

Utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques pour la prévention et le traitement des infections au CHU de Québec-Université Laval

Rapport d'évaluation 03-18

Unité d'évaluation des technologies
et des modes d'intervention en santé
(UETMIS)

Février 2018

Utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques pour la prévention et le traitement des infections au CHU de Québec-Université Laval

Rapport d'évaluation

03-18

préparé par

Renée Drolet, Ph.D.

Geneviève Asselin, M.Sc., M.B.A.

Martin Coulombe, M.Sc., MAP

Alice Nourissat, MD, Ph.D.

Marc Rhainds, M.D., M.Sc., FRCPC

UETMIS, CHU de Québec-Université Laval

Février 2018

Direction de l'évaluation, de la qualité, de l'éthique,
et des affaires institutionnelles
(DEQEAI)

<https://www.chudequebec.ca/professionnels-de-la-sante/evaluation/evaluation.aspx>

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) du CHU de Québec-Université Laval.

COORDINATION

Dr Marc Rhainds, cogestionnaire médical et scientifique, UETMIS

M. Martin Coulombe, adjoint au directeur, Évaluation, expérience patient et éthique, Direction de l'évaluation, de la qualité, de l'éthique et des affaires institutionnelles (DEQEAI)

SECRÉTARIAT ET MISE EN PAGE

M^{me} Francine Daudelin, technicienne en administration, module Évaluation et expérience patient, DEQEAI

Pour se renseigner sur cette publication ou toute autre activité de l'UETMIS, s'adresser à :

Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
Hôpital Saint-François d'Assise du CHU de Québec-Université Laval
10, rue de l'Espinay
Québec (Québec) G1L 3L5
Téléphone : 418 525-4444 poste 54682
Courriel : uetmis@chudequebec.ca

Comment citer ce document :

Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) du CHU de Québec-Université Laval. Utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques pour la prévention et le traitement des infections au CHU de Québec-Université Laval – rapport d'évaluation préparé par Renée Drolet, Geneviève Asselin, Alice Nourissat, Martin Coulombe et Marc Rhainds (UETMIS 03-18) Québec, 2018, xv 61 p.

Dans ce document, l'emploi du masculin pour désigner des personnes n'a d'autres fins que celle d'alléger le texte.

Les photos et images utilisées dans ce document sont libres de droits d'auteur.

Copyright © 2018 UETMIS - CHU de Québec-Université Laval.

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à des fins non commerciales, à condition que la source soit mentionnée.

MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL

D^re Michèle Angers, orthopédiste, HSFA

D^r Martin Bédard, orthopédiste, HEJ

M^{me} Sophie Bellavance, adjointe à la Direction des services professionnels

M. Luc Bergeron, pharmacien, CHUL

D^r Yvan Douville, chirurgien vasculaire, HSFA

M^{me} Marilyn Hudon, pharmacienne, HEJ

D^r Villayvong Loungnarath, microbiologiste-infectiologue, HEJ-HSS

M^{me} Josée Mignault, chef d'unité - bloc opératoire HEJ, Direction clientèle chirurgie et périopératoire

D^r Patrice Montminy, orthopédiste, HSFA

D^r Ghislain Nourissat, chirurgien vasculaire, HSFA

M^{me} Michèle Ricard, adjointe au directeur - Module Qualité, sécurité et gestion des risques, DEQEAI

M. Étienne Robichaud, coordonnateur du bloc opératoire de HSFA, Direction clientèle - chirurgie et périopératoire

FINANCEMENT

Ce projet a été financé à même le budget de fonctionnement de l'UETMIS.

AVANT-PROPOS

L'UETMIS du CHU de Québec-Université Laval a pour mission de soutenir et de conseiller les décideurs (gestionnaires, médecins et professionnels) dans la prise de décision relative à la meilleure allocation de ressources visant l'implantation d'une technologie ou d'un mode d'intervention en santé ou la révision d'une pratique existante.

LE CONSEIL SCIENTIFIQUE DE L'UETMIS

D^r Stéphane Bergeron, directeur adjoint, Direction des services professionnels
M^{me} Katia Boivin, Conseil multidisciplinaire
M^{me} Christine Danjou, Direction des soins infirmiers
D^r Anne Desjardins, Programme de prévention et contrôle des infections
M^{me} Marie-Pierre Gagnon, chercheure de l'Axe Santé des populations et pratiques optimales en santé
M^{me} Martine Lachance, directrice, Direction clientèle - Médecine
M^{me} Marie-Claude Michel, pharmacienne coordonnatrice du Programme de gestion thérapeutique des médicaments
M. François Pouliot, module Éthique, DEQEAI
M^{me} Michèle Ricard, adjointe au directeur, module Qualité, sécurité et gestion des risques, DEQEAI
M^{me} Karen Samson, Service-conseil de génie biomédical
M^{me} Julie Maranda, Conseil des infirmières et des infirmiers
M. Stéphane Tremblay, directeur adjoint, Direction des services multidisciplinaires
Vacant, Conseil des médecins, dentistes et pharmaciens

L'ÉQUIPE DE L'UETMIS

M^{me} Geneviève Asselin, agente de recherche
M. Martin Bussières, agent de recherche
M. Martin Coulombe, adjoint au directeur – Évaluation, expérience patient et éthique, DEQEAI
M^{me} Francine Daudelin, technicienne en administration
M^{me} Renée Drolet, agente de recherche
M^{me} Brigitte Larocque, agente de recherche
M. Sylvain L'Espérance, agent de recherche
D^r Alice Nourissat, médecin-conseil en ETMIS
D^r Marc Rhainds, cogestionnaire médical et scientifique des activités d'ETMIS

Ce document présente les informations répertoriées au 5 décembre 2017 pour les volets efficacité et innocuité selon la méthodologie de recherche documentaire développée. Ces informations ne remplacent pas le jugement du clinicien. Elles ne constituent pas une approbation ou un désaveu du mode d'intervention ou de l'utilisation de la technologie en cause.

Ce document n'engage d'aucune façon la responsabilité du CHU de Québec-Université Laval, de son personnel et des professionnels à l'égard des informations transmises. En conséquence, les auteurs, le CHU de Québec-Université Laval, les membres du groupe de travail de même que les membres du Conseil scientifique de l'UETMIS ne pourront être tenus responsables en aucun cas de tout dommage de quelque nature que ce soit au regard de l'utilisation ou de l'interprétation de ces informations.

DIVULGATION DE CONFLITS D'INTÉRÊTS

Aucun conflit d'intérêts n'a été rapporté.

SOMMAIRE

Les infections du site opératoire constituent une source majeure de mortalité et de morbidité pour les patients soumis à une intervention chirurgicale, et ce, particulièrement lorsque du matériel prothétique ou des dispositifs médicaux sont implantés. Le contrôle et la prévention des infections en chirurgie est un processus complexe qui nécessite la mise en place de nombreuses mesures prophylactiques et la réalisation de plusieurs interventions incluant l'administration d'une antibiothérapie systémique périopératoire. L'utilisation d'une antibiothérapie locale véhiculée par des substituts osseux biorésorbables imprégnés d'antibiotiques pourrait être une stratégie complémentaire. Le sulfate de calcium synthétique, préparé au bloc opératoire sous forme de billes de différents diamètres et imprégné d'antibiotiques, peut être déposé directement au niveau du site chirurgical pour assurer une diffusion locale progressive d'antibiotiques. Introduit en 2015 au CHU de Québec-Université Laval (ci-après CHU de Québec), le sulfate de calcium a rapidement été adopté dans la pratique clinique avec une utilisation croissante en chirurgie orthopédique, vasculaire et en neuromodulation associée à des coûts élevés. L'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) a été sollicitée par la Direction des services professionnels (DSP) afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité reliées à l'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques dans la prévention et le traitement des infections.

Les données probantes disponibles suggèrent que le sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques pourrait être bénéfique pour le traitement des infections particulièrement dans les cas d'ostéomyélites. Les données sont toutefois très limitées pour évaluer son efficacité en prophylaxie des infections. De plus, la place de l'administration locale d'antibiotiques parmi les différentes mesures recommandées pour le contrôle et la prévention des infections des sites opératoires n'est présentement pas abordée par les guides de pratique en orthopédie, en chirurgie vasculaire ou en prévention des infections. L'analyse des données d'innocuité recensées suggère que l'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques est généralement associée à des événements indésirables mineurs, mais la qualité et la quantité des données disponibles limitent toutefois l'appréciation globale des risques associés. L'analyse des données recueillies auprès d'informateurs clés du CHU de Québec et issues des dossiers médicaux de patients montre que les indications pour lesquelles le sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques a été utilisé sont plus larges que celles relevées dans la littérature. De plus, des lacunes observées dans la documentation et la protocolisation de son utilisation soulèvent des enjeux de traçabilité et de gestion de risques au CHU de Québec.

En raison de l'état actuel des connaissances, l'UETMIS recommande au CHU de Québec de restreindre l'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques pour le traitement des ostéomyélites ou des infections confirmées ou suspectées d'implants chirurgicaux incluant les neurostimulateurs, et ce, dans le cadre d'une pratique innovante. Le recueil de données d'efficacité et d'innocuité est suggéré afin de réévaluer ultérieurement la pertinence et la sécurité de son utilisation. L'UETMIS recommande également le développement et l'implantation au CHU de Québec d'un protocole commun de préparation et d'une procédure de documentation de l'utilisation du sulfate calcium imprégné d'antibiotiques. L'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques en prophylaxie des infections du site opératoire n'est pas recommandée à moins que cette pratique soit effectuée dans le cadre d'un projet de recherche clinique visant à développer les connaissances.

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET SIGLES

CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CHUL	Centre hospitalier de l'Université Laval
DPE	Dossier patient électronique
ECR	Essai clinique randomisé
ETMIS	Évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HAS	Haute Autorité de Santé
HEJ	Hôpital de l'Enfant-Jésus
HSFA	Hôpital Saint-François d'Assise
INSPQ	Institut national de santé publique du Québec
L'HDQ	L'Hôtel-Dieu de Québec
MAUDE	<i>Manufacturer and User Facility Device Experience</i>
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PCI	Prévention et contrôle des infections
PMMA	Polyméthacrylate de méthyle
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méthicilline
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
UETMIS	Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS.....	IV
SOMMAIRE	V
LISTE DES ABRÉVIATIONS ET SIGLES.....	VI
TABLE DES MATIÈRES	VII
LISTE DES ANNEXES.....	IX
LISTE DES FIGURES.....	IX
LISTE DES TABLEAUX.....	IX
RÉSUMÉ.....	XI
1. INTRODUCTION.....	1
2. QUESTIONS DÉCISIONNELLE ET D'ÉVALUATION.....	2
2.1 Question décisionnelle.....	2
2.2 Questions d'évaluation.....	2
3. MÉTHODOLOGIE D'ÉVALUATION.....	3
3.1 Évaluation de l'efficacité, de l'innocuité et de la sécurité	3
3.1.1 Recherche documentaire	3
3.1.2 Sélection et évaluation de l'admissibilité des publications	3
3.1.3 Évaluation de la qualité des publications et extraction des données	3
3.2 Description des pratiques d'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques au CHU de Québec	5
3.2.1 Recueil de données par la réalisation d'entrevues avec des informateurs clés	5
3.2.2 Recueil de données dans les dossiers de patients	5
3.2.3 Recueil de données par le service des approvisionnements	5
3.3 Contextualisation	5
3.4 Révision	5
3.5 Modifications au plan d'évaluation	5
4. INFORMATIONS GÉNÉRALES.....	7
4.1 Infections en chirurgie orthopédique	7
4.2 Infections en chirurgie vasculaire.....	8
4.3 Infections lors de la pose ou la révision de neurostimulateurs.....	9
4.4 Place de l'antibiothérapie locale peropératoire dans la prévention et le traitement des infections	9
5. RÉSULTATS.....	11
5.1 Résultats portant sur l'efficacité du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques.....	11
5.1.1 Résultats portant sur l'efficacité du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques utilisé pour le traitement d'infections	12
5.1.1.1 Ostéomyélites	12

5.1.1.2 Révision de prothèses infectées du genou ou de la hanche.....	21
5.1.1.3 Infections liées aux implants vasculaires	23
5.1.2 Résultats portant sur l'efficacité du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques utilisé pour la prévention des infections.....	24
5.1.3 Synthèse et appréciation globale des données probantes portant sur l'efficacité du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques	25
5.2 Résultats portant sur l'innocuité du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques	28
5.2.1 Effets indésirables reliés au sulfate de calcium	28
5.2.2 Effets indésirables selon le type d'antibiotiques utilisés.....	31
5.2.3 Synthèse et appréciation globale des données probantes portant sur l'innocuité du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques	32
5.3 Études et protocoles en cours	32
5.4 Description des pratiques d'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques au CHU de Québec ..	33
5.4.1 Description des pratiques aux blocs opératoires de l'HEJ, l'HSFA et au CHUL	33
5.4.2 Analyse des données du DPE concernant l'utilisation du sulfate de calcium à l'HSFA	34
5.4.3 Limites des données du DPE.....	38
5.4.4 Coûts reliés à l'utilisation du STIMULAN® dans les hôpitaux du CHU de Québec	39
6. DISCUSSION.....	40
6.1 L'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques pour le traitement des infections : des bénéfices possibles pour les patients atteints d'ostéomyélite, mais avec un niveau de preuves faible	40
6.2 Les données disponibles ne permettent pas de statuer sur l'efficacité du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques utilisé en prophylaxie des infections.....	41
6.3 L'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques: des données limitées pour établir le profil de sécurité et des enjeux de gestion des risques à considérer.....	41
6.4 Le sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques : une utilisation à mieux définir au CHU de Québec en appréciant l'état actuel des connaissances.....	42
7. RECOMMANDATIONS.....	44
8. CONCLUSION	47
ANNEXES	48
RÉFÉRENCES	59

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1. SITES INTERNET CONSULTÉS POUR LA RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE GRISE	48
ANNEXE 2. STRATÉGIES DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE DANS LES BASES DE DONNÉES INDEXÉES	51
ANNEXE 3. SITES INTERNET CONSULTÉS POUR LA RECHERCHE DE PROTOCOLES PUBLIÉS	54
ANNEXE 4. LISTE DES DOCUMENTS EXCLUS APRÈS ÉVALUATION DE L'ADMISSIBILITÉ ET RAISONS D'EXCLUSION	55
ANNEXE 5. PROCÉDURE DE RECONSTITUTION STANDARDISÉE UTILISÉE POUR LA PRÉPARATION DU STIMULAN® À L'HÔPITAL SAINT-FRANÇOIS D'ASSISE.....	57

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1. CADRE D'ANALYSE POUR L'ÉVALUATION DE L'UTILISATION DU SULFATE DE CALCIUM IMPRÉGNÉ D'ANTIBIOTIQUES EN CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET VASCULAIRE ET POUR LA RÉVISION DE NEUROSTIMULATEURS	10
FIGURE 2. DIAGRAMME DE SÉLECTION DES DOCUMENTS PORTANT SUR L'EFFICACITÉ DU SULFATE DE CALCIUM IMPRÉGNÉ D'ANTIBIOTIQUES	11
FIGURE 3. DIAGRAMME DE SÉLECTION DES DOCUMENTS PORTANT SUR L'INNOCUITÉ DU SULFATE DE CALCIUM IMPRÉGNÉ D'ANTIBIOTIQUES	28
FIGURE 4. NOMBRE D'INTERVENTIONS CHIRURGICALES AVEC UTILISATION DU STIMULAN® AU BLOC OPÉRATOIRE DE L'HSFA PAR ANNÉE SELON LE SECTEUR CHIRURGICAL ENTRE LE 18 AOÛT 2015 ET LE 31 JUILLET 2017	34

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1. CRITÈRES DE SÉLECTION ET LIMITES	4
TABLEAU 2. CLASSIFICATION DE L'OSTÉOMYÉLITE DE CIERNY ET MADER [15].....	8
TABLEAU 3. ÉTUDES INCLUSES DANS LE RAPPORT DE L'UETMIS ET DANS LA REVUE SYSTÉMATIQUE DE VAN VUGT ET AL. [38].....	13
TABLEAU 4. PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DES ÉTUDES AVEC GROUPE DE COMPARAISON PORTANT SUR L'EFFICACITÉ DU SULFATE DE CALCIUM IMPRÉGNÉ D'ANTIBIOTIQUES UTILISÉ POUR LE TRAITEMENT DES OSTÉOMYÉLITES EN CONCOMITANCE AVEC UN DÉBRIDEMENT CHIRURGICAL.....	15
TABLEAU 5. PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DES SÉRIES DES CAS PORTANT SUR L'EFFICACITÉ DU SULFATE DE CALCIUM IMPRÉGNÉ D'ANTIBIOTIQUES UTILISÉ POUR LE TRAITEMENT DES OSTÉOMYÉLITES EN CONCOMITANCE AVEC UN DÉBRIDEMENT CHIRURGICAL	16
TABLEAU 6. TAUX D'ÉRADICATION DES INFECTIONS ISSUS DES ÉTUDES AVEC GROUPE DE COMPARAISON PORTANT SUR L'EFFICACITÉ DU SULFATE DE CALCIUM IMPRÉGNÉ D'ANTIBIOTIQUES UTILISÉ POUR LE TRAITEMENT DES OSTÉOMYÉLITES EN CONCOMITANCE AVEC UN DÉBRIDEMENT CHIRURGICAL	17
TABLEAU 7. TAUX D'ÉRADICATION DES INFECTIONS ISSUS DES SÉRIES DE CAS PORTANT SUR L'EFFICACITÉ DU SULFATE DE CALCIUM IMPRÉGNÉ D'ANTIBIOTIQUES UTILISÉ POUR LE TRAITEMENT DES OSTÉOMYÉLITES EN CONCOMITANCE AVEC UN DÉBRIDEMENT CHIRURGICAL	18

TABLEAU 8. TAUX D'INTERVENTIONS SUPPLÉMENTAIRES EN LIEN AVEC LE TRAITEMENT DE L'INFECTION ISSUS DES ÉTUDES COMPARATIVES PORTANT SUR L'EFFICACITÉ DU SULFATE DE CALCIUM IMPRÉGNÉ D'ANTIBIOTIQUES UTILISÉ POUR LE TRAITEMENT DES OSTÉOMYÉLITES EN CONCOMITANCE AVEC UN DÉBRIDEMENT CHIRURGICAL.....	19
TABLEAU 9. TAUX D'INTERVENTIONS SUPPLÉMENTAIRES EN LIEN AVEC LE TRAITEMENT DE L'INFECTION ISSUS DES SÉRIES DE CAS PORTANT SUR L'EFFICACITÉ DU SULFATE DE CALCIUM IMPRÉGNÉ D'ANTIBIOTIQUES UTILISÉ POUR LE TRAITEMENT DES OSTÉOMYÉLITES EN CONCOMITANCE AVEC UN DÉBRIDEMENT CHIRURGICAL	20
TABLEAU 10. PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DES ÉTUDES ORIGINALES PORTANT SUR L'EFFICACITÉ DU SULFATE DE CALCIUM IMPRÉGNÉ D'ANTIBIOTIQUES UTILISÉ DANS LE CADRE DE LA RÉVISION DE PROTHÈSES INFECTÉES DU GENOU OU DE LA HANCHE.....	21
TABLEAU 11. TAUX D'ÉRADICATION DE L'INFECTION ISSUS DES SÉRIES DE CAS RÉTROSPECTIVES PORTANT SUR L'EFFICACITÉ DU SULFATE DE CALCIUM IMPRÉGNÉ D'ANTIBIOTIQUES UTILISÉ DANS LE CADRE DE LA RÉVISION DE PROTHÈSES INFECTÉES DU GENOU OU DE LA HANCHE.....	22
TABLEAU 12. PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DE L'ÉTUDE DE GENOVESE <i>ET AL.</i> PORTANT SUR L'EFFICACITÉ DU SULFATE DE CALCIUM IMPRÉGNÉ D'ANTIBIOTIQUES UTILISÉ POUR LE TRAITEMENT DES INFECTIONS LIÉES AUX IMPLANTS VASCULAIRES	23
TABLEAU 13. PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DES SÉRIES DE CAS PORTANT SUR L'EFFICACITÉ DU SULFATE DE CALCIUM IMPRÉGNÉ D'ANTIBIOTIQUES UTILISÉ EN PROPHYLAXIE	24
TABLEAU 14. SYNTHÈSE DES RÉSULTATS SUR LE TAUX D'INFECTIONS ISSUS DES SÉRIES DE CAS PORTANT SUR L'EFFICACITÉ DU SULFATE DE CALCIUM IMPRÉGNÉ D'ANTIBIOTIQUES UTILISÉ EN PROPHYLAXIE	25
TABLEAU 15. PRINCIPAUX RÉSULTATS RAPPORTÉS DANS LES ÉTUDES PORTANT SUR LE TEMPS DE RÉSORPTION DU SULFATE DE CALCIUM IMPRÉGNÉ D'ANTIBIOTIQUES.....	30
TABLEAU 16. CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES DES PATIENTS	34
TABLEAU 17. TYPE D'INTERVENTIONS CHIRURGICALES AVEC UTILISATION DE STIMULAN® IMPRÉGNÉ D'ANTIBIOTIQUES AU BLOC OPÉRATOIRE DE L'HSFA ENTRE LE 18 AOÛT 2015 ET LE 31 JUILLET 2017	35
TABLEAU 18. UTILISATION DU STIMULAN® AU BLOC OPÉRATOIRE DE L'HSFA SELON LE TYPE DE CHIRURGIES ET LE CONTEXTE CLINIQUE ENTRE LE 18 AOÛT 2015 ET LE 31 JUILLET 2017 (n = 113).....	36
TABLEAU 19. TYPE ET COMBINAISON D'ANTIBIOTIQUES UTILISÉS AVEC LE STIMULAN® AU BLOC OPÉRATOIRE DE L'HSFA ENTRE LE 18 AOÛT 2015 ET LE 31 JUILLET 2017 (n = 109).....	36
TABLEAU 20. SECTIONS DU DPE où EST CONSIGNÉE L'UTILISATION DU STIMULAN® ENTRE LE 18 AOÛT 2015 ET LE 31 JUILLET 2017 (n = 113)	37
TABLEAU 21. SECTIONS DU DPE où EST CONSIGNÉE L'INFORMATION SUR LES ANTIBIOTIQUES UTILISÉS AVEC LE STIMULAN® ENTRE LE 18 AOÛT 2015 ET LE 31 JUILLET 2017 (n = 113)	37
TABLEAU 22. DÉLAI ENTRE LA CHIRURGIE ET L'EXAMEN D'IMAGERIE où EST RAPPORTÉ LA PRÉSENCE OU L'ABSENCE DE BILLES DE STIMULAN®	38
TABLEAU 23. COÛTS POUR DIFFÉRENTS FORMATS DE STIMULAN® STANDARD ET RAPID CURE	39
TABLEAU 24. RÉPARTITION DES ACHATS DE STIMULAN® AU CHU DE QUÉBEC ENTRE LE 1 ^{ER} AVRIL 2016 ET LE 13 DÉCEMBRE 2017, PAR HÔPITAL	39

RÉSUMÉ

INTRODUCTION

Avec la préoccupation d'améliorer la prévention et le traitement des infections en chirurgie, l'utilisation locale d'antibiotiques par l'implantation de substituts osseux s'est progressivement développée. Le sulfate de calcium, substitut osseux biorésorbable, pourrait être un véhicule efficace pour l'administration d'une antibiothérapie locale au niveau du site opératoire ou pour le traitement d'une plaie complexe. Ce dispositif auquel sont ajoutés un ou plusieurs antibiotiques peut être préparé directement au bloc opératoire sous forme de billes de différents diamètres. Le sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques est utilisé au CHU de Québec-Université Laval (ci-après CHU de Québec) depuis plus de deux ans en chirurgie orthopédique, en chirurgie vasculaire et lors de la pose ou la révision de neurostimulateurs. En raison de l'accroissement de l'utilisation au cours de la dernière année et des préoccupations quant aux indications, aux modalités d'utilisation et aux coûts, l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) du CHU de Québec a été sollicitée par la Direction des services professionnels afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité reliées à l'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques dans la prévention et le traitement des infections.

QUESTION DÉCISIONNELLE

Doit-on utiliser le sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques pour la prévention et le traitement des infections en chirurgie orthopédique et vasculaire et pour le traitement des plaies complexes au CHU de Québec ?

QUESTIONS D'ÉVALUATION

1. Quelle est l'efficacité du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques lorsqu'utilisé pour le traitement des infections liées aux implants orthopédiques, aux implants vasculaires, à la pose de neurostimulateurs ainsi que pour le traitement des ostéomyélites et des plaies complexes ?
2. Quelle est l'efficacité du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques lorsqu'utilisé en prophylaxie pour la prévention des infections lors de la pose ou la révision d'implants orthopédiques, d'implants vasculaires et de neurostimulateurs ?
3. Quels sont les effets indésirables et les complications liés à l'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques ?
4. Quels sont les autres enjeux à considérer quant à l'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques (p. ex.: coûts, ressources humaines, modalités de préparation, traçabilité, suivi des effets indésirables) ?

MÉTHODOLOGIE

Une recension de la littérature scientifique a été effectuée à partir de plusieurs bases de données indexées et de la littérature grise. Les sites Internet d'organismes en ETMIS ainsi que ceux d'associations professionnelles ont également été consultés. La recherche visait à identifier des revues systématiques, des méta-analyses, des essais cliniques randomisés (ECR), des études observationnelles ainsi que des guides de pratique portant sur l'efficacité du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques utilisé en contexte prophylactique ou infectieux lors de chirurgies orthopédiques, vasculaires, pour la pose ou la révision de neurostimulateurs ou pour le traitement de plaies complexes. Les documents rédigés en français ou en anglais, à partir de 1990 jusqu'au 5 décembre 2017, ont été inclus dans la recherche. Deux évaluateurs ont procédé de manière indépendante à la sélection, à l'évaluation de la qualité des documents et à l'extraction des données. Les principaux indicateurs recherchés étaient les taux d'infections du site chirurgical, d'éradication de l'infection, le temps requis pour l'éradication des infections et le taux d'interventions supplémentaires réalisées en lien avec le traitement de l'infection (p.ex. chirurgie, prolongation d'antibiothérapie systémique). Une évaluation de la sécurité et de l'innocuité a été effectuée à partir des études retenues pour le volet efficacité de ce projet d'évaluation et une recherche complémentaire dans les bases de données *Medline* (*PubMed*) et *Embase*. Les études observationnelles, les séries de cas et les études de cas ont également été considérées pour ce volet. De plus, la base de

données MAUDE (*Manufacturer and User Facility Device Experience*) de la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine a été interrogée pour compléter la recherche sur l'innocuité et la sécurité.

Des entrevues avec des informateurs clés ont été réalisées afin de décrire les pratiques d'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques au CHU de Québec. Une analyse de données issues du Dossier patient électronique (DPE) a été effectuée chez 99 patients ayant reçu du STIMULAN® lors de chirurgie orthopédique, vasculaire ou lors de la pose ou révision de neurostimulateurs à l'HSFA entre le 1^{er} août 2015 et le 31 juillet 2017. Les principaux indicateurs d'intérêt incluaient les indications pour lesquelles le sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques a été utilisé, incluant le contexte curatif ou prophylactique, le type de chirurgie, le type de sulfate de calcium, le type et la dose d'antibiotiques. Le profil de dissolution des billes de sulfate de calcium a été estimé à partir des données d'imagerie médicale post-chirurgicale lorsque disponibles. L'information concernant les sections du DPE où il était possible de retracer l'utilisation de sulfate de calcium dans le dossier médical a également été colligée. Le Service des approvisionnements du CHU de Québec a également été sollicité afin d'évaluer les volumes et les coûts reliés à l'usage de sulfate de calcium utilisés pendant les années financières 2015-2016, 2016-2017 et 2017-2018.

RÉSULTATS

Efficacité du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques utilisé pour le traitement des infections

Ostéomyélite

La recherche documentaire a permis d'identifier une revue systématique, un ECR, trois études observationnelles rétrospectives, trois séries de cas prospectives, sept séries de cas rétrospectives et un avis d'experts portant sur le traitement des ostéomyélites.

Les auteurs d'une revue systématique publiée en 2016 ont estimé que les résultats d'efficacité des substituts osseux imprégnés d'antibiotiques étaient prometteurs, mais que les preuves étaient insuffisantes pour se prononcer en raison du nombre limité d'études et de patients inclus ainsi que de la présence d'un risque élevé de biais dans la majorité des études. Les taux d'éradication des infections rapportés dans trois études avec groupe de comparaison portant sur l'efficacité du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques dans le traitement de l'ostéomyélite variaient entre 80 et 92 %. Les résultats issus d'un ECR comparant l'utilisation du sulfate de calcium imprégné de tobramycine 4 % à l'utilisation d'un implant temporaire de polyméthacrylate de méthyle (PMMA) imprégné d'antibiotiques ne suggèrent pas de différence de taux d'éradication des infections entre les deux groupes (85,7 %). Deux études observationnelles comparatives ont observé de meilleurs taux d'éradication des infections avec le sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques comparativement au débridement chirurgical seul (80% versus 60%) ou associé à un implant temporaire de PMMA imprégné d'antibiotiques (92 % versus 64 %). Les résultats issus des séries de cas prospectives et rétrospectives tendent à corroborer les taux d'éradication des infections observés dans les études comparatives (88 à 100 %). Les données rapportées dans l'ensemble des études considérées ne permettent pas de se prononcer quant à l'impact du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques sur le délai d'éradication de l'infection ainsi que sur le nombre d'interventions supplémentaires (antibiothérapie, amputations, chirurgies et débridements) requises pour traiter les ostéomyélites. Un avis d'experts publié en 2006 rapporte que les données des études disponibles étaient suffisantes pour justifier une utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques dans le cadre du comblement de la cavité osseuse du site infecté dans le cas d'ostéite sur os continu, mais qu'il n'est pas possible de conclure quant à son efficacité à traiter l'infection osseuse.

Les principales limites des études ayant évalué l'efficacité du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques dans le traitement des ostéomyélites sont essentiellement liées au type de devis utilisé, à la présence de co-interventions et à l'hétérogénéité entre les études quant aux situations cliniques, aux types de substituts de sulfate de calcium, aux types et doses d'antibiotiques, à la définition de l'éradication des infections et aux périodes de suivi des patients, soulevant un questionnement sur la capacité de généraliser les résultats observés.

Révision de prothèses infectées du genou ou de la hanche

La recherche documentaire a permis d'identifier trois séries de cas rétrospectives évaluant l'efficacité du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques dans le cadre de révisions de prothèses articulaires infectées. Des taux d'éradication des infections supérieurs à 90 % ont été observés dans deux études qui portaient sur une révision de prothèse en un ou deux

temps avec implantation d'une nouvelle prothèse. Le retrait de la nouvelle prothèse a été nécessaire pour 9 % des patients selon les résultats d'une étude. Une autre étude qui portait sur un traitement avec conservation de la prothèse articulaire rapporte un taux d'éradication des infections de 52 %. Dans cette même étude, un changement de prothèse a été nécessaire pour 22 % des patients et le recours à une antibiothérapie systémique supplémentaire pour 28 %.

