

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2018

N°

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

par

Joumana AL ANI

Née le 6 janvier 1986 à Rennes

Présentée et soutenue publiquement le 13 avril 2018

**FACTEURS DE RISQUE D'INFECTION DU SITE OPERATOIRE EN CHIRURGIE
DE NEUROSTIMULATION**

Président : Monsieur le Professeur Bertrand ROZEC

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Raphaël CINOTTI

REMERCIEMENTS

A mes parents, pour leur soutien de Rennes ou de Mésopotamie..Vous pouvez vous détendre maintenant !

A mon Victor, qui a testé mon endurance pendant la rédaction de ce travail et m'a toujours récompensée avec un sourire. A Guillaume, qui a bien du courage pour me supporter.

A ma belle petite sœur Douha, la prochaine thèse c'est toi ! Au jazzman Sabah et ses sons, on attend ton album avec impatience. A Bob, ou Emeric je n'ai jamais su, et la merveilleuse Mila.

A Amélie, mon dragon nantais, la personne la plus solide du monde après ma mère. A Thibault et mon amour de filleul Malo.

Merci à mes amies de presque toujours Nano et Valoche, pour les apéros qui dégénèrent, les soirées piccolinis et les problèmes capillaires.

A Rémi, une belle rencontre nantaise, Pierre l'infatigable nazairien, Charlotte ma super coloc nantaise, Gabrielle et Manon la nouvelle génération trop canon, Paul l'insoumis, Julien et ses blagues pas claires. A Iris, Nicolas, Elodie, Sophie et ceux que j'oublie.

Un grand merci à l'équipe de La Roche sur Yon qui m'a beaucoup appris tant sur le plan professionnel que relationnel.

Merci aux viticulteurs et fromagers français pour leur savoir-faire.

Merci à Raphaël pour le sujet, ta réactivité et tes corrections.

Merci aux membres du Jury d'avoir accepté de faire partie de mon Jury de thèse.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	4
MATERIEL ET METHODES	6
I. Typologie de l'étude	6
II. Population étudiée	6
III. Procédures	7
IV. Infection du site opératoire	8
V. Objectif principal	9
VI. Objectifs secondaires	10
VII. Analyse statistique	10
RESULTATS	12
I. Patients	12
II. Infections du site opératoire	16
III. Données chirurgicales	18
IV. Données anesthésiques	23
V. Antibioprophylaxie	25
DISCUSSION	27
CONCLUSION	33
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	34
ANNEXE A : INDICATIONS ET TECHNIQUES CHIRURGICALES DE NEUROSTIMULATION	39
ANNEXE B : CARACTERISTIQUES DES PATIENTS AVEC ISO	42
RESUME	45

INTRODUCTION

La neurochirurgie fonctionnelle s'est largement développée ces 25 dernières années et s'est imposée comme un traitement efficace de pathologies comme la maladie de Parkinson, les dystonies, la douleur neuropathique chronique, les céphalées chroniques et l'épilepsie réfractaire [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Des études sont en cours pour évaluer l'intérêt de la neurostimulation cérébrale profonde dans le traitement de pathologies psychiatriques telles que les troubles obsessionnels compulsifs et la dépression [7, 8]. L'évaluation et la décision d'une intervention est pluridisciplinaire, guidée par l'avis de spécialistes de la douleur, neurologues et neurochirurgiens. Les indications sont décrites en annexe 1.

La technique chirurgicale d'implantation d'électrodes cérébrales profondes, médullaires ou nerveuses périphériques est associée à des complications spécifiques. L'infection du matériel de neurostimulation est une complication redoutée, de par son traitement complexe et les troubles fonctionnels causés au patient. Le coût financier de cette complication n'est également pas négligeable [9]. Par exemple, le matériel de neurostimulation médullaire coûte entre 10000 et 20000 euros. La fréquence des infections de matériel de neurostimulation, tous sites confondus, varie de 1.24% à 12.5% par patient [10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24]. Ces études étaient principalement rétrospectives et de faible puissance. Elles n'ont donc pas permis de conclure quant à l'identification de facteurs de risque d'Infection de Site Opératoire (ISO) et leur prévention est par conséquent peu connue.

Nous avons réalisé une étude observationnelle monocentrique prospective d'une durée de deux ans, incluant tous les patients opérés d'une implantation ou d'un

changement de matériel de neurostimulation, afin de déterminer l'incidence des ISO et identifier des facteurs de risque d'ISO pour ce type de chirurgie. L'objectif à moyen terme étant d'agir sur ces facteurs afin de diminuer l'incidence des ISO dans cette chirurgie.

MATERIEL ET METHODES

I. Typologie de l'étude

Il s'agissait d'une étude monocentrique, prospective, observationnelle pour une période d'inclusion de deux ans, de mai 2013 à mai 2015.

Conformément au Code de la Santé Publique (Articles L1121-1 et L1121-2), aucun consentement écrit n'était nécessaire pour cette étude non interventionnelle. Les patients ont été informés de leur participation à cette étude. Nous avons obtenu l'aval du groupe nantais d'éthique dans le domaine de la santé (GNEDS).

II. Population étudiée

Tous les patients admis au bloc opératoire du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes entre le 1^{er} mai 2013 et le 1^{er} mai 2015 pour une chirurgie de neurostimulation (médullaire, cérébrale profonde ou superficielle, nerveuse périphérique) ou un changement de matériel de neurostimulation ont été inclus dans cette étude. Le suivi post-opératoire a duré un an, afin de déterminer la présence ou non d'une infection du site opératoire.

III. Procédures

Les interventions ont été réalisées par 4 neurochirurgiens séniors. L'implantation du matériel était réalisée en un ou deux temps. En cas de procédure en 2 temps, la durée et le lieu de la phase test ont été relevés. Les implantations cérébrales profondes étant réalisées en 2 temps mais sans phase test donc sans matériel extériorisé, ces données n'ont pas été retenues. Nous avons également recueilli les données techniques opératoires telles que la reprise ou non de la cicatrice de stimulation, le mode de retrait du câble test (antérograde ou rétrograde), la localisation du boîtier de stimulation et le type de matériel implanté (marque et qualité rechargeable ou non). La durée de l'intervention et la position opératoire ont été relevées.

Les interventions se sont déroulées sous anesthésie locale associée ou non à une sédation, ou anesthésie générale seule ou associée à une anesthésie locale. Les données anesthésiques recueillies étaient la durée de l'anesthésie, le type d'anesthésie (intraveineuse continue ou inhalatoire), les doses de morphiniques administrées (sufentanil, rémifentanil, morphine).

La préparation cutanée des patients comportait une désinfection cutanée à la Bétadine® ou à la Chlorhexidine® en cas d'allergie. L'antibioprophylaxie peropératoire a été appliquée selon le protocole du service, une 1ère injection de 2g de céfazoline étant administrée idéalement dans les 30 min (maximum 60 min) précédant l'incision, et répétée au bout de 4h si l'intervention se prolongeait. En cas d'allergie aux céphalosporines, 1g de vancomycine ou 600 mg de dalacine ont été administrés. Le type d'antibiotique utilisé et le délai entre l'administration et l'incision ont été notés.

La durée de l'antibioprophylaxie post-opératoire était recueillie.

IV. Infection du site opératoire

Deux types d'ISO sont définis par les critères du Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins (CTINILS - Définition des infections associées aux soins 2007).

Une ISO superficielle doit répondre aux critères suivants :

Infection survenant dans les 30 jours suivant l'intervention, et affectant la peau (ou les muqueuses), les tissus sous-cutanés ou les tissus situés au-dessus de l'aponévrose de revêtement, diagnostiquée par :

- Un écoulement purulent de l'incision, ou un micro-organisme associé à des polynucléaires neutrophiles à l'examen direct, isolé par culture, obtenue de façon aseptique du liquide produit par une incision superficielle ou d'un prélèvement tissulaire ou une ouverture de l'incision par le chirurgien
- Et la présence de l'un des signes suivants : douleur ou sensibilité à la palpation, tuméfaction localisée, rougeur, chaleur
- Et un micro-organisme isolé par culture OU une culture non faite (une culture négative, en l'absence de traitement antibiotique, exclut le cas).

Les inflammations liées aux points de sutures ne sont pas considérées comme des ISO.

