



**HAL**  
open science

# Événements indésirables sévères au cours de la prise en charge médico-chirurgicale des infections de prothèses de hanche et de genou

Sarah Perez

► **To cite this version:**

Sarah Perez. Événements indésirables sévères au cours de la prise en charge médico-chirurgicale des infections de prothèses de hanche et de genou. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02495997

**HAL Id: dumas-02495997**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02495997v1>**

Submitted on 2 Mar 2020

**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 Bordeaux

U.F.R. DES SCIENCES MÉDICALES

Année 2019

N° 82

Thèse pour l'obtention du

DIPLÔME d'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 26 juin 2019

Par Sarah PEREZ, née le 30 août 1989 à Paris (75)

**ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES SÉVÈRES AU COURS DE LA PRISE EN CHARGE  
MÉDICO-CHIRURGICALE DES INFECTIONS DE PROTHÈSES DE HANCHE ET DE  
GENOU**

**Directeur de thèse**

Monsieur le Dr Hervé DUTRONC

**Membres du Jury**

Monsieur le Professeur Michel DUPON	Président
Monsieur le Professeur Thierry FABRE	Juge et rapporteur
Monsieur le Professeur Charles CAZANAVE	Juge
Monsieur le Docteur Francesco SALVO	Juge
Monsieur le Docteur Frédéric-Antoine DAUCHY	Juge

# REMERCIEMENTS

---

*À mon président de Jury,*

**Monsieur le Professeur Michel DUPON**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier  
Service de Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Bordeaux

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la Présidence de ce jury. Je vous remercie chaleureusement pour votre intérêt et votre disponibilité.

Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

*À mon rapporteur,*

**Monsieur le Professeur Thierry FABRE**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier  
Chef de Service d'Unité d'Orthopédie et Traumatologie périphérique, CHU de Bordeaux

Vous m'avez fait l'honneur d'évaluer mon travail. Je vous remercie chaleureusement de votre confiance et de l'intérêt pour ce travail.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

*À mon juge,*

**Monsieur le Professeur Charles CAZANAVE**

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier  
Responsable de l'Unité 1 du service de Maladies infectieuses et Tropicales, CHU de Bordeaux

Je vous remercie très chaleureusement des connaissances que vous m'avez transmises au cours du semestre que j'ai passé au sein de votre service. J'en garde un très bon souvenir et je vous en suis reconnaissante.

Merci d'avoir accepté de juger ce travail et faire partie du jury.

Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

*À mon juge,*

**Monsieur de Docteur Francesco SALVO**

Maitre de conférences des Universités, Praticien Hospitalier  
Service de Pharmacologie médicale, CHU de Bordeaux

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail en faisant partie du jury. Merci pour vos précieux conseils apportés, ainsi que de votre bonne humeur et votre bienveillance.

Soyez assuré de l'expression sincère de ma gratitude et de mon profond respect.

*À mon juge,*

**Monsieur le Docteur Frédéric-Antoine DAUCHY**

Praticien Hospitalier  
Service de Maladies infectieuses et Tropicales, CHU de Bordeaux

Vous m'avez fait l'honneur de me confier ce travail, je vous en remercie chaleureusement. J'espère qu'il sera à la hauteur de vos attentes.

Je vous remercie également de ce semestre passé au sein du service et notamment à l'hôpital de jour qui fût riche en enseignement.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

*À mon directeur,*

**Monsieur le Docteur Hervé DUTRONC**

Praticien Hospitalier  
Service de Maladies infectieuses et Tropicales, CHU de Bordeaux

Vous m'avez fait l'honneur de diriger mon travail, je vous remercie de tout cœur de votre confiance et de votre patience qui m'ont accompagné tout au long de ce travail.

Je suis très reconnaissante de ce semestre passé à vos côtés au sein du service et de toutes les précieuses connaissances que vous m'avez inculquées.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À ma grand-mère, qui fut mon équilibre, ma force, mon ange gardien, sans qui je ne serai pas devenue celle que je suis.

À Sayah, mon puits de connaissance, mon meilleur ami, ma famille. Merci pour toutes ces années qui m'ont comblé de bonheur et de rire, qui m'ont fait grandir. Je les garde précieusement dans ma mémoire.

À Camille, je te dédie ce travail, comme je te l'avais promis en P1 !  
Merci pour ta présence qui m'apporte beaucoup au quotidien depuis toutes ces années. J'admire toujours ton talent, ton intellect et notre passion pour le fromage !

À mes amoureux préférés Florine et Julien, et leur binouze national ! Merci pour votre sincérité et votre générosité qui me fait du baume au cœur (vive le cercle fantastique !).

À ma Pauline d'amour, qui a pris une place importante dans ma vie. Merci pour ta présence et ton soutien dans les pires moments, j'espère que je saurai te rendre la pareille. (dédicace à Nono, best beagle ever).

À ma Juju, mon influenceuse du Marais et sûrement la plus folle aussi. Chacun de tes appels est juste à mourir de rire, merci pour cette étincelle de folie. Je suis fière de ce que tu es devenue, je crois en toi.

À mes faux agénais, pour le meilleur 14 Juillet de ma vie et un des meilleurs semestres de mon internat. A mon Jérémie V. national (MGRPNTAHAN), je suis obligée de te citer vu toutes les photos que tu as à mon effigie... A ma colloc adorée de Castillonès Loulou, qui a supporté mes phases et mes humeurs et qui m'a nourri généreusement pendant 6 mois. A Charly, le seul et unique finlando-lot-et-garonnais adoré, Marion et Marie mes petites chouchoutes, merci d'avoir été là aussi quand j'en avais besoin. Amandine, qui m'a fait découvrir la salsa et le meilleur bar de Bordeaux où j'ai passé des soirées magiques. Adrian, Julie, Adèle, Solenne, Lucie, Elsa, Sébastien, Johanne ... Merci pour ces soirées et ces moments parfaits qui n'auraient pas été pareil sans vous.

À ma petite Maryline qui a égayé mes années d'externat et sans qui les gardes n'auraient pas été aussi folkloriques.

À Toufik, pour toutes les raisons que tu connais, pour ton esprit libre peu commun, j'espère que je saurai garder aussi longtemps que possible cette relation qui me donne de l'énergie.

À mes co-internes qui ont rendu chacun des semestres meilleurs : Clémence, pour nos fous rires aux urgences qui nous empêchaient de bosser et nous rendait chiantes, Emmanuelle la plus belle, ma gynéco préférée, mes co-internes du 4<sup>e</sup> aile 1 à qui j'ai fait peur le premier jour mais qui m'ont quand même accepté, Pierre pour le coca magique de la garde à 4 heures du matin, Éléonore ma première co-interne avec qui j'ai fait ce stage très riche en enseignement, avec des chefs magiques (OVL, OVD). A Mathilde, la meilleure chef de clinique de tout l'univers et aussi la plus brillante. Merci infiniment pour ce semestre où tu m'as tant appris, avec tant de douceur et de bienveillance. J'espère que ton parcours sera encore long et à la hauteur de ton excellence !

Aux Médecins que j'ai eu la chance de rencontrer au cours de mes stages, qui m'ont inculqué (ou essayé !) un peu de leur savoir, avec passion et bienveillance. À Mares, meilleur maître de stage, merci pour ce

semestre auprès des chevaux dans ta Dordogne natale, pour ta bienveillance et tes conseils que je n'oublierai pas.

A Valérie, meilleure secrétaire du monde, la plus gentille, la plus douce, et ta petite famille si adorable.

À toi mon Victor, j'ai tellement de chance de t'avoir dans ma vie. Merci pour ton soutien et ton amour mais qui me sont tellement précieux, malgré mon caractère et mes humeurs pas évidents à vivre mais que tu sais gérer si habilement. L'avenir nous appartient, le meilleur reste à venir.

## TABLE DES MATIÈRES

<b>INTRODUCTION ET GÉNÉRALITÉS</b>	<b>7</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>7</b>
<b>GÉNÉRALITÉS</b>	<b>8</b>
Indication et épidémiologie des prothèses articulaires de hanche et de genou	8
Les infections de prothèses articulaires	10
<i>Biofilm</i>	12
<i>Microbiologie</i>	14
<i>Facteurs de risque</i>	14
<i>Critères diagnostiques</i>	15
<i>Prise en charge</i>	17
<b>CRIOAC</b>	<b>20</b>
<b>PATIENTS ET MÉTHODE</b>	<b>21</b>
<b>TYPE DE L'ÉTUDE ET POPULATION</b>	<b>21</b>
<b>RECUEIL DE DONNÉES</b>	<b>21</b>
<b>LES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES SÉVÈRES</b>	<b>22</b>
<b>LES FACTEURS DE RISQUE DES EIS</b>	<b>22</b>
<b>ANALYSE STATISTIQUE</b>	<b>23</b>
<b>RÉSULTATS</b>	<b>24</b>
<b>DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES ET COMORBIDITÉS</b>	<b>25</b>
<b>PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE</b>	<b>28</b>
<b>MICROBIOLOGIE</b>	<b>28</b>
<b>ANTIBIOTHÉRAPIE</b>	<b>31</b>
Antibiothérapie probabiliste	31
Antibiothérapie documentée	31
<i>Staphylococcus</i>	31
<i>Enterobacteriaceae</i>	32
<i>Bacilles à gram positif</i>	33
<i>Streptococcus</i>	33
<i>Candida</i>	33
<b>LES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES SÉVÈRES</b>	<b>34</b>
Les événements indésirables sévères liés à l'évolutivité de l'IOA ( <i>n</i> = 16)	35
Les événements indésirables sévères non liés à l'évolutivité de l'IOA ( <i>n</i> = 55)	35

## TABLE DES MATIÈRES (SUITE)

<i>Les EIS liés à la prise en charge médicale (49,1 % des EIS)</i>	35
<i>Les EIS liés à l'antibiothérapie (12,7 % des EIS)</i>	36
<i>Les EIS liés à la prise en charge chirurgicale (38,2 % des EIS)</i>	37
<b>LES FACTEURS DE RISQUES ASSOCIÉS AUX EIS</b>	<b>40</b>
Groupe témoin	40
Variables d'étude et analyse	40
<b><u>DISCUSSION</u></b>	<b><u>42</u></b>
<b>LES EIS LIÉS À LA PRISE EN CHARGE MÉDICALE</b>	<b>42</b>
<b>LES EIS LIÉS À LA PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE</b>	<b>43</b>
EIS chirurgicaux « hémorragique »	43
EIS chirurgicaux « orthopédiques »	44
<b>LES EIS LIÉS À L'ANTIBIOTHÉRAPIE</b>	<b>44</b>
<b>LES FACTEURS DE RISQUE IDENTIFIÉS ASSOCIÉS AUX EIS</b>	<b>44</b>
<b>FORCES ET LIMITES DE L'ÉTUDE</b>	<b>46</b>
<b><u>CONCLUSION</u></b>	<b><u>47</u></b>
<b><u>BIBLIOGRAPHIE</u></b>	<b><u>48</u></b>
<b><u>SERMENT MÉDICAL</u></b>	<b><u>58</u></b>
<b><u>ABSTRACT</u></b>	<b><u>59</u></b>

## FIGURES ET TABLEAUX

### LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1 :</b> <i>Tendance d'implant de hanche et genou dans les pays de l'OCDE</i> .....	9
<b>Figure 2 :</b> <i>Infection hématogène</i> .....	11
<b>Figure 3 :</b> <i>Infection post-opératoire</i> .....	11
<b>Figure 4 :</b> <i>Planctonique mode</i> .....	13
<b>Figure 5 :</b> <i>Biofilm mode</i> .....	13
<b>Figure 6 :</b> <i>Prothèse et ciment intra-articulaire</i> .....	19
<b>Figure 7 :</b> <i>Diagramme de flux</i> .....	24
<b>Figure 8 :</b> <i>Proportion des microorganismes des IOA</i> .....	30
<b>Figure 9 :</b> <i>Répartition des microorganismes des IOA</i> .....	30
<b>Figure 10 :</b> <i>EIS liés à la prise en charge médicale</i> .....	36
<b>Figure 11 :</b> <i>EIS liés à l'antibiothérapie</i> .....	37
<b>Figure 12 :</b> <i>EIS liés à la prise en charge chirurgicale</i> .....	38
<b>Figure 13 :</b> <i>Taux des EIS par groupe</i> .....	38

## FIGURES ET TABLEAUX

### LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I</b> - Répartition des principales études avec estimation des taux d'infection du site opératoire et d'infection de l'articulation prothétique .....	10
<b>Tableau II</b> - Sensibilité aux antibiotiques de <i>S. aureus</i> , en tant que population planctonique et en tant que population biofilmique.....	13
<b>Tableau III</b> - Caractéristiques, comorbidités et type de chirurgie de la population étudiée .....	27
<b>Tableau IV</b> - Taux des EIS .....	34
<b>Tableau V</b> - Recueil des EIS par groupe d'appartenance selon la classification CTCAE .....	39
<b>Tableau VI</b> - Facteurs de risque des EIS .....	41

## ABRÉVIATIONS

**AAP** : antiagrégant plaquettaire

**ACFA** : arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire

**AOD** : anticoagulants oraux directs

**AOMI** : artériopathie oblitérante des membres inférieurs

**AIT** : accident ischémique transitoire

**AVC** : accident vasculaire cérébral

**AVK** : antivitamine K

**BGP** : bacille Gram positif

**BGN** : bacille Gram négatif

**BLSE** : bêta-lactamase à spectre étendu

**BPCO** : bronchopneumopathie chronique obstructive

**CHU** : centre hospitalo-universitaire

**CPK** : créatine phosphokinase

**CREST** : calcinose, Raynaud, trouble œsophagien, sclérodactylie, télangiectasie

**CRIOAC** : centre de référence des infections ostéo-articulaires complexes

**CRP** : protéine C réactive

**CTCAE** : common terminology criteria for adverse event

**DESC** : diplôme d'étude spécialisé complémentaire

**DFG** : débit de filtration glomérulaire

**DL** : débridement-lavage

**EI** : événement indésirable

**EIS** : événements indésirable sévère

**HDJ** : hôpital de jour

**IMC** : indice de masse corporelle

**IC** : intervalle de confiance

**IDSA** : Infectious Diseases Society of America

## ABRÉVIATIONS (SUITE)

**IOA** : infection ostéo-articulaire

**IPA** : infection de prothèse articulaire

**IRA** : insuffisance rénale aiguë

**ISO** : infection du site opératoire

**IV** : intraveineux

**MSIS** : Musculoskeletal Infection Society

**MS/MR** : méticilline-sensible/résistant

**OCDE** : organisation de coopération et de développement économique

**OR** : odds ratio

**PMSI** : programme de médicalisation des systèmes informatiques

**PNN** : polynucléaires neutrophiles

**PTG** : prothèse totale de genou

**PTH** : prothèse totale de hanche

**PUC** : prothèse uni-compartmentale

**RAISIN** : réseau d'alerte d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales

**RCP** : réunion de concertation pluridisciplinaire

**SAMS/SARM** : *Staphylococcus aureus* méticilline-sensible/résistant

**SCN** : staphylocoque à coagulase négative

**SEMS/SERM** : *Staphylococcus epidermidis* méticilline-sensible/résistant

**SPILF** : société de pathologie infectieuse de langue française

# INTRODUCTION

De plus en plus de prothèses articulaires sont posées aujourd'hui (1–7). Les projections concernant les indications de ces prothèses articulaires sont unanimes sur le fait qu'elles seront largement en hausse au cours des années à venir (4, 8–13).

L'infection de prothèse articulaire (IPA) est une complication peu fréquente mais peut avoir des conséquences graves, notamment en termes de morbidité/mortalité et de coûts qui sont élevés (14–18). Les traitements sont complexes, comprenant classiquement une intervention chirurgicale suivie d'une antibiothérapie associant une ou plusieurs molécules (19–21). Cette prise en charge est donc parfois responsable **d'événements indésirables sévères** (EIS) qui ont été peu évalués. Une étude récente rapporte une fréquence des EIS de l'ordre de 15 % au cours du traitement des infections ostéo-articulaires (IOA) à *Staphylococcus aureus* mais elle s'intéresse exclusivement aux EIS liés aux antibiotiques (22).

**L'objectif de notre étude est de décrire la fréquence des EIS au cours de la prise en charge des IPA de hanche et de genou** apparus dans un délai de 6 semaines après la chirurgie, avec changement de l'implant en un ou deux temps opératoires ainsi que **d'identifier les facteurs de risques associés le plus souvent à ces EIS.**

# GÉNÉRALITÉS

## INDICATION ET ÉPIDÉMIOLOGIE DES PROTHÈSES ARTICULAIRES DE HANCHE ET DE GENOU

L'implantation de prothèse articulaire est devenue de nos jours une procédure très courante. Le recul de plusieurs années d'utilisation permet d'affirmer la fiabilité de sa pratique. En effet, la survie à 10 ans varie de 90 à 97 % pour les prothèses de hanche selon le type d'implant et l'âge du patient et elle est de 97 % pour les prothèses de genou (23–25). La principale indication est l'arthrose. En Angleterre et au Pays de Galles, elle est à l'origine de 90 % des chirurgies de prothèses de hanche et 97 % des chirurgies de prothèses de genou (26, 27). En France, l'arthrose représente 75,2 % des indications de prothèses de hanche (28).

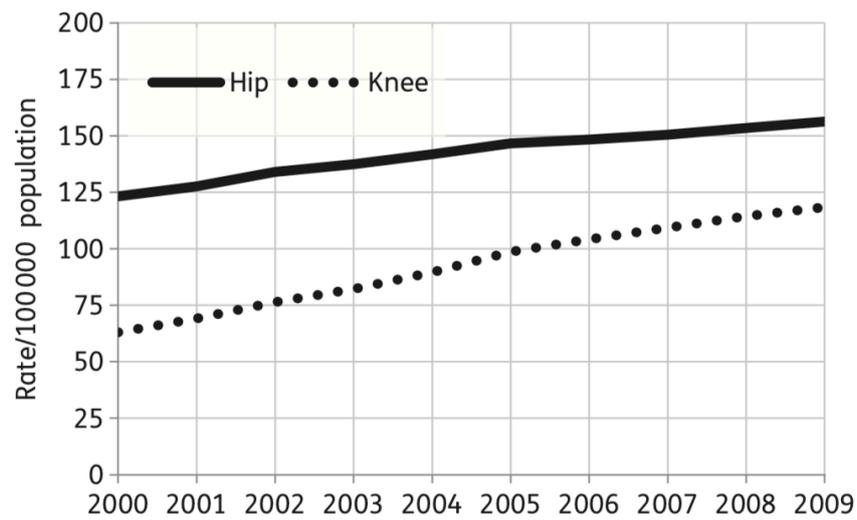
En entraînant des douleurs chroniques, l'arthrose engendre une incapacité fonctionnelle qui peut à terme devenir handicapante au quotidien. Ainsi, lorsque le traitement médical ne permet plus de soulager de manière satisfaisante les douleurs, l'implant prothétique est l'alternative la plus courante (29). De nombreuses études ont démontré l'existence d'un bénéfice en matière de qualité de vie (30–32).

