Évaluation de l'efficacité et de la tolérance des différentes antibiothérapies probabilistes per-opératoires utilisées dans les infections sur prothèses orthopédiques (hanche, genou et épaule) au CHU de Bordeaux

Antoine de Coucy

▶ **To cite this version:**

Antoine de Coucy. Évaluation de l'efficacité et de la tolérance des différentes antibiothérapies probabilistes per-opératoires utilisées dans les infections sur prothèses orthopédiques (hanche, genou et épaule) au CHU de Bordeaux. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02935537

HAL Id: dumas-02935537

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02935537

Submitted on 10 Sep 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 PHARMACEUTIQUES

Année 2020 Thèse n°54

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 27/05/20

Par Antoine DE COUCY

Né le 20/07/1992 à Saint-Palais (64)

Evaluation de l'efficacité et de la tolérance des différentes antibiothérapies probabilistes per-opératoires utilisées dans les infections sur prothèses orthopédiques (hanche, genou et épaule) au CHU de Bordeaux

Directeur de thèse :

Madame le Dr. Caroline Baudet, Praticien Hospitalier

Membres du jury :

Pr. M. AULOIS-GRIOT	Professeur des Universités	Présidente
Dr. P-M LACROIX	Chef de Clinique	Jury
Dr. F-A DAUCHY	Praticien Hospitalier	Jury
Dr. M. BOULIN	Maitre de Conférence des Universités, Praticien Hospitalier	Jury

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Marine AULOIS-GRIOT,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie pour votre investissement. Soyez assurée de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Caroline BAUDET,

Je te remercie profondément d'avoir dirigé et encadré ce travail. Merci pour le temps que tu m'as consacré. Merci pour ta gentillesse et ta bienveillance. Cela a été un réel plaisir d'avoir pu apprendre à tes cotés.

A Monsieur le Docteur Frederic-Antoine DAUCHY,

Je vous remercie de m'avoir soumis l'idée de ce travail et d'accepté de le juger. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mes sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Paul-Maxime LACROIX,

Je te remercie chaleureusement de prendre part à ce jury.

A Monsieur le Docteur Mathieu BOULIN,

Vous me faites l'honneur de prendre part à ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mes sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Julien NUNES,

Merci beaucoup pour ta relecture et tes remarques pertinentes, tu aurais mérité de faire partie de ce jury.

Au COVID-19 :

Merci à toi d'avoir stoppé le monde pour que je puisse travailler ma thèse. Je t'en veux néanmoins de m'empêcher de la fêter dignement. Comme disait Machiavel : « Ce qu'on ne peut empêcher, il faut le vouloir ».

A ma famille :

A ma mère et ma sœur pour leur soutien sans faille tout au long de ces années d'étude. A mon père, qui peut être, inconsciemment, m'a transmis une passion cachée pour l'orthopédie.

A mes amis de la fac :

A Julien, mon fidèle partenaire d'internat : que ce soit au travail ou dans la dégustation de whisky-coca (domaine où ton engagement t'honore). J'espère que notre amitié se conservera au fil des ans.

A Etienne mon fidèle partenaire de pharmacie, et plus récemment, d'escalade. Après cette thèse, tu t'en doutes, mon prochain objectif est la 7b, dont tu attends sa réalisation avec impatience. Je sais la chance de pouvoir te compter parmi mes amis et j'espère te le rendre à sa juste valeur.

A Thibault M, j'espère avoir un jour l'occasion de parcourir le monde à bord du Jumpy.

A Floriane pour ton amitié et ton sourire.

Aux actionnaires du Petit-Pierre : Pauline, pour ta gentillesse ; Iris, pour ton sens de l'humour ; Pierre, pour ta joie de vivre permanente.

A mes partenaires de TP, de soirées et de voyages occasionnels : Bruno, Vincent, Julien D., Maxime D. et Samy. Vous avez m'avez donné le goût du travail bien fait et du verre bien vide.

A mes amis de l'internat :

A Olivier pour ta bonne humeur permanente. A Marin pour tes blind test matinaux. A Claire L, Juliette, Ruben, Stéphanie, Mathilde, Justine, Claire et Monpy : je suis heureux de vous avoir rencontré. A Gabie : c'était un plaisir de t'avoir fait découvrir le Brésil.

A mes amis Agenais :

A Junior, Aurélie, Angélique, Mathieu, Vincent et Paul : merci pour cette longue amitié et tout ce que vous m'avez apporté. A Viny : j'en suis persuadé, tu seras le prochain Stephen Hawking (le fauteuil roulant en moins j'espère). A Max pour toutes ces années d'amitiés et ces soirées Bayonnaises. A Benoit, Thibault et Samuel.

A toute l'équipe de la PDMS :

A Aurélie, Monsieur P., Samy, Céline, Eve-marie et tout le reste de l'équipe.

A toute l'équipe du CLCC de Bergonié :

A Catherine pour votre gentillesse et pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises. A Barbara, Edwige, Emilie, Manon et toute l'équipe des préparateurs : c'était un plaisir d'avoir travaillé avec vous.

Et à toutes les personnes que j'ai pu oublier.

SOMMAIRE

I. Introduction 12

II. Généralités 13

II. 1 Les prothèses orthopédiques 13

II. 1. a) Définitions, classification et mise sur le marché 13

II.1.a) i. Définitions 13

II.1.a) ii. Classification 14

II.1.a) iii. Mise sur le marché 15

II. 1. b) Prothèse de hanche 15

II. 1. c) Prothèse de genou 18

II. 1. d) Prothèse d'épaule 21

II. 1. e) Ciments chirurgicaux 23

II. 1. f) Biomatériaux utilisés 26

II. 1. g) Complications aseptiques 27

II. 1. h) Complications septiques 28

II. 2 Les infections sur prothèses 28

II. 2. a) Le tissu osseux 28

II. 2. b) Physiopathologie 30

II.2.b) i. Hôte 31

II.2.b) ii. Matériel 32

II.2.b) iii. Le microorganisme 33

II. 2. c) Facteurs de risques d'IPOA, classification et étiologies bactériennes 37

II.2.c) i. Facteurs de risques d'IPOA 37

II.2.c) ii. Classification 38

II.2.c) iii. Etiologies bactériennes 39

II. 2. d) Diagnostic 41
II.2.d) i. Définition 41
II.2.d) ii. Clinique 43
II.2.d) iii. Imagerie 43
II.2.d) iv. Biologie 45
II.2.d) v. Identification rapide par test moléculaire 48
II. 2. e) Stratégies thérapeutiques 49
II.2.e) i. Antibioprophylaxie 50
II.2.e) ii. Antibiothérapie probabiliste 51
II.2.e) iii. Antibiothérapie documentée 54
II.2.e) iv. Antibiothérapie suppressive 58
II.2.e) v. Debridement, Antibiotics, and Implant Retention 60
II.2.e) vi. Chirurgie en 1 temps ou 2 temps 61
II.2.e) vii. Autres alternatives chirurgicales 63
II. 2. f) Perspectives 65
II.2.f) i. Substitut osseux à base d'antibiotiques 65
II.2.f) ii. PTH CERAFIT-ACTISURF® 66
II.2.f) iii. Bactériophages 66
II.2.f) iv. Chimiothérapies 67
III. Etude réalisée au CHU de Bordeaux 68
III. 1 Patients et méthodes 68
III. 1. a) Patients 68
III. 1. b) Collecte des données 68
III. 1. c) Critère de jugement principal : 69
III. 1. d) Critères de jugement secondaire : 70
III. 1. e) Analyse statistique 70

III. 2 Résultats 71

III. 2. a) Patients 71

III. 2. b) PEAT 73

III. 2. c) Etiologies bactériennes 74

III. 2. d) Antibiogramme 76

III. 2. e) Rechute 78

III. 2. f) Effets indésirables 79

III. 2. g) Relations entre type de prothèse, type d'IPOA et étiologies bactériennes 80

IV. Discussion 82

V. Conclusion 88

BIBLIOGRAPHIE 89

ANNEXES 113

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Schéma de l'articulation coxo-fémorale d'après *Hamzaoui B.* (5)....16
Figure 2. Vue éclatée et assemblée d'une PTH (image fournisseur). 18
Figure 3. Schéma de l'articulation du genou extrait de *Richard L. Drake et al.* (9) 18
Figure 4 . a. PTG à glissement (image fournisseur). **b.** Radiographie de PTG vu de profil 20
Figure 5. Schéma des articulations de l'épaule d'après OrthoSud Montpellier. 21
Figure 6. Différents types de prothèse d'épaule existants (18). 22
Figure 7. Structure de l'os d'après Pearson Education Inc. et Adapté par T.Lombry 29
Figure 8. Physiopathologie de la perte osseuse au cours des IOA à *S. aureus* d'après *Rasignade J.P. et al.* (49) .32
Figure 9. Facteur de virulence de *S. aureus* extrait de *Ferry T. et al.* (59) 34
Figure 10. Bactéries (*S. aureus*) internalisées dans un fibroblaste extrait de *Sendi P. et al.* (229)....35
Figure 11. Développement et structure d'un biofilm bactérien extrait de *Lebeaux et Ghigo* (230) 36
Figure 12. Etiologies bactériennes des IPOA d'après *Bémer et al.* (85) 39
Figure 13. Critères de définition d'une IPOA selon la MSIS 2018 (231). 42
Figure 14. Radiographie de hanche gauche de face montrant les signes caractéristiques d'infection chronique sur prothèse articulaire : ostéolyse (astérisque), descellement prothétique (flèches) et appositions périostées (tête de flèche). D'après ECN Pilly 2018 (94) 44
Figure 15. Taux de succès thérapeutique en fonction de l'adjonction de rifampicine extrait de *Senneville et al..* (142) 55
Figure 16. Antibiotiques recommandés par l'IDSA dans les antibiothérapies suppressives selon les germes incriminés (156) 59
Figure 17. Critères orientant le choix d'un changement en 1 ou 2 temps d'après *Minassian et al.* (172)....62
Figure 18. Entretoise (spacer) temporaire de hanche recouverte de ciment osseux antibiotique (image fournisseur) 63
Figure 19. Radiographie de face montrant une résection tête-col (hanche droite) d'après *CRIOAC de Lyon*....64
Figure 20. Fistulisation chronique d'après *service d'orthopédie du CHU de Tours.* 65
Figure 21. Structure d'un bactériophage d'après *iStockPhoto* 67
Figure 22. Flow chart de la sélection des patients. (etape de selection des patients ? 71
Figure 23. Cultures bactériennes. 74
Figure 24. Répartition des étiologies bactériennes selon le type d'IPOA. 80
Figure 25. Etiologies bactériennes selon le type de prothèse 81
Figure 26. Types d'IPOA en fonction du lieu d'implantation de la prothèse 81

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Classification des dispositifs médicaux en fonction de leur niveau de risque. 14
Tableau 2. Définition d'une IPOA selon différentes sociétés savantes. 41
Tableau 3. Antibioprophylaxie en chirurgie orthopédique d'après la SFAR. 51
Tableau 4. Durée de l'antibiothérapie documentée selon différents auteurs. 58
Tableau 5. Caractéristiques des patients. 72
Tableau 6. Caractéristiques des PEAT utilisées. 73
Tableau 7. Bactéries impliquées dans les IPOA. 75
Tableau 8. Staphylocoques résistants à la méticilline. 76
Tableau 9. CMI des anti-SARM utilisés. 76
Tableau 10. Sensibilités des bactéries incriminées vis-à-vis des PEAT utilisées. 77
Tableau 11. Rechutes sous PEAT. 78
Tableau 12. Absence de rechute selon le type de PEAT. 78
Tableau 13. Effets indésirables. 79

LISTES DES ABBREVIATIONS

ASA : American Society of Anesthesiologists

BGN : Bacille à Gram Négatif

BMR : Bactérie Multi-Résistantes aux Antibiotiques

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CRIOAc : Centres de Références des Infections Ostéo-Articulaires complexes

CRP : Protéine C Réactive

C1G : Céphalosporines de 1ère génération

C2G : Céphalosporines de 2ème génération

C3G : Céphalosporines de 3ème génération

DM : Dispositifs Médicaux

DMI : Dispositifs Médicaux Implantables

EBLSE : Entérobactéries productrices de β-lactamase à Spectre Etendu

FQ : Fluoroquinolones

GB : Globule Blanc

HAS : Haute Autorité de Santé

IDSA : Infectious Diseases Society of America

IMC : Indice de Masse Corporelle

IOA : Infection Ostéo-Articulaire

IPOA : Infection Ostéo-Articulaire sur Prothèse

IRA : Insuffisance Rénale Aigue

IV : Intraveineuse

IVD : Intraveineuse Directe

MEO : Matrice Extracellulaire Osseuse

PE : Polyéthylène

PEAT : Per-operatory Empirical Antimicrobial Therapy (Antibiothérapie Probabiliste Per-opératoire)

PIH : Prothèse Intermédiaire de Hanche

PMMA : Polyméthyle Méthacrylate

PNN : Polynucléaires Neutrophiles

PTE : Prothèse Totale d'Epaule

PTEA : Prothèse Totale d'Epaule Anatomique

PTEI : Prothèse Totale d'Epaule Inversée

PTH : Prothèse Totale de Hanche

PTG : Prothèse Totale de Genou

PUC : Prothèse Unicompartimental de Genou

SARM : Staphylocoques aureus Résistant à la Méticilline

SASM : Staphylocoques aureus Sensible à la Méticilline

SCN : Staphylocoques à Coagulase Négative

SCN-RM : Staphylocoques à Coagulase Négative Résistant à la Méticilline

SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

VS : Vitesse de Sédimentation

I. Introduction

La population française ne cesse d'augmenter chaque année, en particulier la part des seniors: en 2050, elle compterait 74 millions d'habitants dont 20 millions de plus de 65 ans, en raison de l'entrée des « baby-boomers » dans des âges avancés (1). Ce vieillissement de la population ainsi que les progrès des techniques chirurgicales et des matériaux prothétiques expliquent l'augmentation du nombre de prothèses orthopédiques posées en France, notamment les prothèses de hanche, de genou et d'épaule. Complication inhérente à la pose de ces dispositifs, le nombre d'infections ostéo-articulaires sur prothèses (IPOA) est également en augmentation. Les IPOA sont des infections graves nécessitant une prise en charge médico-chirurgicale complexe et coordonnée afin d'éviter la chronicisation de l'infection ou l'apparition de séquelles physiques. Le traitement de ces infections repose sur 2 axes majeurs : la chirurgie et l'antibiothérapie.

Certaines situations cliniques (symptomatologie bruyante, risques de complications…) imposent le recours à une antibiothérapie rapidement, au décours du geste opératoire (lavage, changement de prothèse…) en absence de documentation bactériologique : c'est l'antibiothérapie probabiliste per-opératoire (ou post-opératoire immédiate) (Per-operatory Empirical Antimicrobial Therapy) (PEAT).