Les ISO profondes répondent aux critères suivants :

Infection survenant dans l'année suivant la pose de matériel affectant les tissus ou organes ou espaces situés au niveau ou au-dessous de l'aponévrose de revêtement, ou encore ouverts ou manipulés durant l'intervention, diagnostiquée par :

- Ecoulement purulent provenant d'un drain sous-aponévrotique ou placé dans l'organe ou le site ou l'espace
- Ou déhiscence spontanée de l'incision ou ouverture par le chirurgien et au moins un des signes suivants : fièvre > 38°C, douleur localisée, ou sensibilité à la palpation Et micro-organisme isolé par culture, obtenue de façon aseptique, d'un prélèvement de l'organe ou du site ou de l'espace OU culture non faite (une culture négative, en l'absence de traitement antibiotique, exclut le cas)
- Ou abcès ou autres signes d'infection observés lors d'une réintervention chirurgicale, d'un examen histopathologique, d'un examen d'imagerie ou d'un acte de radiologie interventionnelle

Nous nous sommes intéressés aux deux types d'ISO. Ainsi, nous avons réalisé un suivi post-opératoire d'un an afin d'identifier les ISO profondes.

Pour chaque cas d'ISO, nous avons noté le délai entre l'intervention et la survenue de l'infection, les signes cliniques, et le germe retrouvé.

Nous avons recueilli les données sur la prise en charge de l'ISO : durée et type d'antibiothérapie, ré intervention (pas de ré-intervention, lavage, enfouissement ou ablation de matériel).

V. Objectif principal

L'objectif principal était de déterminer les facteurs de risque d'ISO après implantation ou changement de matériel de neurostimulation.

VI. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient de déterminer la prévalence des ISO après implantation ou changement de matériel de neurostimulation, d'en préciser l'écologie bactérienne et d'observer la gestion thérapeutique de ces infections.

Données recueillies :

Les données générales recueillies étaient l'âge, le sexe, le score de *l'American Society of Anesthesiologists* (ASA), l'indice de masse corporel (IMC), les antécédents d'hypertension artérielle (HTA), intoxication éthylique chronique, tabagisme, diabète et allergies. Nous avons également noté les antécédents de chirurgie intracrânienne ou rachidienne, d'infection de matériel de neurostimulation, et d'infections à répétition quel que soit le site.

VII. Analyse statistique

Les données ont été recueillies de façon prospective, sur un cahier d'observation (CRF) papier rempli par l'infirmier anesthésiste, ou le médecin anesthésiste-réanimateur présents durant l'intervention et les compte-rendus opératoires.

Le suivi post opératoire étant réalisé au CHU de Nantes, les données concernant une éventuelle ISO ont pu être colligées par analyse des comptes rendus de consultation et des résultats biologiques sur le logiciel informatique médical Clinicom.

Les variables qualitatives sont exprimées en pourcentage, et les variables quantitatives en moyenne, médiane et écart-type.

L'analyse univariée a été réalisée par les tests de Wilcoxon et Fisher.

Afin d'effectuer une analyse multivariée de puissance suffisante, nous avons initialement prévu d'inclure un minimum de 50 patients avec une ISO. Au vu de nos premiers résultats concernant l'incidence d'ISO dans notre cohorte, nous avons décidé de ne pas réaliser cette analyse et de poursuivre les inclusions afin d'élaborer une analyse statistique robuste.

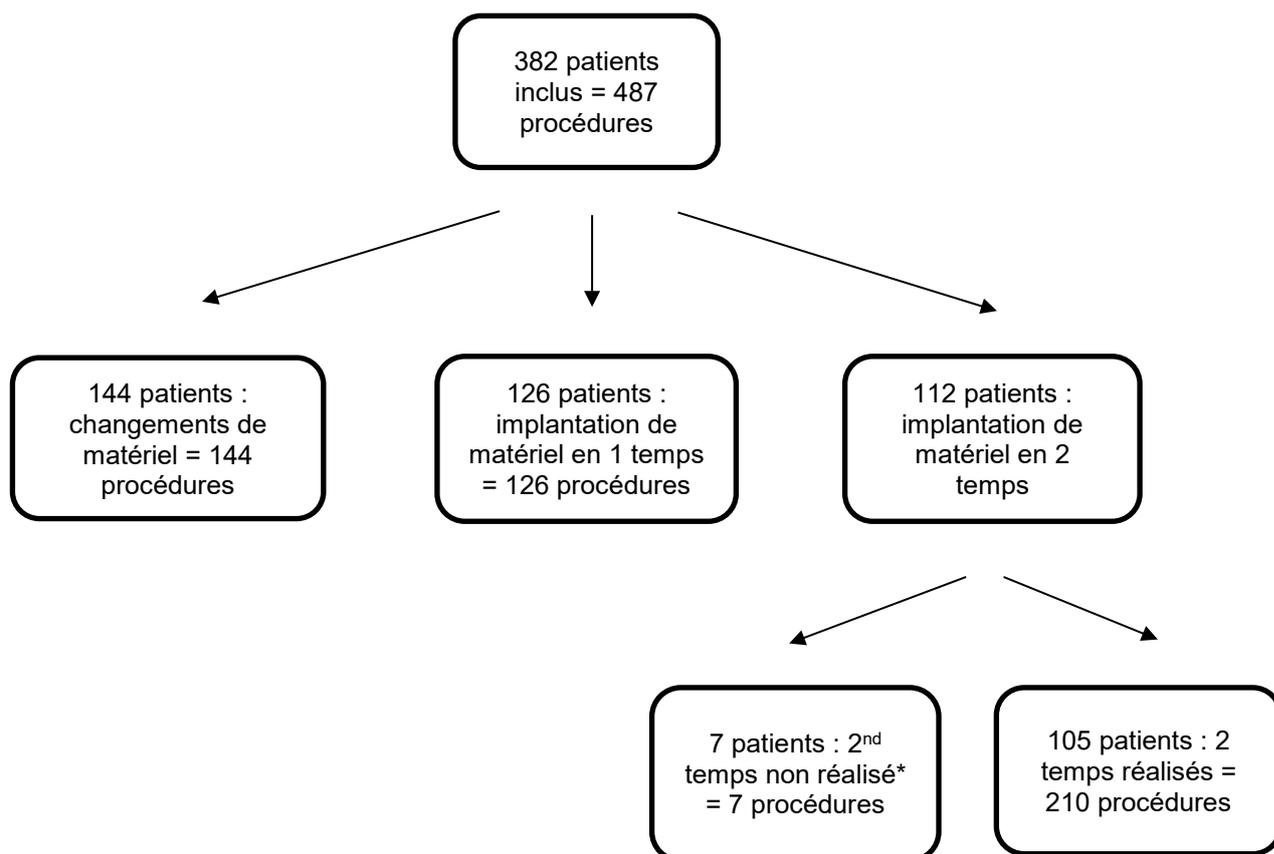
RESULTATS

I. Patients

Entre mai 2013 et mai 2015 382 patients ont été opérés d'une implantation ou d'un changement de matériel de neurostimulation. Vingt-sept patients (7,1%) ont présenté une infection de site opératoire. Les indications principales étaient la douleur chronique (n=245 (64%)), suivie de la maladie de Parkinson (n=72 (19%)), la dystonie (n=19 (5%)), l'épilepsie (n=17 (4%)), l'algoneurodystrophie (n=14 (3,6%)), le tremblement (n=9 (2%)), le syndrome du membre fantôme (n=1 (0,3%)), et un syndrome cérébelleux post accident vasculaire cérébral (n=1 (0,3%)) (tableau1).

Parmi ces patients, 198 (52%) étaient des femmes, avec un âge médian de 54 [46 ; 64] ans. 317 (83%) patients présentaient un score ASA à I-II. Il n'y avait pas de différence démographique significative entre les patients infectés et non infectés concernant les antécédents de chirurgie intracrânienne (p=0,17), d'infection de matériel de neurostimulation (p=0,06) et les antécédents d'infections à répétition hors ISO (p=0,18). Nous n'avons pas retrouvé de différence significative sur la dose de morphine quotidienne (p=0,31) et la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (p=0,49) entre les groupes. Les caractéristiques complètes des patients sont présentées dans le tableau 2.