Une autre indication à la pose de prothèse articulaire est la cause traumatique. En France, cette indication représente 7,7 % des prothèses totales de hanche (PTH) (28). Selon plusieurs études, la chirurgie d'implant pour cette indication est d'avantage responsable de complications comparativement aux patients bénéficiant d'une implantation pour arthrose (33–37).

En France, une augmentation de plus de 33 % du nombre d'arthroplasties du genou a été observée entre 2008 et 2013 (38). Le nombre de PTH posées en France est également en hausse depuis plusieurs années : plus 10 % en 4 ans avec plus de 111 000 poses en 2012 (39). Cette tendance s'observe dans tous les pays industrialisés du fait du vieillissement de la population ainsi que de l'incidence de plus en plus élevée du surpoids et de l'obésité, responsables d'une usure articulaire précoce (6, 40, 41). Aux États-Unis et au Danemark, le taux de la population bénéficiant de prothèse de genou a plus que doublé entre 2000 et 2009 (42). Ainsi, aux États-Unis et au Royaume Uni, environ 800 000 prothèses sont posées chaque années, avec une augmentation attendue de 174 % pour les prothèses de hanche et de 673 % pour les prothèses de genou jusqu'en 2030 (13, 21).

Les pays participant à l'Organisation de coopération et de développement économique (OCDE) qui fournissent des tendances longitudinales de l'utilisation des soins de santé dans tous les pays, indiquent une augmentation importante du nombre d'arthroplasties de la hanche et du genou au cours de la dernière décennie (43) (Figure 1).

En Angleterre et au Pays de Galles, les données du Registre National rapportent qu'en 2011 environ 80 000 prothèses de hanches et 85 000 prothèses de genoux ont été posées.



*Figure 1 : Tendence d'arthroplastie de hanche et de genou dans les pays de l'OCDE (43).*

**LES INFECTIONS DE PROTHÈSES ARTICULAIRES**

C'est une complication plutôt rare. En France, les données les plus récentes rapportées par Grammatico-Guillon L. *et al.* lors d'une cohorte de suivi de 2008 à 2012, ont montré que la prévalence des infections de prothèses articulaires de hanches et de genoux était de 1,84 %. La densité d'incidence était de 2,3 pour 100 personnes-années d'observation, 2,2 pour 100 personnes-années pour les PTH et 2,5 pour 100 personnes-années pour les PTG (44). Ces données sont plus élevées que celles recensées en 2015 au cours de l'étude de surveillance ISO-RAISIN (Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales) dont les taux d'incidences étaient de 1 % pour les prothèses de genou et de 0,3 à 0,6 % pour les prothèses de hanche (45) (Tableau I).

Cette hausse peut s'expliquer en grande partie par des différences méthodologiques. En effet, pour l'étude de surveillance du réseau ISO-RAISIN, la période d'observation était de 30 jours seulement. Aussi, le recueil diagnostique et le suivi concernant la cohorte historique de Grammatico-Guillon. *et al* ont été plus exhaustifs, grâce à des systèmes d'informations plus compétents (outil PMSI).

National surveillance systems	SSI incidence	PJI after THA	Hip SIR	PJI after TKA	Knee SIR	Overall estimation of PJI
NHSN (USA)	1.19–1.9%	1.4%		1.0%		
INCLIMECC (Spain)	—	2.7%	3.25	1.3%	1.87	
RAISIN (France)	1–1.9%	1.54		0.67%		0.84%
NNSR (Hungary)	2.27%	2.91%	2.32			
KISS (Germany)	1.6%			1%		1.0%
SIRO (Finland)	—	1.6%	—	1.3%		0.95%
PREZIES (Netherland)	1.8%	1.3–2.3%		1.6%		2.2%
	1.3–1.9%	2.4%				
SSHAIP (Scotland)	2.61 (2.3–3.0)	1.75 (1.3–2.3)		1.46 (0.9–2.3)		
NINSS (UK)	2.4%	2.4%		3.7%		
HELICS (Europe)		2.2 (2.1–2.4)				

SIR, standardized infection ratio; THA, total hip arthroplasty; TKA, total knee arthroplasty.

**Tableau I** - Répartition des principales études avec estimation des taux d'infection du site opératoire (ISP) et d'infection de l'articulation prothétique (PJI) (45).

Il est important de considérer « l'intervalle libre » entre la pose de la prothèse et la symptomatologie infectieuse car cela permet de distinguer l'infection post-opératoire précoce, l'infection tardive, et l'infection d'origine hématogène, dont la prise en charge est différente.

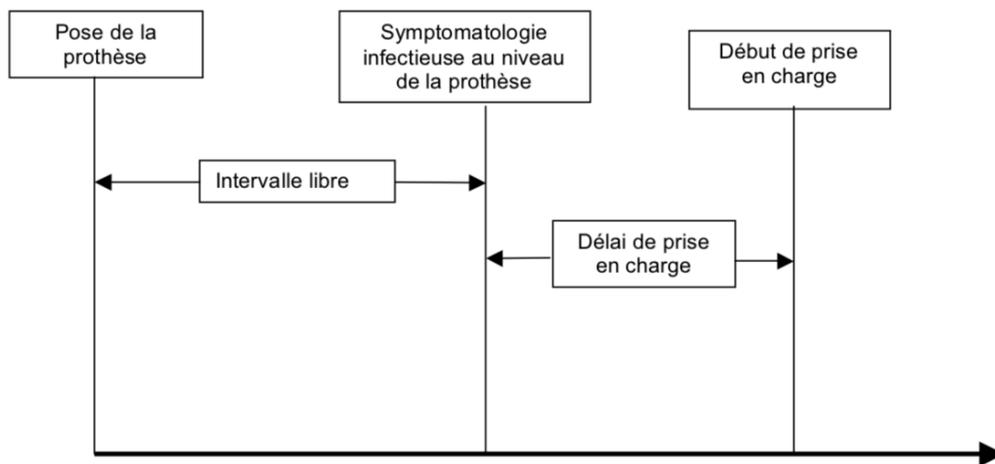
Classiquement, on répartit les infections en fonction de leur délai d'apparition par rapport à la chirurgie. Il existe dans la littérature plusieurs classifications sans qu'il y ait de véritable consensus. Selon les recommandations de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) de 2009, on parle d'infection (46) (Figures 2 et 3) :

- précoce lorsqu'elle survient avant le 1<sup>er</sup> mois post-opératoire,
- retardée lorsqu'elle survient entre le 2<sup>e</sup> et 6<sup>e</sup> mois post-opératoire,
- tardive lorsqu'elle survient au-delà du 6<sup>e</sup> mois.

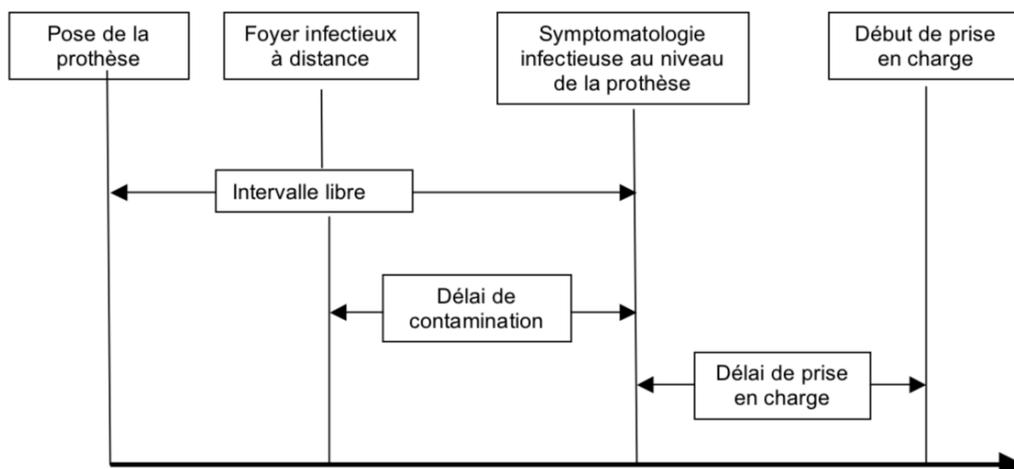
L'inoculation du matériel prothétique peut être d'origine exogène ou hématogène. L'origine exogène se retrouve principalement lors de la période péri ou post-opératoire, contrairement aux infections hématogènes qui peuvent survenir à tout moment après la chirurgie, de manière précoce ou tardive par rapport à celle-ci (46, 47).

Le mode de contamination bactérienne peut donc être (46) :

- directe : survenant au décours d'un geste thérapeutique ou diagnostique ou de façon post traumatique exposant le matériel aux bactéries extérieures,
- hématogène : se manifestant dans un premier temps par une arthrite septique qui contamine le matériel au contact,
- par contiguïté : une infection des parties molles (érysipèle...) qui se propage à proximité selon les territoires de drainage lymphatique.



**Figure 2 :** Infection hématogène (46)



**Figure 3 :** Infection post-opératoire (46)

## 1. *Biofilm*

Au cours d'une adhésion puis d'une colonisation bactérienne sur un biomatériau, les microorganismes vont développer une stratégie leur permettant de s'adapter et de survivre au sein de ce milieu hostile (46, 48). Les bactéries adhèrent dans un premier temps de manière réversible au matériel. Dans un deuxième temps, elles y adhèrent de manière irréversible grâce à des protéines de liaisons, les *adhésines* et de structures d'ancrage telles que les *pili*.

Elles vont donc se multiplier et former des micro-colonies qui à leur tour vont créer une entité dynamique, le biofilm. Ainsi, les bactéries à l'intérieur de ce biofilm sont moins vulnérables car mieux protégées des agressions du système de défense de l'hôte comme les anticorps et les macrophages ainsi que des antibiotiques (46, 48, 49).

Un biofilm peut n'être produit que par une espèce bactérienne, mais la coexistence de plusieurs espèces au sein d'une même matrice extracellulaire est une situation plus courante (50). Des études ont démontré qu'il existait une communication entre deux biofilms. A l'état naturel, les microorganismes sont en suspension libre, appelés « planctoniques ». Dans cet état, les bactéries sont moins virulentes. Ainsi, lorsqu'elles colonisent un matériau ou un milieu organique, elles se réorganisent en biofilm, ce qui leur permet d'acquérir des propriétés supplémentaires (50, 51) (Figures 4 et 5).

La formation du biofilm se fait donc par ces colonies qui en continuant de se multiplier constituent des macro-colonies, tout en sécrétant une matrice extracellulaire composée de polysaccharides permettant de maintenir les cellules ensemble (49, 50). Au sein de cette structure se forme également un mécanisme d'interaction mutuelle qui utilise des molécules de signal permettant la structuration fonctionnelle et morphologique de la colonie. Ce phénomène de communication/signalisation entre les bactéries est nommé « quorum sensing » (49, 51, 52).

Le biofilm a de nombreuses conséquences sur l'action thérapeutique des antibiotiques et sur la virulence des bactéries (46, 48, 53) car :

- il rend difficile la diffusion de certains antibiotiques,
- il permet la persistance prolongée de certains microorganismes dans les tissus (54),
- il confère une protection contre le système immunitaire de l'hôte.

Certains auteurs ont démontré que les concentrations d'antibiotiques nécessaires devaient être largement plus élevées pour agir sur les bactéries du biofilm comparativement à celles prescrites vis-à-vis des mêmes

bactéries présentes en suspension libre pour lesquelles la même molécule est efficace à des doses plus faible (Tableau II) (55, 56).

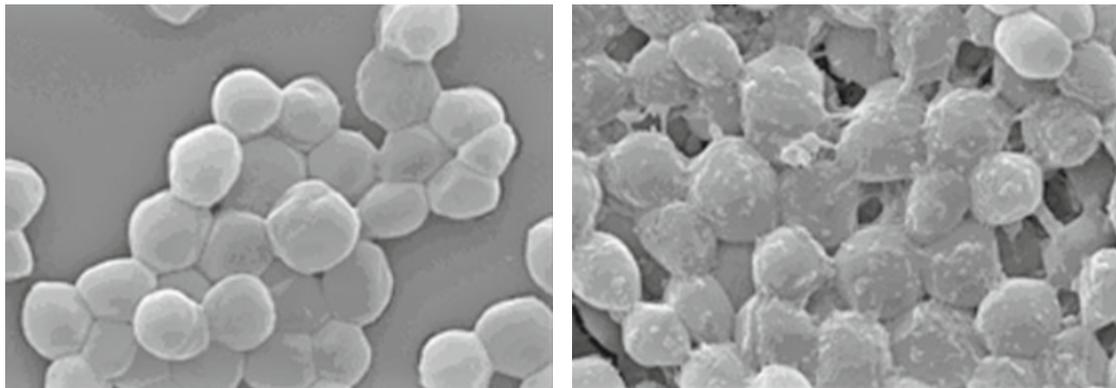
Antibiotic	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) NCCLS assay†	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) Assay with CBD†	MBEC ( $\mu\text{g/ml}$ ) $A_{650}$ †	MBEC ( $\mu\text{g/ml}$ ) 0 CFU/peg‡
Cefazolin	0.5	0.5	>1,024	>1,024
Ciprofloxacin	0.25	0.5	512	512
Clindamycin	0.12	0.25	128	256
Gentamicin	0.5	0.5	2	2
Oxacillin	0.12	0.25	>1,024	>1,024
Penicillin	1	4	128	128
Vancomycin	1	1	>1,024	>1,024

\* Obtained by permission from the American Society for Microbiology. MIC, minimal inhibitory concentration; MBEC, minimal biofilm eradication concentration; NCCLS, National Committee for Clinical Laboratory Standards; CBD, CFU, colony forming units.

† The values were obtained by measuring the turbidity at 650 nm ( $A_{650}$ ) on a 96 well plate reader.

‡ The values were obtained by determination of plate counts.

**Tableau II** - Sensibilité aux antibiotiques de la souche ATCC 29213 de *S. aureus*, en tant que population planctonique (MIC) et en tant que population biofilmique (MBEC). Dérivé par le test NCCLS et un test avec la CBD\* (56)



**Figure 4 et 5** : Planctonique mode et biofilm mode (48)

## 2. Microbiologie

Les bactéries les plus fréquemment responsables d'IPA sont celles appartenant au genre *Staphylococcus*. Selon la littérature, elles atteindraient 72 % des bactéries responsables de ces infections (46, 47, 57–60). C'est l'espèce *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) qui est majoritairement en cause dans les IPA (46, 61–63). La proportion de *S. aureus* résistants à la méticilline (SARM) reste problématique et semble en augmentation (64, 65). L'incidence des espèce de staphylocoques résistants à la méticilline (*S. aureus* et staphylocoques à coagulase négative) parmi les IPA peuvent atteindre jusqu'à 53 % selon une étude réalisée au sein du CHU de Genève (66). Il existe une différence selon les pays : Les États-Unis comptabilisent plus d'infections prothétiques à SARM que l'Europe (48,1 vs. 12,8 %) (67). Par ailleurs, l'Europe isole plus fréquemment les staphylocoques à coagulase négative (SCN) que les *S. aureus*, contrairement aux États Unis. (39,3 % vs 20,3 % pour les SCN – 13 % vs 31 % pour les *S. aureus*) (67). L'espèce *S. epidermidis* est proche en matière de prévalence du *S. aureus* en Europe (46, 68, 69).

Les autres microorganismes en cause sont : les bactéries du groupe *Enterococcus* avec une prévalence en Europe estimée à 7 %, les *Streptococcus* avec une prévalence aux alentours de 6,6 %, les bacilles à Gram négatif (BGN) dont la fréquence est variable, estimée à 4,3 % en Europe (70). Les anaérobies font également partie des bactéries isolées avec une prévalence non négligeable atteignant 9 % en Europe (68, 70).

Dans le cas d'une infection sur matériel, n'importe quelle bactérie peut être en cause : *Brucella*, *Pasteurella*, *Haemophilus*, *Listeria*, *Corynebacterium*, *Cutibacterium acnes* (46, 71).

Les infections fongiques ont été décrites dans moins de 1 % des cas, dominées par *Candida spp.*, en cause dans 80 % des cas (72). Enfin, il est estimé qu'environ 16,1 % des cultures restent stériles (70).

Les infections sur matériel orthopédique sont monomicrobiennes dans 90 % des cas (46).

## 3. Facteurs de risque

La recherche de facteurs de risque d'infection après une chirurgie d'implant articulaire a fait l'objet de nombreuses études. En effet, l'enjeu de ces infections étant majeur en matière de santé publique et de coûts, cette recherche et particulièrement celle concernant les facteurs de risque modifiables est d'un intérêt primordial pour les praticiens.

Ainsi, une méta-analyse de 2016 trouve que les patients fumeurs ont un risque d'infection multiplié par 1,83. Le sexe masculin apparaît également comme un facteur de risque avec un risque multiplié par 1,36. L'obésité est également un facteur de risque majeur, avec un risque multiplié par 3,68 lorsque l'IMC est supérieur ou égale à 40 (73). De nombreuses autres études ont démontré que le tabac, le sexe masculin et l'obésité morbide constituaient des

facteurs de risques d'infection de prothèses articulaires (74–79). Le diabète sucré et son déséquilibre ont largement été démontré comme constituant un facteur de risque d'infection (80–83).

Sont également reconnus comme facteurs de risque d'infection après chirurgie de prothèse articulaire : la dénutrition, l'anémie, la polyarthrite rhumatoïde, la consommation alcoolique excessive, les pathologies hépatiques actives, les pathologies rénales chroniques, l'hypothyroïdie, la dépression (73, 79, 84, 85).

Toutes ces comorbidités favorisant les infections sont davantage identifiées dans la population de patients qui bénéficie de ces chirurgies de prothèses articulaires du fait de leur âge avancé.