Implants vasculaires

L'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotique pour le traitement d'infections de prothèses vasculaires a été évaluée dans une série de cas prospective reposant sur un très petit nombre de patients. L'infection a été éradiquée pour tous les patients et aucune infection récurrente, thrombose, pseudoanévrisme, hémorragie ou amputation n'a été observée.

Efficacité du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques pour la prévention des infections

L'efficacité du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques en prophylaxie des infections a été rapportée dans deux études, soit une série de cas portant sur des patients traités par fixation interne de fractures ouvertes et une autre sur la révision d'arthroplasties prothétiques totales aseptiques du genou ou de la hanche. Aucune infection tardive ou ostéomyélite n'a été observée deux ans après la chirurgie dans le cas des fixation internes des fractures ouvertes alors que des taux d'infections de prothèses de 6,1 et 3,4 % ont été rapportés chez les patients ayant eu une révision d'arthroplastie du genou ou de la hanche, respectivement. La portée des résultats de ces deux études reste très limitée notamment par l'absence de groupe de comparaison qui ne permet pas d'apprécier au plan clinique la signification des résultats observés. Aucune étude portant sur l'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques lors de l'implantation primaire d'un implant orthopédique, d'une prothèse vasculaire ou d'un neurostimulateur en condition aseptique n'a été identifiée. De plus, aucune étude n'a été identifiée pour une utilisation dans les cas de révisions aseptiques de prothèses vasculaires ou de révisions de neurostimulateurs. Ainsi, les données disponibles sont insuffisantes pour pouvoir se prononcer sur la valeur ajoutée de l'utilisation de sulfate de calcium pour l'administration d'une antibiothérapie locale comparativement aux autres interventions prophylactiques recommandées pour la prévention des infections du site opératoire, telles que l'administration systémique d'antibiotiques en phase pré, per ou postopératoire, l'asepsie cutanée du site opératoire, le maintien du contrôle glycémique et thermique peropératoire.

Innocuité du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques

La recherche documentaire pour le volet innocuité a permis de recenser un ECR, trois études observationnelles, 15 séries de cas faisant l'objet de 16 publications et deux rapports de cas. La recherche dans la base de données MAUDE a permis d'identifier huit rapports d'incidents distincts survenus entre 2013 et 2016. Une hypercalcémie transitoire a été rapportée chez trois patients. L'intervalle de temps où une résorption complète des billes de sulfate de calcium a été observée chez 100 % des patients varie entre 1,5 et six mois. Le développement d'excédents aux abords des plaies et une ossification hétérotopique ont également été rapporté dans quelques études. Aucune allergie au sulfate de calcium ou aux antibiotiques utilisés n'a été répertoriée. Peu de données pharmacocinétiques ont évalué la biodisponibilité de l'antibiotique en situation clinique. Deux études d'un même auteur suggèrent que le risque de toxicité rénale reliée à la tobramycine ou à la vancomycine en fonction du volume de sulfate de calcium utilisé et de la clairance de la créatinine serait faible en se basant sur les résultats de simulations effectuées à partir de mesures de concentration sérique d'antibiotiques à différents temps postopératoires. Dans la littérature et dans la base de données MAUDE, quelques cas d'insuffisance rénale ont été rapportés, mais le lien de causalité est difficile à établir en raison de la présence de nombreux cofacteurs (p. ex. : hypertension artérielle, obésité, diabète) et co-interventions (p. ex. : antibiothérapie intraveineuse postopératoire). Aucune donnée n'a été répertoriée concernant le risque d'antibiorésistance relié à la présence intracorporelle des billes de sulfate de calcium. L'interprétation des données d'innocuité est limitée par le nombre et la qualité des résultats disponibles pouvant générer une sous-évaluation des risques associés à l'utilisation du sulfate de calcium et des antibiotiques.

Étude et protocole en cours

Un protocole d'ECR visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité du sulfate de calcium imprégné de tobramycine utilisé en prophylaxie lors d'intervention de revascularisation de l'artère fémorale a été répertorié. L'étude qui se déroulera au Canada devrait inclure 60 patients entre le 1^{er} décembre 2017 et le 1^{er} décembre 2018.

Description des pratiques d'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques au CHU de Québec

Selon les informations recueillies lors des entrevues réalisées, le sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques est utilisé depuis 2015 au bloc opératoire de l'HSFA et depuis 2016 aux blocs opératoires de l'HEJ et du CHUL dans un contexte de prévention ou de traitement d'infections principalement en chirurgie orthopédique, vasculaire et en neuromodulation. Des données sur l'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques à l'HSFA ont été extraites du DPE pour 113 interventions chirurgicales réalisées en orthopédie (n = 54), en chirurgie vasculaire (n = 37) et en neuromodulation (n = 22). Le sulfate de calcium a principalement été administré lors de chirurgies de reprise (74 %) et en contexte prophylactique (65 %). Les antibiotiques les plus fréquemment utilisés étaient la vancomycine seule et associée à la gentamicine ou à la tobramycine. L'information concernant l'utilisation du sulfate de calcium a été consignée dans le protocole opératoire, la fiche d'implantation et la note de soins infirmiers du bloc opératoire pour une majorité des interventions (77 %, 96 % et 77 % respectivement). L'information sur les antibiotiques utilisés a été consignée dans la note de soins infirmiers du bloc opératoire pour 81 % des chirurgies, dans le protocole opératoire et la fiche d'ordonnance de médicaments pour 48 % et 33 % des chirurgies, respectivement. Selon les données recueillies auprès du Service des approvisionnements du CHU de Québec, 292 unités de sulfate de calcium auraient été achetées depuis son introduction en août 2015 totalisant un coût global de 239 529 \$ au 13 décembre 2017.

CONSTATS

L'appréciation des données issues de la recherche documentaire, du contexte d'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques au CHU de Québec et des échanges avec le groupe de travail interdisciplinaire a conduit aux constats suivants :

- L'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques pour le traitement des infections : des bénéfices possibles pour les patients atteints d'ostéomyélite, mais avec un niveau de preuves faible;
- Les données disponibles ne permettent pas de statuer sur l'efficacité du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques utilisé en prophylaxie des infections;
- L'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques : des données limitées pour établir le profil de sécurité et des enjeux de gestion des risques à considérer;
- Le sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques : une utilisation à mieux définir au CHU de Québec en appréciant l'état actuel des connaissances.

RECOMMANDATIONS

Recommandation 1

Il est recommandé à la Direction des services professionnels (DSP) du CHU de Québec de restreindre l'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques pour des cas d'ostéomyélite ou d'infections confirmées ou suspectées d'implants chirurgicaux incluant les neurostimulateurs, et ce, dans le cadre de l'évaluation d'une pratique innovante afin de mieux définir la place de ce traitement parmi les options thérapeutiques disponibles.

L'UETMIS suggère que les médecins de chacune des disciplines concernées se concertent afin de préciser les indications du sulfate de calcium dans le traitement des infections confirmées ou suspectées.

L'UETMIS suggère également de collecter des données pour chaque patient ayant une implantation de sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques afin d'évaluer certains paramètres prospectivement.

Un audit devra être réalisé après un an de collecte pour réévaluer la pertinence et la sécurité liées à l'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques dans le traitement de l'ostéomyélite et des infections d'implants chirurgicaux.

S'il est souhaité de poursuivre une utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques en prophylaxie des infections du site opératoire, l'UETMIS suggère que cette pratique soit effectuée dans le cadre d'un projet de recherche clinique visant à développer les connaissances sur l'efficacité et l'innocuité.

Recommandation 2

Il est recommandé à la Direction clientèle - Chirurgie et périopératoire en collaboration avec la Direction des services professionnels (DSP), à la Direction des services infirmiers (DSI) et au Conseil des médecins, dentistes et pharmaciens (CMDP) du CHU de Québec de définir les modalités de préparation et les méthodes de documentation de l'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques au bloc opératoire.

L'UETMIS suggère que des représentants des blocs opératoires, de la pharmacie, de la PCI, des médecins prescripteurs, de la gestion des risques (Module Qualité, sécurité et gestion des risques de la DEQEAI) soient consultés pour développer et implanter :

- Une procédure standardisée de prescription des antibiotiques (p. ex. : ordonnance préimprimée, vérification des allergies);
- Un protocole commun de préparation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques;
- Une procédure commune de documentation de l'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques.

CONCLUSION

À ce jour, les données probantes disponibles suggèrent un effet bénéfique possible du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques dans le traitement des infections et plus particulièrement des ostéomyélites. Les preuves sont toutefois insuffisantes pour apprécier la valeur ajoutée de son utilisation en prévention des infections du site opératoire. Peu d'événements indésirables en lien avec l'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques ont été rapportés, mais le nombre et la qualité des données disponibles ne permettent pas d'établir le profil de sécurité avec certitude. Ainsi, l'UETMIS recommande de restreindre l'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques au traitement des ostéomyélites ou des infections confirmées ou suspectées d'implants chirurgicaux incluant les neurostimulateurs, et ce, dans le cadre de l'évaluation d'une pratique innovante.

1. INTRODUCTION

La prévention et le traitement des infections sont des enjeux majeurs au bloc opératoire. De nombreux facteurs peuvent influencer le risque de complications postopératoires en lien avec un processus infectieux, tels que la pathologie traitée, les caractéristiques de l'intervention chirurgicale, la présence de comorbidités et le contexte environnemental et organisationnel de l'établissement de santé en prévention des infections nosocomiales [1, 2]. Avec la préoccupation d'améliorer le résultat chirurgical du traitement des infections ostéoarticulaires ou d'implants chirurgicaux, l'utilisation locale d'antibiotiques par l'implantation de substituts osseux s'est progressivement développée. Le sulfate de calcium, substitut osseux biorésorbable, pourrait être un véhicule efficace pour l'administration d'une antibiothérapie à diffusion locale au site opératoire ou pour le traitement d'une plaie complexe. Récemment, un nouveau dispositif de sulfate de calcium synthétique hémihydraté a été commercialisé. Le produit peut être préparé directement au bloc opératoire sous forme de billes de différents diamètres et être imprégné de divers antibiotiques selon le choix thérapeutique. Le sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques est utilisé au CHU de Québec-Université Laval (ci-après CHU de Québec) depuis plus de deux ans en chirurgie orthopédique, en chirurgie vasculaire et lors de la pose ou la révision de neurostimulateurs. En raison de l'accroissement de l'utilisation au cours de la dernière année et des préoccupations quant aux indications, aux modalités d'utilisation et aux coûts, l'Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) du CHU de Québec a été sollicitée par la Direction des services professionnels (DSP) afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité reliées à l'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques dans la prévention et le traitement des infections.

2. QUESTIONS DÉCISIONNELLE ET D'ÉVALUATION

2.1 Question décisionnelle

Doit-on utiliser le sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques pour la prévention et le traitement des infections en chirurgie orthopédique et vasculaire et pour le traitement des plaies complexes au CHU de Québec ?

2.2 Questions d'évaluation

1. Quelle est l'efficacité du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques lorsqu'utilisé pour le traitement:
 - des infections liées aux implants orthopédiques
 - des infections liées aux implants vasculaires
 - des infections liées à la pose de neurostimulateurs
 - des ostéomyélites
 - des plaies complexes ?
2. Quelle est l'efficacité du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques lorsqu'utilisé en prophylaxie pour la prévention des infections lors:
 - de la pose ou de la révision d'implants orthopédiques
 - de la pose ou de la révision d'implants vasculaires
 - de la pose de neurostimulateurs ?
3. Quels sont les effets indésirables et les complications liés à l'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques ?
4. Quels sont les autres enjeux à considérer quant à l'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques (p. ex. : coûts, ressources humaines, modalités de préparation, traçabilité, suivi des effets indésirables) ?

3. MÉTHODOLOGIE D'ÉVALUATION

3.1 Évaluation de l'efficacité, de l'innocuité et de la sécurité

3.1.1 Recherche documentaire

Le Tableau 1 résume les critères de sélection, les limites ainsi que les indicateurs définis *a priori* utilisés pour effectuer la recherche documentaire en lien avec les questions d'évaluation pour les volets efficacité et innocuité. Une recension des publications scientifiques a été effectuée à partir des bases de données indexées *Medline* (*PubMed*), *Embase*, du *Centre for Reviews and Dissemination*, de la bibliothèque *Cochrane* et d'autres sources documentaires (littérature grise) afin d'identifier les études de synthèse, avec ou sans méta-analyse, de même que les guides de pratique. La recherche documentaire se poursuit dans le respect de la hiérarchie des devis d'études présentée au Tableau 1 sous diverses conditions incluant 1) l'absence d'étude de synthèse; 2) des études de synthèse de qualité méthodologique insuffisante; 3) la mise à jour d'une étude de synthèse; 4) des études primaires de faible qualité incluses dans l'étude de synthèse; 5) un nombre limité d'essais cliniques randomisés (ECR) ou 6) des ECR de faible qualité méthodologique. Les sites Internet d'organismes en évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (ETMIS) ainsi que ceux d'associations professionnelles ont été consultés afin de rechercher des documents pertinents. La liste des organismes et des bases de données considérés est présentée à l'Annexe 1. Les stratégies de recherche utilisées sont présentées à l'Annexe 2. Les bibliographies des articles pertinents ont aussi été examinées pour relever d'autres références d'intérêt. Une recherche complémentaire a été réalisée en utilisant les moteurs de recherche *Google Scholar* et *Open access journals* (<http://www.scirp.org>) pour identifier des publications en libre accès. La recherche de protocoles d'études de synthèse en cours de réalisation a été effectuée dans la bibliothèque *Cochrane* et dans la base de données PROSPERO du *Centre for Reviews and Dissemination* (*The University of York, National Institute for Health Research*; www.crd.york.ac.uk/prospero/). Les sites www.clinicaltrials.gov des *U.S. National Institutes of Health* et *Current Controlled Trials Ltd.* de *Springer Science+Business Media* (*BioMed Central*, www.controlled-trials.com) ont été consultés pour retracer des ECR en cours. Les résultats de cette recherche sont présentés à l'Annexe 3.

Une évaluation de la sécurité et de l'innocuité a été effectuée à partir des études retenues pour le volet efficacité de ce projet d'évaluation. De plus, une recherche complémentaire dans les bases de données *Medline* (*PubMed*) et *Embase* a été réalisée. Les études observationnelles, les séries de cas et les études de cas ont été considérées pour le volet sécurité et innocuité. De plus, la base de données MAUDE (*Manufacturer and User Facility Device Experience*) de la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine a été interrogée pour compléter la recherche sur l'innocuité et la sécurité.

3.1.2 Sélection et évaluation de l'admissibilité des publications

La sélection des études a été effectuée de manière indépendante par deux évaluateurs (R.D. et G.A.) selon les critères d'inclusion et les limites spécifiés au Tableau 1. En cas de désaccord, l'avis d'un troisième évaluateur (M.R.) était sollicité afin de parvenir à un consensus.

3.1.3 Évaluation de la qualité des publications et extraction des données

La qualité des publications a été évaluée de manière indépendante par deux évaluateurs (R.D. et G.A.). L'évaluation de la qualité méthodologique des revues systématiques ainsi que des guides de pratique a été réalisée à l'aide des grilles R-AMSTAR [3] et AGREE II [4], respectivement. Les études originales ont été évaluées à partir des grilles d'analyse adaptées du guide méthodologique de l'UETMIS du CHU de Québec [5]. L'avis d'un troisième évaluateur (M.R. ou A.N.) a été sollicité lors de désaccords sur l'appréciation de la qualité afin de parvenir à un consensus. Les études dont la qualité méthodologique était insuffisante ont été exclues. L'extraction des données a été effectuée par deux évaluateurs indépendants (R.D. et G.A.) à l'aide d'une grille spécifique à ce projet. Les études évaluées et retenues sont présentées à la section 5.1 pour le volet de l'efficacité et à la section 5.2 pour le volet de la sécurité et de l'innocuité. La liste des publications exclues ainsi que les raisons d'exclusion sont présentées à l'Annexe 4.

TABLEAU 1. CRITÈRES DE SÉLECTION ET LIMITES

CRITÈRES D'INCLUSION	
Population	Adultes ayant une des conditions médicales suivantes : <ul style="list-style-type: none"> - Pose ou révision d'un implant orthopédique - Pose ou révision d'un implant vasculaire - Pose d'un neurostimulateur - Infection d'un implant orthopédique ou vasculaire - Plaie complexe - Ostéomyélite
Intervention	Utilisation de sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques (CaSO ₄) (p. ex. : STIMULAN [®] , Osteoset [®] , Osteoset T [®] , Boneplast [®]) <ul style="list-style-type: none"> - Sulfates de calcium comparés entre eux (STIMULAN[®], Osteoset[®], Osteoset T[®], Boneplast[®]) - Tout autre type de substitut osseux imprégné d'antibiotiques : <ul style="list-style-type: none"> - ciments osseux acryliques (PMMA) (p. ex. : Septopal[®], Spacer G[®], Vancogenx[®]) - phosphate de calcium (p. ex. : Haelos[®], Vitoss[®], Calcibon[®], Bonesource[®], Cementek[®], ChronOs[®]) - à base de collagène (p. ex. : Collatamp[®], Septocoll[®]) - Administration systémique d'antibiotiques - Aucune administration d'antibiotiques locaux
Comparateurs	Efficacité : (indicateurs en lien avec la prévention et le traitement des infections) <ul style="list-style-type: none"> - Infections du site chirurgical en lien avec la plaie, l'implant ou le site d'insertion du neurostimulateur - Guérison des plaies infectées - Éradication de l'infection en lien avec l'implant, l'ostéomyélite ou le site d'insertion du neurostimulateur - Temps requis pour l'éradication des infections - Taux d'élation de l'antibiotique à partir des billes de sulfate de calcium - Décès évités - Autres interventions supplémentaires pour contrôler l'infection (p.ex. recours à une antibiothérapie systémique, débridement, retrait de l'implant, amputation)
Résultats	<p>Innocuité :</p> <p>Effets indésirables reliés au sulfate de calcium :</p> <ul style="list-style-type: none"> - allergies - réactions inflammatoires - hypercalcémie - présence de résidus de sulfate de calcium au site d'insertion <p>Effets indésirables reliés à l'antibiothérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - allergies - insuffisance rénale aiguë - ototoxicité (p. ex. : avec l'utilisation d'aminoglycosides) - résistance aux antibiotiques - présence de l'antibiotique dans le sang (au-delà d'un seuil acceptable) - mortalité
Types de documents hiérarchisés en fonction de la force du devis	I. Rapports d'ETMIS, revues systématiques avec ou sans méta-analyse, guides de pratique II. ECR III. Études observationnelles IV. Séries de cas V. Études de cas VI. Études de laboratoire VII. Avis ou consensus d'experts
LIMITES	
Langue : français et anglais	Période : 1990 au 5 décembre 2017
	Résumés de congrès Études sur l'efficacité incluant moins de cinq patients
CRITÈRES D'EXCLUSION	

3.2 Description des pratiques d'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques au CHU de Québec

3.2.1 Recueil de données par la réalisation d'entrevues avec des informateurs clés

Des entrevues avec des chirurgiens et avec un anesthésiologue qui utilisent du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques ainsi qu'avec les infirmiers(ères) qui coordonnent les blocs opératoires ont été réalisées. Les données concernant le type et les quantités de sulfate de calcium utilisés, le type d'antibiotique utilisé, les modalités de préparation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques, le nombre de chirurgiens et les indications pour lesquelles le produit est utilisé ont été recueillies. Le nombre et les dates des chirurgies pour lesquelles du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques a été utilisé au bloc opératoire ont été obtenus par l'entremise des assistantes infirmières-chef (AIC) aux ressources des blocs opératoires.

3.2.2 Recueil de données dans les dossiers de patients

Un recueil de données dans le Dossier patient électronique (DPE) a été planifié pour décrire l'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques au CHU de Québec entre le 18 août 2015 et le 31 juillet 2017. L'autorisation d'accès aux dossiers des patients a été obtenue auprès de la Directrice des services professionnels du CHU de Québec. Les données ont été extraites des dossiers médicaux des patients dans le DPE en utilisant l'application Cristal-Net, et ce, par deux évaluateurs (R.D. et G.A.) qui se sont partagé l'ensemble des dossiers de façon équivalente. À des fins de validation, 10 % des dossiers de chaque évaluateur ont été sélectionnés de façon aléatoire et vérifiés par l'autre évaluateur. Les principaux indicateurs d'intérêt incluaient les indications pour lesquelles le sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques a été utilisé, les types de chirurgies, le type de sulfate de calcium, le type et la dose d'antibiotiques. Le profil de dissolution des billes de sulfate de calcium a été estimé à partir des données postopératoires d'imagerie médicale lorsque disponibles. Le contexte curatif ou prophylactique d'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques a été défini pour chacune des interventions chirurgicales par un évaluateur (R.D. et G.A.) et validé par un autre (A.N.) à partir de l'analyse des informations inscrites dans le protocole opératoire, les notes de suivi et les résultats de laboratoire. Lorsqu'il était fait mention d'un processus infectieux confirmé ou suspecté, l'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques était considérée comme étant à visée curative. Les sections du DPE où il était possible de retracer l'utilisation de sulfate de calcium dans le dossier médical ont également été colligées. Il pouvait s'agir du protocole opératoire, de la fiche d'implantation, du formulaire d'ordonnance et des notes de soins infirmiers du bloc opératoire. Des analyses statistiques descriptives ont été réalisées pour décrire la distribution de chacune des variables à l'aide du logiciel *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS version 23).

3.2.3 Recueil de données par le Service des approvisionnements

Une compilation des achats de sulfate de calcium au CHU de Québec pour les années financières 2016-2017 et 2017-2018 a été effectuée par le Service des approvisionnements afin d'évaluer les volumes et les coûts reliés à l'usage de sulfate de calcium depuis son introduction en août 2015 jusqu'au 13 décembre 2017.

3.3 Contextualisation

La démarche d'évaluation a été réalisée en collaboration avec des experts du CHU de Québec. Les membres du groupe de travail interdisciplinaire étaient représentatifs de plusieurs directions et départements (voir la liste en page III). Ils ont participé à l'identification des enjeux et des dimensions à considérer pour la recherche d'informations ainsi qu'à l'analyse de la synthèse des connaissances issues de la démarche d'évaluation réalisée par l'équipe de l'UETMIS. Ces échanges ont contribué à la compréhension du contexte de l'établissement, à l'identification des aspects organisationnels à considérer ainsi qu'à l'élaboration des constats et des recommandations.

3.4 Révision

Le rapport a été révisé par les membres du groupe de travail interdisciplinaire (voir liste en page III). Il a été révisé et adopté par les membres du Conseil scientifique de l'UETMIS lors de sa réunion du 6 février 2018.

3.5 Modifications au plan d'évaluation

Le plan d'évaluation pour la réalisation de ce rapport est disponible sur le site du CHU de Québec (<http://www.chudequebec.ca/professionnels-de-la-sante/evaluation/rapports-d-evaluation.aspx>). Il a été décidé d'exclure *a posteriori* les études d'efficacité incluant moins de cinq patients. L'indicateur concernant le succès de la greffe a également été retiré de la liste des indicateurs d'intérêt en raison de la non-pertinence de cet indicateur pour le

traitement ou la prévention des infections. Les auteurs estiment, après appréciation, que ces modifications n'ont pas entraîné de biais aux différentes étapes de la réalisation (recherche documentaire, résultats, analyse, interprétation, discussion, recommandation, conclusion) de cette évaluation.

4. INFORMATIONS GÉNÉRALES

Le risque d'infection du site opératoire chez les patients hospitalisés pour une intervention chirurgicale se situerait autour de 2 %, avec une sous-estimation probable liée aux difficultés d'évaluation après la sortie de l'hôpital [2]. Certains patients sont reconnus comme étant plus à risque d'infection en raison notamment de la présence de facteurs liés à l'intervention chirurgicale (p. ex. : type et durée de la chirurgie, reprise chirurgicale, pose d'implants), liés au patient lui-même (p. ex. : âge, diabète, tabagisme, autres comorbidités), ainsi que des facteurs environnementaux et organisationnels relatifs à la prévention des infections nosocomiales (p. ex. : surveillance, protocole) [1]. La survenue d'infections constitue une source majeure de morbidité et de mortalité associée à un allongement de la durée de séjour hospitalier, à la nécessité de visites médicales supplémentaires, à une prolongation de l'utilisation d'antibiotiques, à une diminution de la qualité de vie et à une augmentation des coûts directs et indirects des soins de santé [6-9]. La prévention et le traitement des infections sont des préoccupations importantes en chirurgie et particulièrement en chirurgie orthopédique et vasculaire lorsque du matériel prothétique est impliqué.

4.1 Infections en chirurgie orthopédique

Infections de prothèses articulaires

La pose d'une prothèse articulaire, ou arthroplastie, est une intervention chirurgicale visant à remplacer en partie ou en totalité une articulation par un implant artificiel. Selon les données 2015-2016 du Registre canadien des remplacements articulaires, il s'est effectué au Québec 10 400 arthroplasties de la hanche et 12 200 arthroplasties du genou, soit une augmentation de plus de 20 % en cinq ans [10]. Les reprises chirurgicales représentaient près de 10 % de ces interventions et sont reliées à la présence d'un processus infectieux respectivement dans 21 % et 33 % des reprises d'arthroplasties de la hanche et des reprises d'arthroplasties du genou. Moins de 0,1 % des arthroplasties initiales ont été effectuées en raison d'une infection ostéo-articulaire. Le taux moyen d'infections à la suite d'une arthroplastie initiale se situerait entre 0,3 à 1,7 % pour les prothèses de la hanche [7] et entre 0,8 à 1,9 % pour les prothèses du genou [7, 11-13]. Les infections aiguës apparaissent habituellement dans les trois premiers mois suivant l'intervention et se manifestent par des signes cliniques tels que de la fièvre, une forte douleur au site opératoire, une rougeur de la cicatrice avec présence ou non d'écoulements. Les infections chroniques se manifestent plusieurs mois après l'intervention et sont souvent diagnostiquées plus tardivement à la suite d'une douleur ou d'un descellement de la prothèse [7]. Les bactéries à Gram positif tels que les staphylocoques ou les streptocoques sont responsables à elles seules d'environ 65 % des infections de prothèses. Environ 20 % des infections seraient polymicrobiennes alors que 6 % seraient causées par les bactéries à Gram négatif (p. ex. : les entérobactéries) [7].

Le traitement des infections de prothèses articulaires consiste généralement en une intervention chirurgicale combinée à une antibiothérapie [6-8]. Les options chirurgicales incluent l'exérèse de la prothèse avec réimplantation (en une ou deux étapes), le débridement avec conservation de la prothèse, l'exérèse sans réimplantation ou l'amputation. Les modalités de l'antibiothérapie sont guidées par l'approche chirurgicale choisie et par les caractéristiques de l'infection.

La prévention des infections de prothèses articulaires repose sur une intervention antimicrobienne périopératoire avec notamment l'administration appropriée d'antibiotiques prophylactiques, une préparation adéquate du patient et du site opératoire incluant une asepsie cutanée, le maintien du contrôle glycémique et d'une normothermie périopératoire [1, 2, 14]. La réalisation d'échantillonnage préopératoire (p. ex. : dépistage du *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline [SARM]) chez les patients à risque et l'implantation d'un système de surveillance sont des stratégies prophylactiques également recommandées [1].

Ostéomyélite

L'ostéomyélite est une infection de la moelle osseuse ou des structures osseuses environnantes. La cause la plus commune d'ostéomyélite est la survenue d'une infection bactérienne postopératoire ou post-traumatique [15]. La classification de l'ostéomyélite proposée par Cierny et Mader [15] en fonction de la partie affectée de l'os, du statut physiologique du patient et de l'environnement local est présentée au Tableau 2. Une infection aiguë se manifeste habituellement au cours des deux premières semaines suivant l'inoculation avec le pathogène. Si l'infection n'est pas traitée, l'ostéomyélite peut évoluer vers la chronicité et entraîner plusieurs complications telles qu'un retard de consolidation des fractures, une pseudarthrose ou l'échec de l'implantation d'une prothèse. Il n'y a pas de période définie

à partir de laquelle une infection aiguë devient chronique, mais la présence de nécrose et de séquestration osseuse est observable uniquement dans la forme chronique [16]. L'ostéomyélite aiguë est généralement traitée par l'administration systémique d'antibiotiques alors que l'ostéomyélite chronique nécessite un débridement chirurgical des tissus infectés nécrosés combiné à un traitement systémique d'antibiotiques à large spectre (p. ex. : vancomycine, ciprofloxacine, gentamicine).

TABLEAU 2. CLASSIFICATION DE L'OSTÉOMYÉLITE DE CIERNY ET MADER [15]

Type anatomique	Statut physiologique du patient
Stade 1 : médullaire Infection confinée aux surfaces intramédullaires de l'os.	Classe A : Patient sain.
Stade 2 : superficielle Infection confinée à la surface de l'os.	Classe B : Patient avec facteurs de risques locaux ou systémiques, rendant difficile la prise en charge infectieuse.
Stade 3 : localisée séquestration corticale qui peut être éliminée chirurgicalement sans compromettre la stabilité osseuse.	Classe C
Stade 4 : diffuse Infection avec perte de stabilité osseuse avant ou après le débridement. Nécessite une résection intercalaire de l'os pour arrêter le processus de la maladie.	Patient pour qui le risque lié au traitement est supérieur à celui de la maladie

4.2 Infections en chirurgie vasculaire

Infections de prothèses vasculaires

L'incidence des infections de prothèses vasculaires est de l'ordre de 0,5 à 4 % selon le type de prothèse et sa localisation [17]. Le taux de mortalité en lien avec une infection de prothèse vasculaire est de l'ordre de 10 à 25 % dans les 30 jours suivant le diagnostic et de 50 % un an après le diagnostic. Le taux d'amputations à la suite d'une infection de prothèse vasculaire est de l'ordre 4 à 14 % [17, 18]. Trois types principaux de prothèses vasculaires sont majoritairement utilisés, soit les prothèses artérioveineuses, fémoropoplitées et aortiques [6, 19]. La contamination peut se faire directement par le site chirurgical (par la cicatrice), par contact d'un foyer infectieux, par contact avec le tube digestif (fistule prothéro-digestive) ou plus rarement par voie hématogène [18]. Les bactéries à Gram positif, en particulier le *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), seraient responsables d'environ 53 % des infections alors que les bactéries à Gram négatif telles que les entérobactéries seraient en cause pour environ 15 % des infections de prothèses vasculaires. Environ 20 % des infections seraient d'origine polymicrobienne [18]. Le traitement radical comprend l'excision de la prothèse et la revascularisation des membres inférieurs par une allogreffe artérielle cryopréservée ou l'utilisation des veines fémorales prélevées chez le patient. Ces remplacements avec un matériel autogène permettent une revascularisation *in situ* et ont une meilleure résistance à l'infection. L'autre possibilité de revascularisation est extra-anatomique par pontage axillo-bi-fémoral, surtout utilisée en cas de fistule prothéro-digestive. La prévention des infections repose sur des mesures périopératoires efficaces incluant l'utilisation d'une antibioprophylaxie systémique à large spectre, une asepsie cutanée, une dépilation appropriée du site opératoire ainsi que le contrôle glycémique et thermique périopératoire [1]. La réalisation d'échantillonnage préopératoire (p. ex. : dépistage du SARM) chez les patients à risque et l'implantation d'un système de surveillance sont des stratégies prophylactiques également recommandées [1].