Figure 1 : Diagramme de flux de l'étude



*7 patients : 2nd temps non réalisé pour ISO après le 1^{er} temps (n= 3 (0,8%)) ou échec du test (n= 4 (1%))

Tableau 1: Diagnostics

	Patients sans ISO N = 355	Patient avec ISO N = 27
Douleur chronique	229 (64.5%)	15 (55%)
Douleur neuropathique périphérique	64 (18%)	4 (15%)
Lomboradiculagie	54 (15%)	1 (4%)
Lombalgie	22 (6%)	0
Douleur périnéale	15 (4%)	4 (15%)
Douleur neuropathique centrale	10 (3%)	0
Névrалgie d'Arnold	36 (10%)	4 (15%)
Névrалgie du trijumeau	12 (3%)	0
Algie vasculaire de la face	8 (2%)	1 (4%)
Névrалgie d'Arnold et lombalgie	2 (0.5%)	0
Névrалgie d'Arnold et Trijumeau	1 (0.3%)	1 (4%)
Parkinson	64 (18%)	8 (30%)
Membre fantôme	1 (0.3%)	0
Algoneurodystrophie	13 (4%)	1 (4%)
Tremblement essentiel /SEP	7 (2%)	2 (7.5%)
Epilepsie	17 (5%)	0
Dystonie	18 (5%)	1 (4%)
Acouphènes	2 (0.5%)	0
Syndrome cérébelleux post AVC	1 (0.3%)	0

Données exprimées en N (%)

AVC = accident vasculaire cérébral, ISO = infection du site opératoire, SEP = sclérose en plaques

Tableau 2. Caractéristiques démographiques

	Patients sans ISO N =355	Patients avec ISO N=27
Age	54 [46-64]	60 [51-67]
Sexe féminin	181 (51%)	17 (63%)
Score ASA		
ASA I	57 (16%)	3 (11%)
ASA II	244 (69%)	13 (48%)
ASA III	50 (14%)	11 (41%)
ASA IV	3 (0.85%)	0
IMC	25 [22-28]	24 [22-27]
Antécédents médicaux, N, (%)		
HTA	76 (21%)	10 (37%)
Diabète	20 (5.5%)	1 (4%)
Tabagisme		
actif	92 (26%)	7 (26%)
sevré	42 (12%)	3 (11%)
Ethylisme chronique		
actif	6 (2%)	2 (7.5%)
sevré	4 (1%)	0
Infections à répétition	35 (10%)	5 (18.5%)
Antécédents chirurgicaux, N, (%)		
Chirurgie intracrânienne	78 (22%)	9 (33.5%)
Chirurgie du rachis	135 (38%)	5 (18.5%)
Infection de matériel de neurostimulation	11 (3%)	3 (11%)
Allergies, N, (%)		
Pénicillines	28 (8%)	5 (18.5%)
Céphalosporines	2 (0.5%)	0
Bétadine®	12 (3%)	0
Traitements usuels		
Morphine N (%)	39 (11%)	5 (18.5%)
Mg/j	120 [80-200]	200 [120-300]
Durogésic N (%)	9 (2.5%)	0
µg/j	25 [12-100]	0
Fentanyl N (%)	2 (0.5%)	0
µg/j	21.5 [8-35]	0
Tramadol	80 (22.5%)	4 (15%)
Paracétamol	126 (35%)	10 (37%)
Lyrica	56 (16%)	6 (22%)
Laroxyl	44 (12%)	2 (7%)
Neurontin	25 (7%)	0
Rivotril	28 (8%)	2 (7%)
Benzodiazépine	115 (32%)	8 (30%)
Patch anesthésiant	13 (4%)	1 (4%)
AINS/Aspirine	36 (10%)	1 (4%)

Données exprimées en N (%) et médiane [IQR].

ASA = American society of anesthesiologists, IMC = indice de masse corporelle, HTA = hypertension artérielle, AINS = anti-inflammatoire non stéroïdien.

II. Infections du site opératoire

Durant notre étude, 27 (7,1%) patients ont présenté une ISO.

Les procédures ayant mené à une infection du site opératoire sont l'implantation de matériel de stimulation médullaire (10 (2%)), cérébrale profonde (6 (1,2%)), nerveuse périphérique (2 (0,4%)). Neuf interventions (1,8%) pour changement de matériel de stimulation (boîtier, extension, électrodes) se sont compliquées d'une ISO. Parmi les procédures devant être réalisées en 2 temps, le deuxième temps a été annulé chez 3(0,8%) patients pour infection précoce, et 4 (1%) patients pour test négatif.

Données concernant les ISO

La durée médiane de la première intervention en cas de procédure en 2 temps était de 50 minutes [37-65] dans le groupe non infecté contre 52 minutes [44-73] dans le groupe ISO ($p=0,4$). Pour la deuxième intervention ou en cas d'intervention en un temps, la durée médiane était de 40 minutes [23-65] dans le groupe indemne d'infection versus 50 minutes [19-98] dans le groupe ISO. Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes en termes de durée d'intervention ($p=0,5$).

Le délai médian entre l'intervention et les premiers signes évoquant le diagnostic (délai procédure-ISO) était de 30 jours [14-90]. Le symptôme d'appel le plus fréquent était l'inflammation locale ou collection au niveau du boîtier avec ou sans écoulement purulent (21 (78%) patients) suivi de signes locaux au niveau des électrodes ou des extensions, avec ou sans extériorisation (4 (15%) patients) et de la fièvre (température supérieure à 38°C) chez 3 (11%) patients.

L'ablation du matériel de stimulation a été réalisée chez 24 (89%) patients, avec un délai médian ISO – ablation de 18 jours [9-90]. Onze (41%) patients ont nécessité le retrait complet du matériel, tandis que 13 (48%) patients ont bénéficié d'une explantation partielle intéressant le plus souvent le boîtier de stimulation. Deux (7%) patients présentant une désunion de la cicatrice sans écoulement ont bénéficié avec succès d'un traitement conservateur par lavage du site opératoire et enfouissement du matériel, associé à une antibiothérapie. La durée cumulée médiane d'antibiothérapie est de 30 [21-42] jours. Nous n'avons pu récupérer les données d'un patient, dont l'ISO a été traitée en clinique.

Sur le plan microbiologique, le germe le plus fréquemment isolé est le SAMS (17 (63%) patients) suivi de *S. epidermidis* (3 (11%) patients), *P. acnes* (1 (4%) patient), *S. lugdunensis* (1 (4%) patient). Deux patients ont été traités par antibiothérapie sans prélèvement. Deux prélèvements réalisés sous antibiothérapie n'ont pas permis d'isoler un germe.

La durée médiane d'hospitalisation pour le premier temps était de 4 jours [3- 5] dans le groupe indemne et 5.5 jours [4-7] dans le groupe ISO. En ce qui concerne le deuxième temps et les procédures en un temps, la durée médiane d'hospitalisation était de 4 jours [3-5] dans le groupe non infecté et 1 jour [1-4] dans le groupe ISO.

La durée cumulée d'hospitalisation médiane par patient était de 5 jours [3-8] dans le groupe indemne versus 6 jours [4-12] dans le groupe ISO, sans différence significative entre les groupes ($p=0,14$).

Les caractéristiques des ISO sont décrites en annexe B.

III. Données chirurgicales

Types de procédures

Sur les 487 procédures, 144 (87%) changements de matériel de stimulation ont été réalisés (tableau 3). Deux changements de boîtier ont été associés à la pose d'électrodes. Les procédures restantes concernent l'implantation de matériel, dont 112 (23%) ont eu lieu en 2 temps. Dix (2%) des implantations en un temps consistaient en la pose d'électrodes supplémentaires (de localisation différente) raccordées à un boîtier en place pour une stimulation antérieure. Parmi les procédures prévues en deux temps, la 2^{ème} intervention n'a pas été réalisée chez 7 (1,8%) patients, soit pour cause de test négatif (4 patients (1%)), soit pour infection précoce pour 3 (0,8%) patients. (Figure 1)

Il n'y a pas de différence significative entre les groupes concernant le type de procédure : changement de matériel ou implantation ($p=0.3$).

Cent vingt-trois (32%) patients ont bénéficié de la pose ou d'un changement de matériel de stimulation médullaire. 41 (11%) patients ont été implantés en cérébral profond et 57 (15%) changements de matériel de stimulation cérébrale profonde ont été réalisés. Pour 75 (19%), patients l'intervention concernait du matériel de stimulation nerveuse périphérique. 34 (9%) patients ont bénéficié de la pose ou d'un changement de matériel de stimulation cérébrale superficielle, 28 (7%) en sous cutané lombaire. Les stimulations sous cutanées autres que lombaires ont été effectuées chez 16 (4%) patients (Tableau 4).

Tableau 3 : Données chirurgicales concernant le changement de matériel (144 patients)

	Patients sans ISO N=136	Patients avec ISO N=8
Boitier	126 (92%)	5 (62%)
Boitier + électrode	2 (1,5%)	0
Boitier + extension	1 (0,7%)	1 (12%)
Connecteur	1 (0,7%)	0
Electrode	5 (3,6%)	1 (12%)
Boitier+ pose électrode sous cutanée	1 (0,7%)	1 (12%)

Données exprimées en N (%).

Tableau 4 : Localisation du matériel

	Patients sans ISO N=355	Patients avec ISO N=27
Type de stimulation en place ou implantée		
Cérébrale profonde	88 (25%)	10 (37%)
Corticale	34 (9.5%)	0
Médullaire	112 (31%)	11 (41%)
Médullaire et sous cutanée lombaire	7 (2%)	0
Sous cutanée lombaire	28 (8%)	0
Nerveuse périphérique	71 (20%)	4 (15%)
Sous cutanée crânienne	3 (0.85%)	1 (4 %)
Sous cutanée face	1 (0.3%)	1 (4%)
Sous cutanée thoracique	3 (0.85%)	0
Sous cutanée autre	3 (0.85%)	0
Nerveuse périphérique et sous cutanée (sites divers)	5 (1.5%)	0

Données exprimées en N (%).

