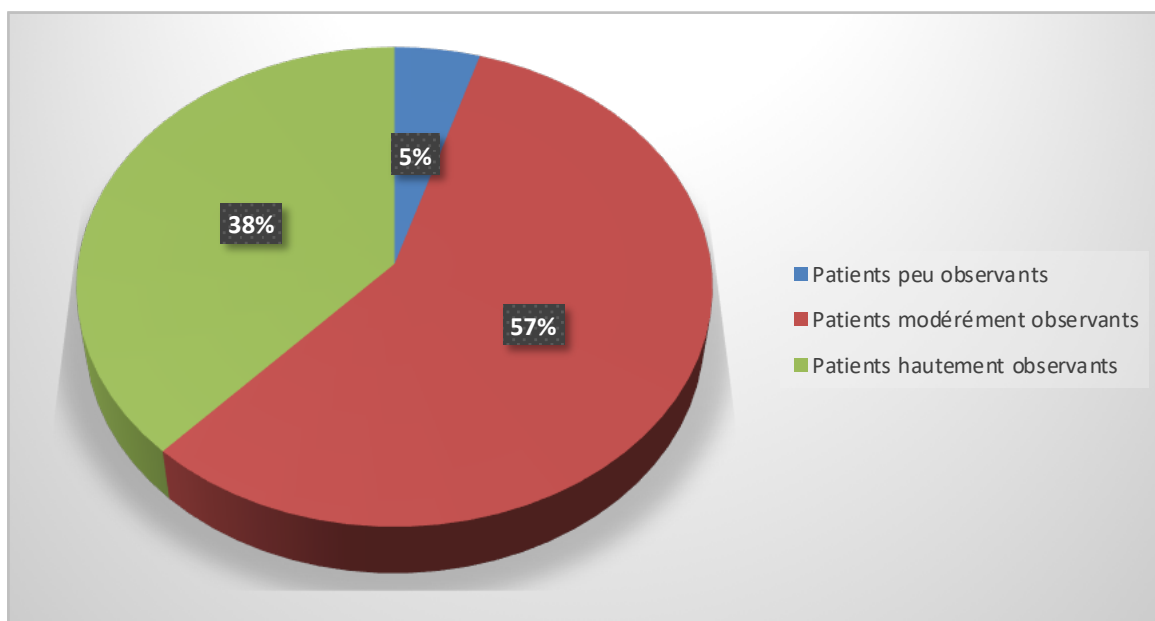


Figure 8 : Répartition des effectifs par catégorie d'observance avant la visite M3

Les effectifs des scores d'observance sont détaillés dans le tableau 3.

	n (n=21)	%
Patient hautement observant		
Score 6/6	8	38
Patient modérément observant		
Score 5/6	8	38
Score 4/6	4	19
Patient peu observant		
Score 3/6	1	5

Tableau 3 : Répartition des scores des patients au questionnaire Girerd avant la visite M3

Le tableau 4 présente la proportion de réponses « non » (réponses attendues en cas de bonne observance) pour chacune des 6 items du questionnaire Girerd avant la visite S6 et avant la visite M3. Le score moyen observé avant la visite S6 était de $4,8 \pm 0,8$, puis de $5,1 \pm 0,9$ avant la visite M3.

	RÉPONSE « NON »	
	S6 (n=25) n (%)	M3 (n=21) n (%)
1. Ce matin, avez-vous oublié de prendre votre/vos antibiotique(s) ?	24 (96)	21 (100)
2. Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de votre/vos antibiotique(s) ?	24 (96)	21 (100)
3. Vous est-il arrivé de prendre votre/vos antibiotique(s) avec retard par rapport à l'heure habituelle ?	11 (44)	12 (57)
4. Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre/vos antibiotique(s) parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?	25 (100)	19 (90)
5. Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre/vos antibiotique(s) parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre/vos antibiotique(s) vous fait/font plus de mal que de bien ?	23 (92)	21 (100)
6. Pensez-vous que vous avez trop de comprimés d'antibiotiques à prendre ?	13 (52)	13 (62)
Score global		
Moyenne \pm écart-type	4,8 \pm 0,8	5,1 \pm 0,9
Médiane [score minimum – score maximum]	5 [3-6]	5 [3-6]

Tableau 4 : Résultats détaillés par item du questionnaire Girerd

La moyenne observée pour les scores d'observance à la pré-visite S6 était de 4,8/6 versus 5,1/6 pour la pré-visite M3.

Les questions 3 et 6 présentaient des taux plus élevés de « mauvaises » réponses que les autres questions. On peut cependant remarquer une légère amélioration du taux de « bonnes » réponses pour ces deux questions dans les questionnaires réalisés avant la visite M3.

Face aux faibles effectifs rencontrés dans la catégorie « patients peu observants », nous avons regroupé les effectifs des catégories « modérément » et « peu » observant pour la suite de la présentation des résultats de l'étude. Nous distinguerons ainsi les patients hautement observants et ceux dont l'observance est perfectible, d'après le questionnaire.

4. Évolution du score d'observance entre la pré-visite S6 et la pré-visite M3

Sur les 30 patients étudiés, 53% des patients (16/30) ont eu deux mesures du score d'observance par le questionnaire Girerd avant les visites S6 et M3.

Les patients ont été regroupés en fonction de leurs catégories d'observance à la pré-visite S6 et la pré-visite M3. 25% (4/16) des patients présentaient une « haute » observance avant la visite S6 et avant la visite M3. 19% (3/16) présentaient une observance « modérée » avant la visite S6 puis « haute » avant la visite M3. Enfin, 56% des patients (9/16) présentant une observance « modérée/faible » avant la visite S6, conservaient ce niveau d'observance avant la visite M3. Le tableau 5 détaille les effectifs observés.

	Patients hautement observants avant la visite M3 (n=7)	Patients modérément/peu observants avant la visite M3 (n=9)	<i>p</i> -value
Patients hautement observants avant la visite S6 (n=4)	4	0	0.25
Patients modérément/peu observants avant la visite S6 (n=12)	3	9	

Tableau 5 : Évolution des catégories d’observance entre la pré-visite S6 et la pré-visite M3

La catégorie d’observance (« haute » ou « modérément/peu ») observée avant la visite S6 est apparue indépendante de la catégorie d’observance observée avant la visite M3 (Test de McNemar pour séries appariées p -value=0,25). Ce résultat indique que sur la durée de l’étude, l’observance semble stable et ne montre pas de tendance à la baisse entre les visites S6 et M3, dans la limite des données collectées.

L’évolution des scores d’observance pour les 16 patients étudiés est illustrée par la figure 3.