Plaies diabétiques

Un ulcère du pied diabétique est une plaie ouverte qui apparaît généralement sous le pied chez environ 15 % des patients diabétiques. Parmi les personnes qui développent un ulcère du pied, 6 % seront hospitalisées en raison d'une infection ou d'une autre complication liée à l'ulcère [20]. Plusieurs facteurs combinés peuvent être responsables de la formation des ulcères, tels que le manque de sensation dans le pied, une mauvaise circulation sanguine, des déformations du pied, une irritation (p. ex. : friction ou pression) et un traumatisme, ainsi qu'un diabète de longue durée [21]. Pour les plaies de pied diabétique, une chirurgie de débridement ou une amputation peuvent être requises en cas d'infections graves, d'ostéomyélite ou de lésions irréversibles nécrotiques. Afin d'augmenter la vascularisation du pied, un pontage peut être recommandé.

4.3 Infections lors de la pose ou de la révision de neurostimulateurs

La neurostimulation vise à soulager la douleur chronique en produisant une paresthésie par des impulsions électriques contrôlées par une ou plusieurs électrodes et qui altère la perception ou la sensation de douleur [22]. Les neurostimulateurs comportent trois composantes implantables, soit un générateur d'impulsions avec une pile interne, une extension reliant le neurostimulateur et une ou plusieurs électrodes. Le générateur d'impulsions est implanté dans une poche sous-cutanée créée à l'abdomen ou dans le haut de la fesse. Une extension ou rallonge relie le neurostimulateur à une ou plusieurs électrodes de stimulation placées à proximité de la moelle épinière en zone épидurale. Les complications les plus fréquentes en lien avec la neuromodulation médullaire sont liées au dispositif et incluent les migrations d'électrodes (23 % à 38 %), les bris d'électrodes et les infections (de 4 % à 6 %). Elles entraînent parfois des révisions, des retraits ou des remplacements du système de neuromodulation [23]. Des interventions supplémentaires peuvent aussi être nécessaires notamment pour le remplacement de la pile en cas d'épuisement du neurostimulateur (durée de vie de quatre à neuf ans) [24].

4.4 Place de l'antibiothérapie locale peropératoire dans la prévention et le traitement des infections

L'utilisation locale d'antibiotiques au site chirurgical repose notamment sur l'hypothèse que le développement d'un biofilm bactérien jouerait un rôle important dans le développement et la persistance de l'infection d'implants médicaux [17, 18]. Le biofilm bactérien se formerait d'abord par l'adhésion des bactéries à la surface de l'implant, puis par une agrégation et une multiplication des bactéries formant des microcolonies qui produisent une matrice extracellulaire [25, 26]. Il s'agit d'une matrice visqueuse qui nuit à la pénétration des antibiotiques et des cellules du système immunitaire, favorisant ainsi une inflammation et une infection chronique persistante [25, 27]. L'antibiothérapie locale viserait à fournir une concentration d'antibiotiques qui excède la concentration minimale inhibitrice (CMI) ou la concentration bactéricide pour la plupart des microorganismes, avec une concentration sérique faible pendant un ou plusieurs jours voire semaines [28, 29]. Elle pourrait permettre d'éviter certaines toxicités associées aux antibiotiques systémiques administrés par voie intraveineuse.

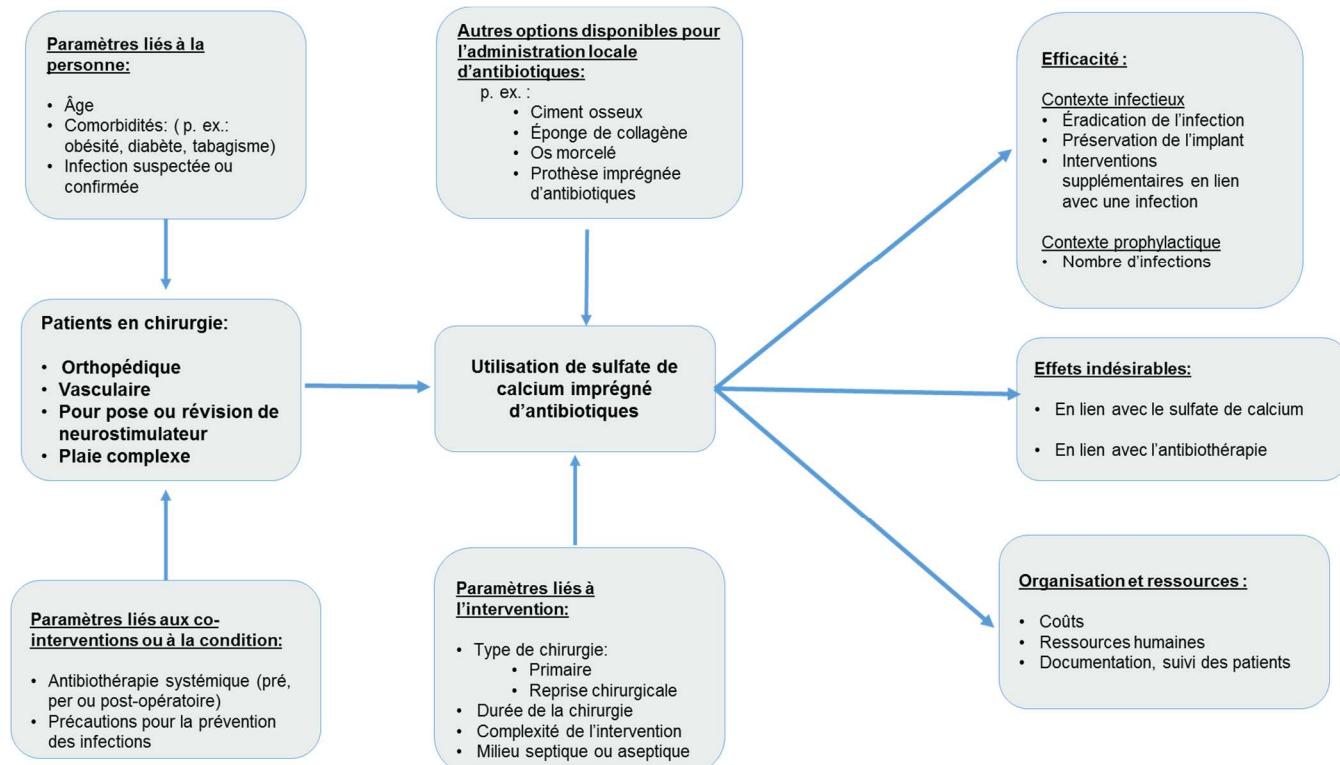
En chirurgie vasculaire, l'utilisation de prothèses imprégnées d'antibiotiques en prophylaxie pourrait présenter un intérêt anti-infectieux. En chirurgie orthopédique, des ciments osseux imprégnés d'antibiotiques, essentiellement les ciments synthétiques à base de polyméthylméthacrylate (PMMA), peuvent être utilisés pour le comblement des espaces et le support structurel ainsi que pour l'administration locale d'antibiotiques [30-32]. Le PMMA imprégné d'antibiotiques est utilisé depuis le début des années 1980 pour le traitement des ostéomyélites, le comblement de déficits osseux ou lors de révisions de prothèses orthopédiques [30, 31]. Il s'agit d'un matériau d'origine acrylique dense et non résorbable, pouvant créer un état inflammatoire. Lorsque ce matériau est utilisé uniquement dans le cadre de l'administration locale d'antibiotiques, le PMMA se présente sous forme d'un chapelet de billes qui doit être retiré après quelques semaines, ce qui nécessite une seconde intervention chirurgicale. De plus, son utilisation est restreinte aux antibiotiques thermostables puisqu'une chaleur pouvant atteindre 60 à 80 degrés Celsius est dégagée lors de la polymérisation [30]. D'autres composés biodégradables ont été développés pour diffuser une antibiothérapie locale. Ces composés peuvent être classés en trois catégories : 1) les polymères d'origine naturelle (p. ex. : éponge de collagène), 2) des substituts osseux à base de calcium (p. ex. : sulfate de calcium, phosphate de calcium) ou 3) des polymères synthétiques (acide polyglycolique ou acide poly-L-lactique) [33].

Le sulfate de calcium hémihydraté synthétique a été développé par l'industrie et commercialisé pour permettre une diffusion locale d'antibiotiques au site opératoire. Le sulfate de calcium d'origine naturelle produit à partir du gypse déshydraté, aussi appelé plâtre de Paris, est connu depuis longtemps pour ses propriétés d'agent de comblement osseux, notamment dans le traitement de l'ostéite et de l'ostéomyélite [34]. Il a également été utilisé comme transporteur d'antibiotiques pour le traitement local d'infections osseuses, mais avec des connaissances limitées concernant ses

propriétés physico-chimiques ainsi qu'une grande variabilité dans la qualité et les méthodes de fabrication. Une des caractéristiques du sulfate de calcium est sa biorésorption avec une capacité de dégradation en six à 12 semaines [34-36]. Le sulfate de calcium hémihydraté synthétique commercialisé depuis plusieurs années se présente sous forme de billes qui peuvent être utilisées directement sur les sites à traiter ou sous forme de poudre qui doit être préalablement réhydratée pour former une pâte. La pâte obtenue peut être incorporée à des moules afin de former, après séchage, des billes de diamètre prédéterminé. Des billes imprégnées d'antibiotiques peuvent être produites par l'ajout au mélange de sulfate de calcium d'antibiotiques sous forme liquide ou en poudre [37]. Au Canada, deux marques commerciales de sulfate de calcium sont disponibles, soit l'OSTEOSET® (Wright Medical Technology, Arlington, TN) et le STIMULAN® (Biocomposites, Wilmington, NC). Ces composés ont été homologués par Santé Canada en 2002 et 2013, respectivement, en tant que dispositifs médicaux de catégorie III, c'est-à-dire destinés à demeurer dans le corps pendant au moins 30 jours consécutifs ou absorbés par celui-ci. Le STIMULAN® est disponible sous deux formes, soit la forme *standard* et la forme *rapid cure* dont la polymérisation est plus rapide [37]. Différents volumes entre 10 mL et 50 mL sont disponibles. L'OSTEOSET T® est une variante de l'OSTEOSET® qui est vendue sous forme de billes de différents diamètres déjà imprégnées de tobramycine 4 %. Ce composé a été homologué par Santé Canada en 1999 mais n'est pas homologué par la FDA.

La Figure 1 représente une vue d'ensemble du cadre d'analyse pour l'évaluation de l'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques pour la prévention et le traitement des infections du site chirurgical au CHU de Québec.

FIGURE 1. CADRE D'ANALYSE POUR L'ÉVALUATION DE L'UTILISATION DU SULFATE DE CALCIUM IMPRÉGNÉ D'ANTIBIOTIQUES EN CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET VASCULAIRE ET POUR LA RÉVISION DE NEUROSTIMULATEURS

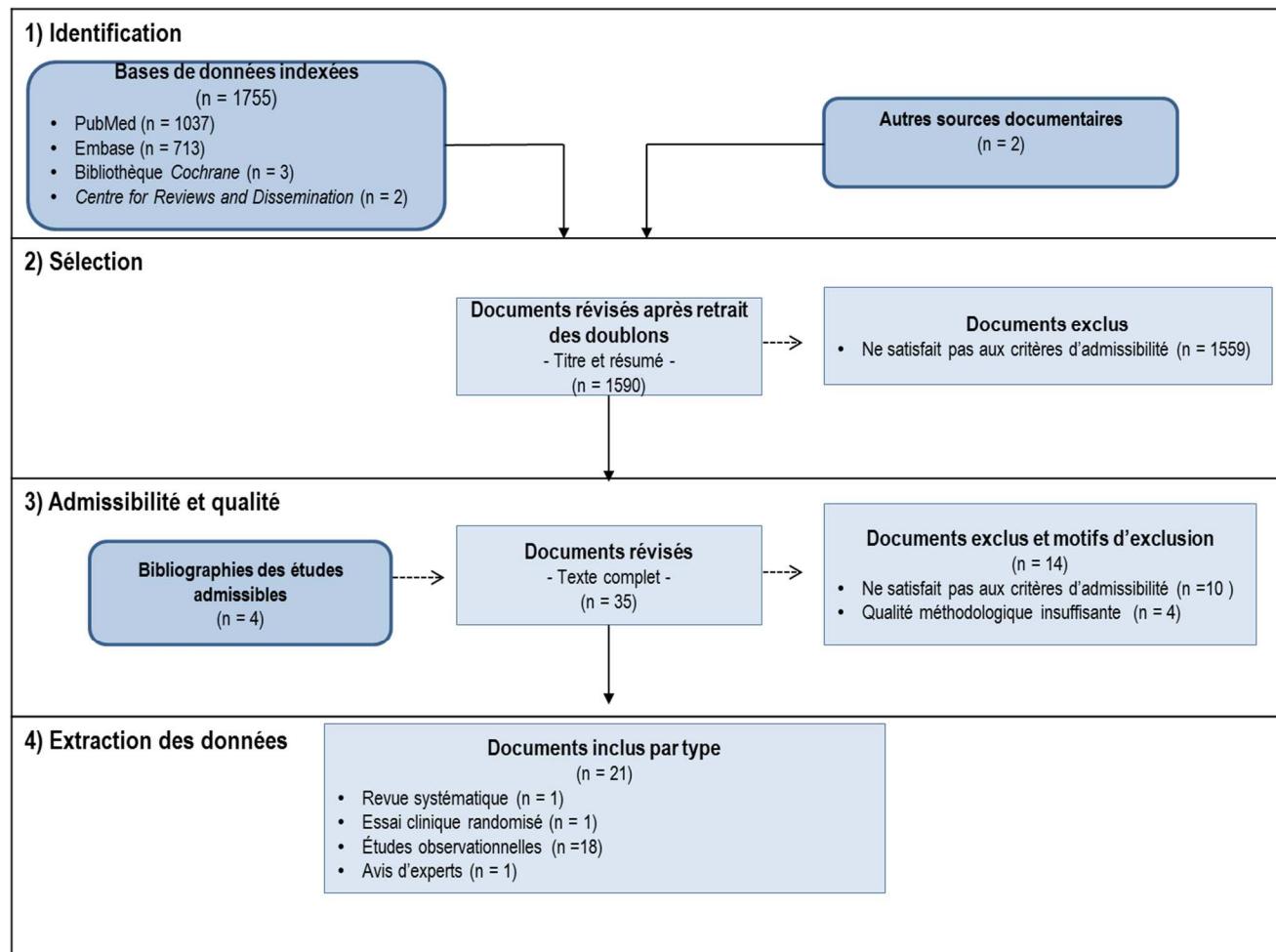


5. RÉSULTATS

5.1 Résultats portant sur l'efficacité du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques

La recherche documentaire a permis d'identifier 1590 documents différents. Au total, 35 publications ont été sélectionnées et évaluées pour leur admissibilité. Les documents retenus incluent une revue systématique [38], un ECR [39], 18 études observationnelles [40-57] et un avis d'experts [58]. Le diagramme du processus de sélection des documents est présenté à la Figure 2.

FIGURE 2. DIAGRAMME DE SÉLECTION DES DOCUMENTS PORTANT SUR L'EFFICACITÉ DU SULFATE DE CALCIUM IMPRÉGNÉ D'ANTIBIOTIQUES



Dernière recherche effectuée le 5 décembre 2017

5.1.1 Résultats portant sur l'efficacité du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques utilisé pour le traitement d'infections

L'efficacité du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques a été évaluée dans une revue systématique [38], 14 études [39, 41, 42, 44, 46-48, 50-53, 55-57] et un avis d'experts [58] pour le traitement des ostéomyélites, dans trois études pour la révision de prothèses infectées du genou ou de la hanche [43, 49, 54] et dans une étude pour le traitement des infections liées aux implants vasculaires [45]. Aucune étude issue de la recherche documentaire n'a été identifiée quant au traitement des infections liées à la pose de neurostimulateurs ou aux plaies complexes.

5.1.1.1 Ostéomyélites

Revue systématique

Une revue systématique publiée en 2016 par van Vugt *et al.* a porté sur l'efficacité de différents substituts osseux synthétiques imprégnés d'antibiotiques dans le traitement des ostéomyélites [38]. Les études originales prospectives et rétrospectives publiées en langue anglaise, néerlandaise ou allemande ont été considérées. Les patients devaient être atteints d'une ostéomyélite chronique quels que soient le type, la cause et la région anatomique. L'éradication de l'infection était l'indicateur primaire évalué alors que les indicateurs secondaires incluaient la biodégradabilité du substitut osseux et son influence sur la régénération osseuse. Sept des 15 études incluses ont porté sur l'évaluation d'un substitut osseux composé de sulfate de calcium, incluant un ECR [39], une étude observationnelle rétrospective [41], quatre séries de cas [42, 46, 47, 57] et un rapport de cas [59]. Les données portent sur un total de 333 patients âgés entre 16 et 88 ans. Une éradication des infections était observée chez de 80 à 100 % des patients de ces études. Les auteurs de la revue systématique ont estimé que les résultats étaient prometteurs, mais que les preuves étaient insuffisantes pour se prononcer sur l'efficacité des substituts osseux imprégnés d'antibiotiques dans le traitement de l'ostéomyélite notamment en raison du nombre limité d'études et de patients inclus dans l'analyse ainsi que de la présence d'un risque élevé de biais dans la majorité des études.

La qualité de la revue systématique apparaît satisfaisante avec une planification de la synthèse (critères d'inclusion et d'exclusion des études, définition des éléments recherchés) et une méthodologie de recherche documentaire ne comportant pas de lacune majeure. Les auteurs ont rapporté les termes utilisés pour leur stratégie de recherche, précisé que la sélection avait été réalisée par deux évaluateurs alors que l'extraction des données a été faite par un évaluateur et vérifiée par un autre. Toutefois, les dates de réalisation de la recherche documentaire ne sont pas rapportées et aucune méthode n'est formulée pour la résolution des désaccords. Dans l'ensemble, les études incluses étaient facilement identifiables et les caractéristiques des populations à l'étude étaient bien décrites. Une évaluation rigoureuse du risque de biais et du niveau de preuves de chaque étude a également été effectuée par les auteurs de la revue systématique.

Considérant que les résultats des études incluses dans la revue de synthèse portaient uniquement sur le traitement des ostéomyélites chroniques et que des nouvelles études pouvaient avoir été publiées, il a été décidé d'élargir la recherche documentaire aux essais cliniques et études observationnelles. Par conséquent, une recherche documentaire a été effectuée pour recenser et réanalyser les résultats des études originales répondant aux critères d'inclusion et d'exclusion présentés à la section méthodologie ainsi qu'aux critères d'évaluation de la qualité méthodologique utilisés par l'UETMIS.

Description des études originales

La recherche documentaire a permis d'identifier un ECR [39], trois études observationnelles rétrospectives [41, 50, 52], trois séries de cas prospectives [53, 55, 56] et sept séries de cas rétrospectives [42, 44, 46-48, 51, 57] portant sur l'efficacité du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques pour le traitement des ostéomyélites. Parmi ces études, six étaient incluses dans la revue systématique de van Vugt *et al.* (Tableau 3). Le rapport de deux cas de Tsai *et al.* [59] qui avait été sélectionné dans l'étude de van Vugt *et al.* n'a pas été retenu pour la présente analyse car il ne rencontre pas les critères de sélection en ce qui concerne le nombre minimal de sujets inclus dans l'étude.

TABLEAU 3. ÉTUDES INCLUSES DANS LE RAPPORT DE L'UETMIS ET DANS LA REVUE SYSTÉMATIQUE DE VAN VUGT ET AL. [38]

Auteur, année [réf]	Rapport de l'UETMIS Recherche documentaire : 1 ^{er} janvier 1990 au 5 décembre 2017	Revue systématique de van Vugt et al. Recherche documentaire : NR
ECR		
McKee, 2010 [39]	X	X
Études observationnelles rétrospectives		
Chang, 2007 [41]	X	X
Krause, 2009 [50]	X	
Luo, 2016 [52]	X	
Séries de cas prospectives (n ≥ 5 patients)		
McKee, 2002 [53]	X	
Shen, 2015 [55]	X	
Sun, 2017 [56]	X	
Séries de cas rétrospectives (n ≥ 5 patients)		
Ferguson, 2014 [42]	X	X
Gauland, 2011 [44]	X	
Gitelis, 2002 [46]	X	
Humm, 2014 [47]	X	X
Jogia, 2015 [48]	X	
Lei, 2012 [51]	X	
von Stechow, 2005 [57]	X	X
Rapport de cas (n < 5 patients)		
Tsai, 2004 [59]		X
NR : non rapportée		

Études avec groupe de comparaison

McKee et al., 2010

L'ECR de McKee et al., publié en 2010, visait à comparer l'efficacité des billes de sulfate de calcium à celle du PMMA imprégné de tobramycine après débridement chirurgical effectué chez des patients atteints d'ostéomyélite chronique non hématogène ou présentant une fracture non consolidée septique d'un os long [39]. Pour être inclus, les patients devaient être âgés de 16 ans et plus et avoir un diagnostic caractérisé par des symptômes cliniques présents depuis plus de 90 jours, la présence d'os nécrotique et une culture bactérienne positive. Les patients ont été randomisés pour recevoir des billes de sulfate de calcium (n = 15) ou de PMMA (n = 15) imprégnées de tobramycine. Toutes les interventions ont été réalisées par un seul chirurgien. Les patients qui recevaient une antibiothérapie ont arrêté leur traitement 14 jours avant la chirurgie. Les principales caractéristiques de l'étude sont présentées au Tableau 4. Dans chacun des groupes, huit cas étaient des fractures septiques non consolidées, sept cas des ostéomyélites chroniques et la cause de l'infection était post-traumatique pour 14 des 15 patients. La proportion de patients ayant une ostéomyélite de type III ou IV, selon la classification Cierny et Mader [15], était moindre dans le groupe intervention (67 %) comparativement au groupe témoin (94 %). La durée moyenne de l'antibiothérapie en période postopératoire était de 12 jours par voie intraveineuse et de 20 jours *per os*. La durée moyenne de suivi était de 38 mois (étendue : 24 à 60 mois). Moins de patients du groupe intervention que du groupe témoin étaient diabétiques (13 versus 20 %) ou fumeurs (33 versus 47 %). Les résultats

de 14 patients dans chaque groupe ont été analysés en raison d'un décès d'une cause non liée à l'étude dans le groupe intervention et d'une perte au suivi dans le groupe témoin.

Chang et al., 2007

Dans l'étude rétrospective de Chang *et al.*, un groupe de 25 patients atteints d'ostéomyélite chronique traités par débridement chirurgical suivi de l'implantation de billes de sulfate de calcium a été comparé à un groupe témoin de 40 patients traités uniquement par débridement chirurgical (Tableau 4) [41]. Parmi les patients inclus, 29 % avaient une ostéomyélite de type III ou IV (classification Cierny et Mader). Ils ont reçu une antibiothérapie intraveineuse postopératoire pendant au moins deux semaines. La durée moyenne de suivi était de 75 mois (étendue : 36 à 334 mois). Les ostéomyélites étaient d'origine hématogène dans 41 cas, postopératoire dans 13 cas et traumatique dans 11 cas. Un sous-groupe a également été formé pour être analysé séparément et était composé de patients non immunosupprimés ayant une ostéomyélite médullaire (type IA selon la classification Cierny et Mader), soit 17 du groupe intervention et 22 du groupe témoin.

Krause et al., 2009

Krause *et al.* visaient à évaluer l'efficacité de l'utilisation de billes de sulfate de calcium imprégnées de tobramycine lors de la réalisation d'amputations transmétatarsiennes chez 60 patients diabétiques avec ulcération chronique (ostéomyélite ou nécrose) de l'articulation métatarsophalangienne ou des orteils réfractaire aux traitements conservateurs [50]. Des billes de sulfate de calcium imprégnées de tobramycine ont été insérées dans l'espace mort du métatarsal avant la fermeture de la peau chez 46 patients. Les 14 autres patients ont subi la même chirurgie sans antibiothérapie locale. Une antibiothérapie intraveineuse postopératoire a été administrée pendant au moins deux semaines à l'ensemble des patients. Des différences étaient observées quant aux caractéristiques initiales entre les deux groupes suggérant une meilleure condition clinique des patients du groupe témoin soit moins de fumeurs (%_{intervention} : 40; %_{témoin} : 31), ulcération plus distales du pied (ulcération aux orteils %_{intervention} : 11; %_{témoin} : 62) et moins d'infections confirmées en période peropératoire notamment à des bactéries multirésistantes (%_{intervention} : 53; %_{témoin} : 26). Au total, 47 patients avaient eu une infection bactérienne identifiée lors des prélèvements peropératoires et ont reçu une antibiothérapie intraveineuse adaptée à l'antibiogramme pour une période moyenne de 2,3 semaines. Vingt-deux d'entre eux ont eu une antibiothérapie orale pour 2,6 semaines supplémentaires (en moyenne). Les patients ont été suivis en moyenne 29 mois (étendue de huit à 12 mois) dans le groupe intervention et 26 mois dans le groupe témoin (étendue de 19 à 46 mois).

Luo et al., 2016

Luo *et al.* ont comparé l'efficacité de l'utilisation de billes de sulfate de calcium en combinaison avec un implant temporaire de PMMA, tous deux imprégnés d'antibiotiques, à l'utilisation d'un implant temporaire de PMMA imprégné d'antibiotiques auprès de 51 patients atteints d'ostéomyélite chronique post-traumatique (n = 27) ou postopératoire du membre inférieur (n = 24) évoluant depuis au moins trois mois (Tableau 4) [52]. Dix patients des deux groupes présentaient une fracture septique non consolidée. Les infections étaient reliées à des fractures fermées ou ouvertes chez 12 et 14 patients, respectivement, du groupe intervention et chez 13 et 12 cas, respectivement, du groupe témoin. Des proportions similaires d'ostéomyélites de type III ou IV selon la classification Cierny et Mader étaient observées dans le groupe intervention (58 %) et le groupe témoin (60 %). Les interventions chirurgicales ont été réalisées en deux temps par le même chirurgien. Un implant temporaire de PMMA imprégné de vancomycine et de gentamicine a été inséré chez tous les patients à la suite d'un débridement chirurgical. Dans le groupe intervention (n = 26), des billes de sulfate de calcium imprégnées de vancomycine ont également été implantées. Les patients des deux groupes ont reçu en période pré-opératoire une combinaison de deux antibiotiques pour une durée d'une semaine et une antibiothérapie intraveineuse postopératoire d'une durée variant entre deux et trois semaines. Tous les patients ont eu une révision chirurgicale pour retirer l'implant temporaire de PMMA, et ce, deux mois environ après la résorption complète des billes de sulfate de calcium et l'absence d'infection. Un suivi moyen de 24 mois a été réalisé. Une proportion similaire de patients étaient diabétiques (19 versus 16 %) ou fumeurs (23 versus 24 %) dans les groupes intervention et témoin, respectivement.

TABLEAU 4. PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DES ÉTUDES AVEC GROUPE DE COMPARAISON PORTANT SUR L'EFFICACITÉ DU SULFATE DE CALCIUM IMPRÉGNÉ D'ANTIBIOTIQUES UTILISÉ POUR LE TRAITEMENT DES OSTÉOMYÉLITES EN CONCOMITANCE AVEC UN DÉBRIDEMENT CHIRURGICAL

Auteur, année, pays [réf]	Période d'inclusion	n patients I / C	Âge moyen (ans) I / C	Principaux sites atteints (%) I / C	Diagnostic	Intervention	Comparateur
Essai clinique randomisé							
McKee, 2010, Canada [39]	2000-2003	15 / 15	44 / 46	fémur: 27 / 20 humérus: 13 / 13 tibia: 53 / 67 ulna: 7 / 0	ostéomyélite chronique non hématogène ou fracture non consolidée septique d'un os long	OSTEOSET T® (tobra 4 %)	PMMA (tobra 2,4 g)
Études observationnelles rétrospectives							
Chang, 2007, Italie [41]	1977-2003	25 / 40	I + C : 40	I + C : fémur: 40 humérus: 8 tibia: 49 radius/ulna: 3	ostéomyélite chronique	OSTEOSET T® (tobra 4 % ou vanco 10 %) ^a	Aucun antibiotique local
Krause, 2009, Canada [50]	1999-2002	46 / 14 ^b	59 / 56	AMP : 89 / 38 orteil : 11 / 62	ostéomyélite du pied diabétique	OSTEOSET T® (tobra 4 %)	Aucun antibiotique local
Luo, 2016, Chine [52]	2011-2015	26 / 25	44 / 42	fémur: 15 / 20 tibia : 73 / 68 calcaneus: 12 / 12	ostéomyélite chronique post-traumatique ou postopératoire du membre inférieur	STIMULAN® (vanco 2 g) + implant PMMA (genta 0,5 g + vanco 4 g)	Implant PMMA (genta 0,5 g + vanco 4 g)

NR : non rapporté; I : intervention; C : comparateur; AMP : articulation métatarsophalangienne; PMMA : polyméthacrylate de méthyle; tobra : tobramycine; vanco : vancomycine; genta : gentamicine

^a Nombre de patients ayant reçu le sulfate de calcium imprégné de tobramycine (n = 19) ou de vancomycine (n = 6).

^b Correspond à 49 et 16 pieds, respectivement pour le groupe intervention et comparateur.

Séries de cas

Au total, 664 patients ont été inclus dans trois séries de cas prospectives [53, 55, 56] et sept séries de cas rétrospectives [42, 44, 46-48, 51, 57]. Les principales caractéristiques de ces études sont présentées au Tableau 5. La majorité des patients dans ces études étaient traités pour une ostéomyélite des os longs des membres supérieurs et inférieurs [42, 44, 46-48, 51, 53, 55], les autres cas portant sur des ostéomyélites de la mâchoire [56] et des vertèbres [57]. La majorité des cas d'ostéomyélite étaient d'origine post-traumatique dans trois études [42, 51, 53] et de type III ou IV (entre 93 et 100 % des patients) dans quatre études où cette information est rapportée [42, 47, 53, 56]. Selon les données disponibles dans cinq études, les patients inclus étaient atteints d'ostéomyélites depuis 0,5 mois à 25 ans [48, 51, 53, 55, 56]. À l'exception d'une étude qui portait spécifiquement sur des patients diabétiques [48], la proportion de patients diabétiques dans les études ayant rapporté l'information variait de 0 à 31 % [53, 55-57]. Les différents types de sulfate de calcium imprégnés d'antibiotiques utilisés sont présentés au Tableau 5. Les patients de l'étude de Sun *et al.* [56] ont reçu une antibiothérapie une à deux semaines avant l'intervention chirurgicale alors que ceux de l'étude de Ferguson *et al.* [42] ont arrêté leurs traitements antibiotiques au moins deux semaines avant la chirurgie. Dans la majorité des études, une antibiothérapie intraveineuse postopératoire a été administrée aux patients pour une durée variant de trois jours à huit semaines [42, 46, 48, 53, 55-57], alors que pour celle de Humm *et al.* [47], cette période variait de six semaines à six mois. Gauland *et al.* mentionnaient qu'une antibiothérapie postopératoire était administrée au besoin [44]. Les patients ont été suivis en moyenne entre 11 et 75 mois. Aucune perte au suivi n'a été rapportée dans la majorité des études [46-48, 51, 53, 55-57]. On remarque dans les séries de cas de Gauland *et al.* et de Ferguson *et al.* des pertes au suivi de 4,3 et 3,6 %, respectivement [42, 44].