Modalités d'implantation

En cas de procédure en 2 temps, la phase test s'est déroulée à domicile pour 85 (82%) patients. La durée médiane de la phase test était de 7 [7-9] jours pour les patients n'ayant pas présenté d'ISO et 8.5 [7-14] jours pour les patients du groupe ISO. (Tableau 5)

Tableau 5 : Modalités d'implantation (238 patients implantés)

	Patients sans ISO N=219	Patients avec ISO N=19
Pose :		
en deux temps	102 (49%)	10 (41%)
en un temps	117 (51%)	9 (59%)
Lieu du test :		
En hospitalisation	17 (18%)	2 (25%)
A domicile	79 (82%)	6 (75%)
Durée de la phase test (j)	7 [7 ; 9]	8.5 [7 ; 14]

Données exprimées en N (%) et médiane [IQR].

Technique chirurgicale et matériel

La désinfection cutanée préopératoire a été réalisée à la Chlorhexidine® dans 14 procédures (3%) en cas d'allergie suspectée ou avérée à la Bétadine®. Les patients concernés n'ont pas présenté d'infection du site opératoire.

L'implantation de matériel a été réalisée par voie chirurgicale pour 158 (66%) patients, percutanée pour 70 (29%) patients et mixte pour 9 (3.8%) patients.

En cas de procédure en 2 temps, la 2^{ème} intervention était réalisée par reprise de la cicatrice de stimulation dans 83 (87%) cas et retrait du câble test par voie rétrograde dans 57 (83%) cas, sans différence significative retrouvée sur ces critères entre les groupes ($p=1$ pour les 2 critères). (Tableau 6)

Tableau 6 : Technique chirurgicale pour implantation (238 patients implantés)

	Patients sans ISO, N= 217	Patients avec ISO, N=21
<hr/>		
Implantation		
Chirurgicale	142 (65%)	16 (76%)
Percutanée	68 (31%)	3 (14%)
Chirurgicale et percutanée	7 (3%)	2 (9%)
<hr/>		
Reprise cicatrice de stimulation, oui	73 (87%)	6 (86%)
<hr/>		
Retrait câble test		
Antérograde	12 (18%)	0
Rétrograde	54 (82%)	3 (100%)

Données exprimées en N (%).

Parmi les 365 boîtiers implantés (pose ou changement), la localisation principale d'implantation du boîtier était thoracique (190 (52%) patients) suivie de la région abdominale (148 (40%) patients), fessière (10 (2,7%) patients) et enfin dorsale (6 (1,6% patients), sans différence significative entre les groupes ($p=0.7$). Onze données n'ont pu être récupérées.

Il n'y a pas de différence significative entre les groupes sur la marque du boîtier et la qualité rechargeable ou non ($p=0,86$ et $0,62$ respectivement). (Tableau 7)

Tableau 7 : Caractéristiques du boîtier

	Patients sans ISO, N= 344	Patients avec ISO N=21
Localisation boîtier		
Thoracique	177 (51%)	13 (62%)
Abdominal	140 (40%)	8 (38%)
Dorsal	6 (1,7%)	0
Fesse	10 (2,7%)	0
Marque du matériel		
Saint Jude®	97 (29%)	6 (28.5%)
Medtronic®	204 (62%)	15 (71.5)
Boston®	11 (3%)	0
Cyberonics®	17 (5%)	0
Type de matériel		
Rechargeable	110 (34%)	6 (28.5%)
Non rechargeable	215 (66%)	15 (71.5%)

N = 365 patients ont eu une pose ou un changement de boîtier

IV. Données anesthésiques

Les données anesthésiques du premier temps opératoire en cas d'intervention en 2 temps révèlent une préférence pour l'entretien d'une anesthésie générale par propofol intraveineux continu. Le rémifentanyl en AIVOC a été utilisé pour 3% des patients, en cas de sédation (9 patients) ou d'anesthésie générale (2 patients). Il existe une différence significative entre les groupes sur la dose de sufentanil administrée ($p = 0.049$), avec une dose médiane de $30\mu\text{g}$ dans le groupe indemne d'infection versus $40\mu\text{g}$ dans le groupe ISO. (Tableau 8)

Pour le deuxième temps opératoire et les procédures en un temps, on ne retrouve pas cette différence concernant la dose totale de sufentanil administrée en per opératoire ($p=0,67$). (Tableau 9)

Tableau 8 : Caractéristiques per opératoires anesthésiques de la 1ère intervention en cas de pose en 2 temps

	Patients sans ISO N= 102	Patients avec ISO N=10
Type d'anesthésie		
AL et sédation	9 (9%)	2 (20%)
Anesthésie générale	90 (82%)	7 (70%)
AL	3(10%)	1 (10%)
Type d'anesthésie générale		
Inhalatoire	34 (38%)	5 (71%)
Intraveineuse continue	56 (62%)	2 (28.5%)
Sufentanil (µg)	30 [25 ; 35]	40 [30 ; 45]
Rémifentanil	10 (3%)	1 (4%)

Données exprimées en N (%) et médiane [IQR]

N=112 patients ont eu une implantation de matériel en 2 temps

Tableau 9 : Caractéristiques per opératoires anesthésiques de la 2^{ème} intervention en cas de pose en 2 temps et des interventions en un temps.

	Patients sans ISO N= 351	Patients avec ISO N= 24
Type d'anesthésie		
AL sédation puis AG	5 (1.5%)	1 (4%)
Anesthésie générale	256 (73%)	17 (71%)
AL	77 (22%)	4 (17%)
AL puis AG	13 (4%)	2 (8%)
Type d'anesthésie générale		
Inhalatoire	69 (25%)	6 (30%)
Intraveineuse continue	201 (75%)	14 (70%)
Sufentanil (µg)	30 [25-40]	30 [20-35]
Rémifentanil	13 (3.5%)	1 (4%)

Données exprimées en N (%) et médiane [IQR]

N=375 patients incluant 105 patients avec implantation en 2 temps (2nd temps non réalisé pour 4 patients après phase test négative), 126 implantations en 1 temps et 126 changements de matériel. 27 patients au total ont présenté une ISO. Pour 3 d'entre eux, le 2nd temps n'a pas été réalisé.

V. Antibioprophylaxie

L'antibioprophylaxie préopératoire intraveineuse était administrée dans le service en cas de changement de boitier sous anesthésie locale, et au bloc opératoire pour les autres procédures. Pour 245 (50%) des procédures elle a été injectée moins de 30 minutes avant l'incision. Les 82 (17%) procédures pour lesquelles le délai entre l'administration et l'incision a été supérieur à 60 minutes étaient des changements de boitier sous anesthésie locale avec administration de l'antibioprophylaxie dans le service de chirurgie ambulatoire ou de neurochirurgie conventionnelle.

La céfazoline a été utilisée pour 430 (88%) procédures, suivie en cas d'allergie par la vancomycine pour 43 (11%) procédures, la clindamycine pour une (0,2%) procédure et l'amoxicilline-acide clavulanique pour une (0,2%) procédure.

L'antibioprophylaxie était maintenue pendant 48h en post-opératoire de 310 (63%) procédures.

Quatre patients ont reçu une antibiothérapie post opératoire de 7 jours par cloxacilline.

Tableau 10 : Antibioprophylaxie per et post opératoire sur l'ensemble des procédures

	Patients sans ISO N=453	Patients avec ISO N=34
Antibioprophylaxie préopératoire		
Céfazoline	403 (88%)	27 (79%)
Vancomycine	38 (8%)	5 (15%)
Clindamycine	1 (0.2)	0
Amoxicilline-clavulanate	1 (0.2)	0
Délai antibioprophylaxie-incision		
<30min	224 (49%)	19 (56%)
Entre 30 et 60min	141 (31%)	5 (15%)
>60 min	75 (16%)	7 (20%)
Nombre injections antibiotiques	1 [1-1]	1 [1-1]
Durée antibioprophylaxie post opératoire		
Pas d'antibioprophylaxie	3 (7%)	0
Per opératoire	81 (18%)	7 (21%)
24h	68 (15%)	7 (21%)
48h	291 (64%)	19 (56%)

Données exprimées en N (%) et médiane [IQR]

DISCUSSION

Cette étude observationnelle est la première étude française réalisée sur les complications infectieuses en neurochirurgie fonctionnelle avec implantation de matériel. Elle a été réalisée dans un centre d'expertise drainant le quart nord-ouest de la France. Notre étude a établi une incidence d'ISO de 7.1%, toutes indications confondues.

