



HAL
open science

Dosage de la protéine C-réactive dans le liquide articulaire lors des reprises de prothèse totale de hanche et de genou : intérêt dans le diagnostic des infections sur prothèse : étude cas / témoin

César Praz

► To cite this version:

César Praz. Dosage de la protéine C-réactive dans le liquide articulaire lors des reprises de prothèse totale de hanche et de genou : intérêt dans le diagnostic des infections sur prothèse : étude cas / témoin. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02024545

HAL Id: dumas-02024545

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02024545>

Submitted on 19 Feb 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2017/2018

THÈSE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 6 Juillet 2018

Par M. César PRAZ
Né le 25/02/1989 à Annecy (74)

TITRE DE LA THÈSE :

Dosage de la protéine C-réactive dans le liquide articulaire lors des reprises de prothèse totale de hanche et de genou : intérêt dans le diagnostic des infections sur prothèse. Etude cas / témoin.

Président : Monsieur le Professeur Christophe HULET

Membres : Monsieur le Professeur Christian MARCELLI

Monsieur le Professeur Philippe ROSSET

Monsieur le Professeur Renaud VERDON

Directeur de thèse : Dr Geoffrey BUIA

Année Universitaire 2017 / 2018*Doyen**Professeur Emmanuel TOUZÉ**Assesseurs**Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)**Professeur Guy LAUNOY (recherche)**Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne Emery (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**Madame Sarah CHEMTOB***PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

M.	AOUBA Achille	Médecine interne
M.	AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M.	AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M.	ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M.	ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M.	BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M.	BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M.	BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M.	BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M.	BROUARD Jacques	Pédiatrie
M.	BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme	CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme	CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M.	COQUEREL Antoine	Pharmacologie
M.	DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DEFER Gilles	Neurologie
M.	DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes

M. DENISE Pierre	Physiologie
M. DERLON Jean-Michel <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2018</small>	Neurochirurgie
Mme DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
M. DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M. DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
M. DUHAMEL Jean-François <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2018</small>	Pédiatrie
Mme ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie
M. ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
M. FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie et réanimation
M. GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie et réanimation
M. GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
Mme GUITTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M. HAMON Martial	Cardiologie
Mme HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M. HANOUIZ Jean-Luc	Anesthésiologie et réanimation
M. HÉRON Jean-François <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2018</small>	Cancérologie
M. HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. HURAUULT de LIGNY Bruno <small>Éméritat jusqu'au 31/01/2020</small>	Néphrologie
M. ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
Mme KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M. LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Mme LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M. LEPORRIER Michel <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2020</small>	Hématologie
M. LEROY François	Rééducation fonctionnelle
M. LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M. MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M. MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M. MARTINAUD Olivier	Neurologie
M. MAUREL Jean	Chirurgie générale
M. MILLIEZ Paul	Cardiologie

M.	MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M.	MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M.	NORMAND Hervé	Physiologie
M.	PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme	PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M.	RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M.	REZNIK Yves	Endocrinologie
M.	ROUPIE Eric	Thérapeutique
Mme	THARIAT Juliette	Radiothérapie
M.	TILLOU Xavier	Urologie
M.	TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
M.	TROUSSARD Xavier	Hématologie
Mme	VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M.	VERDON Renaud	Maladies infectieuses
Mme	VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M.	VIADER Fausto	Neurologie
M.	VIVIEN Denis	Biologie cellulaire
Mme	ZALCMAN Emmanuèle	Anatomie et cytologie pathologique

I.

II. PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M.	LUET Jacques Éméritat jusqu'au 31/08/2018	Médecine générale
-----------	--	-------------------

III. PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS A TEMPS PLEIN

M.	VABRET François	Addictologie
-----------	------------------------	--------------

IV.

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

M.	de la SAYETTE Vincent	Neurologie
Mme	DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie
Mme	LESCURE Pascale	Gériatrie et biologie du vieillissement
M.	SABATIER Rémi	Cardiologie

PRCE

Mme	LELEU Solveig	Anglais
------------	----------------------	---------

Année Universitaire 2017 / 2018

Doyen

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne Emery (3^{ème} cycle)

Directrice administrative

Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
Mme	BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M.	BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme	BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M.	BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M.	COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
Mme	DEBRUYNE Danièle Éméritat jusqu'au 31/08/2019	Pharmacologie fondamentale
Mme	DERLON-BOREL Annie Éméritat jusqu'au 31/08/2020	Hématologie
Mme	DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme	DUPONT Claire	Pédiatrie
M.	ÉTARD Olivier	Physiologie
M.	GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M.	GRUCHY Nicolas	Génétique
M.	GUÉNOLÉ Fabian sera en MAD à Nice jusqu'au 31/08/18	Pédopsychiatrie
M.	HITIER Martin	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
M.	LANDEMORE Gérard sera en retraite à partir du 01/01/18	Histologie, embryologie, cytogénétique
M.	LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme	LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme	LEPORRIER Nathalie Éméritat jusqu'au 31/10/2017	Génétique
Mme	LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie

M. LUBRANO Jean	Chirurgie générale
M. MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M. REPESSE Yohann	Hématologie
M. SESBOÛÉ Bruno	Physiologie
M. TOUTIRAIS Olivier	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme ABBATE-LERAY Pascale	Médecine générale
M. COUETTE Pierre-André	Médecine générale
M. GRUJARD Philippe	Médecine générale
M. LE BAS François	Médecine générale
M. SAINMONT Nicolas	Médecine générale

Remerciements

A Monsieur le Professeur Christophe Hulet. Vous m'avez accueilli dans votre école et m'avez guidé tout au long de mon internat par vos conseils au bloc opératoire et vos enseignements. Vous m'avez accordé votre confiance, et je vous en suis reconnaissant. Vous me faites l'honneur de présider mon jury, veuillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect.

A Monsieur le Professeur Christian Marcelli. Vous me faites l'honneur de siéger parmi mon jury, soyez en remercié.

A Monsieur le Professeur Philippe Rosset. Vous me faites l'honneur de siéger parmi mon jury, soyez en remercié.

A Monsieur le Professeur Renaud Verdon. Vous me faites l'honneur de siéger parmi mon jury, soyez en remercié.

A Monsieur le Docteur Geoffrey Buia. Successivement co-interne, chef et maintenant directeur de thèse, on a franchi tous les paliers ensemble. Merci pour ton soutien et tes conseils avisés. Et surtout pour tous ces bons moments passés et à venir en dehors du CHU.

A Monsieur le Docteur Goulven Rochcongar. Tu es l'instigateur de ce travail et je t'en remercie. Merci pour l'apprentissage que tu m'as offert, lors des nombreux staffs et aussi au bloc opératoire.

A Monsieur le Docteur Sonnery-Cottet, pour m'avoir accueilli 6 mois à Lyon. Pour m'avoir transmis cette passion du travail scientifique, et avoir aiguisé mon sens clinique dans la traumatologie du genou. Pour tous tes trucs et astuces appris au bloc opératoire. Merci pour cette immersion passionnante dans le monde du sportif professionnel. Ce fut un apprentissage inspirant et enrichissant, merci pour tout.

A Mesdames et Messieurs les Docteurs Valentin Chapus, Julien Dunet, Etienne Salle de Chou, Mélanie Malherbe, Vincent Pineau, Nathalie Hanouz, et Aude Sebilo. Votre

aide et vos remarques m'ont beaucoup apporté au bloc opératoire. Merci pour votre compagnonnage.

A Messieurs les Docteurs Jean Charles Delbarre, François Tirveilliot et Darshan Sivagnanam. Vous m'avez tous les trois fait découvrir l'orthopédie.

A Monsieur le Professeur Thierry Haumont et Madame le Docteur Corinne Bronfen. Vous m'avez enseigné les bases de l'orthopédie pédiatrique.

A mes chefs passés et actuels : Antoine L., Daniel, Jonathan, Victorien, Tony, Michel, Matthieu F., Cédric pour votre soutien, vos encouragements, les gardes reposantes ou interminables.

A mon co-interne de promotion, Clément. Ma petite perruche, mon bouffi, on s'est soutenu toutes ces années, on a vécu toutes sortes d'émotions ensemble : mon ami, je te dois énormément. Et aux autres internes d'orthopédie passés et actuels : Matthieu H, Flore Anne, Mathieu L, Baptiste, Guillaume, Clément D, Bertrand, Mathieu R, Laura, Alexandre, Geoffrey, Jean Charles, Louis.

Au chef de chirurgie pédiatrique, Antoine : et bim bam boum, les 6 premiers mois à Caen avec toi, c'était un début d'internat inespéré. Merci pour tous ces bons moments qu'on a vécu ensemble.

Aux autres chefs et internes de spécialités : Nathan, Yassine ... et Daphné pour nos 6 mois de chirurgie viscérale ensemble.

A tout le personnel du département d'orthopédie, les secrétaires, infirmières, cadres de santé, panseuses, infirmières d'anesthésie, aides-soignantes. C'est aussi grâce à vous que j'ai pu avancer et progresser.

A mes amis de l'externat lyonnais : Dara, Marin, Hugo, Nico. Au début, c'était le samedi soir, puis le vendredi soir, puis le jeudi soir... puis tous les soirs. Un sens aigu de la déglingue. Aujourd'hui ce sont plus que des potes, vous me manquez mes beaux adonis.

A mon ami d'enfance Arnaud, on a vécu sous le même toit quelques années, les années folles. Chacun sa voie, chacun son chemin, mais tu restes un pilier pour refaire le monde.

A mon frère, pour toutes ces années où on a grandi ensemble, toutes nos vacances, les cols franchis en vélo, les matchs de foot et, bien sûr, nos premières soirées bien arrosées que je n'oublierais jamais. On a réussi chacun dans notre voie, on est devenu ce qu'on voulait être, je suis fier de nous.

A ma petite sœur, pour ton sourire, ta malice et... tes chevaux. Tu grandis tellement vite. Toujours un réel plaisir de te retrouver.

A mes beaux-parents, Franck et Magalie, merci pour votre bonne humeur à toute épreuve, vos sourires et ces moments de complicité. Encore de belles pages à écrire.

A mes parents, pour vos sacrifices et votre soutien inconditionnel tout au long du chemin parcouru, pour être toujours là dans les moments qui comptent pour moi. C'est grâce à vous si j'en suis là aujourd'hui. Merci pour tout.

A Amélie, mon amour, nous avons surmonté tellement de difficultés depuis notre rencontre. Je te remercie pour ton soutien au quotidien, pour ton aide dans la rédaction de cette thèse, pour tes conseils avisés et surtout pour supporter mes humeurs au quotidien. Une nouvelle vie s'offre à nous, j'ai hâte d'ouvrir ce nouveau chapitre avec toi.