TABLEAU 5. PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DES SÉRIES DES CAS PORTANT SUR L'EFFICACITÉ DU SULFATE DE CALCIUM IMPRÉGNÉ D'ANTIBIOTIQUES UTILISÉ POUR LE TRAITEMENT DES OSTÉOMYÉLITES EN CONCOMITANCE AVEC UN DÉBRIDEMENT CHIRURGICAL

Auteur, année, pays [réf]	Période d'inclusion	n patients	Âge moyen (ans)	Principaux sites atteints (%)	Diagnostic	Intervention
Séries de cas prospectives						
McKee, 2002, Canada [53]	1997-1999	25	43	fémur: 24 tibia: 60 humérus: 4 ulna: 12	ostéomyélite post-traumatique avec symptômes \geq quatre mois	OSTEOSET® (tobra 4 %)
Shen, 2015, Chine [55]	2009-2011	14	47	tibia: 79 calcaneus: 14 cheville: 7	ostéomyélite chronique post-traumatique ou postopératoire	Sulfate de calcium (vanco 0,2-1 g)
Sun, 2017, Chine [56]	Juillet 2014-NR	12	54	maxillaire: 25 mandibule: 75	ostéomyélite	OSTEOSET® (vanco 0,5 g)
Séries de cas rétrospectives						
Gitelis, 2002, États-Unis [46]	NR	6	50	fémur: 50 tibia: 50	ostéomyélite chronique	OSTEOSET® (tobra 1,2 g ou tobra/vanco 1 g) ^a
von Stechow, 2005, Allemagne [57]	1999-NR	16	68	vertèbre: 100	spondylodiscite	OSTEOSET T® (tobra 4 %) ou OSTEOSET® (vanco 1 g ou rifam 0,6 mg)
Gauland, 2011, États-Unis [44]	2005-2010	337	NR	Extrémités membres inférieurs: 100	ostéomyélite	STIMULAN® (vanco 0,5 g/genta 0,24 g)
Lei, 2012, Chine [51]	NR	20	41	fémur: 20 tibia: 25 calcaneus: 50 iliaque: 5	ostéomyélite chronique post-traumatique	STIMULAN® (vanco 0,8 g à 4,8 g)
Ferguson, 2014, Royaume-Uni [42]	2006-2010	193	46	fémur: 37 humérus: 5 tibia: 45 cheville: 3 radius: 3	ostéomyélite chronique avec symptômes \geq six mois	OSTEOSET T® (tobra 4 %)
Humm, 2014, Royaume-Uni [47]	2010-2012	21	49	tibia: 100	ostéomyélite chronique	OSTEOSET T® (tobra 4 %)
Jogia, 2015, Royaume-Uni [48]	NR	20	59	pied: 100	ostéomyélite pied diabétique	STIMULAN® (vanco 1 g/genta 0,08 g)

NR : non rapporté; tobra : tobramycine; vanco : vancomycine; genta : gentamicine; rifam : rifampicine

^a Nombre de patients ayant reçu le sulfate de calcium imprégné de tobramycine (n = 5) ou de tobramycine et vancomycine (n = 1).

Analyse des données des études originales

Taux d'éradication des infections et temps requis pour l'éradication

Les résultats portant sur les taux d'éradication des infections liés à l'utilisation de sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques rapportés dans les études comparatives sont présentés au Tableau 6 et dans les séries de cas, au Tableau 7. On remarque que différentes définitions ont été utilisées pour cet indicateur entre les études retenues.

Les taux d'éradication des infections avec le sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques varient entre 80 et 92 % dans les études comparatives. Dans l'ECR de McKee *et al.*, des taux identiques d'éradication des infections ont été observés dans le groupe avec billes de sulfate de calcium (85,7 %) et le groupe avec billes de PMMA (85,7 %) [39]. Ces résultats suggèrent, selon les auteurs, que l'utilisation de sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques pourrait être une alternative efficace aux billes de PMMA qui ne sont pas bioabsorbables [39]. On note par ailleurs dans les deux études observationnelles rétrospectives un taux supérieur d'éradication des infections dans le groupe sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques comparativement au débridement seul [41] ou à la mise en place d'un implant temporaire de PMMA imprégné d'antibiotiques [52]. La différence entre les groupes est statistiquement significative dans l'étude de Luo *et al.* (92,3 versus 64,0 %; $p = 0,034$) [52]. Chang *et al.* rapportent également les taux d'éradication des infections pour un sous-groupe de 39 patients ($n_{intervention} : 17$; $n_{témoin} : 22$) atteints d'une ostéomyélite de type IA selon la classification de Cierny et Mader [41]. Les auteurs rapportent un taux supérieur d'éradication des infections chez les patients du sous-groupe d'ostéomyélites de type IA traités par débridement chirurgical et billes de sulfate de calcium comparativement à ceux traités uniquement par débridement (94 versus 59 %; $p = 0,024$).

TABLEAU 6. TAUX D'ÉRADICATION DES INFECTIONS ISSUS DES ÉTUDES AVEC GROUPE DE COMPARAISON PORTANT SUR L'EFFICACITÉ DU SULFATE DE CALCIUM IMPRÉGNÉ D'ANTIBIOTIQUES UTILISÉ POUR LE TRAITEMENT DES OSTÉOMYÉLITES EN CONCOMITANCE AVEC UN DÉBRIDEMENT CHIRURGICAL

Auteur, année [réf]	n patients I / C	Intervention	Comparateur	Durée moyenne de suivi (mois)	Critères d'éradication de l'infection	Taux d'éradication des infections (%) I / C
Essai clinique randomisé						
McKee, 2010 [39]	14/14	OSTEOSET T® (tobra 4 %)	PMMA (tobra 2,4 g)	38	Plaie propre, sèche sans écoulement ou érythème/oedème/douleur locale, sans signes et symptômes systémiques d'infection à 24 mois (tests sanguins ou radiographie)	86 / 86
Études observationnelles rétrospectives						
Chang, 2007 [41]	25/40	OSTEOSET T® (tobra 4 % ou vanco 10 %) ^a	Aucun antibiotique local	75	Absence de fistulisation, d'œdème, d'érythème local et de douleur sans élévation de la VS ou de la CRP	80 / 60 ^{NS}
Luo, 2016 [52]	26/25	STIMULAN® (vanco 2 g) + implant PMMA (genta 0,5 g + vanco 4 g)	Implant PMMA (genta 0,5 g + vanco 4 g)	24	Guérison clinique de l'incision sans écoulement local ou érythème/oedème/douleur, absence de fièvre systémique et de signes d'infection selon tests sanguins (leucocytes, VS, CRP) ou examens d'imagerie	92 / 64*

I/C : intervention / comparateur; PMMA : polyméthacrylate de méthyle; tobra : tobramycine; vanco : vancomycine; genta : gentamicine; VS : vitesse de sédimentation érythrocytaire; CRP : protéine C réactive; NS : différence non statistiquement significative

* $p = 0,034$

^a Nombre de patients ayant reçu le sulfate de calcium imprégné de tobramycine ($n = 19$) ou de vancomycine ($n = 6$).

D'autre part, entre 88 et 100 % des infections étaient éradiquées après l'implantation de billes de sulfate de calcium imprégnées d'antibiotiques dans les séries des cas recensées. Gauland *et al.* rapportent également un taux d'éradication de l'infection pour 279 des 323 patients inclus dans l'étude (86,4 %) sans administration d'antibiotiques intraveineux après un débridement chirurgical combiné à l'implantation de billes de sulfates de calcium imprégnées de vancomycine et de gentamicine [44].

L'analyse des résultats observés dans les études observationnelles et les séries de cas ne montre pas de différence dans les taux d'éradication des infections en fonction des sites anatomiques atteints, du type de sulfate de calcium ou d'antibiotique utilisé. Ferguson *et al.* ont toutefois rapporté que les 18 récurrences d'infections étaient observées chez des patients ayant une ostéomyélite chronique de type III (n = 11) et IV (n = 7) selon la classification de Cierny et Mader [42]. Il n'y avait cependant pas de différence statistiquement significative entre les patients avec et sans récurrence d'infections quant à la distribution des types d'ostéomyélites selon la classification Cierny et Mader ($p = 0,173$). Certains auteurs des études retenues ont rapporté des résultats portant sur le temps requis pour l'éradication des infections. Deux études ont rapporté une éradication de l'infection pour la majorité de leurs patients deux [52] et trois mois [57] après la chirurgie. Sun *et al.* soulignent que toutes les infections étaient éradiquées six mois après l'intervention [56] tandis que Jogia *et al.* précisent qu'il y a eu éradication de l'infection en cinq semaines (médiane) [48].

TABLEAU 7. TAUX D'ÉRADICATION DES INFECTIONS ISSUS DES SÉRIES DE CAS PORTANT SUR L'EFFICACITÉ DU SULFATE DE CALCIUM IMPRÉGNÉ D'ANTIBIOTIQUES UTILISÉ POUR LE TRAITEMENT DES OSTÉOMYÉLITES EN CONCOMITANCE AVEC UN DÉBRIDEMENT CHIRURGICAL

Auteur, année [réf]	n patients	Intervention	Durée moyenne de suivi (mois)	Critères d'éradication de l'infection	Taux d'éradication des infections (%)
Séries de cas prospectives					
McKee, 2002 [53]	25	OSTEOSET® (tobra 4 %)	28	Guérison de la plaie et des fistules associées sans écoulement, absence de signes systémiques ou symptômes d'infection et absence de douleur au site d'infection	92
Shen, 2015 [55]	14	Sulfate calcium (vanco 0,2-1 g)	38	Suivi (formule sanguine, VS, CRP)	100
Sun, 2017 [56]	12	OSTEOSET® (vanco 0,5 g)	11	Absence de signes cliniques d'infection (douleur, oedème), valeurs de laboratoire normales (formule sanguine, VS, CRP)	100
Séries de cas rétrospectives					
Gitelis, 2002 [46]	6	OSTEOSET® (tobra 1,2 g ou tobra/vanco 1 g) ^a	28	Absence d'infection récurrente	100
von Stechow, 2005 [57]	16	OSTEOSET T® (tobra 4 %) ou OSTEOSET® (vanco 1 g ou rifam 0,6 g)	12-48	Normalisation des valeurs de laboratoire (leucocytes, VS, CRP)	88
Gauland, 2011 [44]	323	STIMULAN® (vanco 0,5 g/genta 0,24 g)	Max 66	Absence de signes cliniques d'infection et résultats d'imagerie ou sanguins normaux (leucocytes, VS, CRP)	94 ^b
Lei, 2012 [51]	20	STIMULAN® (vanco 0,8 g à 4,8 g)	10-30	NR	100
Ferguson, 2014 [42]	193	OSTEOSET T® (tobra 4 %)	44	Absence de récurrence d'infection	91
Humm, 2014 [47]	21	OSTEOSET T® (tobra 4 %)	15	NR	95
Jogia, 2015 [48]	20	STIMULAN® (vanco 1 g/genta 0,08 g)	NR ^c	Absence de récurrence d'infection	100

NR : non rapporté; tobra : tobramycine; vanco : vancomycine; rifam : rifampicine; genta : gentamicine; VS: vitesse de sédimentation érythrocytaire; CRP : protéine C réactive

^a Nombre de patients ayant reçu le sulfate de calcium imprégné de tobramycine (n = 5) ou de tobramycine et vancomycine (n = 1).

^b Taux d'éradication des infections pour l'ensemble des patients.

^c Suivi minimal de 12 mois.

Taux d'interventions supplémentaires en lien avec le traitement de l'infection

Un ECR [39], trois études observationnelles comparatives [41, 50, 52] et six séries de cas [42, 44, 46, 47, 53, 57] ont évalué l'impact de l'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques dans le traitement des ostéomyélites sur les taux d'interventions supplémentaires pour contrôler l'infection. Ces résultats sont présentés aux tableaux 8 et 9.

Les auteurs de cinq études ont rapporté spécifiquement des résultats en lien avec la prise supplémentaire d'antibiotiques pour contrôler l'infection en période postopératoire [39, 41, 42, 44, 52]. Les taux observés de prise d'antibiotiques chez les patients ayant reçu des billes de sulfate de calcium imprégnées d'antibiotiques varient de 0 à 7,7 %. Dans leur ECR, McKee *et al.* (2010) n'ont observé aucune différence pour cet indicateur entre le groupe intervention et le groupe témoin [39]. Les résultats des deux études observationnelles comparatives montrent des taux moins élevés de prise d'antibiotiques dans le groupe intervention [41, 52]. Le recours à des interventions chirurgicales et/ou à des débridements de plaies additionnels pour le contrôle de l'infection chez des patients traités avec du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques a été rapporté dans 10 études [39, 41, 42, 44, 46, 47, 50, 52, 53, 57]. Ces taux varient entre 0 et 14,3 %. Dans l'ECR de McKee *et al.*, deux patients (14,3 %) du groupe intervention ont nécessité un débridement chirurgical de leurs plaies comparativement à aucun du groupe témoin [39]. Des résultats opposés ont plutôt été observés dans les trois études observationnelles comparatives soit une proportion moindre de chirurgies rapportée dans le groupe sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques comparativement au groupe témoin [41, 50, 52]. La différence entre les groupes était statistiquement significative dans les études de Luo *et al.* ($p = 0,034$) [52] et de Krause *et al.* ($p < 0,05$) [50]. La proportion de patients ayant subi une amputation est rapportée dans cinq études [39, 42, 44, 50, 52]. À l'exception de l'étude Krause *et al.*, le taux d'amputations parmi les patients ayant reçu du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques varie de 0 à 6,2 % [39, 44, 50, 52]. Une proportion plus faible d'amputations dans le groupe intervention comparativement au groupe témoin a été rapportée dans deux études [39, 52]. Dans la série de cas de Gauland *et al.*, 20 patients (6,2 %) atteints d'ostéomyélite des extrémités inférieures ont nécessité une amputation [44]. Dans la série de cas de Ferguson *et al.*, une amputation au-dessus du genou a été nécessaire pour deux des patients (1 %) atteints d'ostéomyélites [42]. Enfin, en date du dernier suivi, 26,5 et 25,0 % des amputations transmétatarsiennes réalisées dans l'étude Krause *et al.* ont dû être converties en amputations transtibiales dans les groupes intervention et témoin, respectivement (différence non statistiquement significative) [50].

TABLEAU 8. TAUX D'INTERVENTIONS SUPPLÉMENTAIRES EN LIEN AVEC LE TRAITEMENT DE L'INFECTION ISSUS DES ÉTUDES COMPARATIVES PORTANT SUR L'EFFICACITÉ DU SULFATE DE CALCIUM IMPRÉGNÉ D'ANTIBIOTIQUES UTILISÉ POUR LE TRAITEMENT DES OSTÉOMYÉLITES EN CONCOMITANCE AVEC UN DÉBRIDEMENT CHIRURGICAL

Auteur, année [réf]	n patients I / C	Intervention	Comparateur	Durée moyenne de suivi (mois)	Types d'interventions I / C		
					Antibiotiques (%)	Chirurgies et/ou débridements (%)	Amputations (%)
Essai clinique randomisé							
McKee, 2010 [39]	14/14	OSTEOSET T® (tobra 4 %)	PMMA (tobra 2,4 g)	38	7,1 / 7,1	14,3 / 0	0 / 7,1
Études observationnelles rétrospectives							
Chang, 2007 [41]	25/40	OSTEOSET T® (tobra 4 % ou vanco 10 %) ^a	débridement	75	0 / 2,5	12,0 / 37,5	NR
Krause, 2009 [50]	46/14 ^b	OSTEOSET T® (tobra 4 %) STIMULAN® (vanco 2 g) + implant PMMA (genta 0,5 g + vanco 4 g)	Aucun antibiotique local	29	NR	8,2 / 25,0**	26,5 / 25,0
Luo, 2016 [52]	26/25		Implant PMMA (genta 0,5 g + vanco 4 g)	24	7,7 / 20,0	7,7 / 36,0*	3,8 / 8,0

I / C : intervention / comparateur; PMMA : polyméthacrylate de méthyle; tobra : tobramycine; vanco : vancomycine; genta : gentamicine

* $p = 0,034$; ** $p < 0,05$

^a Nombre de patients ayant reçu le sulfate de calcium imprégné de tobramycine ($n = 19$) ou de vancomycine ($n = 6$).

^b Correspond à 49 et 16 pieds, respectivement pour le groupe intervention et comparateur.

TABLEAU 9. TAUX D'INTERVENTIONS SUPPLÉMENTAIRES EN LIEN AVEC LE TRAITEMENT DE L'INFECTION ISSUS DES SÉRIES DE CAS PORTANT SUR L'EFFICACITÉ DU SULFATE DE CALCIUM IMPRÉGNÉ D'ANTIBIOTIQUES UTILISÉ POUR LE TRAITEMENT DES OSTÉOMYÉLITES EN CONCOMITANCE AVEC UN DÉBRIDEMENT CHIRURGICAL

Auteur, année [réf]	n patients	Intervention	Durée moyenne de suivi (mois)	Type d'interventions		
				Antibiotiques (%)	Chirurgies et/ou débridements (%)	Amputations (%)
Série de cas prospective						
McKee, 2002 [53]	25	OSTEOSET® (tobra 4 %)	28	NR	8,0	NR
Séries de cas rétrospectives						
Gitelis, 2002 [46]	6	OSTEOSET® (tobra 1,2 g ou tobra/vanco 1 g) ^a	28	NR	0	NR
von Stechow, 2005 [57]	16	OSTEOSET T® (tobra 4 %) ou OSTEOSET® (vanco 1 g ou rifam 0,6 g)	12-48	NR	12,5	NR
Gauland, 2011 [44]	323	STIMULAN® (vanco 0,5 g/genta 0,24 g)	Max 66	7,4	8,0	6,2
Ferguson, 2014 [42]	193 (195 cas)	OSTEOSET T® (tobra 4 %)	44	2,6	6,7	1,0
Hummer, 2014 [47]	21	OSTEOSET T® (tobra 4 %)	15	NR	4,8	NR

NR : non rapporté; tobra : tobramycine; vanco : vancomycine; rifam : rifampicine; genta : gentamicine

^a Nombre de patients ayant reçu le sulfate de calcium imprégné de tobramycine (n = 5) ou de tobramycine et vancomycine (n = 1).

Avis d'experts

La Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé de la Haute Autorité de Santé (HAS) en France a publié en 2006 un avis portant sur la demande de renouvellement d'inscription de l'OSTEOSET T® sur la liste des produits et prestations remboursables pour le comblement de cavités osseuses dans le cas d'ostéite sur os continu [58]. L'avis s'appuie sur trois études citées dans le présent rapport d'évaluation [53, 57, 59] et sur deux études non publiées. Les experts consultés ont émis un avis favorable à l'utilisation d'OSTEOSET T® en milieu septique. Ils ont estimé que les données des études cliniques disponibles étaient suffisantes pour justifier une utilisation dans le cadre du comblement de la cavité osseuse du site infecté dans le cas d'ostéite sur os continu. Ils mentionnent cependant que les résultats des études ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité de l'OSTEOSET T® à traiter l'infection osseuse en raison notamment de la durée de suivi des patients insuffisante.

Appréciation de la qualité

L'avis de la HAS ne rapporte pas les méthodes utilisées pour la recherche de preuves scientifiques. Il n'est pas possible non plus de déterminer si des experts de tous les groupes professionnels concernés ni si des experts externes ont contribué à l'élaboration des recommandations. Les conflits d'intérêts des membres du groupe ayant élaboré les recommandations n'ont pas été documentés. Cependant, bien que les méthodes utilisées pour formuler les recommandations ne soient pas clairement décrites, les recommandations émises sont précises et sans ambiguïté.

5.1.1.2 Révision de prothèses infectées du genou ou de la hanche

L'utilisation du sulfate de calcium synthétique imprégné d'antibiotiques dans des cas de révisions de prothèses infectées du genou ou de la hanche a été évaluée dans trois séries de cas rétrospectives [43, 49, 54]. Les critères de la *Musculoskeletal Infection Society* ont été utilisés pour établir la présence d'infections de prothèses articulaires dans ces études. Leurs principales caractéristiques sont présentées au Tableau 10. Au total, 173 patients ont été évalués. On observe que les études retenues ont ciblé différentes interventions chirurgicales. Sur les 15 patients ayant une prothèse infectée inclus dans l'étude de Kallala *et al.*, deux ont subi une chirurgie en une étape pour remplacer une prothèse de resurfaçage par une prothèse totale de la hanche, les autres ayant eu des révisions de prothèses totales de la hanche ($n = 6$), d'une prothèse fémorale proximale ($n = 1$) et de prothèses totales du genou ($n = 6$) [49]. Tous les patients de l'étude de Flierl *et al.* ont subi une synovectomie et un débridement chirurgical avec irrigation pour traiter leur infection avec conservation de la prothèse [43]. Les infections étaient d'origine hématogène pour 18 cas et postopératoire pour les 14 autres. Les patients inclus dans l'étude de McPherson *et al.* ont eu une révision de prothèse de genou ou de hanche en deux temps ($n = 102$) ou en un temps ($n = 24$) [54].

Des billes de sulfate de calcium imprégnées de vancomycine et de tobramycine [43, 54] ou de vancomycine et de gentamicine [49] ont été implantées autour de la prothèse. Des antibiotiques intraveineux ont été administrés pendant un minimum de six semaines dans deux des études [43, 49].

TABLEAU 10. PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DES ÉTUDES ORIGINALES PORTANT SUR L'EFFICACITÉ DU SULFATE DE CALCIUM IMPRÉGNÉ D'ANTIBIOTIQUES UTILISÉ DANS LE CADRE DE LA RÉVISION DE PROTHÈSES INFECTÉES DU GENOU OU DE LA HANCHE

Auteur, année, pays [réf]	Période d'inclusion	n patients	Âge moyen (ans)	Site atteint (%)	Type de chirurgie	Intervention
Séries de cas rétrospectives						
McPherson, 2013, États-Unis [54]	2010-2012	126	NR	Genou : 60 Hanche : 40	Révision en un ($n = 24$) ou deux ($n = 102$) temps	STIMULAN® (vanco 1 g/tobra 0,24 g)
Kallala, 2015, Royaume-Uni [49]	2012-2013	15	65	Genou : 40 Hanche : 60	Révision (débridement et lavage) et implantation d'une nouvelle prothèse ou implant	STIMULAN® (vanco 1 g/genta 0,24 g)
Flierl, 2017, États-Unis [43]	2012-2016	32	62	Genou : 82 ^a Hanche : 18 ^a	Révision avec conservation de la prothèse	STIMULAN® rapid cure (vanco 1 g/tobra 1,2 g)

NR : non rapporté; tobra : tobramycine; vanco : vancomycine; genta : gentamicine

^a calculé sur le nombre de cas.

Taux d'éradication des infections

Les taux d'éradication des infections sont présentés dans le Tableau 11. Des taux supérieurs à 90 % ont été observés dans les études de McPherson *et al.* [54] et de Kallala *et al.* [49] alors que dans l'étude de Flierl *et al.* [43] un taux plus faible (52 %) a été rapporté. Dans cette dernière étude, les taux d'éradication des infections ne variaient pas significativement en fonction du type d'infection (hématogène versus postopératoire aiguë; $p = 0,886$) ou du type de bactérie (staphylocoque versus non staphylocoque; $p = 0,835$) [43].

TABLEAU 11. TAUX D'ÉRADICATION DE L'INFECTION ISSUS DES SÉRIES DE CAS RÉTROSPECTIVES PORTANT SUR L'EFFICACITÉ DU SULFATE DE CALCIUM IMPRÉGNÉ D'ANTIBIOTIQUES UTILISÉ DANS LE CADRE DE LA RÉVISION DE PROTHÈSES INFECTÉES DU GENOU OU DE LA HANCHE

Auteur, année [réf]	n patients	Intervention	Durée moyenne de suivi (mois)	Critères d'éradication de l'infection	Taux d'éradication des infections (%)
McPherson, 2013 [54]	ATG : 76 ATH : 50	STIMULAN® (vanco 1g/tobra 0,24g)	NR ^a	Examen clinique et suivi de la CRP	ATG : 96 ATH : 92
Kallala, 2015 [49]	15	STIMULAN® (vanco 1g/genta 0,24g)	16	Absence de signe clinique d'infection ^b et de marqueurs inflammatoires élevés (leucocytes, VS CRP) Absence de fistule, d'une culture positive de pathogène ou de marqueurs inflammatoires élevés (leucocytes, VS, CRP, neutrophiles)	93
Flierl, 2017 [43]	32	STIMULAN® rapid cure (vanco 1g/tobra 1,2g)	13		52 ^c

NR : non rapporté; tobra : tobramycine; vanco : vancomycine; genta : gentamicine; CRP : protéine C réactive; ATG : arthroplastie totale du genou; ATH : arthroplastie totale de la hanche; VS: vitesse de sédimentation érythrocytaire

^a tous les patients ont été suivis minimalement pendant trois mois jusqu'à concurrence de 12 mois.

^b signes cliniques d'infection : érythème, oedème, douleur, écoulement.

^c calculé sur le nombre de cas d'infections.

Taux d'interventions supplémentaires en lien avec le traitement de l'infection

Deux séries de cas rétrospectives ont rapporté des taux d'interventions supplémentaires en lien avec le traitement de l'infection [43, 54]. Dans l'étude de Flierl *et al.*, un changement de prothèse a été nécessaire chez sept patients (22 %) de même que l'administration d'une antibiothérapie systémique chez neuf (28 %) en dépit de l'implantation des billes de sulfate de calcium imprégnées d'antibiotiques [43]. Dans l'étude de McPherson *et al.*, les prothèses ont été retirées en raison de la persistance de l'infection chez deux patients (3 %) du groupe arthroplastie totale du genou (chirurgie en un temps) et trois patients (6 %) du groupe arthroplastie totale de la hanche (chirurgie en un temps [n = 1] ou en deux temps [n = 2]) [54].

5.1.1.3 Infections liées aux implants vasculaires

L'utilisation du sulfate de calcium synthétique imprégné d'antibiotiques en chirurgie vasculaire a été évaluée dans une série de cas rétrospective [45]. Les principales caractéristiques de l'étude sont présentées au Tableau 12. L'étude porte sur six patients traités pour une infection de prothèse vasculaire requérant la préservation de l'implant (n = 3) ou l'exérèse suivie d'une reconstruction *in situ* avec du matériel prothétique (n = 3). Il s'agissait d'un pontage aorto-bifémoral, d'un pontage aorto-supramésentérique et de quatre pontages extra-anatomiques. Les patients présentaient de multiples comorbidités (coronaropathie [n = 4], hypertension [n = 5], hyperlipidémie [n = 5], diabète [n = 3], tabagisme [n = 5], accident vasculaire [n = 2]). Un patient était également en hémodialyse pour une insuffisance rénale terminale. Tous les patients ont reçu une antibiothérapie intraveineuse à large spectre préopératoire. Des billes de sulfate de calcium imprégnées d'antibiotiques (vancomycine et gentamicine) ont été insérées au cours de l'intervention chirurgicale autour de la prothèse ou des anastomoses et recouvertes par un lambeau musculaire. Une antibiothérapie intraveineuse postopératoire a été administrée pendant six semaines suivie d'antibiotiques *per os* à long terme. La durée moyenne de suivi était de 7,3 mois (étendue de deux à 24 mois). Toutes les infections de prothèse ont été éradiquées dans ce groupe à la suite de diverses interventions pratiquées. Aucun cas d'infection récurrente, de thrombose, de pseudoanévrisme ou d'hémorragie n'a été observé. Il n'y a pas eu d'amputation de membres ou de décès pendant la période de suivi. Les auteurs ont conclu que l'utilisation des billes de sulfate de calcium imprégnées d'antibiotiques pouvait être un élément à considérer dans l'algorithme de traitement des prothèses vasculaires infectées chez les patients ayant un risque chirurgical élevé.

TABLEAU 12. PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DE L'ÉTUDE DE GENOVESE *ET AL.* PORTANT SUR L'EFFICACITÉ DU SULFATE DE CALCIUM IMPRÉGNÉ D'ANTIBIOTIQUES UTILISÉ POUR LE TRAITEMENT DES INFECTIONS LIÉES AUX IMPLANTS VASCULAIRES

Auteur, année, pays [réf]	Période d'inclusion	n patients	Âge moyen (ans)	Diagnostic	Intervention
Série de cas rétrospective					
Genovese, 2016, États-Unis [45]	2012-2014	6	68	infection de prothèse vasculaire requérant la préservation de l'implant vasculaire (n = 3) ou l'exérèse de la prothèse infectée (n = 3)	STIMULAN® (vanco 1 g/genta 0,08-0,4 g) ^a

vanco : vancomycine; genta : gentamicine

^a les billes de sulfate de calcium ont également été additionnées de rifampicine 600 mg pour un patient dans le cas d'une infection intra-abdominale.

5.1.2 Résultats portant sur l'efficacité du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques utilisé pour la prévention des infections

L'efficacité du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques en prophylaxie des infections peropératoires et postopératoires a été rapportée dans deux études, soit une série de cas ciblant la fixation interne de fractures ouvertes [40] et une autre portant sur la révision d'arthroplasties prothétiques totales aseptiques du genou ou de la hanche [54]. Aucune étude sur l'efficacité du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques pour la prévention des infections lors de la pose de prothèses de genou ou de hanche, d'implants vasculaires ou de neurostimulateurs n'a été retracée. Les principales caractéristiques des études sont présentées au Tableau 13.

TABLEAU 13. PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DES SÉRIES DE CAS PORTANT SUR L'EFFICACITÉ DU SULFATE DE CALCIUM IMPRÉGNÉ D'ANTIBIOTIQUES UTILISÉ EN PROPHYLAXIE

Auteur, année, pays [réf]	Période d'inclusion	n patients	Âge moyen (ans)	Site atteint (%)	Diagnostic	Intervention chirurgicale	Intervention
Série de cas prospective							
Cai, 2010, Chine [40]	2007-2008 ^a	28	35	tibia : 75 fémur : 18 humérus : 7	Fracture ouverte	Fixation interne	OSTEOSET® (vanco 0,5 g)
Série de cas rétrospective							
McPherson, 2013, États-Unis [54]	2010-2012	124	NR	genou : 53 hanche : 47	Pathologies ou altérations de prothèses aseptiques	Révision d'arthroplastie	STIMULAN® (vanco 1g + tobra 0,24 g)

NR : non rapporté; vanco : vancomycine; tobra : tobramycine

^a étude réalisée sur une période de quatre mois.