#### 4. Critères diagnostiques

Il existe plusieurs consensus ayant statué sur les éléments diagnostiques des IPA :

Selon la société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) qui s'est réunie en 2009 au sujet des IOA sur matériel, il existe une **infection certaine** si on retrouve (46) :

- une fistule au contact de la prothèse,
- du pus dans l'articulation ou au contact de la prothèse,
- 3 prélèvements per-opératoires ou 2 prélèvements per-opératoires + 1 prélèvement de liquide articulaire réalisé quelques jours avant la chirurgie positifs aux mêmes bactéries appartenant à la flore cutanée (staphylocoque à coagulase négative, *Cutibacterium acnes*, corynébactérie...),
- au moins 1 prélèvement positif (ponction articulaire, hémoculture, prélèvement per-opératoire) à une bactérie n'appartenant pas à la flore commensale cutanée et pour laquelle la question d'une contamination ne se pose pas (*Staphylococcus aureus*, streptocoques, entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*...) ou à une bactérie rarement rencontrée pour laquelle une question de contamination ne se pose pas (*Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella*, *Listeria*, *Campylobacter*, *Pasteurella*...).

En revanche, une infection est **exclue** si en plus de l'absence de fistule ou de pus dans l'articulation ou au contact de celle-ci :

- tous les prélèvements per-opératoires sont stériles (seulement s'ils ont été faits après 15 jours d'arrêt de toute antibiothérapie) et lorsqu'il n'existe aucun signe histologique d'infection,
- 1 seul prélèvement per-opératoire est positif à un germe de la flore cutanée sans signe histologique d'infection.

Selon la société Américaine de maladies infectieuses (IDSA), l'IPA est définie par (86) :

- la présence d'une fistule au contact de la prothèse,

- la présence de signe histologique d'infection lors de l'analyse du prélèvement per-opératoire,
- la présence de pus sans autre étiologie pouvant l'expliquer,
- 2 prélèvements ou plus per-opératoires avec une culture positive ou la combinaison de prélèvements pré-opératoires et per-opératoires dont les cultures sont positives aux mêmes germes. Les bactéries virulentes telles que *Staphylococcus aureus* sont prises en compte même si elles poussent sur une seule culture de prélèvement pré ou per-opératoire.

Enfin, de nouvelles recommandations sont parues en 2018 concernant le diagnostic des infections de prothèses de hanche et de genou ; la Musculoskeletal Infection Society (MSIS) a proposé au cours de son étude un score diagnostic dont la sensibilité et spécificité est supérieure (87) :

**Critères majeurs d'infection :**

- 2 cultures positives d'un même pathogène
- la présence d'une fistule au contact de la prothèse

**Critères mineurs :**

	<b>Score</b>
- CRP ou D-Dimères augmentées	2
- vitesse de sédimentation élevée	1
- taux de globules blancs ou de Leucocyte estérase élevé dans le liquide synovial	3
- détection de l'alpha-défensine dans le liquide synovial	3
- taux de PNN élevé dans le liquide synovial	2
- CRP élevée dans le liquide synovial	1

Un score  $\geq 6$  signe une infection, entre 2 et 5 une incertitude persiste et de 0 à 1 l'infection est écartée.

Pour les situations où le score ne permet pas de statuer, d'autres éléments permettant d'affiner le diagnostic ont été sélectionnés :

**Critères per-opératoires :**

	<b>Score</b>
- histologie positive	3
- présence de pus dans l'articulation	3
- culture positive	2

Si le score des critères mineurs (pré-opératoire) ajouté à un des critères per-opératoires est  $\geq 6$ , on peut conclure à une IPA. Si le score est  $\leq 3$ , l'infection est écartée. Pour un score entre 4 et 5, le doute est encore présent ; d'autres moyens diagnostiques peuvent être alors envisagés, tel que le séquençage de nouvelle génération.

### **5. *Prise en charge***

Dans tous les cas, la prise en charge sera multidisciplinaire et associera dans la majorité des situations un traitement médico-chirurgical (88). Les objectifs recherchés sont : la guérison de l'infection, la prévention d'une récurrence, la sauvegarde de la capacité fonctionnelle ainsi que la réduction du risque de décès (89).

**L'antibiothérapie** est reconnue comme essentielle pour le traitement.

Classiquement, on associera une bi-antibiothérapie probabiliste en post-opératoire. Elle doit cibler les bactéries les plus fréquemment rencontrées lors des IPA, à savoir : les staphylocoques (y compris les souches méticilline-résistantes), les streptocoques et les bacilles à Gram négatif. Ainsi, en attendant les résultats bactériologiques des prélèvements per-opératoires, les recommandations actuelles préconisent un anti-infectieux ciblant les bactéries à Gram positif tel que les glycopeptides, le linézolide ou la daptomycine, associé à une bêta-lactamine de large spectre telle que l'association pipéracilline/tazobactam ou une céphalosporine de 3<sup>e</sup> génération (46).

L'antibiothérapie probabiliste a prouvé dans la littérature qu'elle permettait de diminuer le taux de réinfection (90). Plusieurs associations sont possibles, à adapter aux antécédents du patient (insuffisance rénale, allergie...) et à l'écologie microbienne des structures hospitalières.

Lorsque les prélèvements per-opératoires permettent d'identifier un pathogène, la thérapie anti-infectieuse sera adaptée, pour une durée allant généralement de 6 à 12 semaines dont 2 semaines pendant lesquelles elle sera administrée par voie intraveineuse (une durée plus courte est possible en cas de molécules à bonne biodisponibilité et bonne pénétration osseuse) (79, 88, 91).

Des études récentes ont démontré que l'utilisation d'une antibiothérapie prolongée, supérieure à deux semaines et allant jusqu'à trois mois en post-opératoire, permettait significativement d'éviter une nouvelle infection (92, 93).

L'antibiothérapie peut être prolongée pour les infections dont la prothèse n'a pas été retirée ou changée. Cependant, des études ont démontré qu'une durée d'antibiothérapie plus courte dans ces situations n'était pas davantage à risque de rechute infectieuse (94).

Lorsqu'il y a eu plusieurs échecs de traitement et que l'infection est non contrôlée, il reste la possibilité d'une antibiothérapie au long cours, dite « suppressive ». Ses indications principales sont : les patients inopérables pour

raisons médicales ou chirurgicales ou les patients refusant la chirurgie. Elle implique la possibilité d'une mono-antibiothérapie orale bien tolérée ainsi qu'une documentation bactérienne connue.

Concernant **la chirurgie**, il existe 2 possibilités : la conservation ou l'ablation de l'implant.

#### Conservation de l'implant :

Pour une infection post-opératoire précoce (survenant dans le mois qui suit l'implantation prothétique) ou hémotogène (dont le début des symptômes est inférieur à 3 semaines), il est possible de réaliser un débridement-lavage (DL) avec remplacement des pièces mobiles (21, 91). Lui sera associée une antibiothérapie systémique initialement probabiliste, débutée après les prélèvements, puis adaptée à la documentation pour une durée recommandée de 6 semaines (21, 46, 79).

Cependant, cette option thérapeutique est marquée par un taux important d'échec, de l'ordre de 50 à 60 % (95, 96). Plusieurs facteurs ont été reconnus dans la littérature comme étant en cause lors de l'échec de cette prise en charge chirurgicale, le plus important étant le délai entre les symptômes et le DL (97). Une infection causée par l'espèce *Staphylococcus aureus* est également plus à risque d'échec (98, 99).

Cette chirurgie est contre-indiquée si l'implant est instable, s'il existe une fistule ou une incapacité à fermer la plaie (79).

#### Ablation de l'implant :

- **le changement prothétique en un temps opératoire** est une des options lors de la prise en charge des IPA. Elle présente un avantage de moindre morbi/mortalité du fait de la durée diminuée du temps opératoire, du traitement médical plus court, de la rééducation plus rapide impliquant une charge économique moins importante que le changement en deux temps (21, 100, 101).

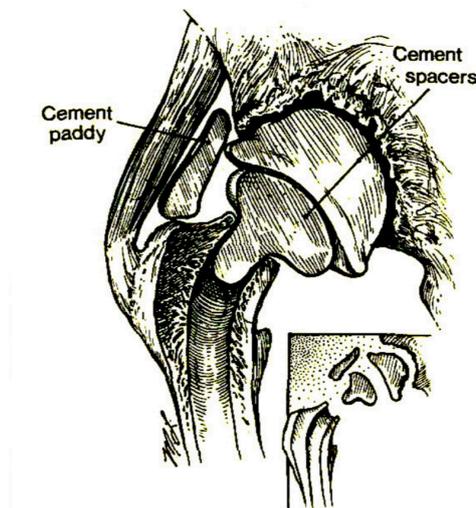
Cependant, les patients doivent être éligibles à cette chirurgie. Ainsi, le consensus international de 2014 recommande un changement en un temps lorsque la bactérie est connue, avec un profil de sensibilité aux antibiotiques permettant un traitement aisé. Elle est à éviter s'il existe un état septique, si la bactérie affiche un profil de résistance important, s'il existe une fistule, si la peau au niveau du site infectieux est en mauvais état ou s'il y a nécessité de réaliser une reconstruction osseuse (102). Aussi, si le terrain du patient est constitué par une longue histoire infectieuse, il est préférable d'opter pour un changement en deux temps (46).

- **le changement prothétique en deux temps opératoires** reste la chirurgie de référence dans les autres cas. Elle consiste en une dépose de la prothèse lors du premier temps opératoire suivie d'une antibiothérapie prolongée de 6 semaines en moyenne puis d'une repose dans un deuxième temps.

L'intervalle entre les deux temps opératoires ne fait pas l'objet de recommandations précises et dépend d'une évaluation clinico-biologique de suivi qui s'effectue au décours du premier temps. Classiquement, le délai est de 6 semaines durant lequel le patient reçoit l'antibiothérapie. La repose se fait dès que le traitement est terminé. Durant cette intervention, des prélèvements per-opératoires sont réalisés (46). Une antibiothérapie probabiliste sera reprise dès la repose et arrêtée si les prélèvements per-opératoires sont stériles.

Dans l'intervalle entre les deux temps opératoires, il est recommandé de mettre en place dans l'articulation un espaceur à visée essentiellement mécanique, afin de faciliter la repose (Figure 6). Ces espaceurs sont constitués d'un ciment imprégné en antibiotique à forte dose dans le but d'avoir une action locale sur les bactéries persistantes in situ (46, 88).

Cette antibiothérapie locale est complémentaire de l'antibiothérapie systémique. Les anti-infectieux les plus utilisés localement sont la vancomycine, la tobramycine, la gentamicine (46, 79). Ils doivent être hydrosolubles et résister à une température élevée. Cette libération locale permet d'obtenir des concentrations importantes sans effet de toxicité systémique. Ainsi, durant une première phase de 7 jours, la cinétique de relargage de l'antibiotique est très importante permettant l'obtention rapide de concentrations bactéricides. Dans un second temps, les doses relarguées sont plus faibles (sub-inhibitrices) (46,103).



*Figure 6 : Espaceur et ciment intra-articulaires*

- **Parthrodèse fémoro-tibiale** est indiquée lorsqu'il y a eu plusieurs échecs de traitements et notamment lorsque l'appareil extenseur du genou est déficient (103). Afin d'obtenir une fusion des deux os, on peut utiliser un fixateur externe, un clou centro-médullaire ou un espaceur laissé en place de façon définitive.

- **Pamputation** au-dessus du genou reste un traitement de dernière intention, en cas de multiples récurrences infectieuses sur PTG avec une importante perte de masse osseuse rendant une reconstruction impossible. Elle est également indiquée en cas de terrain vasculaire défavorable ou de tissus cutanés très détériorés (103).

## 6. CRIOAC

Les infections sur matériel prothétique, les infections d'ostéosynthèses et post-traumatiques (fractures ouvertes) sont des infections dont le traitement peut être complexe.

Ainsi, leur prise en charge représente un enjeu majeur en matière de santé publique. Le gouvernement français ainsi que la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) a mis en place en 2008 des Centres de Référence Régionaux des Infections Ostéo-Articulaires Complexes (CRIOAC), regroupant au sein des hôpitaux identifiés différentes spécialités (104).

Il existe actuellement neuf centres coordinateurs qui sont : Bordeaux, Lille-Tourcoing, Lyon, Marseille, Nancy, Île-de-France (2 centres), Rennes et Tours. Leurs sont associés 21 centres correspondants.

Le CRIOAC a plusieurs missions :

- mission d'orientation : il met en place une organisation permettant de répondre aux appels des patients, des médecins traitants ou des services de chirurgie (site internet, numéro de téléphone dédié, secrétariat, etc.). Il coordonne les acteurs de la filière.
- mission de recours et d'expertise : il doit répondre aux demandes d'avis. Il prend en charge les IOA (simples ou complexes) ainsi que les IOA en situation de complexité ressentie par le malade ou le praticien initial.
- organisation et centralisation des Réunions de Concertations Pluridisciplinaires (RCP) : il valide le caractère complexe de l'IOA ainsi que la stratégie de prise en charge et définit le lieu de prise en charge.
- mission d'évaluation, de recherche et d'enseignement dans le cadre de Diplômes d'Études Spécialisés Complémentaires (DESC) et d'autres Diplômes Universitaires. Il établit et diffuse, en partenariat avec les établissements de santé correspondants, des procédures pour la prise en charge d'une IOA au stade initial et contribue à la rédaction de guides de bonnes pratiques au niveau national.

---

# PATIENTS ET MÉTHODE

## TYPE DE L'ÉTUDE ET POPULATION

Il s'agit d'une étude descriptive transversale rétrospective et unicentrique réalisée dans le service de Maladies Infectieuses du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bordeaux qui est le centre de référence des IOA pour la Nouvelle-Aquitaine.

**L'objectif de notre étude est de décrire la fréquence des EIS au cours des IPA de hanche et de genou apparus dans un délai de 6 semaines après la prise en charge chirurgicale (changement de l'implant en un ou deux temps opératoires) et d'identifier des facteurs de risques liés à ces EIS.**

Nous avons analysé les dossiers informatiques des patients à partir du logiciel DxCare et nous avons extrait à partir de la base de données CRIOAC les patients ayant été pris en charge au CHU de Bordeaux pour infection ostéo-articulaire complexe entre le 1er janvier 2013 et le 31 décembre 2017. Les données recueillies ont été reportées de manière anonyme.

Étaient inclus les patients adultes atteints d'une infection de prothèse de hanche ou de genou dont la prise en charge médico-chirurgicale a été réalisée au CHU de Bordeaux avec une hospitalisation initiale dans le service des Maladies Infectieuses et un suivi au sein de l'hôpital de jour (HDJ) de ce même service.

## RECUEIL DE DONNÉES

Ont été recueillis les éléments suivants :

- données démographiques, antécédents et comorbidités,
- documentation microbiologique,
- mode de prise en charge : antibiothérapie probabiliste/documentée, type de chirurgie réalisée,
- recueil de la survenue de tous les EIS, leur délai par rapport à la chirurgie ainsi que leur grade selon la classification CTCAE v.5 survenus dans les six semaines suivant le changement en un ou deux temps de prothèse de hanche ou de genou,
- données relatives à l'évolution de l'infection au décours de la période de suivi (guérison/non-guérison de l'infection et date),
- imputabilité des médicaments dans la survenue des EIS : recueillie selon notre jugement dans le dossier médical.

### **LES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES SÉVÈRES (EIS)**

Nous avons répertorié tous les événements indésirables (EI) aux cours des IPA apparus dans un délai de 6 semaines après la prise en charge chirurgicale.

Les EI sont liés aux traitements médicamenteux (antibiotiques, antalgiques, anticoagulants), aux procédures et produits anesthésiques (dont l'allergie), aux procédures chirurgicales et au contexte post-opératoire (hématome, hémorragie, complications thrombo-emboliques) ainsi qu'à l'évolution de l'infection.

Nous avons ensuite classé les EI en grades. Les grades font référence à la sévérité de l'EI. Le CTCAE est divisé en 5 grades, chacun ayant une description médicale unique :

- Grade 1 : léger, asymptomatique ou symptômes légers; diagnostic à l'examen clinique uniquement, ne nécessitant pas de traitement.
- Grade 2 : modéré, nécessitant un traitement minimal, local ou non invasif, interférant avec les activités instrumentales de la vie quotidienne.
- Grade 3 : sévère ou médicalement significatif mais sans mise en jeu immédiate du pronostic vital ; indication d'hospitalisation ou de prolongation d'hospitalisation ; invalidant ; interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne.
- Grade 4 : mise en jeu du pronostic vital ; nécessitant une prise en charge en urgence.
- Grade 5 : décès lié à l'EI.

Nous n'avons pris en compte que les EI sévères (grade 3 à 5).

### **LES FACTEURS DE RISQUE DES EIS**

Nous avons comparé dans notre étude deux groupes : le groupe des patients ayant eu des EIS et le groupe témoin constitué par les patients qui n'ont eu aucun EI ou seulement des EI non sévères, c'est à dire de grade 1 à 2 inclus.

Nous avons identifié des variables issues de la population d'étude pour lesquelles nous supposons qu'elles pouvaient constituer des facteurs de risque dans l'apparition d'EIS. Ces variables sont les suivantes : âge, temps opératoire, PTH/PTG, anticoagulant, obésité, tabac, alcool, diabète, insuffisance rénale chronique, antécédent de néoplasie, immunodépression, cardiopathie.