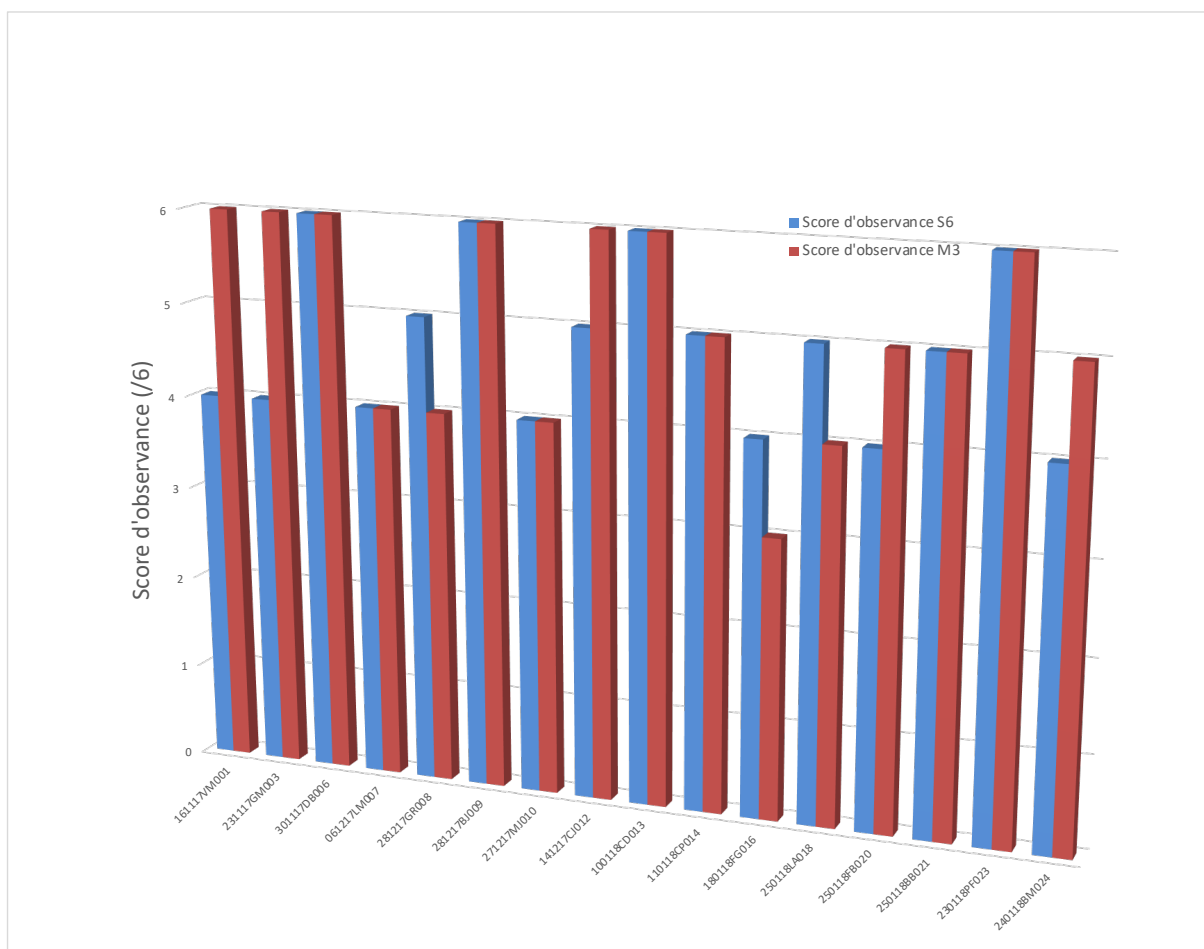


Figure 9 : Évolution du score d’observance au questionnaire de Girerd modifié entre la pré-
visite S6 et la pré-visite M3

5. Recherche de variables associées à une catégorie d’observance

Certaines variables observées ont été étudiées afin de savoir si celles-ci pouvaient avoir un lien significatif avec le niveau d’observance.

Les données analysées par les tests statistiques de Wilcoxon et Fisher sont présentées dans le tableau 6.

A l’exception de l’ancienneté des symptômes qui ressort de manière significative pour les questionnaires réalisés avant la visite S6, aucune variable n’a montré de relation significative avec le niveau d’observance. Concernant l’ancienneté des symptômes, ce résultat montrait que plus les symptômes étaient anciens, meilleure était l’observance.

Cependant, certains résultats, bien que non significatifs, semblaient dégager une tendance en lien avec le niveau d'observance.

Par exemple, pour les questionnaires réalisés avant la visite M6, le nombre de prises quotidiennes d'antibiotiques semblaient avoir une influence sur le niveau d'observance (p -value = 0,15).

Pour les questionnaires réalisés avant la visite M3, les paramètres tels que le sexe masculin (p -value = 0,16), un niveau d'étude inférieur au baccalauréat (p -value = 0,07), le nombre de traitements associés hors antibiotiques supérieur ou égal à 5 (p -value = 0,09), le nombre de traitements antibiotiques per os prescrits (p -value = 0,13), semblaient avoir un impact négatif sur le niveau d'observance.

Paramètres observés	VISITE S6			VISITE M3		
	Observance haute = 6 n (%) ou <i>moyenne</i> ± <i>écart-type</i>	Observance modérée/faible <6 n (%) ou <i>moyenne</i> ± <i>écart-type</i>	<i>p</i> -value	Observance haute = 6 n (%) ou <i>moyenne</i> ± <i>écart-type</i>	Observance modérée/faible <6 n (%) ou <i>moyenne</i> ± <i>écart-type</i>	<i>p</i> -value
Age	58 ± 18	63 ± 14	0,59	63 ± 18	64 ± 13	0,74
Sexe						
Hommes	3 (18)	14 (82)	1	3 (23)	10 (77)	0,16
Femmes	2 (25)	6 (75)		5 (63)	3 (37)	
Niveau d'étude						
< Baccalauréat	2 (17)	10 (83)	1	1 (11)	8 (89)	0,07
≥ Baccalauréat	3 (23)	10 (77)		7 (58)	5 (42)	
Lieu de prise en charge						
Domicile	0 (0)	8 (100)	0,14	3 (43)	4 (57)	1
Institution	5 (29)	12 (71)		5 (36)	9 (64)	
Situation familiale						
Seul	1 (11)	8 (89)	0,62	2 (40)	3 (60)	1
En couple	4 (25)	12 (75)		6 (37)	10 (63)	
Score ASA	1,8 ± 0,4	1,9 ± 0,6	0,93	1,9 ± 0,6	2,0 ± 0,6	0,66
= 1	1 (17)	5 (83)	1	2 (50)	2 (50)	0,62
> 1	4 (21)	15 (79)		6 (35)	11 (65)	
IOA liée à la présence de matériel						
Oui	3 (15)	17 (85)	0,25	5 (33)	10 (67)	0,64
Non	2 (40)	3 (60)		3 (50)	3 (50)	
Nombre de traitements associés hors antibiotiques	3,2 ± 1,9	3,2 ± 2,8	0,78	3,0 ± 2,1	4,7 ± 3,3	0,26
< 5	4 (21)	15 (79)	1	7 (54)	6 (46)	0,09
≥ 5	1 (17)	5 (83)		1 (12)	7 (88)	