Abréviations

AAOS Academy of Orthopedic Surgeon's

CRP Protéine C-Réactive

CRP IA Protein C-Reactive Intra-articulaire

CRPus Proteine C-Reactive ultrasensible

IL6 Interleukine 6

IMC Indice de masse corporelle

MSIS MuskuloSkeletal Infection Society

PCR Polymerase Chain Reaction

PNN Polynucléaires Neutrophiles

PRC Polymerase Chain Reaction

PTG Prothèse totale de genou

PTH Prothèse totale de hanche

RA Reprise Aseptique

ROC Reicever Operating Characteristics

RPTG Reprise de Prothèse Totale de Genou

RPTH Reprise de Prothèse Totale de Hanche

RS Reprise Septique

RV- Rapport de Vraisemblance Négatif

RV+ Rapport de Vraisemblance Positif

T Témoin

VS Vitesse de sédimentation

TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1 - Classification de Coventry modifiée par Tsukuyama	2
Tableau 2 - Critères Majeurs et Mineurs d'infection sur Prothèse de la MuskuloSkeletal Infection Society (MSIS)	3
Tableau 3 : Données épidémiologiques.....	9
Tableau 4 – CRP IA et sérique par groupe en mg/L et IC 95 %	15
Tableau 5 - Seuils diagnostics de la CRP IA (IC95% - Intervalle de confiance à 95%)	17
Tableau 6 - Seuils diagnostics de la CRP sérique (IC95% - Intervalle de confiance à 95%)	18
Tableau 7 – CRP intra-articulaire (mg/L) moyenne selon le type d'infection (Classification de TSUKUYAMA) dans le groupe RS.....	19
Tableau 8 – Classification des types de germes mis en évidence et CRP IA moyenne (mg/L).....	20
Tableau 9 - Comparaison critères diagnostics MSIS et AAOS	22
Tableau 10 - Caractéristiques des études sur le dosage de la CRP IA dans le diagnostic d'infection sur prothèse. RBM : Rules-based medicine's human inflammation multianalyte profiling; MSIS : Musculoskeletal Infection Society; AAOS : Academy of Orthopedic Surgeon's; ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay; NC : non communiqué; P : Etude Prospective.....	28

Figure 1 - Diagramme de flux	8
Figure 2 - CRP intra-articulaire (moyenne \pm écart-type – mg/L). Groupe T : Prothèse de première intention (42 patients), Groupe RA : Reprise de prothèse aseptique (111 patients), Groupe RS : reprise de prothèse infectée (41 patients).....	13
Figure 3 - CRP sérique (moyenne \pm écart-type – mg/L). Groupe T : Prothèse de première intention (42 patients), Groupe RA : Reprise de prothèse aseptique (111 patients), Groupe RS : reprise de prothèse infectée (41 patients).	14
Figure 4 - Corrélacion entre CRP sérique et CRP intra-articulaire (mg/L)	15
Figure 5 - Courbe ROC pour la CRP IA. Courbe établie d'après les taux de CRP IA mesurés dans le groupe RA (111 patients) et le groupe RS (41 patients).	17
Figure 6 - Courbe ROC pour la CRP sérique. Courbe établie d'après les taux de CRP articulaire mesurés dans le groupe RA (111 patients) et le groupe RS (41 patients)	18

Sommaire

I. Introduction	1
II. Matériel et méthode	6
1. Matériel	6
1-1 Type d'étude	6
1-2 Critères d'inclusion, d'exclusion et critère de jugement principal	6
1-3 Population étudiée	7
2. Méthode.....	9
2-1 Déroulement de l'étude	9
2-2 Données biologiques.....	10
2-3 Analyse biologique : Technique et intérêt de doser la Protein C-Reactive ultrasensible (CRP _{us})	11
2-4 Analyse statistique	11
III. Résultats	13
1. Résultats biologiques.....	13
1-1 Critère principal : CRP intra articulaire	13
1-2 Critère secondaire : CRP sérique.....	14
1-3 Comparaison appariée CRP sérique et articulaire globale.....	15
1-4 Seuils de la CRP IA et sérique pour le diagnostic d'infection	16
1-5 Taux de CRP intra articulaire selon le type d'infection selon la classification de Coventry modifiée par Tsukayama.....	19
1-6 Analyse bactériologique descriptive et valeur moyenne de la CRP IA	19
IV. Discussion.....	21
V. Conclusion	33
VI. Bibliographie	34

I. Introduction

Actuellement près de 213 000 prothèses totales de hanche (PTH) et prothèses totales de genou (PTG) sont posées chaque année en France (1–3). Le risque d'infection concerne 2% des PTG et 1 % des PTH. C'est un véritable enjeu de santé publique, tant sur le plan médical qu'économique (4–16).

Le diagnostic d'infection aiguë est aisé à faire devant un tableau clinique bruyant alliant douleur brutale et fièvre. A l'inverse, le diagnostic d'infection chronique est difficile à réaliser. Il est évoqué sur un faisceau d'arguments, l'anamnèse, la clinique, l'aspect radiographique, la biologie (Protéine C-Réactive (CRP), l'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles) et est confirmé par la mise en évidence d'un germe sur des prélèvements profonds (17–19). Les raisons majeures de ces difficultés sont l'absence de signes cliniques spécifiques, le manque de précision des analyses biologiques et le nombre important de faux négatifs dans les résultats des cultures dû à une antibiothérapie en cours ou récente ou à la formation d'un biofilm (20).

Plusieurs classifications ont été proposées pour définir le type d'infection. La classification initiale de l'infection profonde après prothèse totale de hanche a été rapportée par Coventry en 1975 en trois catégories, puis a été étendue à quatre catégories par Tsukayama (21–23).

Type I	Patient présentant des cultures peropératoires positives au moment de la révision pour une défaillance présumée aseptique.
Type II	Infection postopératoire précoce du site opératoire, ou causée par une propagation hématogène au début de la période postopératoire. Par définition, infection diagnostiquée dans les 28 jours post opératoire.
Type III	Infection hématogène aiguë : caractérisée par une présentation aiguë d'une arthroplastie préalablement fonctionnelle. Peut être associée à une bactériémie documentée ou soupçonnée. Par définition, l'infection survient dans les 28 jours post opératoire.
Type IV	Infection chronique tardive : 28 jours ou plus après la date de l'arthroplastie. Ce sont habituellement des infections de faible intensité qui se sont produites en péri-opératoire ou des infections aiguës oubliées (à début post-opératoire ou hématogène).

Tableau 1 - Classification de Coventry modifiée par Tsukuyama

En 2011, la Musculoskeletal Infection Society (MSIS) a proposé des critères diagnostiques qui font aujourd'hui figure de consensus (24). De récents travaux ont permis de valider ces critères (25–30). Les critères de la MSIS sont regroupés dans le tableau 1. Même si la présence de ces critères permet d'affirmer le diagnostic, leur négativité ne peut exclure formellement une infection sur prothèse.

La ponction intra-articulaire et les prélèvements profonds permettent d'affirmer le diagnostic en mettant en évidence un germe sur 2 échantillons au minimum. Ils sont

parfois stériles. Le taux d'infection à culture négative estimé entre 7 % et 23 % (31,32). La présence d'un seul prélèvement positif à germe potentiellement contaminant ne peut suffire à retenir le diagnostic (30).

Critères Majeurs :	Fistule communiquant avec la prothèse
Diagnostic de certitude	Agent pathogène isolé par culture à partir d'au moins deux échantillons distincts de tissu ou de liquide obtenus à partir de l'articulation prothétique affectée.
Critères Mineurs :	Vitesse de sédimentation (VS) et concentration sérique de protéine C-réactive (CRP) augmentées.
Diagnostic probable si présence d'au moins 4 critères sur 6	Elévation de la numération leucocytaire dans le liquide synovial
	Elévation du pourcentage de présence de polynucléaires neutrophiles (PNN) dans le liquide synovial
	Présence de liquide purulent dans l'articulation touchée.
	Isolement d'un microorganisme dans une culture de tissu péri-prothétique ou de liquide.
	Histologie positive du tissu péri prothétique : >5 polynucléaires neutrophiles par champ de forte puissance dans 5 champs de haute puissance à un grossissement de 400.

Tableau 2 - Critères Majeurs et Mineurs d'infection sur Prothèse de la MuskuloSkeletal Infection Society (MSIS)

L'examen anatomopathologique du tissu synovial péri-articulaire fait partie des critères diagnostics. Il recherche la présence de polynucléaires neutrophiles altérés. La spécificité de cet examen est bonne (90 à 100%) mais la sensibilité est faible (74% à 80%) (33–36).

Pour aider au diagnostic, de nouveaux marqueurs prélevés dans le liquide articulaire de patients porteurs de prothèse sont actuellement évalués, comme la biologie moléculaire pour l'identification bactérienne, l'expression de cytokines inflammatoires, le leucocyte estérase strip test ou encore l'alpha-defensin test (37–41).

Le dosage de la CRP intra-articulaire (CRP IA) dans le liquide synovial semble intéressant dans le diagnostic d'infection sur prothèse. Il est utilisé dans le diagnostic d'arthropathie infectieuse. Des valeurs significativement plus élevées par rapport aux arthropathies inflammatoires ont été retrouvées permettant d'affiner le diagnostic d'arthrite septique (42). Pour le diagnostic d'infection sur prothèse, une étude préliminaire sur une faible cohorte (66 cas sans témoin) a mis en évidence une sensibilité de 84% et une spécificité 97.1% de la CRP IA pour un seuil de 3.7mg/L, supérieures à celles de la CRP sérique qui a une sensibilité de 76% et une spécificité de 93.3% pour un seuil de 16.4mg/L (20).

La protéine C réactive a été initialement découverte par Tillett et Francis en 1930 comme une substance retrouvée dans le sang de patient présentant une infection

aigue, qui réagissait avec le C polysaccharide du pneumocoque (43). La protéine C-réactive se lie à une phosphocholine sur les microbes. Elle est suspectée d'aider à l'activation du complément et améliore la phagocytose par les macrophages, qui expriment un récepteur de CRP (44).

La CRP est une protéine sécrétée par le foie, dont la synthèse augmente lors des états inflammatoires. D'autres cellules seraient capables d'en produire : le rein, le tractus respiratoire et d'autres tissus comme les adipocytes et les neurones. Il n'a pas été montré de production par la synoviale (45–49).

Compte-tenu de son rôle d'activateur du complément, on peut imaginer que le taux de CRP devrait être plus important au site initial de l'infection, en l'occurrence dans l'articulation. Ceci justifie en théorie l'intérêt du dosage de la CRP IA dans le diagnostic d'une infection sur prothèse articulaire.

L'objectif primaire de notre étude est d'évaluer l'intérêt du dosage de la CRP IA pour le diagnostic d'infection péri-prothétique de hanche ou genou. L'objectif secondaire est de montrer l'absence de modification de la CRP IA dans les descellements aseptiques.

L'hypothèse est que le dosage de la CRP intra-articulaire permettrait une meilleure discrimination que la CRP sérique pour le diagnostic d'infection sur prothèse de hanche et genou.

II. **Matériel et méthode**

1. Matériel

1-1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude monocentrique, prospective, type cas – témoin, continue réalisée entre mai 2014 et juin 2016 dans le département de chirurgie orthopédique du Centre Hospitalier et Universitaire de Caen après accord du comité de protection des personnes Nord-Ouest III (N° A12-D09-VOL12).

1-2 Critères d'inclusion, d'exclusion et critère de jugement principal

Les critères d'inclusion de l'étude étaient :

- patients de plus de 18 ans pris en charge pour une PTH ou PTG sur arthrose
- reprise de PTH ou PTG pour cause septique ou aseptique.

Les critères d'exclusion de l'étude étaient :

- mineur
- majeur protégé
- patient ne pouvant pas donner son accord
- articulation sèche de tout liquide articulaire
- antécédent de maladie auto immune
- cancer ou hémopathie maligne
- prise d'œstrogène
- pancréatite et infection virale évolutive.

Le critère de jugement principal était le dosage de la CRP dans le liquide intra articulaire.

Les critères de jugement secondaires étaient : le dosage de la CRP sérique et l'analyse des résultats bactériologiques.