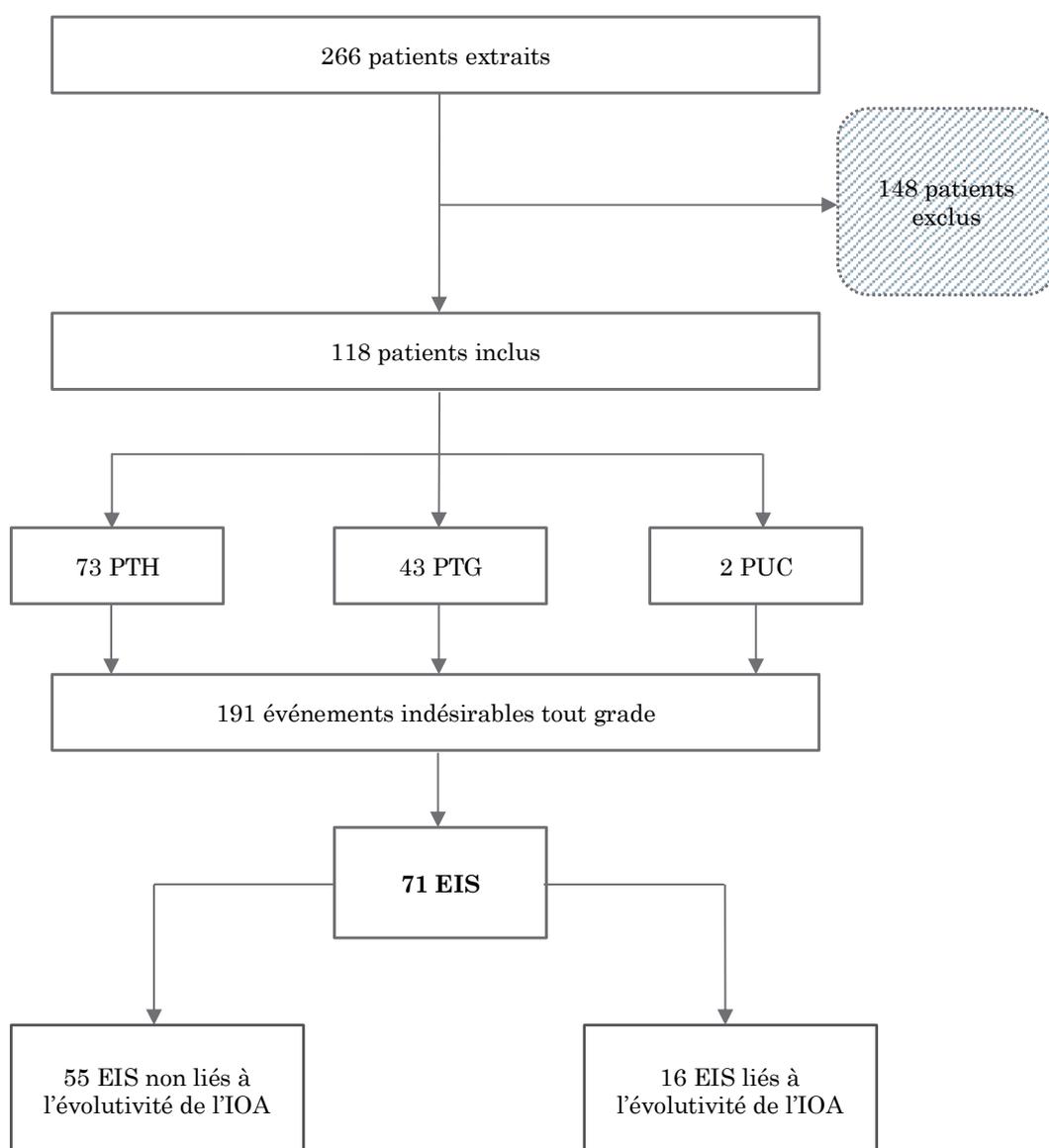
Nous avons effectué, à l'aide d'une analyse statistique, une comparaison de ces deux groupes en réalisant une analyse multivariée afin d'identifier ou non des facteurs de risque d'EIS.

#### **ANALYSE STATISTIQUE**

Nous avons réalisé une analyse multivariée à l'aide d'une régression logistique des données recueillies. Des odds ratio et leur intervalle de confiance à 95 % ont été calculés. Les valeurs étaient significatives lorsque  $p$  était  $< 0,05$  et que l'intervalle de confiance ne comprenait pas la valeur 1.

# RÉSULTATS

Entre le 1<sup>er</sup> janvier 2013 et le 31 décembre 2017, 266 dossiers de patients ont été extraits de la base de données du CRIOAC de Bordeaux. 148 patients ont été exclus car n'ont pas été pris en charge intégralement par le CHU de Bordeaux (avis uniquement, chirurgie ou suivi dans un autre établissement...). L'étude a donc intéressé 118 patients (Figure 7).



**Figure 7 :** Diagramme de flux

---

**DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES ET COMORBIDITÉS**

Parmi les 118 patients inclus, il y avait 66 hommes (55,9 %) et 52 femmes (44 %). L'âge moyen était de 71 ans (43 à 90 ans).

Concernant les comorbidités et facteurs de risques :

Neuf patients étaient tabagiques actifs (8,4 %) et 6 d'entre eux avaient une BPCO post-tabagique (dont la consommation était sevrée). Trois patients consommaient de l'alcool de manière excessive (> 20 grammes par jour). Seize patients étaient obèses (IMC  $\geq$  30), dont 5 en obésité morbide (IMC  $\geq$  40). Cinq patients étaient en surpoids (IMC compris entre 25 et 29,9).

Quarante-sept patients avaient une ou plusieurs cardiopathies :

- 36 patients avaient un trouble du rythme ou de la conduction : 27 arythmies par fibrillation complète auriculaire (ACFA) pour laquelle 6 d'entre eux étaient sous anticoagulants oraux directs et 14 sous AVK, 8 patients avaient un pacemaker, 1 patient avait un trouble de la conduction cardiaque non étiqueté,
- 14 patients avaient une cardiopathie ischémique,
- 13 patients avaient une pathologie valvulaire, dont 4 étaient sous AVK : pathologie aortique dont 10 remplacements prothétiques par valve mécanique ou bioprothèse,
- 2 patients avaient une myocardiopathie hypertensive et un patient avait une insuffisance cardiaque non étiquetée.

Vingt-huit patients étaient sous anticoagulants au long cours :

- 20 pour trouble du rythme (ACFA),
- 4 pour pathologie valvulaire (rétrécissement aortique avec remplacement prothétique),
- 3 pour antécédent d'embolie pulmonaire avec indication d'anticoagulation au long cours,
- 1 pour antécédent d'ischémie des membres inférieurs avec thrombectomie et amputation.

Soixante et onze patients étaient hypertendus,

Vingt-huit patients avaient un antécédent vasculaire :

- 4 avaient une AOMI et 1 patient avait une artériopathie des troncs supra aortiques,
- 4 avaient eu une chirurgie vasculaire : anévrisme aortique opéré, stent de l'artère rénale, stent de l'artère iliaque, prothèse aortique fémorale,

- 9 avaient un antécédent d'AVC ischémique ou d'AIT,
- 9 avaient un antécédent thrombo-embolique veineux, dont 3 avaient une indication d'anticoagulation au long cours.

Dix-huit patients étaient diabétiques de type II dont 5 patients insulino-requérants, 9 sous antidiabétiques oraux et 5 sous régime seul.

Huit patients avaient une insuffisance rénale chronique ( $DFG \leq 45$  ml/min).

Vingt et un patients avaient un antécédent néoplasique :

- néoplasie gynécologique ( $n = 6$ ) : 3 cancers du sein, 2 cancers du col de l'utérus, 1 cancer de l'endomètre,
- néoplasie prostatique ( $n = 5$ ),
- néoplasie ORL ( $n = 2$ ) : 1 tumeur du sinus piriforme et 1 carcinome épidermoïde supra glottique,
- néoplasie digestive ( $n = 3$ ) : 2 cancers coliques et 1 cancer du rectum,
- néoplasie hématologique ( $n = 2$ ) : 1 lymphome et 1 leucémie aigue lymphoblastique,
- néoplasie dermatologique ( $n = 2$ ) : 1 mélanome du cuir chevelu et 1 carcinome basocellulaire,
- néoplasie rénale ( $n = 1$ ).

Seize patients avaient une pathologie chronique à l'origine d'une immunodépression :

- gammopathie monoclonale de signification indéterminée ( $n = 2$ ),
- lupus cutané-articulaire ( $n = 1$ ),
- maladie de Cröhn ( $n = 1$ ),
- rectocolite hémorragique ( $n = 1$ ),
- maladie de Still ( $n = 1$ ),
- CREST syndrome ( $n = 1$ ),
- polyarthrite rhumatoïde sous traitement ( $n = 5$ ),
- polykystose rénale sous immunosuppresseur ( $n = 1$ ),
- sclérose en plaques ( $n = 2$ ),
- Gougerot-Sjorgën ( $n = 1$ ).

Toutes ces données sont résumées dans le tableau III

Données démographiques	Effectif (n = 118)	Taux (%)
Hommes	66	56
Femmes	52	44
Âge moyen (ans)	71	-
<b>Facteurs de risques</b>		
Obésité	16	11
Tabac	9	8,4
Alcool	3	2,5
<b>Comorbidités</b>		
HTA	71	60,2
Cardiopathies	47	40
Anticoagulants au long cours	28	23,7
Antécédent néoplasique	21	17,8
Diabète (type II)	18	15,2
Immunodépression	16	13,5
Insuffisance rénale chronique	8	6,8
<b>Interventions chirurgicales</b>		
PTH	73	61,8
PTG	43	36,4
PUC	2	1,7
2 temps opératoire	95	80,5
1 temps opératoire	23	19,5

**Tableau III** - caractéristiques, comorbidités et type de chirurgie de la population étudiée

### PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE

Sur les 118 patients inclus, 73 ont été traités pour une infection de PTH (61,8 %), 43 pour une infection de PTG (36,4 %) et 2 pour une infection de prothèse uni-compartmentale de genou (PUC) (1,6 %).

Il y a eu 95 interventions en deux temps et 23 interventions en un temps opératoire.

Le délai entre la dépose et la repose était de 15 semaines en moyenne  $\pm$  8 (4 à 44 semaines).

Parmi les 95 patients dont la stratégie chirurgicale initiale était une dépose-repose en 2 temps, 22 (18,6 %) ont eu une dépose sans repose. En effet, au cours du suivi en HDJ après le premier temps opératoire, le projet de repose pour ces patients s'est avéré compromis pour plusieurs raisons : état général altéré ne permettant pas une nouvelle intervention, échec de la prise en charge avec persistance de l'infection s'intégrant souvent dans une longue histoire infectieuse, rendant le bénéfice d'une repose très incertain.

Au cours de cette période, deux amputations ont été réalisées et quatre arthrodèses ont été posées.

### MICROBIOLOGIE

53 patients (44,9 %) présentaient une infection monomicrobienne, 22 patients (18,6 %) présentaient une infection polymicrobienne et pour 43 patients (36,4 %) les prélèvements per-opératoires étaient négatifs.

Concernant ces prélèvements négatifs, pour 30 patients (70 % des cas), ils ont été réalisés alors que le patient était déjà sous antibiothérapie (du fait d'une documentation pré-opératoire connue : ponction articulaire, hémoculture ou lavage précédant la chirurgie de dépose) ou alors que celle-ci avait été arrêtée peu de temps avant la chirurgie.

Pour 7 patients (16 % des cas de prélèvements négatifs), il y avait eu une documentation lors d'une prise en charge antérieure qui s'était soldée par un échec : l'antibiothérapie a été ciblée sur cette documentation.

Pour 6 patients (14 % des cas de prélèvements négatifs), il n'y a jamais eu de documentation microbiologique au cours de l'histoire infectieuse.

Sur les 110 microorganismes isolés, le genre *Staphylococcus* était majoritaire avec une proportion de 52,7 % (58 cas) : 19 % (21 cas) étaient constitués par du *Staphylococcus aureus* dont 90,5 % (19 souches) méticilline-sensibles (SAMS) et 9,5 % (2 souches) méticilline-résistantes.

L'espèce SAMS était monomicrobienne dans 73,6 % des cas.

Les staphylocoques à coagulase négative (SCN) représentaient 33,6 % des cas (37 isollements). Il s'agissait de : *Staphylococcus epidermidis* méticilline-résistant (SERM) (17 cas), *Staphylococcus epidermidis* méticilline-sensible (SEMS) (7 cas), *Staphylococcus lugdunensis* MS (4 cas), *Staphylococcus capitis* MS (3 cas), *Staphylococcus caprae* MS (2 cas), *Staphylococcus hominis* MS (2 cas), *Staphylococcus haemolyticus* (2 cas dont 1 souche méticilline-résistante).

Les bacilles à Gram négatif représentaient 21 % des microorganismes isolés (23 cas) :

- Cinq souches d'*Escherichia coli* dont deux sécrétrices de bêta-lactamase à spectre étendu (BLSE), quatre souches de *Klebsiella pneumoniae* dont une BLSE, deux souches de *Proteus mirabilis*, deux souches de *Citrobacter freundii*, deux souches d'*Enterobacter cloacae* dont une BLSE, une souche d'*Enterobacter aerogenes*, de *Morganella morganii*, de *Serratia marcescens*, de *Pseudomonas putida*, de *Pseudomonas aeruginosa*, d'*Achromobacter xylosoxidans*, de *Brevundimonas diminuta*, de *Ralstonia pickettii*.

Les bacilles à Gram positif représentaient 11% de la population microbienne (12 cas) :

- *Cutibacterium acnes* était isolé dans 5 prélèvements et *Cutibacterium avidum* dans 1,
- il y a eu 4 cas de corynébactéries : *Corynebacterium jeikeium* (2 fois), *Corynebacterium striatum* et *Corynebacterium urealyticum* (1 fois chacun),
- *Lactobacillus casei* et *Clostridium celatum* ont été trouvés une fois chacun.

Les streptocoques constituaient 7,2 % de la population microbienne (8 cas) :

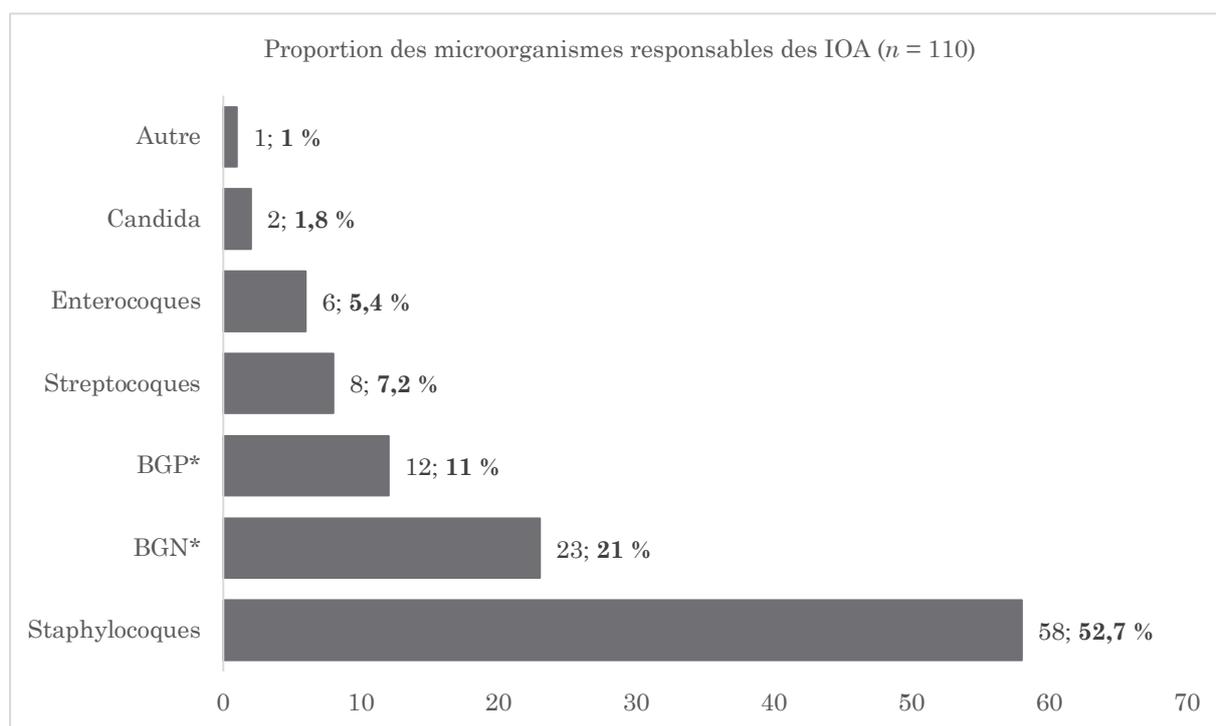
*Streptococcus dysgalactiae* (2 cas), *Streptococcus agalactiae* (2 cas), *Streptococcus oralis*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus sanguinis* ont été isolés une seul fois chacun.

Les entérocoques étaient responsables d'une infection dans 5,4 % des cas (6 isollements): 5 cas d'*Enterococcus faecalis* et 1 cas d'*Enterococcus faecium*.

*Gemella morbillorum*, coque à Gram positif, a été isolé une fois.

Il y a eu deux infections fongiques (1,8 %) : une à *Candida lusitanae* et une à *Candida albicans*.

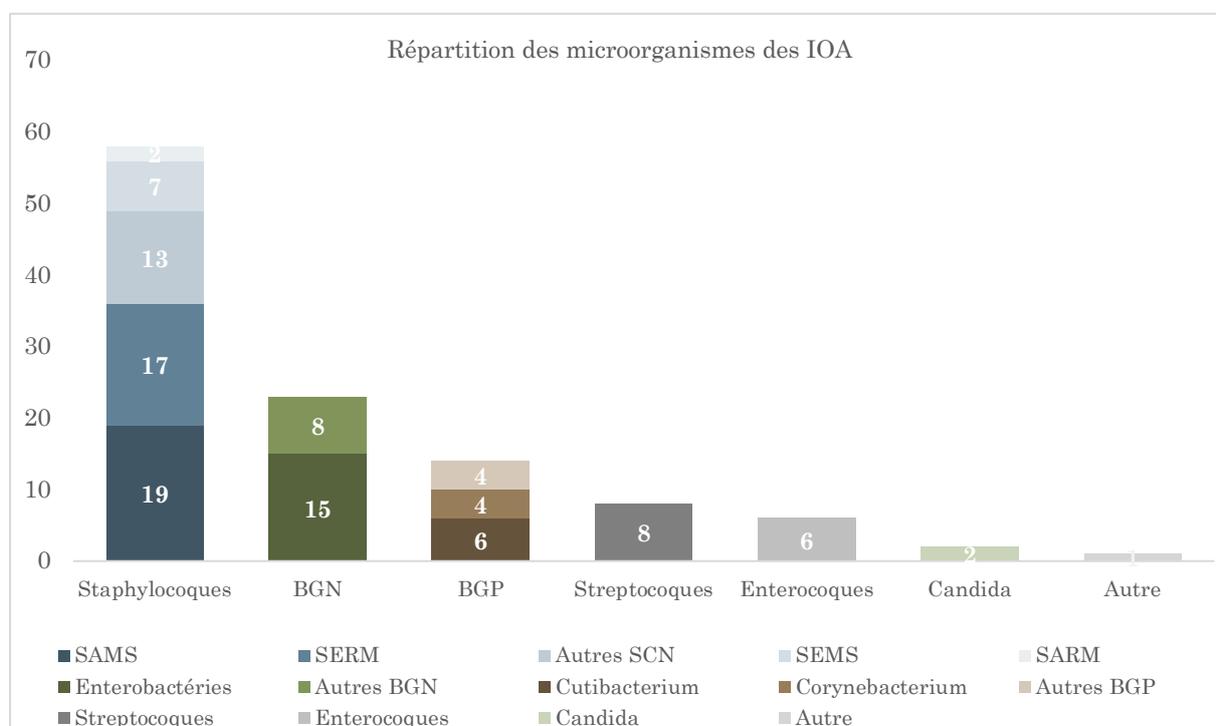
La répartition des microorganismes est présentée dans les figures 8 et 9.