Ce résultat est en accord avec ceux d'études antérieures. La fréquence des infections de matériel de stimulation cérébrale profonde varie de 1.24% à 12.5% par patient [10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22], sur des cohortes allant de 106 patients sur 10 ans [14] à 728 patients sur 8 ans [15]. Cependant, une récente revue de la littérature incluant 96 articles a mis en évidence un taux d'infections cumulé de 5,12%. [22]. En ce qui concerne la stimulation médullaire, l'incidence est la même dans les deux études sur le sujet, soit 2.4%. [20, 21]. Les données sont beaucoup plus rares voire inexistantes pour les autres types de stimulation. Pittelkow s'est intéressé à la stimulation occipitale, et a observé un taux d'infection de 12% sur une cohorte rétrospective de 18 patients [23], tandis que Uchida a établi une incidence de 2.2% d'infections sur 139 patients opérés d'une stimulation du nerf vague [24]

Cet écart significatif entre les différents centres reflète l'absence de consensus sur la définition des ISO ainsi que le manque de puissance de certaines études. De plus, certains ont distingué ISO superficielles et profondes [14], d'autres n'ont inclus que les ISO ayant nécessité une reprise chirurgicale [11]. Enfin, la durée médiane du suivi post-opératoire variait de 12 à 67 mois [16]. Un lien pourrait aussi être établi avec la

grande variabilité des techniques opératoires et des protocoles d'antibioprophylaxie d'un centre à l'autre. Une étude multicentrique sur un large effectif est nécessaire pour établir une incidence d'ISO fiable.

Dans notre étude, la majorité des infections intéressaient le boîtier de stimulation, avec une inflammation locale ou une collection. Dans une étude rétrospective sur 10 ans incluant 106 patients implantés en cérébral profond, Piacentino et al. [14] ont eu le même constat. Il en va de même pour Sillay et al. [11]. Plus récemment, une étude rétrospective sur 2737 implantations de matériel de stimulation médullaire, a retrouvé une incidence d'ISO de 2.45% dont 85% intéressaient le boîtier [21]. A l'inverse, dans leur étude rétrospective sur 270 patients implantés d'une stimulation cérébrale profonde Bhatia et al. ont constaté plus d'infections localisées à l'orifice de trépanation, pour une incidence globale d'ISO de 9.3% [10], avec un délai médian de 64 jours entre l'intervention et le diagnostic d'ISO. Ce délai est en moyenne deux fois plus élevé que dans les autres études. Le délai médian retrouvé dans notre cohorte était de 30 jours, contre 28 jours pour Bjerknes et al. [13], 30.7 jours pour Piacentino et al. [14] et 27 jours pour Bendel et al. [21]. Nos résultats concernant la localisation et le délai du diagnostic d'ISO sont conformes aux données de la littérature.

Notons enfin que les cas d'infection intracérébrale post-opératoire d'une implantation de matériel de stimulation cérébrale profonde sont extrêmement rares. Blomstedt et al. ont présenté 4 cas et Brandao et al. 1 cas d'abcès intracérébraux objectivés par IRM ou TDM cérébrale [25, 26]. Jankowski et al. ont reporté un cas clinique d'encéphalite [27]. Tous soulignent l'importance et la nécessité d'une imagerie

cérébrale (TDM ou IRM) en cas de suspicion d'infection de matériel de stimulation cérébrale profonde.

Les germes les plus fréquemment isolés dans notre cohorte sont les mêmes que dans la littérature : *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), suivi de staphylocoques à coagulase négative (*epidermidis*, *capitis*) [10, 13, 19, 21]. Dans leur étude rétrospective d'une durée de 10 ans avec 368 patients implantés d'une stimulation cérébrale profonde, dont 8.7% infectés, Bjerkes et al. ont relevé un début plus précoce des infections à *S. aureus*, avec une migration plus rapide à l'ensemble du matériel que les staphylocoques à coagulase négative [13]. De plus, ils notent plus d'échecs du traitement conservateur à type de lavage local associé à une antibiothérapie en cas d'infection à *S. aureus*. Bhatia et al. font le même constat dans leur étude rétrospective incluant 270 patients implantés d'une stimulation cérébrale profonde, avec un taux d'infection de 9.3%, et un échec du traitement conservateur chez 11/12 patients infectés à *S. aureus* [10]. Les deux auteurs évoquent la capacité de ce germe à former un biofilm sur le matériel afin d'expliquer la nécessité de l'ablation de ce dernier pour éradiquer l'infection.

S'appuyant sur les conclusions de l'étude de Bode et al. en chirurgie générale, une équipe française a récemment réintroduit la question de l'intérêt du dépistage et du traitement du foyer nasal de portage de *S.aureus* avant implantation de matériel de stimulation cérébrale profonde [28, 29]. En effet, les résultats de l'étude avant-après de Lefebvre et al sont en faveur de ce traitement, avec une diminution du taux d'infection du site opératoire, passant de 10.9% dans le groupe contrôle (n=119) à 1.6% dans le groupe traité par Mupirocine et Chlorhexidine (n=63). Le taux de portage nasal de *S. aureus* était concordant avec ceux de la littérature, cependant les faibles

effectifs et le caractère monocentrique de cette étude incitent à considérer ces conclusions avec précaution. Il serait pertinent de d'intégrer cette problématique à notre prise en charge multimodale de la prévention des ISO en neurochirurgie fonctionnelle.

Il n'apparaît pas de consensus concernant la prise en charge de ces infections. Le coût du matériel de neurostimulation et la morbidité associée aux ISO dans ces procédures mettent en exergue la nécessité d'établir une stratégie thérapeutique consensuelle.

Dans notre étude, le traitement conservateur par lavage chirurgical et antibiothérapie n'a été efficace que pour 2 patients. Ces derniers présentaient une désunion de cicatrice sans écoulement purulent, ni signes généraux. Cette stratégie concorde avec celle suggérée par Fenoy et al. pour les désunions sans signe infectieux [15]. Les autres patients ont vu leur matériel explanté, soit partiellement (n=13), soit totalement (n=11), toujours en association avec une antibiothérapie adaptée d'une durée médiane de 30 jours.

Sur 12 infections de matériel de stimulation cérébrale profonde, Bhatia et al. ont relevé 4 ablations partielles, et un succès de traitement conservateur, notant un meilleur taux de conservation pour les infections de type superficiel [10]. La stratégie conservative de l'équipe de Bjerknes et al., a permis un faible taux d'explantation complète du matériel de 12% [13]. D'autres équipes privilégient une stratégie de sauvetage du matériel telles Fernandez et al. qui proposent un lavage du site opératoire avec antibiothérapie intraveineuse en première intention, suivie d'une ablation partielle puis complète du matériel en cas d'échec de contrôle de l'infection. Sur 249 patients opérés d'une stimulation cérébrale profonde, dont 40 infectés, 12 ont pu conserver leur matériel intégral [16]. Bendel et al. ont observé un taux de sauvetage du matériel complet de stimulation médullaire de 22% [21]. Seuls Fily et al., qui exposent 12 cas

d'infections de matériel de stimulation cérébrale profonde suggèrent l'explantation complète du matériel dès la suspicion d'une infection, suivie d'une antibiothérapie prolongée de 2 à 6 semaines [30].

La prise en charge des infections sur matériel de neurostimulation passe par l'élaboration de protocole comme celui que nous sommes en train de mener et possiblement par la réalisation d'études multi-centriques de grande envergure.

Nous n'avons pas effectué l'analyse multivariée prévue en raison du faible nombre de patients infectés, et donc du manque de puissance attendu de cette analyse.

Le travail rétrospectif de Pepper et al sur 273 patients implantés d'une stimulation cérébrale profonde, a relevé un taux d'infection à 4% des patients (n=11) et conclu à un risque d'infection trois fois plus élevé pour une procédure de changement de boîtier de stimulation que pour une procédure d'implantation, et suggère l'utilisation de boîtiers de stimulation rechargeables en priorité. Cela pourrait s'expliquer selon les auteurs par la programmation plus tardive au cours de la journée des procédures de changement de boîtier. Cette hypothèse s'appuie sur le travail de Korinek et al. sur la morbidité des procédures de dérivation du LCR, qui retient comme facteur de risque d'infection de shunt un début de procédure après 10 heures du matin [31]. L'influence du nycthémère sur les complications péri-opératoires en chirurgie cardiaque a également été étudiée par Montaigne et al., concluant au caractère protecteur d'une chirurgie réalisée l'après-midi [32]. Il serait pertinent, dans la suite de notre travail, de relever l'horaire de programmation des interventions afin d'évaluer son impact sur la survenue d'une infection du site opératoire.

Pepper et al. retiennent aussi le sexe masculin comme facteur de risque d'ISO, en lien selon eux avec le rasage pectoral effectué en pré opératoire [33].

Bhatia et al relèvent un taux de comorbidités plus important chez les patients infectés sans pouvoir isoler une affection spécifique [10].