1-3 Population étudiée

Deux cents quatre-vingt patients ont été inclus et répartis en 3 groupes :

- **le groupe témoin (groupe T)**, 44 patients pris en charge pour mise en place de prothèse de hanche ou de genou sur arthrose : 1 patient exclu pour maladie inflammatoire, 1 pour cancer évolutif.

- **le groupe reprise aseptique (groupe RA)**, 168 patients pris en charge pour une reprise aseptique sur prothèse de hanche ou de genou : 57 patients exclus pour absence de dosage de la CRP intra articulaire.

- **le groupe reprise septique (groupe RS)**, 68 patients pris en charge pour une infection de leur prothèse de hanche ou de genou : 24 patients exclus pour absence de dosage de la CRP intra articulaire et 3 patients exclus pour critères d'exclusions comme définis.

Les groupes définitifs comprenaient : 42 patients dans le **groupe T**, 111 dans le **groupe RA** et 41 dans le **groupe RS**.

Le diagnostic d'infection sur prothèse était posé selon les critères de 2011 du Workgroup of the MusculoSkeletal Infection Society selon Parvizi et al. (24).

Six patients avec des prélèvements bactériologiques négatifs ont été inclus dans le **groupe RS** car ils présentaient un critère majeur selon la MSIS : présence

d'une fistule productive, présence d'une collection purulente en per-opératoire ou germe retrouvé sur les ponctions pré-opératoires. 17 patients du **groupe RA** avaient des cultures positives. Elles ont été à postériori considérées comme des contaminations.

Les caractéristiques suivantes ont été recueillies : âge, sexe, indice de masse corporelle (IMC type de prothèse, présence de facteurs de risque infectieux (diabète, tabagisme, traitement anti-thrombotique ou anticoagulant) et le délai entre la chirurgie primaire et la reprise. Les trois groupes étaient statistiquement comparables entre eux.

La répartition et les caractéristiques de chaque groupe sont résumées dans la figure 1 et le tableau 3.

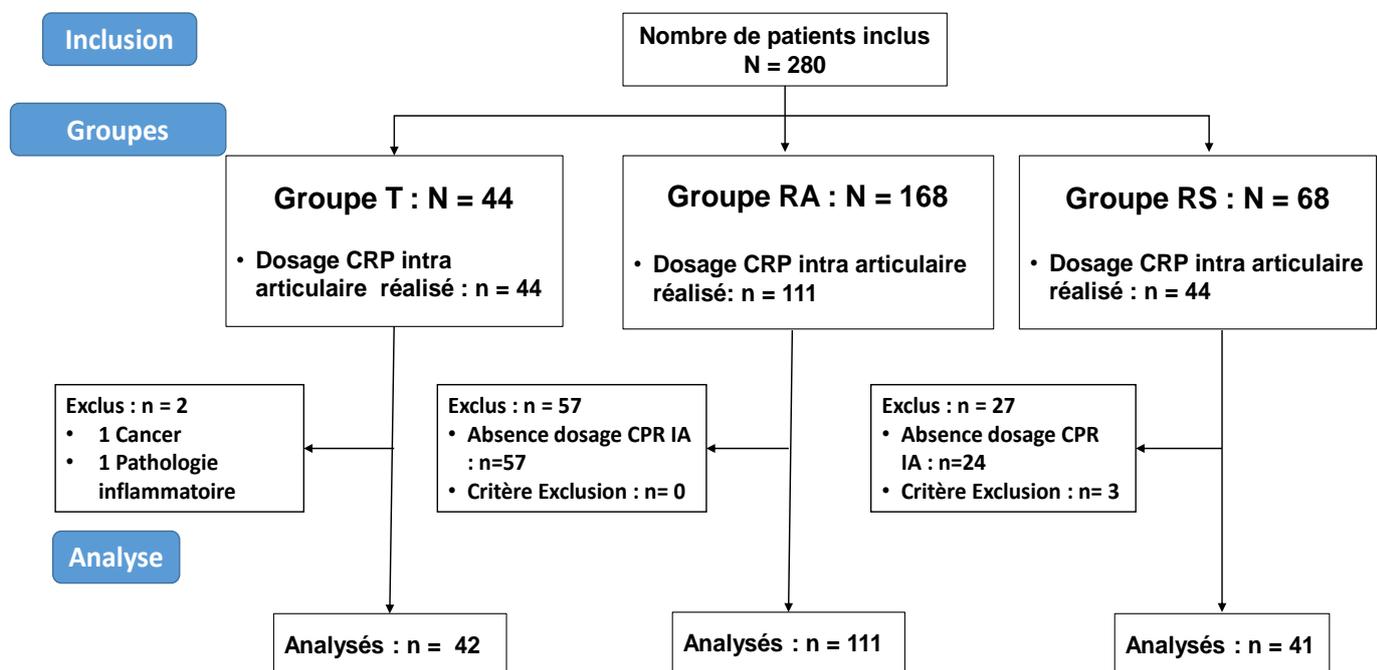


Figure 1 - Diagramme de flux

	Groupe T	Groupe RA	Groupe RS	p
Nombre	42	111	41	
Age moyen	68,4 ±11,4	69 ± 13	74.2 ± 12.5	0,074
Sexe	H 16 F 26	H 36 F 73	H20 F22	0.215
IMC moyen	29.7 ± 7.3	29.1 ± 5.6	28.5 ± 5.8	0,668
Type de prothèse	21 PTG, 21 PTH	45 PTG, 64 PTH	25 PTG, 17 PTH	0.187
Tabac	4	8	4	0.813
Diabète	5	18	8	0.636
Antiagrégants	12	24	17	0.05
Anticoagulant	8	13	5	0.477
Délai de reprise moyen (années)	NC	7.8 ±8.4	5.5 ±6.2	0.111

Tableau 3 : Données épidémiologiques

2. Méthode

2-1 Déroulement de l'étude

Après une information simple, loyale et éclairée sur son déroulement, le patient était invité à participer à l'étude au terme de la consultation pré-opératoire une fois l'indication chirurgicale posée ou lors de la visite pré-opératoire la veille de l'intervention, avec le chirurgien.

Un document d'information était fourni au patient. L'intervention chirurgicale se déroulait dans les conditions habituelles du service. Le consentement éclairé des patients était recueilli et ils étaient libres de sortir à tout moment de l'étude.

Le même protocole était réalisé chez les patients opérés pour une PTH ou PTG de première intention comme population témoin et pour les reprises de prothèses totales de hanches (RPTH) et les reprises de prothèses totales de genoux (RPTG) septique et aseptique.

Lors de l'intervention, la voie d'abord était effectuée comme d'habitude. Une ponction articulaire à l'aiguille était réalisée avant l'ouverture de la capsule pour éviter une contamination hématique, sous le col fémoral / prothétique pour les prothèses de hanche et dans le cul-de-sac sous quadricipital pour les prothèses de genou, puis transporté dans des tubes spécifiques au laboratoire de biochimie. Les dosages biochimiques de la CRP ont été effectués au sein du laboratoire de biochimie du CHU de Caen. Ce protocole ne modifiait en rien la technique opératoire ni les suites pour le patient.

2-2 Données biologiques

Les données biologiques recueillies étaient les suivantes :

- dosage de la CRP sérique (en mg/L)
- dosage de la CRP intra-articulaire (en mg/L)
- prélèvements bactériologiques multiples (5 prélèvements minimum)

2-3 Analyse biologique : Technique et intérêt de doser la Protein C-Reactive ultrasensible (CRPus)

Le dosage de la CRP sérique était mesuré par technique turbidimétrique (DXC BECKMAN). Pour la CRP IA, nous avons dosé la CRPus afin d'abaisser les seuils de dosage par Néphélométrie (IMAGE BECKMAN). C'est une technique permettant d'obtenir une valeur numérique précise de la CRP lorsque celle-ci était inférieure au seuil de quantification par turbidimétrie. Le coût était équivalent à celui du dosage de la CRP sérique ultrasensible.

Nous avons mesuré la CRPus pour le liquide articulaire, en raison de la haute viscosité de celui-ci ne permettant pas, dans la plupart des cas, une mesure par turbidimétrie. Il était nécessaire de diluer le liquide prélevé, puis d'abaisser les seuils de détection par le dosage de la CRPus par néphélométrie. Les résultats obtenus ont été exprimés en mg/L.

2-4 Analyse statistique

La comparaison des variables démographiques qualitatives a été réalisée par le test du Khi deux ou le test exact de Fisher suivant le respect ou non des conditions de validité. Les valeurs de CRP sérique et articulaire chez un même patient ont été comparées par un test d'analyse de variance après vérification de l'hypothèse d'égalité des variances (test de Levene) et pour certaines comparaisons à plus de deux groupes

le test post Hoc de Bonferroni fut employé. Pour les tests de corrélation, nous avons utilisé le coefficient de Pearson. L'analyse a été menée pour l'ensemble des données et dans chaque groupe séparément. Nous avons utilisé les courbes Receiver Operating Characteristic (ROC). La courbe ROC représente en ordonnée la proportion de tests positifs parmi la population malade (la sensibilité) en fonction de la proportion de tests positifs parmi la population non-malade (complément de la spécificité ou $1 - \text{spécificité}$, en abscisse), pour toutes les valeurs-seuil envisageables du test. Leur rapport de vraisemblance a été étudié.

Les seuils diagnostiques de CRP IA et sérique ont été déterminés à l'aide de ces courbes ROC. Après d'obtention des seuils diagnostics, la sensibilité et la spécificité ont été calculées pour la CRP IA et sérique pour les seuils définis.

Les courbes ROC ont été déterminés avec le logiciel IBM SPSS 22.0.

Le risque α de première espèce admis était de 5% et la puissance initiale de l'étude était de 80%.

III. Résultats

1. Résultats biologiques

1-1 Critère principal : CRP intra articulaire

Dans le **groupe RS**, le taux de CRP IA moyen était de 31.5 mg/L (IC95%, 21.5 – 41.6), contre 2.6 mg/L (IC95%, 1,5 – 3.6) dans le **groupe RA** et 1.7 mg/L (IC95%, 1.2 – 2.3) dans le **groupe T** (Figure 2). Dans le **groupe RS**, le taux de CRP IA était significativement plus élevé que dans les deux autres groupes ($p < 0.0001$). Il n'y avait pas de différence significative entre le taux de CRP IA des patients du **groupe T** et ceux du **groupe RA** ($p = 1$). Les résultats sont résumés dans le tableau 4.