**Figures 8 :** Proportion des microorganismes

\* BGP : bacilles Gram positifs

\* BGN : bacilles Gram négatifs



**Figures 9 :** Répartition des microorganismes

---

## LES ANTIBIOTHÉRAPIES

- **Antibiothérapie probabiliste**

L'antibiothérapie probabiliste prescrite dans l'attente des résultats microbiologiques n'a concerné que 33,8 % des cas (40 patients). En effet, pour 61,8 % des patients (73 patients), l'antibiothérapie post-opératoire a été orientée par une documentation obtenue en pré-opératoire. Pour cinq patients nous n'avons pas trouvé dans le dossier d'information sur l'antibiothérapie probabiliste.

La bi-antibiothérapie probabiliste comprenait :

- pipéracilline/tazobactam + vancomycine dans 70 % des cas (28 patients). Dans un cas elle a été transitoirement associée à de la gentamicine,
- pipéracilline/tazobactam + linézolide dans 25 % des cas (10 patients) et essentiellement à partir de l'année 2016,
- pipéracilline/tazobactam + daptomycine (1 patient),
- ceftriaxone + vancomycine (1 patient).

La durée moyenne de l'antibiothérapie probabiliste était de 7,8 jours  $\pm$  3,7 (2 à 14 jours).

Il n'y a pas eu d'EIS liée à l'antibiothérapie probabiliste au cours de cette période.

- **Antibiothérapie documentée**

Les antibiothérapies citées ci-dessous n'ont été relevées que dans les situations où l'infection était monomicrobienne, afin de pouvoir les classer selon chaque bactérie.

- ❖ *Staphylococcus*

- Dans les cas d'infections monomicrobiennes à **SAMS**, l'antibiothérapie intraveineuse était composée dans 50 % des cas de céfazoline et dans 43 % des cas d'une pénicilline M intraveineuse (oxacilline ou cloxacilline). Dans 7 % des cas elle a comporté de la daptomycine. Il n'a pas été possible de justifier le choix de cette molécule en reprenant les dossiers des patients concernés.

Le relais oral comportait dans 57 % des cas des infections monomicrobiennes à SAMS une fluoroquinolone associée à la rifampicine, pour une durée moyenne de 6 semaines.

---

Dans les autres situations, elle était composée dans 14,3 % des cas de clindamycine associée à une fluoroquinolone (12 semaines), dans 7 % des cas de céfuroxime (6 semaines) ou de pénicilline M orale associée à la rifampicine dans 14,3 % des cas (12 semaines), d'acide fusidique associé à la rifampicine pour 7 % de ces patients (8 semaines).

- Concernant les deux cas d'infection monomicrobienne à **SARM**, un des patients a bénéficié de quatorze jours de cotrimoxazole associé à de la vancomycine, puis cette dernière molécule a été remplacée par de la clindamycine pour une durée totale de 8 semaines.

Le deuxième patient a reçu de la daptomycine et du cotrimoxazole pour une durée de 6 semaines.

- Dans les huit cas d'infections monomicrobiennes à **SERM**, les antibiothérapies consistaient en une association de cotrimoxazole et rifampicine pour deux patients (25 %) pour une durée de 8 semaines, de daptomycine et de rifampicine pour deux patients (25 %) pour une durée moyenne de 7 semaines.

Dans les 50 % de cas restants, elle était composée par l'association d'ofloxacine et de rifampicine pour un patient (12 semaines), de daptomycine et de ceftaroline pour un patient (4 semaines), de daptomycine et l'acide fusidique pour un patient (12 semaines) et d'acide fusidique et de linézolide pour un patient (6 semaines).

- Dans la situation du patient ayant eu une IPA monomicrobienne à **SEMS**, l'antibiothérapie a consisté en une association de lévofloxacine et d'acide fusidique, pour une durée de 8 semaines.
- Concernant les situations d'infections à **staphylocoques à coagulase négative méticilline-sensibles**, l'antibiothérapie a associé une fluoroquinolone à la rifampicine dans 85,7 % des cas, avec une durée moyenne de 8 semaines.
- Dans le cas de l'infection monomicrobienne à **SCN méticilline-résistant**, l'antibiothérapie était composée de daptomycine et de rifampicine et a été administrée pour une durée de 6 semaines.

❖ *Enterobacteriaceae*

- Dans le cas d'infection monomicrobienne à **Proteus mirabilis**, l'antibiothérapie était composée d'amoxicilline/acide clavulanique et de l'ofloxacine, pour une durée de 6 semaines.
- Concernant les deux infections à **Escherichia coli BLSE**, l'antibiothérapie était la pipéracilline/tazobactam pour une durée de 6 et 8 semaines.

- 
- Dans les cas d'infections à *Klebsiella pneumoniae*, l'antibiothérapie a comporté une seule molécule : soit cotrimoxazole pendant 8 semaines, soit témocilline pendant 6 semaines.

Dans le cas d'infection à *Klebsiella pneumoniae* BLSE, a été prescrit de l'aztréonam, pour une durée de 6 semaines.

- Dans les cas d'infections à *Enterobacter cloacae* et *Serratia marcescens*, a été prescrite une bi-antibiothérapie composée d'une fluoroquinolone associée au cotrimoxazole (6 semaines) dans un cas et à la ceftriaxone (1 semaine) dans le second cas.

❖ Bacilles à Gram positif

- Dans les cas d'infections à *Cutibacterium*, l'antibiothérapie a associé, dans 60 % des cas, de l'amoxicilline et de la rifampicine.

Dans les autres situations, elle a associé de la lévofloxacine et de la rifampicine (1) ou l'amoxicilline (1). La durée de l'antibiothérapie était de 6 semaines.

- Concernant l'infection à *Corynebacterium jeikeium*, l'antibiothérapie était composée de linézolide et de rifampicine pour une durée de 6 semaines.
- Dans les situations d'infections à *Lactobacillus casei*, *Clostridium celatum* et *Gemella morbillorum*, l'antibiothérapie comportait de l'amoxicilline pour une durée de 6 semaines.

❖ *Streptococcus*

- Dans les cas d'infections à *Streptococcus*, l'antibiothérapie était composée dans 50 % des cas d'amoxicilline et de rifampicine.
- Dans les autres situations, elle associait de la lévofloxacine et de la rifampicine (2) ou de la lévofloxacine et de l'amoxicilline (1).

La durée de l'antibiothérapie était en moyenne de 9 semaines.

❖ *Candida*

Dans les cas d'infections à *Candida*, l'antifongique administré était le fluconazole, pour une durée de 12 et 28 semaines.

La durée moyenne de l'antibiothérapie documentée, toute souche confondue, était de 7 semaines (1 à 13 semaines).

### LES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES SÉVÈRES

Sur les 118 patients inclus, 191 EI de tous grades ont été identifiés chez 84 patients (71 % de la population d'étude intervalle de confiance à 95 % : 62,4-78,6 %), dont 51 hommes (60 % des cas) et 33 femmes (39 % des cas). Le délai moyen de survenue était de 2 semaines par rapport à l'intervention.

Nous avons observé parmi ces EI : 71 EIS, survenus chez 50 patients (42,3 % ; IC 95 % [33,8-51,4]). Parmi ces 71 EIS, 16 survenus chez 16 patients (13,5 % ; IC 95 % [8,5-20,9]) correspondaient à une évolutivité de l'infection. Les 55 EIS restants ont intéressé 41 patients (34,7 % ; IC 95 % [26,8-43,7]). Parmi ces 41 patients, 32 ont eu un seul EIS et 9 en ont eu plusieurs :

- 6 patients ont eu 2 EIS,
- 2 patients ont eu 3 EIS,
- 1 patient a eu 4 EIS.

Il y a eu 47 EIS de grade 3 (85,4 %) et 8 EIS de grade 4 (15 %).

Ces résultats sont présentés dans le tableau IV.

	Effectifs	Patients	Taux (%)	IC 95 %
Événements indésirables totaux	191	84	71	62,4-78,6
Événements indésirables sévères totaux	71	50	42,3	33,8-51,4
Événements indésirables sévères non liés à l'évolutivité de l'IOA	55	41	34,7	26,8-43,7
Événements indésirables sévères liés à l'évolutivité de l'IOA	16	16	13,5	8,5-20,9

**Tableau IV** - Taux des EIS

- **EIS liés à l'évolutivité de l'IOA (n = 16)**

Dans 16 cas, l'EIS était en lien avec l'évolutivité de l'infection :

- dix cas d'infection du site opératoire nécessitant à chaque fois une reprise chirurgicale précoce pour un lavage ou une dépose de l'espaceur et dans un cas un drainage radiologique d'un abcès sous cutané en regard de l'articulation.
- six cas d'infection générale directement en rapport avec l'IPA : trois sepsis dont un cas nécessitant une dépose de l'espaceur et trois chocs septiques très précoces (per-opératoire, un jour et deux jours après l'intervention) pris en charge en réanimation, avec un décès pour un des patients.

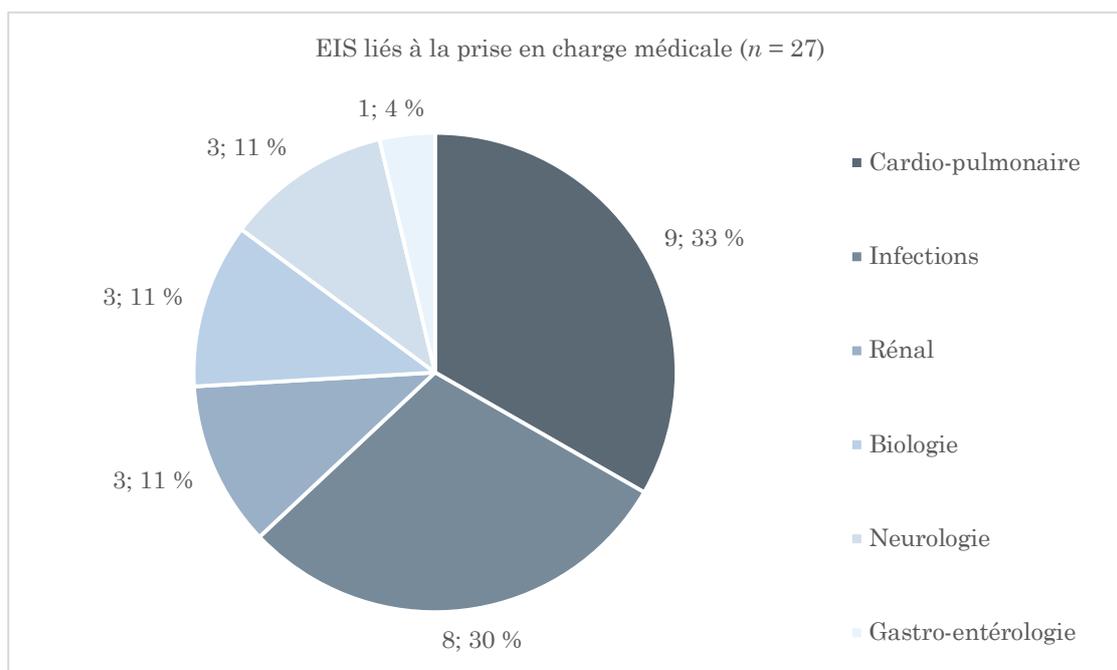
- **EIS non liés à l'évolutivité de l'IOA (n = 55)**

- ❖ EIS liés à la prise en charge médicale (49,1 % des EIS)

- neuf EIS étaient d'ordre cardio-pulmonaire : deux fibrillations atriales non connues, un infarctus du myocarde per-opératoire, deux décompensations cardiaques nécessitant des soins spécifiques, une surcharge pulmonaire sous morphiniques, une détresse respiratoire et une poussée d'hypertension pulmonaire entraînant un œdème, une hypotension sévère en réanimation post-opératoire ayant nécessité des soins spécifiques,
- huit EIS étaient d'origine infectieuse non liée à l'IOA : une fongémie à *Candida parapsilosis* sur Picc Line, un sepsis secondaire à une veinite à *Enterobacter cloacae*, un sepsis secondaire à une infection de chambre implantable, une prostatite à *Klebsiella pneumoniae* BLSE, trois pyélonéphrites (à *Klebsiella pneumoniae* BLSE et deux fois à *Escherichia coli* BLSE), une pneumopathie d'inhalation,
- trois EIS étaient d'ordre rénal non liés aux traitements : trois insuffisances rénales aiguës (IRA) : une IRA fonctionnelle avec un taux de créatinine doublé, une nécrose tubulaire aigue ayant nécessité une mise en dialyse temporaire et une IRA fonctionnelle ayant nécessité un séjour en soins intensif en raison d'une hyperkaliémie,
- trois EIS d'ordre neurologique : deux crises d'épilepsies (une crise généralisée sur bas débit cérébral ayant fait l'objet d'un séjour en réanimation et une crise partielle) et un tableau confusionnel aigu nécessitant un traitement,
- trois EIS à type d'anomalies biologiques : une hyponatrémie à 125 mmol/L, une hypokaliémie à 2,9 mmol/L, toutes deux symptomatiques, une neutropénie à 770/mm<sup>3</sup>

- un EIS d'ordre digestif : un syndrome occlusif traité par mise en place d'une sonde naso-gastrique et des lavements.

Les EIS d'ordre médicaux sont représentés par les figures 10 et 13.



**Figure 10 :** Taux des EIS liés à la prise en charge médicale

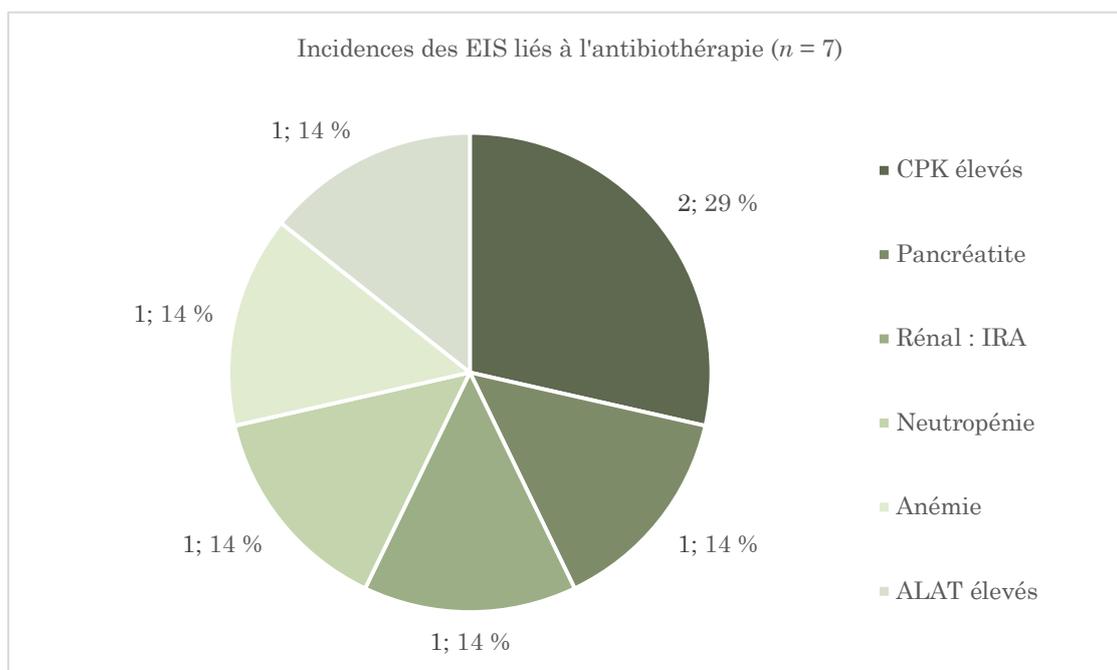
❖ EIS liés à l'antibiothérapie (12,7 % des EIS)

Ils sont survenus pendant la période d'antibiothérapie documentée et ont été observés dans 7 cas (Figures 11 et 13) :

- un cas de cytolyse à 10 fois la normale sous rifampicine à deux jours de l'intervention,
- deux cas de rhabdomyolyse (CPK = 2941 et 3000 UI/L) sous daptomycine, deux et treize jours après la chirurgie,
- un cas de pancréatite sévère (score de Balthazar non connu) sous cotrimoxazole nécessitant une hospitalisation en réanimation, vingt et un jours après la chirurgie,
- un cas de leuconéutropénie à  $760/\text{mm}^3$  sous amoxicilline, deux semaines après la chirurgie,
- un cas d'anémie à 7,7 g/L sous linézolide, apparue vingt-quatre jours après son introduction,

- un cas d'insuffisance rénale aiguë avec une créatinémie à 500  $\mu\text{mol/L}$  associée à une oligurie à 200 cc/24h sous amoxicilline cinq jours après l'intervention, par phénomène de cristallurie.

Tous ces EIS ont nécessité un changement de traitement ou une diminution de la posologie de l'antibiotique.