L'objectif de ce travail était d'évaluer l'efficacité et la tolérance des différents protocoles antibiotiques utilisés dans les PEAT au cours des IPOA d'épaule, de hanche et de genou, au CHU de Bordeaux, durant l'année 2018.

II. Généralités

II. 1 Les prothèses orthopédiques

L'arthroplastie est une intervention chirurgicale consistant à remplacer une articulation par une prothèse orthopédique. Celle-ci est composée de plusieurs pièces mécaniques synthétiques (métal, polyéthylène (PE)…) reproduisant la forme de l'articulation et permettant, dans la mesure du possible, de restaurer les fonctions (stabilité, souplesse…) de l'articulation naturelle. Une prothèse est dite totale lorsqu'elle remplace tous les composants d'une articulation, ou partielle/intermédiaire lorsqu'elle n'en remplace qu'une partie.

L'arthroplastie peut concerner la majorité des articulations du corps humain mais ce travail porte exclusivement sur les prothèses de hanche, de genou et d'épaule.

II. 1. a) Définitions, classification et mise sur le marché

II.1.a) i. Définitions

Un dispositif médical est défini par l'article 2 du règlement 2017/745 (2), remplaçant définitivement les directives 93/42/CEE (3) et 90/385/CEE (4), dont l'entrée en application a été reporté 26 mai 2021 à cause du Covid-19 (initialement prévu en mai 2020), comme étant « tout instrument, appareil, équipement, logiciel, implant, réactif, matière ou autre article, destiné par le fabricant à être utilisé, seul ou en association, chez l'homme pour l'une ou plusieurs des fins médicales précises suivantes :

- Diagnostic, prévention, contrôle, prédiction, pronostic, traitement ou atténuation d'une maladie,
- Diagnostic, contrôle, traitement, atténuation d'une blessure ou d'un handicap ou compensation de ceux-ci,
- Investigation, remplacement ou modification d'une structure ou fonction anatomique ou d'un processus ou état physiologique ou pathologique,

et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens ».

Cet article définit également les dispositifs médicaux implantables (DMI) comme « tout dispositif, y compris ceux qui sont absorbés en partie ou en totalité, destiné :

- A être introduit intégralement dans le corps humain, ou
- A remplacer une surface épithéliale ou la surface de l'œil,

par une intervention clinique et à demeurer en place après l'intervention. Est également réputé être un dispositif implantable tout dispositif destiné à être introduit partiellement dans le corps humain par une intervention clinique et à demeurer en place après l'intervention pendant une période d'au moins trente jours ».

Les prothèses orthopédiques rentrent donc dans ce cadre et sont des DMI.

II.1.a) ii. Classification

Les DM sont répartis en plusieurs classes : classe I, classe IIa, classe IIb et classe III en fonction de leur niveau de risque définis dans l'annexe VIII du règlement 2017/45 (Tableau 1). La détermination de la classe de risque tient compte de la durée d'utilisation, du caractère invasif ou non et le type d'invasivité, la possibilité ou non de réutilisation, la visée thérapeutique ou diagnostique et la partie du corps concernée.

Cette classe conditionne les démarches à réaliser pour l'obtention du marquage CE : en particulier le choix de la procédure d'évaluation et les exigences cliniques requises.

Les prothèses orthopédiques sont des DMI de classe III.

Classe	Niveau de risque
Classe I	Faible
Classe IIa	Moyen
Classe IIb	Elevé
Classe III	Très élevé

Tableau 1. Classification des dispositifs médicaux en fonction de leur niveau de risque.

II.1.a) iii. Mise sur le marché

Pour obtenir sa commercialisation sur le marché européen, un DM doit être conforme aux exigences générales en matière de sécurité et de performances qui lui sont applicables : cette conformité est validée par le marquage CE (sauf pour les DM de classe I). Le marquage CE est attribué par un organisme notifié choisi par le fabricant et est valable pour une durée de 5 ans. Les procédures d'évaluation comprennent un audit du système de management de la qualité du fabricant, ainsi qu'un contrôle de la documentation technique des dispositifs par l'organisme notifié.

Le nouveau règlement européen 2017/45 renforce les exigences concernant l'évaluation clinique : elle comprend une phase de collecte des données cliniques déjà disponible dans la littérature, ainsi que la mise en place d'éventuelles investigations cliniques et d'un suivi clinique après commercialisation.

Le fabricant est responsable de la mise sur le marché du DM et une fois le marquage CE obtenu par l'organisme notifié (ou par auto-certification si le DM est de classe I non stérile et sans fonction de mesurage), le fabricant l'appose sur le DM.

L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) quant à elle réalise une surveillance active du marché à plusieurs niveaux : surveillance des incidents (matériovigilance), le contrôle du marché par la réalisation de contrôle ponctuel ou de campagne d'évaluation, l'inspection des sites de fabrications, le contrôle du fonctionnement de l'organisme notifié français ou étranger, le contrôle en laboratoire de la qualité des DM et le contrôle de la publicité.

Avant toute commercialisation, chaque prothèse orthopédique doit donc bénéficier du marquage CE attribué par un organisme notifié.

II. 1. b) Prothèse de hanche

L'articulation coxo-fémorale (figure 1) est l'articulation reliant le bassin (= os coxal) au fémur : la tête fémorale s'articule dans la cavité arrondie du bassin appelée cotyle ou acetabulum (5). Cette articulation supporte le poids du corps et permet le déroulement de la marche. En France, au cours de l'année 2019, il y a eu 142 000 actes d'arthroplasties de hanche dont

16 000 révisions (6). En 2014, l'âge moyen des patients était de 72,8 ans et 60% étaient des femmes. Concernant les indications, on retrouve majoritairement l'arthrose (62%), les fractures (23,8%) et les complications mécaniques de prothèses (8,3%)(7). D'autres causes plus rares sont également à noter : les rhumatismes inflammatoires, l'ostéonécrose fémorale ou les anomalies congénitales.

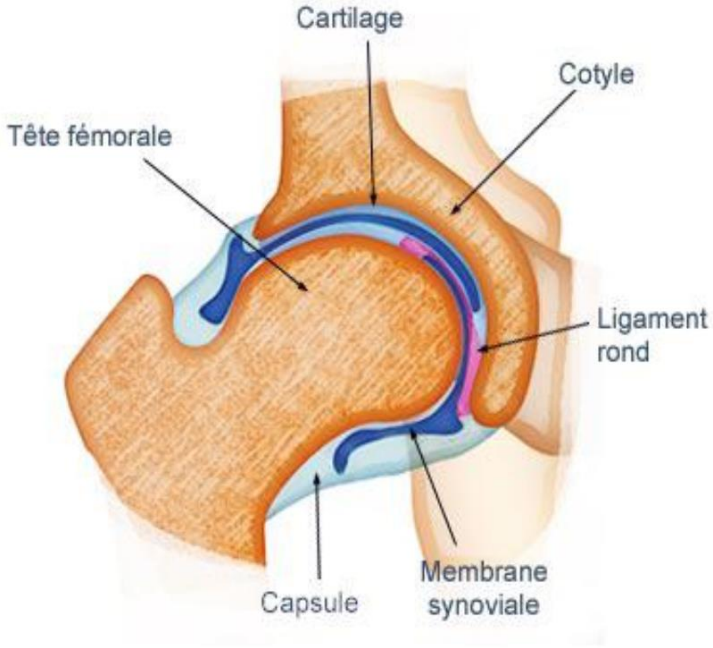


Figure 1. Schéma de l'articulation coxo-fémorale d'après *Hamzaoui B.* (5)

Parmi les prothèses de hanche, on distingue les prothèses fémorales unipolaires, bipolaires (Prothèse Intermédiaires de Hanche (PIH)) et les Prothèses Totales de Hanche (PTH).

Les prothèses fémorales unipolaires peuvent être de 2 types :

- Monobloc : il s'agit d'une tige fémorale incluant une tête de grand diamètre.
- Modulaire : elle se compose de 2 éléments, une tige et une tête fémorale modulable (différents diamètres sont disponibles et le choix se fait en fonction de la morphologie du patient.

Les PIH sont constituées de 3 éléments : une tige fémorale à l'extrémité de laquelle est emboitée une tête fémorale de petit diamètre et sur laquelle vient s'articuler une cupule en acier intermédiaire mobile. Cette cupule est mobile par rapport au cotyle (cavité du bassin)

mais également par rapport à la bille fémorale : il y a un double jeu de mobilité. A la différence d'une PTH, la cupule n'est donc pas fixée sur le cotyle du patient.

De même, 3 éléments composent la PTH (figure 2) : une tige fémorale, une tête fémorale (modulaire ou non) et d'une cupule fixée sur le cotyle du patient. L'ensemble tête-cotyle est appelé couple de frottement, schématiquement on observe 3 couples : métal/PE, céramique/PE et céramique/céramique. On distingue également 3 types de PTH : les PTH classiques, les PTH de révision en cas de descellement/fracture d'une PTH préexistante et les PTH de reconstructions utilisées notamment dans les tumeurs osseuses comme les ostéosarcomes.

Deux types de fixation des PTH sont à distinguer :

- PTH cimentée : la tige fémorale est fixée grâce à un ciment spécial en poly-méthyle-méthacrylate (PMMA) jouant un rôle d'amortisseur et de répartition des contraintes.
- PTH non cimentée : la prothèse est ancrée façon biologique dans l'os grâce aux propriétés d'ostéointégration et d'ostéoconduction du revêtement de surface (hydroxyapatite…) de la prothèse.

Le choix de ces 2 techniques se fait en fonction de l'âge du patient, de la morphologie de son fut fémoral et de sa qualité osseuse.

Les PTH représentent 72,1% des poses de prothèses et sont indiquées principalement en cas de coxopathie, tandis que les prothèses fémorales, majoritairement utilisées en cas de fracture du col de fémur, ne représentent que 16,7% des poses (7).

Les auteurs d'une étude rétrospective, publiée en 2016, ont réalisé une analyse de survie type Kaplan-Meyer, avec un suivi de 40 ans, sur 2 000 PTH cimentées concernant 1 689 patients. Cette étude a montré que les patients avaient un risque de révision dans leur vie inversement corrélé à leur âge au moment de la pose : 35% pour les moins de 50 ans, 20% entre 50 et 59 ans, 9% entre 60 et 69 ans et 5% pour les plus de 70% (8). Ces différences semblent dues à 2 facteurs : les patients les plus jeunes engendrent un stress mécanique plus important sur leur PTH ; et les patients les plus âgés ont pu bénéficier du développement d'implant en polyéthylène (PE) possédant un taux de révision plus faible (9).

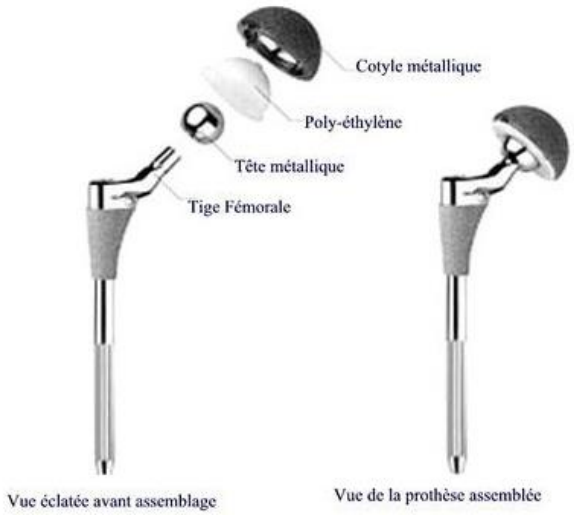


Figure 2. Vue éclatée et assemblée d'une PTH (image fournisseur).

II. 1. c) Prothèse de genou

Le genou (figure 3) est une articulation complexe composée de structures osseuses, ligamentaires, méniscales et musculaires (10). Trois compartiments peuvent être distingués : les deux compartiments fémoro-tibiaux médial et latéral, situés entre les condyles et les plateaux tibiaux ; et le compartiment fémoro-patellaire entre la trochlée et la face postérieure de la rotule. Cette articulation est ensuite stabilisée par :

- Les stabilisateurs passifs : les ligaments croisés et latéraux.
- Les stabilisateurs actifs : c'est l'appareil extenseur (quadriceps, rotule et tendon rotulien).

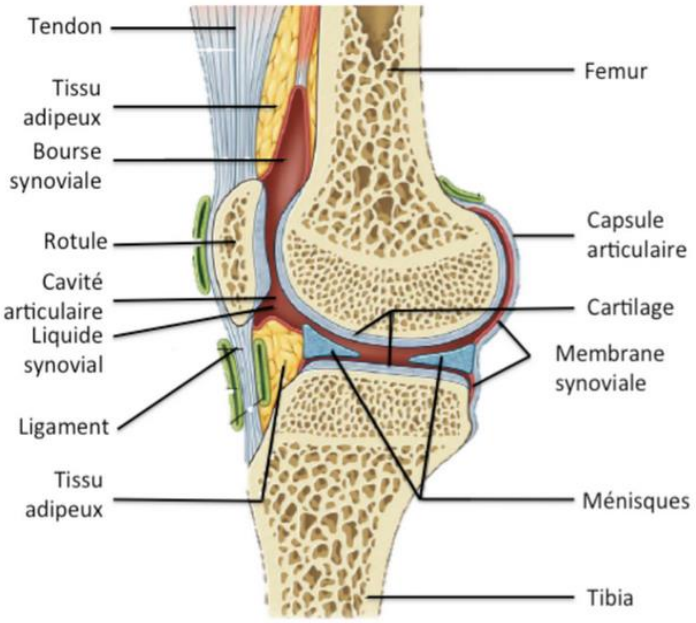


Figure 3. Schéma de l'articulation du genou extrait de *Richard L. Drake et al.* (10)

Les pathologies susceptibles d'aboutir à la destruction du cartilage articulaire du genou sont essentiellement l'arthrose (90%), les arthrites inflammatoires destructives (dont la polyarthrite rhumatoïde), l'ostéonécrose condylienne et les pathologies tumorales et traumatiques. En France, le nombre de pose de prothèse du genou est en constante augmentation : 86 000 actes d'arthroplasties en 2011 dont 6 500 actes de reprises, alors qu'en 2019, on compte environ 104 000 arthroplasties du genou, dont 11 000 arthroplasties partielles, 84 000 Prothèses Totales de Genou (PTG) et 8 600 reprises, ce qui représente une augmentation de 22% en 8 ans (11) (6). Selon la surface articulaire remplacée : on distingue les prothèses unicompartimentales du genou (PUC) lorsqu'un seul compartiment est changé et les prothèses totales du genou (PTG) (encore appelées prothèses tricompartimentales) lorsque l'intégralité de l'articulation du genou est remplacée.

Dans le cas où l'intégrité du ligament croisé antérieur est préservé, il est possible d'utiliser une PUC parmi :

- Les prothèses fémoro-tibiales (PUC FT) : elles se composent d'un condyle prothétique métallique unilatéral remplaçant les surfaces intérieures et postérieures du condyle natif, d'une embase tibiale métallique unilatérale et d'un tampon en PE fixé ou non sur l'embase tibiale.
- Les prothèses fémoro-patellaires (PUC FP) : le remplacement de la trochlée fémorale native se fait par une pièce prothétique métallique mise en place en regard d'un médaillon patellaire en PE.