Cai et al., 2010

Les auteurs ont évalué dans une série de cas prospective l'effet de billes de sulfate de calcium imprégnées de vancomycine chez 28 patients traités par fixation interne pour une fracture ouverte d'un os long [40]. Deux patients ont été perdus au suivi après l'intervention. Aucun patient n'a présenté de signe clinique d'infection au site de la plaie (érythème, inflammation, chaleur ou écoulement purulent) (Tableau 14). Aucune infection tardive ou ostéomyélite n'a été observée deux ans après la chirurgie. Une consolidation de la fracture a été obtenue chez 23 des 26 patients dans un délai moyen de 5,8 mois (étendue : quatre à neuf mois).

McPherson et al., 2013

Les auteurs ont évalué l'utilisation de billes de sulfate de calcium synthétique imprégnées de vancomycine et de tobramycine lors des interventions de révision chirurgicale d'arthroplastie prothétique totale du genou (n = 66) et de la hanche (n = 58) en condition aseptique [54]. Un implant temporaire de PMMA imprégné de vancomycine et de tobramycine et un ciment osseux imprégné de vancomycine étaient également utilisés lors de la chirurgie au moment de la révision de l'arthroplastie pour stabiliser l'articulation. Le taux de guérison des plaies était similaire pour les cas de genoux et de hanches. Des taux d'infections de prothèses de 6,1 et 3,4 % ont été observés chez les patients ayant eu une révision d'arthroplastie totale du genou ou de la hanche, respectivement (Tableau 14). Un échec de la révision de l'arthroplastie, définie par la nécessité de retirer l'implant peu importe la raison, a été constaté chez deux patients dans chacun des groupes.

TABLEAU 14. SYNTHÈSE DES RÉSULTATS SUR LE TAUX D'INFECTIONS ISSUS DES SÉRIES DE CAS PORTANT SUR L'EFFICACITÉ DU SULFATE DE CALCIUM IMPRÉGNÉ D'ANTIBIOTIQUES UTILISÉ EN PROPHYLAXIE

Auteur, année [réf]	n patients	Durée moyenne de suivi (mois)	Intervention	Critères	Taux d'infections (%)
Série de cas prospective					
Cai, 2010 [40]	26	11	OSTEOSET® (vanco 0,5 g)	signes cliniques : érythème, inflammation, chaleur, écoulement purulent	0
Série de cas rétrospective					
McPherson, 2013 [54]	ATG : 66 ATH : 58	NR ^a	STIMULAN® (vanco 1 g + tobra 0,24 g)	examen clinique et suivi sanguin du CRP	ATG : 6,1 ATH : 3,4

NR : non rapporté; tobra : tobramycine; vanco : vancomycine; ATG : arthroplastie totale du genou; ATH : arthroplastie totale de la hanche; CRP : protéine C réactive;

^a tous les patients ont été suivis minimalement pendant trois mois jusqu'à concurrence de 12 mois.

5.1.3 Synthèse et appréciation globale des données probantes portant sur l'efficacité du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques

La preuve d'efficacité du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques repose sur 14 études portant sur le traitement des ostéomyélites [39, 41, 42, 44, 46-48, 50-53, 55-57], trois sur la révision de prothèses articulaires infectées [43, 49, 54] et une sur le traitement d'infections de prothèses vasculaires [45]. Deux études ont analysé l'efficacité du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques utilisé en prophylaxie dans le cas de fractures ouvertes ou de révisions de prothèses articulaires aseptiques [40, 54]. Aucune étude portant sur l'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques lors de l'implantation primaire d'un implant orthopédique, d'une prothèse vasculaire ou d'un neurostimulateur en condition aseptique n'a été identifiée. De plus, aucune étude n'a été identifiée pour une utilisation dans les cas de révisions aseptiques de prothèses vasculaires, de révisions de neurostimulateurs ainsi que dans le traitement de plaies complexes.

Les études portant sur l'efficacité du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques dans le traitement de l'ostéomyélite incluent un ECR [39], trois études observationnelles rétrospectives [41, 50, 52], trois séries de cas prospectives [53, 55, 56] et sept séries de cas rétrospectives [42, 44, 46-48, 51, 57]. Les résultats de ces études montrent un taux médian d'éradication des infections de 93,8 % (étendue : 80 à 100 %) à la suite de l'implantation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques. Dans l'ECR de McKee *et al.*, on remarque un taux d'éradication des infections similaire avec le sulfate de calcium imprégné de tobramycine 4 % et l'implant temporaire de PMMA imprégné d'antibiotiques [39]. Toutefois, les auteurs de deux études observationnelles comparatives ont observé de meilleurs taux d'éradication des infections avec le sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques comparativement au débridement chirurgical [41] ou à un implant temporaire de PMMA imprégné d'antibiotiques [52]. Certaines interventions supplémentaires en lien avec le traitement de l'infection ont été rapportées dans l'ECR de McKee *et al.* [39], dans les trois études observationnelles comparatives [41, 50, 52] et dans six séries de cas [42, 44, 46, 47, 53, 57]. À la suite de l'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques, de 0 à 7,7 % des patients ont nécessité une antibiothérapie supplémentaire et 0 à 14,3 % des interventions chirurgicales [39, 41, 42, 44, 46, 47, 52, 53, 57]. Entre 0 et 6,2 % des patients ont dû subir des amputations [39, 42, 44, 52] et 26,5 % des réamputations [50]. Dans l'ECR de McKee *et al.*, aucune différence n'a été observée entre les deux groupes quant à l'ajout d'antibiotiques pour le traitement de l'infection et le recours à une amputation, mais des taux plus importants d'interventions chirurgicales et/ou débridements supplémentaires ont été rapportés dans le groupe de patients traités avec le sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques [39]. Les proportions de chirurgies et de prise d'antibiotiques supplémentaires étaient toutefois inférieures dans les groupes interventions des trois études observationnelles comparatives [41, 50, 52]. Luo *et al.* ont aussi rapporté moins d'amputations dans le groupe sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques que dans le groupe avec l'implant temporaire de PMMA [52].

Des résultats portant sur l'efficacité liée à l'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques, en l'occurrence le STIMULAN®, lors de la révision de prothèses infectées du genou ou de la hanche ont été rapportés dans trois séries de cas rétrospectives [43, 49, 54]. Des taux d'éradication de l'infection supérieurs à 90 % ont été rapportés dans deux des études tandis qu'un taux de 52 % a été observé dans l'étude de Flierl *et al.* qui portait sur des révisions de prothèses avec

conservation du matériel prothétique [43]. Les prothèses ont dû être retirées chez 3 [54] et 22 % [43] des patients de deux études.

La série de six cas de Genovese *et al.* est la seule étude rapportant des résultats liés à l'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques dans le traitement des infections de prothèses vasculaires [45]. Dans cette étude, une éradication de l'infection de la prothèse a été observée chez les six patients.

Les auteurs d'une série de cas chez des patients traités par fixation interne pour une fracture ouverte n'ont observé aucune infection postopératoire à la suite à l'utilisation en prophylaxie du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques [40]. Dans une autre série de cas, les auteurs rapportent des taux d'infections de 6,1 et 3,4 % chez des patients ayant eu une révision aseptique de prothèses totales du genou et de la hanche, respectivement [54].

Certaines limites méthodologiques inhérentes au devis et à la qualité des études originales incitent à la prudence dans l'interprétation des données et des résultats observés :

- Un devis comparatif permettant la comparaison du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques à un groupe témoin a été employé dans quatre des études [39, 41, 50, 52]. Les autres études décrivent des séries de cas qui ne permettent pas d'apprécier l'effet réel de l'intervention [40-49, 51, 54-57, 59, 60];
- La majorité des études étaient rétrospectives (neuf études; 69 %), avec un risque accru de biais de sélection des patients et de confusion liés aux co-interventions;
- La majorité des études portaient sur un petit nombre de patients (inférieur à 50);
- Les caractéristiques des populations étudiées n'étaient pas rapportées dans deux études [44, 54];
- Certaines études n'ont rapporté aucune information quant à la prise systémique d'antibiotiques en période postopératoire [40, 51, 54];
- Les périodes de suivi portant sur le traitement des ostéomyélites sont courtes dans certaines études (moins de 48 mois) [39, 40, 42, 43, 46, 47, 49-53, 55-57]. Certains des auteurs mentionnent d'ailleurs cet élément comme étant une limite de leurs études [39, 42, 46, 47, 53, 55, 56]. Des périodes plus longues de suivi pourraient révéler un plus haut taux de récurrence de l'infection, l'ostéomyélite pouvant se réactiver plusieurs années après un traitement considéré comme réussi [16].

De plus, différents éléments d'hétérogénéité entre les études limitent la possibilité d'agrégner les résultats observés :

- Les situations cliniques dans lesquelles l'intervention a été réalisée sont différentes d'une étude à l'autre. Par exemple, les études ayant évalué l'efficacité du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques utilisé en prophylaxie ont porté sur des cas de fractures ouvertes et de révisions d'arthroplasties du genou ou de la hanche [54].
- Dans le cas du traitement des ostéomyélites, les populations étudiées étaient hétérogènes. Certaines études visaient des ostéomyélites affectant spécifiquement un site anatomique (p. ex. : les extrémités inférieures des membres [44, 48, 50, 52], les os maxillaires [56] ou les vertèbres [57]), et toutes les études n'ont pas évalué les mêmes niveaux de gravité d'ostéomyélite (type I, II, III et IV).
- Différents substituts à base de sulfate de calcium associés à des combinaisons et des concentrations variables d'antibiotiques ont été utilisés dans les études. Certaines ont évalué l'OSTEOSET® (n = 5) [40, 46, 53, 56, 57], d'autres l'OSTEOSET T® (n = 6) [39, 41, 42, 47, 50, 57] ou le STIMULAN® (n = 8) [43-45, 48, 49, 51, 52, 54]. Shen *et al.* ne mentionnaient pas la marque de commerce du sulfate de calcium utilisé [55]. Les substituts osseux de sulfate de calcium étaient principalement imprégnés de tobramycine [39, 41, 42, 46, 47, 50, 53, 57], de vancomycine [40, 41, 51, 52, 55-57], de combinaisons de vancomycine et de tobramycine [43, 46, 54] ou de vancomycine et de gentamicine [44, 45, 48, 49];
- Les critères utilisés pour définir l'éradication de l'infection ne sont pas les mêmes dans toutes les études et n'étaient pas rapportés par certains auteurs [45, 47, 51];
- Enfin, les périodes moyennes de suivi pour la mesure des indicateurs ne sont pas les mêmes. Pour les études en prophylaxie, des périodes moyennes de suivi de trois et de 11 mois ont été rapportées [40, 54]. Les périodes moyennes de suivi dans les études portant sur le traitement des infections variaient de sept à 75 mois. D'autres

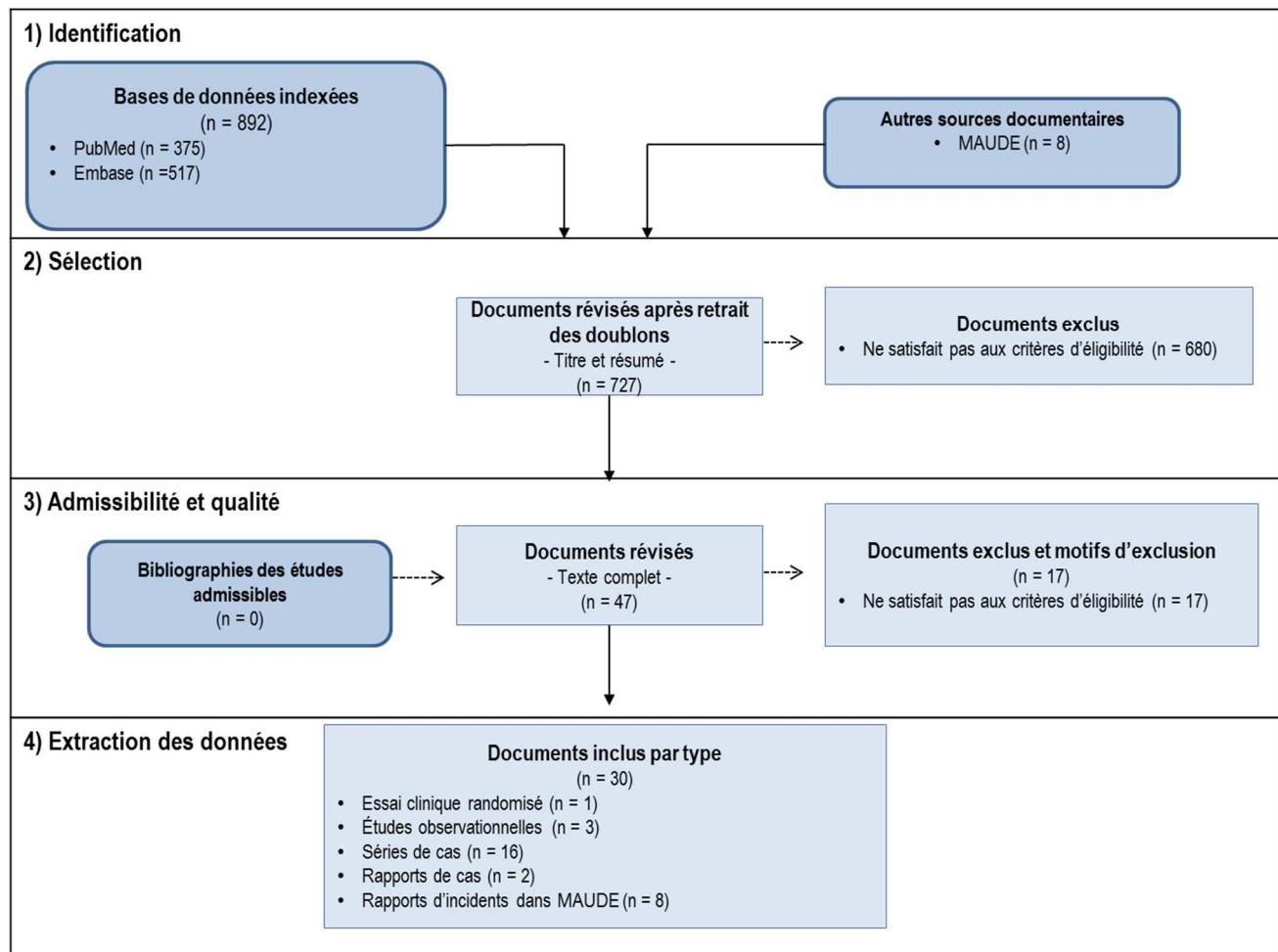
auteurs n'ont pas rapporté de suivi moyen mais ont spécifié la considération d'un suivi minimal [44, 48, 51, 54, 57].

En somme, les données issues de la littérature suggèrent que l'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques pourrait être efficace dans le traitement de l'ostéomyélite, mais la qualité des études invite à la prudence pour l'interprétation des résultats. Les données disponibles pour évaluer l'efficacité de son utilisation pour la prévention et le traitement des infections autres que l'ostéomyélite sont insuffisantes pour porter un jugement, ces dernières se limitant aux résultats de quelques séries de cas.

5.2 Résultats portant sur l'innocuité du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques

La recherche documentaire a permis de recenser 30 études ou rapport de cas rapportant des résultats en lien avec l'innocuité du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques incluant un ECR [39], trois études observationnelles [41, 50, 52], 15 séries de cas faisant l'objet de 16 publications [40, 42, 45-49, 51, 53, 54, 56, 57, 60-63] et deux rapports de cas [59, 64]. La recherche dans la base de données MAUDE a permis d'identifier huit rapports d'incidents distincts survenus entre 2013 et 2016, tous liés à l'usage du STIMULAN®. Le diagramme de sélection des documents est présenté à la Figure 3. La liste des publications exclues ainsi que les raisons d'exclusion sont présentées à l'Annexe 4.

FIGURE 3. DIAGRAMME DE SÉLECTION DES DOCUMENTS PORTANT SUR L'INNOCUITÉ DU SULFATE DE CALCIUM IMPRÉGNÉ D'ANTIBIOTIQUES



Dernière recherche effectuée le 5 décembre 2017

5.2.1 Effets indésirables reliés au sulfate de calcium

Des résultats d'innocuité en lien avec le sulfate de calcium ont été rapportés dans 11 études [39-41, 49, 51-53, 56, 57, 59, 64]. De plus, cinq rapports d'incidents, tous liés au sulfate de calcium lui-même et non à l'antibiotique duquel il est imprégné, ont été identifiés dans la base de données MAUDE. Ces rapports de cas étaient tous en lien avec le sulfate de calcium de marque STIMULAN®. À noter que les auteurs de deux des études retenues dans le volet efficacité rapportent qu'aucune réaction indésirable n'a été notée chez leurs patients (n = 66) à la suite à l'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques [48, 50].

Hypercalcémie

Trois des 15 patients (20 %) de l'étude de Kallala *et al.* ont développé une hypercalcémie transitoire [49] dont un ayant présenté des symptômes qui ont nécessité des traitements. Ce patient avait reçu 40 mL de STIMULAN® lors d'une révision d'arthroplastie totale de la hanche infectée. Les fonctions préopératoires rénale, thyroïdienne et parathyroïdienne étaient normales. Le patient est devenu confus et léthargique 48 heures après la chirurgie et présentait une élévation du calcium sérique à 3,17 mmol/L. Les taux sériques de calcium de même que les taux urinaires (28 mmol/24h) sont demeurés élevés pendant cinq jours. Le patient a été transféré aux soins intensifs sous observation pour une période de 10 jours jusqu'à un retour à des valeurs normales. Cet événement a également été colligé dans la base de données MAUDE dans laquelle quatre autres rapports d'incidents distincts ont été identifiés. Ces événements d'hypercalcémie ont tous été observés à la suite de l'implantation de STIMULAN®.

Résorption du sulfate de calcium

Les auteurs de 11 études ont rapporté des résultats portant sur le taux de résorption du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques, incluant un ECR [39], deux études observationnelles rétrospectives [41, 52], trois séries de cas prospectives [40, 53, 56], trois séries de cas rétrospectives [49, 51, 57] et deux rapports de cas [59, 64]. Les résultats de ces études sont présentés au Tableau 15. On remarque que l'intervalle de temps où une résorption complète des billes de sulfate de calcium a été observée chez 100 % des patients évalués varie entre 1,5 et 6 mois. L'intervalle de temps moyen pour la résorption complète du sulfate de calcium varie entre un et 2,7 mois dans les six études ($n_{patients} = 133$) qui ont rapporté l'information [39-41, 49, 52, 53].

Réactions inflammatoires

Les auteurs de six études font état d'excédents aux abords des plaies des patients [40, 42, 49, 54-56]. Ces épanchements de liquide de nature séreuse ont été observés chez 0 à 18,5 % des patients inclus dans ces études. McPherson *et al.* proposent des hypothèses à ces réactions inflammatoires incluant la présence d'un grand volume de billes de sulfate de calcium implantées pouvant causer une tension mécanique excessive sur les tissus mous ou encore un effet hyperosmotique [54].

Ossification hétérotopique

Les auteurs de deux études ont observé une ossification hétérotopique chez certains des patients à la suite l'implantation de STIMULAN® [49, 54]. McPherson *et al.* rapportent cet effet indésirable pour trois cas (1,2 %), soit dans un cas de révision de prothèse de genou et deux de hanche [54]. Selon eux, le sulfate de calcium pourrait avoir des propriétés suffisamment ostéoconductive pour stimuler une nouvelle formation d'os péri-articulaire mais cet effet ne serait pas majeur. Flierl *et al.* ont observé ce phénomène chez un patient (7 %) ayant subi une arthroplastie totale du genou [43]. Plusieurs hypothèses ont été émises par les auteurs incluant l'utilisation de volumes élevés de sulfate de calcium pouvant hausser localement les concentrations en calcium ou une complication résultant uniquement de la révision chirurgicale.

Allergie

Aucune allergie au sulfate de calcium ou aux antibiotiques utilisés n'a été observée chez les patients ($n = 240$) inclus dans les quatre études qui abordaient le sujet [42, 46, 53, 57]. Un rapport d'incident identifié dans la base de données MAUDE fait toutefois état d'une possible réaction allergique au sulfate de calcium. Le cas rapporté était celui d'un patient ayant eu des démangeaisons au site opératoire et une réaction allergique systémique sans anaphylaxie. Le sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques a été retiré du patient 11 jours après son implantation. La cause suspectée de l'allergie est le STIMULAN® ou l'un des antibiotiques utilisés localement, en l'occurrence la vancomycine ou la gentamicine.

TABLEAU 15. PRINCIPAUX RÉSULTATS RAPPORTÉS DANS LES ÉTUDES PORTANT SUR LE TEMPS DE RÉSORPTION DU SULFATE DE CALCIUM IMPRÉGNÉ D'ANTIBIOTIQUES

Auteur, année [réf]	Devis d'étude	n patients	Intervention	Temps moyen de résorption complète des billes de sulfate de calcium (mois)	Intervalle de temps où une résorption complète du sulfate de calcium a été observée chez 100% des patients (mois)
McKee, 2010 [39]	ECR	14	OSTEOSET T® (tobra 4 %)	2	3
Chang, 2007 [41]	Étude observationnelle rétrospective	25	OSTEOSET T® (tobra 4 % n = 19; vanco 10 % n = 6)	2,7	6
Luo, 2016 [52]	Étude observationnelle rétrospective	26	STIMULAN® (vanco 2g) + implant PMMA	1,5	2
McKee, 2002 [53]	Série de cas prospective	25	OSTEOSET® (tobra 4 %)	2,7	6
Cai, 2010 [40]	Série de cas prospective	28	OSTEOSET® (vanco 0,5g)	1,4	2
Sun, 2017 [56]	Série de cas prospective	12	OSTEOSET® (vanco 0,5 g)	---	3
von Stechow, 2005 [57]	Série de cas rétrospective	16	OSTEOSET T® (tobra 4 %) ou OSTEOSET® (vanco 1g ou rifam 0,6g)	---	3
Lei, 2012 [51]	Série de cas rétrospective	20	STIMULAN® (vanco 0,8g à 4,8g)	---	3
Kallala, 2015 [49]	Série de cas rétrospective	15	STIMULAN® (vanco 1g + genta 0,24)	1	1,5
Tsai, 2004 [59]	Rapport de cas	2	OSTEOSET T® (tobra 4 %)	---	4
Sun, 2016 [64]	Rapport de cas	1	OSTEOSET® (vanco 0,5g)	---	6

tobra : tobramycine; vanco : vancomycine; genta : gentamicine; rifam : rifampicin; PMMA : polyméthacrylate de méthyle

5.2.2 Effets indésirables selon le type d'antibiotiques utilisés

Une étude observationnelle [52] et sept séries de cas [45, 47, 54, 57, 60-63] ont évalué la survenue d'effets indésirables en fonction du type d'antibiotiques utilisés. Aucune étude n'a rapporté de résultats concernant l'ototoxicité ou la résistance aux antibiotiques.

Insuffisance rénale aiguë

Un des 21 cas (4,8 %) de l'étude de Humm *et al.* a présenté une insuffisance rénale aiguë transitoire en période postopératoire à la suite de l'implantation de billes d'OSTEOSET T® imprégnées de tobramycine (dose non rapportée) [47]. Celle-ci s'est résolue spontanément après une semaine. Les auteurs précisent toutefois que ce patient avait des comorbidités préexistantes d'obésité et d'hypertension artérielle essentielle et que l'insuffisance rénale observée aurait plutôt été causée par le traitement antibiotique intraveineux administré en période postopératoire (vancomycine et méropenem). Trois des 87 patients (3 %) inclus dans la série de cas prospective de Wahl *et al.* [61] ont présenté une insuffisance rénale aiguë après l'implantation de billes d'OSTEOSET® imprégnées de vancomycine, soit en moyenne 52 mg par kilogramme de poids corporel. Les auteurs ont considéré que les pertes sanguines survenues lors de la chirurgie, l'hypotension et l'administration d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens pouvaient être des facteurs contributoires à cette insuffisance rénale. La surveillance de la fonction rénale en période postopératoire serait toutefois recommandée selon eux. Enfin, Luo *et al.* ne rapportent quant à eux aucune néphrotoxicité chez les 26 patients évalués [52].

Trois rapports d'incidents rapportant des cas d'insuffisance rénale à la suite de l'implantation de STIMULAN® ont aussi été identifiés dans la base de données MAUDE. Pour un patient, l'insuffisance rénale a été détectée quelques jours après implantation de STIMULAN® imprégné de vancomycine et de tobramycine. Des taux élevés de tobramycine sérique ont été mesurés. Le deuxième cas présentait des taux de créatinine élevés avant l'utilisation du STIMULAN®. Le troisième cas présentait également une hypercalcémie et a dû recevoir des traitements d'hémodialyse.

Concentration sérique de l'antibiotique

Une analyse pharmacocinétique a été réalisée à partir d'échantillons de sérum de 12 patients traités entre 2006 et 2008 pour une infection de l'os, des articulations ou des tissus mous à l'aide d'OSTEOSET T® dans l'étude de Wahl *et al.* [62]. La demi-vie moyenne dans le sang de la tobramycine issue de la résorption de l'OSTEOSET T® implantée, soit 63 % pour les patients ayant reçu 10 g et 32 % pour ceux ayant reçu 20 g avec une variabilité inter-patients de 74 %. L'élimination du médicament par voie rénale était de 7,14 L/heure. Les concentrations sériques prédictes de tobramycine dépendent de la dose d'antibiotiques implantée et de la fonction rénale. Des simulations effectuées par les auteurs montrent une toxicité potentielle à 10, 30 et 50 g d'OSTEOSET T® pour des valeurs de clairance de la créatinine de l'ordre de 10, 20 et 30 mL/minute, respectivement. Les auteurs de cette série de cas concluaient que la prudence était de mise quant à l'utilisation de l'OSTEOSET T® auprès de patients ayant une insuffisance rénale grave.

Dans une publication plus récente, Wahl *et al.* ont évalué l'exposition systémique à la vancomycine chez 87 patients traités avec l'OSTEOSET® imprégné de vancomycine pour des infections de l'os ou des articulations [61]. La dose totale implantée variait entre 0,25 g et 6 g de vancomycine par patient. Des concentrations plasmatiques de vancomycine inférieures à 10 mg/mL ont été observées en période postopératoire, à l'exception de trois patients qui présentaient des concentrations de vancomycine plus élevées (entre 10 et 15 mg/mL) dues à une insuffisance rénale aiguë. Des paramètres pharmacocinétiques ont été dérivés de l'analyse des résultats d'un sous-groupe de 35 patients traités pour une infection de prothèse de la hanche. Une demi-vie moyenne sérique de la vancomycine de 282 heures a été calculée. La clairance moyenne rénale du médicament était de 70,5 mL/minute. Les auteurs ont conclu que, bien que l'exposition systémique à la vancomycine ait été significative, l'implantation de sulfate de calcium imprégné d'une dose de vancomycine allant jusqu'à 6 g demeurait sécuritaire, et ce, même chez les patients ayant une insuffisance rénale aiguë en période postopératoire.

Mortalité

Aucune étude issue de la recherche documentaire n'a rapporté de taux de mortalité liée à l'implantation de sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques. Quatre séries de cas ont toutefois précisé certaines informations à ce sujet. Deux n'ont observé aucun décès dans la population de patients ayant reçu du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques dans le

cadre d'une révision d'implants vasculaires infectés durant une période moyenne de suivi de 7,3 mois (n = 6) [45] ou pour le traitement de plaies complexes (n = 104; mortalité à 30 jours) [63]. Quatre décès (1,6 %) sont survenus dans la série de 250 cas de révisions de prothèses du genou ou de la hanche de McPherson *et al.* [54] et deux décès (12,5 %) dans la série de 16 cas de von Stechow *et al.* [57] dans le cadre du traitement d'ostéomyélites mais aucun des auteurs n'a émis l'hypothèse que ces décès soient reliés à l'utilisation du sulfate de calcium ou de l'antibiotique.

5.2.3 Synthèse et appréciation globale des données probantes portant sur l'innocuité du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques

L'analyse des résultats issus de la recherche sur l'innocuité de l'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques suggère que cette intervention est associée à une fréquence relativement faible d'évènements indésirables liés au sulfate de calcium. Quelques cas d'hypercalcémie (n = 7) et d'insuffisance rénale (n = 7) transitoires ont été rapportés. L'étude des différentes publications en lien avec l'innocuité du sulfate de calcium indique également que l'intervalle de temps moyen pour la résorption complète du sulfate de calcium varie entre un et 2,7 mois [39-41, 49, 52, 53]. Aucune des publications retenues ne fait état de résorption complète du sulfate de calcium chez tous les patients inclus au-delà d'une période de six mois après la chirurgie. Des données pharmacocinétiques évaluées en situation clinique ont été rapportées pour la tobramycine et la vancomycine dans deux études publiées par le même auteur. Le risque de toxicité lié au passage systémique de l'antibiotique serait faible, mais à prendre en considération chez les patients ayant une insuffisance rénale.

Certaines faiblesses méthodologiques lors de l'analyse des effets indésirables liés au sulfate de calcium ont été identifiées dans les différentes sources de données. Les indicateurs d'innocuité évalués étaient rarement définis *a priori* par les auteurs dans les études originales, les méthodes pour mesurer ces indicateurs ainsi que les périodes des mesures étaient également peu rapportées (trois sur 11 études) [40, 49, 56]. L'interprétation des résultats issus de la base de données MAUDE comporte aussi certaines limites liées à une possible sous-déclaration des évènements en raison du mode volontaire de déclaration, de l'absence d'une méthode standardisée pour rapporter les incidents et de la difficulté à établir un lien entre l'incident et le dispositif médical. Aucun effet indésirable en lien avec l'utilisation de l'OSTEOSET® n'a pu être identifié dans cette base de données puisque que ce produit n'est pas homologué aux États-Unis. De plus, le lien de causalité entre les effets indésirables observés dans les études et dans la base de données MAUDE est difficile à établir en raison de la présence de nombreux cofacteurs. Ainsi, l'interprétation des données d'innocuité est limitée par le nombre et la qualité des résultats disponibles pouvant générer une sous-évaluation des risques associés à l'utilisation du sulfate de calcium et des antibiotiques.

5.3 Études et protocoles en cours

La recherche documentaire n'a pas permis d'identifier de protocole d'étude de synthèse en cours portant sur l'efficacité du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques lorsqu'utilisé en prophylaxie ou pour le traitement des infections ou des plaies complexes. Un protocole d'ECR publié en octobre 2017 par l'Université McMaster au Canada a été identifié dans la base de données *ClinicalTrials.gov* (NCT03308253). Cet ECR vise à évaluer l'impact du sulfate de calcium (STIMULAN® rapid cure) imprégné de tobramycine et de vancomycine, utilisé en prophylaxie lors d'une intervention de revascularisation de l'artère fémorale effectuée chez des patients à risque, sur les taux d'infections, les taux de complications des plaies et la résistance bactérienne. Les investigateurs souhaitent inclure 60 patients dans cette étude entre décembre 2017 et décembre 2018.