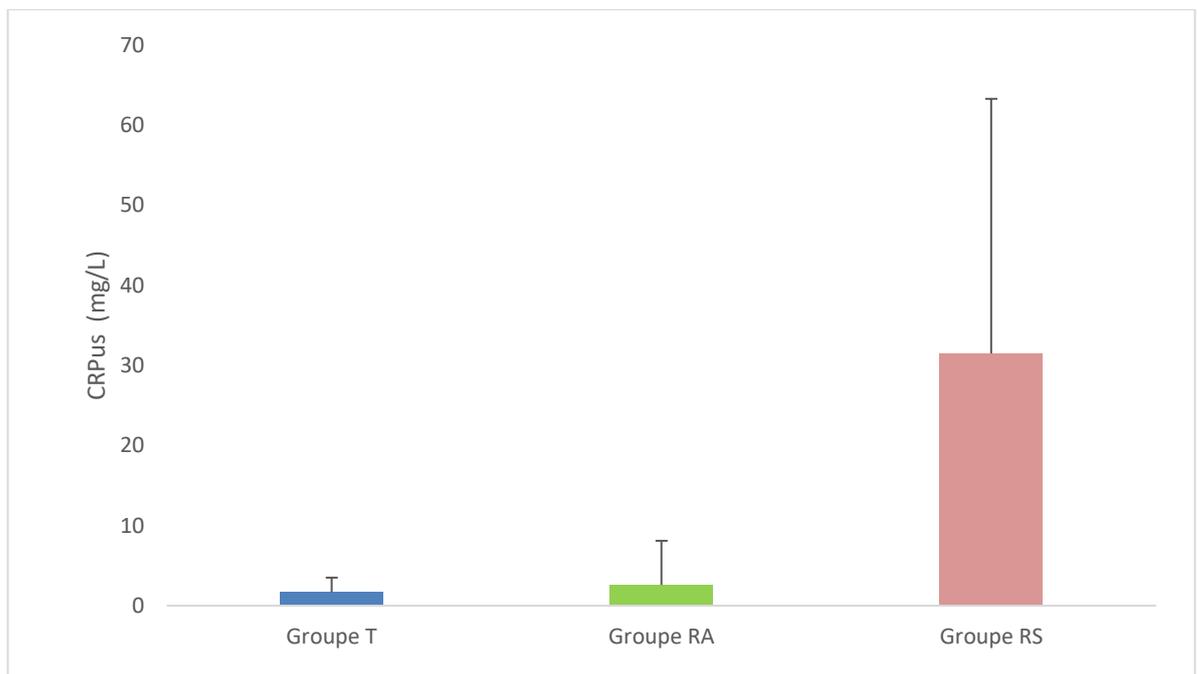


Figure 2 - CRP intra-articulaire (moyenne \pm écart-type – mg/L). Groupe T : Prothèse de première intention (42 patients), Groupe RA : Reprise de prothèse aseptique (111 patients), Groupe RS : reprise de prothèse infectée (41 patients).

1-2 Critère secondaire : CRP sérique

Dans le **groupe RS**, le taux de CRP sérique moyen était de 75.6 mg/L (IC95%, 52.8 – 98.3), contre 6 mg/L (IC95%, 3.6 – 8.3) dans le **groupe RA** et 2.7 mg/L (IC95%, 1.6 – 3.8) dans le **groupe T** (Figure 3). Pour les patients du **groupe RS**, la CRP sérique était significativement plus élevée comparativement aux patients du **groupe RA** ($p < 0.0001$) et aux patients du **groupe T** ($p < 0.0001$). Il n'y avait pas de différence significative entre le taux de CRP sérique des patients du **groupe T** et ceux du **groupe RA** ($p = 1$). Les résultats sont résumés dans le tableau 4.

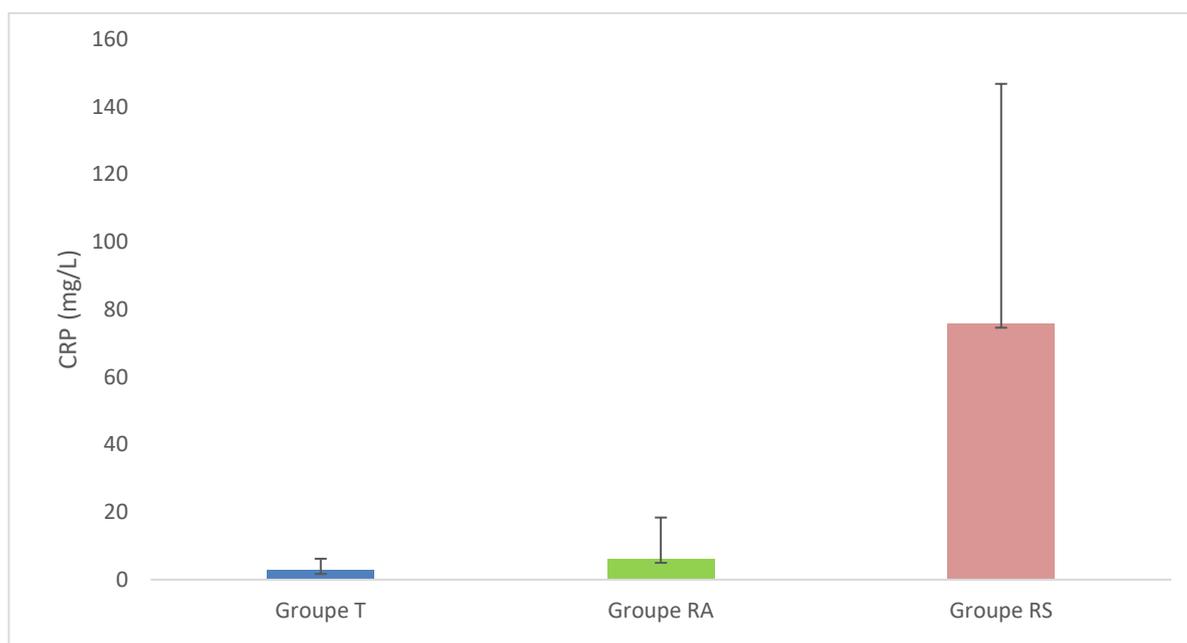


Figure 3 - CRP sérique (moyenne ± écart-type – mg/L). Groupe T : Prothèse de première intention (42 patients), Groupe RA : Reprise de prothèse aseptique (111 patients), Groupe RS : reprise de prothèse infectée (41 patients).

Marqueur	Groupe T	Groupe RA	Groupe RS	p
CRP IA moyenne (mg/L)	1.7 (1.2 - 2.3)	2.6 (1,5 - 3.6)	31.5 (21.5 - 41.6)	<0.0001
CRP sérique moyenne (mg/L)	2.7 (1.6 - 3.8)	6 (3.6 - 8.3)	75.6 (52.8 - 98.3)	<0.0001

Tableau 4 – CRP IA et sérique par groupe en mg/L et IC 95 %

1-3 Comparaison appariée CRP sérique et articulaire globale

Il existait une corrélation significative entre les valeurs de la CRP sérique et les valeurs des CRP IA pour l'ensemble des patients ($r = 0,893$; $p < 0,001$).

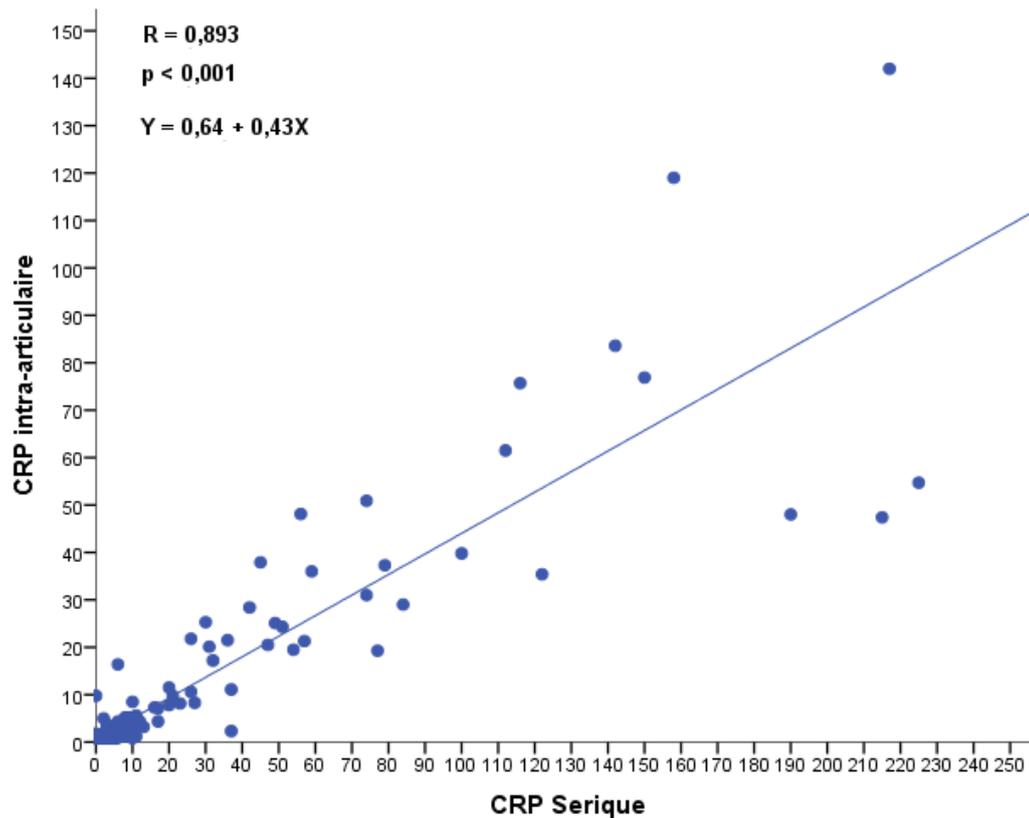


Figure 4 - entre CRP sérique et CRP intra-articulaire (mg/L)

1-4 Seuils de la CRP IA et sérique pour le diagnostic d'infection

La réalisation de ces courbes ROC a permis de définir, pour la CRP IA et sérique, deux valeurs seuils pour le diagnostic d'infection sur prothèse de genou et hanche en comparant les groupes RA et RS. Pour la CRP IA, un seuil retenu de 2.7 mg/L présentait une meilleure sensibilité (sensibilité 85 %, spécificité 76.6 %) alors qu'un seuil retenu de 4.4 mg/L présentait une meilleure spécificité (sensibilité 82.5 %, spécificité 88.3 %). Pour la CRP sérique, un seuil retenu de 7.5 mg/L présentait une meilleure sensibilité (sensibilité 90 %, spécificité 81.5%) alors qu'un seuil retenu de 9 mg/L présentait une meilleure une spécificité (sensibilité 87.5 %, spécificité 86.1%).

Pour les seuils retenus de CRP IA de 2.7 mg/L et de CRP sérique de 7.5mg/L, avec la meilleure sensibilité, le rapport de vraisemblance positif (RV+) et négatif (RV-) était légèrement en faveur de l'utilisation de la CRP sérique (RV+ CRP IA = 3.63 vs RV+ CRP sérique = 4.86 ; RV- CRP IA = 0.19 vs RV- CRP sérique = 0.11).

Pour les seuils retenus de CRP IA de 4.4 mg/L et de CRP sérique de 9mg/L, avec la meilleure spécificité, le rapport de vraisemblance positif (RV+) était légèrement en faveur de l'utilisation de la CRP articulaire (RV+ CRP IA = 7.04 vs RV+ CRP sérique = 6.3).