Les PTG permettent un remplacement prothétique de l'ensemble des compartiments fémoro-tibiaux et fémoraux patellaires par l'intermédiaire de 4 éléments (figure 4) :

- Un implant fémoral métallique (chrome-cobalt) qui va glisser et rouler sur le plateau tibial.
- Une embase tibiale métallique comprenant un plateau tibial métallique.
- Un plateau en polyéthylène fixé au plateau tibial (plateau fixe) ou non (plateau mobile).
- Un bouclier patellaire en PE.

Selon la fixation du plateau en PE au plateau tibial, il faut distinguer 2 types de PTG (12) :

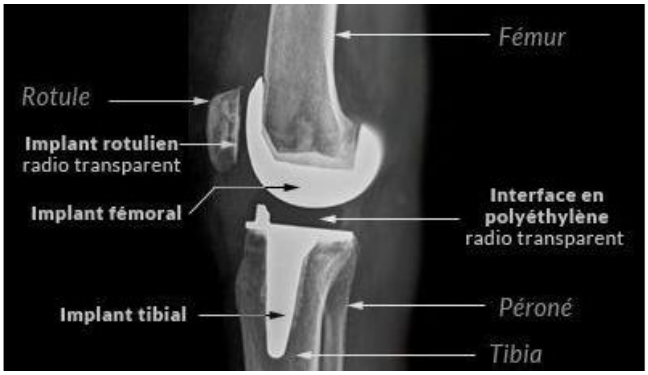
- Les PTG « à charnières » : le plateau est dans ce cas fixe. Elles sont préconisées en cas de destructions ligamentaires sévères mais ne représente que 1% des poses.
- Les PTG « à glissement » : ici le plateau est mobile, visant à reproduire les différents mouvements physiologiques du genou. Elles nécessitent cependant l'intégrité des ligaments collatéraux pour être mises en place.

Dans les PTG la fixation des également cimentée ou non. Dans ce dernier cas, la surface des implants aura été traitée, comme pour les PTH, pour permettre une fixation correcte par ostéointégration en l'absence de ciment. Selon un rapport de la HAS de 2013, l'analyse de la littérature ne permet pas de conclure à la supériorité d'une technique de fixation par rapport à une autre et le choix de se fait selon le contexte anatomique et la qualité osseuse du patient (11).

Une méta-analyse, publiée en 2019, reprenant les données de 14 registres de patients porteurs de PTG, montre une durée de vie des PTG de (13):

- 93% à 15 ans (47 séries de patients comprenant 299 221 PTG).
- 90,1% à 20 ans (20 séries de patients comprenant 88 532 PTG).
- 82,3% à 25 ans (14 séries de patients comprenant 76 651 PTG).

Figure 4 . a. PTG à glissement (image fournisseur).



b. Radiographie de PTG vu de profil
d'après Groupe Hospitalier Diaconesses Croix Saint Simon.

II. 1. d) Prothèse d'épaule

Pour son bon fonctionnement, l'épaule nécessite l'intégrité des surfaces osseuses, mais également une bonne fonction du muscle deltoïde et des muscles de la coiffe des rotateurs, qui s'attachent sur les tubérosités de l'humérus (figure 5). En effet, les mouvements de l'épaule reposent sur une musculature extrinsèque (principalement le muscle deltoïde) et intrinsèque (la coiffe des rotateurs) servant à stabiliser la tête humérale en face de la cavité glénoïde, et à contrer l'effet luxant du muscle deltoïde.

La mise en place d'une prothèse d'épaule peut être nécessaire en cas d'usure importante du cartilage (arthrose), de fracture complexe de l'épaule, de nécrose, de polyarthrite rhumatoïde ou en cas de lésion très importante et non réparable des tendons de la coiffe des rotateur. Le but de la prothèse d'épaule est de redonner de l'indolence (absence de douleurs) et de rétablir la fonction de l'articulation. Trois types de prothèses sont à distinguer : la prothèse humérale simple, la Prothèse Totale d'Epaule Anatomique (PTEA) et la Prothèse Totale d'Epaule Inversée (PTEI). C'est la 3ème arthroplastie après la hanche et le genou et elle concerne environ 12 500 patients/an (14).

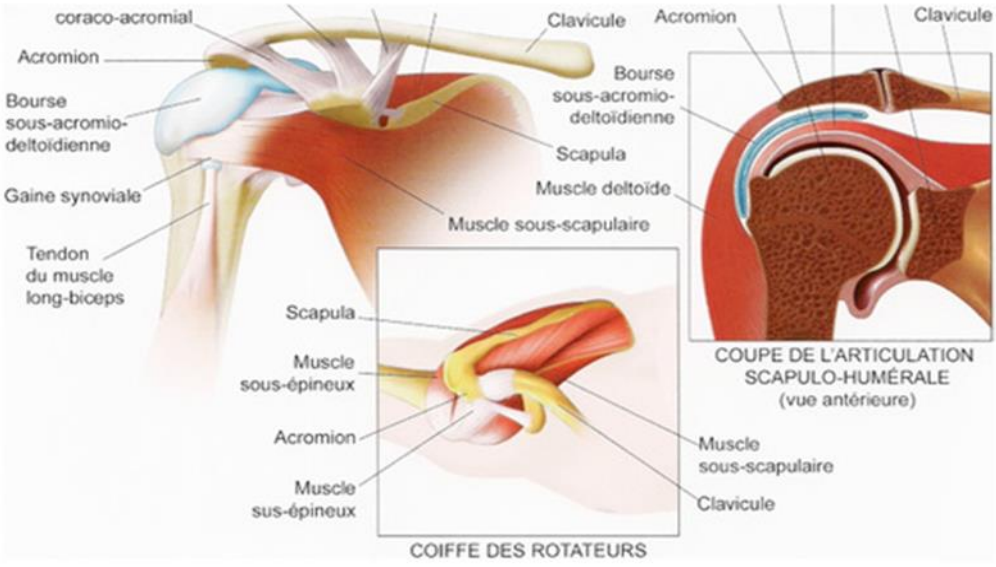


Figure 5. Schéma des articulations de l'épaule d'après OrthoSud Montpellier.

Les prothèses humérales simples (figure 6) sont utilisées lors d'hémiarthroplasties : seul le composant huméral est changé, la glène n'est pas concernée. Elles sont principalement

utilisées en cas de fracture (55%) et d'omarthrose (usure du cartilage) (25%) (15). Elles ont l'avantage d'être moins couteuses, plus simple techniquement à poser et d'entrainer un temps opératoire plus court que les PTE.

La PTEA (figure 6) reproduit l'anatomie de l'articulation et permet, sous réserve d'une coiffe des rotateurs intacte, un remplacement de la tête humérale et de la glène. Ce type de prothèse permet une amélioration significative de la fonction articulaire et de l'indolence, cependant à long terme (au-delà de 15 ans) le taux de révision devient de plus en plus important en raison de l'usure du composant glénoïdien (16).

En présence d'une coiffe des rotateurs irréparable, d'atteinte importante de l'articulation gléno-humérale ou d'une reprise de prothèse, la PTEI (figure 6) représente la solution la plus adaptée (17,18) Ce type de prothèse permet de médialiser et d'abaisser le centre de rotation de l'articulation gléno-humérale, elle augmente le moment de force du deltoïde et le remet en tension, facilitant ainsi le recrutement des fibres musculaires. Dans la PTEI, l'hémisphère se trouve donc du côté de l'omoplate, et la cupule du côté huméral : il s'agit désormais d'une prothèse à charnière, ce qui peut limiter les amplitudes articulaires (19). La durée de vie à 10 ans des PTEI est de 93% (20) : l'encoche du pilier de l'omoplate étant la principale complication à long terme, pouvant entrainer une perte fonctionnelle de l'implant.

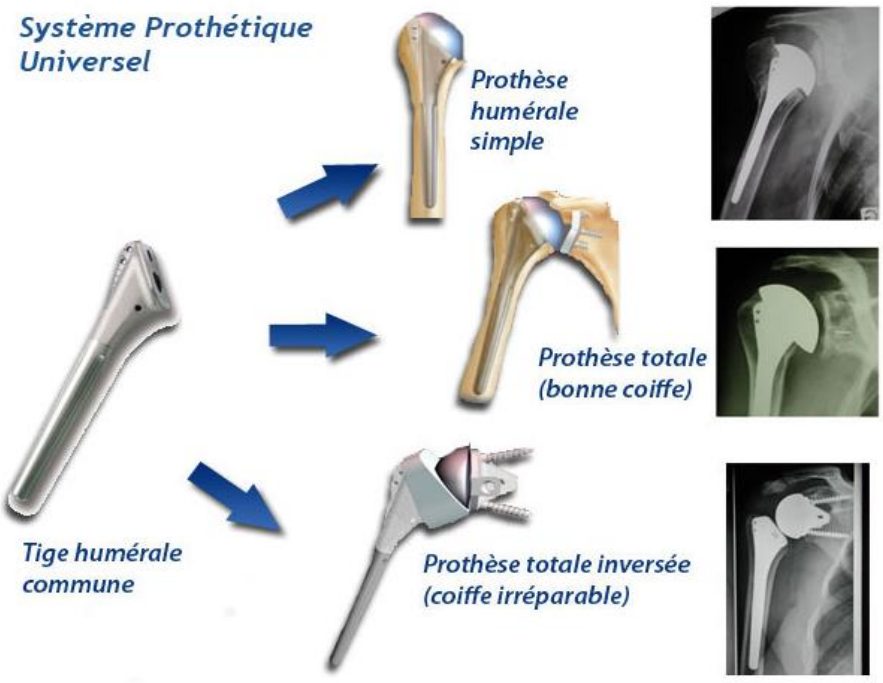


Figure 6. Différents types de prothèse d'épaule existants (18).

II. 1. e) Ciments chirurgicaux

Les ciments chirurgicaux sont des DM utilisés pour la fixation d'implants articulaires, tels que le coude, la hanche, le genou, l'épaule ou le rachis. Le ciment est un polymère composé de PMMA, il s'utilise à l'état pâteux et se solidifie en quelques minutes pour fixer la prothèse dans l'os. Chaque ciment est fourni sous forme d'un système en 2 phases séparées, une phase liquide et une phase poudre, qui sont mélangés entre eux pour produire le ciment à utiliser. Selon les fabricants, le conditionnement de la phase poudre peut se présenter sous forme d'une seringue pré-remplie, d'un sachet ou d'un flacon de verre. Les ciments peuvent être de trois viscosités différentes : basse, moyenne et haute. De façon simplifié, plus la viscosité est importante, plus la phase liquide est courte, plus le ciment perd rapidement ses propriétés collantes et plus il durcit rapidement ; le choix du ciment est opérateur dépendant (21).

Le mixage des phases peut être manuel (à l'aide d'un bol et d'une spatule stériles) ou à l'aide d'un système sous vide (mélange clos) à usage unique. Quant à l'administration, elle peut se faire manuellement ou grâce à un pistolet ou seringue.

Les ciments peuvent contenir des agents radio-opaques, des produits de contraste mais également des antibiotiques. En France, les spécialités commercialisées (PALACOS®, AMINOFIX®…) peuvent contenir :

- Un seul antibiotique : gentamicine ; tobramycine.
- Plusieurs antibiotiques : gentamicine et clindamycine ; érythromycine et colistine ; gentamicine et vancomycine.

Le chirurgien peut également ajouter extemporanément dans le ciment l'antibiotique qu'il souhaite, ou plus rarement un antifongique (amphotéricine B) (22).

Ces ciments imprégnés permettent d'obtenir de forte concentration d'antibiotique au niveau du site opératoire, bien supérieures aux Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) des germes visés, permettant d'obtenir un effet bactéricide important (23).

Tous les antibiotiques ne peuvent être utilisés, car ils ne doivent pas modifier les propriétés mécaniques (élasticité, résistance à la traction…) du ciment, ne pas être vésicant localement et doivent avoir un pouvoir d'élution suffisamment important pour ne pas être piégés dans le ciment. Par exemple, la rifampicine est un mauvais candidat car elle allonge le temps de

durcissement du ciment de plus de 24h, de même que les Fluoroquinolones (FQ) sont trop cytotoxiques à de fortes concentrations.

Les ciments antibiotiques peuvent être utilisés dans 2 grandes indications :

- En prophylactique : lors d'une arthroplastie primaire pour diminuer le risque de reprise septique
- En curatif : lors d'une chirurgie en 2 temps dans le cadre d'une reprise septique de prothèse, avec la mise en place d'un *spacer* (ou entretoise) chargé en ciment antibiotique, permettant de maintenir l'articulation, entre la dépose de la prothèse infectée et la repose de la nouvelle prothèse.

En prophylaxie, les recommandations émises par la Haute Autorité de Santé en 2016 proposent d'utiliser systématiquement les ciments antibiotiques, en particulier contenant de la gentamicine (ciment antibiotique le plus étudié dans la littérature) lors d'une arthroplastie primaire de hanche ou de genou (24). Les auteurs de ce rapport soulignent cependant que la méthodologie des études de haut niveau de preuves (2 méta-analyses et 2 essais cliniques randomisés), parmi les 18 études isolées entre 2006 et 2016, n'était pas adaptée à la détection des infections. Selon eux, les données de la littérature sont donc limitées, de faible niveau de preuve et contradictoires. Plus récemment, une méta-analyse de 2019 comprenant 10 études et 13 909 arthroplasties primaires de hanche et de genou a conclue à une efficacité des ciments aux antibiotiques en prophylaxie des IPOA (25)

L'utilisation de *spacer* chargé en ciment antibiotique dans un but curatif reste également controversée. La Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPLIF) et l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) recommandent leur utilisation dans le traitement curatif des reprises septiques de prothèses. Néanmoins le niveau de preuve est faible (C-III). Une revue de la littérature, publiée en 2012, incluant 20 publications de 1988 à 2011 n'a pas pu émettre de conclusion quant aux bénéfices de ces derniers: la plupart des études ne possédaient pas de bras de contrôle, les critères de jugements variaient d'une étude à l'autre et aucune n'était randomisée (26).

La question sur l'innocuité de ces ciments se pose, certaines études ont montré une augmentation de l'incidence de l'apparition d'insuffisance rénale aigüe (IRA), lorsque ceux-ci

sont utilisés avec un *spacer* (27). Une revue systématique littérature de 2013 menée par *Luu and al* , comprenant 10 études, retrouve une incidence d'IRA de 4,8% semblant être dose-dépendante mais indépendante du type d'antibiotique utilisé (28). Cependant toutes ces études étaient observationnelles et les critères de jugement étaient hétérogènes d'une étude à l'autre.