Nombre de traitements antibiotiques per os prescrits		$1,2 \pm 0,4$	$1,5 \pm 0,5$	0,25	$1,1 \pm 0,3$	$1,5 \pm 0,5$	0,13
	= 1	4 (29)	10 (71)		7 (50)	7 (50)	
	> 1	1 (9)	10 (91)	0,34	1 (14)	6 (86)	0,17
Présence d'une antibiothérapie parentérale							
	Oui	4 (29)	10 (71)		2 (50)	2 (50)	
	Non	1 (9)	10 (91)	0,34	6 (35)	11 (65)	0,62
Durée de l'antibiothérapie per os (en jours)		$89,6 \pm 7,1$	$83,0 \pm 21,6$	0,18	$85,0 \pm 8,9$	$85,7 \pm 28,4$	0,97
Nombre de prises quotidiennes d'antibiotiques per os par jour		$2,0 \pm 0,6$	$2,8 \pm 1,0$	0,15	$2,5 \pm 0,9$	$3,1 \pm 1,0$	0,21
	≤ 2	4 (33)	8 (67)		4 (57)	3 (43)	
	> 2	1 (8)	12 (92)	0,16	4 (29)	10 (71)	0,35
Ancienneté des symptômes (en jours)		2314 ± 4092	413 ± 1013	0,04	1415 ± 3433	265 ± 434	0,97
Survenue d'effets indésirables liés à la prise d'antibiotiques							
	Oui	1 (20)	4 (80)		0	0	
	Non	4 (20)	16 (80)	1	0	0	NA

Tableau 6 : Recherche de variables associées au niveau d'observance par les tests statistiques de Wilcoxon et Fisher

Les résultats des données analysées par régression logistique sont présentés dans le tableau 7.

Le seul facteur de risque significativement associé au niveau d'observance était le niveau d'étude supérieur au baccalauréat pour les questionnaires réalisés avant la visite M3 (OR=11,2 [IC95% : 1,042 – 120,39] p -value = 0,046). Cela signifiait que les patients avec un tel niveau d'étude présentaient une probabilité de « haute » observance multiplié par 11 par rapport aux patients ayant un niveau d'étude inférieur.

De manière non significative, le sexe masculin était associé à une probabilité de « haute » observance abaissé de 82% par rapport au sexe féminin (OR=0,18 [IC95% : 0,026 – 1,237] p -value = 0,08) pour les questionnaires réalisés avant la visite M3. Une tendance similaire était observée pour les patients ayant un nombre de traitements (hors antibiothérapie) supérieur ou égal à 5 avant la visite M3 (OR=0,12 [IC95% : 0,012 – 1,300] p -value = 0,08), puisque le risque de « haute » observance pour cette population était abaissé de 88%.

Comme retrouvé dans les tests de comparaison statistique, pour les questionnaires réalisés avant la visite S6, un nombre de prises quotidiennes d'antibiotiques supérieur à 2 était associé à une probabilité diminuée de haute observance, de manière non-significative. Pour les questionnaires réalisés avant la visite M3, la même observation pouvait être faite lorsque le nombre d'antibiotiques per os prescrits était supérieur à 1.

Paramètres observés	VISITE S6			VISITE M3		
	Odds-ratio (OR)	Intervalle de confiance [IC95%]	p-value	Odds-ratio (OR)	Intervalle de confiance [IC95%]	p-value
Age (variable continue)	0,979	[0,919-1,044]	0,52	0,991	[0,934-1,052]	0,77
Age ≥ 65 ans	0,444	[0,060-3,286]	0,43	1,042	[0,169-6,403]	0,96
Sexe masculin	0,643	[0,085-4,89]	0,67	0,180	[0,026-1,237]	0,08
Niveau d'études ≥ Baccalauréat	1,50	[0,205-11,0]	0,69	11,2	[1,042-120,39]	0,046
Nombre de traitements associés hors antibiotiques (variable continue)	1,007	[0,698-1,453]	0,97	0,812	[0,580-1,137]	0,22
Nombre de traitements associés hors antibiotiques ≥ 5	0,75	[0,067-8,384]	0,82	0,122	[0,012-1,300]	0,08
Nombre de traitements antibiotiques per os prescrits (variable continue)	0,25	[0,024-2,649]	0,25	0,167	[0,016-1,769]	0,14
Nombre de traitements antibiotiques per os prescrits > 1	0,25	[0,024-2,649]	0,25	0,167	[0,016-1,769]	0,14
Nombre de prises quotidiennes d'antibiotiques per os par jour (variable continue)	0,454	[0,15-1,373]	0,16	0,53	[0,195-1,435]	0,21
Nombre de prises quotidiennes d'antibiotiques per os par jour > 2	0,167	[0,016-1,778]	0,14	0,300	[0,045-1,993]	0,21

Tableau 7 : Recherche de variables associées à un niveau d'observance par régression logistique

DISCUSSION GENERALE

L'objectif principal de l'étude OBSAIO était de décrire le niveau d'observance des patients atteints d'IOA. Sur l'ensemble des questionnaires réalisés avant la visite S6, seulement 20% (5/25) des patients présentaient un score de « haute » observance, 76% (19/25) un score « modéré » d'observance et 4% (1/25) un score de « faible » observance. Avant la visite M3, ils étaient respectivement de 38% (8/21), 57% (12/21) et 5% (1/21). Une majorité de patients ont donc présenté une observance perfectible (observance modérée ou faible) au traitement antibiotique, selon la terminologie du questionnaire utilisé. A notre connaissance, il n'existait pas de données dans la littérature permettant de comparer ces résultats. Cependant, des résultats semblables ont été retrouvés dans une étude menée au Portugal (13). L'observance a été mesurée chez 243 patients traités par une antibiothérapie de moins de 30 jours par un questionnaire adapté du Morisky, méthode proche de celle que nous avons utilisé dans notre étude. Les patients étaient qualifiés de non observants dès lors qu'ils répondaient « oui » à l'un des 5 items du questionnaire. Cette étude a présenté un taux de non-observance aux antibiotiques pour 45% des patients.