Les études de Maritin et al. et Gorgulho et al. n'ont pas montré de différence significative entre les taux d'infection des patients opérés d'une stimulation cérébrale profonde en salle d'opération conventionnelle versus ceux implantés dans une salle équipée d'une imagerie par résonance magnétique [19, 34].

Enfin, aucun travail ne s'est intéressé aux médicaments utilisés pour l'induction et l'entretien de l'anesthésie. Ceux-ci pourraient apparaître comme facteurs de risque d'ISO. En effet, de nombreux travaux ont établi le risque infectieux lié à l'usage du propofol, dont la composition lipidique favorise la croissance bactérienne en cas de manipulations non aseptiques [35, 36, 37]. De plus, les opioïdes ont un effet immunosuppresseur tant sur l'immunité acquise que innée [38, 39, 40].

Nous ne pouvons conclure sur l'existence de facteurs de risque d'ISO en nous basant sur ces études de faible puissance. Un travail prospectif sur une large cohorte est nécessaire pour identifier et modifier ces facteurs. Notre étude présente des limites. Son caractère monocentrique et le faible effectif de patients infectés diminue sa puissance statistique et la portée de nos résultats. De plus, nous avons rencontré des difficultés de suivi à long terme des patients, normalement réalisé dans notre centre de référence. Nous n'avons pas réalisé l'analyse multivariée par manque de puissance mais nous poursuivons les inclusions sur le CHU, ainsi qu'aux Nouvelles Cliniques Nantaises, afin d'obtenir analyse statistique de qualité et d'identifier des facteurs de risque d'ISO dans la chirurgie de neurostimulation. Dans un second temps, nous élaborerons un protocole d'établissement basé sur l'identification de ces facteurs de risques, afin de vérifier l'efficacité de la prise en charge sur la prévention des ISO.

CONCLUSION

Notre étude a établi une incidence de 7,1% d'infections du site opératoire en chirurgie de neurostimulation. Le symptôme le plus fréquent était l'inflammation locale ou une collection au niveau du boîtier (21 (78%), avec un délai médian d'apparition de 30 jours [14 ; 90]. *Staphylococcus aureus* était le germe le plus fréquemment identifié (17 (63%)). Deux patients ont bénéficié d'un traitement conservateur avec succès. Nous allons poursuivre les inclusions afin d'effectuer une analyse statistique satisfaisante et identifier des facteurs de risque d'ISO. Dans un second temps, l'efficacité d'un protocole d'établissement basé sur ces facteurs de risque, sera évaluée dans le cadre d'une étude de type avant-après.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Benabid, Alim Louis, Stephan Chabardes, John Mitrofanis, et Pierre Pollak. 2009. « Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus for the Treatment of Parkinson's Disease ». *The Lancet Neurology* 8 (1): 67-81.
2. Toft, Mathias, Bård Lilleeng, Jon Ramm-Pettersen, Inger Marie Skogseid, Vidar Gundersen, Remo Gerdts, Lena Pedersen, Mona Skjelland, Geir Ketil Røste, et Espen Dietrichs. 2011. « Long-Term Efficacy and Mortality in Parkinson's Disease Patients Treated with Subthalamic Stimulation ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 26 (10): 1931-34.
3. Perestelo-Pérez, L., A. Rivero-Santana, J. Pérez-Ramos, P. Serrano-Pérez, J. Panetta, et P. Hilarion. 2014. « Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials ». *Journal of Neurology* 261 (11): 2051-60.
4. Rizzone, M. G., A. Fasano, A. Daniele, M. Zibetti, A. Merola, L. Rizzi, C. Piano, et al. 2014. « Long-Term Outcome of Subthalamic Nucleus DBS in Parkinson's Disease: From the Advanced Phase towards the Late Stage of the Disease? ». *Parkinsonism & Related Disorders* 20 (4): 376-81.
5. Leone, Massimo, Alberto Proietti Cecchini, Giuseppe Messina, et Angelo Franzini. 2017. « Long-Term Occipital Nerve Stimulation for Drug-Resistant Chronic Cluster Headache ». *Cephalalgia: An International Journal of Headache* 37 (8): 756-63.
6. Rodrigo, Dolores, Pilar Acin, et Pedro Bermejo. 2017. « Occipital Nerve Stimulation for Refractory Chronic Migraine: Results of a Long-Term Prospective Study ». *Pain Physician* 20 (1): E151-59
7. Farrand, Sarah, Andrew H. Evans, Simone Mangelsdorf, Samantha M. Loi, Ramon Mocellin, Adam Borham, JoAnne Bevilacqua, et al. 2017. « Deep Brain Stimulation for Severe Treatment-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder: An Open-Label Case Series ». *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, septembre, 4867417731819
8. Holtzheimer, Paul E., Mustafa M. Husain, Sarah H. Lisanby, Stephan F. Taylor, Louis A. Whitworth, Shawn McClintock, Konstantin V. Slavin, et al. 2017. « Subcallosal Cingulate Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression: A Multisite, Randomised, Sham-Controlled Trial ». *The Lancet. Psychiatry* 4 (11): 839-49.
9. Chen, Tsinsue, Zaman Mirzadeh, Margaret Lambert, Omar Gonzalez, Ana Moran, Andrew G. Shetter, et Francisco A. Ponce. 2017. « Cost of Deep Brain

- Stimulation Infection Resulting in Explantation ». *Stereotactic and Functional Neurosurgery* 95 (2): 117-24.
10. Bhatia, Sanjay, Kai Zhang, Michael Oh, Cindy Angle, et Donald Whiting. 2010. « Infections and Hardware Salvage after Deep Brain Stimulation Surgery: A Single-Center Study and Review of the Literature ». *Stereotactic and Functional Neurosurgery* 88 (3): 147-55.
 11. Sillay, Karl A., Paul S. Larson, et Philip A. Starr. 2008. « Deep Brain Stimulator Hardware-Related Infections: Incidence and Management in a Large Series ». *Neurosurgery* 62 (2): 360-366; discussion 366-367.
 12. Pepper, Joshua, Ludvic Zrinzo, Bilal Mirza, Thomas Foltynie, Patricia Limousin, et Marwan Hariz. 2013. « The Risk of Hardware Infection in Deep Brain Stimulation Surgery Is Greater at Impulse Generator Replacement than at the Primary Procedure ». *Stereotactic and Functional Neurosurgery* 91 (1): 56-65.
 13. Bjercknes, Silje, Inger Marie Skogseid, Terje Sæhle, Espen Dietrichs, et Mathias Toft. 2014. « Surgical Site Infections after Deep Brain Stimulation Surgery: Frequency, Characteristics and Management in a 10-Year Period ». *PloS One* 9 (8): e105288.
 14. Piacentino, Massimo, Manuela Pilleri, et Luigi Bartolomei. 2011. « Hardware-Related Infections after Deep Brain Stimulation Surgery: Review of Incidence, Severity and Management in 212 Single-Center Procedures in the First Year after Implantation ». *Acta Neurochirurgica* 153 (12): 2337-41.
 15. Fenoy, Albert J., et Richard K. Simpson. 2012. « Management of Device-Related Wound Complications in Deep Brain Stimulation Surgery ». *Journal of Neurosurgery* 116 (6): 1324-32.
 16. Fernández-Pajarín, Gustavo, A. Sesar, B. Ares, J. L. Relova, E. Arán, M. Gelabert-González, et A. Castro. 2017. « Delayed Complications of Deep Brain Stimulation: 16-Year Experience in 249 Patients ». *Acta Neurochirurgica*, juin.
 17. Boviatsis, Efstathios J., Lampis C. Stavrinou, Marios Themistocleous, Andreas T. Kouyialis, et Damianos E. Sakas. 2010. « Surgical and Hardware Complications of Deep Brain Stimulation. A Seven-Year Experience and Review of the Literature ». *Acta Neurochirurgica* 152 (12): 2053-62.
 18. Zhang, Jing, Tao Wang, Chen-Cheng Zhang, Kristina Zeljic, Shikun Zhan, Bo-Min Sun, et Dian-You Li. 2017. « The Safety Issues and Hardware-Related Complications of Deep Brain Stimulation Therapy: A Single-Center Retrospective Analysis of 478 Patients with Parkinson's Disease ». *Clinical Interventions in Aging* 12: 923-28.
 19. Gorgulho, Alessandra, Catherine Juillard, Daniel Z. Uslan, Katayoun Tajik, Poorang Aurasteh, Eric Behnke, David Pegues, et Antonio A. F. De Salles. 2009. « Infection Following Deep Brain Stimulator Implantation Performed in the