**Figure 11 : Taux des EIS liés à l'antibiothérapie**

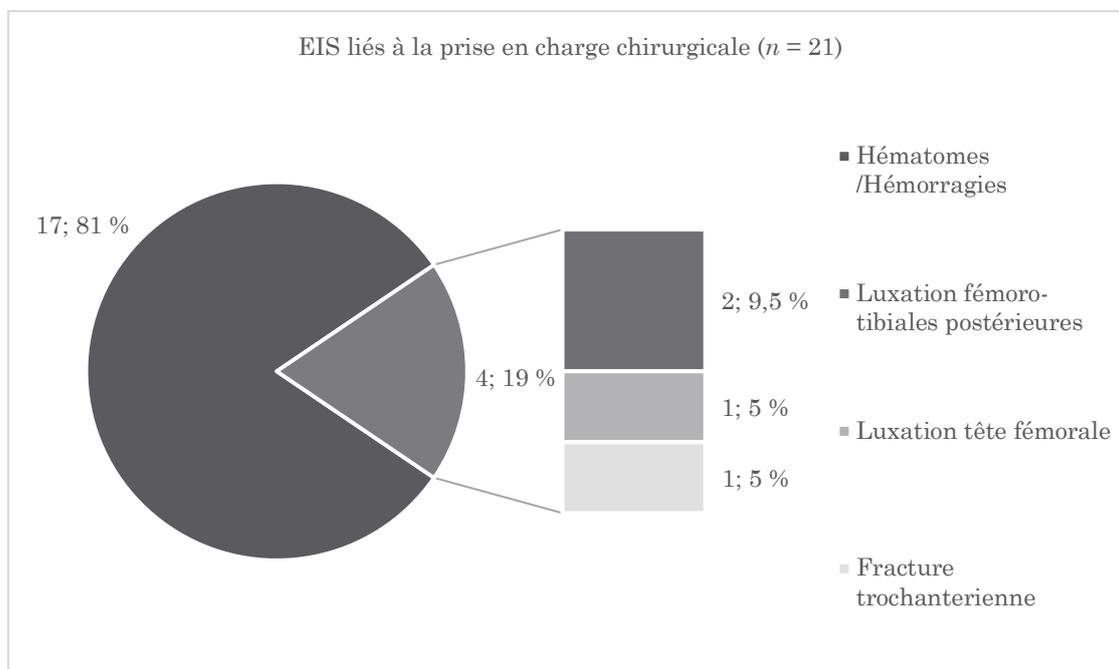
❖ EIS liés à la prise en charge chirurgicale (38,2 % des EIS)

Ce sont des complications orthopédiques ou secondaires à la chirurgie prothétique (Figures 12 et 13) :

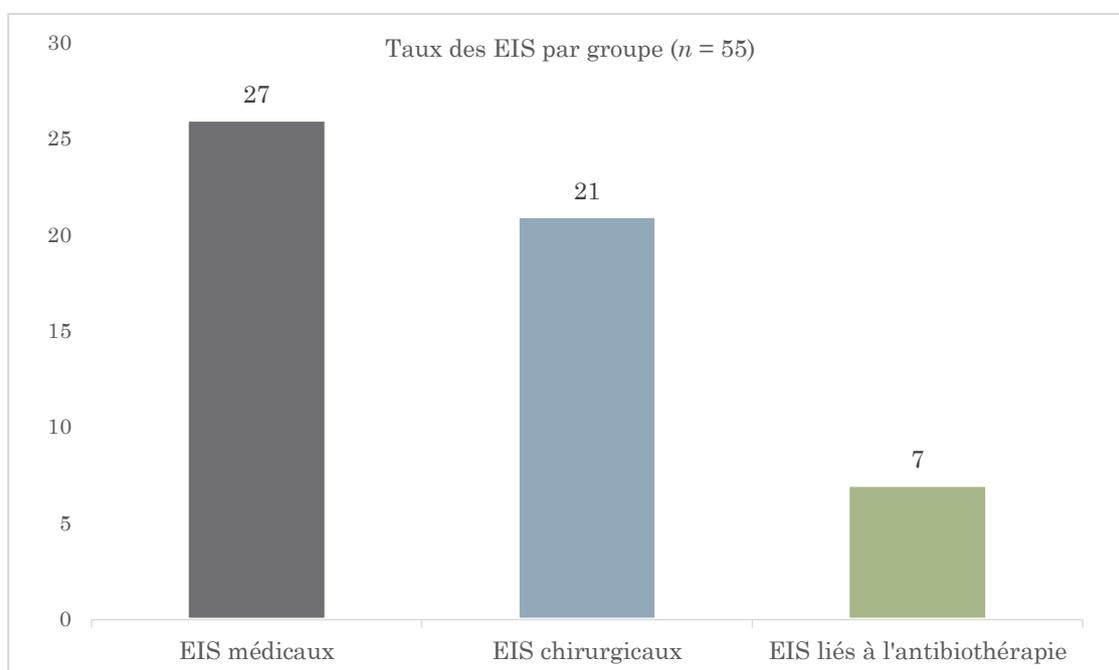
- dix-sept cas d'hémorragie ou d'hématome post-opératoire entraînant une déglobulisation (dont un cas de choc hypovolémique) et de ce fait nécessitant une transfusion ou une réintervention chirurgicale ; quatre patients étaient sous anticoagulation curative (AVK) et un patient sous antiagrégant plaquettaire (AAP) à titre préventif.
- quatre complications orthopédiques : une luxation avec ascension de la tête fémorale, deux luxations postérieures fémoro-tibiales dont une ayant abouti à une amputation et une fracture trochantérienne per-opératoire pour laquelle le patient a bénéficié d'une intervention supplémentaire.

Parmi ces patients, quatre ont dû être repris au bloc opératoire pour une nouvelle intervention : la fracture per-trochantérienne, deux hématomes et une des luxations postérieures qui a été amputée.

L'ensemble des EIS (selon la classification CTCAE) est présenté dans le tableau V.



**Figure 12 :** Taux des EIS liés à la prise en charge chirurgicale



**Figure 13 :** Taux et catégories des EIS

Classe d'EIS	Sous classe d'EIS (n)	Grade	Imputabilité ATB (n)	Délai d'apparition par rapport à la chirurgie ± écart type (jours)
<b>Infections</b>	Sepsis (9)	3		10,7 ± 14,5 (0 à 35)
	Infection articulaire (10)	3		24,6 ± 10,8 (12 à 42)
	Pyélonéphrite (3)	3		15 ± 5,5 (10 à 21)
	Prostatite (1)	3		28
	Pneumopathie (1)	3		28
	Infection de voie veineuse (2)	3		19 ± 12,7 (10 à 28)
	<b>Complications vasculaires</b>	Hématome (6)	3, 4	
<b>Complications hématologiques</b>	Anémie (8)	3	linézolide (1)	8,2 ± 8,2 (1 à 24)
<b>Complications cardiaques</b>	Fibrillation atriale (2)	3		13 ± 11,3 (5 à 21)
	Infarctus cardiaque (1)	4		3
	Décompensation cardiaque (2)	4		28 ± 9,8 (21 à 35)
	Hypotension (1)	4		1
<b>Complications iatrogènes</b>	Saignement postopératoire (4)	3, 4		11,2 ± 12,9 (1 à 28)
	Fracture de hanche (1)	3		0
<b>Complications rénales</b>	Altération fonction rénale (4)	3,4	amoxicilline (1)	6,2 ± 6 (1 à 14)
<b>Complications biologiques</b>	CPK augmentés (2)	4	daptomycine (2)	7,5 ± 7,7 (2 à 13)
	ALAT augmentés (1)	3	rifampicine	2
	Neutropénie (2)	3	amoxicilline (1)	21
<b>Complications respiratoires</b>	Œdème pulmonaire (1)	4		35
	Hypertension pulmonaire (1)	3		9
	Défaillance respiratoire (1)	4		5
<b>Complications métaboliques</b>	Hyponatrémie (1)	3		2
	Hypokaliémie (1)	3		28
<b>Complications gastrointestinales</b>	Pancréatite (1)	4	cotrimoxazole	21
	Occlusion (1)	3		10
<b>Interventions chirurgicales</b>	Chirurgie, autre (3)	3		12,3 ± 12,7 (5 à 28)
<b>Complications neurologiques</b>	Convulsion (2)	3		21
<b>Complications psychiatriques</b>	Confusion (1)	3		14

Tableau V - Recueil des EIS par groupe d'appartenance selon la classification CTCAE

---

## LES FACTEURS DE RISQUE ASSOCIÉS AUX EIS

- **Groupe témoin**

Le groupe témoin était constitué des patients n'ayant pas eu d'EI ou seulement des EI non sévères.

Parmi les 118 patients, ce groupe était constitué de 68 patients (57,6 %) : 36 n'ont eu aucun EI et 32 ont eu un ou plusieurs EI non sévères (grades 1 et 2).

- **Variables d'étude et analyse**

Nous avons dû regrouper des variables afin d'obtenir une meilleure puissance pour certains groupes dont l'effectif de patients était faible. Nous avons donc associé les paramètres suivants : insuffisance rénale chronique, diabète et immunosuppression. Le groupe « immunosuppression » a été décrit dans le paragraphe « démographie et comorbidités » (partie résultats).

La variable « alcool » a été supprimée car elle représentait un effectif trop faible (3 patients).

Nous avons également regroupé les prothèses de genoux entre elles : PTG et PUC.

La variable « obésité » a comporté tous les patients ayant un  $IMC \geq 30$ . Nous n'avons volontairement pas divisé cette variable par groupe d'IMC car l'effectif était insuffisant (5 patients en obésité morbide ayant un  $IMC \geq 40$ ). Les cinq patients de l'étude qui étaient en surpoids n'ont pas fait l'objet d'un groupe de variable pour l'étude car nous avons uniquement ciblé l'obésité.

Les facteurs de risques le plus souvent associés aux EIS étaient : **l'obésité**, avec un  $OR = 3,49$ , IC 95 % [1,01-11,98]  $p = 0,047$  et la prise en charge en **deux temps opératoires** :  $OR = 4,27$  IC 95 % [1,31-13,92]  $p = 0,016$ .

Les autres variables n'étaient pas associées de manière significative aux EIS (Tableau VI).

Variables	Groupe EI n = 68 (%)	Groupe EIS n = 50 (%)	OR [IC 95%]	p (Wald's test)
<b>Sexe</b>				
Hommes	36 (52,9)	30 (60)	0,75 [0,32-1,78]	0,515
Femmes	32 (47,1)	20 (40)		
<b>Âge</b>				
50-59	10 (14,7)	4 (8)	0,27 [0,02-4,6]	0,365
60-69	13 (19,1)	14 (28)	0,88 [0,05-14,87]	0,928
70-79	24 (35,3)	17 (34)	0,64 [0,04-10,33]	0,756
≥ 80	20 (29,4)	13 (26)	0,46 [0,03-8,31]	0,598
<b>Temps opératoire</b>				
1 temps	18 (26,4)	5 (10)	4,27 [1,31-13,92]	0,016
2 temps	50 (73,5)	45 (90)		
<b>Type de prothèse</b>				
Hanche	40 (58,8)	33 (66)	0,69 [0,29-1,64]	0,403
Genou (PTG et PUC)	28 (41,2)	17 (34)		
<b>Anticoagulants</b>	17 (25)	11 (22)	0,68 [0,21-2,24]	0,523
<b>Tabac</b>	4 (4,4)	6 (12)	2,44 [0,46-13,11]	0,297
<b>Cardiopathie</b>	24 (35,8)	23 (46)	1,65 [0,55-4,96]	0,373
<b>Obésité</b>	6 (5,8)	10 (20)	3,49 [1,01-11,98]	0,047
<b>Immunodépression / Insuffisance rénale chronique / Diabète</b>	22 (32,3)	20 (40)	0,84 [0,35-2,03]	0,702
<b>Antécédent néoplasique</b>	11 (16,2)	10 (20)	1,67 [0,57-4,89]	0,348

Tableau VI - Facteurs de risque des EI

# DISCUSSION

Parmi les EIS de cette étude, seize étaient liés à l'évolutivité de l'IOA qui était considérée comme « non contrôlée » par le traitement médico-chirurgical. Il était donc important de les relever mais il ne semblait pas pertinent de les intégrer au résultat final représentant le taux d'EIS liés à la prise en charge médico-chirurgicale dans notre étude.

Notre étude décrit tous les EIS lors du traitement médico-chirurgical des infections de prothèses, ce qui a été peu étudié dans la littérature. Une étude récente a été publiée en janvier 2019 par H. -K. Li *et al.* (105) dont l'objectif était la comparaison de l'antibiothérapie orale à l'antibiothérapie intraveineuse des IOA, avec ou sans matériel et dont la prise en charge a été médicale et parfois chirurgicale. Les auteurs ont décrit les EIS survenus au cours des six semaines après l'initiation du traitement. L'incidence de ces EIS était de 34,5 %, ce qui rejoint le taux de notre étude (34,7 %).

Il n'y a eu qu'un seul EIS de grade 5 (décès) au cours de notre étude dans le groupe d'EIS secondaire à l'évolutivité de l'IOA non contrôlée.

## Les EIS liés à la prise en charge médicale

Dans notre travail, la majorité des EIS étaient liée au terrain et aux comorbidités des patients (49 %), du fait de la décompensation de pathologies préexistantes par la prise en charge complexe et invasive de l'IOA. L'augmentation croissante de l'âge des patients opérés explique l'existence de nombreuses comorbidités comparativement au reste de la population.

La littérature rapporte que la prise en charge médico-chirurgicale des infections de prothèses est plus délétère chez les patients de plus de 80 ans, avec une mortalité significativement plus importante (106). Cela n'a pas été retrouvé dans notre étude avec l'absence de significativité concernant l'âge, toutes tranches d'âge confondues. Cependant, on observe malgré la faible puissance de notre étude qu'il y a eu davantage d'EIS chez les plus de 80 ans comparativement au groupe témoin (Tableau VI).

Parmi les autres EIS médicaux, il n'y en a eu que 3 liés aux voies veineuses (infection, thrombose). Cela ne doit cependant pas conduire à prolonger inutilement le traitement parentéral.

---

### Les EIS liés à la prise en charge chirurgicale

- **EIS chirurgicaux « hémorragiques »**

Parmi les EIS liés à la chirurgie, la grande majorité était due aux saignements post-opératoires (81 % des EIS chirurgicaux). Les patients concernés par ces EIS étaient pour 30 % d'entre eux sous anticoagulants curatifs au long cours, ce qui soulève la problématique de gestion de ces traitements en période péri-opératoire et notamment leur reprise en post-opératoire qui peut être dans certains cas trop précoce. En effet, il n'y a pas de réel consensus actuellement concernant la reprise des anticoagulants. Cela dépend du type de chirurgie et de son risque hémorragique, du caractère urgent ou programmé de l'intervention, de l'indication et du type de l'anticoagulation (AVK ou AOD).

Pour les chirurgies à risque hémorragique élevé, selon la société française de réanimation, l'anticoagulation curative par AOD doit être reprise dans les 24 à 72 heures. Une prophylaxie anti-thrombotique veineuse doit être débutée dans les 6 heures après l'intervention, dès que l'hémostase le permet (107). Pour la reprise des AVK suite à une chirurgie invasive, une prophylaxie anti-thrombotique veineuse doit également être débutée dans les 6 heures après l'intervention. Puis dès que l'hémostase le permet, l'anticoagulation curative (si elle est indiquée) par héparine en sous cutanée doit être reprise dans les 24 à 72 heures, avec un relais dès que possible par AVK et arrêt de l'héparine dès que l'INR est en zone thérapeutique.

Cependant, il n'y a pas eu dans notre étude significativement plus d'EIS d'ordre hémorragique pour le groupe de patient sous anticoagulants au long cours. L'intervalle n'étant pas très large, la puissance ne semble pas être en cause.

Ces événements hémorragiques post-opératoires ont représenté 31,5 % des EIS dans notre étude, ce qui est une part non négligeable, supérieure à celle des EIS liés à l'antibiothérapie. Il est donc important de se pencher sur les indications et modalités de prescription de l'anticoagulation compte tenu de la proportion d'hématomes post-opératoires avec dans certains cas une nécessité de réintervention, ce qui n'est pas anodin dans ces situations déjà complexes avec des patients fragiles.

A l'inverse, nous n'avons observé aucune complication d'ordre thrombo-embolique. Cela permet de penser que la prescription d'une anticoagulation préventive en période post-opératoire chez les patients nécessitant habituellement une anticoagulation curative est suffisante (à l'exception des patients ayant une valve cardiaque mécanique).

- **EIS chirurgicaux « orthopédiques »**

Les EIS d'ordre orthopédique (hors hémorragique) ont représenté 19 % des EIS chirurgicaux. Cette part non négligeable peut être expliquée par le fait que notre centre étant un centre de référence, les patients opérés ont des IOA complexes pour lesquelles la prise en charge chirurgicale est délicate.

Il n'y a pas eu de différence significative entre PTG et PTH en matière d'EIS au cours de notre étude.

#### Les EIS liés à l'antibiothérapie

Les EIS liés à l'antibiothérapie ont représenté un taux proche de celui de l'étude de Valour et *al.* (12,7 % vs 15 %) (22) et ne sont donc pas prédominants dans la proportion des EIS. Ces événements indésirables médicamenteux sont ceux attendus et connus qui ont déjà été démontrés dans la littérature : cytopénie, notamment anémie sous linézolide (108), rhabdomyolyse sous daptomycine (109), cytolyse sous rifampicine (110). La pancréatite sous cotrimoxazole est également un événement indésirable connu, décrit dans la littérature (111).

Concernant l'antibiothérapie probabiliste, les habitudes de notre centre ont été modifiées à partir de 2016, avec l'introduction du linézolide à la place de la vancomycine. Ce changement fait suite à la publication d'articles faisant état de cas d'insuffisance rénale accrue par l'association de vancomycine et pipéracilline/tazobactam, caractérisée par des valeurs de créatinémie pouvant être multipliées par 4 (112–114). Cependant, aucun EIS d'ordre rénal n'a été constaté avec cette association dans la première période de notre travail.

#### Les facteurs de risques identifiés associés aux EIS

Concernant les facteurs de risques identifiés, **l'obésité** et la **chirurgie en deux temps opératoires** sont ceux qui étaient le plus souvent associés à la survenue d'EIS au cours de notre étude. Les autres variables n'ont pas été significatives du fait du manque de puissance des différents groupes, comme en témoignent les intervalles souvent trop larges.

L'obésité est un facteur de risque reconnu d'IPA, avec un risque d'autant plus important que l'IMC est élevé (73). Le fait que ce paramètre soit significativement associé à la survenue d'EIS de cette étude n'est donc pas surprenant. L'obésité est un problème de santé publique grandissant et elle est souvent en cause dans l'usure précoce articulaire, menant à la pose d'une prothèse, notamment de genou. Il a été également reconnu que l'obésité accentuait

le risque de complications chirurgicales et anesthésiques, accroissant par conséquence le risque d'EIS (115). Cependant, une situation de prothèse infectée est souvent une urgence thérapeutique ne laissant pas au patient le temps de perdre du poids avant l'intervention. Les patients souffrant d'obésité devraient faire l'objet d'une prévention en amont de leur implantation prothétique, avec une incitation importante à la perte de poids, au vu des résultats de cette étude ainsi que de ce qui est décrit dans la littérature.