L'évolution du niveau d'observance entre S6 et M3 a été évaluée pour 16 patients sur les 30 patients inclus. Notre étude n'a pas montré de relation significative entre le niveau d'observance observée à S6 et M3. Il semble stable et ne montre pas de tendance à la baisse au cours du temps. Il a pourtant été montré dans la littérature que l'observance diminuait avec le temps, notamment dans le domaine de la transplantation rénale (63,64) et de l'infection à VIH (65). Ce résultat est plutôt rassurant, mais nécessite confirmation par une étude plus large. Cette discordance par rapport aux données de la littérature s'explique probablement par l'intervalle de temps assez réduit entre les deux évaluations de l'observance et un traitement qui, bien que prolongé n'est pas chronique.

Cette étude avait également pour but de déterminer des facteurs prédictifs de non-adhésion aux antibiotiques. Différentes variables observées au sujet des patients et de leurs traitements ont été étudiées afin de déterminer si elles avaient un impact sur le niveau d'observance. Les tests statistiques réalisés ont montré un lien significatif entre un niveau

d'étude supérieur ou égal au baccalauréat et un haut niveau d'observance (OR=11,2 [IC95% : 1,042 – 120,39] p -value = 0,046). Dans les tests de comparaison statistique, l'ancienneté des symptômes est également apparue comme un facteur significatif de l'observance (p -value = 0,04). Plus les symptômes étaient anciens, plus les patients étaient observants. Cependant, cela semble difficilement interprétable compte tenu du faible nombre de valeurs étudiées ($n = 5$) et de la grande variabilité de celles-ci (écart-type = 4092 jours). De plus, plusieurs études réalisées sur l'observance dans les pathologies chroniques ont montré que l'ancienneté des symptômes l'impactait négativement. Il a notamment été montré que l'adhésion aux traitements pour les patients atteints de VIH diminuait progressivement dans les 6 mois suivant la découverte de la séropositivité (66).

D'autres variables ont semblé montrer une association avec l'observance, sans atteindre le seuil de significativité statistique. La régression logistique a montré que les patients de sexe masculin présentaient un risque de haute observance diminuée de 82%. L'impact d'un nombre de traitements associés (hors antibiotiques) supérieure ou égale à 5, un nombre d'antibiotiques per os prescrits supérieur ou égal à 1 ou encore un nombre de prises quotidiennes d'antibiotiques supérieur ou égal à 2 sembleraient également négatifs sur l'observance. L'existence d'un lien entre la poly médication et le niveau d'observance a été montré chez le sujet âgé (67). Aussi, une étude réalisée sur 91 patients diabétiques a présenté un taux de bonne observance de 79% pour les patients ayant une prise par jour contre 38% pour les patients ayant 3 prises par jour (68). La non-significativité statistique des résultats observés dans notre étude peut s'expliquer par le faible nombre de patients étudiés. Il ne s'agit que des résultats préliminaires de cette étude pilote, et une étude à plus grande échelle pourrait être réalisée pour confirmer les tendances observées.

La principale limite de notre étude résidait dans le faible effectif. Par ailleurs, les résultats présentés ne comprenaient pas l'intégralité des patients inclus dans cette étude pilote puisque la durée d'inclusion des 60 patients initialement prévue a dû être prolongée de 3 mois. Sur les 45 patients arrivés en fin d'étude, au moment de l'exploitation des résultats, un tiers a été exclu (15 patients). L'exclusion des patients était en grande partie liée à la complexité de la prise en charge des IOA. En effet, la survenue d'un effet indésirable lié aux antibiotiques pouvait être à l'origine d'une consultation en urgence voire d'une hospitalisation entraînant un arrêt ou un changement de ligne d'antibiotiques. Le passage à

une antibiothérapie par voie IV pour ces patients conduisait à leur exclusion de l'étude. Cela pourrait expliquer l'absence de lien observé entre le niveau d'observance et la survenue d'effets indésirables. L'évolution défavorable de l'infection pouvait également aboutir à un changement dans la prise en charge du patient, comme la mise en place d'une antibiothérapie suspensive ou alors la réalisation d'une intervention chirurgicale (amputation). Ces évolutions rapides nécessitaient un suivi étroit des patients inclus dans l'étude. Cinq patients ont été exclus pour ces différentes raisons. D'autre part, 6 patients ont été exclus car ne répondaient pas au critère d'inclusion concernant la durée de l'antibiothérapie par voie orale de minimum 6 semaines (soit 42 jours). Les patients avaient bien été traités par une antibiothérapie de 6 semaines mais l'antibiothérapie par voie orale n'avait été introduite que lors de la visite de suivi à 15 ou 21 jours après la chirurgie. Ces patients avaient donc été traités seulement 4 semaines par antibiothérapie orale (= critère d'exclusion). Enfin, la soumission du questionnaire aux patients par entretien téléphonique a été à l'origine de l'exclusion de l'étude de 2 patients et d'une perte d'information pour 2 patients car ils étaient injoignables pour les questionnaires réalisés avant la visite M3. Cependant, cela n'a pas été un frein majeur au déroulement de l'étude.

La mesure de l'observance était réalisée par un questionnaire d'auto-évaluation. Cette méthode présentait également des limites puisqu'il s'agissait d'une méthode subjective pouvant surestimer l'observance réelle. De plus, cela ne fournissait pas d'informations précises sur les comportements d'observance du patient. Cependant, l'observance évaluée par des questionnaires est souvent bien corrélée à l'observance mesurée par des dispositifs d'administration de type piluliers électroniques, considérés comme la méthode de référence (23). Dans cette étude, l'observance était évaluée au moyen d'un questionnaire adapté du questionnaire français d'auto-évaluation standardisé de l'observance de Girerd et al. (3,4). L'observance n'a pas été évaluée de manière continue puisque « la validation du questionnaire de Girerd permet d'estimer une « bonne observance » et une « mauvaise observance » à un traitement dans les 15 jours qui précèdent la réalisation du questionnaire » (69). Dans notre cas, le niveau d'observance n'était donc pas évalué sur l'ensemble de la durée du traitement antibiotique puisque les questionnaires étaient soumis périodiquement aux patients à un intervalle d'environ 6 semaines. Cependant, ce biais était intrinsèque à la méthode de mesure par questionnaire puisqu'en général les patients estiment mieux leur

observance au long terme et présentent des difficultés à se souvenir des doses prises quelques jours avant la réalisation du questionnaire. Par ailleurs, la validité et la fiabilité du questionnaire standardisé de Girerd n'avaient pas été établies sur des critères cliniques des IOA. Toutefois, ce questionnaire permettait d'évaluer le comportement du patient face à des situations potentiellement rencontrées lors de la prise d'une antibiothérapie, notamment la survenue d'effet indésirable (question 5).