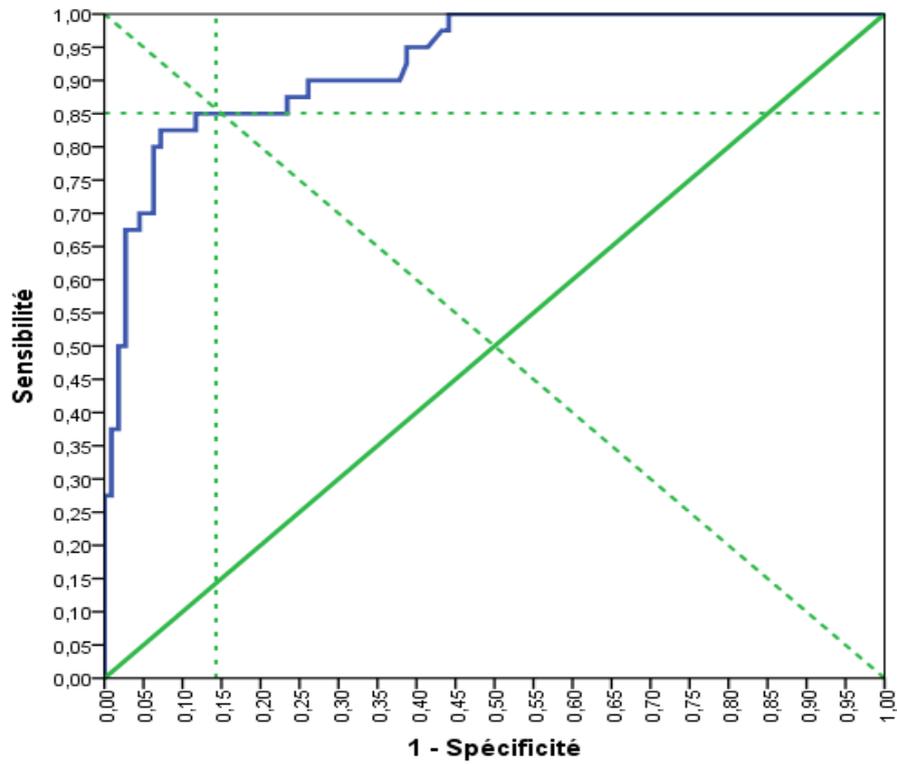


Figure 5 – Courbe ROC pour la CRP IA. Courbe établie d’après les taux de CRP IA mesurés dans le groupe RA (111 patients) et le groupe RS (41 patients).

Seuil (mg/L)	Sensibilité (%)	IC95%	Spécificité (%)	IC 95%	Rapport de vraisemblance positif	Rapport de vraisemblance négatif
2.7	85	70.9 – 92.9	76.6	67.9 – 83.5	3.63	0.19
4.4	82.5	70.7 – 94.3	88.3	82.3 – 94.3	7.04	0.20

Tableau 5 - Seuils diagnostics de la CRP IA (IC95% - Intervalle de confiance à 95%)

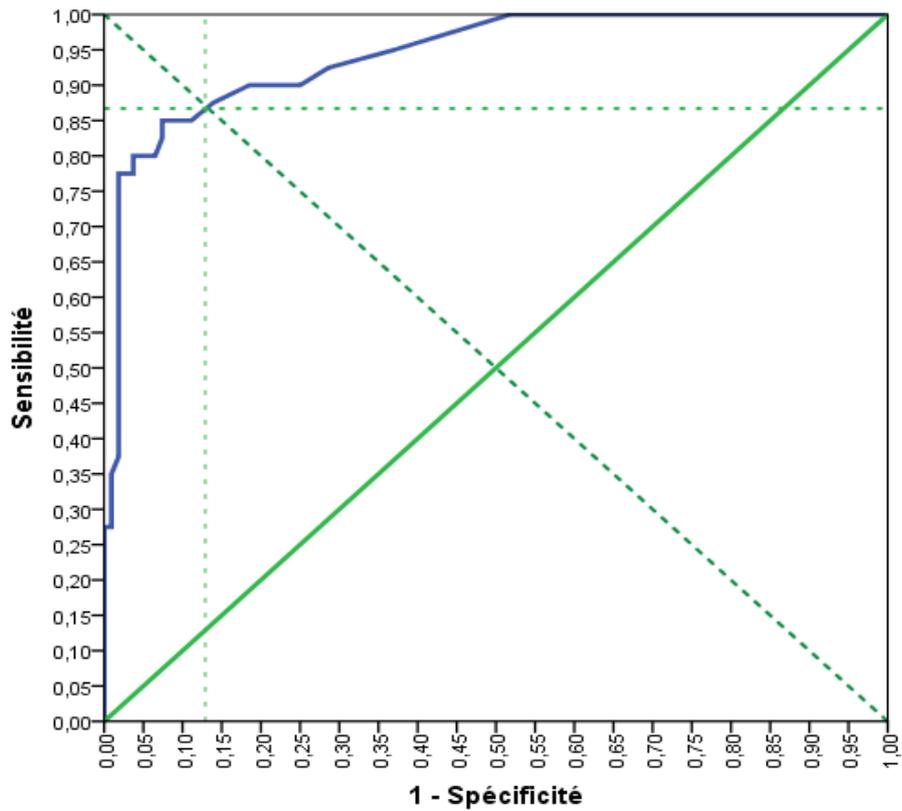


Figure 6 - Courbe ROC pour la CRP sérique. Courbe établie d'après les taux de CRP articulaire mesurés dans le groupe RA (111 patients) et le groupe RS (41 patients)

Seuil (mg/L)	Sensibilité (%)	IC95%	Spécificité (%)	IC 95%	Rapport de vraisemblance positif	Rapport de vraisemblance négatif
7.5	90	80.7 – 99.3	91.5	74.2 – 88.8	4,86	0.11
9	87.5	73.9 – 94.5	86.1	78.3 – 91.4	6.3	0.14

Tableau 6 - Seuils diagnostics de la CRP sérique (IC95% - Intervalle de confiance à 95%)

1-5 Taux de CRP intra articulaire selon le type d'infection selon la classification de Coventry modifiée par Tsukayama

Le taux moyen de CRP IA était significativement plus élevé dans les infections de type 2 et 3 dites aiguës, que les infections chroniques de type 4 (type 2 vs type 4 : $p=0.044$, type 3 vs type 4 : $p=0.014$). Il n'existait pas de différences entre les types 2 et 3 ($p=1$). Les résultats sont présentés dans le tableau 7.

Classification de TSUKUYAMA	1	2	3	4	p
Nombre	0	7	8	27	
Moyenne CRP IA (mg/l), \pm écart type		57.4 \pm 47.3	51.3 \pm 35.6	19.9 \pm 17.6	2vs3 : $p=1,000$ 2vs4 $p=0,044$ 3 vs 4 $p=0,014$

Tableau 7 – CRP intra-articulaire (mg/L) moyenne selon le type d'infection (Classification de TSUKUYAMA) dans le groupe RS.

1-6 Analyse bactériologique descriptive et valeur moyenne de la CRP IA

Dans le groupe septique, nous avons retrouvé 34 infections par germes aérobie comprenant 27 cocci gram positifs, 3 bacilles gram négatifs, 3 bacilles gram positifs et 1 levure. Nous avons identifié 1 infection à germe anaérobie et 6 infections à cultures négatives. Les résultats bactériologiques sont résumés dans le tableau 6.

Type	Gram	Nombre (%)	Germes	Nombre	Moyenne CRP IA (mg/L)
AEROBIES	CGP	27 (65.8)	<i>Staphylococcus Aureus</i>	8	39,4
			<i>Staphylococcus Epidermidis</i>	7	29.7
			<i>Staphylococcus Dysgalactae</i>	4	42.9
			<i>Staphylococcus Lugdunensis</i>	3	20.6
			<i>Staphylococcus Haemolyticus</i>	2	34.1
			<i>Staphylococcus capitis</i>	2	19.5
			<i>Streptococcus groupe mitis</i>	1	83.6
	BGN	3 (7.3)	<i>Morganella Moraganii</i>	1	50.9
			<i>Escherischia Coli</i>	2	34.9
	BGP	3 (7.3)	<i>Corynebacterium</i>	2	4.9
<i>Listeria Monocytogène</i>			1	35.4	
ANAEROBIES	GN	1 (2.4)	<i>Prevotella Intermedia</i>	1	36
LEVURE	LEVURE	1 (2.4)	<i>Candida Albicans</i>	1	8.14
	CULTURES NEGATIVES	6 (14.3)	Cultures négatives	6	28.4

Tableau 8 – Classification des types de germes mis en évidence et CRP IA moyenne (mg/L).

IV. Discussion

Cette étude a objectivé un meilleur pouvoir discriminant de la CRP intra-articulaire par rapport à celui de la CRP sérique pour le diagnostic d'infection sur prothèse articulaire. En retenant le seuil de 4.4mg/L, le rapport de vraisemblance positif était légèrement en faveur du dosage de la CRP IA pour le diagnostic d'infection sur prothèse. Le taux de CRP IA n'était pas significativement augmenté dans le groupe RA par rapport au groupe T. Il existait une corrélation forte entre les dosages de CRP sérique et intra-articulaire.

On observait une CRP IA significativement plus augmentée dans les infections aiguës que chroniques. A notre connaissance, aucunes études ne rapportent les résultats de la CRP intra-articulaire selon le type d'infection contrairement à la CRP sérique qui semble avoir des valeurs plus élevées lors d'infection aiguës sur prothèse de hanche (51). L'épidémiologie des bactéries mises en évidence par l'analyse bactériologique dans cette étude est similaire à celle rapportée dans la littérature (52).

Il s'agit, à notre connaissance, de la plus grande cohorte prospective analysant la CRP IA dans le diagnostic d'infection sur prothèse. Nous avons pu inclure le nombre de patients nécessaires selon le protocole défini avant le début de l'étude.

La définition diagnostic d'une infection sur prothèse reste controversée (25). La MSIS a récemment publié une définition de l'infection sur prothèse qui est aujourd'hui le gold standard (24). D'autres recommandations avaient été émises en 2010 par l'Academy of Orthopedic Surgeon's (AAOS) (53). Les critères sont comparés dans le tableau 9.

Ces définitions sont complexes, avec des différences possibles dans l'interprétation de l'histologie ou des délais importants pour les résultats des cultures.

	MSIS	AAOS
Critères Majeurs	Fistule communiquant avec la prothèse	Fistule communiquant avec la prothèse
	Agent pathogène isolé par culture sur deux échantillons distincts de tissu ou de liquide de l'articulation affectée.	Agent pathogène isolé par culture sur deux échantillons distincts de tissu ou de liquide de l'articulation affectée.
Critères Mineures	VS et CRP augmentées.	VS > 30mm/h ou CRP sérique >10mg/L
	Elévation de la numération leucocytaire dans le liquide synovial	Numération leucocytaire dans le liquide synovial >1760 cell/μl si infections chroniques et >10700cell/μl si infections aiguës.
	Elévation du pourcentage de présence de PNN dans le liquide synovial	Pourcentage de PNN synovial >73% pour les infections chroniques et >89% pour les infections aiguës.
	Présence de liquide purulent dans l'articulation touchée.	
	Isolement d'un microorganisme dans une culture de tissu péri-prothétique ou de liquide.	
	Histologie positive du tissu péri prothétique : >5 polynucléaires neutrophiles par champ de forte puissance dans 5 champs de haute puissance à un grossissement de 400.	

Tableau 9 - Comparaison critères diagnostics MSIS et AAOS

L'intérêt de l'analyse du liquide synovial s'explique par la possibilité de dosage de différentes protéines à l'action antimicrobienne qui sont sécrétées par l'hôte pour lutter contre l'agent pathogène (54).

Catterall et al ont identifié une corrélation entre le taux de CRP IA et de CRP sérique chez les patients présentant un traumatisme aigu du genou. Ils postulent que la diffusion de la CRP sérique dans l'articulation pourrait être responsable d'un taux élevé de CRP dans le liquide intra-articulaire dans le contexte d'une CRP sérique élevée. Ce mécanisme peut également s'appliquer aux patients atteints d'infection sur prothèse. Dans le contexte d'infection, la perméabilité synoviale causée par l'inflammation locale peut permettre une diffusion de la CRP sérique dans l'articulation, augmentant la CRP IA (55).