5.4 Description des pratiques d'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques au CHU de Québec

L'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques au CHU de Québec a été documentée par des entrevues réalisées avec un chirurgien orthopédiste de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus (HEJ) et de l'Hôpital Saint-François d'Assise (HSFA), un chirurgien vasculaire de l'HSFA, un anesthésiologue de la clinique de la douleur du Centre hospitalier de l'Université Laval (CHUL) et avec les infirmiers(ères) qui coordonnent les blocs opératoires de l'HEJ et de l'HSFA. L'analyse de données issues du DPE a été effectuée pour des patients ayant eu une administration de sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques lors d'une intervention chirurgicale à l'HSFA, les patients ayant été traités dans les autres centres n'ayant pu être identifiés. Le volume total d'utilisation du sulfate de calcium et les coûts associés ont été obtenus par l'intermédiaire du Service des approvisionnements du CHU de Québec.

5.4.1 Description des pratiques aux blocs opératoires de l'HEJ, l'HSFA et au CHUL

Selon les informations transmises lors des entrevues réalisées, le sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques est utilisé depuis 2015 au bloc opératoire de l'HSFA et depuis 2016 aux blocs opératoires de l'HEJ et du CHUL dans un contexte de prévention ou de traitement d'infections du site opératoire principalement en chirurgie orthopédique, vasculaire et en neuromodulation. Les chirurgiens utilisent le sulfate de calcium commercialisé sous le nom de STIMULAN® auquel des antibiotiques sont ajoutés. Le STIMULAN® *standard* est le plus fréquemment utilisé, le STIMULAN® *rapid cure* étant souvent réservé pour les chirurgies d'urgence en raison de sa polymérisation plus rapide. L'administration concomitante périopératoire d'une antibiothérapie IV curative ou prophylactique serait systématique.

À l'HEJ, le STIMULAN® imprégné d'antibiotiques est utilisé uniquement en chirurgie orthopédique, et ce, principalement lors de chirurgies de révision de prothèses de hanches septiques ou aseptiques. Tous les orthopédistes qui effectuent ces interventions peuvent être amenés à utiliser le produit pour certains patients. L'OSTEOSET T® est occasionnellement utilisé en chirurgie orthopédique pour le comblement de déficit osseux. Avant l'introduction du STIMULAN®, les chirurgiens utilisaient un chapelet de billes de PMMA imprégnées de gentamicine pour certaines chirurgies de révision de prothèses septiques ou aseptiques ou lors d'arthroplasties primaires pour des patients présentant un risque élevé d'infection. Une deuxième chirurgie était nécessaire pour retirer les billes de PMMA. En neurochirurgie, il n'y a pas d'administration d'antibiothérapie locale pour l'implantation ou la révision de neurostimulateurs ou de pompes intrathécales. La préparation des billes de sulfate de calcium imprégnées d'antibiotiques s'effectue directement au bloc opératoire par les infirmières à la demande des chirurgiens. Lors des premières utilisations, un représentant du manufacturier était présent au bloc opératoire à chacune des chirurgies pour guider les infirmières dans la préparation. Aucun protocole standardisé écrit n'a par la suite été élaboré. Il n'existe pas de registre ni d'autre base de données permettant d'identifier les patients ayant reçu du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques au cours des deux dernières années. Toutefois, un fichier de traçabilité a été mis en place en novembre 2017 au bloc opératoire.

À l'HSFA, le STIMULAN® est utilisé en chirurgie orthopédique, vasculaire et lors de chirurgies de révision de neurostimulateurs ou de pompes intrathécales. Avant l'usage du STIMULAN®, certains orthopédistes utilisaient une éponge à base de collagène lyophilisé imprégnée de gentamicine pour la libération locale d'antibiotiques. En neurostimulation, des enveloppes imbibées de rifampicine et de minocycline ont également été utilisées lors de chirurgies de reprise après le constat d'un nombre anormalement élevé d'infections du site opératoire. La préparation des billes de sulfate de calcium imprégnées d'antibiotiques est réalisée par les infirmières du bloc opératoire. Un protocole standardisé pour la préparation des billes a été développé en partenariat avec le Département de pharmacie (Annexe 5). Une formation a également été donnée aux infirmières du bloc opératoire par le représentant du manufacturier du STIMULAN® en collaboration avec la pharmacie. Une base de données pour la traçabilité a récemment été créée en y intégrant les patients ayant reçu du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques au cours des dernières années qui ont pu être retracés.

Au CHUL, le STIMULAN® est occasionnellement utilisé par l'ensemble des chirurgiens orthopédiques lors de révisions de prothèses orthopédiques et de manière plus systématique par un anesthésiologue de la clinique de la douleur pour l'implantation ou la révision de neurostimulateurs. La préparation des billes de sulfate de calcium imprégnées d'antibiotiques est réalisée par les infirmières du bloc opératoire. Aucun protocole standardisé n'a été implanté pour la préparation du STIMULAN®.

5.4.2 Analyse des données du DPE concernant l'utilisation du sulfate de calcium à l'HSFA

Les données concernant l'usage du STIMULAN® ont été extraites du DPE pour 99 patients ayant été opérés à l'HSFA entre le 18 août 2015 et le 31 juillet 2017. Au total, le STIMULAN® a été utilisé pour 113 interventions chirurgicales effectuées par huit chirurgiens, dont 60 par deux chirurgiens (53 %). Près de la moitié des interventions chirurgicales ont été effectuées en orthopédie (n = 54; 48 %), 29 % en chirurgie vasculaire (n = 37) et 20 % en neuromodulation (n = 22). Chez 11 patients, le STIMULAN® a été utilisé lors de deux chirurgies ou plus (cinq en chirurgie orthopédique, trois en chirurgie vasculaire et trois en neuromodulation).

La répartition des interventions par année selon le secteur chirurgical est présentée à la Figure 4. En 2015, il s'agissait essentiellement de chirurgies effectuées en neuromodulation. On observe un plus grand nombre d'interventions avec implantation de STIMULAN® en orthopédie et en chirurgie vasculaire au cours de l'année 2016. Pour les sept premiers mois de l'année 2017, le nombre d'interventions avec implantation de STIMULAN® est soit légèrement inférieur ou équivalent selon le secteur chirurgical à l'année 2016.

Les principales caractéristiques démographiques des patients ayant reçu du STIMULAN® sont présentées au Tableau 16.

FIGURE 4. NOMBRE D'INTERVENTIONS CHIRURGICALES AVEC UTILISATION DU STIMULAN® AU BLOC OPÉRATOIRE DE L'HSFA PAR ANNÉE SELON LE SECTEUR CHIRURGICAL ENTRE LE 18 AOÛT 2015 ET LE 31 JUILLET 2017

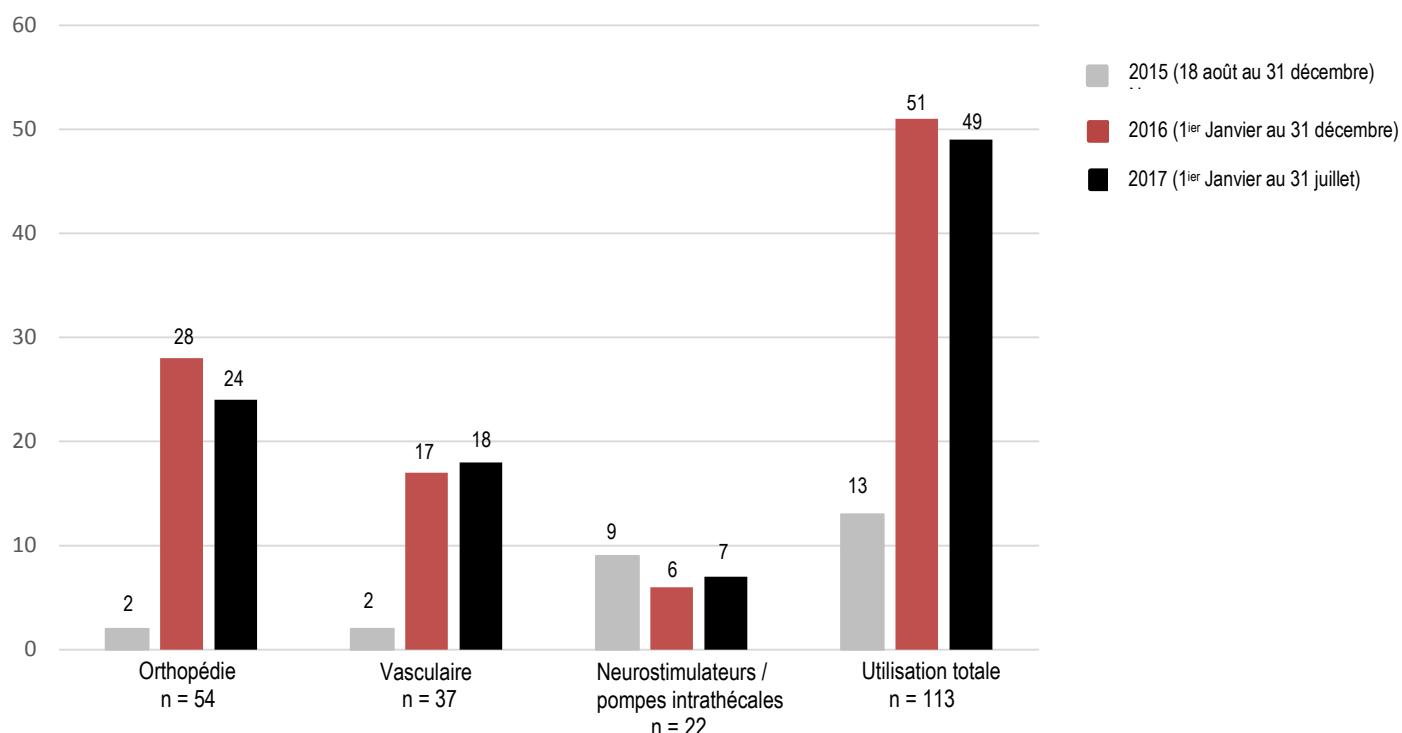


TABLEAU 16. CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES DES PATIENTS

Secteur chirurgical	Nombre de patients (%)	Âge moyen (ans)	% homme / femme
Orthopédie	49 (49,5)	68	47 / 53
Chirurgie vasculaire	34 (34,4)	69	79 / 21
Neurostimulateurs / pompes intrathécales	16 (16,1)	61	81 / 19
Total	99	66	69 / 31

Type d'interventions chirurgicales

Les différentes interventions chirurgicales pour lesquelles le STIMULAN® a été utilisé sont présentées au Tableau 17. Pour toutes spécialités confondues, le STIMULAN® imprégné d'antibiotiques a principalement été administré au cours d'arthroplasties de la hanche (n = 40; 35 %), de révisions de neurostimulateurs (n = 19; 17 %) et de revascularisations ilio-fémorales (n = 16; 14 %). En chirurgie orthopédique, ce composé a également été utilisé dans une moindre mesure lors d'arthroplasties du genou (n = 5; 4 %) ou du coude (n = 2; 2 %), lors de traitement chirurgical de fractures (n = 3; 3 %) ou pour le traitement d'ostéomyélites (n = 3; 3 %). En chirurgie vasculaire, le STIMULAN® a également été utilisé pour des revascularisations fémoro-fémorales, aorto-aortiques, aorto-iliaques ou infra-inguinales. En neuromodulation, les chirurgies en lien avec les pompes intrathécales comptent pour 3 % (n = 3) de l'utilisation.

TABLEAU 17. TYPE D'INTERVENTIONS CHIRURGICALES AVEC UTILISATION DE STIMULAN® IMPRÉGNÉ D'ANTIBIOTIQUES AU BLOC OPÉRATOIRE DE L'HSFA ENTRE LE 18 AOÛT 2015 ET LE 31 JUILLET 2017

Interventions chirurgicales	n (%)
Arthroplasties de la hanche	40 (35,4)
Arthroplasties du coude	2 (1,8)
Arthroplasties du genou	5 (4,4)
Revascularisations aorto-aortiques	4 (3,5)
Revascularisations aorto-fémorales	3 (2,7)
Revascularisation aorto-iliaque	1 (0,9)
Revascularisations fémoro-fémorales	5 (4,4)
Revascularisations ilio-fémorales	16 (14,2)
Revascularisations infra-inguinales	3 (3)
Révisions de neurostimulateurs	19 (16,8)
Révisions de pompes	3 (2,7)
Traitements chirurgicaux d'ostéomyélites	3 (2,7)
Traitements chirurgicaux de fractures	3 (2,7)
Autres traitements chirurgicaux (abcès, sérome infecté, plaies, etc)	6 (5,3)
Total	113 (100)

Les proportions de chirurgies primaires et de chirurgies de reprise effectuées selon le contexte d'utilisation du STIMULAN® en traitement ou en prophylaxie des infections sont présentées au Tableau 18. Le STIMULAN® a été majoritairement utilisé lors de chirurgies de reprise (n = 84; 74 %), dont 33 en orthopédie (39 %), 29 en chirurgie vasculaire (35 %) et 22 en neuromodulation (26 %). En orthopédie, les principales raisons de reprises chirurgicales pour lesquelles du STIMULAN® a été utilisé incluent une douleur au site de la prothèse, une luxation prothétique, un décèlement de prothèse, une fracture périprothétique ou une infection. En chirurgie vasculaire, les reprises chirurgicales ont été réalisées essentiellement pour des diagnostics de faux anévrismes, d'ischémie d'un membre inférieur, de fistule, de thrombose ou d'infection. Les chirurgies de reprise pour les neurostimulateurs ou les pompes intrathécales incluent des malfonctionnements de neurostimulateurs nécessitant une réimplantation, un repositionnement ou un changement de boîtier ou une infection. On remarque au Tableau 18 que le STIMULAN® a été utilisé en contexte de prophylaxie des infections dans 66 % des interventions chirurgicales (n = 74). À l'exception de la neuromodulation qui ne concerne que des chirurgies de reprise, l'usage du STIMULAN® en prophylaxie des infections est aussi fréquent pour les chirurgies primaires que les reprises en orthopédie et en chirurgie vasculaire.

TABLEAU 18. UTILISATION DU STIMULAN® AU BLOC OPÉRATOIRE DE L'HSFA SELON LE TYPE DE CHIRURGIES ET LE CONTEXTE CLINIQUE ENTRE LE 18 AOÛT 2015 ET LE 31 JUILLET 2017 (N = 113)

Secteur chirurgical Type de chirurgies	Contexte d'utilisation du STIMULAN®	
	Prophylaxie des infections, n (%)	Traitement des infections, n (%)
Orthopédie (n = 54)		
• Chirurgies primaires (n = 21)	14 (66,7)	7 (33,3)
• Reprises chirurgicales (n = 33)	21 (63,6)	12 (36,4)
Vasculaire (n = 37)		
• Chirurgies primaires (n = 8)	5 (62,5)	3 (37,5)
• Reprises chirurgicales (n = 29)	16 (55,2)	13 (44,8)
Neurostimulateurs / pompes intrathécales (n = 22)		
• Chirurgies primaires (n = 0)	0 (0)	0 (0)
• Reprises chirurgicales (n = 22)	18 (81,8)	4 (18,2)
Total (n = 113)	74 (65,5)	39 (34,5)

Caractéristiques du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques

L'information sur le type de STIMULAN® utilisé était disponible pour 111 chirurgies. Le STIMULAN® de type standard a été majoritairement utilisé (n = 77). Le volume le plus fréquemment utilisé était de 10 mL (n = 47) suivi de 20 mL (n = 30) et 25 mL (n = 23). Des volumes de 12 mL et de 50 mL ont été utilisés dans le cadre de deux chirurgies.

L'information sur les antibiotiques combinés au STIMULAN® était disponible pour 109 chirurgies (Tableau 19). La vancomycine seule (n = 36) ou combinée à de la gentamicine (n = 34) ou à de la tobramycine (n = 32) ou à de la tobramycine et de la gentamicine (n = 3) a été utilisée lors de 105 chirurgies. La gentamicine ou la tobramycine a été utilisée sans être combinée à de la vancomycine pour quatre chirurgies. La vancomycine a été utilisée essentiellement à un dosage de 1000 mg (n = 75) ou de 500 mg (n = 17), la gentamicine à une dose de 200 mg (n = 26) et la tobramycine à 240 mg (n = 24). De la daptomycine a été utilisée pour une chirurgie.

TABLEAU 19. TYPE ET COMBINAISON D'ANTIBIOTIQUES UTILISÉS AVEC LE STIMULAN® AU BLOC OPÉRATOIRE DE L'HSFA ENTRE LE 18 AOÛT 2015 ET LE 31 JUILLET 2017 (N = 109)

Spécialités	Antibiotiques utilisés (n)						
	V	V+G	V+T	V+T+G	G	G+ T	T
Orthopédie	8	21	21	2	0	0	1
Vasculaire	7	13	11	1	1	2	0
Neurostimulateur / pompes intrathécales	21	0	0	0	0	0	0
Total	36	34	32	3	1	2	1

V : vancomycine, G : gentamicine, T : tobramycine

Sections du DPE où est consignée l'utilisation du STIMULAN® imprégné d'antibiotiques

L'utilisation du STIMULAN® a été consignée dans la fiche d'implantation (n = 108; 96 %), dans le protocole opératoire (n = 87; 77 %) et dans la note de soins infirmiers du bloc opératoire (n = 87; 77 %) (Tableau 20). Pour 35 % des chirurgies, l'utilisation du STIMULAN® a été documentée à la fois dans le protocole opératoire, la fiche d'implantation et la note de soins infirmiers du bloc opératoire. Pour certaines chirurgies, l'utilisation du STIMULAN® était consignée uniquement dans le protocole opératoire (n = 2), dans la fiche d'implantation (n = 4) ou dans la note de soins infirmiers du bloc opératoire (n = 2). L'utilisation du STIMULAN® n'a été consignée dans aucune de ces sections pour une chirurgie.

TABLEAU 20. SECTIONS DU DPE OÙ EST CONSIGNÉE L'UTILISATION DU STIMULAN® ENTRE LE 18 AOÛT 2015 ET LE 31 JUILLET 2017 (N = 113)

	Protocole opératoire n (%)	Fiche implantation n (%)	Note de soins infirmiers du bloc opératoire n (%)
Consignée	87 (77)	108 (96)	87 (77)
Non consignée	26 (23)	5 (4)	26 (23)

L'information sur les antibiotiques utilisés avec le STIMULAN® a été consigné dans le protocole opératoire (n = 54; 48 %), la note de soins infirmiers du bloc opératoire (n = 92; 81 %) ou dans un formulaire d'ordonnance de médicaments (n = 37; 33 %) (Tableau 21). L'utilisation des antibiotiques était documentée à la fois dans la note de soins infirmiers du bloc opératoire, dans le protocole opératoire et dans le formulaire d'ordonnance pour 12 % des chirurgies. L'information concernant les antibiotiques utilisés avec le STIMULAN® était consignée exclusivement dans le protocole opératoire et la note de soins infirmiers du bloc opératoire pour cinq et neuf chirurgies respectivement. L'information concernant les antibiotiques utilisés avec le STIMULAN® n'a été consignée dans aucune section du DPE pour huit chirurgies.

TABLEAU 21. SECTIONS DU DPE OÙ EST CONSIGNÉE L'INFORMATION SUR LES ANTIBIOTIQUES UTILISÉS AVEC LE STIMULAN® ENTRE LE 18 AOÛT 2015 ET LE 31 JUILLET 2017 (N = 113)

	Protocole opératoire n (%)	Note de soins infirmiers du bloc opératoire n (%)	Formulaire d'ordonnance de médicaments n (%)
Consignée	54 (47,8)	92 (81,2)	37 (32,7)
Non consignée	59 (52,2)	21 (18,6)	76 (67,3)

Temps de présence des billes de STIMULAN® au site opératoire selon les résultats d'examens d'imagerie médicale effectués après la chirurgie

Les données concernant la date d'une dernière mention de billes de STIMULAN® dans un rapport d'examen d'imagerie médicale étaient disponibles pour 47 patients (Tableau 22). La majorité de ces patients (n = 39) ont eu un examen d'imagerie sur lequel des billes étaient visibles dans la semaine suivant la chirurgie (entre un et sept jours après la chirurgie). Au total, huit patients ont eu un examen d'imagerie avec une mention de billes visibles entre huit et 35 jours après la chirurgie.

Les données concernant une mention à l'effet que les billes de STIMULAN® n'étaient plus visibles dans un rapport d'examen d'imagerie étaient disponibles pour 35 patients. Chez deux patients, les billes de STIMULAN® n'étaient plus visibles 21 jours après la chirurgie. Les billes n'étaient plus visibles sur les examens d'imagerie réalisés entre 22 et 49 jours après la chirurgie chez 23 patients.

TABLEAU 22. DÉLAI ENTRE LA CHIRURGIE ET L'EXAMEN D'IMAGERIE OÙ EST RAPPORTÉ LA PRÉSENCE OU L'ABSENCE DE BILLES DE STIMULAN®

Nombre de jours après la chirurgie avec une dernière mention de billes visibles à l'examen d'imagerie		Nombre de jours après la chirurgie avec une première mention de billes non visibles à l'examen d'imagerie	
Jours postopératoires	Nombre de patients	Jours postopératoires	Nombre de patients
Entre 1 et 7 jours	39	À 21 jours	2
Entre 8 et 14 jours	3	Entre 22 et 28 jours	0
Entre 15 et 21 jours	1	Entre 29 et 35 jours	4
Entre 22 et 28 jours	2	Entre 36 et 42 jours	11
Entre 29 et 35 jours	2	Entre 43 et 49 jours	8
		Entre 50 et 56 jours	2
		Plus de 56 jours	8
Total	47	Total	35

5.4.3 Limites des données du DPE

Le recueil et l'analyse des données dans le DPE concernant l'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques au CHU de Québec entre le 18 août 2015 et le 31 juillet 2017 comporte certaines limites qui méritent d'être soulignées. Tout d'abord, les données ont été recueillies à partir d'un échantillon non exhaustif de patients ayant eu une chirurgie avec utilisation de STIMULAN® à l'HSFA. Au moment du recueil de données, aucun système de traçabilité n'existe. Les patients de la cohorte analysée ont été retracés par le personnel du bloc opératoire à partir de la date de la chirurgie, du type de chirurgie ou du chirurgien ayant effectué l'intervention. Cette méthode a pu induire un biais de sélection. Ainsi, certains patients ayant reçu du STIMULAN® lors de chirurgies à l'HSFA pourraient ne pas avoir été répertoriés.

Les données telles que le type de chirurgie, le diagnostic, le type de sulfate de calcium, le type et la dose d'antibiotiques, la section du DPE où est consignée l'utilisation du STIMULAN® et des antibiotiques ont été extraites manuellement par un évaluateur à la lecture des documents enregistrés. Il n'est pas possible d'extraire automatiquement des données du DPE, ce dernier étant une copie numérisée du dossier papier. Bien que quelques dossiers aient été vérifiés aléatoirement par un deuxième évaluateur, des erreurs de saisie et d'interprétation sont possibles.

Le contexte d'utilisation, prophylactique ou curatif, a été déterminé à partir du diagnostic inscrit au protocole opératoire, des notes de suivi et des examens de laboratoire. Lorsqu'une infection était suspectée, il n'était pas toujours possible de retrouver une confirmation per ou postopératoire. Dans cette situation, les cas ont été classés en contexte curatif, il se peut donc que l'utilisation du STIMULAN® dans ce contexte ait été surestimée.

Finalement, certaines indications sur le profil de dissolution des billes de STIMULAN® ont pu être extraites du DPE à partir de données d'imagerie médicale postopératoire. Il est à noter que l'intervalle entre la chirurgie et les examens d'imagerie de même que le nombre et l'intervalle de temps entre les examens d'imagerie n'étaient pas standardisés et, par conséquent, varient grandement d'un patient à l'autre. De plus, la présence ou l'absence de billes n'était pas systématiquement inscrite dans le rapport du radiologue, limitant la portée de ces résultats.

5.4.4 Coûts reliés à l'utilisation du STIMULAN® dans les hôpitaux du CHU de Québec

Les coûts unitaires pour les différents formats de STIMULAN® (standard et *rapid cure*) sont présentés au Tableau 23. Le coût d'achat unitaire se situe entre 650 \$ et 1750 \$ en fonction du type et du volume de STIMULAN®. Les coûts des antibiotiques sont de 3,00 \$ pour 1 g de vancomycine, 38,43 \$ pour 200 mg de gentamicine et de 13,89 \$ pour 240 mg de tobramycine.

TABLEAU 23. COÛTS POUR DIFFÉRENTS FORMATS DE STIMULAN® STANDARD ET *RAPID CURE*

Substitut osseux de sulfate de calcium	Volume des billes de sulfate de calcium (mL)	Coût (\$)
STIMULAN®	10	650
	20	950
STIMULAN <i>rapid cure</i> ®	12,5	850
	25	1100
	50	1750

Des données ont été recueillies auprès du Service des approvisionnements du CHU de Québec pour les années financières 2016, 2017 et pour une partie de l'année financière 2018 (jusqu'au 13 décembre 2017)¹ (Tableau 24). Au total, 292 unités de STIMULAN® auraient été achetées totalisant un coût global de 239 529 \$. Selon les données obtenues, la majeure partie des dépenses est attribuable à l'utilisation au bloc opératoire de l'HSFA (155 537 \$ pour 191 unités de STIMULAN®), suivie du bloc opératoire de l'HEJ (45 700 \$ pour 47 unités). Cette analyse a permis de constater que des achats ont aussi été effectués durant l'année financière 2018 au bloc opératoire de L'HDQ (4150 \$ pour quatre unités). De plus, du STIMULAN® a aussi été acheté pour utilisation en consultation externe ou à l'urgence à l'HSFA (deux unités) et au CHUL (une unité). Ces achats ont été effectués durant l'année financière 2017 seulement.

TABLEAU 24. RÉPARTITION DES ACHATS DE STIMULAN® AU CHU DE QUÉBEC ENTRE LE 1ER AVRIL 2015 ET LE 13 DÉCEMBRE 2017, PAR HÔPITAL

Hôpital	Utilisation	
	Nombre d'unités achetées ^a	Coût (\$)
HSFA		
Bloc opératoire	191	155 537
Consultations externes/urgence	2	1500
Total	193	157 037
HEJ		
Bloc opératoire	47	45 700
Consultations externes/urgence	0	0
Total	47	45 700
CHUL		
Bloc opératoire	47	31 792
Consultations externes/urgence	1	850
Total	48	32 642
L'HDQ		
Bloc opératoire	4	4150
Consultations externes/urgence	0	0
Total	4	4150

^a Nombre d'unités achetées (standard ou *rapid cure*) tous volumes confondus.

¹ année financière 2016 : période entre le 1er avril 2015 et le 31 mars 2016; année financière 2017 : période entre le 1er avril 2016 et le 31 mars 2017; année financière 2018 : période entre le 1er avril 2017 et le 31 mars 2018.

6. DISCUSSION

L'objectif du présent rapport est d'éclairer les décideurs afin de déterminer si l'utilisation de sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques est une pratique à encourager au CHU de Québec pour la prévention et le traitement des infections en chirurgie orthopédique, en chirurgie vasculaire de même qu'en neuromodulation. L'appréciation des données issues de la recherche documentaire, des bases d'informations et du contexte d'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques au CHU de Québec ainsi que les échanges avec le groupe de travail interdisciplinaire ont conduit aux constats suivants :

6.1 L'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques pour le traitement des infections : des bénéfices possibles pour les patients atteints d'ostéomyélite, mais avec un niveau de preuves faible

La plupart des études ayant évalué l'efficacité du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques sur le contrôle des infections ont été réalisées dans un contexte d'ostéomyélites chroniques, incluant une revue systématique [38], un ECR [39], trois études comparatives rétrospectives [41, 50, 52] et 10 séries de cas [42, 44, 46-48, 51, 53, 55-57]. Les auteurs de la revue systématique jugent que les résultats issus des études tendent à montrer un effet prometteur des substituts osseux synthétiques imprégnés d'antibiotiques, incluant le sulfate de calcium, dans le traitement des ostéomyélites chroniques avec peu d'effets indésirables rapportés [38]. Toutefois, ils insistent sur le faible niveau de preuves et le risque élevé de biais dans les études identifiées contribuant à une impossibilité de se prononcer sur la place de ces composés et de l'antibiothérapie locale dans le traitement de l'infection et la généralisation des résultats. L'analyse des études comparatives considérées dans le présent rapport suggère également des effets favorables reliés au sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques pour les patients atteints d'ostéomyélite avec des taux d'éradication de l'infection variant entre 80 et 92 % [39, 41, 52]. Toutefois, les auteurs d'une seule de ces études rapportent des résultats significatifs reliés à l'utilisation d'une association de sulfate de calcium et de PMMA imprégnés d'antibiotiques comparativement à l'utilisation d'implants temporaires de PMMA imprégnés d'antibiotiques seuls [52]. Dans l'ECR, il n'y avait pas de différence entre le groupe avec utilisation de sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques et le groupe avec utilisation de PMMA imprégné d'antibiotiques quant aux taux d'éradication de l'infection [39]. Cependant, les auteurs précisent dans leur conclusion que la réduction du nombre de chirurgies subséquentes nécessaires au retrait du PMMA constitue un avantage lié à l'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques. Les résultats issus des séries de cas tendent à corroborer les taux d'éradication des infections observés dans les études comparatives (88 à 100 %) [42, 44, 46-48, 51, 53, 55-57]. Les données rapportées dans l'ensemble des études considérées ne permettent pas de se prononcer quant à l'impact du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques sur le délai d'éradication de l'infection ainsi que sur le nombre d'interventions supplémentaires (antibiothérapie, amputations, chirurgies et débridements) requises pour traiter les ostéomyélites.

Les principales limites des études ayant évalué l'efficacité du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques dans le traitement des ostéomyélites sont essentiellement liées au type de devis utilisé, souvent rétrospectif et sans groupe comparateur dans la majorité des cas, au petit nombre de patients inclus et à la durée de suivi des patients. Ces limites ne permettent pas d'évaluer l'effet propre du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques, plusieurs co-interventions contribuant également au succès thérapeutique, dont l'administration concomitante d'une antibiothérapie systémique ou locale, le choix de l'intervention chirurgicale, le type d'ostéomyélite traitée et la condition médicale du patient. Par ailleurs, la grande variabilité entre les études quant aux situations cliniques, aux types de substituts de sulfate de calcium, aux types et doses d'antibiotiques, à la définition de l'éradication des infections et aux périodes de suivi des patients, soulève un questionnement sur la capacité de généraliser les résultats observés.