Il a été noté que les questions 3 et 6 du questionnaire étaient moins factuelles et ont le plus influencé l'appréciation de l'observance de cette étude. En effet, elles ont présenté des taux de réponses « NON » plus bas que les autres, avec un taux de 44% à S6 et 57% à M3 pour la question 3 et 52% et 62% pour la question 6. Ces deux questions impliquaient souvent des demandes de précisions de la part du patient lors de l'entretien téléphonique sur l'interprétation du mot « retard » pour la question 3 et du mot « trop » pour la question 6. Ces précisions n'étaient pas définies lors de la mise en place du questionnaire, l'interviewer précisait donc aux patients de répondre selon leurs propres ressentis entraînant ainsi un biais potentiel d'interprétation en fonction des patients.

En vue de la réalisation d'une étude à plus grande échelle, les différentes problématiques rencontrées dans le recrutement des patients seront à prendre en compte bien que le caractère non totalement prévisible de l'évolution des IOA ne puisse être anticipé. Une étude comprenant un plus grand nombre de sujets apporterait de la puissance nécessaire pour confirmer possiblement les tendances que nous avons pu observer dans cette étude pilote. Cette nouvelle étude pourrait combiner l'utilisation d'une méthode électronique de mesure par un pilulier électronique à la réalisation du questionnaire, comme cela est préconisé par certains auteurs (15). La combinaison des deux méthodes permettrait d'évaluer les performances du questionnaire Girerd et al. dans les IOA. Cela permettrait également de caractériser l'observance en déterminant les retards et/ou les oublis de prises ainsi que le respect des conditions de prescription de certains antibiotiques, comme par exemple la rifampicine qui doit être prise à jeun et à heure fixe.

CONCLUSIONS

MEMOIRE SOUTENU PAR : Melle Constance BRETAGNOLLE

L'observance médicamenteuse est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme le « le degré de concordance (ou d'adéquation) entre le comportement d'une personne (prise de médicament, suivi d'un régime et/ou modifications du comportement) et les recommandations d'un soignant ». Dans les pays développés, on estime que seulement 50% des patients traités au long cours pour des pathologies chroniques sont observants. Les infections ostéo-articulaires (IOA) sont des infections bactériennes souvent difficiles à traiter, avec un taux élevé de ré-hospitalisations (19,5%) causée par des rechutes ou des récurrences. La prise en charge médicamenteuse des IOA consiste bien souvent, après une chirurgie, à la mise en place d'une antibiothérapie administrée par voie parentérale et/ou orale à visée curative, de durée déterminée et prolongée allant de 6 semaines à plusieurs mois selon les cas. On ne dispose d'aucune donnée sur l'observance au traitement antibiotique dans les IOA.

Dans ce contexte, le Centre Régional des Infections Ostéo-Articulaires complexes de Lyon (CRIOAc) a souhaité mettre en place une étude pilote observationnelle descriptive ayant pour objectif d'analyser l'observance au traitement chez les patients traités pour une IOA par des antibiotiques administrés par voie orale, en déterminant sa fréquence, ses aspects qualitatifs, son évolution au cours du traitement et les barrières éventuelles à l'observance. L'observance médicamenteuse a été évaluée au moyen d'un questionnaire adapté du questionnaire français d'auto-évaluation standardisé de l'observance de Girerd et al. Ce dernier a été soumis aux patients lors d'un entretien téléphonique avant leurs visites de suivi au CRIOAc de Lyon.

Sur une période d'inclusion de 9 mois, 45 patients sur les 60 initialement prévus étaient arrivés en fin d'étude. L'analyse intermédiaire des résultats de cette étude a montré un faible niveau d'observance avec seulement 20% de patients « hautement observant », 76% « modérément observant » et 4% « peu observant » avant la visite de suivi à 6 semaines de la prise en charge chirurgicale (S6) et 38% de patients « hautement observant », 57% «

modérément observant » et 5% « peu observant » avant la visite de suivi à 3 mois de la chirurgie (M3). Le niveau d'observance était stable au cours de l'étude entre les visites S6 et M3. Un seul paramètre observé chez les patients a présenté un lien significatif avec le niveau d'observance à M3 : un niveau d'étude supérieur ou égal au baccalauréat était associé à une plus forte probabilité d'être hautement observant (OR=11,2 [IC95% : 1,042 – 120,39] p -value = 0,046). D'autres variables ont semblé être associées à une observance non-optimale : le sexe masculin, le nombre de traitements associés (hors antibiotiques), le nombre d'antibiotiques prescrits per os, le nombre de prises quotidiennes d'antibiotiques per os, mais les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs, probablement du fait d'une puissance insuffisante. Ces variables sont toutefois bien décrites dans la littérature comme pouvant influencer l'observance médicamenteuse.


Ce travail a donc permis d'évaluer l'importance du problème de l'observance dans le traitement antibiotique des IOA et la nécessité de conduire une étude plus large. Celle-ci pourrait être réalisée en utilisant une autre méthode de mesure d'observance comme l'utilisation d'un dispositif d'administration de type pilulier électronique, considéré comme la méthode de référence. Cela permettrait d'obtenir des données plus précises sur le niveau d'observance des patients et de confirmer les tendances observées dans cette étude pilote. La prise en charge du patient pourrait ainsi être optimisée afin de maximiser les chances de réussite du traitement de ces infections complexes.

Le président du Jury,
Professeur Sylvain GOUTELLE



VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Lyon, le 24/09/2018

Vu, La directrice de l'ISPB – Faculté de Pharmacie de Lyon
Pour le président de l'Université Claude Bernard
Professeur Christine VINCIGUERRA



Annexes

ÉVALUATION DE L'OBSERVANCE D'UN TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX

Respect du traitement prescrit : où en est votre patient ?

	Oui	Non
Ce matin avez-vous oublié de prendre votre traitement ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de médicament ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vous est-il arrivé de prendre votre traitement avec retard par rapport à l'heure habituelle ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre traitement parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre traitement vous fait plus de mal que de bien ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pensez-vous que vous avez trop de comprimés à prendre ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Girerd X. et al. Évaluation de l'observance par l'interrogatoire au cours du suivi des hypertendus dans des consultations spécialisées - Arch Mal Cœur Vaiss. 2001 Aug ; 94 (8) : 839-42

Comment évaluer le niveau d'observance de votre patient ?

Votre patient répond par oui ou par non à chacune de ces 6 questions.