Les dosages combinés de la CRP sérique et de la VS ont été d'abord étudiés pour le diagnostic d'infection sur prothèse. Greidanus et al ont évalué le dosage combiné de la CRP sérique et de la VS comme marqueur d'infection sur prothèse en 2007 dans une étude prospective incluant 151 reprises de prothèses de hanche et genou dont 45 reprises pour infection profonde. Lorsque le dosage de la VS et de la CRP est utilisé en combinaison avec comme valeurs seuils de 22.5 mm / h pour la VS et 13,5 mg / L pour la CRP, ils observent une sensibilité de 88% et une spécificité de 93%. Lorsque l'on considère une augmentation soit de la CRP soit de la VS pour les mêmes valeurs seuils, la sensibilité est de 95% pour une spécificité de 77% (56).

Ghanem et al ont examiné en 2009, dans une étude rétrospective de 479 patients dont 127 reprises de prothèses septiques, le dosage combiné de la VS et de la CRP sériques dans l'infection sur prothèse. Ils retrouvent des résultats similaires :

lorsqu'ils sont utilisés en combinaison avec comme valeurs seuils de 30 mm / h pour la VS et 10 mg/L pour la CRP, ils observent une sensibilité de 97.8% et une spécificité de 88.1%. Lorsque l'on considère une augmentation soit de la CRP soit de la VS pour les mêmes valeurs seuils, la sensibilité est de 97.6% pour une spécificité de 58,7% (57).

Le dosage de la CRP sérique semble corrélé au dosage de la CRP IA (38). Le dosage de la CRP IA semble être plus performant pour le diagnostic d'infection sur prothèse (58–60).

Par le passé, le dosage de la CRP IA a été étudié pour distinguer les arthrites inflammatoires et septiques des arthrites non inflammatoires du genou.

Zamani et al. ont trouvé que le dosage de la CRP IA permettait de distinguer les poussées d'arthrose des arthrites inflammatoires et septiques, sans observer de différence significative entre les arthrites inflammatoires et les arthrites septiques. Ils ont retrouvé un taux moyen de 12,72 mg/L en cas d'arthrite inflammatoire et de 2,36 mg/L en cas d'épanchement articulaire d'origine mécanique (62).

Ainsi, un intérêt récent est porté pour le dosage de la CRP IA pour le diagnostic d'infection sur prothèse, et plusieurs publications ont rapporté leurs résultats.

Une récente méta-analyse de Wang C. et al, publiée en 2017, retrouvait 7 études ayant réalisé le dosage de la CRP IA dans les reprises de prothèses septiques. Une sensibilité et spécificité groupées, respectivement de 92% et 90%, sont retrouvées. Ils observent un odds ratio global de 101.4 pour la CRP IA, ce qui est bien

supérieur à l'odds ratio de 13.1 rapporté pour la CRP sérique dans l'étude de Berbari et Al.(63).

Vanderstappen et al. ont comparé le dosage de la CRP intra-articulaire versus le dosage de la CRP sérique pour les suspicions d'infections sur prothèse dans une étude incluant 43 patients, avec analyse de 44 liquides synoviaux et 24 liquides sériques. Ils ont déterminé une valeur seuil de CRP IA de 2.8mg/l pour laquelle les deux dosages présentent un intérêt diagnostique mais sans différence statistiquement significative ($p=0.66$) (64).

Dermengian et Al ont étudié, dans une étude prospective, 95 patients comprenant 29 infections sur prothèses établies selon les critères du MSIS et 66 reprises aseptiques. Le liquide intra-articulaire a été prélevé chez l'ensemble de ces patients pour l'analyse de plusieurs marqueurs dont la CRP synoviale. Ils ont retenu une valeur seuil de CRP IA de 12.2mg/L, pour une sensibilité et une spécificité respective de 90% et 97% (65).

Buttaro et Al ont comparé les résultats du dosage de la CRP IA et la recherche de polynucléaires neutrophiles de biopsies per opératoire congelées. Ils ont inclus 76 patients. 23 patients étaient considérés comme des reprises septiques selon les critères de MSIS. Ils n'ont pas mis en évidence de différences significative entre les deux tests. Pour le dosage de la CRP IA, la sensibilité était de 90% et la spécificité de 94%. Le dosage de la CRP IA étant moins coûteux et plus reproductible, ils ont suggéré d'abandonner l'analyse de biopsies peropératoires congelées (66).

Tetreault et Al. ont comparé CRP IA et sérique chez 119 patients avec reprise de prothèse de genou ou hanche, dont 32 étaient inclus dans le groupe septique selon les critères de la MSIS. Ils ont retenu une valeur seuil de 6.6mg/L pour la CRP IA contre 11.2mg/L pour la CRP sérique. Pour la CRP IA, ils retrouvent une sensibilité de 84.5% et spécificité de 89.5% similaire à la CRP sérique. Ils concluent donc que la CRP sérique n'offre pas d'avantage dans le diagnostic d'infection sur prothèses (67).

Parvizi et al. ont étudié en 2011, dans une étude prospective incluant 59 patients, dont 25 dans le groupe septique, la CRP IA dans les reprises de prothèses. Ils ont retrouvé une CRP IA de 22.49mg/L dans le groupe septique versus 1.19mg/L dans le groupe aseptique. La valeur seuil retenue de la CRP IA pour une sensibilité de 84% et une spécificité de 97.1% était de 3.7 mg/L (20).

Puis, ils ont étudié en 2012, dans une étude prospective, le taux de CRP IA chez 63 patients opérés d'une reprise de prothèse de genou ou hanche, avec 20 patients inclus dans le groupe reprise septique. Ils ont observé une augmentation significative de la CRP intra-articulaire dans le groupe de patients infectés (40 mg/L) par rapport au groupe non infecté (2 mg/L). Ils ont défini une valeur seuil de 9,5 mg/L pour le diagnostic d'infection sur matériel, avec une sensibilité de 85 % et une spécificité de 95 % en accord avec leurs premiers résultats (38). Ces deux études ont relancé l'intérêt porté à la CRP intra-articulaire.

Ronde-Outeau et al en 2014 ont publié une étude prospective incluant 31 patients, dont 10 reprises de prothèses septiques. Une valeur de CRP IA supérieure à 2.78mg/l était en faveur d'une infection possible avec une sensibilité de 100% et une

spécificité de 82%. Une valeur supérieure de CRP IA à 5.37mg/l était en faveur d'une infection probable avec une sensibilité de 90% et une spécificité de 91%. Le rapport de vraisemblance positif était en faveur du dosage de la CRP IA. Cette étude a confirmé l'intérêt potentiel du dosage de la CRP dans le liquide intra articulaire pour le diagnostic d'infection sur prothèse (59).

De Vecchi et al ont publié leurs résultats en 2016 à propos de 129 patients opérés d'une reprise de prothèse de hanche ou genou, dont 27 étaient considérés comme septique d'après les critères de la MSIS. Pour une valeur seuil de CRP intra-articulaire de 10mg/L, ils retrouvent une sensibilité de 81.5% et une spécificité de 94.1% (40), ce qui est cohérent avec les précédentes publications citées.

Les résultats des principales études relatant du dosage de la CRP IA dans les infections sur prothèse sont rassemblés dans le Tableau 10.

<i>Auteur, Année</i>	<i>Participants</i>	<i>Nombre prothèses septiques (%)</i>	<i>Age moyen, années (rang)</i>	<i>Critères Diagnostiques</i>	<i>Design étude</i>	<i>Méthode de dosage</i>	<i>Plateforme de dosage</i>	<i>Valeur seuil (mg/L)</i>	<i>SE</i>	<i>SP</i>
Parvizi et al., 2011(20)	59	25(42.4)	NC	AAOS	P	ELISA	RBM	3.65	84	97.1
Parvizi et al., 2012 (38)	63	20(31.7)	65.3(42-94)	AAOS	P	Turbidimétrie	Synchron LX system	9.5	85	95
Vanderstappen et al., 2013 (64)	43			MSIS	P	Turbidimétrie	CRPL3 Roche diagnostics	2.8		
Deirmengian et al., 2014 (65)	95	29 (30.5%)	67 (41-86)	MSIS	P	ELISA	Commercial ELISA kit	12.2	90	97
Tetreault et al., 2014 (67)	119	32 (26.9)	60(32-82)	MSIS	P	Turbidimétrie	Architect TM integrated System LX20-Beckman Coulter	6.6	84.5	89.5
Buttaro et al., 2015 (66)	76	23 (30.3)	67 -31-90)	MSIS	P	Turbidimétrie	Beckman Coulter	9.5	90	94
Rondeau et al., 2014 (59)	31	10(32.2)	74.3 (52-89)	MSIS	P	Turbidimétrie/Néphélométrie	NC	5.37	90	90.9
De Vecchi et al., 2016 (40)	129	27 (21)	65.9(17-88)	MSIS	P	Turbidimétrie	ARCHTECT c4000	10	81.5	94.1

Tableau 10 - Caractéristiques des études sur le dosage de la CRP IA dans le diagnostic d'infection sur prothèse. RBM : Rules-based medicine's human inflammation multianalyte profiling; MSIS : Musculoskeletal Infection Society; AAOS : Academy of Orthopedic Surgeon's; ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay; NC : non communiqué; P : Etude Prospective

La présente étude confirme une augmentation importante du taux de CRP IA en cas d'infection sur prothèse de hanche et de genou, et un taux de CRP IA faible en l'absence de matériel ou en présence d'une prothèse non infectée.

Dans la littérature, différentes valeurs seuils de CRP intra-articulaire pour le diagnostic d'infection sur prothèse ont été rapportées (Tableau 10) et sont associées à différentes sensibilités et spécificités.

Les résultats de la présente étude suggèrent d'établir une valeur seuil de CRP IA supérieur à 4.4 mg/L pour une sensibilité de 82.5% et une spécificité de 88.3% en faveur d'une infection sur prothèse probable. Un seuil de CRP sérique inférieur à 7.5mg/L permet d'exclure le diagnostic d'infection sur prothèse (sensibilité 90%, spécificité 31.5%). Ces résultats sont similaires à ceux retrouvés dans la littérature.

Le dosage de la CRP IA est un marqueur d'infection performant. Les rapports de vraisemblance des seuils retenus sont légèrement en faveur d'une meilleure discrimination de la CRP articulaire pour le diagnostic d'infection probable (RV+ CRP IA = 7.04 vs RV+ CRP sérique = 6.3) alors que la CRP sérique semble plus fiable pour éliminer la suspicion d'une prothèse septique (RV- CRP IA = 0.19 vs RV- CRP sérique = 0.11).

D'autres recherches ont été menées ces dernières années afin de développer de nouveaux tests moléculaires pour obtenir une meilleure précision pour le diagnostic d'infection sur prothèses (61,68).

Les techniques d'identification bactérienne par Polymérase Chain Reaction (PCR) offrent des résultats rapides quand les cultures mettent plusieurs jours, mais présentent des inconvénients avec un coût élevé, un nombre important de faux positifs, une absence d'information sur la sensibilité aux antibiotiques et l'impossibilité

d'identifier tous les microorganismes dans une infection polymicrobienne. Ces limites ont empêché la large adoption des tests moléculaires en pratique clinique (51).

Le Leukocyte esterase strip test sur le liquide synovial, aurait une bonne sensibilité (92.6%) et spécificité (97%), une bonne valeur prédictive positive (89.3%) et négative (98%). Il serait également corrélé à l'augmentation de polynucléaires neutrophiles et de la formule leucocytaire dans le liquide synovial. L'avantage de ce test est qu'il permet d'obtenir un résultat en quelques minutes en per opératoire. Néanmoins la présence de sang interfère avec la lecture couleur du test ne permettant pas son interprétation (40).