Les billes, constituant les ciments, possèdent une surface rugueuse et paraissent propices à la colonisation et à la formation de biofilm par les bactéries, notamment *S. aureus* (29). Les auteurs d'une étude portant sur 20 patients suspectés d'IPOA et bénéficiant d'une chirurgie en 2 temps, ont montré que 19 des 28 bactéries isolées au contact du ciment chargé à la gentamicine étaient résistantes à cet antibiotique (29). Bien que les concentrations d'antibiotique délivrées soient largement supérieures aux CMI (jusqu'à 20 fois) des bactéries visées, l'émergence de résistance favorisée par les ciments aux antibiotiques reste une question en suspens sans impact clinique : une étude rétrospective portant sur 174 patients ayant une infection de prothèse articulaire n'a pas montré d'augmentation significative des profils de résistances des germes incriminés (30).

En l'état actuel des connaissances et en l'absence de signaux indiquant une toxicité et une augmentation des résistances des bactéries aux antibiotiques, les ciments antibiotiques sont largement utilisés (en 2015, en France, 88,2% des ciments utilisés contenaient des antibiotiques (24)), quelle que soit l'indication. Cependant, aucune recommandation (y compris celle de l'HAS et de la SPILF) ne précise le type d'antibiotique, le dosage, et le nombre de doses de ciment nécessaire par intervention.

A noter, que les modèles les plus récents de prothèses orthopédiques n'ont pas besoin de ciment pour être fixés : elles reposent sur une fixation primaire mécanique, par impaction d'un implant rigide dans une cavité osseuse viscoélastique et une fixation secondaire biologique grâce à un revêtement particulier, permettant la repousse osseuse au contact direct de l'implant (ostéo-intégration). Ces prothèses nécessitent néanmoins une bonne qualité osseuse du patient.

II. 1. f) Biomatériaux utilisés

Les biomatériaux sont définis, depuis la conférence consensus de Chester comme des : « matériaux destinés à être mis en contact avec les tissus vivants et/ou les fluides biologiques, pour évaluer, traiter, modifier les formes ou remplacer tout tissu, organe ou fonction du corps » (31). Ces biomatériaux doivent être biocompatibles, c'est-à-dire qu'ils doivent déclencher chez l'hôte une réaction biologique souhaitée sans provoquer d'effet toxique ou défavorable sur l'organisme receveur. Plusieurs biomatériaux peuvent être utilisés en orthopédie : les alliages métalliques, les céramiques et le carbone.

Les alliages métalliques possèdent une bonne résistance à l'usure et à la corrosion ainsi qu'une excellente biocompatibilité : l'acier, les alliages chrome-cobalt et les alliages à base titane sont les plus utilisés. On les retrouve dans les tiges fémorales, les implants huméraux ou les prothèses condyliennes fémorales.

Les céramiques possèdent 2 champs d'application en orthopédie : comme surface de friction dans les prothèses articulaires sous forme bio-inertes ou comme matériau de comblement osseux (substitut osseux en cas de perte de substance osseuse). Elles possèdent une excellente résistance à la corrosion, une bonne biocompatibilité et une très bonne résistance à l'usure. Dans les prothèses orthopédiques, ce sont principalement les céramiques bio-inertes, l'alumine (oxyde d'aluminium) et le mélange alumine-zircone (82%/17%), qui sont utilisés comme couple de frottement dans les PTH : couples céramique/PE ou céramique/céramique.

En orthopédie, parmi les biomatériaux à base de carbone, on retrouve le PE qui est utilisé comme surface de frottement dans les cotyles de hanches, les plateaux tibiaux et les inserts glénoïdaux et le PMMA utilisé comme matériau de comblement et de fixation dans les ciments orthopédiques. Ces polymères sont viscoélastiques et peuvent donc être très rigides (et résistants) ou très souple selon le procédé de fabrication. Ils ont l'avantage d'être beaucoup moins sujets aux phénomènes de corrosion mais peuvent être touchés par les phénomènes d'usures, en particulier lorsqu'ils sont utilisés comme surface de frottement.

D'autres biomatériaux sont en cours de développement comme les biomatériaux composites (alliages métalliques et polymères par exemple) ou des systèmes de renforcement en fibre de carbone ou de verre.

II. 1. g) Complications aseptiques

Deux types de complications aseptiques sont à distinguer en fonction du délai de survenue après implantation de la prothèse : les complications précoces et les complications tardives.

Les complications précoces comportent principalement :

- Les hémorragies secondaires et hématomes, notamment dans l'articulation (hémarthroses) : celles-ci sont relativement bénignes. Une évacuation de l'hématome peut être envisagée dans certains cas par ponction, notamment en cas de compression nerveuse.
- Les luxations : le déboitement de la prothèse peut survenir en cas de gestes inadaptés, surtout dans les 6 premières semaines, lorsque les ligaments sont en cours de cicatrisation. Dans le cas des PTH, le taux de luxation se situe entre 0 et 2% (32).
- Les complications thromboemboliques : favorisées par l'immobilisation, elles sont potentiellement très graves car pouvant entrainer une embolie pulmonaire dans 0,14% à 0,27% des cas. Malgré une anticoagulation postopératoire prophylactique de durée adaptée (4-6 semaines), elles sont de 1% dans les PTG et de 0,5% dans les PTH (33).
- Les complications cicatricielles : cicatrices chéloïdes ou désunions de cicatrice.
- Les douleurs persistantes.
- Les fractures lors de l'intervention : souvent en lien avec une fragilité osseuse, elles peuvent se produire entre 0,1 et 3% des cas dans les PTH (34).
- Les complications nerveuses : les nerfs autour de la prothèse peuvent souffrir lors de sa mise en place, pouvant provoquer une paralysie, le plus souvent réversible. Ce type de complication survient dans 0 à 3% des PTH (34) et 1,2% des PTE (35).

Les complications tardives comprennent :

- L'usure : avec le temps et l'activité, la prothèse s'use entrainant des réactions inflammatoires avec relargage de cytokines, provoquant des lyses osseuses péri-prothétiques et à terme un descellement de la prothèse (36). Cette usure dépend du type de prothèse et les nouveaux matériaux de frottements, comme la céramique, ont permis de diminuer fortement ce risque.

- Le descellement : qui est l'absence de stabilité des implants. Il peut être dû à la qualité de l'implant ou à des défauts techniques nécessitant une reprise précoce, mais, dans la majorité des cas, il est provoqué par l'usure des couples de frottements (37).
- Les fractures péri-prothétiques.
- Les luxations.

II. 1. h) Complications septiques

Les complications infectieuses font parties des complications les plus redoutables dans les arthroplasties car nécessitant un traitement long et complexe. Selon une étude française de 2015, portant sur 32 678 arthroplasties et confirmé par la conférence international sur les IPOA de 2018, le taux d'infections sur prothèse est (38–40) :

- Compris entre 0,2-1,5% pour les PTH.
- Compris entre 0,4-1,5% pour les PTG.
- Compris entre 0,8-2% pour les PTE.

Il existe plusieurs types d'infections en fonction du délai de survenue par rapport à l'implantation prothétique et en fonction de la physiopathologie infectieuse. Ces notions seront détaillées dans la partie suivante.

II. 2 Les infections sur prothèses

II. 2. a) Le tissu osseux

D'un point de vue histologique, le tissu osseux est constitué de plusieurs compartiments : les tissus osseux compact et spongieux, le périoste, l'endoste et la moelle osseuse (Figure 7).

L'os compact, également appelé os cortical, composé par des ostéons de forme cylindrique, se situe en périphérie de l'os, et possède une densité importante lui permettant de résister à de fortes forces de compression. Quant à l'os spongieux (ou trabéculaire), il est moins dense et moins rigide, car composé de travées trabéculaires entrainant une forte porosité. L'os spongieux se trouve généralement dans les épiphyses ainsi que dans la métaphyse des os longs, dans les os courts et les os plats. Le périoste est un tissu conjonctif fibreux qui tapisse la partie extérieure de l'os cortical à l'exception des articulations où l'os est recouvert de

cartilage articulaire. Il contient les ostéoblastes (cellules générant le tissus osseux) et les ostéoclastes (cellules résorbant le tissus osseux), permettant le renouvellement osseux : ce tissu joue donc un rôle essentiel dans la croissance osseuse mais également en cas de réparation des fracture osseuses (41). A l'inverse, l'endoste est une membrane qui tapisse la surface interne de l'os cortical (endoste cortical), les travées osseuses de l'os spongieux qui bordent la moelle osseuse (endoste trabéculaire) ainsi que les canaux de Havers et les canaux de Volkmann. Ce tissu contient également des ostéoblastes et ostéoclastes, ainsi que des vaisseaux sanguins. Pour finir, la moelle osseuse, tissu conjonctif mou se trouvant à l'intérieur à des os, se compose de la moelle osseuse rouge, siège de l'hématopoïèse, et de la moelle osseuse jaune, contenant principalement des adipocytes. Chez l'enfant, la moelle rouge est présente dans tous les os du corps humain, puis au cours de la vie, elle est progressivement remplacée par la moelle jaune, pour subsister seulement dans les épiphyses des os longs et des os plats (42).

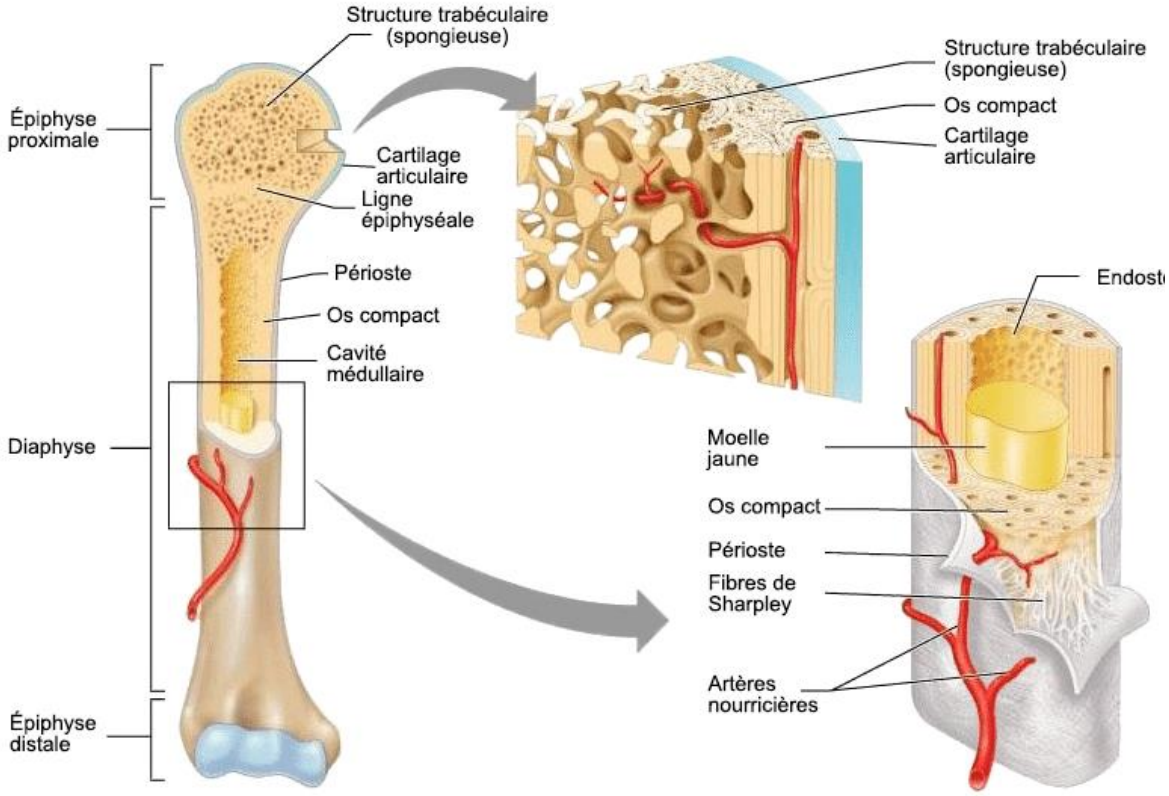


Figure 7. Structure de l'os d'après Pearson Education Inc. et Adapté par T.Lombry.

II. 2. b) Physiopathologie

Les infections ostéo-articulaires (IOA) regroupent différentes entités cliniques qu'il convient de définir :

- Ostéite : infection de l'os ;
- Ostéomyélite : infection de l'os par voie hématogène ;
- Spondylodiscite : infection d'un disque intervertébral et des corps vertébraux adjacents.
- Arthrite : inflammation des articulations, qui peut être septique et donc d'origine infectieuse (à prédominance bactérienne).
- Ostéo-arthrite : infection touchant à la fois l'os et l'articulation.

Les IOA peuvent survenir sur du matériel implanté, comme le matériel d'ostéosynthèse ou les prothèses orthopédiques, on parle dans ce cas d'infection sur prothèse ostéo-articulaire (IPOA).

Plusieurs voies d'inoculations des germes pathogènes sont à distinguer :

- Directe : iatrogène lors d'un geste médical (ponction, infiltration…) ou chirurgical (acte opératoire), mais également lors d'un traumatisme entrainant une fracture ouverte (contamination par la flore bactérienne tellurique).
- Par contiguïté : à partir d'un foyer septique dont la porte d'entrée est une plaie chronique (escarre, pied diabétique…).
- Hématogène : suite à une bactériémie, symptomatique ou non (brossage de dent…), dont la porte d'entrée est parfois inconnue.

Les IPOA, et plus les généralement les infections osseuses sur matériel, résultent de plusieurs facteurs interdépendants : l'hôte, le matériel et le micro-organisme.

II.2.b) i. Hôte

L'ostéoblaste est un des acteurs majeurs du micro-environnement osseux. Il est responsable de la formation de la matrice extracellulaire osseuse (MEO) et régule l'homéostasie osseuse en interagissant avec l'ostéoclaste qui est lui-même responsable de la résorption de la MEO. Il a pour origine une cellule multipotente indifférenciée qui peut se différencier jusqu'au stade ultime d'ostéocyte, cellules constituant majoritairement le tissus osseux (43).

En cas d'IOA, notamment à *S. aureus,* cette homéostasie peut être rompue : l'activité et la viabilité des ostéoblastes sont diminuées (44). Les staphylococcal pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) de *S. aureus* peuvent interagir avec les pattern recognition receptors (PRR) des ostéoblastes, comme les Toll-Like receptors (TLR), en particulier TLR-2, et entrainer l'apoptose des ostéoblastes (45). Dans des modèles in vitro, *S. aureus* entrainait également une diminution de la minéralisation de la MEO (46). Cette bactérie est capable aussi de diminuer la prolifération des ostéoblastes, des phosphatases alcalines et des composants de la MEO comme le collagène de type I, la fibronectine, l'ostéopontine, l'ostéocalcine ou l'ostéonectine (46–48).