- **Si votre patient répond non à toutes les questions,**
il est considéré comme un bon observant.
- **Si votre patient répond oui une ou deux fois,**
il est considéré comme non observant mineur.
- **Si votre patient répond oui trois fois ou plus,**
il est considéré comme non observant.

Ce questionnaire est également disponible sur www.ameli.fr
espace Professionnels de santé>Médecins, rubrique Exercer au
quotidien>Prescriptions>La prescription de médicaments.



Annexe 1 : Questionnaire d'évaluation de l'observance de Girerd et al (22)

**Evaluation de l'observance – Pré-visite 2****Date** Appel : Avant visite Après visite

Le questionnaire est à introduire de la manière suivante :

« Vous prenez un/des antibiotique(s) par la bouche pour votre infection ostéo-articulaire. En général, les patients rencontrent des problèmes concernant la prise de antibiotiques et nous sommes intéressés par votre expérience. Il n'y a pas de bonne ou de mauvaise réponse. Merci de répondre à chaque question en fonction de votre expérience personnelle avec vos antibiotiques. »

- | | | |
|---|------------------------------|------------------------------|
| 1. Ce matin, avez-vous oublié de prendre votre/vos antibiotique(s) ? | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> |
| 2. Depuis la dernière consultation, avez-vous été en panne de votre/vos antibiotique(s) ? | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> |
| 3. Vous est-il arrivé de prendre votre/vos antibiotique(s) avec retard par rapport à l'heure habituelle ? | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> |
| 4. Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre/vos antibiotique(s) parce que, certains jours, votre mémoire vous fait défaut ? | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> |
| 5. Vous est-il arrivé de ne pas prendre votre/vos antibiotique(s) parce que, certains jours, vous avez l'impression que votre/vos antibiotique(s) vous fait/ont plus de mal que de bien ? | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> |
| 6. Pensez-vous que vous avez trop de comprimés d'antibiotiques à prendre ? | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> |

TOTAL de réponses NON

Interprétation

- total = 6 réponses « Non » : **patient hautement observant**
- total entre 4 et 5 réponses « Non » : **patient modérément observant**
- total < 4 réponses « Non » : **patient peu observant**

Annexe 2 : Questionnaire d'évaluation de l'observance adapté du questionnaire Girerd et al. utilisé dans l'étude pilote OBSAIO

BIBLIOGRAPHIE

1. WHO | ADHERENCE TO LONG-TERM THERAPIES: EVIDENCE FOR ACTION [Internet]. WHO. [cité 28 août 2018]. Disponible sur: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/
2. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ*. 1 juill 2006;333(7557):15.
3. Girerd X, Hanon O, Anagnostopoulos K, Ciupek C, Mourad JJ, Consoli S. [Assessment of antihypertensive compliance using a self-administered questionnaire: development and use in a hypertension clinic]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 16 juin 2001;30(21):1044-8.
4. Girerd X, Radauceanu A, M Achard J, Fourcade J, Tournier B, Brillet G, et al. [Evaluation of patient compliance among hypertensive patients treated by specialists]. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1 sept 2001;94:839-42.
5. France, Ministère de la santé de la jeunesse des sports et de la vie associative, Yéni P. *Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH rapport 2010: recommandations du groupe d'experts*. Paris: La documentation française; 2010.
6. Lamouroux A, Magnan A, Vervloet D. Compliance, observance ou adhésion thérapeutique : de quoi parlons-nous ? *Rev Mal Respir*. févr 2005;22(1 Pt 1):31-4.
7. Peveler R, George C, Kinmonth A-L, Campbell M, Thompson C. Effect of antidepressant drug counselling and information leaflets on adherence to drug treatment in primary care: randomised controlled trial. *BMJ*. 4 sept 1999;319(7210):612-5.
8. Flack JM, Novikov SV, Ferrario CM. Benefits of adherence to anti-hypertensive drug therapy. *Eur Heart J*. 2 mars 1996;17(suppl A):16-20.
9. Glader E-L, Sjolander M, Eriksson M, Lundberg M. Persistent Use of Secondary Preventive Drugs Declines Rapidly During the First 2 Years After Stroke. *Stroke*. 1 févr 2010;41(2):397-401.
10. Ortego C, Huedo-Medina TB, Llorca J, Sevilla L, Santos P, Rodríguez E, et al. Adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART): A Meta-Analysis. *AIDS Behav*. oct 2011;15(7):1381-96.
11. Cuneo WD, Snider JD. Enhancing patient compliance with tuberculosis therapy. *Clin*

Chest Med. sept 1989;10(3):375-80.

12. Khosropour CM, Manhart LE, Colombara DV, Gillespie CW, Lowens MS, Totten PA, et al. Sub-optimal adherence to doxycycline and treatment outcomes among men with non-gonococcal urethritis: a prospective cohort study. *Sex Transm Infect.* févr 2014;90(1):3-7.
13. Fernandes M, Leite A, Basto M, Nobre MA, Vieira N, Fernandes R, et al. Non-adherence to antibiotic therapy in patients visiting community pharmacies. *Int J Clin Pharm.* févr 2014;36(1):86-91.
14. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication Compliance and Persistence: Terminology and Definitions. *Value Health.* janv 2008;11(1):44-7.
15. Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clin Ther.* juin 1999;21(6):1074-90.
16. Allenet B, Baudrant M, Lehmann A, Gauchet A, Roustit M, Bedouch P, et al. Comment évaluer l'adhésion médicamenteuse ? Le point sur les méthodes. *Ann Pharm Fr.* mars 2013;71(2):135-41.
17. Académie nationale de Pharmacie. Observance des traitements médicamenteux en France [Internet]. 2015 p. 65. Disponible sur: http://www.acadpharm.org/dos_public/Rapport_l_observance_medicamentouse_VF_CORR_DGS_2016.02.09.pdf
18. Volmink J, Matchaba P, Garner P. Directly observed therapy and treatment adherence. *THE LANCET.* 2000;355:6.
19. MEMS smart packages and medAmigo the best choice to monitor medication adherence [Internet]. [cité 1 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.aardexgroup.com/>
20. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* août 2001;23(8):1296-310.
21. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive Validity of A Medication Adherence Measure in an Outpatient Setting. *J Clin Hypertens Greenwich Conn.* mai 2008;10(5):348-54.
22. [evaluation-observance-traitement_assurance-maladie.pdf](#) [Internet]. [cité 29 août 2018]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5074/document/evaluation-observance-traitement_assurance-maladie.pdf
23. Stirratt MJ, Dunbar-Jacob J, Crane HM, Simoni JM, Czajkowski S, Hilliard ME, et al. Self-

report measures of medication adherence behavior: recommendations on optimal use. *Transl Behav Med.* déc 2015;5(4):470-82.