Le dosage de l'interleukine 6 (IL6) semble être intéressant. La valeur sanguine de l'IL6 est plus fréquemment augmentée que la VS et la CRP lors d'une infection sur prothèse. L'IL6 intra articulaire présente une meilleure spécificité par rapport à l'IL6 sérique pour le diagnostic d'infection sur prothèse (70,71). L'utilisation combinée du dosage de l'interleukine 6 synoviale avec un seuil de 5.12pg/mL associée au dosage de la CRP sérique au seuil de 0.3 mg/dL permet de définir un risque élevé de suspicion d'infection chronique sur prothèse, à faible expression clinique, avec des ponctions-cultures non contributives (69).

Une revue de la littérature réalisée en 2010 par Berbari et al. a évalué le risque d'être atteint d'une infection sur prothèse selon différents marqueurs biologiques. Elle retrouve un odds ratio de 13.1 pour la CRP sérique avec une sensibilité et spécificité moyenne de 88% et 74% contre 97% et 91 % avec un odds ration de 314.7 pour l'IL6 à différents seuils. Mais les résultats pour l'IL6 ont été rapportés par seulement 3

études dont 2 sur un faible échantillon. D'autres études semblent nécessaires pour corroborer ces résultats (72).

Comme le leucocyte estérase test, l'alpha-défensine synoviale fait partie des nouveaux biomarqueurs. Il est également un test rapide permettant d'obtenir les résultats en 10 minutes avec moins d'un millilitre de liquide articulaire prélevé. Ce test présente une haute sensibilité (92.1% -100%) et une haute spécificité (95% -100%) pour la détection d'infection sur prothèse (73–75).

L'ensemble de ces tests n'est pas utilisable encore en pratique clinique. Les tests et dosages de biomarqueurs dans le liquide synovial semblent prometteurs mais doivent être justifiés, car ils ont un coût élevé et l'accès à ces techniques est limité (37).

Il existe plusieurs limites dans notre étude. La comparaison des seuils diagnostiques doit rester prudente en raison de l'utilisation de techniques de dosage différentes. Nous avons établi une valeur seuil avec un dosage réalisé soit par turbidimétrie, soit par néphélométrie si nécessaire. Ainsi ces seuils ne peuvent s'appliquer à des centres dosant la CRP IA par la méthode ELISA. Une standardisation des techniques et des seuils est souhaitable. Un nombre relativement élevé de patients (n=81) a été exclu en raison d'un volume d'aspiration insuffisant. Cela n'a pas permis le dosage de la CRP us même après dilution. La CRP étant présente dans le sang, son analyse articulaire nécessite l'absence de contamination sanguine ; ce biais potentiel était limité par la réalisation du prélèvement avant ouverture de la capsule articulaire chez les patients porteurs de prothèse. Cette étude n'a pas permis de mettre en

évidence une différence significative de l'aire sous la courbe entre la CRP IA et sérique (p=1).

Malgré ces limites, cette étude a permis de définir avec une performance satisfaisante un seuil de CRP IA utile au diagnostic d'infection sur prothèses de hanche et de genou.

V. **Conclusion**

Cette étude confirme l'intérêt du dosage de la CRP dans le liquide articulaire, qui est peu coûteux et non invasif, pour le diagnostic d'infection sur prothèse de genou et de hanche. Son dosage peut être utilisé comme critère supplémentaire dans la démarche diagnostic d'une infection sur prothèse. Son utilisation reste à définir en pratique courante.

VI. Bibliographie

1. Caton J, Papin P. Typologie et épidémiologie des prothèses totales de hanche en France. E-Mem Acad Natl Chir, 2012, 11 (2) : 001-00
http://www.academie-chirurgie.fr/ememoires/005_2012_11_2_001x007.pdf
(consulté le 10/01/2018)
2. AGENCE NATIONAL DE SURETE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE. Etude: surveillance prothèses totales de genou. [en ligne].
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3798f4f2a1e239b28ddf80c8b675ee86.pdf
(consulté le 15/01/2018)
3. HAUTE AUTORITE DE SANTE. Elément concourant à la décision d'arthroplastie du genou et du choix de la prothèse. [en ligne].
https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-07/elements_concourant_a_la_decision_darthroplastie_du_genou_et_du_choix_de_la_prothese.pdf
(consulté le 25/01/2018)
4. Cataldo MA, Petrosillo N, Cipriani M, Cauda R, Tacconelli E. Prosthetic joint infection: recent developments in diagnosis and management. J Infect. 2010 Dec;61(6):443–8.
5. Blom AW, Brown J, Taylor AH, Pattison G, Whitehouse S, Bannister GC. Infection after total knee arthroplasty. Bone Jt J. 2004 Jul 1;86-B(5):688–91.
6. Debarge R, Nicolle MC, Pinaroli A, Ait Si Selmi T, Neyret P. Infection du site opératoire après arthroplastie totale de genou. Rev Chir Orthopédique Réparatrice Appar Mot. 2007 Oct 1;93(6):582–7.
7. Kurtz SM, Ong KL, Lau E, Bozic KJ, Berry D, Parvizi J. Prosthetic Joint Infection Risk after TKA in the Medicare Population. Clin Orthop. 2010 Jan;468(1):52–6.
8. Lecuire F, Gontier D, Carrere J, Giordano N, Rubini J, Basso M. Bilan de 10 ans de surveillance du taux d'infections du site opératoire dans un service d'orthopédie. Rev Chir Orthopédique et Traumatol. 2008 Apr 18;89(6):479–86.
9. Ong KL, Kurtz SM, Lau E, Bozic KJ, Berry DJ, Parvizi J. Prosthetic joint infection risk after total hip arthroplasty in the Medicare population. J Arthroplasty. 2009 Sep;24(6 Suppl):105–9.
10. Eveillard M, Canarelli B, Lavenne J, Eb F, Mertl P. Évaluation du risque infectieux sur prothèses totales de hanche et de genou. Antibiotiques. 2005 May 1;7(2):87–92.
11. Levent T, Vandeveld D, Delobelle J-M, Labourdette P, Létendard J, Lesage P, et al. Évaluation des pratiques de prévention du risque infectieux après arthroplastie totale de genou. Rev Chir Orthopédique Traumatol. 2010 Feb 1;96(1):48–56.
12. Haenle M, Skripitz C, Mittelmeier W, Skripitz R. Economic Impact of Infected Total Knee Arthroplasty. Sci World J. 2012 Apr 19;2012.

13. Kapadia BH, McElroy MJ, Issa K, Johnson AJ, Bozic KJ, Mont MA. The economic impact of periprosthetic infections following total knee arthroplasty at a specialized tertiary-care center. *J Arthroplasty*. 2014 May;29(5):929–32.
14. Maradit Kremers H, Visscher SL, Moriarty JP, Reinalda MS, Kremers WK, Naessens JM, et al. Determinants of Direct Medical Costs in Primary and Revision Total Knee Arthroplasty. *Clin Orthop*. 2013 Jan;471(1):206–14.
15. Bozic KJ, Kurtz SM, Lau E, Ong K, Vail TP, Berry DJ. The epidemiology of revision total hip arthroplasty in the United States. *J Bone Joint Surg Am*. 2009 Jan;91(1):128–33.
16. Grammatico-Guillon L, Baron S, Rosset P, Gaborit C, Bernard L, Rusch E, et al. Surgical site infection after primary hip and knee arthroplasty: a cohort study using a hospital database. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2015 Oct;36(10):1198–207.
17. Bedair H, Ting N, Jacovides C, Saxena A, Moric M, Parvizi J, et al. The Mark Coventry Award: Diagnosis of Early Postoperative TKA Infection Using Synovial Fluid Analysis. *Clin Orthop*. 2011 Jan;469(1):34–40.
18. Trampuz A, Zimmerli W. Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment. *Swiss Med Wkly*. 2005 Apr 30;135(17–18):243–51.
19. Trampuz A, Hanssen AD, Osmon DR, Mandrekar J, Steckelberg JM, Patel R. Synovial fluid leukocyte count and differential for the diagnosis of prosthetic knee infection. *Am J Med*. 2004 Oct 15;117(8):556–62.
20. Parvizi J, Jacovides C, Adeli B, Jung KA, Hozack WJ, Mark B. Coventry Award: Synovial C-reactive Protein: A Prospective Evaluation of a Molecular Marker for Periprosthetic Knee Joint Infection. *Clin Orthop*. 2012 Jan;470(1):54–60.
21. Coventry MB. Treatment of infections occurring in total hip surgery. *Orthop Clin North Am*. 1975 Oct;6(4):991–1003.
22. Tsukayama DT, Goldberg VM, Kyle R. Diagnosis and management of infection after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2003;85-A Suppl 1:S75-80.
23. Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo RB. Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections. *J Bone Joint Surg Am*. 1996 Apr;78(4):512–23.
24. Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ, et al. New Definition for Periprosthetic Joint Infection: From the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clin Orthop*. 2011 Nov;469(11):2992–4.
25. Parvizi J, Jacovides C, Zmistowski B, Jung KA. Definition of Periprosthetic Joint Infection: Is There a Consensus? *Clin Orthop*. 2011 Nov;469(11):3022–30.
26. Pastides P, Nathwani D. Update on the diagnosis and management of the periprosthetic knee joint infection. *Orthop Trauma*. 2017 Feb 1;31(1):53–6.
27. Zmistowski B, Della Valle C, Bauer TW, Malizos KN, Alavi A, Bedair H, et al. Diagnosis of periprosthetic joint infection. *J Orthop Res*. 2014 Jan;32 Suppl 1:S98-107.

28. Ting NT, Della Valle CJ. Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection-An Algorithm-Based Approach. *J Arthroplasty*. 2017 Jul;32(7):2047–50.
29. Trampuz A, Zimmerli W. Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment. *Swiss Med Wkly*. 2005 Apr 30;135(17–18):243–51.
30. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2013 Jan;56(1):e1–25.
31. Choi H-R, Kwon Y-M, Freiberg AA, Nelson SB, Malchau H. Periprosthetic joint infection with negative culture results: clinical characteristics and treatment outcome. *J Arthroplasty*. 2013 Jun;28(6):899–903.
32. Berbari EF, Marculescu C, Sia I, Lahr BD, Hanssen AD, Steckelberg JM, et al. Culture-negative prosthetic joint infection. *Clin Infect Dis*. 2007 Nov 1;45(9):1113–9.
33. Gomez E, Patel R. Laboratory Diagnosis of Prosthetic Joint Infection, Part I. *Clin Microbiol Newsl*. 2011 Apr 15;33(8):55–60.
34. Gomez E, Patel R. Laboratory Diagnosis of Prosthetic Joint Infection, Part II. *Clin Microbiol Newsl*. 2011 May 1;33(9):63–70.
35. Belot D, Lebel B, Burdin G, Galaud B, Hulet C, Vielpeau C. 168 Valeur de l'étude des polynucléaires altérés dans le diagnostic d'infection sur prothèse totale de hanche. *Rev Chir Orthopédique Réparatrice Appar Mot*. 2007 Nov 1;93(7):108–9.
36. Esposito S, Leone S. Prosthetic joint infections: microbiology, diagnosis, management and prevention. *Int J Antimicrob Agents*. 2008 Oct;32(4):287–93.
37. Deirmengian C, Hallab N, Tarabishy A, Della Valle C, Jacobs JJ, Lonner J, et al. Synovial Fluid Biomarkers for Periprosthetic Infection. *Clin Orthop*. 2010 Aug;468(8):2017–23.
38. Parvizi J, McKenzie JC, Cashman JP. Diagnosis of periprosthetic joint infection using synovial C-reactive protein. *J Arthroplasty*. 2012 Sep;27(8 Suppl):12–6.
39. Villa F, Toscano M, De Vecchi E, Bortolin M, Drago L. Reliability of a multiplex PCR system for diagnosis of early and late prosthetic joint infections before and after broth enrichment. *Int J Med Microbiol*. 2017 Jul 18;
40. De Vecchi E, Villa F, Bortolin M, Toscano M, Tacchini L, Romanò CL, et al. Leucocyte esterase, glucose and C-reactive protein in the diagnosis of prosthetic joint infections: a prospective study. *Clin Microbiol Infect*. 2016 Jun;22(6):555–60.
41. Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Cameron A, Schiller K, Parvizi J. Combined measurement of synovial fluid α -Defensin and C-reactive protein levels: highly accurate for diagnosing periprosthetic joint infection. *J Bone Joint Surg Am*. 2014 Sep 3;96(17):1439–45.
42. Streit G, Alber D, Toubin MM, Toussirot E, Wendling D. Procalcitonin, C-reactive protein, and complement-3a assays in synovial fluid for diagnosing septic arthritis: Preliminary results. *Joint Bone Spine*. 2008 Apr 19;75(2):238–9.