L'analyse de l'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques dans le traitement des infections autres que l'ostéomyélite repose sur un nombre très limité de données. Quelques séries de cas rétrospectives suggèrent que son utilisation serait associée à des taux élevés d'éradication des infections (plus de 90 % dans la majorité des études) après révision de prothèses de genoux, de hanches ou vasculaires [45, 49, 54]. Des résultats mitigés ont été observés dans une étude visant à évaluer l'effet du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques dans des chirurgies de révision d'arthroplastie totale du genou et de la hanche avec conservation de la prothèse, le taux d'éradication des infections observé se situant autour de 50 % [43]. Aucune étude portant sur l'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques pour le traitement d'une infection liée à la pose ou la révision d'un neurostimulateur n'a été identifiée.

À la lumière des données présentées, l'implantation de sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques est une intervention qui pourrait être efficace dans le traitement des ostéomyélites, mais plusieurs éléments d'incertitude sont à considérer dans le processus de prise de décision menant à la standardisation d'une telle pratique médicale. Par ailleurs, compte tenu du nombre peu élevé d'études disponibles et de l'absence de devis d'études autres que des séries de cas, il est difficile de se prononcer quant à l'efficacité de son utilisation pour le traitement des infections liées aux prothèses articulaires ou vasculaires ou aux neurostimulateurs.

6.2 Les données disponibles ne permettent pas de statuer sur l'efficacité du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques utilisé en prophylaxie des infections

Les données publiées à ce jour sur l'efficacité du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques utilisé en prophylaxie des infections sont très limitées. Les auteurs de deux séries de cas réalisées dans un contexte prophylactique rapportent des résultats divergents selon le type de chirurgie [40, 54]. Dans une étude menée chez des patients ayant eu une fixation interne d'une fracture ouverte avec implantation de billes de sulfate de calcium imprégnées d'antibiotiques, aucune infection n'a été observée [40]. Dans une autre étude, 3 % et 6 % des patients ayant eu une révision aseptique d'une arthroplastie de la hanche et du genou, respectivement, ont présenté une complication infectieuse, et ce, malgré l'utilisation de billes de sulfate de calcium imprégnées d'antibiotiques [54]. Ces taux sont plus élevés que les taux d'infections observés mondialement qui se situent entre 0,3 et 1,7 % pour les prothèses de hanche et entre 0,8 et 1,9 % pour les prothèses du genou [7, 11-13]. La portée des résultats de ces deux études reste très limitée par la faiblesse de leur validité interne et externe. L'absence de groupe de comparaison ne permet pas d'apprécier au plan clinique la signification des résultats observés et l'apport du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques dans la prévention des infections du site opératoire. Des données d'intérêt à venir, issues d'un essai clinique en cours par l'Université McMaster, pourraient apporter un éclairage nouveau sur l'efficacité du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques dans la prévention des infections chez des patients à risque en chirurgie vasculaire.

Ainsi, les données disponibles sont insuffisantes pour pouvoir se prononcer sur la valeur ajoutée de l'utilisation de sulfate de calcium pour l'administration d'une antibiothérapie locale comparativement aux autres interventions prophylactiques recommandées par les guides de pratique des *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) et de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), organismes reconnus dans le domaine de la prévention et du contrôle des infections [1, 2, 14]. L'utilisation d'une antibiothérapie locale par dispositifs imprégnés d'antibiotiques n'est pas intégrée aux autres stratégies recommandées pour la prévention des infections du site opératoire, telles que l'administration systémique d'antibiotiques en phase pré, per ou postopératoire, l'asepsie cutanée du site opératoire, le maintien du contrôle glycémique ou le dépistage du SARM [1, 2, 14]. Les CDC soulignent également que les efforts de prévention des infections du site opératoire doivent cibler toutes les interventions chirurgicales et en particulier celles ayant un coût humain et financier important lié à la survenue d'infections postopératoires comme les révisions d'arthroplasties totales du genou ou de la hanche.

6.3 L'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques: des données limitées pour établir le profil de sécurité et des enjeux de gestion des risques à considérer

Peu d'événements indésirables reliés au sulfate de calcium lui-même ont été rapportés dans les études retenues dans le présent rapport et dans la base de données MAUDE. Moins de 10 cas d'hypercalcémie transitoire et d'excès d'humidité au site des incisions cutanées chirurgicales ont été observés et étaient probablement reliés à l'utilisation d'un grand volume de billes de sulfate de calcium et à la présence de comorbidités. La résorption totale du sulfate de calcium en milieu clinique semble s'effectuer dans un délai moyen inférieur à trois mois dans les études cliniques, en cohérence avec les données issues des études réalisées *in vitro* et publiées par les fabricants. En plus des risques inhérents au dispositif médical lui-même, il est également important dans le cas du sulfate de calcium de considérer dans l'évaluation les risques liés aux antibiotiques qui sont ajoutés lors de la préparation des billes au bloc opératoire. Différentes classes d'antibiotiques, combinaisons et doses peuvent être utilisées selon le spectre d'action antibactérienne visée. Si certaines études ont tenté de mesurer le profil d'élation et la concentration au cours du temps des antibiotiques diffusés par l'intermédiaire de billes de sulfate de calcium *in vitro* ou chez l'animal, peu de données pharmacocinétiques ont évalué la biodisponibilité de l'antibiotique en situation clinique [60-62]. Deux études d'un même auteur suggèrent que le risque de toxicité rénale reliée à la tobramycine ou à la vancomycine en fonction du volume de sulfate de calcium utilisé et de la clairance de la créatinine

serait faible en se basant sur les résultats de simulations effectuées à partir de mesures de concentration sérique d'antibiotiques à différents temps postopératoires [61, 62]. Dans la littérature et dans la base de données MAUDE, quelques cas d'insuffisance rénale ont été rapportés, mais le lien de causalité est difficile à établir en raison de la présence de nombreux cofacteurs (p. ex. : hypertension artérielle, obésité, diabète) et co-interventions (p. ex. : antibiothérapie intraveineuse postopératoire). Aucune donnée n'a été répertoriée concernant le risque d'antibiorésistance relié à la présence intracorporelle des billes de sulfate de calcium. Ainsi, l'identification et l'évaluation des risques associés à l'utilisation du sulfate de calcium et aux antibiotiques sont limitées par le nombre et la qualité des données disponibles.

Bien qu'aucun cas d'événements indésirables n'ait été officiellement rapporté avec l'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques depuis son introduction en 2015 au CHU de Québec, la méthode actuelle de préparation et de documentation de l'usage de ce dispositif, classé de catégorie III (risque modéré) par Santé Canada, soulève des enjeux de gestion des risques pour la santé. Il n'y a pas présentement au CHU de Québec de protocole réellement standardisé pour la préparation du sulfate de calcium et des antibiotiques qui y sont ajoutés. Rappelons que, selon les normes d'Agrément Canada sur la gestion des médicaments, un établissement doit se doter de protocoles standardisés afin que les médicaments soient préparés selon les bonnes pratiques de manière à assurer leur administration sécuritaire par les équipes cliniques [65, 66]. Par ailleurs, la méthode de documentation de l'usage du sulfate de calcium et des antibiotiques associée présente de nombreuses lacunes en termes de traçabilité du produit et de gestion des risques pour la santé. L'analyse des informations contenues dans les dossiers médicaux des patients a révélé que la retranscription des données sur le sulfate de calcium et les antibiotiques n'était pas uniformisée. En effet, peu de formulaires d'ordonnance sont remplis pour les antibiotiques qui sont ajoutés au sulfate de calcium alors que le type et la dose d'antibiotiques sont souvent consignés au dossier uniquement à la section de la note de soins infirmiers du bloc opératoire. Lorsque survient un événement indésirable, il est primordial avec l'analyse de la chaîne de défaillance de pouvoir remonter à la source du problème. Or, dans le cas présent, les lacunes identifiées au bloc opératoire dans la méthode de documentation de l'usage du sulfate de calcium et des antibiotiques risquent de compromettre la capacité de l'établissement de relier un éventuel événement indésirable avec cette intervention. Selon les normes et règlements régissant la tenue de dossiers du Collège des médecins du Québec, le médecin devrait consigner au dossier les ordonnances de médicaments qui doivent comprendre entre autres le nom du médicament, sa posologie et la voie d'administration [66]. Les normes d'Agrément Canada sur les services péri-opératoires et interventions invasives spécifient également que tous les médicaments administrés dans le champ stérile de même que les prothèses ou les implants utilisés pendant l'intervention doivent être consignés dans le dossier de l'usager [67]. Par conséquent, ces normes et règlements mettent en évidence l'importance que devrait être accordée à la documentation de l'utilisation du sulfate de calcium et des antibiotiques utilisés dans la gestion des risques médicaux.

6.4 Le sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques : une utilisation à mieux définir au CHU de Québec en appréciant l'état actuel des connaissances

L'utilisation du sulfate de calcium commercialisé sous le nom STIMULAN®, initiée au CHU de Québec en août 2015, a connu une croissance très rapide dans certains de nos hôpitaux et est associée à des coûts non négligeables. L'introduction de ce produit visait à répondre à une préoccupation importante en chirurgie, soit le traitement des infections de prothèses ou d'implants et la prévention des infections du site opératoire chez des patients particulièrement à risque comme en chirurgie orthopédique, en chirurgie vasculaire ou en neuromodulation. Selon les informateurs clés consultés dans le cadre de ce projet, l'usage d'une antibiothérapie locale prophylactique est une pratique existante depuis plusieurs années au CHU de Québec, reliée notamment à la survenue de plusieurs cas d'infections postopératoires. Les chirurgiens ont alors révisé leurs techniques chirurgicales et certains ont également développé différentes méthodes pour administrer localement des antibiotiques dont l'usage d'implants temporaires de PMMA, d'enveloppes imbibées de rifampicine et de minocycline, d'éponges imbibées de gentamicine, d'antibiotiques en poudre ou de billes de sulfate de calcium synthétique. Toutefois, l'utilisation d'une antibiothérapie locale par dispositifs imprégnés d'antibiotiques n'est actuellement pas intégrée à l'ensemble des stratégies recommandées pour la prévention des infections du site opératoire par les CDC en 2017, l'OMS en 2016 et l'INSPQ en 2014 [1, 2, 14].

Bien que le STIMULAN® soit un dispositif médical homologué par Santé Canada depuis 2013, le nombre et la qualité des études disponibles pour appuyer la preuve de son efficacité et de son innocuité dans le traitement et la prévention des infections restent restreints. Aucune recommandation provenant de guides de pratique clinique d'organismes reconnus n'a été identifiée en ce qui concerne les indications du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques. Tel que rapporté dans les

précédents constats, les données de la littérature indiquent que le sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques pourrait être efficace pour traiter certaines infections, particulièrement les ostéomyélites, en association avec plusieurs co-interventions (p. ex. : débridement, retrait d'implants, antibiothérapie systémique). En prévention des infections, les données disponibles sont insuffisantes pour pouvoir se prononcer sur la place du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques. L'analyse des risques associés à son utilisation reste également limitée par la qualité des données disponibles et certaines dimensions incluant le risque d'antibiorésistance n'ont pas été explorées.

Avant d'être reconnue comme un standard de pratique, une nouvelle technologie passe par plusieurs étapes d'évaluation de son efficacité et de son innocuité. Le groupe IDEAL Network (*Idea, Development, Exploration, Assessment, Long-term Follow-up, Improving the Quality of Research in Surgery*) a développé un cadre pour faciliter l'évaluation des pratiques chirurgicales innovantes, qui s'éloigne quelque peu du chemin habituellement suivi pour le développement et l'évaluation d'interventions pharmacologiques, s'appuyant surtout sur des ECR [68-70]. Ce cadre comprend cinq étapes : 1) la phase d'idée, 2) le développement de cette idée, 3) l'exploration de l'efficacité par l'entremise d'études observationnelles, 4) l'évaluation de la nouvelle technique chirurgicale et 5) l'étude à long terme [68-70]. Si l'on considère l'ensemble des éléments précédemment discutés, l'évaluation de l'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques pourrait être qualifiée comme étant en phase 4 pour le traitement de l'ostéomyélite, en phase 3 pour le traitement des infections de prothèses articulaires ou vasculaires et en phase 2 pour la prévention des infections. Or, il s'avère que l'usage du STIMULAN® au CHU de Québec semble plutôt s'apparenter à un standard de pratique pour des indications qui relèveraient sans doute plus du domaine du développement des connaissances ou de la recherche. En effet, les analyses effectuées à partir des données du DPE à l'HSFA et des données du Service des approvisionnements du CHU de Québec suggèrent que les indications posées sont bien plus larges que l'ostéomyélite incluant des indications pour lesquelles il n'y a pas de preuve d'efficacité publiée, notamment en prophylaxie des infections. On constate également que le STIMULAN® a été utilisé à quelques reprises en dehors du bloc opératoire en consultation externe. Lorsqu'une pratique est innovante, le recueil prospectif de données d'efficacité et d'innocuité permet d'en évaluer la pertinence afin d'encourager ou non sa généralisation, ce qui n'est pas le cas du STIMULAN® au CHU de Québec. Dans le cas présent, les lacunes identifiées au bloc opératoire dans la méthode de documentation de l'usage du sulfate de calcium et des antibiotiques décrites dans un des constats précédents compromettent la capacité à documenter les pratiques et à évaluer les effets attendus de son utilisation. De plus, les chiffres de surveillance d'infections du site opératoire, indicateur de suivi essentiel dans le cas présent, ne sont pas disponibles à l'exception de l'HEJ où une surveillance accrue des infections post-arthroplasties primaires a été instaurée depuis 2005. D'ailleurs, à la suite d'une révision des processus de prévention des infections, incluant notamment l'introduction du dépistage nasal et la décolonisation des porteurs de SARM en 2013, une nette diminution des taux d'infections de prothèses de la hanche et du genou a été observée (rapport du Programme de prévention et contrôle des infections [PCI] 2016-2017²).

Ainsi, l'encadrement et l'évaluation de l'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques apparaissent indispensables en l'absence de preuves raisonnables d'efficacité et d'innocuité. Le développement de nouvelles connaissances est nécessaire pour permettre de mieux définir la pertinence de son utilisation en prophylaxie des infections associée à l'optimisation des autres stratégies de prévention reconnues, en considérant les coûts et les économies qui pourraient être réalisées en réduisant l'incidence des infections du site opératoire.

² Les taux d'infections pour 2015-2016 étaient de 0,5 % pour les prothèses de genou et de 0,3 % pour les prothèses de hanche (rapport PCI 2016-2017). Ces taux sont légèrement plus faibles que la tendance mondiale observée qui se situe 0,3 et 1,7 % pour les prothèses de hanche et entre 0,8 et 1,9 % pour les prothèses du genou [7, 11-13]

7. RECOMMANDATIONS

Recommandation 1

Considérant que :

- L'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques pourrait représenter des bénéfices possibles pour le traitement des ostéomyélites, mais qu'il est difficile de tirer des conclusions quant à son efficacité;
- L'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques dans le traitement des infections autres que l'ostéomyélite a été peu étudiée;
- La présence de nombreuses co-interventions dans les études rend difficile d'isoler l'effet propre du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques pour le traitement des infections;
- Les types d'antibiotiques, les associations et les doses utilisés pour la préparation du sulfate de calcium sont hétérogènes et limitent les possibilités de généraliser les résultats obtenus pour le traitement des infections;
- Les données disponibles ne permettent pas de se prononcer sur l'efficacité du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques utilisé dans un contexte de prévention des infections;
- Aucune donnée n'est disponible pour évaluer la place du sulfate de calcium dans le traitement et la prévention des infections de neurostimulateurs;
- Aucun guide de pratique ou ligne directrice en orthopédie, en chirurgie vasculaire ou en prévention des infections n'a inclus de recommandations spécifiques au regard de l'utilisation du sulfate de calcium pour l'administration locale d'antibiotiques;
- Il existe plusieurs stratégies recommandées par les CDC, l'OMS et l'INSPQ pour le contrôle et la prévention des infections des sites opératoires (p. ex. : administration systémique d'antibiotiques en phase pré, per ou postopératoire, asepsie cutanée du site opératoire, maintien du contrôle glycémique, etc.);
- Peu d'évènements indésirables en lien avec l'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques ont été rapportés, mais les données disponibles ne permettent pas d'établir le profil de sécurité avec certitude;
- Le profil de dissolution des billes et d'élution des antibiotiques est peu documenté;
- Les taux d'infections de prothèses orthopédiques mesurés à l'HEJ se situent dans la moyenne observée mondialement et sont stables depuis 2013;
- L'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques a connu une croissance très rapide au CHU de Québec depuis son introduction en 2015 et a engendré des coûts importants;
- Les données issues des entrevues réalisées auprès d'acteurs clés et l'analyse de dossiers médicaux montrent que le sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques au CHU de Québec est utilisé pour des indications plus larges que celles relevées dans la littérature (i.e. prévention des infections du site opératoire lors de la pose et la révision de prothèses orthopédiques, vasculaires ou de neurostimulateurs);
- Le CHU de Québec, en tant que centre universitaire, a pour mission de participer au développement et au transfert des connaissances.

Il est recommandé à la Direction des services professionnels (DSP) du CHU de Québec de restreindre l'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques pour des cas d'ostéomyélite ou d'infections confirmées ou suspectées d'implants chirurgicaux incluant les neurostimulateurs, et ce, dans le cadre de l'évaluation d'une pratique innovante afin de mieux définir la place de ce traitement parmi les options thérapeutiques disponibles.

L'UETMIS suggère que les médecins de chacune des disciplines concernées (i.e. chirurgie orthopédique, chirurgie vasculaire et Centre d'expertise en gestion de la douleur chronique) se concertent afin de préciser les indications du sulfate de calcium dans le traitement des infections confirmées ou suspectées. À cet égard, les chefs des départements devraient jouer un rôle dans l'identification des critères de sélection des patients, l'élaboration des règles de soins médicaux et d'utilisation des médicaments étant incluse dans leur mandat (article 190 de la *Loi sur les services de santé et les services sociaux*, RLRQ c S-4.2).

L'UETMIS suggère également de collecter des données pour chaque patient ayant une implantation de sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques afin d'évaluer prospectivement :

- Les caractéristiques initiales des patients traités;
- Les co-interventions (p. ex. : antibiothérapie systémique, autre antibiothérapie locale, débridement, changement de prothèse, amputation);
- Les dosages sériques d'antibiotiques;
- La présence de billes visibles aux examens d'imagerie médicale (à 3, 6 et 12 semaines par exemple);
- Le taux d'éradication des infections;
- Le délai d'éradication des infections;
- La survenue de complications ou de récidives du processus infectieux;
- La survenue d'effets indésirables liés au sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques (p. ex. : insuffisance rénale, hypercalcémie, allergie).

Un audit devra être réalisé après un an de collecte pour réévaluer la pertinence et la sécurité liées à l'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques dans le traitement de l'ostéomyélite et des infections d'implants chirurgicaux.

S'il est souhaité de poursuivre une utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques en prophylaxie des infections du site opératoire, l'UETMIS suggère que cette pratique soit effectuée dans le cadre d'un projet de recherche clinique visant à développer les connaissances sur l'efficacité et l'innocuité.

Recommandation 2

Considérant que :

- La préparation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques n'est pas protocolisée dans l'ensemble des blocs opératoires des hôpitaux du CHU de Québec;
- Selon les normes d'Agrément Canada sur la gestion des médicaments, le CHU de Québec devrait se doter de processus pour que le sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques soit préparé de façon sécuritaire et appropriée;
- Les données issues de l'analyse de dossiers médicaux montrent que l'usage du sulfate de calcium et des antibiotiques associés ne sont pas systématiquement documentées;
- Les antibiotiques incorporés au sulfate de calcium sont inscrits dans une faible proportion sur le formulaire d'ordonnance des médicaments au CHU de Québec;
- La procédure actuelle de préparation et de documentation de l'usage du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques soulève des enjeux de gestion des risques pour la santé au CHU de Québec;
- Selon les normes et règlements régissant la tenue de dossier et les services péri-opératoires du Collège des médecins du Québec, le médecin devrait consigner au dossier les ordonnances d'antibiotiques incorporés au sulfate de calcium qui doivent comprendre entre autres le nom de l'antibiotique, sa posologie et sa voie d'administration.

Il est recommandé à la Direction clientèle - Chirurgie et périopératoire en collaboration avec la Direction des services professionnels (DSP), à la Direction des services infirmiers (DSI) et au Conseil des médecins, dentistes et pharmaciens (CMDP) du CHU de Québec de définir les modalités de préparation et les méthodes de documentation de l'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques au bloc opératoire.

L'UETMIS suggère que des représentants des blocs opératoires, de la pharmacie, de la PCI, des médecins prescripteurs, de la gestion des risques (Module Qualité, sécurité et gestion des risques de la DEQEAI) soient consultés pour développer et planter :

- Une procédure standardisée de prescription des antibiotiques (p. ex. : ordonnance préimprimée, vérification des allergies);
- Un protocole commun de préparation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques;
- Une procédure commune de documentation de l'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques afin de pouvoir améliorer la traçabilité :
 - des patients pour lesquels du sulfate de calcium a été utilisé;
 - des antibiotiques et des doses d'antibiotiques utilisés;
 - des effets indésirables en lien avec le sulfate de calcium ou les antibiotiques utilisés;
 - des co-interventions.

8. CONCLUSION

Le présent rapport visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité reliées à l'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques dans la prévention et le traitement des infections. L'analyse des données issues de la littérature suggère un effet bénéfique possible dans le traitement des infections et plus particulièrement des ostéomyélites. Les preuves sont insuffisantes pour apprécier la valeur ajoutée de son utilisation en prévention des infections du site opératoire ou du site d'insertion d'un implant chirurgical comparativement aux autres interventions prophylactiques recommandées par les organismes reconnus dans le domaine. Peu d'évènements indésirables en lien avec l'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques ont été rapportés, mais le nombre et la qualité des données disponibles ne permettent pas d'établir le profil de sécurité avec certitude. Au CHU de Québec, l'usage du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques a connu une croissance rapide depuis son introduction en août 2015 et il a été utilisé pour des indications plus larges que celles relevées dans la littérature. L'état actuel des connaissances ne permet pas d'appuyer l'ensemble des pratiques en cours au CHU de Québec. Ainsi, l'UETMIS recommande de restreindre l'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques au traitement des ostéomyélites ou des infections confirmées ou suspectées d'implants chirurgicaux incluant les neurostimulateurs, et ce, dans le cadre de l'évaluation d'une pratique innovante. L'UETMIS suggère également de recueillir des données d'efficacité et d'innocuité afin de réévaluer ultérieurement la pertinence et la sécurité de l'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques dans le traitement des infections. S'il est souhaité de poursuivre une utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques en prophylaxie des infections du site opératoire, l'UETMIS suggère que cette pratique soit effectuée dans le cadre d'un projet de recherche clinique visant à développer les connaissances. Par ailleurs, les lacunes observées dans la documentation de l'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques ainsi que l'absence de protocolisation en ce qui a trait aux modalités de préparation dans la plupart des blocs opératoires du CHU de Québec soulèvent des enjeux de gestion des risques pour la santé. Ces observations amènent l'UETMIS à recommander le développement et l'implantation au CHU de Québec d'un protocole commun de préparation et d'une procédure de documentation de l'utilisation du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques afin de pouvoir en améliorer la traçabilité.

L'acquisition de nouvelles connaissances permettant de définir la place du sulfate de calcium imprégné d'antibiotiques et plus largement de l'administration locale d'antibiotiques pour prévenir les infections du site opératoire est primordiale. En ce sens, la surveillance des données d'incidence des infections du site opératoire pour les différentes interventions chirurgicales effectuées au CHU de Québec, et plus particulièrement celles qui impliquent la pose ou la révision d'un implant, apparaît être un élément de suivi essentiel à développer au cours des prochaines années.

ANNEXES

ANNEXE 1. SITES INTERNET CONSULTÉS POUR LA RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE GRISE

Acronyme	Nom	Pays (province)	Site Internet	Résultat de la recherche (n)
Mots-clés				
Sites en anglais : <i>Stimulan, Ostéome, Calcium sulfate, Prosthetic infection, Osteomyelitis, Antibiotic carrier</i>				
Sites en français : Stimulan, Osteoset, Sulfate de calcium, Infection de prothèses, Ostéomyélite, antibiothérapie locale				
ACMITS	Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé	Canada	http://www.cadth.ca/fr	0
AHRQ	<i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>	États-Unis	http://www.ahrq.gov/	0
ANSM	<i>Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé</i>	France	http://ansm.sante.fr/	0
AHTA	<i>Adelaide Health Technology Assessment</i>	Australie	http://www.adelaide.edu.au/ahta/	0
CEBM	<i>Centre for Evidence-based Medicine</i>	Royaume-Uni	http://www.cebm.net/	0
ETMIS-CHUM	Direction de la qualité, de l'évaluation, de la performance et de la planification stratégique du Centre hospitalier de l'Université de Montréal	Canada (Québec)	http://www.chumontreal.qc.ca/patients-et-soins/a-propos-du-chum/les-directions-du-chum/uemis/projets	0
HAS	Haute Autorité de Santé	France	http://www.has-sante.fr/	1
HSAC	<i>Health Services Assessment Collaboration</i>	Nouvelle-Zélande	http://www.healthsac.net/aboutus/aboutus.htm	0
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux	Canada (Québec)	http://www.inesss.qc.ca/	0
KCE	Centre fédéral d'expertise des soins de santé	Belgique	http://www.kce.fgov.be/	0
MSAC	<i>Medical Services Advisory Committee</i>	Australie	http://www.msac.gov.au/	0
NGC	<i>National Guidelines Clearinghouse</i>	États-Unis	http://www.guidelines.gov/	0
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>	Royaume-Uni	http://www.nice.org.uk/	0
NIHR HTA	<i>National Institute for Health Research Health Technology Assessment programme</i>	Royaume-Uni	http://www.nets.nihr.ac.uk/programmes/hta	0
NZHTA	<i>New Zealand Health Technology Assessment</i>	Nouvelle-Zélande	http://www.otago.ac.nz/christchurch/research/nzhta/	0
OHTAC	<i>Ontario Health Technology Advisory Committee</i>	Canada (Ontario)	http://www.hqontario.ca/evidence	0
OMS	Organisation mondiale de la Santé	International	http://www.who.int/fr/	0
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>	Écosse	http://www.sign.ac.uk/	0
TAU-MUHC	<i>Technology Assessment Unit-McGill University Health Centre</i>	Canada (Québec)	http://www.mcgill.ca/tau/	0
UETMIS – CIUSSS de l'Estrie - CHUS	UETMIS du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de l'Estrie - Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke	Canada (Québec)	http://www.chus.qc.ca/academique-russe/evaluation-des-technologies/	0

VORTAL	HTAi vortal	États-Unis	http://vortal.htai.org/?q=search_websites	0
Sites Internet d'organismes et d'associations professionnelles spécifiques au sujet				
Chirurgie orthopédique				
AAOM	<i>American Association of Orthopaedic Medicine</i>	États-Unis	http://www.aaomed.org/	0
AAOS	<i>American Association of Orthopaedic Surgeons</i>	États-Unis	http://www.aaos.org/	0
AOA	<i>Australian Orthopaedic Association</i>	Australie	https://www.aoa.org.au/	0
AOA	<i>American Orthopaedic Association</i>	États-Unis	https://www.aoassn.org/	0
AOQ	Association d'orthopédie du Québec	Canada (Québec)	http://www.orthoquebec.ca/	0
BOA	<i>British Orthopaedica Association</i>	Royaume-Uni	http://www.boa.ac.uk/	0
CAOM	<i>Canadian Association of Orthopaedic Medicine</i>	Canada	http://caom.ca/	0
COA	<i>Canadian Orthopaedic Association</i>	Canada	www.coa-aco.org/	0
IAOS	<i>International Association of Orthopedic Surgeons</i>	International	https://iaorthopedics.com	0
OOA	<i>Ontario Orthopaedic Association</i>	Canada (Ontario)	http://www.ooa.ca/	0
SICOT	Société Internationale de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie	International	http://www.sicot.org/about-sicot	0
Chirurgie vasculaire				
ANZSVS	<i>Australia and New Zealand Society of Vascular Surgeons</i>	Australie / Nouvelle-Zélande	http://www.anzsvs.org.au/	0
CSVs	<i>Canadian Society for Vascular Surgery</i>	Canada	http://canadianvascular.ca/	0
ESVS	<i>European Society for Vascular Surgery</i>	Europe	http://www.esvs.org/	0
ISVS	<i>International Society for Vascular Surgery</i>	International	https://www.isvs.com/	0
SCVS	<i>Society for Clinical Vascular Surgery</i>	États-Unis	www.scvs.org/	0
VESS	<i>Vascular and Endovascular Surgery Society</i>	États-Unis	http://vesurgery.org/	0
VSGBI	<i>Vascular Society for Great Britain and Ireland</i>	Royaume-Uni	https://www.vascularsociety.org.uk/	0
Soins des plaies				
AAWC	<i>Association for the Advancement of Wound Care</i>	États-Unis	https://aawconline.org/	0
APWCA	<i>American Professional Wound Care Association</i>	États-Unis	https://apwca.org/	0
EWMA	<i>European Wound Management Association</i>	Europe	http://ewma.org/	0
WHS	<i>Wound Healing Society</i>	États-Unis	http://woundheal.org/	0
Wounds Australia	<i>Wounds Australia</i>	Australie	http://www.woundsaustralia.com.au/home/	0
Wounds Canada	<i>Canadian Association of Wound Care's</i>	Canada	https://www.woundscanada.ca/	0
Wounds International	<i>Wounds International</i>	International	http://www.woundsinternational.com/	0

Wounds UK	Wounds UK	Royaume-Uni	http://www.wounds-uk.com/	0
NOMBRE DE DOCUMENTS RÉPERTORIÉS				1

Dernière recherche effectuée le : 05-12-2017

Autres sources documentaires

Noms	Site Internet	Résultat de la recherche (n)
Mots-clés : <i>Stimulan, Osteoset, Calcium sulfate, Prosthetic infection, Osteomyelitis, Antibiotic carrier</i>		
Google Scholar	http://scholar.google.ca/	2
Open Access journals	http://www.scirp.org	0
NOMBRE DE DOCUMENTS RÉPERTORIÉS		2

Dernière recherche effectuée le : 05-12-2017

ANNEXE 2. STRATÉGIES DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE DANS LES BASES DE DONNÉES INDEXÉES

Efficacité

Pubmed

- #1 "Calcium Sulfate"[Mesh] OR "Calcium sulfate" OR stimulan OR osteoset OR boneplast OR "absorbable bead"
- #2 "Blood Vessel Prosthesis"[Mesh] OR "Joint Prosthesis"[Mesh] OR "Prosthesis Implantation"[Mesh] OR "Vascular Grafting"[Mesh] OR "Prosthesis-Related Infections"[Mesh] OR "Osteomyelitis"[Mesh] OR "Wound Infection"[Mesh] OR "Implantable Neurostimulators"[Mesh] OR prosthesis OR graft* OR "wound infection*" OR neurostimulator* OR infection* OR osteomyelitis
- #3 "Anti-Bacterial Agents/pharmacokinetics"[Mesh] OR "Kinetics"[Mesh] OR pharmacokinetic* OR Kinetic* OR delivery OR elut* OR release
- #4 #1 AND (#2 OR #3) Limites : à partir de 1990, anglais, français