24. Midy F. Validity and reliability of questionnaires for evaluating the quality of life : a study applied to strokes [Internet]. Laboratoire d'analyse et de techniques économiques(LATEC); 1996 [cité 26 sept 2018] p. 38 p., Table, ref. bib. : 3 p. 1/4. Disponible sur: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01526979>

25. Dobbels F, Berben L, De Geest S, Drent G, Lennerling A, Whittaker C, et al. The Psychometric Properties and Practicability of Self-Report Instruments to Identify Medication Nonadherence in Adult Transplant Patients: A Systematic Review. *Transplantation.* juill 2010;90(2):205.

26. Scheen AJ, Giet D. Non-observance thérapeutique : causes, conséquences, solutions. *Rev Med Liège.* :7.

27. Daly JM, Hartz AJ, Xu Y, Levy BT, James PA, Merchant ML, et al. An assessment of attitudes, behaviors, and outcomes of patients with type 2 diabetes. *J Am Board Fam Med JABFM.* juin 2009;22(3):280-90.

28. Kane SV, Cohen RD, Aikens JE, Hanauer SB. Prevalence of nonadherence with maintenance mesalamine in quiescent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* oct 2001;96(10):2929-33.

29. Jay S, Litt IF, Durant RH. Compliance with therapeutic regimens. *J Adolesc Health Care Off Publ Soc Adolesc Med.* avr 1984;5(2):124-36.

30. Varni J, Wallander J. Adherence to health-related regimens in pediatric chronic disorders. *Clin Psychol Rev.* 31 déc 1984;4:585-96.

31. Kazis LE, Friedman RH. Improving medication compliance in the elderly. Strategies for the health care provider. *J Am Geriatr Soc.* déc 1988;36(12):1161-2.

32. Williams LK, Joseph CL, Peterson EL, Moon C, Xi H, Krajenta R, et al. Race-ethnicity, crime, and other factors associated with adherence to inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol.* janv 2007;119(1):168-75.

33. Ruddy K, Mayer E, Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *CA Cancer J Clin.* 1 janv 2009;59(1):56-66.

34. Horne R, Buick D, Fisher M, Leake H, Cooper V, Weinman J. Doubts about necessity and concerns about adverse effects: identifying the types of beliefs that are associated with non-adherence to HAART. *Int J STD AIDS.* janv 2004;15(1):38-44.

35. Kruse W, Eggert-Kruse W, Rampmaier J, Runnebaum B, Weber E. Dosage frequency and drug-compliance behaviour ? a comparative study on compliance with a medication to be taken twice or four times daily. *Eur J Clin Pharmacol*. déc 1991;41(6):589-92.
36. Marina Heeb R, Greif Higer G, Lutz J, Zimmermann T, Harloff P, Mettang T, et al. A Comparative, Multicenter, Observational Study of Medication Adherence in Liver Cirrhosis Patients and Dialysis Patients Using Electronic Event Measurement. *J Pharm Care Health Syst* [Internet]. 2017 [cité 26 sept 2018];04(04). Disponible sur: <https://www.omicsonline.org/open-access/a-comparative-multicenter-observational-study-of-medication-adherence-in-liver-cirrhosis-patients-and-dialysis-patients-using-elec-2376-0419-1000186.php?aid=93798>
37. Beardon PH, McGilchrist MM, McKendrick AD, McDevitt DG, MacDonald TM. Primary non-compliance with prescribed medication in primary care. *BMJ*. 2 oct 1993;307(6908):846-8.
38. Cutler DM, Everett W. Thinking outside the pillbox--medication adherence as a priority for health care reform. *N Engl J Med*. 29 avr 2010;362(17):1553-5.
39. Effect of Intensive Diabetes Therapy on the Progression of Diabetic Retinopathy in Patients With Type 1 Diabetes: 18 Years of Follow-up in the DCCT/EDIC. *Diabetes*. févr 2015;64(2):631-42.
40. Bosworth CHB. Medication Adherence: Making the Case for Increased Awareness. :8.
41. McDonnell PJ, Jacobs MR. Hospital Admissions Resulting from Preventable Adverse Drug Reactions. *Ann Pharmacother*. 1 sept 2002;36(9):1331-6.
42. Senst BL, Achusim LE, Genest RP, Cosentino LA, Ford CC, Little JA, et al. Practical approach to determining costs and frequency of adverse drug events in a health care network. *Am J Health Syst Pharm*. 15 juin 2001;58(12):1126-32.
43. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to Protease Inhibitor Therapy and Outcomes in Patients with HIV Infection. *Ann Intern Med*. 4 juill 2000;133(1):21.
44. Bell J, Yach D. Tuberculosis patient compliance in the western Cape, 1984. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk*. 9 janv 1988;73(1):31-3.
45. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care*. juin 2005;43(6):521-30.
46. Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *The Lancet*. 24 juill 2004;364(9431):369-79.

47. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-Joint Infections. *N Engl J Med*. 14 oct 2004;351(16):1645-54.
48. CRIOAc Lyon - Exemples de bons résultats fonctionnels [Internet]. [cité 1 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.crioac-lyon.fr/exemples-bons-resultats.html>
49. Grammatico-Guillon L, Baron S, Gettner S, Lecuyer A-I, Gaborit C, Rosset P, et al. Bone and joint infections in hospitalized patients in France, 2008: clinical and economic outcomes. *J Hosp Infect*. sept 2012;82(1):40-8.
50. Li SF, Cassidy C, Chang C, Gharib S, Torres J. Diagnostic utility of laboratory tests in septic arthritis. *Emerg Med J EMJ*. févr 2007;24(2):75-7.
51. Trampuz A, Hanssen AD, Osmon DR, Mandrekar J, Steckelberg JM, Patel R. Synovial fluid leukocyte count and differential for the diagnosis of prosthetic knee infection. *Am J Med*. 15 oct 2004;117(8):556-62.
52. Santiago Restrepo C, Giménez CR, McCarthy K. Imaging of osteomyelitis and musculoskeletal soft tissue infections: current concepts. *Rheum Dis Clin North Am*. févr 2003;29(1):89-109.
53. Schäfer P, Fink B, Sandow D, Margull A, Berger I, Frommelt L. Prolonged bacterial culture to identify late periprosthetic joint infection: a promising strategy. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 déc 2008;47(11):1403-9.
54. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 1 janv 2013;56(1):e1-25.
55. la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT), Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP), Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR), Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (SOFOT), Société Française d'Hygiène Hospitalière (SFHH), et al. Recommandations de pratique clinique Infections ostéo-articulaires sur matériel (prothèse, implant, ostéosynthèse). *Med Mal Infect*. nov 2009;39(11):815-63.
56. Spellberg B, Lipsky BA. Systemic Antibiotic Therapy for Chronic Osteomyelitis in Adults. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 févr 2012;54(3):393-407.
57. TASSE J. Apport de l'antibiofilmogramme et de la mesure de la capacité de formation du biofilm dans la prise en charge des infections ostéo-articulaires à staphylocoques [Thèse

de doctorat]. [Lyon]: Université Claude Bernard Lyon 1; 2017.