L'équilibre entre l'activité des ostéoblastes et des ostéoclastes est ainsi perturbée lors d'une infection à *S. aureus*, au profit d'une résorption ostéoclastique accrue (figure 8) (48,49). Par l'intermédiaire de ses interactions avec les ostéoblastes, *S. aureus* stimule la production de ligand NF-κ B (RANK-L) ce qui a pour effet d'augmenter la différenciation des pro-monocytes et macrophages en ostéoclastes, et de diminuer la synthèse d'osteoprotegerin (OPG), ce qui augmente l'ostéoclastogénèse (46) (48) (50,51). De façon plus directe, *S. aureus* peut également favoriser la différenciation des précurseurs ostéoclastiques en ostéoclastes et augmenter la synthèse de cytokines pro-inflammatoires (52).

Lors d'une IOA d'origine bactérienne, en particulier à *S. aureus*, on assiste à une augmentation de la lyse osseuse.

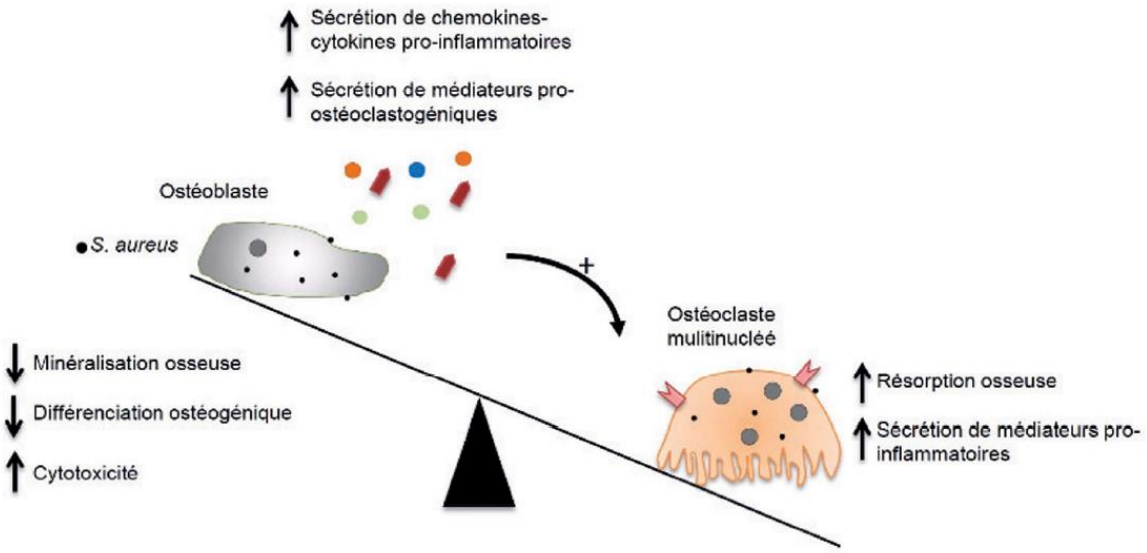


Figure 8. Physiopathologie de la perte osseuse au cours des IOA à *S. aureus* d'après *Rasignade J.P. et al.* (49)

II.2.b) ii. Matériel

La surface non plane des matériaux artificiels et la composition de l'implant (titane, chrome, cobalt, acier…) peuvent interagir avec les glycoprotéines tissulaires et les structures membranaires bactériennes (53). Un dépôt protéique composé de fibronectine, fibrinogène, de fibrine et de collagène se dépose naturellement sur toute surface de matériel implanté dans le corps humain, favorisant l'adhérence bactérienne. En effet certaines adhésines bactériennes (*fibronectin-binding protein*) possèdent une grande affinité pour ces protéines. Une fois arrimées, elles vont pouvoir ensuite synthétiser le *slime* (substance polysaccharidique), premier composant du biofilm, leur permettant de s'ancrer définitivement sur le matériel implanté (54).

Dans les semaines suivant la pose de prothèse s'ensuit une hypervascularisation péri-prothétique avec une réaction inflammatoire physiologique. Parfois cette réaction inflammatoire se prolonge (activation du complément, sécrétion de TNF-α, Interleukine-1, Interleukine-6…), majorant ainsi la dégradation de l'implant (fragmentation du ciment, microparticules de polyéthylène…) et pouvant causer un descellement aseptique de la prothèse mais favorisant également la greffe bactérienne (55).

La réponse phagocytaire est dépendante de la taille, de la composition et de la densité des particules *in situ*. Lorsque les particules sont trop grosses, supérieur à 15 µm, les cellules phagocytaires forment un granulome autour de la particule et présentent un état d'inhibition fonctionnelle (« frustated phagocytosis ») (56). De plus une altération significative de la bactéricidie des phagocytes a été montré sur des modèles *in vitro* (57) et *in vivo* (58).

La présence de matériel implanté dans l'organisme semble favoriser le développement d'une IOA.

II.2.b) iii. Le microorganisme

Les facteurs de virulences et la capacité à créer un biofilm sont deux caractéristiques bactériennes majeures dans la survenue des IOA.

Facteurs de virulences

Selon l'espèce bactérienne impliquée, différents facteurs de virulence favorisent la survenue d'infection et en particulier des IPOA. Une des espèces les plus étudiées, et représentant très bien la complexité de ces mécanismes, est *S. aureus* qui possède un nombre important de facteurs de virulence (figure 9) (59).

Les adhésines de *S. aureus* jouent un rôle majeur dans l'apparition des IPOA, elles appartiennent à la famille des MSCRAMMS (Microbial Surface Components Recognizing Adhesive Matrix Molecule) et permettent l'adhérence de la bactérie au tissus osseux grâce à leurs liaisons à la fibronectine, au fibrinogène, au collagène, à l'élastine et à la sialoprotéine (59).

La protéine A (SpA) est une protéine de surface présente dans 90% des souches de *S. aureus*, outre son rôle dans l'adhérence de la bactérie, elle peut également se lier aux immunoglobulines et inhiber l'opsionisation des bactéries par les polynucléaires neutrophiles (PNN). SpA est aussi un facteur pro-inflammatoire : en se liant au récepteur du facteur nécrosant tumoral 1 (TNFR-1), elle stimule la libération de médiateurs pro-inflammatoires (interleukine 6…) lors de son interaction avec les ostéoblastes (60,61).

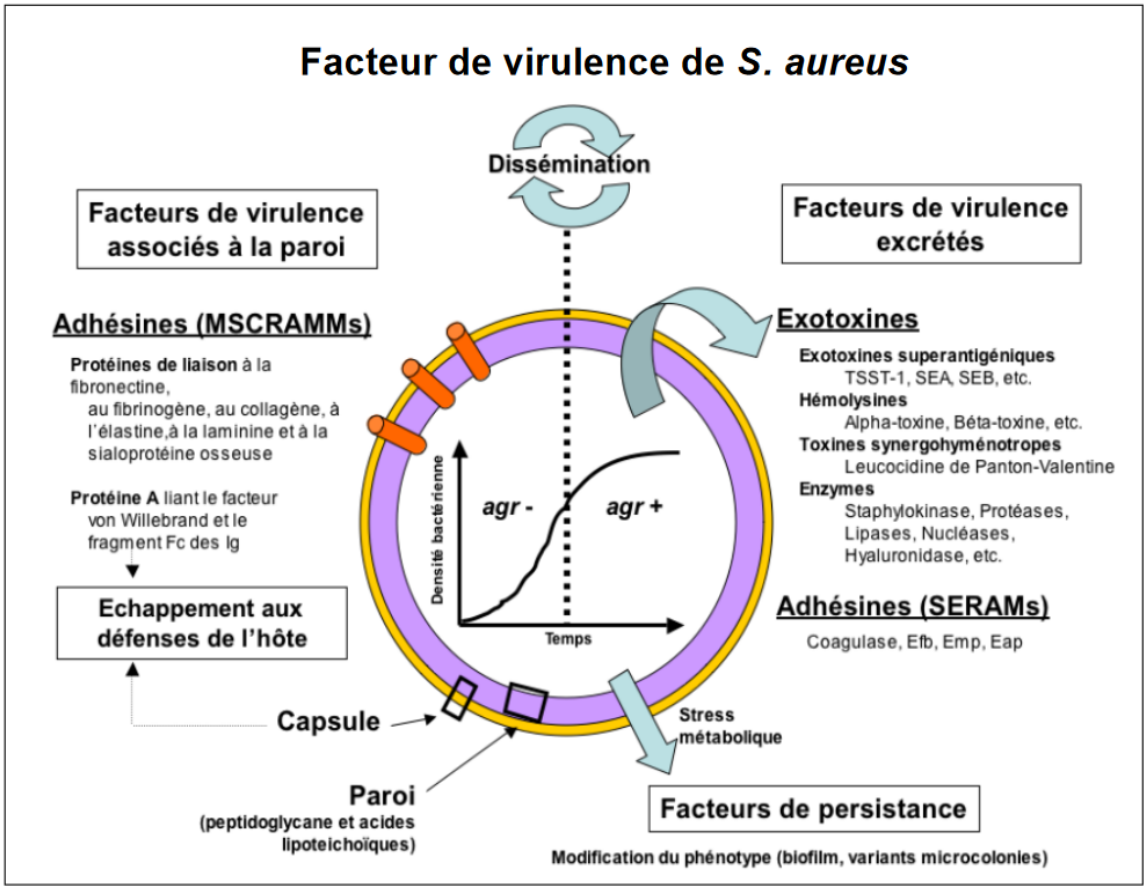


Figure 9. Facteur de virulence de *S. aureus* extrait de *Ferry T. et al.* (59)

Habituellement considéré comme un pathogène extracellulaire, *S. aureus* est également capable de persister au niveau intracellulaire (figure 10) (62), notamment dans les cellules épithéliales, les cellules endothéliales et les ostéoblastes (63–65). Ce phénomène favorise le passage à la chronicité de l'infection (66): ces bactéries intracellulaires se retrouvent protégées du système immunitaire et de l'action des antibiotiques, persistant ainsi au sein du tissus osseux tout en altérant l'homéostasie osseuse et la réparation tissulaire (67).

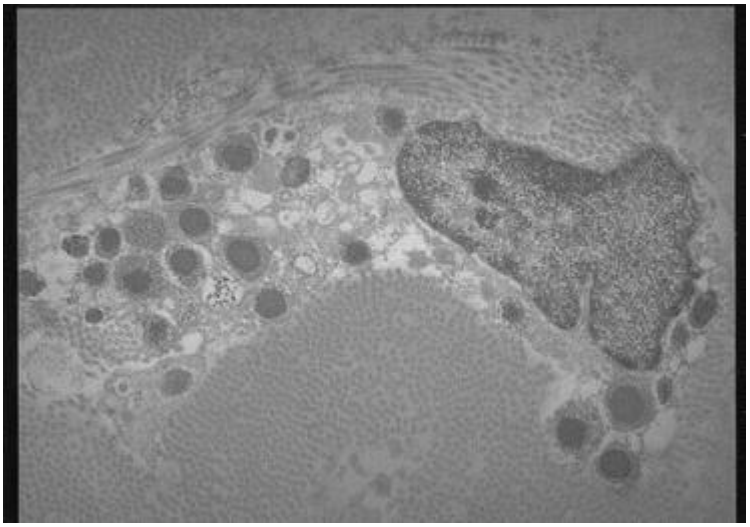


Figure 10. Bactéries (*S. aureus*) internalisées dans un fibroblaste extrait de *Sendi P. et al.* (225)

Biofilm

L'implication du rôle du biofilm dans une infection sur matériel a été mis en évidence pour la 1ère fois en 1982 sur un stimulateur cardiaque à l'aide d'une analyse en microscopie électronique (68). Le terme de biofilm a été proposé en 1978 pour « désigner une communauté de microorganismes enrobés d'une matrice hydratée, riche en polymères extracellulaires et en contact avec une surface » (69). Ce mécanisme est largement répandu dans la nature chez de nombreuses espèces bactériennes et joue donc un rôle écologique majeur (70). En revanche, ce processus peut être problématique en médecine humaine car le développement de biofilm bactérien ou fongique sur les prothèses, les cathéters ou plus généralement sur tout matériel implanté chez un patient, peut contribuer à la persistance des infections bactériennes (figure 11) (71,72).

Le biofilm possède une très grande tolérance aux agents du milieu extérieur, en particulier aux antibiotiques. Les bactéries du biofilm peuvent supporter des dose d'antibiotiques allant jusqu'à 1000 fois la CMI par rapport à des bactéries cultivées en milieu liquide (71). Néanmoins, après remise en milieu liquide, les bactéries du biofilm peuvent retrouver une sensibilité *in vitro* normale aux antibiotiques (73). Cette caractéristique étant phénotypique et réversible, certains auteurs préfèrent parler de « tolérance » aux antibiotiques plutôt que de « résistance » qui désigne un mécanisme génétiquement transmissible (transmission d'une

cellule mère aux cellules filles) (74,75). Cette tolérance est un mécanisme complexe et encore mal élucidé. Certaines hypothèses évoquent :

- Une diffusion réduite de certains antibiotiques à cause de la matrice extracellulaire formée (74).
- Une perte d'efficacité de certains antibiotiques bactériostatiques (comme les β-lactamines) car les bactéries au sein du biofilm possèdent une croissance très réduite.
- Des modifications de l'expression de certains gènes entrainant l'expression de pompe à efflux d'antibiotique spécifique des biofilms comme chez *E. coli* ou *P. aeruginosa* (74).
- Une accumulation de glucanes chez *P. aeruginosa* diminuant la diffusion des antibiotiques (76).

Citons également le rôle encore mal connu des bactéries persistantes (*« persister cell »)* au sein du biofilm : elles semblent représenter moins de 1% des cellules du biofilm et possèdent un patrimoine génétique identique aux autres cellules mais elles ne se multiplient pas et sont donc considérées comme « dormantes », notamment avec un niveau d'adénosine triphosphate réduit (77). Néanmoins, elles peuvent reprendre d'une manière aléatoire et encore mal comprise leur cycle de division (75). Au sein du biofilm, ces cellules sont protégées du système immunitaire (anticorps et leucocytes) ainsi que des traitements antibiotiques,

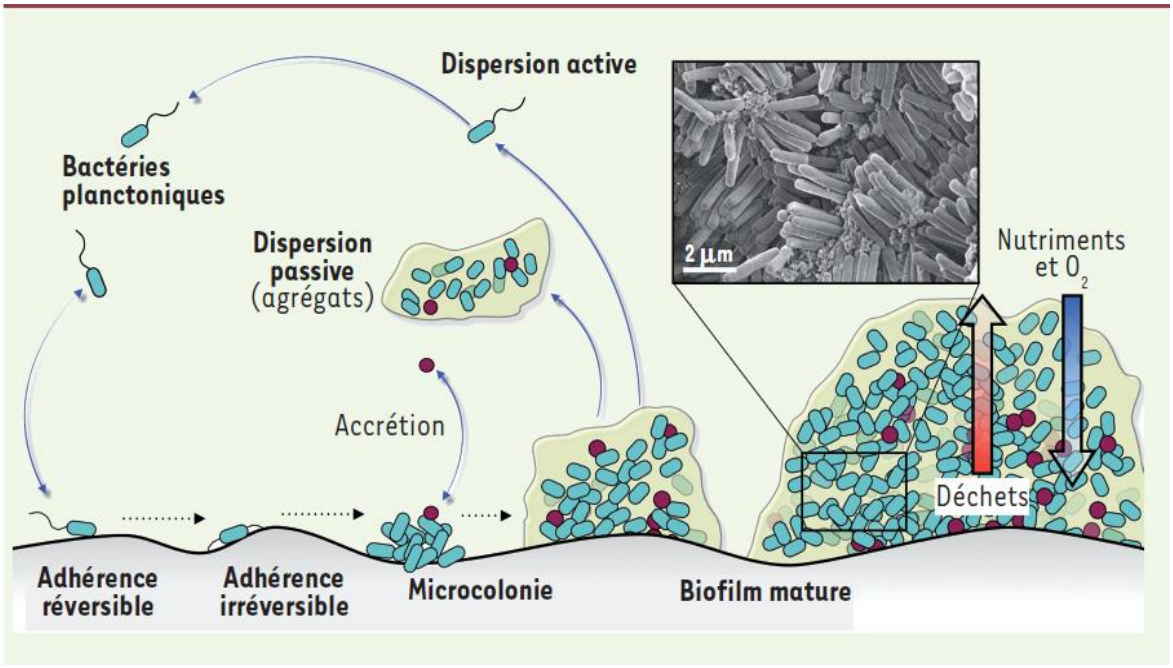


Figure 11. Développement et structure d'un biofilm bactérien extrait de *Lebeaux et Ghigo* (72)

comme les fluoroquinolones (FQ) (78). Une fois le traitement terminé, ces bactéries résiduelles peuvent donc concourir à la restauration du biofilm et à la récidive de l'infection (75). Certains auteurs rapportent que le risque d'adhérence au matériel implanté soit maximal dans les 6 premières heures suivant le geste chirurgical (61).