Le second facteur de risque significativement associé à la survenue d'un EIS est le remplacement prothétique en 2 temps opératoires. Parmi les 50 patients ayant présenté des EIS, 45 (90 %) avaient subi un changement en deux temps opératoires et 5 (10 %) avaient bénéficié d'une chirurgie en un temps. Ces résultats sont le reflet de la réalité empirique de la prise en charge des IPA qui sont majoritairement traitées en Europe et en Amérique du Nord par un changement prothétique en deux temps opératoires. Cette pratique qui constitue "le gold standard" (116) se justifie par le fait que le terrain de ces patients est souvent défavorable à une prise en charge en un temps avec un état cutané en regard de la prothèse abimé, une structure osseuse altérée, ou une présentation microbienne complexe (germe inconnu, profil de résistance complexe...) (102). Le taux de réussite du changement en deux temps est de l'ordre de 90 % et peut aller jusqu'à 95 % selon certaines études (117). Cependant, cette chirurgie est davantage à risque d'EIS du fait de la nécessité d'effectuer deux interventions et de la survenue d'EI possible entre ces deux temps opératoires. Cela s'est vérifié dans notre étude avec un OR à 4,27 pour cette prise en charge chirurgicale comparativement à une chirurgie en 1 temps.

Une méta-analyse récente a démontré que le taux d'échec des changements en un temps est sensiblement similaire à celui des changements en deux temps (118). Cette prise en charge étant moins pourvoyeuse d'EIS, elle serait à privilégier pour les patients dont le terrain et la présentation clinique de l'IPA le permet.

Les patients de notre étude étant issus d'un centre tertiaire « de dernier recours », ils présentent des situations d'IOA complexes par définition et leur prise en charge est d'autant plus délicate. Ainsi, une même étude qui serait réalisée dans un centre « primaire » ne mettrait probablement pas en évidence autant d'EIS. L'incidence de ces EIS au cours de cette étude est non négligeable et doit amener les différents praticiens (chirurgiens et anesthésistes) à se poser la question du bien-fondé d'une telle prise en charge. Ainsi, un patient ayant déjà subi plusieurs interventions orthopédiques s'étant compliquées de sepsis ou ayant des facteurs de risque d'EIS devrait être évalué attentivement et la contre-indication à une nouvelle intervention envisagée.

L'évaluation des patients en pré-opératoire est essentielle et doit au mieux apprécier la balance bénéfice-risque chirurgical. Cette étude a montré que certains facteurs de risques multiplient de manière importante le risque d'EIS. On peut se poser la question de la création d'un score d'opérabilité à établir en pré-opératoire, incluant les comorbidités des patients et les données cliniques de l'infection de prothèse, afin de prédire au mieux le retentissement d'une telle prise en charge chirurgicale. Cela permettrait d'avoir une meilleure visibilité de la balance bénéfice-risque, de façon à définir la prise en charge la plus adéquate à proposer au patient avec pour but de diminuer l'incidence de ces EIS qui ont un retentissement majeur chez ces patients déjà fragiles.

#### Forces et limites de l'étude

Le sujet de notre étude n'a fait l'objet que de très peu d'articles dans la littérature. Aucun n'a analysé les facteurs de risque des EIS et une seule publication récente a décrit les EIS médico-chirurgicaux toutes IOA confondues (105). Notre travail prend en compte la totalité des EIS contrairement aux autres études qui ne s'intéressent qu'aux complications du traitement antibiotiques ou du traitement chirurgical.

Les limites de notre travail résident dans le fait qu'il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, avec une population qui n'est pas très importante ( $n = 118$ ). En conséquence, les statistiques se sont trouvées limitées par un manque de puissance. Par ailleurs, la classification en grade de sévérité des EIS a été faite selon notre jugement, en essayant le plus possible de se rapprocher de la classification CTCAE. De plus, le recueil de données a été établi depuis des dossiers informatisés qui peuvent dans certains cas manquer d'informations ou de précisions.

De ce fait, une étude multicentrique qui comprendrait plus de patients, issus d'autres CRIIOAC, permettrait d'avoir un meilleur reflet des EIS et de leur facteurs de risque à l'échelle nationale.

## CONCLUSION

La survenue d'EIS est fréquente au cours des 6 semaines suivant la prise en charge médico-chirurgicale d'infection de prothèse de genou ou de hanche, avec changement d'implant en un ou deux temps opératoires. Les EIS d'ordres médicaux sont majoritairement en lien avec le terrain et les **comorbidités** des patients. La survenue d'**accidents hémorragiques** constitue la principale complication d'ordre chirurgicale.

Les facteurs associés aux EIS sont le changement en **deux temps opératoires** et l'**obésité**. Cela devrait encourager les praticiens à proposer, quand la situation le permet, un changement en un temps opératoire. L'obésité devrait surtout faire l'objet d'une prévention en amont, car elle représente un facteur de risque d'infection et est associée, selon notre étude, de manière significative à la survenue d'EIS.

Une évaluation précise des patients en période pré-opératoire est donc essentielle. Ainsi, une étude multicentrique regroupant plusieurs CRIOAC devrait être réalisée afin d'avoir une meilleure évaluation des EIS et de leur facteurs de risques associés. Aussi, à partir de ces derniers et des données actuelles de la littérature, une étude expérimentant un score d'opérabilité avec pour critère principal de jugement la survenue d'EIS serait toute aussi intéressante car l'utilisation d'un tel outil dans ces situations complexes constituerait une aide décisionnelle.

---

# BIBLIOGRAPHIE

1. Leitner L, Türk S, Heidinger M, Stöckl B, Posch F, Maurer-Ertl W, et al. Trends and Economic Impact of Hip and Knee Arthroplasty in Central Europe: Findings from the Austrian National Database. *Scientific Reports*. 2018;8(1):4707.
2. Niemeläinen MJ, Mäkelä KT, Robertsson O, W-Dahl A, Furnes O, Fenstad AM, et al. Different incidences of knee arthroplasty in the Nordic countries. *Acta Orthop*. 2017;88(2):173-8.
3. Cnudde P, Nemes S, Bülow E, Timperley J, Malchau H, Kärrholm J, et al. Trends in hip replacements between 1999 and 2012 in Sweden. *J Orthop Res*. janv 2018;36(1):432-42.
4. Hooper G, Lee AJ-J, Rothwell A, Frampton C. Current trends and projections in the utilisation rates of hip and knee replacement in New Zealand from 2001 to 2026. *N Z Med J*. 2014;127(1401):82-93.
5. Singh JA, Vessely MB, Harmsen WS, Schleck CD, Melton LJ, Kurland RL, et al. A population-based study of trends in the use of total hip and total knee arthroplasty, 1969-2008. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(10):898-904.
6. Singh JA. Epidemiology of Knee and Hip Arthroplasty: A Systematic Review. *Open Orthop J*. 2011;5:80-5.
7. Pabinger C, Geissler A. Utilization rates of hip arthroplasty in OECD countries. *Osteoarthr Cartil*. 2014;22(6):734-41.
8. Culliford D, Maskell J, Judge A, Cooper C, Prieto-Alhambra D, Arden NK, et al. Future projections of total hip and knee arthroplasty in the UK: results from the UK Clinical Practice Research Datalink. *Osteoarthr Cartil*. 2015;23(4):594-600.
9. Inacio MCS, Graves SE, Pratt NL, Roughead EE, Nemes S. Increase in Total Joint Arthroplasty Projected from 2014 to 2046 in Australia: A Conservative Local Model With International Implications. *Clin Orthop Relat Res*. 2017;475(8):2130-7.
10. Inacio MCS, Paxton EW, Graves SE, Namba RS, Nemes S. Projected increase in total knee arthroplasty in the United States - an alternative projection model. *Osteoarthr Cartil*. 2017;25(11):1797-803.
11. Pilz V, Hanstein T, Skripitz R. Projections of primary hip arthroplasty in Germany until 2040. *Acta Orthop*. juin 2018;89(3):308-13.
12. Nemes S, Gordon M, Rogmark C, Rolfson O. Projections of total hip replacement in Sweden from 2013 to 2030. *Acta Orthop*. 2014;85(3):238-43.

13. Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am.* 2007;89(4):780-5.
14. Zmistowski B, Karam JA, Durinka JB, Casper DS, Parvizi J. Periprosthetic Joint Infection Increases the Risk of One-Year Mortality: The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume. 2013;95(24):2177-84.
15. Lum ZC, Natsuhara KM, Shelton TJ, Giordani M, Pereira GC, Meehan JP. Mortality During Total Knee Periprosthetic Joint Infection. 2018.
16. Boddapati V, Fu MC, Mayman DJ, Su EP, Sculco PK, McLawhorn AS. Revision Total Knee Arthroplasty for Periprosthetic Joint Infection Is Associated With Increased Postoperative Morbidity and Mortality Relative to Noninfectious Revisions. 2017.
17. Haddad FS, Ngu A, Negus JJ. Prosthetic joint infections and cost analysis? *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2017;971:93-100.
18. Alp E, Cevahir F, Ersoy S, Guney A. Incidence and economic burden of prosthetic joint infections in a university hospital: A report from a middle-income country. *Journal of Infection and Public Health.* 2016;9(4):494-8.
19. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-Joint Infections. *New England Journal of Medicine.* 2004;351(16):1645-54.
20. Abblitt WP, Ascione T, Bini S, Bori G, Brekke AC, Chen AF, et al. Hip and Knee Section, Outcomes: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *The Journal of Arthroplasty.*
21. Kapadia BH, Berg RA, Daley JA, Fritz J, Bhave A, Mont MA. Periprosthetic joint infection. *The Lancet.* 2016;387(10016):386-94.
22. Valour F, Karsenty J, Bouaziz A, Ader F, Tod M, Lustig S, et al. Antimicrobial-Related Severe Adverse Events during Treatment of Bone and Joint Infection Due to Methicillin-Susceptible *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(2):746-55.
23. Mäkelä KT, Matilainen M, Pulkkinen P, Fenstad AM, Havelin L, Engesaeter L, et al. Failure rate of cemented and uncemented total hip replacements: register study of combined Nordic database of four nations. *BMJ.* 13 janv 2014;348:f7592.
24. Karachalios T, Komnos G, Koutalos A. Total hip arthroplasty: Survival and modes of failure. *EFORT Open Reviews.* 2018;3(5):232-9.
25. Argenson J-N, Boisgard S, Parratte S, Descamps S, Bercovy M, Bonneville P, et al. Survival analysis of total knee arthroplasty at a minimum 10 years' follow-up: a multicenter French nationwide study including 846 cases. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2013;99(4):385-90.

- 
26. Robertsson O, Bizjajeva S, Fenstad AM, Furnes O, Lidgren L, Mehnert F, et al. Knee arthroplasty in Denmark, Norway and Sweden. A pilot study from the Nordic Arthroplasty Register Association. *Acta Orthop*. 2010;81(1):82-9.
  27. [Internet]. Disponible sur: <http://www.njrcentre.org.uk/njrcentre/default.aspx>
  28. Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique - SoFCOT Total Hip Arthroplasty Register Biannual report 2017 [Internet]. Disponible sur: <http://www.sofcot.fr/CNP-SOFCOT/Actualites/SoFCOT-Total-Hip-Arthroplasty-Register-Biannual-report-2017>
  29. Weaver MJ. Total hip arthroplasty and the treatment of hip osteoarthritis. In: *Principles of Orthopedic Practice for Primary Care Providers*. 2017. p. 111-23.
  30. Jin Z-K, Yang Y, Xu C-X, Yang B, Lammi MJ, Chang Y-H, et al. Outcomes of total knee arthroplasty in the adult Kashin-Beck disease with severe osteoarthritis. 2018.
  31. Shan L, Shan B, Suzuki A, Nouh F, Saxena A. Intermediate and long-term quality of life after total knee replacement: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Bone and Joint Surgery - American Volume*. 2015;97(2):156-68.
  32. Shan L, Shan B, Graham D, Saxena A. Total hip replacement: A systematic review and meta-analysis on mid-term quality of life. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2014;22(3):389-406.
  33. Barbero JM, Montero E, Vallés A, Plasencia MA, Romanyk J, Gómez J. [Prosthetic joint infection in patients with hip fracture. Differences from infection of elective prosthesis]. *Rev Esp Quimioter*. 2016;29(5):273-7.
  34. Font-Vizcarra L, Zumbado A, García S, Bosch J, Mensa J, Soriano A. Relationship between haematoma in femoral neck fractures contamination and early postoperative prosthetic joint infection. *Injury*. 2011;42(2):200-3.
  35. Blomfeldt R, Kasina P, Ottosson C, Enocson A, Lapidus LJ. Prosthetic joint infection following hip fracture and degenerative hip disorder: a cohort study of three thousand, eight hundred and seven consecutive hip arthroplasties with a minimum follow-up of five years. *Int Orthop*. 2015;39(11):2091-6.
  36. Guren E, Figved W, Frihagen F, Watne LO, Westberg M. Prosthetic joint infection—a devastating complication of hemiarthroplasty for hip fracture. *Acta Orthopaedica*. 2017;88(4):383-9.
  37. Dale H, Fenstad AM, Hallan G, Havelin LI, Furnes O, Overgaard S, et al. Increasing risk of prosthetic joint infection after total hip arthroplasty. *Acta Orthopaedica*. 2012;83(5):449-58.
-

- 
38. Colas S, Ocean B-V, Rudnichi A, Dray-Spira R, Zureik M. Étude d'utilisation des prothèses articulaires de genou en France entre 2008 et 2013. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 2016;64:S23.
  39. Haute Autorité de Santé - Evaluation des Prothèses de hanche [Internet]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2006405/fr/evaluation-des-protheses-de-hanche](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2006405/fr/evaluation-des-protheses-de-hanche)
  40. Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA, Abu-Rmeileh NM, Acosta-Cazares B, Acuin C, et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *The Lancet*. 2017;390(10113):2627-42.
  41. Peralta M, Ramos M, Lipert A, Martins J, Marques A. Prevalence and trends of overweight and obesity in older adults from 10 European countries from 2005 to 2013. *Scandinavian Journal of Public Health*. 2018;46(5):522-9.
  42. OCDE. Hip and knee replacement. 2017;178-9.
  43. Lamagni T. Epidemiology and burden of prosthetic joint infections. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(suppl\_1):i5-10.
  44. Grammatico-Guillon L. Intérêt et limites du programme de médicalisation du système d'information dans la surveillance des infections sur prothèse ostéo-articulaire. *Hygiènes*. 2015;XXIII:25.
  45. Grammatico-Guillon L, Rusch E, Astagneau P. Surveillance of prosthetic joint infections: international overview and new insights for hospital databases. *Journal of Hospital Infection*. 2015;89(2):90-8.
  46. la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), Collège des Universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT), Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP), Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR), Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (SOFOT), Société Française d'Hygiène Hospitalière (SFHH), et al. [Clinical practice recommendations. Osteoarticular infections on materials (prosthesis, implant, osteosynthesis)]. *Med Mal Infect*. 2009;39(11):815-63.
  47. Sendi P, Zimmerli W. Challenges in periprosthetic knee-joint infection. *Int J Artif Organs*. 2011;34(9):947-56.
  48. Trebše R. *Infected Total Joint Arthroplasty: The Algorithmic Approach*. Springer Science & Business Media; 2012. 315 p.
  49. López D, Vlamakis H, Kolter R. Biofilms. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2010;2(7):a000398.
  50. Donlan RM. Biofilms: microbial life on surfaces. *Emerging Infect Dis*. 2002;8(9):881-90.
-

- 
51. Guilhen C, Forestier C, Balestrino D. Biofilm dispersal: multiple elaborate strategies for dissemination of bacteria with unique properties. *Mol Microbiol.* 2017;105(2):188-210.
  52. Otto M. Staphylococcal Biofilms. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2008;322:207-28.
  53. Jacqueline C, Caillon J. Impact of bacterial biofilm on the treatment of prosthetic joint infections. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(suppl\_1):i37-40.
  54. Ellington JK, Reilly SS, Ramp WK, Smeltzer MS, Kellam JF, Hudson MC. Mechanisms of *Staphylococcus aureus* invasion of cultured osteoblasts. *Microb Pathog.* 1999;26(6):317-23.
  55. Anderl JN, Franklin MJ, Stewart PS. Role of antibiotic penetration limitation in *Klebsiella pneumoniae* biofilm resistance to ampicillin and ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44(7):1818-24.
  56. Ceri H, Olson ME, Stremick C, Read RR, Morck D, Buret A. The Calgary Biofilm Device: new technology for rapid determination of antibiotic susceptibilities of bacterial biofilms. *J Clin Microbiol.* 1999;37(6):1771-6.
  57. Holleyman RJ, Baker P, Charlett A, Gould K, Deehan DJ. Microorganisms responsible for periprosthetic knee infections in England and Wales. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2016;24(10):3080-7.
  58. Moran E, Masters S, Berendt AR, McLardy-Smith P, Byren I, Atkins BL. Guiding empirical antibiotic therapy in orthopaedics: The microbiology of prosthetic joint infection managed by debridement, irrigation and prosthesis retention. *Journal of Infection.* 2007;55(1):1-7.
  59. Phillips JE, Crane TP, Noy M, Elliott TSJ, Grimer RJ. The incidence of deep prosthetic infections in a specialist orthopaedic hospital: a 15-year prospective survey. *J Bone Joint Surg Br.* 2006;88(7):943-8.
  60. Arciola CR, Campoccia D, Ehrlich GD, Montanaro L. Biofilm-based implant infections in orthopaedics. *Adv Exp Med Biol.* 2015;830:29-46.
  61. Grammatico-Guillon L, Baron S, Gettner S, Lecuyer A-I, Gaborit C, Rosset P, et al. Bone and joint infections in hospitalized patients in France, 2008: clinical and economic outcomes. *Journal of Hospital Infection.* 2012;82(1):40-8.
  62. Dumaine V, Jeanne L, Paul G, Eyrolle L, Salmon-Ceron D, Tomeno B, et al. [Surveillance of operative site infections in an orthopedic and traumatology surgery department: an example of methodology]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot.* 2007;93(1):30-6.
-