43. Tillett WS, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med.* 1930 Sep 30;52(4):561–71.
44. Gewurz H, Mold C, Siegel J, Fiedel B. C-reactive protein and the acute phase response. *Adv Intern Med.* 1982;27:345–72.
45. Jabs WJ, Lögering BA, Gerke P, Kreft B, Wolber E-M, Klinger MHF, et al. The kidney as a second site of human C-reactive protein formation in vivo. *Eur J Immunol.* 2003 Jan;33(1):152–61.
46. Gould JM, Weiser JN. Expression of C-Reactive Protein in the Human Respiratory Tract. *Infect Immun.* 2001 Mar;69(3):1747–54.
47. Calabro P, Chang DW, Willerson JT, Yeh ETH. Release of C-reactive protein in response to inflammatory cytokines by human adipocytes: linking obesity to vascular inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Sep 20;46(6):1112–3.
48. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Human neurons generate C-reactive protein and amyloid P: upregulation in Alzheimer's disease. *Brain Res.* 2000 Dec 22;887(1):80–9.
49. Jabs WJ, Theissing E, Nitschke M, Bechtel JFM, Duchrow M, Mohamed S, et al. Local Generation of C-Reactive Protein in Diseased Coronary Artery Venous Bypass Grafts and Normal Vascular Tissue. *Circulation.* 2003 Sep 23;108(12):1428–31.
50. Wolbink GJ, Bossink AW, Groeneveld AB, de Groot MC, Thijs LG, Hack CE. Complement activation in patients with sepsis is in part mediated by C-reactive protein. *J Infect Dis.* 1998 Jan;177(1):81–7.
51. Alijanipour P, Bakhshi H, Parvizi J. Diagnosis of periprosthetic joint infection: the threshold for serological markers. *Clin Orthop.* 2013 Oct;471(10):3186–95.
52. HAUTE AUTORITE DE SANTE.
Prothèse de hanche ou de genou : diagnostic et prise en charge de l'infection dans le mois suivant l'implantation. [en ligne].
https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-03/rbp_argumentaire_prothese_infectees_vd_.pdf
(consulté le 12/02/2018)
53. Parvizi J, Della Valle CJ. AAOS Clinical Practice Guideline: diagnosis and treatment of periprosthetic joint infections of the hip and knee. *J Am Acad Orthop Surg.* 2010 Dec;18(12):771–2.
54. Diamond G, Beckloff N, Weinberg A, Kisich KO. The roles of antimicrobial peptides in innate host defense. *Curr Pharm Des.* 2009;15(21):2377–92.
55. Catterall JB, Stabler TV, Flannery CR, Kraus VB. Changes in serum and synovial fluid biomarkers after acute injury (NCT00332254). *Arthritis Res Ther.* 2010;12(6):R229.
56. Greidanus NV, Masri BA, Garbuz DS, Wilson SD, McAlinden MG, Xu M, et al. Use of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level to diagnose infection before revision total knee arthroplasty. A prospective evaluation. *J Bone Joint Surg Am.* 2007 Jul;89(7):1409–16.

57. Ghanem E, Antoci V, Pulido L, Joshi A, Hozack W, Parvizi J. The use of receiver operating characteristics analysis in determining erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein levels in diagnosing periprosthetic infection prior to revision total hip arthroplasty. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2009 Nov;13(6):e444-449.
58. Parvizi J, Jacovides C, Adeli B, Jung KA, Hozack WJ, Mark B. Coventry Award: synovial C-reactive protein: a prospective evaluation of a molecular marker for periprosthetic knee joint infection. *Clin Orthop*. 2012 Jan;470(1):54–60.
59. Ronde-Oustau C, Diesinger Y, Jenny J-Y, Antoni M, Gaudias J, Boeri C, et al. Diagnostic accuracy of intra-articular C-reactive protein assay in periprosthetic knee joint infection – a preliminary study. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2014 Apr 1;100(2):221–4.
60. Omar M, Ettinger M, Reichling M, Petri M, Guenther D, Gehrke T, et al. Synovial C-reactive protein as a marker for chronic periprosthetic infection in total hip arthroplasty. *Bone Jt J*. 2015 Feb;97-B(2):173–6.
61. Gallo J, Raska M, Dendis M, Florschütz AV, Kolár M. Molecular diagnosis of prosthetic joint infection. A review of evidence. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czechoslov*. 2004 Dec;148(2):123–9.
62. Zamani B, Jamali R, Ehteram H. Synovial fluid adenosine deaminase and high-sensitivity C-reactive protein activity in differentiating monoarthritis. *Rheumatol Int*. 2012 Jan;32(1):183–8.
63. Wang C, Wang Q, Li R, Duan J-Y, Wang C-B. Synovial Fluid C-reactive Protein as a Diagnostic Marker for Periprosthetic Joint Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2016 Aug 20;129(16):1987–93.
64. Vanderstappen C, Verhoeven N, Stuyck J, Bellemans J. Intra-articular versus serum C-reactive protein analysis in suspected periprosthetic knee joint infection. *Acta Orthop Belg*. 2013 Jun;79(3):326–30.
65. Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Cameron A, Schiller K, Parvizi J. Diagnosing periprosthetic joint infection: has the era of the biomarker arrived? *Clin Orthop*. 2014 Nov;472(11):3254–62.
66. Buttaro MA, Martorell G, Quinteros M, Comba F, Zanotti G, Piccaluga F. Intraoperative synovial C-reactive protein is as useful as frozen section to detect periprosthetic hip infection. *Clin Orthop*. 2015 Dec;473(12):3876–81.
67. Tetreault MW, Wetters NG, Moric M, Gross CE, Della Valle CJ. Is synovial C-reactive protein a useful marker for periprosthetic joint infection? *Clin Orthop*. 2014 Dec;472(12):3997–4003.
68. Gomez-Urena EO, Tande AJ, Osmon DR, Berbari EF. Diagnosis of Prosthetic Joint Infection: Cultures, Biomarker and Criteria. *Infect Dis Clin North Am*. 2017 Jun;31(2):219–35.
69. Ettinger M, Calliess T, Kielstein JT, Sibai J, Brückner T, Lichtinghagen R, et al. Circulating biomarkers for discrimination between aseptic joint failure, low-grade infection, and high-grade septic failure. *Clin Infect Dis*. 2015 Aug 1;61(3):332–41.
70. Lenski M, Scherer MA. The significance of interleukin-6 and lactate in the synovial fluid for diagnosing native septic arthritis. *Acta Orthop Belg*. 2014 Mar;80(1):18–25.

71. Randau TM, Friedrich MJ, Wimmer MD, Reichert B, Kuberra D, Stoffel-Wagner B, et al. Interleukin-6 in serum and in synovial fluid enhances the differentiation between periprosthetic joint infection and aseptic loosening. *PLoS One*. 2014;9(2):e89045.
72. Berbari E, Mabry T, Tsaras G, Spangehl M, Erwin PJ, Murad MH, et al. Inflammatory blood laboratory levels as markers of prosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2010 Sep 1;92(11):2102–9.
73. Frangiamore SJ, Gajewski ND, Saleh A, Farias-Kovac M, Barsoum WK, Higuera CA. α -Defensin Accuracy to Diagnose Periprosthetic Joint Infection—Best Available Test? *J Arthroplasty*. 2016 Feb 1;31(2):456–60.
74. Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Cameron A, Schiller K, Booth RE, et al. The Alpha-defensin Test for Periprosthetic Joint Infection Outperforms the Leukocyte Esterase Test Strip. *Clin Orthop*. 2015 Jan;473(1):198–203.
75. Gehrke T, Lausmann C, Citak M, Bonanzinga T, Frommelt L, Zahar A. The Accuracy of the Alpha Defensin Lateral Flow Device for Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection: Comparison with a Gold Standard. *J Bone Joint Surg Am*. 2018 Jan 3;100(1):42–8.

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

TITRE DE LA THESE : Dosage de la protéine C-réactive dans le liquide articulaire lors des reprises de prothèse totale de hanche et de genou : intérêt dans le diagnostic des infections sur prothèse. Etude cas / témoin.

RESUME :

Introduction : Le diagnostic d'infection sur prothèse est difficile et repose sur un faisceau d'arguments. De nouveaux marqueurs diagnostics issus du liquide intra articulaire sont en cours d'évaluation. L'objectif de notre étude est d'évaluer l'intérêt du dosage de la CRP intra-articulaire pour le diagnostic d'infection sur prothèse.

Matériel et méthodes : 194 patients ont été inclus dans une étude prospective monocentrique : 42 patients opérés d'une prothèse de genou (PTG) ou hanche (PTH) de première intention (groupe T), 111 patients opérés d'une reprise de PTG ou PTH aseptique (groupe RA) et 41 patients présentant une infection de prothèse articulaire (groupe RS) définie selon les critères de la Musculoskeletal Infection Society ont été inclus. Les taux de protéine C-réactive (CRP) sérique et intra-articulaire ont été déterminés par méthode turbidimétrique ou néphélométrique.

Résultats : Les taux de CRP sérique et articulaire étaient significativement augmentés dans le groupe RS par rapport aux deux autres groupes (75.6 mg/L vs 6 mg/L et 2.7 mg /L ; $p < 0.001$; 31.5 mg/L vs 2.6 mg/L et 1.7 mg/L ; $p < 0.001$). Les rapports de vraisemblance sont en faveur de la CRP intra-articulaire, pour une valeur seuil supérieure à 4.4 mg/L, comme témoin d'une infection probable (sensibilité 82.5 %, spécificité 88.3%). La CRP sérique, à un seuil inférieur à 7.5mg/L, est témoin de l'absence d'infection sur prothèse (sensibilité 90%, spécificité 91%).

Conclusion : Cette étude confirme l'intérêt du dosage de la CRP dans le liquide articulaire pour le diagnostic d'infection sur prothèse de genou et hanche. Il pourrait être utilisé comme critère supplémentaire dans la démarche diagnostic.

MOTS CLES : Infection péri-prothétique; Infection articulaire; Reprise prothèse de hanche ; Reprise prothèse de genou ; CRP Sérique ; CRP Intra-articulaire