II. 2. c) Facteurs de risques d'IPOA, classification et étiologies bactériennes

II.2.c) i. Facteurs de risques d'IPOA

De nombreux facteurs de risques ont été identifiés dans la littérature (liste non exhaustive) (79) (80) :

- Score ASA (American Society of Anesthesiologists) élevé
- Diabète
- Obésité (IMC > 40)
- Malnutrition
- Cirrhose
- Polyarthrite rhumatoïde
- Temps opératoire (>2,5h)
- Tabagisme actif (ou arrêt depuis moins de 6-8 semaines)
- Délai allongé entre fracture et intervention chirurgicale
- Traitement anticoagulant en cours (INR > 1.5)
- Corticothérapie > 10 mg/j
- Immunosuppression…

L'accumulation de comorbidités augmente le risque d'IPOA. Ainsi selon *Lai et al.* (81), chaque comorbidité augmente ce risque de 35%, néanmoins aucune pondération n'a été faite entre les comorbidités. Des outils numériques d'évaluation du risque infectieux se développent, comme celui de *Bozic et al.* fondé à partir du registre américain des prothèses articulaires et intégrant des données démographiques et des données de 29 comorbidités (82).

II.2.c) ii. Classification

Plusieurs classifications des IPOA ont été publiées. Celle de Mac Pherson en 2002 (83) tient compte du type d'infection, de l'état de santé et de l'immunité du patient ainsi que de l'état de la plaie. Cependant la classification la plus utilisée est celle de Tsukayama (84)(85) qui différencie 4 types d'IPOA distincts : post-opératoires précoces (< 1 mois), post-opératoires tardives (> 1 mois), hématogènes et existences de prélèvements bactériologiques positifs lors d'un remplacement de prothèse présumée aseptique (en cas d'IPOA occultes). Enfin, en France, la SPILF a réalisé en 2009 un travail basé sur la classification de Tsukayama et aboutissant à 4 catégories d'infection :

- Infection précoce : < 1 mois suivant l'implantation.
- Infection retardée : 2-6 mois suivant l'implantation.
- Infection tardive : > 6 mois suivant l'implantation.
- Infection hématogène : infection sur contexte bactériémique à point de départ extra-articulaire.

C'est cette dernière qui sera utilisée tout au long du travail présenté.

II.2.c) iii. Etiologies bactériennes

La connaissance de l'écologie bactérienne des IPOA est essentielle dans la prise en charge thérapeutique, en particulier pour guider une antibiothérapie probabiliste. Une étude française multicentrique, publiée en 2014, concernant 189 IPOA documentées a montré une grande majorité d'infection monomicrobienne (figure 12) (85%). Les germes en cause étaient principalement du genre *staphylococcus* (55%), dont *S. aureus* (33%) et Staphylocoques à coagulase négative (SCN) (23%) (86). Toujours dans cette étude, les streptocoques étaient représentés par les streptocoques β-hémolytiques et non hémolytiques. Parmi les entérobactéries, étaient retrouvées principalement : *E. coli, Enterobacter cloacae, Klebsiella et Proteus mirabilis*.

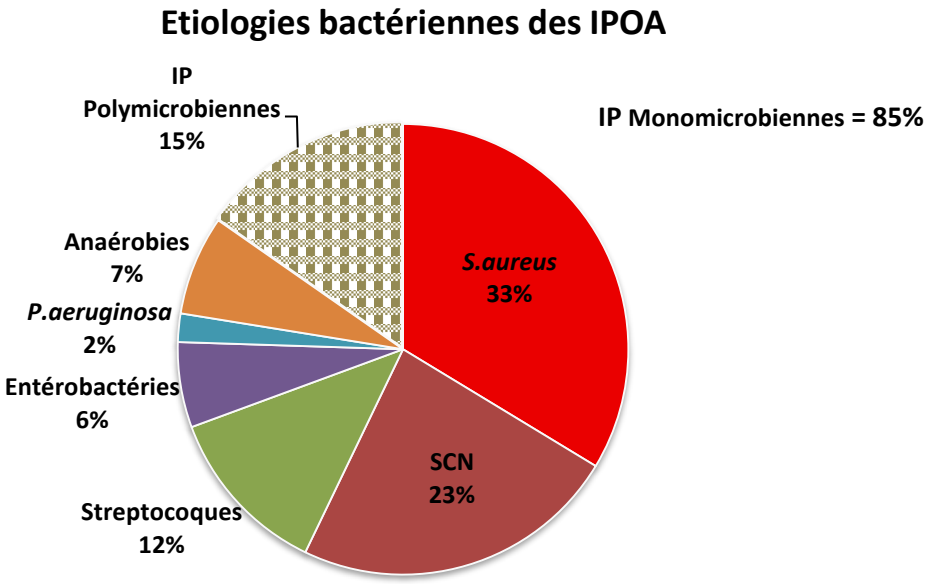


Figure 12. Etiologies bactériennes des IPOA d'après *Bémer et al.* (85)

Concernant les anaérobies, *Propionibacterium acnes (*nouvellement *Cutibacterium acnes)* est l'espèce la plus fréquemment imputée. C'est une bactérie commensale de la flore cutanée humaine, parfois responsable d'infections profondes (87,88).

Dans une proportion bien moindre, il est retrouvé dans la littérature des IPOA à germes peu fréquent, tel que *Campylobacter, Listeria, Heamophilus* et *Mycobacterium* (86). Entre 5 et 34% des IPOA restent non documentées (cultures négatives) (89). De très rares cas d'infections fongiques sont également décrits (90).

Une étude multicentrique espagnole publiée en 2019, ayant inclus 2 544 patients atteints d'IPOA entre 2003 et 2012, utilisant la classification de Tsukayama, a montré que l'étiologie bactérienne pouvait dépendre du type d'IPOA (69) :

- Les infections hématogènes étaient causées majoritairement par *Staphyloccocus aureus* (39,2%) et *Streptococcus* (30,2%).
- Les infections post-opératoires précoces étaient dominées par des germes virulents (*S. aureus*, bacilles à Gram-négatif (BGN), entérocoques), des Bactéries Multi-Résistantes aux antibiotiques (BMR) (24%) ainsi que des infections polymicrobiennes (27,4%).
- Les infections post-opératoires tardives étaient particulièrement concernées par les SCN (57,1%) et *Propionibacterium spp* (15,1%).
- Les prélèvements per-opératoires étaient également majoritairement positives à SCN (57,1%) et *Propionibacterium spp.* (15,1%).

Les auteurs concluent qu'au cours du temps se produirait une diminution des germes virulents, à BMR et des infections polymicrobiennes impliqués dans les IPOA au profit d'une augmentation des infections par SCN, de Streptocoques et de *Propionibacterium spp.* Ces délais de survenue de l'infection par rapport à la date de pose de prothèse sont importants car ils pourraient être un argument à inclure dans le choix de l'antibiothérapie probabiliste. Cette démarche n'est actuellement pas mise en place en France (91).

II. 2. d) Diagnostic

Le diagnostic repose sur la combinaison de différents éléments clinique, d'imagerie, biologique et moléculaire.

II.2.d) i. Définition

La définition de l'IPOA varie selon les recommandations des sociétés savantes (SPILF, l'IDSA et la MSIS (Musculoskeletal Infection Society)) (tableau 2). La présence d'une fistule ou d'une purulence au contact de la prothèse et une inflammation histologique sont des critères importants d'IPOA. Les différences entre les définitions proviennent surtout du nombre de cultures positives en fonction des germes identifiés : il faut distinguer les germes non-virulents (SCN, corynébactéries, *P. acnes*) et les germes virulents (*S. aureus*, entérocoques, streptocoques, entérobactéries…).

SPILF	IDSA	MSIS
Présence d'une fistule au contact de la prothèse	Présence d'une fistule au contact de la prothèse	Présence d'une fistule au contact de la prothèse
Purulence au contact de la prothèse	Purulence au contact de la prothèse	-
Inflammation histologique	Inflammation histologique	-
Culture positives : • 3 prélèvements de germes non virulents (ou 2 prélèvements espacés) • 1 prélèvement de germe virulent	Culture positives : • 2 prélèvements de germes non virulents • 1 prélèvement de germe virulent	Culture positives : • 2 prélèvements identiques
-	-	Calcul d'un score grâce à différents critères

Tableau 2. Définition d'une IPOA selon différentes sociétés savantes.

Major criteria (at least one of the following)	Decision
Two positive cultures of the same organism	Infected
Sinus tract with evidence of communication to the joint or visualization of the prosthesis	

		Minor Criteria	Score	Decision
Preoperative Diagnosis	Serum	Elevated CRP *or* D-Dimer	2	≥6 Infected
		Elevated ESR	1	
	Synovial	Elevated synovial *WBC count or LE*	3	**2-5 Possibly Infected** [a]
		Positive alpha-defensin	3	
		Elevated synovial PMN (%)	2	0-1 Not Infected
		Elevated synovial CRP	1	

	Inconclusive pre-op score *or* dry tap [a]	Score	Decision
Intraoperative Diagnosis	Preoperative score	-	≥6 Infected
	Positive histology	3	**4-5 Inconclusive** [b]
	Positive purulence	3	
	Single positive culture	2	≤3 Not Infected

Figure 13. Critères de définition d'une IPOA selon la MSIS 2018 (226).
CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentarion rate (= VS); LE, leukocyte esterase; PMN, polymorphonuclear; WBC, white blood cell.

La définition de la MSIS intègre un score (figure 13) permettant de guider le clinicien, à l'aide de critères majeurs et mineurs (préopératoires ou per-opératoires). En l'absence d'arthropathie microcristalline ou d'arthrite inflammatoire, ou encore de germes à croissance lente (*P. acnes*), ce score a l'avantage d'avoir des sensibilités et des spécificités très fortes dans le diagnostic d'IPOA : respectivement 97,7% et 99,5% (92).

II.2.d) ii. Clinique

Il convient de distinguer les signes cliniques affirmant ou évoquant une IPOA. Parmi les premiers, citons l'écoulement purulent, abcès et fistule. Parmi les seconds : incidents cicatriciels, réapparition ou aggravation de la douleur locale post-opératoire, dégradation de la récupération fonctionnelle et épanchement douloureux (pour le genou) (93). La présence de signes généraux (fièvre, frissons) est également évocatrice d'une IPOA

En cas d'infection chronique, ou d'infection retardée, les signes cliniques habituellement évocateurs peuvent être difficilement objectivables, sans aucune impotence fonctionnelle par exemple.

II.2.d) iii. Imagerie

La radiographie est nécessaire bien que ne présentant aucune anomalie dans près d'un cas sur deux (94), avec une faible sensibilité de 14% et une spécificité de 70%. Les signes radiologiques (figure 14) à rechercher sont (95):

- Un liseré clair et étendu autour du matériel.
- Des zones d'ostéolyses floues.
- Une réaction périostée extensive circonférentielle, encore appelée « apposition périostée ».
- La présence d'un séquestre (petit fragment osseux très dense).
- La présence de gaz intra articulaire.
- Une fracture du matériel d'ostéosynthèse.

Figure 14. Radiographie de hanche gauche de face montrant les signes caractéristiques d'infection chronique sur prothèse articulaire : ostéolyse (astérisque), descellement prothétique (flèches) et appositions périostées (tête de flèche). D'après ECN Pilly 2018 (95)

Le scanner, avec injection de produit de contraste, représente l'examen de choix car il permet la visualisation des structures osseuses et des parties molles (96). Il convient de rechercher (97) :

- Les appositions périostées (sensibilité 16% et spécificité de 100%).
- Une collection des parties molles (Valeur Prédictive Positive (VPP) de 100%).
- Un épanchement intra-articulaire (Valeur Prédictive Négative (VPN) de 96%).
- Une anomalie des tissus mous (sensibilité 100% et spécificité 97%)
- Une ostéolyse péri-prothétique.

Il est possible également d'utiliser l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) qui permet de visualiser avec plus de précisions les parties molles, notamment en cas d'infection de matériel rachidien. L'échographie peut avoir également sa place dans la stratégie diagnostique.

En cas de doute malgré les examens précédents, des examens isotopiques peuvent être utilisés. La scintigraphie osseuse à l'Hydroxy-Diphosphonate marqué au technétium 99 (HDP-Tc-99m) qui permet de traduire l'activité ostéoblastique en 3 temps successifs (vasculaire, tissulaire et osseux). La VPN est d'environ 100%, cet examen permet donc d'exclure une IPOA (98). En revanche, cet examen ne permet pas de conclure à une infection car la zone périprothétique maintient une hyperactivité ostéoblastique jusqu'à 12 mois après la pose d'une prothèse (voire 24 mois pour une PTG), artefactant les clichés. Pour confirmer l'infection, il est nécessaire de réaliser une scintigraphie au polynucléaires marqués (SPNM) à l'Héma-Methyl-Propylène-Amine-Oxyme marqué au Technétium 99 (HMPAO-Tc99m) avec capture d'images tardives 24 heures après la réinjection de polynucléaires, et ce afin d'augmenter la spécificité de l'examen (99). Une amélioration des images du foyer infectieux peut être obtenue à l'aide d'une imagerie hybride scanner hélicoïdal – Tomographie par Emission de positon (TEMP-TDM). Cette dernière permet d'obtenir des images fonctionnelles et anatomiques avec une spécificité comprise entre 89% et 100% et une sensibilité comprise entre 81% et 97% (100,101). La tomographie par émission de positon au 18FDG présente une très bonne sensibilité mais n'as pas d'indication dans le diagnostic des IPOA (102).