- 
63. Gundtoft PH, Pedersen AB, Schönheyder HC, Møller JK, Overgaard S. One-year incidence of prosthetic joint infection in total hip arthroplasty: a cohort study with linkage of the Danish Hip Arthroplasty Register and Danish Microbiology Databases. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2017;25(5):685-93.
  64. Bjerke-Kroll BT, Christ AB, McLawhorn AS, Sculco PK, Jules-Elysée KM, Sculco TP. Periprosthetic joint infections treated with two-stage revision over 14 years: an evolving microbiology profile. *J Arthroplasty*. 2014;29(5):877-82.
  65. Osmon DR. Microbiology and antimicrobial challenges of prosthetic joint infection. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2017;25:S17-9.
  66. Teterycz D, Ferry T, Lew D, Stern R, Assal M, Hoffmeyer P, et al. Outcome of orthopedic implant infections due to different staphylococci. *Int J Infect Dis*. 2010;14(10):e913-918.
  67. Aggarwal VK, Bakhshi H, Ecker NU, Parvizi J, Gehrke T, Kendoff D. Organism profile in periprosthetic joint infection: pathogens differ at two arthroplasty infection referral centers in Europe and in the United States. *The journal of knee surgery*. 2014;27(5):399-406.
  68. Drago L, Vecchi ED, Bortolin M, Zagra L, Romanò CL, Cappelletti L. Epidemiology and Antibiotic Resistance of Late Prosthetic Knee and Hip Infections. *The Journal of Arthroplasty*. 2017;32(8):2496-500.
  69. Ascione T, Pagliano P, Mariconda M, Rotondo R, Balato G, Toro A, et al. Factors related to outcome of early and delayed prosthetic joint infections. *Journal of Infection*. 2015;70(1):30-6.
  70. Aggarwal VK, Bakhshi H, Ecker NU, Parvizi J, Gehrke T, Kendoff D. Organism profile in periprosthetic joint infection: pathogens differ at two arthroplasty infection referral centers in Europe and in the United States. *The journal of knee surgery*. 2014;27(5):399-406.
  71. Cazanave C, Greenwood-Quaintance KE, Hanssen AD, Patel R. *Corynebacterium* prosthetic joint infection. *J Clin Microbiol*. 2012;50(5):1518-23.
  72. Dutronc H, Dauchy FA, Cazanave C, Rougie C, Lafarie-Castet S, Couprie B, et al. *Candida* prosthetic infections: case series and literature review. *Scand J Infect Dis*. 2010;42(11-12):890-5.
  73. Kunutsor SK, Whitehouse MR, Blom AW, Beswick AD, INFORM Team. Patient-Related Risk Factors for Periprosthetic Joint Infection after Total Joint Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2016;11(3):e0150866.
  74. Jung P, Morris AJ, Roberts SA, Zhu M, Frampton C, Young SW. BMI is a key risk factor for early periprosthetic joint infection following total hip and knee arthroplasty. *New Zealand Medical Journal*. 2017;130(1461):24-34.
-

- 
75. Lübbecke A, Zingg M, Vu D, Miozzari HH, Christofilopoulos P, Uçkay I, et al. Body mass and weight thresholds for increased prosthetic joint infection rates after primary total joint arthroplasty. *Acta Orthopaedica*. 2016;87(2):132-8.
  76. Bohl DD, Sershon RA, Fillingham YA, Della Valle CJ. Incidence, Risk Factors, and Sources of Sepsis Following Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016;31(12):2875-2879.e2.
  77. Pugely AJ, Martin CT, Gao Y, Schweizer ML, Callaghan JJ. The Incidence of and Risk Factors for 30-Day Surgical Site Infections Following Primary and Revision Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2015;30(9 Suppl):47-50.
  78. Jämsen E, Nevalainen P, Eskelinen A, Huotari K, Kalliovalkama J, Moilanen T. Obesity, Diabetes, and Preoperative Hyperglycemia as Predictors of Periprosthetic Joint Infection: A Single-Center Analysis of 7181 Primary Hip and Knee Replacements for Osteoarthritis. *The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume*. 2012;94(14):e101-1-9.
  79. Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. *Bone Joint J*. 2013;95-B(11):1450-2.
  80. Marchant MH, Viens NA, Cook C, Vail TP, Bolognesi MP. The impact of glycemic control and diabetes mellitus on perioperative outcomes after total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2009;91(7):1621-9.
  81. Jämsen E, Nevalainen P, Kalliovalkama J, Moilanen T. Preoperative hyperglycemia predicts infected total knee replacement. *European Journal of Internal Medicine*. 2010;21(3):196-201.
  82. Iorio R, Williams KM, Marcantonio AJ, Specht LM, Tilzey JF, Healy WL. Diabetes Mellitus, Hemoglobin A1C, and the Incidence of Total Joint Arthroplasty Infection. *The Journal of Arthroplasty*. 2012;27(5):726-729.e1.
  83. Maradit Kremers H, Lewallen LW, Mabry TM, Berry DJ, Berbari EF, Osmon DR. Diabetes Mellitus, Hyperglycemia, Hemoglobin A1C and the Risk of Prosthetic Joint Infections in Total Hip and Knee Arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*. 2015;30(3):439-43.
  84. Tan TL, Rajeswaran H, Haddad S, Shahi A, Parvizi J. Increased Risk of Periprosthetic Joint Infections in Patients With Hypothyroidism Undergoing Total Joint Arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*. 2016;31(4):868-71.
  85. Jiang SL, Schairer WW, Bozic KJ. Increased Rates of Periprosthetic Joint Infection in Patients With Cirrhosis Undergoing Total Joint Arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2014;472(8):2483-91.
  86. Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America | *Clinical Infectious Diseases* | Oxford Academic [Internet]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/cid/article/56/1/e1/415705>
-

- 
87. Parvizi J, Tan TL, Goswami K, Higuera C, Valle CD, Chen AF, et al. The 2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence-Based and Validated Criteria. *The Journal of Arthroplasty*. 2018;33(5):1309-1314.e2.
  88. Yan CH, Arciola CR, Soriano A, Levin LS, Bauer TW, Parvizi J. Team Approach: The Management of Infection After Total Knee Replacement. *Jbjs Reviews [Internet]*. 2018; 6(4). Disponible sur: <https://insights.ovid.com/crossref?an=01874474-201804000-00001>
  89. Darouiche RO. Treatment of infections associated with surgical implants. *N Engl J Med*. 2004;350(14):1422-9.
  90. Zywiell MG, Johnson AJ, Stroh DA, Martin J, Marker DR, Mont MA. Prophylactic oral antibiotics reduce reinfection rates following two-stage revision total knee arthroplasty. *Int Orthop*. 2011;35(1):37-42.
  91. Høiby N, Bjarnsholt T, Moser C, Bassi GL, Coenye T, Donelli G, et al. ESCMID \* guideline for the diagnosis and treatment of biofilm infections 2014. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015;21:S1-25.
  92. Johnson AJ, Zywiell MG, Jones LC, Delanois RE, Stroh DA, Mont MA. Reduced re-infection rates with postoperative oral antibiotics after two-stage revision hip arthroplasty. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:123.
  93. Frank JM, Kayupov E, Moric M, Segreti J, Hansen E, Hartman C, et al. The Mark Coventry, MD, Award: Oral Antibiotics Reduce Reinfection After Two-Stage Exchange: A Multicenter, Randomized Controlled Trial. *Clin Orthop Relat Res*. 2017;475(1):56-61.
  94. Lora-Tamayo J, Euba G, Cobo J, Horcajada JP, Soriano A, Sandoval E, et al. Short- versus long-duration levofloxacin plus rifampicin for acute staphylococcal prosthetic joint infection managed with implant retention: a randomised clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;48(3):310-6.
  95. Fehring TK, Odum SM, Berend KR, Jiranek WA, Parvizi J, Bozic KJ, et al. Failure of irrigation and débridement for early postoperative periprosthetic infection. *Clin Orthop Relat Res*. 2013;471(1):250-7.
  96. Romanò CL, Manzi G, Logoluso N, Romanò D. Value of debridement and irrigation for the treatment of peri-prosthetic infections. A systematic review. *Hip Int*. 2012;22 Suppl 8:S19-24.
  97. Urish KL, Bullock AG, Kreger AM, Shah NB, Jeong K, Rothenberger SD, et al. A Multicenter Study of Irrigation and Debridement in Total Knee Arthroplasty Periprosthetic Joint Infection: Treatment Failure Is High. *The Journal of Arthroplasty*. 2018;33(4):1154-9.
  98. Letouvet B, Arvieux C, Leroy H, Polard J-L, Chapplain J-M, Common H, et al. Predictors of failure for prosthetic joint infections treated with debridement. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2016;46(1):39-43.
-

- 
99. Duque AF, Post ZD, Lutz RW, Orozco FR, Pulido SH, Ong AC. Is There Still a Role for Irrigation and Debridement With Liner Exchange in Acute Periprosthetic Total Knee Infection? *The Journal of Arthroplasty*. 2017;32(4):1280-4.
  100. Riesgo AM, Liporace FA. Strategies for Management of Periprosthetic Joint Infection. *Bulletin of the Hospital for Joint Diseases*. 2018;76(1):55-61.
  101. Klouche S, Sariali E, Mamoudy P. Total hip arthroplasty revision due to infection: a cost analysis approach. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2010;96(2):124-32.
  102. Lichstein P, Gehrke T, Lombardi A, Romano C, Stockley I, Babis G, et al. One-stage versus two-stage exchange. *J Orthop Res*. 2014;32 Suppl 1:S141-146.
  103. Jiranek WA, Waligora AC, Hess SR, Golladay GL. Surgical Treatment of Prosthetic Joint Infections of the Hip and Knee: Changing Paradigms? *The Journal of Arthroplasty*. 2015;30(6):912-8.
  104. DGOS. Infections Ostéo-Articulaires complexes [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2016. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/infections-osteo-articulaires/article/infections-osteo-articulaires-complexes>
  105. Li H-K, Rombach I, Zambellas R, Walker AS, McNally MA, Atkins BL, et al. Oral versus Intravenous Antibiotics for Bone and Joint Infection. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(5):425-36.
  106. Jamakorzyan C, Meyssonier V, Kerroumi Y, Villain B, Heym B, Lhotellier L, et al. Curative treatment of prosthetic joint infection in patients younger than 80 vs. 80 or older. *Joint Bone Spine*. 2019;
  107. Albaladejo P, Bonhomme F, Blais N, Collet JP, Faraoni D, Fontana P, et al. Gestion des anticoagulants oraux directs pour la chirurgie et les actes invasifs programmés : propositions réactualisées du Groupe d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) – septembre 2015. *Anesthésie & Réanimation*. 2016; 2(6): 414-20.
  108. Hanai Y, Matsuo K, Ogawa M, Higashi A, Kimura I, Hirayama S, et al. A retrospective study of the risk factors for linezolid-induced thrombocytopenia and anemia. *J Infect Chemother*. 2016; 22(8): 536-42.
  109. King ST, Walker ED, Cannon CG, Finley RW. Daptomycin-induced rhabdomyolysis and acute liver injury. *Scand J Infect Dis*. 2014;46(7):537-40.
  110. An Update on Drug-induced Liver Injury [Internet]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3940315/>
  111. Park TY, Oh H-C, Do JH. A case of recurrent pancreatitis induced by trimethoprim-sulfamethoxazole re-exposure. *Gut Liver*. 2010;4(2):250-2.
-

- 
112. Navalkele B, Pogue JM, Karino S, Nishan B, Salim M, Solanki S, et al. Risk of Acute Kidney Injury in Patients on Concomitant Vancomycin and Piperacillin-Tazobactam Compared to Those on Vancomycin and Cefepime. *Clin Infect Dis*. 2017;64(2):116-23.
  113. Epidemiology of Acute Kidney Injury among Patients Receiving Concomitant Vancomycin and Piperacillin-Tazobactam: Opportunities for Antimicrobial St... - PubMed - NCBI [Internet]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27067325>
  114. Joseph C, Robineau O, Titecat M, Putman S, Blondiaux N, Loiez C, et al. Daptomycin versus Vancomycin as Post-Operative Empirical Antibiotic Treatment for Prosthetic Joint Infections: A Case-Control Study. *J Bone Jt Infect*. 2019;4(2):72-5.
  115. Gurunathan U, Anderson C, Berry KE, Whitehouse SL, Crawford RW. Body mass index and in-hospital postoperative complications following primary total hip arthroplasty. *HIP International*. 2018;28(6):613-21.
  116. Charette RS, Melnic CM. Two-Stage Revision Arthroplasty for the Treatment of Prosthetic Joint Infection. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2018;11(3):332-40.
  117. Lu J, Han J, Zhang C, Yang Y, Yao Z. Infection after total knee arthroplasty and its gold standard surgical treatment: Spacers used in two-stage revision arthroplasty. *Intractable Rare Dis Res*. 2017;6(4):256-61.
  118. Rowan FE, Donaldson MJ, Pietrzak JR, Haddad FS. The Role of One-Stage Exchange for Prosthetic Joint Infection. *Current Reviews in Musculoskeletal Medicine*. 2018;11(3):370.

# SERMENT MEDICAL

~

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses : que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

# ABSTRACT

---

**Introduction:** The treatment of infections following hip (THA) and knee prosthesis (TKA) by changing the implant in one or two stages with antibiotic therapy is a complex procedure that can be associated with complications. However, the occurrence of severe adverse events (SAEs) and their associated risk factor during this treatment has been little evaluated.

**Objective:** The objective of our study was the description of SAEs in the medico-surgical management of hip and knee infections (PJI), and the identification of risk factors associated with their occurrence.

**Patients and methods:** A retrospective study including patients treated for THA or TKA infection in a reference center for osteoarticular infections (CRIOA) with 1 or 2-stage implant replacement. The objective was to describe Grade  $\geq 3$  SAEs that occurred within 6 weeks of the start of surgical management of the infection (CTCAE classification, grade 3: Significant event without a life-threatening condition, grade 4: life-threatening, grade 5: death).

**Results:** One hundred and eighteen patients were identified between January 1, 2013 and December 31, 2017. The average age was 71 years (range: 43-90 years) and 66 patients were male (55.9 %). Seventy-three patients (61.9 %) had THA infection and 45 (38.1 %) had TKA infection. Patients had the following comorbidities: heart disease ( $n = 47$ , of which 18 patients on VKA and 6 on DOACs), immunodeficiency or history of neoplasia ( $n = 37$ ), diabetes ( $n = 18$ ), obesity ( $n = 16$ ) or chronic kidney insufficiency ( $n = 8$ ). We observed 191 all-grade adverse events, including 71 SAE in 50 patients (42.3 %). Sixteen SAEs had an evolution of the infection. The remaining 55 SAEs occurred in 41 patients (34.7 %). This consisted of 47 SAE grade 3 and 8 SAE grade 4. These 55 SAEs were distributed as follows: 17 bleedings requiring transfusion, 9 cardiopulmonary, 7 antibiotic-related, 8 infectious, unrelated to osteoarticular infection, 5 acute renal failures and / or ionic disorders, 4 mechanical surgical complications, 4 neurological or digestive SAE and 1 hematologic SAE. The risk factors identified were two-stage management, with OR 4.27 95% CI [1.31-13.92],  $p = 0.016$  and obesity with OR 3.49 CI 95 % [1.01-11.98],  $p = 0.047$ .

**Conclusion:** The occurrence of SAE is frequent within 6 weeks following a change of joint prosthesis for infection and is related to the frequency of comorbidities in this population. The risk factors significantly associated with these SAEs are obesity and prosthetic change in two stages.

# DISCIPLINE

---

Infections

# KEYWORDS

---

Joint prosthesis, infection, severe adverse events, risk factors

# RÉSUMÉ

---

**Introduction :** Le traitement des infections de prothèse de hanche (PTH) et de genou (PTG) par changement de l'implant en un ou deux temps avec antibiothérapie correspond à des procédures complexes qui peuvent être associées à des complications. La survenue d'événements indésirables sévères (EIS) et leur facteur de risque associés au cours de cette prise en charge a été cependant peu évaluée.

**Objectif :** L'objectif de notre étude était la description des EIS lors de la prise en charge médico-chirurgicale des IPA de hanche et de genou, et l'identification des facteurs de risque associés à leur survenue.

**Patients et méthode :** Étude rétrospective incluant les patients traités pour infection de PTH ou de PTG dans un centre de référence infections ostéo-articulaires (CRIOA) avec changement de l'implant en 1 ou 2 temps. L'objectif était de décrire les EIS de grades  $\geq 3$  survenus dans les 6 semaines suivant le début de prise en charge chirurgicale de l'infection (classification CTCAE ; grade 3 : événement significatif sans mise en jeu du pronostic vital, grade 4 : mise en jeu du pronostic vital, grade 5 : décès).

**Résultats :** Cent dix-huit patients ont été identifiés entre le 1<sup>er</sup> janvier 2013 et le 31 décembre 2017. L'âge moyen était de 71 ans (extrêmes : 43-90 ans) et 66 patients étaient de sexe masculin (55,9 %). Soixante-treize patients (61,9 %) avaient une infection de PTH et 45 patients (38,1 %) une infection de PTG. Les patients avaient les comorbidités suivantes : cardiopathies ( $n = 47$ , dont 18 patients sous AVK et 6 sous AOD), immunodépression ou antécédent de néoplasie ( $n = 37$ ), diabète ( $n = 18$ ), obésité ( $n = 16$ ) ou insuffisance rénale chronique ( $n = 8$ ). Nous avons observé 191 événements indésirables tous grades, dont 71 EIS survenus chez 50 patients (42,3 %). Seize EIS correspondaient à une évolutivité de l'infection. Les 55 EIS restants sont survenus chez 41 patients (34,7 %). Il s'agissait de 47 EIS grade 3 et 8 EIS grade 4. Ces 55 EIS se répartissaient comme suit : 17 saignements nécessitant transfusion, 9 de nature cardio-pulmonaire, 7 liés aux antibiotiques, 8 de nature infectieuse sans lien avec l'IOA, 5 insuffisances rénales aiguës et/ou troubles ioniques, 4 complications mécaniques chirurgicales, 4 EIS neurologiques ou digestifs et 1 EIS hématologique. Les facteurs de risque identifiés ont été la prise en charge en deux temps opératoire, avec un OR à 4,27 IC95 % [1,31-13,92],  $p = 0,016$  et l'obésité avec un OR à 3,49 IC95 % [1,01-11,98],  $p = 0,047$ .

**Conclusion :** La survenue d'EIS est fréquente dans les 6 semaines suivant un changement de prothèse articulaire pour infection et est en relation avec la fréquence des comorbidités dans cette population. Les facteurs de risque significativement associés à ces EIS sont l'obésité et le changement prothétique en deux temps opératoire.

## DISCIPLINE

---

Infectiologie

## MOTS CLÉS

---

Prothèse articulaire, infection, événements indésirables sévères, facteurs de risque