58. Rodríguez-Pardo D, Pigrau C, Lora-Tamayo J, Soriano A, del Toro MD, Cobo J, et al. Gram-negative prosthetic joint infection: outcome of a debridement, antibiotics and implant retention approach. A large multicentre study. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* nov 2014;20(11):O911-919.
59. Valour F, Karsenty J, Bouaziz A, Ader F, Tod M, Lustig S, et al. Antimicrobial-Related Severe Adverse Events during Treatment of Bone and Joint Infection Due to Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* févr 2014;58(2):746-55.
60. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med.* 2005;353(5):487-97.
61. Evans D, Berhanu R, Moyo F, Nguweneza A, Long L, Fox MP. Can Short-Term Use of Electronic Patient Adherence Monitoring Devices Improve Adherence in Patients Failing Second-Line Antiretroviral Therapy? Evidence from a Pilot Study in Johannesburg, South Africa. *AIDS Behav.* 2016;20(11):2717-28.
62. Achtari Jeanneret L, Schneider MP, Troxler S, Bugnon O, Lüthi F. Adhésion thérapeutique aux traitements oncologiques oraux et prise en charge interdisciplinaire. *Rev Médicale Suisse.* 25 mai 2011;7(296):1154-60.
63. Siegal BR, Greenstein SM. Postrenal transplant compliance from the perspective of African-Americans, Hispanic-Americans, and Anglo-Americans. *Adv Ren Replace Ther.* janv 1997;4(1):46-54.
64. Frazier PA, Davis-Ali SH, Dahl KE. Correlates of noncompliance among renal transplant recipients. *Clin Transplant.* déc 1994;8(6):550-7.
65. Chesney MA, Morin M, Sherr L. Adherence to HIV combination therapy. *Soc Sci Med* 1982. juin 2000;50(11):1599-605.
66. Chesney MA, Morin M, Sherr L. Adherence to HIV combination therapy. *Soc Sci Med* 1982. juin 2000;50(11):1599-605.
67. Hughes CM. Medication Non-Adherence in the Elderly. *Drugs Aging.* 1 oct 2004;21(12):793-811.
68. Paes AH, Bakker A, Soe-Agnie CJ. Impact of dosage frequency on patient compliance. *Diabetes Care.* oct 1997;20(10):1512-7.
69. Questionnaire Girerd [Internet]. [cité 5 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.questionnaire-de-girerd.com/about>

L'ISPB – Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses : ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

BRETAGNOLLE Constance

Étude pilote sur l'observance des antibiotiques administrés par voie orale dans les infections ostéo-articulaires

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2018, 75 p.

RESUME

L'observance médicamenteuse est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme le « le degré de concordance (ou d'adéquation) entre le comportement d'une personne (prise de médicament, suivi d'un régime et/ou modifications du comportement) et les recommandations d'un soignant ». Dans les pays développés, on estime que seulement 50% des patients traités au long cours pour des pathologies chroniques sont observants. Les infections ostéo-articulaires (IOA) sont des infections bactériennes souvent difficiles à traiter, avec un taux élevé de ré-hospitalisations (19,5%). La prise en charge médicamenteuse des IOA consiste bien souvent, après une chirurgie, à la mise en place d'une antibiothérapie administrée par voie parentérale et/ou orale à visée curative, de durée déterminée et prolongée allant de 6 semaines à plusieurs mois selon les cas. On ne dispose d'aucune donnée sur l'observance au traitement antibiotique dans les IOA.

Dans ce contexte, le Centre Régional des Infections Ostéo-Articulaires complexes de Lyon (CRIOAc) a souhaité mettre en place une étude pilote observationnelle descriptive ayant pour objectif d'analyser l'observance au traitement chez les patients traités pour une IOA par des antibiotiques administrés par voie orale, en déterminant sa fréquence, ses aspects qualitatifs, son évolution au cours du traitement et les barrières éventuelles à l'observance. L'observance médicamenteuse a été évaluée au moyen d'un questionnaire adapté du questionnaire français d'auto-évaluation standardisé de l'observance de Girerd et al.

Sur une période d'inclusion de 9 mois, 45 patients sur les 60 initialement prévus étaient arrivés en fin d'étude. L'analyse intermédiaire des résultats de cette étude a montré un faible niveau d'observance avec seulement 20% de patients « hautement observant », 76% « modérément observant » et 4% « peu observant » avant la visite de suivi à 6 semaines de la prise en charge chirurgicale (S6) et 38% de patients « hautement observant », 57% « modérément observant » et 5% « peu observant » avant la visite de suivi à 3 mois de la chirurgie (M3). Le niveau d'observance était stable au cours de l'étude entre les visites S6 et M3. Un seul paramètre observé chez les patients a présenté un lien significatif avec le niveau d'observance à M3 : un niveau d'étude supérieur ou égal au baccalauréat était associé à une plus forte probabilité d'être hautement observant. D'autres variables ont semblé être associées à une observance non-optimale : le sexe masculin, le nombre de traitements associés, le nombre d'antibiotiques prescrits per os, le nombre de prises quotidiennes d'antibiotiques per os, mais les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs, probablement du fait d'une puissance insuffisante. Ces variables sont toutefois bien décrites dans la littérature comme pouvant influencer l'observance médicamenteuse.

Ce travail a donc permis d'évaluer l'importance du problème de l'observance dans le traitement antibiotique des IOA et la nécessité de conduire une étude plus large. Celle-ci pourrait être réalisée en utilisant une autre méthode de mesure d'observance comme l'utilisation d'un dispositif d'administration de type pilulier électronique, considéré comme la méthode de référence. Cela permettrait d'obtenir des données plus précises sur le niveau d'observance des patients et de confirmer les tendances observées dans cette étude pilote. La prise en charge du patient pourrait ainsi être optimisée afin de maximiser les chances de réussite du traitement de ces infections complexes.

MOTS CLES Observance médicamenteuse
Infection ostéo-articulaire
Antibiotique

JURY M. GOUTELLE Sylvain, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
M. FERRY Tristan, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
M. TOD Michel, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier
M. BEDOUCH Pierrick, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

DATE DE SOUTENANCE
Mardi 9 octobre 2018

ADRESSE DE L'AUTEUR
13 rue Mercière 69002 Lyon