En résumé, la place de l'imagerie est restreinte dans les infections précoces ou hématogènes, mais à toute son importance dans les infections retardées ou tardives en reposant sur la radiographie et le scanner injecté.

II.2.d) iv. Biologie

Aucun paramètre biologique n'est à lui seul suffisant pour caractériser une IPOA. Une formule leucocytaire altérée avec polynucléose sanguine peut être observée, notamment lors d'une bactériémie associée. Les valeurs prédictives d'une IPOA sont cependant faibles (39).

En cas d'infection précoce, la vitesse de sédimentation (VS) n'a aucun intérêt et parmi les marqueurs de l'inflammation, seule la cinétique d'évolution de la concentration de C-réactive protéine (CRP) peut être utile. En effet, celle-ci reste élevée en réponse à la pose de la prothèse jusqu'à 3 semaines après l'intervention (103). En revanche dans les infections tardives, la VS et la CRP peuvent être des marqueurs intéressants, mais qui doivent être interprétés en dehors de facteurs confondants (maladie inflammatoire sous-jacente…). Bien que peu utilisées en routine, la procalcitonine (PCT) et l'Interleukine-6 (IL-6) peuvent

également avoir un intérêt dans le diagnostic d'IPOA, en particulier l'IL-6 qui semble posséder une bonne spécificité (91%) (104). En cas de fièvre et ou de signes généraux, il est nécessaire de réaliser des séries d'hémocultures.

L'alpha-défensine et la leucocyte estérase sont deux paramètres biologiques pouvant être utile sans le diagnostic d'IPOA et utilisés dans le score de la MSIS.

L'alpha-défensine est un peptide antimicrobien exprimé par les PNN, les lymphocytes et les monocytes. En cas d'infection articulaire, sa synthèse est augmentée dans le liquide articulaire pour tous les agents infectieux (y compris les champignons et les mycobactéries) (105). Il peut être mis en évidence soit par méthode ELISA soit de façon plus pratique et rapide grâce au test de diagnostic rapide Synovasure™ , avec cette dernière méthode la sensibilité est comprise entre 80 et 85% et la spécificité est supérieure à 95% (106) (107). L'efficacité du Synovasure™ a été confirmée en cas de forte suspicion d'IPOA, en particulier dans les infections aigues, mais récemment une étude française a montré qu'il pouvait trouver sa place en cas de situation complexe (ponctions répétées discordantes, traitement antibiotique en cours…), notamment grâce à une VPN élevée (96,7%) (108). De plus, un des avantages important de ce test est qu'il n'est pas affecté par la prise d'antibiotique (109), cependant la présence de métallose (précipitation tissulaire de particules métalliques) peut entrainer des faux positifs (110).

La leucocyte estérase est une enzyme produite par les PNN activés au niveau du site de l'infection et traditionnellement utilisée dans le diagnostic des infections urinaires (bandelette urinaire). Elle a l'avantage de pouvoir être mise en évidence facilement dans le liquide articulaire grâce à une bandelette colorimétrique et de présenter un faible coût (quelques centimes d'euros). Une méta-analyse de *Wyatt et al.* publiée en 2016 et regroupant 11 études a montré qu'une bandelette en contact avec un prélèvement de liquide articulaire et avec une positivité de deux croix (« + + ») possède une sensibilité de 81% et une spécificité de 97% (111). Avec une VPN de 95%, ce test permet d'exclure un diagnostic d'IPOA. La présence de sang dans le liquide articulaire peut fausser la lecture de la bandelette, il est donc recommandé de réaliser une centrifugation du prélèvement de 2 minutes avant sa mise en contact avec la bandelette (112).

Lorsqu'il existe un doute dans le diagnostic d'IPOA, il est recommandé de réaliser des prélèvements dit pré-opératoires, c'est-à-dire avant toute intervention chirurgicale. En cas de résultats positifs, ils vont permettre éventuellement d'orienter le geste chirurgical ultérieur (chirurgie en 1 ou 2 temps…) et de débuter directement une antibiothérapie ciblée sur les germes responsables. Un résultat négatif n'élimine pas une IPOA.

Prélèvements pré-opératoires

Les prélèvements microbiologiques issus d'écoulement cicatriciel ou à partir de l'orifice d'une fistule possèdent un rendement de l'ordre de 44% et ne sont donc pas optimaux (113).

Le *gold standard* est la ponction aspiration de liquide péri-prothétique (liquide synovial) sous échographie, avec asepsie chirurgicale et à distance d'au moins 15 jours de toute antibiothérapie. La sensibilité et la spécificité sont variables en fonction des études : respectivement variant de 50% à 93% pour l'une, de 82% à 97% pour l'autre (87). Un liquide articulaire contenant plus de 1 700 GB/mm^3 (sensibilité de 94% et spécificité de 88%) et plus de 64% de PNN (sensibilité de 97% et spécificité de 98%) sont deux arguments majeurs dans l'hypothèse d'une d'IPOA (88).

Une méta-analyse, de 2013, comprenant 34 études (dont 13 prospectives) publiées entre 1990 et 2013, et regroupant 3 332 patients atteints d'IPOA sur PTG ou PTH, a montré que les résultats des cultures de liquide de ponction pré-opératoire permettaient d'obtenir une sensibilité de 72% et une spécificité de 95% dans le diagnostic d'IPOA, lorsqu'ils étaient confrontés aux résultats des autres méthodes disponibles (signes cliniques, prélèvements per-opératoires…) (114).

Une ponction sèche, lorsqu'il n'existe par exemple qu'un tissu de granulation sans liquide synovial, n'élimine pas le diagnostic (88). Dans ce cas, il est possible de réaliser une biopsie du tissu synovial avec une aiguille à guillotine de type Tru-cut pour obtenir un prélèvement tissulaire (115). Avant de réaliser cette biopsie, il est parfois utile de répéter la ponction et de réaliser un rinçage au sérum physiologique dans le but d'augmenter la quantité de liquide articulaire prélevé.

Lorsque le diagnostic d'IPOA est confirmé ou fortement suspecté, une prise en charge chirurgicale est systématique. Au cours de celle-ci, des prélèvements dit « per-opératoires »

sont réalisés pour déterminer (ou confirmer) l'étiologie bactérienne et sa sensibilité aux antibiotiques.

Prélèvements per-opératoires

Ces prélèvements doivent être réalisés au début de l'intervention, avant toute antibioprophylaxie et à distance de toute antibiothérapie (> 15 jours). Il est nécessaire que le chirurgien réalise 5 prélèvements au niveau des tissus macroscopiquement pathologiques : nombre suffisant pour augmenter la sensibilité du diagnostic bactériologique tout en évitant un trop grand nombre de prélèvements redondants (116). Les prélèvements peuvent être liquides (pus, liquide articulaire…) ou solides (tissus osseux, tissus granuleux…), le prélèvement par écouvillonnage est à proscrire et il est impératif de changer d'instrument pour chaque prélèvement.

II.2.d) v. Identification rapide par test moléculaire

La détection moléculaire par Polymerase Chain Réaction (PCR) est utilisée dans les IPOA : elle permet d'une part d'obtenir des résultats rapides et d'adapter les traitements antibiotiques, d'autres parts d'être utilisée en seconde ligne lorsque les techniques habituelles (cultures…) ont échoué. Néanmoins, elle possède une sensibilité inférieure à la culture car peu d'ADN bactérien est présent au niveau du site infecté et l'extraction de ce dernier est parfois fastidieuse (117).

La PCR universelle ARNr 16S permet une approche plus large spectre, en ciblant un gène commun à toutes les bactéries, le gène ARN ribosomal 16S. On réalise donc un séquençage bactérien que l'on va comparer à une banque de données pour identifier la bactérie impliquée. Cependant cette technique reste réservée à des laboratoires spécialisés, d'interprétation délicate, n'est pas adaptée aux infections polymicrobiennes et sa sensibilité est moins bonne pour détecter *P. acnes* (86) (118).

Les PCR spécifiques, à l'unité, de *S. aureus, S. epidermidis*, du gène mecA et de *P. acnes* ont une meilleure sensibilité que la PCR universelle 16S.

Le GeneXpert quant à lui permet de façon très rapide (1h10) de détecter des résistances précises, comme par exemple la présence de *S. aureus* et du gène de résistance à la méticilline (mecA). Cela permet d'adapter directement le traitement et d'arrêter potentiellement la

vancomycine ou la daptomycine en cas de SASM ou SCN-SM (119,120). Ce test n'est pas adapté aux infections polymicrobiennes, reste très couteux et se pose la question du choix du prélèvement à analyser sur les 5 disponibles.

En résumé le diagnostic d'IPOA est complexe, repose sur un faisceau d'arguments radiologiques, cliniques, biologiques et moléculaires. Les moyens à mettre en œuvre pour affirmer le diagnostic et identifier l'étiologie bactérienne peuvent aboutir à des délais allongés, imposant *a fortiori* un traitement antibiotique probabiliste efficace, lorsque la situation clinique le requiert, afin d'éviter toute aggravation de l'IPOA.

II. 2. e) Stratégies thérapeutiques

La prise en charge des infections ostéo-articulaires (IOA), et plus particulièrement des infections sur prothèses (en raison de la présence d'un corps étranger), est complexe et pluridisciplinaire. Une collaboration médico-chirurgicale est indispensable pour traiter de façon optimale chaque patient. Dans le but d'améliorer la prise en charge des patients, 8 Centres de Références des Infections Ostéo-Articulaires complexes (CRIOAc) répartis en France ont été créés en 2008. Actuellement, on en compte 30 dont 9 ayant des fonctions de coordination de l'activité dans leur territoire. Ces centres regroupent des experts du domaine et permettent :

- La tenue de réunions de concertation pluridisciplinaire où la stratégie de prise en charge est discutée et validée.
- L'existence d'unités médico-chirurgicales dédiées.
- L'organisation de consultations faisant intervenir différents spécialistes.
- De fournir un avis spécialisé à des médecins ou chirurgiens confrontés à ce type d'infection.
- Une mission de recherche et d'enseignement dans les infections ostéo-articulaires.

II.2.e) i. Antibioprophylaxie

L'infection est un risque pour toute intervention chirurgicale et dans plus de 90% des cas des bactéries pathogènes sont retrouvées au niveau du site opératoire lors de la fermeture de la plaie (121). L'antibioprophylaxie va permettre de s'opposer à la prolifération bactérienne afin de diminuer le risque d'infection du site opératoire. Elle est complémentaire des règles d'asepsie et d'hygiènes inhérentes à toute intervention chirurgicale. La classification d'Altemeier permet de définir les situations chirurgicales où une antibioprophylaxie est nécessaire : les chirurgies « propres » et les chirurgies « propres-contaminées » (122). Dans le cas des chirurgies « contaminées » et « sales », l'infection est déjà installée et une antibiothérapie curative est nécessaire. La Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR) recommande donc certains protocoles d'antibioprophylaxie en fonction du site opératoire (ophtalmologique, viscéral…) et de la durée d'intervention (Tableau 3) (123). Dans le cas d'une pose de prothèse orthopédique, une antibioprophylaxie par Céphalosporine de 1ère génération (C1G) (céfazoline) ou 2ème génération (C2G) (céfamandole et céfuroxime) est indiquée. En cas d'allergie aux β-lactamines, la clindamycine et la vancomycine peuvent être utilisées. L'antibioprophylaxie est administrée au bloc opératoire par l'anesthésiste réanimateur 30 min avant le début de l'intervention. Une nouvelle injection à demi-dose est nécessaire pour les interventions se prolongeant de plus de 4h. En cas de reprise septique d'une prothèse, cette antibioprophylaxie ne sera pas reconduite au profit d'une antibiothérapie per-opératoire qui possède un spectre antibactérien plus large ainsi qu'une bactéricidie plus importante.

Acte chirurgical	Produit	Dose initiale	Ré-injection et Durée
Prothèse articulaire quelle que soit l'articulation (membre supérieur, membre inférieur)	Céfazoline	2g IV lente	1 g si durée > 4h Limitée à la période opératoire (24h max)
	Céfamandole	1.5g IV lente	0.75 g si durée > 2h Limitée à la période opératoire (24h max)
	Céfuroxime	1.5g IV lente	0.75 g si durée > 2h Limitée à la période opératoire (24h max)
	Allergie : Clindamycine ou Vancomycine	900 mg IV lente 30 mg/kg/120 min	Limitée à la période opératoire (24h max

Tableau 3. Antibioprophylaxie en chirurgie orthopédique d'après la SFAR (123).

II.2.e) ii. Antibiothérapie probabiliste

Lorsqu'une IPOA est présente et lorsqu'il existe des signes généraux imposant la mise en place rapide d'un traitement antibiotique, une PEAT peut être initiée, idéalement après réalisation des prélèvements bactériologiques nécessaire à une identification microbienne.

Cette antibiothérapie, intraveineuse, bactéricide, à large spectre, doit :

- Utilisé des antibiotiques ayant une bonne pénétration osseuse (Annexe I) et à forte dose (Annexe II).
- Couvrir la plupart des germes impliqués dans les IPOA, en particulier *S. aureus*, les entérocoques, les streptocoques et les entérobactéries communautaires (*E. coli*…).
- Être adaptée à l'écologie bactérienne du service où l'infection a été contractée.
- Prendre en compte le portage par le patient d'une une bactérie multirésistante (BMR) et son histoire infectieuse
- Contenir un anti-SARM/Staphylocoque à coagulase négative résistant à la méticilline (SCN-RM).

La PEAT doit donc comporter 2 spectres antibactériens :

- Un anti BGN, représenté par les β-lactamines
- Un anti Gram + ayant une activité anti-SARM

La HAS recommande l'association pipéracillline-tazobactam et vancomycine ou céphalosporine de 3ème génération (C3G) (céfotaxime ou ceftriaxone) et vancomycine (93). En cas de sepsis sévère ou de choc septique, l'ajout d'un aminoside (gentamicine ou amikacine par exemple) est nécessaire. Tandis que la SPILF recommande par ordre préférentiel : pipéracillline-tazobactam et vancomycine ; C3G et vancomycine; carbapénèmes (sauf ertapénème) ; C3G et fosfomycine (91).

L'association pipéracilline/tazobactam représente l'avantage de posséder un spectre large sur les Gram -, les Gram + ainsi que les anaérobies. Parmi les Gram -, elle est notamment active sur *P. aeruginosa,* les entérobactéries du groupe 3 produisant à bas niveau une β-lactamase chromosomique inductible type céphalosporinase et sur certaines Entérobactéries à β-Lactamase à Spectre Elargie (EBLSE). Elle est recommandée en 1ère intention dans les PEAT par la plupart des sociétés savantes (IDSA, SPILF, HAS…) (91) (93) (124).