Dernière recherche effectuée le 05-12-2017

Embase

- #1 'calcium sulfate'/exp OR "Calcium sulfate" OR stimulan OR osteoset OR boneplast OR "absorbable beads"
- #2 'blood vessel prosthesis'/exp OR 'orthopedic prosthesis'/exp OR 'blood vessel graft'/exp OR 'graft infection'/exp OR 'prosthesis infection'/exp OR 'osteomyelitis'/exp OR 'wound infection'/exp OR 'implantable neurostimulator'/exp OR prosthesis OR graft* OR "wound infection" OR neurostimulator* OR infection* OR osteomyelitis
- #3 'pharmacokinetics'/exp OR pharmacokinetic* OR kinetic* OR delivery OR elut* OR release
- #4 #1 AND (#2 OR #3) Limites : à partir de 1990, anglais, français, seulement EMBASE

Dernière recherche effectuée le 05-12-2017

Cochrane

- #1 MeSH descriptor: [Calcium Sulfate] explode all trees
- #2 "Calcium sulfate" or stimulan or osteoset or boneplast or "absorbable bead"
- #3 #1 or #2
- #4 MeSH descriptor: [Blood Vessel Prosthesis] explode all trees
- #5 MeSH descriptor: [Joint Prosthesis] explode all trees
- #6 MeSH descriptor: [Prosthesis Implantation] explode all trees
- #7 MeSH descriptor: [Vascular Grafting] explode all trees
- #8 MeSH descriptor: [Prosthesis-Related Infections] explode all trees
- #9 MeSH descriptor: [Osteomyelitis] explode all trees
- #10 MeSH descriptor: [Wound Infection] explode all trees
- #11 MeSH descriptor: [Implantable Neurostimulators] explode all trees

- #12 prosthesis or graft* or "wound infection*" or neurostimulator* or infection* or osteomyelitis
- #13 #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12
- #14 MeSH descriptor: [Anti-Bacterial Agents] explode all trees and with qualifier(s): [Pharmacokinetics - PK]
- #15 MeSH descriptor: [Kinetics] explode all trees
- #16 pharmacokinetic* or Kinetic* or delivery or elut* or release
- #17 #14 or #15 or #16
- #18 #3 and (#13 or #17)

Limites : à partir de 1990, in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments

Dernière recherche effectuée le 05-12-2017

CRD

- #1 MeSH DESCRIPTOR Calcium Sulfate EXPLODE ALL TREES
- #2 ("Calcium sulfate" or stimulan or osteoset or boneplast)
- #3 #1 OR #2
- #4 MeSH DESCRIPTOR Blood Vessel Prosthesis EXPLODE ALL TREES
- #5 MeSH DESCRIPTOR Joint Prosthesis EXPLODE ALL TREES
- #6 MeSH DESCRIPTOR Prosthesis Implantation EXPLODE ALL TREES
- #7 MeSH DESCRIPTOR Vascular Grafting EXPLODE ALL TREES
- #8 MeSH DESCRIPTOR Prosthesis-Related Infections EXPLODE ALL TREES
- #9 MeSH DESCRIPTOR Osteomyelitis EXPLODE ALL TREES
- #10 MeSH DESCRIPTOR Wound Infection EXPLODE ALL TREES
- #11 MeSH DESCRIPTOR Implantable Neurostimulators EXPLODE ALL TREES
- #12 (prosthesis or graft* or "wound infection*" or neurostimulator* or infection* or osteomyelitis)
- #13 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12

MeSH descriptor: [Anti-Bacterial Agents] explode all trees and with qualifier(s): [Pharmacokinetics - PK]

- #15 MeSH descriptor: [Kinetics] explode all trees
- #16 pharmacokinetic* or Kinetic* or delivery or elut* or release
- #17 #14 or #15 or #16
- #18 #3 and (#13 or #17)

Limites : à partir de 1990, anglais, français

Dernière recherche effectuée le 05-12-2017

Innocuité

Pubmed

- | | |
|----|---|
| #1 | "Calcium Sulfate"[Mesh] OR "Calcium sulfate" OR stimulan OR osteoset OR boneplast OR "absorbable bead" |
| #2 | "Blood Vessel Prosthesis"[Mesh] OR "Joint Prosthesis"[Mesh] OR "Prosthesis Implantation"[Mesh] OR "Vascular Grafting"[Mesh] OR "Prosthesis-Related Infections"[Mesh] OR "Osteomyelitis"[Mesh] OR "Wound infection"[Mesh] OR "Implantable Neurostimulators"[Mesh] OR prosthesis OR graft* OR "wound infection*" OR neurostimulator* OR infection* OR osteomyelitis |
| #3 | "Hypersensitivity"[Mesh] OR "Hypercalcemia"[Mesh] OR "Inflammation"[Mesh] OR "Renal Insufficiency"[Mesh] OR "Death"[Mesh] OR "Mortality"[Mesh] OR allerg* OR hypercalcemia OR resorption OR resorb* OR degradation OR inflammation OR "renal insufficiency" OR "renal failure" OR "kidney insufficiency" OR ototoxicity OR death* OR mortality OR survival OR "side effect*" OR complication* OR "adverse event*" OR "adverse reaction*" OR "adverse effect*" OR "adverse reaction" |
| #4 | #1 AND #2 AND #3 |

#4 #1 AND #2 AND #3 Limites : à partir de 1990, anglais, français

Dernière recherche effectuée le 05-12-2017

Embase

- #1 'calcium sulfate'/exp OR "Calcium sulfate" OR stimulan OR osteoset OR boneplast OR "absorbable beads"

#2 'blood vessel prosthesis'/exp OR 'orthopedic prosthesis'/exp OR 'blood vessel graft'/exp OR 'graft infection'/exp OR 'prosthesis infection'/exp OR 'osteomyelitis'/exp OR 'wound infection'/exp OR 'implantable neurostimulator'/exp OR prosthesis OR graft* OR "wound infection" OR neurostimulator* OR infection* OR osteomyelitis

#3 'hypersensitivity'/exp OR 'hypercalcemia'/exp OR 'inflammation'/exp OR 'kidney failure'/exp OR 'ototoxicity'/exp OR 'death'/exp OR 'mortality'/exp OR allerg* OR hypercalcemia OR resorption OR resorb* OR degradation OR inflammation OR "renal insufficiency" OR "renal failure" OR "kidney insufficiency" OR ototoxicity OR death* OR mortality OR survival OR "side effect" OR complication* OR "adverse event" OR "adverse reaction"

#4 #1 AND #2 AND #3 Limites : à partir de 1990, anglais, français,

Dernière recherche effectuée le 05-12-2017

ANNEXE 3. SITES INTERNET CONSULTÉS POUR LA RECHERCHE DE PROTOCOLES PUBLIÉS

Nom	Organisation	Site Internet	Résultat de la recherche (n)
Études de synthèse			
Mots-clés : <i>Stimulan, Osteoset, Calcium sulfate, Prosthetic infection, Osteomyelitis, Antibiotic carrier</i>			
PROSPERO	Centre for Reviews and Dissemination	http://www.crd.york.ac.uk/prospero/	0
Cochrane	The Cochrane Library	www.thecochranelibrary.com	0
ECR			
Mots-clés : <i>calcium sulfate and antibiotic, Osteoset, Stimulan</i>			
	U.S. National Institute for Health Research	http://www.Clinicaltrials.gov	1
	Current Controlled Trials Ltd.	http://www.controlled-trials.com	0
NOMBRE DE DOCUMENTS RÉPERTORIÉS			1

Dernière recherche effectuée le : 5-12-2017

ANNEXE 4. LISTE DES DOCUMENTS EXCLUS APRÈS ÉVALUATION DE L'ADMISSIBILITÉ ET RAISONS D'EXCLUSION

Volet efficacité

Ne satisfait pas aux critères d'admissibilité (n = 10)

Agarwal, S. and B. Healey, The use of antibiotic impregnated absorbable calcium sulphate beads in management of infected joint replacement prostheses. *Journal of Arthroscopy and Joint Surgery*, 2014. 1(2): p. 72-75.

Healy, A.H., et al., Antibiotic-impregnated beads for the treatment of aortic graft infection. *Ann Thorac Surg*, 2012. 93(3): p. 984-5.

Huang, K. and C. Zhang, Sternoclavicular joint infection treated with debridement, vancomycin-loaded calcium sulfate, and partial pectoralis muscle flap. *JBJS Case Connector*, 2015. 5(4).

Morley, R., F. Lopez, and F. Webb, Calcium sulphate as a drug delivery system in a deep diabetic foot infection. *Foot (Edinb)*, 2016. 27: p. 36-40.

Papagelopoulos, P.J., et al., Calcium sulphate delivery system with tobramycin for the treatment of chronic calcaneal osteomyelitis. *J Int Med Res*, 2006. 34(6): p. 704-12.

Salgami, E.V., et al., Use of tobramycin-impregnated calcium sulphate pellets in addition to oral antibiotics [2]. *Diabetes Care*, 2007. 30(1): p. 181-182.

Solomon, M., et al., Use of bioabsorbable bone graft in osteomyelitis associated with ischial pressure sores. *Plast Reconstr Surg*, 2010. 126(2): p. 102e-4e.

Sun, H.J., et al., Clinical Characteristics and Treatment of Osteopetrosis Complicated by Osteomyelitis of the Mandible. *J Craniofac Surg*, 2016. 27(8): p. e728-e730.

Tsai, Y.H., et al., Treatment of infected tibial nonunion with tobramycin-impregnated calcium sulfate: Report of two cases. *Chang Gung Medical Journal*, 2004. 27(7): p. 542-547.

Whitlark, J.D., J.A. Kirolos, and S.M. Jackson, Simplified Method for Treating Osteomyelitis of the Sternoclavicular Joint. *Ann Thorac Surg*, 2016. 101(3): p. 1211-2.

Qualité insatisfaisante (n = 4)

Evrard, J., et al., [Treatment of bone infection by plaster of Paris pellets impregnated with antibiotics]. *Pathol Biol (Paris)*, 1990. 38(5 (Pt 2)): p. 543-7.

Lei, D., Zhanzhong M., Huaikuo, Y., Lei X. and Gongbo, Y., Treatment of chronic osteomyelitis using vancomycin-impregnated calcium sulfate cement, in *Bone grafting*, D.A. Zorzi, Editor. 2012, Intech Croatia.

Trujillo, J.M., et al., Off-label Usage of Absorbable Beads Containing Antibiotics for Prevention of Surgical Site Infections. *Wounds*, 2017. 29(10): p. E84-e87.

White, T.L., et al., Use of Antibiotic-Impregnated Absorbable Beads and Tissue Coverage of Complex Wounds. *Am Surg*, 2016. 82(11): p. 1068-1072.

Volet innocuité

Ne satisfait pas aux critères d'admissibilité (n = 17)

Armstrong, D.G., et al., The use of absorbable antibiotic-impregnated calcium sulphate pellets in the management of diabetic foot infections [4]. *Diabetic Medicine*, 2001. **18**(11): p. 942-943.

Beuerlein, M.J. and M.D. McKee, Calcium sulfates: what is the evidence? *J Orthop Trauma*, 2010. **24 Suppl 1**: p. S46-51.

Bibbo, C. and D.V. Patel, The effect of demineralized bone matrix-calcium sulfate with vancomycin on calcaneal fracture healing and infection rates: a prospective study. *Foot Ankle Int*, 2006. **27**(7): p. 487-93.

Flierl, M.A., et al., Poor Outcomes of Irrigation and Debridement in Acute Periprosthetic Joint Infection With Antibiotic-Impregnated Calcium Sulfate Beads. *J Arthroplasty*, 2017.

Gauland, C., Managing lower-extremity osteomyelitis locally with surgical debridement and synthetic calcium sulfate antibiotic tablets. *Adv Skin Wound Care*, 2011. **24**(11): p. 515-23.

Healy, A.H., et al., Antibiotic-impregnated beads for the treatment of aortic graft infection. *Ann Thorac Surg*, 2012. **93**(3): p. 984-5.

Helgeson, M.D., et al., Antibiotic-impregnated calcium sulfate use in combat-related open fractures. *Orthopedics*, 2009. **32**(5): p. 323.

Lee, G.H., et al., Adverse reactions to OsteoSet bone graft substitute, the incidence in a consecutive series. *Iowa Orthop J*, 2002. **22**: p. 35-8.

Lin, B., K. Huang, and H. Yu, Surgical treatment for 76 patients with posttraumatic osteomyelitis of the tibia. *Biomedical Research (India)*, 2017. **28**(8): p. 3585-3588.

Morley, R., F. Lopez, and F. Webb, Calcium sulphate as a drug delivery system in a deep diabetic foot infection. *Foot (Edinb)*, 2016. **27**: p. 36-40.

Mousset, B., et al., Local antibiotic therapy by diffusion from plaster of Paris as a treatment of bone infection. *Acta Orthopaedica Belgica*, 1993. **59**(3): p. 239-248.

Papagelopoulos, P.J., et al., Calcium sulphate delivery system with tobramycin for the treatment of chronic calcaneal osteomyelitis. *Journal of International Medical Research*, 2006. **34**(6): p. 704-712

Salgami, E.V., et al., Use of tobramycin-impregnated calcium sulphate pellets in addition to oral antibiotics [2]. *Diabetes Care*, 2007. **30**(1): p. 181-182.

Schmidt, E.R. and J. Townsend, Unusual Complication of Subacute Osteomyelitis Following Tibial Bone Graft: Report of a Case. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2008. **66**(6): p. 1290-1293.

Shen, L., et al., Chronic osteomyelitis treatment: A clinical and pharmaco-kinetic study of vancomycin impregnated calcium sulphate. *Journal of Medical Imaging and Health Informatics*, 2015. **5**(1): p. 36-42.

Stanzani, M., et al., Successful treatment of multi-resistant *Pseudomonas aeruginosa* osteomyelitis after allogeneic bone marrow transplantation with a combination of colistin and tigecycline. *J Med Microbiol*, 2007. **56**(Pt 12): p. 1692-5.

Whitlark, J.D., J.A. Kirolos, and S.M. Jackson, Simplified method for treating osteomyelitis of the sternoclavicular joint. *Annals of Thoracic Surgery*, 2016. **101**(3): p. 1211-1212.

ANNEXE 5. PROCÉDURE DE RECONSTITUTION STANDARDISÉE UTILISÉE POUR LA PRÉPARATION DU STIMULAN® À L'HÔPITAL SAINT-FRANÇOIS D'ASSISE

STIMULAN RÉGULIER

- 1- Mettre l'antibiotique vancomycine (selon la quantité désirée par le chirurgien) en poudre non dilué dans un contenant stérile

Voici la quantité d'antibiotique à utiliser selon la quantité de STIMULAN à utiliser :

5cc de stimulant = 250-500mg d'antibiotique

10cc de stimulant = 500-1000mg d'antibiotique

20cc de stimulant = 500-1200mg d'antibiotique

- 2- Mettre le petit contenant de poudre du KIT STIMULAN avec la vancomycin, brasser le tout

- 3- Ensuite mettre le plus gros contenant de la solution liquide de STIMULANT= l'eau et bien mélanger si vous utilisez de la gentamicine de pas utiliser la solution liquide STIMULANT= l'eau (l'antibiotique liquide remplace l'eau)

TOUJOURS UTILISER DE LA GENTAMICINE AVEC LE STIMULANT RÉGULIER

Volume antibiotique liquide à utiliser :

5cc de stimulant = 2.5 ml d'antibiotique (100 mg)

10 cc de stimulant = 5 ml d'antibiotique (200 mg)

- 4- Étendre sur le tapis selon la grosseur de bille désirée, en utilisant la spatule

- 5- Laisser agir 10-15 min et défaire par la suite

STIMULAN RAPIDE CURE

- 1-Mettre l'antibiotique vancomycine (selon la quantité désirée par le chirurgien) dans un contenant stérile, ajouter le contenant blanc (la poudre) de KIT STIMULAN et mélanger.

Voici la quantité d'antibiotique à utiliser selon la quantité de STIMULAN à utiliser :

5cc de stimulant = 250-500mg d'antibiotique

10cc de stimulant = 500-1000mg d'antibiotique

20cc de stimulant = 500-1200mg d'antibiotique

2- Ajouter l'antibiotique liquide qui est toujours de la **tobramycine avec le Rapide Cure**

NE PAS METTRE la solution liquide STIMULANT lorsque vous utilisez la tobramycine

Voici la quantité d'antibiotique liquide à utiliser selon la quantité de STIMULAN que vous utilisez :

5 cc de stimulant = 3ml de tobramycine

10 cc de stimulant = 6 ml de tobramycine

20 cc de stimulant = 12 ml de tobramycine

3-Étendre rapidement sur le tapis (selon la grosseur de bille désirée), en utilisant la spatule

4-Agit très rapidement +/- 5 min.

Comme nous utilisons des antibiotiques l'inscrire sur la feuille FADM

RÉFÉRENCES

1. Institut national de santé publique du Québec (INSPQ), Direction des risques biologiques. La prévention des infections du site opératoire. Document synthèse, Juin 2014.
2. Berrios-Torres, S.I., et al., Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surg*, 2017. **152**(8): p. 784-791.
3. Kung, J., et al., From Systematic Reviews to Clinical Recommendations for Evidence-Based Health Care: Validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for Grading of Clinical Relevance. *Open Dent J*, 2010. **4**: p. 84-91.
4. Brouwers, M.C., et al., AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*, 2010. **182**(18): p. E839-42.
5. Unité d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (UETMIS) du CHU de Québec – Université Laval. Guide méthodologique – Démarche d'évaluation et étapes de réalisation d'un projet d'ETMIS. Québec, novembre 2015, 26 p.
6. Darouiche, R.O., Treatment of infections associated with surgical implants. *N Engl J Med*, 2004. **350**(14): p. 1422-9.
7. Del Pozo, J.L. and R. Patel, Clinical practice. Infection associated with prosthetic joints. *N Engl J Med*, 2009. **361**(8): p. 787-94.
8. Osmon, D.R., et al., Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2013. **56**(1): p. e1-e25.
9. Owens, C.D. and K. Stoessel, Surgical site infections: epidemiology, microbiology and prevention. *J Hosp Infect*, 2008. **70 Suppl 2**: p. 3-10.
10. Institut canadien d'information sur la santé - Canadian Institute for Health Information. Arthroplasties de la hanche et du genou au Canada: Statistiques éclair 2015-2016 du Registre canadien des remplacements articulaires (avril 2017).
11. Jansen, E., et al., Risk factors for infection after knee arthroplasty. A register-based analysis of 43,149 cases. *J Bone Joint Surg Am*, 2009. **91**(1): p. 38-47.
12. Peersman, G., et al., Infection in total knee replacement: a retrospective review of 6489 total knee replacements. *Clin Orthop Relat Res*, 2001(392): p. 15-23.
13. Pulido, L., et al., Periprosthetic joint infection: the incidence, timing, and predisposing factors. *Clin Orthop Relat Res*, 2008. **466**(7): p. 1710-5.
14. World Health Organization (WHO), Global Guidelines for the Prevention of Surgical Site Infection, 2016. Geneva, Switzerland.
15. Cierny, G., 3rd, J.T. Mader, and J.J. Penninck, A clinical staging system for adult osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res*, 2003(414): p. 7-24.
16. Walter, G., et al., Treatment algorithms for chronic osteomyelitis. *Dtsch Arztebl Int*, 2012. **109**(14): p. 257-64.
17. Revest, M., et al., Medical treatment of prosthetic vascular graft infections: Review of the literature and proposals of a Working Group. *Int J Antimicrob Agents*, 2015. **46**(3): p. 254-65.
18. Revest, M., Infections de prothèses vasculaires. *Journal de Médecine Vasculaire* 2017. **42**(2): p. 94-95.
19. Reilly, L., Aortic graft infection: evolution in management. *Cardiovasc Surg*, 2002. **10**(4): p. 372-7.
20. Bakker, K., W.H. van Houtum, and P.C. Riley, 2005: The International Diabetes Federation focuses on the diabetic foot. *Curr Diab Rep*, 2005. **5**(6): p. 436-40.
21. Diabète Québec : Comprendre le diabète , Complications, le pied diabétique Available from: <https://www.diabete.qc.ca/fr/comprendre-le-diabete/tout-sur-le-diabete/complications/le-pied-diabetique>.
22. Holsheimer, J., et al., Clinical evaluation of paresthesia steering with a new system for spinal cord stimulation. *Neurosurgery*, 1998. **42**(3): p. 541-7; discussion 547-9.
23. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Utilisation des neurostimulateurs médullaires dans le traitement de la douleur chronique non cancéreuse : efficacité, innocuité, indications cliniques, modalités organisationnelles et coûts. Rapport rédigé par Alvine Fansi et Christine Lobè. ETMIS 2013; 9(3) : 1-116.
24. Winkelmueller, M., et al., Subcutaneous Peripheral Nerve Field Stimulation for the Treatment of Chronic Back Pain: Patient Selection and Technical Aspects. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*, 2016. **77**(1): p. 63-7.

25. Dupon, M., Chossat, I., Lafarie, S., Dutronc, H., Infections de prothèse osseuse. *La lettre du Rhumatologue*, 2001. **272**: p. 28-36.
26. Lebeaux, D., Ghigo, J.M., Infections associées aux biofilms: Quelles perspectives thérapeutiques issues de la recherche fondamentale. *Médecine Sciences*, 2012. **28**: p. 727-739.
27. Costerton, J.W., P.S. Stewart, and E.P. Greenberg, Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science*, 1999. **284**(5418): p. 1318-22.
28. Aiken, S.S., et al., Local Release of Antibiotics for Surgical Site Infection Management Using High-Purity Calcium Sulfate: An In Vitro Elution Study. *Surgical Infections*, 2015. **16**(1): p. 54-61.
29. Roberts, R., S.J. McConoughey, and J.H. Calhoun, Size and composition of synthetic calcium sulfate beads influence dissolution and elution rates in vitro. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2014. **102**(4): p. 667-73.
30. Cancienne, J.M., et al., Applications of Local Antibiotics in Orthopedic Trauma. *Orthop Clin North Am*, 2015. **46**(4): p. 495-510.
31. Decoster, T.A. and S. Bozorgnia, Antibiotic beads. *J Am Acad Orthop Surg*, 2008. **16**(11): p. 674-8.
32. Josefsson, G., L. Lindberg, and B. Wiklander, Systemic antibiotics and gentamicin-containing bone cement in the prophylaxis of postoperative infections in total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*, 1981(159): p. 194-200.
33. Kluin, O.S., et al., Biodegradable vs non-biodegradable antibiotic delivery devices in the treatment of osteomyelitis. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2013. **10**(3): p. 341-351.
34. Thomas, M.V. and D.A. Puleo, Calcium sulfate: Properties and clinical applications. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2009. **88**(2): p. 597-610.
35. Thomas, M.V., D.A. Puleo, and M. Al-Sabbagh, Calcium sulfate: a review. *J Long Term Eff Med Implants*, 2005. **15**(6): p. 599-607.
36. Calori, G.M., et al., The use of bone-graft substitutes in large bone defects: Any specific needs? *Injury*, 2011. **42**(SUPPL. 2): p. S56-S63.
37. Biocomposites Ltd, STIMULAN Instructions for Use.
38. van Vugt, T.A., J. Geurts, and J.J. Arts, Clinical Application of Antimicrobial Bone Graft Substitute in Osteomyelitis Treatment: A Systematic Review of Different Bone Graft Substitutes Available in Clinical Treatment of Osteomyelitis. *Biomed Res Int*, 2016. **2016**: p. 6984656.
39. McKee, M.D., et al., A prospective, randomized clinical trial comparing an antibiotic-impregnated bioabsorbable bone substitute with standard antibiotic-impregnated cement beads in the treatment of chronic osteomyelitis and infected nonunion. *J Orthop Trauma*, 2010. **24**(8): p. 483-90.
40. Cai, X., et al., The use of calcium sulfate impregnated with vancomycin in the treatment of open fractures of long bones: A preliminary study. *Orthopedics*, 2010. **33**(3).
41. Chang, W., et al., Adult osteomyelitis: debridement versus debridement plus Osteoset T pellets. *Acta Orthop Belg*, 2007. **73**(2): p. 238-43.
42. Ferguson, J.Y., et al., The use of a biodegradable antibiotic-loaded calcium sulphate carrier containing tobramycin for the treatment of chronic osteomyelitis: a series of 195 cases. *Bone Joint J*, 2014. **96-b**(6): p. 829-36.
43. Flierl, M.A., et al., Poor Outcomes of Irrigation and Debridement in Acute Periprosthetic Joint Infection With Antibiotic-Impregnated Calcium Sulfate Beads. *J Arthroplasty*, 2017. **32**(8): p. 2505-2507.
44. Gauland, C., Managing lower-extremity osteomyelitis locally with surgical debridement and synthetic calcium sulfate antibiotic tablets. *Adv Skin Wound Care*, 2011. **24**(11): p. 515-23.
45. Genovese, E.A., et al., Bio-absorbable antibiotic impregnated beads for the treatment of prosthetic vascular graft infections. *Vascular*, 2016. **24**(6): p. 590-597.
46. Gitelis, S. and G.T. Brebach, The treatment of chronic osteomyelitis with a biodegradable antibiotic-impregnated implant. *J Orthop Surg (Hong Kong)*, 2002. **10**(1): p. 53-60.
47. Humm, G., et al., Adjuvant treatment of chronic osteomyelitis of the tibia following exogenous trauma using OSTEOSSET(R)-T: a review of 21 patients in a regional trauma centre. *Strategies Trauma Limb Reconstr*, 2014. **9**(3): p. 157-61.
48. Jogia, R.M., et al., Use of highly purified synthetic calcium sulfate impregnated with antibiotics for the management of diabetic foot ulcers complicated by osteomyelitis. *Diabetes Care*, 2015. **38**(5): p. e79-80.
49. Kallala, R. and F.S. Haddad, Hypercalcaemia following the use of antibiotic-eluting absorbable calcium sulphate beads in revision arthroplasty for infection. *Bone Joint J*, 2015. **97-b**(9): p. 1237-41.
50. Krause, F.G., et al., Outcome of transmetatarsal amputations in diabetics using antibiotic beads. *Foot Ankle Int*, 2009. **30**(6): p. 486-93.

51. Lei, D., Zhanzhong M., Huaikuo, Y., Lei X. and Gongbo, Y. , Treatment of chronic osteomyelitis using vancomycin-impregnated calcium sulfate cement, in Bone grafting, D.A. Zorzi, Editor. 2012, Intech Croatia.
52. Luo, S., et al., Combination therapy with vancomycin-loaded calcium sulfate and vancomycin-loaded PMMA in the treatment of chronic osteomyelitis. *BMC Musculoskeletal Disord*, 2016. **17**(1): p. 502.
53. McKee, M.D., et al., The use of an antibiotic-impregnated, osteoconductive, bioabsorbable bone substitute in the treatment of infected long bone defects: early results of a prospective trial. *J Orthop Trauma*, 2002. **16**(9): p. 622-7.
54. McPherson, E., Matthew, V.D., Sherif, S., Dissolvable antibiotic beads in treatment of periprosthetic joint infection and revision arthroplasty: The use of synthetic pure calcium sulfate (stimulan) impregnated with vancomycin and tobramycin. *Joint implant surgery and research foundation, reconstructive review*, 2013: p. 32-43.
55. Shen, L., et al., Chronic osteomyelitis treatment: A clinical and pharmaco-kinetic study of vancomycin impregnated calcium sulphate. *Journal of Medical Imaging and Health Informatics*, 2015. **5**(1): p. 36-42.
56. Sun, H.J., et al., Use of Vancomycin-Impregnated Calcium Sulfate in the Treatment of Osteomyelitis of the Jaw. *J Oral Maxillofac Surg*, 2017. **75**(1): p. 119-128.
57. von Stechow, D., D. Scale, and M.A. Rauschmann, Minimizing the surgical approach in patients with spondylitis. *Clin Orthop Relat Res*, 2005. **439**: p. 61-7.
58. OSTEOSET T, Substitut synthétique de l'os avec complément biologique 2006, Commission d'évaluation des produits et prestations, avis de la commission, Haute Autorité de Santé.
59. Tsai, Y.H., et al., Treatment of infected tibial nonunion with tobramycin-impregnated calcium sulfate: Report of two cases. *Chang Gung Medical Journal*, 2004. **27**(7): p. 542-547.
60. Livio, F., et al., Tobramycin exposure from active calcium sulfate bone graft substitute. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2014. **15**: p. 12.
61. Wahl, P., et al., The levels of vancomycin in the blood and the wound after the local treatment of bone and soft-tissue infection with antibiotic-loaded calcium sulphate as carrier material. *Bone Joint J*, 2017. **99-b**(11): p. 1537-1544.
62. Wahl, P., et al., Systemic exposure to tobramycin after local antibiotic treatment with calcium sulphate as carrier material. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2011. **131**(5): p. 657-62.
63. White, T.L., et al., Use of Antibiotic-Impregnated Absorbable Beads and Tissue Coverage of Complex Wounds. *Am Surg*, 2016. **82**(11): p. 1068-1072.
64. Sun, H.J., et al., Clinical Characteristics and Treatment of Osteopetrosis Complicated by Osteomyelitis of the Mandible. *J Craniofac Surg*, 2016. **27**(8): p. e728-e730.
65. Accreditation, Agrément Canada, Normes, gestion des médicaments, 2017.
66. Collège des médecins du Québec, La tenue des dossiers par le médecin en centre hospitalier de soins généraux et spécialisés, Guide d'exercice. Décembre 2015.
67. Accréditation, Agrément Canada, Normes, Services périopératoires et interventions invasives, 2017.
68. Cook, J.A., et al., IDEAL framework for surgical innovation 3: randomised controlled trials in the assessment stage and evaluations in the long term study stage. *BMJ*, 2013. **346**: p. f2820.
69. Ergina, P.L., et al., IDEAL framework for surgical innovation 2: observational studies in the exploration and assessment stages. *BMJ*, 2013. **346**: p. f3011.
70. McCulloch, P., et al., IDEAL framework for surgical innovation 1: the idea and development stages. *BMJ*, 2013. **346**: p. f3012.

CHU DE QUÉBEC-UNIVERSITÉ LAVAL

UNITÉ D'ÉVALUATION ET DES MODES
D'INTERVENTION EN SANTÉ (**UETMIS**)

DIRECTION DE L'ÉVALUATION, DE LA QUALITÉ, DE L'ÉTHIQUE
ET DES AFFAIRES INSTITUTIONNELLES (DEQEAI)

HÔPITAL SAINT-FRANÇOIS D'ASSISE
10, RUE DE L'ESPINAY, ÉDIFICE D, D7-738
QUÉBEC (QUÉBEC) G1L 3L5
TÉLÉPHONE : 418 525-4444 POSTE 54682
TÉLÉCOPIEUR : 418 525-4028