- Conventional versus Magnetic Resonance Imaging-Equipped Operating Room ». *Journal of Neurosurgery* 110 (2): 239-46.
20. Hoelzer, Bryan C., Mark A. Bendel, Timothy R. Deer, Jason S. Eldrige, David R. Walega, Zhen Wang, Shrif Costandi, et al. 2017. « Spinal Cord Stimulator Implant Infection Rates and Risk Factors: A Multicenter Retrospective Study ». *Neuromodulation: Journal of the International Neuromodulation Society* 20 (6): 558-62.
 21. Bendel, Markus A., Travis O'Brien, Bryan C. Hoelzer, Timothy R. Deer, Thomas P. Pittelkow, Shrif Costandi, David R. Walega, et al. 2017. « Spinal Cord Stimulator Related Infections: Findings From a Multicenter Retrospective Analysis of 2737 Implants ». *Neuromodulation: Journal of the International Neuromodulation Society* 20 (6): 553-57.
 22. Jitkriksadakul, Onanong, Roongroj Bhidayasiri, Suneil K. Kalia, Mojgan Hodaie, Andres M. Lozano, et Alfonso Fasano. 2017. « Systematic Review of Hardware-Related Complications of Deep Brain Stimulation: Do New Indications Pose an Increased Risk? » *Brain Stimulation* 10 (5): 967-76.
 23. Pittelkow, Thomas P., Gabriel L. Pagani-Estevez, Bradford Landry, Matthew J. Pingree, et Jason S. Eldrige. 2016. « Occipital Neuromodulation: A Surgical Technique with Reduced Complications ». *Pain Physician* 19 (7): E1005-1012.
 24. Uchida, Daiki, Takamichi Yamamoto, Tomohiro Yamazoe, Kentaro Iijima, Ayataka Fujimoto, Hideo Enoki, et Tokutaro Tanaka. 2017. « [Experience and Solution of Complications of Vagus Nerve Stimulation Therapy in 139 Implant Patients with Medically Refractory Epilepsy] ». *No Shinkei Geka. Neurological Surgery* 45 (12): 1051-57.
 25. Blomstedt, Patric, Rickard L. Sjöberg, Maja Hansson, Owe Bodlund, et Marwan I. Hariz. 2013. « Deep Brain Stimulation in the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder ». *World Neurosurgery* 80 (6): e245-253.
 26. Brandão, Eva, Maria José Rosas, Pedro Abreu, Paulo Linhares, et Rui Vaz. 2013. « Intracerebral Abscess: A Rare Complication of Deep Brain Stimulation ». *Neurocirugia (Asturias, Spain)* 24 (1): 33-36.
 27. Jankowski, Pawel P., Stephanie Lessig, Andrew D. Nguyen, et David Barba. 2013. « Delayed Cerebritis after Bilateral Stereotactic Implantation of Globus Pallidus Interna Electrodes for Treatment of Dystonia ». *BMJ Case Reports* 2013 (février).
 28. Bode, Lonneke G. M., Jan A. J. W. Kluytmans, Heiman F. L. Wertheim, Diana Bogaers, Christina M. J. E. Vandenbroucke-Grauls, Robert Roosendaal, Annet Troelstra, et al. 2010. « Preventing Surgical-Site Infections in Nasal Carriers of Staphylococcus Aureus ». *The New England Journal of Medicine* 362 (1): 9-17.

29. Lefebvre, J., S. Buffet-Bataillon, P. L. Henaux, L. Riffaud, X. Morandi, et C. Haegelen. 2017. « Staphylococcus Aureus Screening and Decolonization Reduces the Risk of Surgical Site Infections in Patients Undergoing Deep Brain Stimulation Surgery ». *The Journal of Hospital Infection* 95 (2): 144-47.
30. Fily, Fabien, Claire Haegelen, Pierre Tattevin, Sylvie Buffet-Bataillon, Matthieu Revest, Anne Cady, et Christian Michelet. 2011. « Deep Brain Stimulation Hardware-Related Infections: A Report of 12 Cases and Review of the Literature ». *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 52 (8): 1020-23.
31. Korinek, Anne-Marie, Laurence Fulla-Oller, Anne-Laure Boch, Jean-Louis Golmard, Bassem Hadiji, et Louis Puybasset. 2011. « Morbidity of Ventricular Cerebrospinal Fluid Shunt Surgery in Adults: An 8-Year Study ». *Neurosurgery* 68 (4): 985-994; discussion 994-995.
32. Montaigne, David, Xavier Marechal, Thomas Modine, Augustin Coisne, Stéphanie Mouton, Georges Fayad, Sandro Ninni, et al. 2018a. « Daytime Variation of Perioperative Myocardial Injury in Cardiac Surgery and Its Prevention by Rev-Erba Antagonism: A Single-Centre Propensity-Matched Cohort Study and a Randomised Study ». *The Lancet* 391 (10115): 59-69.
33. Pepper, Joshua, Ludvic Zrinzo, Bilal Mirza, Thomas Foltynie, Patricia Limousin, et Marwan Hariz. 2013. « The Risk of Hardware Infection in Deep Brain Stimulation Surgery Is Greater at Impulse Generator Replacement than at the Primary Procedure ». *Stereotactic and Functional Neurosurgery* 91 (1): 56-65.
34. Martin, Alastair J., Paul S. Larson, Nathan Ziman, Nadja Levesque, Monica Volz, Jill L. Ostrem, et Philip A. Starr. 2017. « Deep Brain Stimulator Implantation in a Diagnostic MRI Suite: Infection History over a 10-Year Period ». *Journal of Neurosurgery* 126 (1): 108-13.
35. Bennett, S. N., M. M. McNeil, L. A. Bland, M. J. Arduino, M. E. Villarino, D. M. Perrotta, D. R. Burwen, S. F. Welbel, D. A. Pegues, et L. Stroud. 1995. « Postoperative Infections Traced to Contamination of an Intravenous Anesthetic, Propofol ». *The New England Journal of Medicine* 333 (3): 147-54.
36. Shimizu, K., M. Hirose, S. Mikami, K. Takamura, T. Goi, A. Yamaguchi, K. Morioka, T. Ichikawa, et K. Shigemi. 2010. « Effect of Anaesthesia Maintained with Sevoflurane and Propofol on Surgical Site Infection after Elective Open Gastrointestinal Surgery ». *The Journal of Hospital Infection* 74 (2): 129-36.
37. Zorrilla-Vaca, Andrés, Jimmy J. Arevalo, Kevin Escandón-Vargas, Daniel Soltanifar, et Marek A. Mirski. 2016. « Infectious Disease Risk Associated with Contaminated Propofol Anesthesia, 1989-2014(1) ». *Emerging Infectious Diseases* 22 (6): 981-92.

38. Inagi, T., M. Suzuki, M. Osumi, et H. Bito. 2015. « Remifentanil-Based Anaesthesia Increases the Incidence of Postoperative Surgical Site Infection ». *The Journal of Hospital Infection* 89 (1): 61-68.
39. Sacerdote, Paola. 2008. « Opioid-Induced Immunosuppression ». *Current Opinion in Supportive and Palliative Care* 2 (1): 14-18.
40. Zhang, EY, J Xiong, BL Parker, AY Chen, PE Fields, X Ma, J Qiu, et TM Yankee. 2011. « Depletion and recovery of lymphoid subsets following morphine administration ». *British Journal of Pharmacology* 164 (7): 1829-44.
41. Melzack, Ronald, et Patrick D. Wall. 1965. « Pain Mechanisms: A New Theory ». *Science* 150 (3699): 971-79.
42. Fernández-Guardiola, A., A. Martínez, A. Valdés-Cruz, V. M. Magdaleno-Madrigal, D. Martínez, et R. Fernández-Mas. « Vagus Nerve Prolonged Stimulation in Cats: Effects on Epileptogenesis (Amygdala Electrical Kindling): Behavioral and Electrographic Changes ». *Epilepsia* 40, n° 7 (juillet 1999): 822-29.

ANNEXE A : INDICATIONS ET TECHNIQUES CHIRURGICALES DE NEUROSTIMULATION

La stimulation médullaire

Son mécanisme d'action est basé sur la théorie du *gate control* [41] par renforcement de l'action modulatrice des voies cordinales postérieures. Elle a de plus un effet sympatholytique et gabaergique d'inhibition du message nociceptif.

L'indication est une douleur chronique réfractaire au traitement médicamenteux, de mécanisme neuropathique (atteinte du SNC ou SNP), avec intégrité des voies lémniscales (confirmation possible par potentiels évoqués somesthésiques). Elle n'est efficace que sur des lésions distales par rapport au ganglion spinal.

Les électrodes sont implantées en intrarachidien et en situation extradurale, soit par voie percutanée soit par abord direct par mini laminotomie. Un test clinique peut être effectué. S'il s'avère positif les électrodes et le boîtier de stimulation sont secondairement internalisés de façon définitive.

La stimulation cérébrale profonde

Le principe est l'inhibition par stimulation de certains ganglions de la base responsables de pathologies du mouvement.

La maladie de Parkinson correspond à la grande majorité des indications de stimulations cérébrales profondes. La maladie doit présenter une bonne dopa-sensibilité et être au stade des complications motrices sans altération cognitive. Dans

ce cas, la cible de stimulation est le noyau subthalamique. Les autres indications sont les tremblements essentiels et les dystonies pharmaco-résistantes. La cible retenue dans les dystonies est le pallidum interne tandis que pour les tremblements essentiels le Vim (Noyau ventral intermédiaire du thalamus) est la cible de choix. Des indications neuropsychiatriques sont en cours d'évaluation, telles que la dépression et les troubles obsessionnels compulsifs.

L'implantation des électrodes est réalisée chez un patient éveillé. Elle nécessite la pose d'un cadre stéréotaxique, des acquisitions neuroradiologiques complexes (avec IRM), des enregistrements électrophysiologiques per opératoires ainsi que des stimulations réalisées par un neurologue. Le stimulateur est implanté dans un second temps, ou dans de rares cas dans le même temps, sous anesthésie générale (patient fragile, implantation des électrodes sous anesthésie générale).

La stimulation du nerf vague

Son action de désynchronisation de l'activité cérébrale et anti-épileptogène [42] observée sur modèle animal a conduit à son utilisation chez l'homme. Le mécanisme d'action n'est pas élucidé. La stimulation du nerf vague agirait par le biais de ses afférences au noyau du faisceau solitaire sur le *locus coeruleus*, et le noyau *raphe magnus*, sources de noradrénaline et de sérotonine cérébrale, induisant une modulation de l'activité cérébrale au niveau de régions impliquées dans la genèse des crises.

Le stimulateur du nerf vague est un traitement palliatif de certaines épilepsies invalidantes et pharmaco-résistantes pour laquelle l'indication d'un traitement chirurgical intracrânien n'a pas été retenue.

L'électrode est placée au contact du nerf vague, exposé après cervicotomie. Le stimulateur est implanté dans le même temps en région pectorale.

La stimulation occipitale

Le nerf grand occipital innerve la région cutanée cervico occipitale ainsi que la dure mère de la fosse postérieure.

La stimulation du nerf grand occipital est indiquée en cas de céphalée cervicogénique, de migraine et d'algie vasculaire de la face pharmaco résistantes.

L'électrode est implantée sous anesthésie générale par voie percutanée après repérage anatomique ou par voie chirurgicale. Une phase de test clinique peut être réalisée avant implantation du stimulateur.

La stimulation sous cutanée

La neurostimulation sous-cutanée consiste en la stimulation électrique d'une région douloureuse n'appartenant pas à un territoire nerveux précis. Une ou plusieurs électrodes sont implantées à l'épicentre de la zone douloureuse, dans le tissu adipeux sous-cutané par voie percutanée ou chirurgicale, sous anesthésie locale ou générale. Une phase de test clinique peut être réalisée, et le stimulateur sera implanté si celle-ci s'avère positive.

L'indication principale est la lombalgie chronique réfractaire, mais de nombreuses autres régions sont traitées par stimulation sous cutanée.

ANNEXE B : CARACTERISTIQUES DES PATIENTS AVEC ISO

Age/sexe	Diagnostic	Type Stimulation	Implantation/Changement de matériel	Délai procédure – ISO (j)	Signes cliniques	Délai ISO - ablation matériel (j)	Culture
76/F	Sciatalgie	Médullaire	Implantation	19	Purulence boitier	90	Non réalisée
64/F	Parkinson	CP	Implantation	90	Purulence connecteurs	30	SAMS
52/F	Parkinson	CP	Implantation	15	Fièvre, rougeur boitier	90	SAMS
73/F	Algoneurodystrophie	Médullaire	Implantation	180	Douleur boitier	15	<i>S. epidermidis</i>
50/F	Sciatalgie	Médullaire	Implantation	30	Fièvre, purulence boitier et électrodes	16	SAMS
73/H	Tremblement essentiel	CP	Implantation	180	Purulence désunion cicatrice boitier	3	SAMS
45/H	Algoneurodystrophie	Médullaire	Changement boitier	64	Purulence, douleur boitier	1	SAMS
72/F	Parkinson	CP	Changement boitier	10	Désunion cicatrice boitier	180	Polymicrobien /dalacine
29/H	Tremblement essentiel	CP	Changement extension et boitier	3	Abcès rétroauriculaire	18	SAMS
23/H	N. Arnold et Trijumeau	NP	Implantation	20	Désunion	lavage	Non réalisée
61/F	Sciatalgie	Médullaire	Implantation	10	Purulence boitier	15	SAMS
69/H	Douleur périnéale	Médullaire	Implantation	30	Cable apparent	Lavage	<i>P. acnes</i>
59/F	Lomboradiculalgie	Médullaire	Implantation	7	Fièvre, abcès	6	SAMS
48/H	Douleur périnéale	Médullaire	Implantation	6	Purulence boitier	8	SAMS
60/F	Douleur périnéale	Médullaire	Implantation	9	Inflammation boitier	9	SAMS
33/H	Douleur périnéale	Médullaire	Implantation	36	Purulence boitier	13	SAMS

61/F	N. Arnold	NP	Changement boitier	30	Purulence boitier	30	SAMS
52/F	Sciatalgie	Médullaire	Implantation	37	Purulence douleur boitier	30	<i>S. epidermidis</i>
53/F	N. Arnold	NP	Changement électrode	20	DM	20	SAMS
51/F	Parkinson	CP	Implantation	90	Extériorisation électrode	330	<i>S. lugdunensis</i>
60/F	Dystonie	CP	Implantation	23	Douleur inflammation boitier	20	SAMS
65/H	Parkinson	CP	Implantation	360	Abcès boitier	90	SAMS
54/F	N. Arnold	NP	Implantation	DM	DM	DM	DM
64/H	Algie vasculaire face	SC face	Implantation et changement boitier	150	Abcès boitier, inflammation connecteurs	10	Stérile/orbénine
67/F	Parkinson	CP	Changement de boitier	14	Abcès boitier	1	SAMS
81/H	Parkinson	CP	Changement boitier	37	Abcès boitier	5	SAMS
64/F	Parkinson	CP	Changement boitier	180	Purulence boitier	180	<i>S. epidermidis</i>

CP = cérébrale profonde, NP = nerveuse périphérique, N. Arnold = névralgie d'Arnold, SC = sous-cutanée, SAMS = staphylocoque aureus méticilline sensible, S.= *staphylococcus*, DM= donnée manquante

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)

Professeur Bertrand ROZEC

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)

Docteur Raphaël CINOTTI

Vu, le Doyen de la Faculté,

Professeur Pascal JOLLIET

NOM : AL ANI

PRENOM : Joumana

Titre de thèse : Facteurs de risque d'infection du site opératoire en chirurgie de neurostimulation

RESUME

INTRODUCTION

L'infection du matériel de neurostimulation est une complication redoutée, de par son traitement complexe et sa morbidité. Notre objectif était d'en déterminer l'incidence et les facteurs de risque d'infection de site opératoire dans cette chirurgie.

MATERIEL ET METHODES

Cette étude prospective, monocentrique, observationnelle a inclus et suivi pendant un an, tous les patients opérés d'une implantation ou d'un changement de matériel de neurostimulation médullaire, cérébral profond et nerveux périphérique entre 2013 et 2015.

RESULTATS

Trois cent quatre-vingt-deux patients opérés d'une implantation (n=238) ou d'un changement de matériel de neurostimulation (n=144) par 4 chirurgiens ont été inclus. 198 (52%) étaient des femmes, avec un âge médian de 54 [46-64] ans et un score ASA à I-II pour 317 (83%) patients. Soixante seize pour cent des interventions se sont déroulées sous anesthésie générale. Nous avons observé une infection du site opératoire chez 27 (7,1%) patients. Le symptôme le plus fréquent était l'inflammation locale ou une collection au niveau du boîtier (21 (78%)), avec un délai médian d'apparition de 30 jours [14-90]. *Staphylococcus aureus* était le germe le plus fréquemment identifié. Onze patients (41%) ont nécessité le retrait complet du matériel, tandis que 13 (48%) patients ont bénéficié d'une explantation partielle intéressant le plus souvent le boîtier de stimulation. Deux patients ont bénéficié avec succès d'un traitement conservateur.

CONCLUSION

Notre étude nous a permis de déterminer l'incidence des infections de matériel de neurostimulation dans notre service, et d'en observer l'épidémiologie, l'écologie bactérienne et la prise en charge.

Nous allons poursuivre les inclusions afin d'obtenir un effectif suffisant pour identifier de façon fiable des facteurs de risque d'infection.

MOTS-CLES

Infection du site opératoire, stimulation cérébrale profonde, stimulation médullaire, stimulation occipitale, stimulation du nerf vague.