Les carbapénèmes (sauf l'értapénème en raison de sa moins bonne activité sur les BGN et de son inactivité sur *P. aeruginosa* et *A. baumanii*) et la fosfomycine injectable peuvent être également utilisés (91). Néanmoins, en pratique courante ces deux antibiotiques ne sont pas couramment utilisés en probabiliste dans les IPOA. Dans une stratégie d'épargne des carbapénèmes, ces derniers doivent être réservés aux patients connus ou fortement suspects d'être infectés par une EBLSE. Quant à la fosfomycine, elle devrait être employée en probabiliste avec prudence, et la monothérapie est à éviter, du fait de sa forte capacité à entrainer des résistances sur les Gram + , en particulier les staphylocoques et doit donc être plutôt réservée dans le cadre d'une antibiothérapie documentée (125).

En pratique clinique, le céfépime (céphalosporine de 4ème génération) peut être utilisé grâce à son spectre large sur la plupart des BGN sensibles, y compris *P. aeruginosa* et les entérobactéries du groupe 3 produisant à bas niveau une β-lactamase chromosomique inductible type céphalosporinase. Elle est également active sur les CG+ comme les staphylocoques sensibles à la méticilline et les streptocoques ; et sur certains anaérobies. De

plus, elle possède plutôt diffusion osseuse correcte (126) et a montré son efficacité dans les IPOA (127).

Les C3G injectables (céfotaxime et ceftriaxone) ont un spectre plus réduit. Elles ne sont pas actives sur *P. aeruginosa* et sont inactivées par la plupart des céphalosporinases. Elles ne représentent donc pas un bon candidat pour une PEAT et ne sont employées en pratique clinique qu'après réception de l'antibiogramme.

Concernant les anti Gram+ ayant une activité anti-SARM, la vancomycine est la molécule avec laquelle on possède le plus de recul et a prouvé son efficacité dans les IPOA (128). Son utilisation en perfusion continue à l'aide d'une voie centrale permet d'obtenir des concentrations sériques plus élevées tout en diminuant les effets indésirables (129). Néanmoins le développement de nouveaux antibiotiques comme la daptomycine et le linézolide est susceptible de modifier cette stratégie probabiliste. De nombreuses études ont montré l'efficacité de la daptomycine dans les IOA et les IPOA, avec, dans certaines séries, des taux de succès de 90% (130,131). Elle a montré une efficacité comparable à la vancomycine mais avec une meilleure tolérance (moins de toxicité rénale et veineuse) (132). Au vue de son efficacité sur les SARM de sensibilité intermédiaire aux glycopeptides (GISA), la daptomycine peut également être utilisé en sauvetage (133). Cette efficacité s'explique par la bactéricidie rapide de la daptomycine (> 99% en 1h), y compris sur les bactéries en phase stationnaire, donc sur le biofilm, ainsi qu'une activité intra cellulaire dans les ostéoblastes (134) . Quant au linezolide, peu de données sont disponibles sur son utilisation en probabiliste mais certains centres, comme le CHU de Nantes en 2018, décrivent une utilisation en probabiliste (135) . Des études ont montrées que cet antibiotique était efficace dans le cadre d'une IPOA documentée (136) et que la totalité des Gram + retrouvés dans les IPOA, y compris les SARM, étaient sensibles au linezolide (137). Grâce à son excellente biodisponibilité orale (≈ 100%) et sa bonne diffusion osseuse, le linézolide peut être initiée *per os* dès le début de l'infection (138).

L'équipe du CRIOAc de Lille utilise le ceftobiprole (céphalosporine de 5ème génération) qui a l'avantage de posséder un spectre antibactérien couvrant à la fois les Gram + (y compris SARM/SCN-RM) et les Gram – (y compris certaines souches de *P. aeruginosa*). Cet antibiotique est utilisé de façon systématique pour tous les patients en probabiliste. La résistance à la

méticilline est recherchée dans un second temps par GeneXpert® (détection du gène mecA) et en fonction des résultats, la PEAT est adaptée (139):

- Si présence du gène mecA : relais par céfépime et daptomycine
- Si absence du gène mecA : relais par céfépime seul (ou aztréonam et clindamycine en cas d'allergie aux béta-lactamines)

La ceftaroline (C5G) possède un spectre anti-Gram - moins large que le ceftobiprole mais possède en revanche un spectre anti-Gram + similaire. Cet antibiotique pourrait constituer une alternative intéressante par son utilisation possible en monothérapie. Peu de données sont disponibles à propos de son utilisation dans les IPOA: des études ont montré son efficacité in vitro (140) et en traitement de 2ème intention dans le cadre d'une antibiothérapie documentée (141).

Les antibiotiques tels que la clindamycine, la rifampicine, la fosfomycine, l'acide fusidique et les FQ sélectionnent rapidement des mutants résistants présents dans l'inoculum bactérien initial. Il n'est pas recommandé de les utiliser en probabiliste.

Au vu des données de littératures actuelles, des pratiques cliniques et des recommandations des sociétés savantes, les associations pipéracilline/tazobactam ou céfépime et vancomycine ou daptomycine ou linézolide couvrent la quasi-totalité des germes impliqués dans les IPOA et semblent les plus adaptées dans les PEAT.

La PEAT sera ensuite secondairement adaptée en fonction des résultats des prélèvements bactériologiques per-opératoires. En cas de cultures négatives, elle sera maintenue au minimum 14 jours dans l'attente d'une éventuelle apparition d'une bactérie à croissance lente.

II.2.e) iii. Antibiothérapie documentée

L'antibiothérapie documentée se base sur les résultats de l'antibiogramme, en tenant compte des profils de résistance mis en évidence. Selon les recommandations nationales, tout traitement antibiotique doit être réévalué à 48-72h, en s'appuyant notamment sur des paramètres biologiques (NFS, CRP, fonction rénal…) (142).

En cas d'infection à staphylocoques, le traitement de 1ère intention est une association d'antibiotiques comprenant de la rifampicine, dans la mesure du possible (absence de contre-indications et souche sensible sur l'antibiogramme). Notamment par son efficacité contre le biofilm, sa présence dans l'antibiothérapie est un facteur prédictif d'évolution favorable dans les infections à *S. aureus* (143,144) (figure 15). La rifampicine est particulièrement active sur les bactéries à croissance lente (en phase stationnaire), retrouvées dans le biofilm (145).

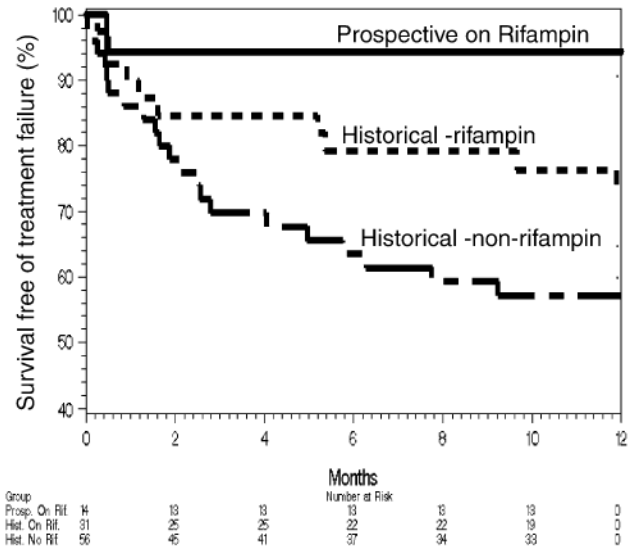


Figure 15. Taux de succès thérapeutique en fonction de l'adjonction de rifampicine extrait de *Senneville et al.*. (144)

Une monothérapie par rifampicine n'est pas envisageable compte tenu du risque important de sélection de mutant résistant (mutation du gène rpoB notamment). Une posologie adaptée (forte dose) est nécessaire (600-900 mg/j) (146).

L'association FQ et rifampicine semble à privilégier lorsqu'elle est possible. Lors d'une étude prospective de 2016 incluant 143 patients d'IPOA, *Tornero et al.* ont montré que l'association FQ (lévofloxacine ou ofloxacine) et rifampicine possédait un taux d'échec inférieur aux autres associations : 8,3% d'échec versus 27,8% (p = 0,026) (147).

Lorsque l'utilisation des FQ est impossible (souche résistante ou contre-indications), les associations documentées dans la littérature sont :

- L'association avec la clindamycine est possible, mais la rifampicine diminue les concentrations sériques de cette dernière, un suivi des concentrations de la clindamycine peut donc être nécessaire (147).
- L'association avec l'acide fusidique est une solution envisageable mais son efficacité reste controversée. Certains résultats ont montré son efficacité, notamment sur les SARM et les SCN-RM (148) mais d'autres suggèrent une diminution des concentrations en acide fusidique d'environ 40% (149) ainsi qu'une efficacité in vitro (test de biofilm) sur seulement 2/6 des souches de *S. aureus* (150).
- L'association avec le linézolide est une alternative documentée. Son utilisation au long cours expose à un risque important d'hématotoxicité (thrombopénie) et de neurotoxicité (dysesthésies et névrite optique rétro-bulbaire pouvant conduite à la cécité) (136) . En raison du risque de survenu de ces effets indésirables, le traitement ne doit normalement pas dépasser 28 jours, cette pratique est réservée aux CRIOA. Le tédizolide, second membre des oxazolidinones, possédant une incidence d'effets indésirables moindre, a montré son efficacité in vitro sur les Gram + responsables d'IPOA (staphylocoques, streptocoques et entérocoques), mais peu de recul est disponible sur son utilisation en clinique (151).
- Bien que les données de la littérature soit limitée, l'association avec cotrimoxazole (sulfaméthoxazole – triméthoprime) semble efficace : une étude prospective sur 18 patients a montré son efficacité dans 79,6% des cas (152,153).
- L'association avec la daptomycine ou la vancomycine parait cependant compliqué en terme de modalité d'administration et de tolérance (154). La vancomycine nécessite une voie centrale et un dosage régulier ; tandis que la daptomycine peut s'administrer en voie périphérique mais doit être organisé en hospitalisation à domicile car cette molécule n'est pas rétrocédable.

La dalbavancine, glycopeptide à longue durée d'action (demi-vie : 14-15 jours) est une alternative utilisable dans le cadre d'IPOA grâce à ses modalités d'administrations (une perfusion de 1500 mg à J1 ou une perfusion de 1000 mg à J1 et de 500 mg à J8) et son activité sur les Gram +, en particulier sur les staphylocoques (y compris les SARM, les SCN-RM et les staphylocoques résistants à la daptomycine) (155). Une étude de 2019 sur 29 centres hospitaliers français a montré une utilisation hors-AMM dans 82,7% des cas, dont 64% dans

les IOA, avec une bonne efficacité clinique (76% de succès clinique) et une très bonne tolérance (156). Une étude contrôlée randomisée clinique prospective randomisée a confirmé ces résultats dans les ostéomyélites (157) et une autre étude est en cours de recrutement dans les IOA (NCT03426761).

Citons l'oritavancine, glycopeptide également à longue durée d'action (demi-vie : 10-11 jours), qui a montré des résultats prometteurs dans une étude rétrospective de 2019 comprenant 19 patients atteints d'IOPA et d'ostéomyélites avec un taux de succès clinique de 80,7% (158).

Les stratégies d'antibiothérapies ciblées concernant les autres germes incriminés dans les IPOA sont décrites dans l'annexe III selon les recommandations de la SPILF (91).

La durée de l'antibiothérapie documentée n'est pas clairement établie (Tableau 4). Plusieurs auteurs notent des durées variables. *Zimmerli et al.* préconisent 2 à 4 semaines d'antibiothérapie IV puis un relais oral pour une durée total de 3 mois pour les PTH et de 6 mois pour les PTG (39).Ces durées sont retrouvées dans les recommandations de l'IDSA de 2012 (159). *Loffer RR. et al.* ont mis en évidence qu'il n'y avait pas de différence significative entre une durée de 3 et 6 mois dans les infections sur PTG (160). Dans les IPOA à staphylocoques, une autre étude menée par *Lora-Tamayo et al.* a montré qu'il n'y avait de différence significative entre une durée de 8 semaines d'une association lévofloxacine et rifampicine comparé à une durée de 3 à 6 mois (161). En France, les recommandations émises par la SPLIF dont de traiter pendant une durée de 6 semaines, quel que soit le site infecté (91). La HAS quant à elle propose une durée comprise entre 6 semaines et 3 mois (93). Le relais par voie oral peut être envisagé dès que la situation clinique s'améliore, après environ 15 jours de traitement IV, et certaines molécules possédant une bonne biodisponibilité oral/IV peuvent être débutées d'emblée *per os* : rifampicine, lévofloxacine, linézolide, tédizolide, clindamycine et les cyclines. La durée totale dépend de l'évolution clinique et reste à la discrétion du praticien en fonction du suivi régulier des patients traités.

Auteurs	Durées recommandées de l'antibiothérapie documentée
Zimmerli et al	3 mois pour les PTH 6 mois pour les PTG
IDSA	3 mois pour les PTH 6 mois pour les PTG
Loffer RR. et al.	3 mois (quel que soit le type de prothèse)
Lora-Tamayo et al.	8 semaines (quel que soit le type de prothèse)
SPILF	6 semaines (quel que soit le type de prothèse)
HAS	6 semaines à 3 mois (quel que soit le type de prothèse)

Tableau 4. Durée de l'antibiothérapie documentée selon différents auteurs et sociétés savantes.

II.2.e) iv. Antibiothérapie suppressive

L'antibiothérapie suppressive est une antibiothérapie majoritairement par voie orale, à durée indéterminée, et ayant pour but d'inhiber la multiplication bactérienne autour de la prothèse. Cette stratégie est utilisée lorsque l'ablation du matériel est impossible : comorbidités, raréfaction osseuse, âge, refus du patient, échecs multiples préalables…

La documentation bactérienne doit être disponible. Les molécules utilisées doivent être bien tolérées et utilisables en monothérapie pour limiter au maximum les effets indésirables et améliorer l'observance du patient. L'IDSA recommande certains antibiotiques dans cette indication (figure 16) (159).

Table 3. Common Antimicrobials Used for Chronic Oral Antimicrobial Suppression (B-III Unless Otherwise Stated in Text)[a,b]

Microorganism	Preferred Treatment	Alternative Treatment
Staphylococci, oxacillin-susceptible	Cephalexin 500 mg PO tid or qid or Cefadroxil 500 mg PO bid	Dicloxacillin 500 mg PO tid or qid Clindamycin 300 mg PO qid Amoxicillin-clavulanate 500 mg PO tid
Staphylococci, oxacillin-resistant	Cotrimoxazole 1 DS tab PO bid Minocycline or doxycycline100 mg PO bid	
β-hemolytic streptococci	Penicillin V 500 mg PO bid to qid or Amoxicillin 500 mg PO tid	Cephalexin 500 mg PO tid or qid
Enterococcus spp, penicillin susceptible	Penicillin V 500 mg PO bid to qid or Amoxicillin 500 mg PO tid	
Pseudomonas aeruginosa	Ciprofloxacin 250–500 mg PO bid	
Enterobacteriaceae	Cotrimoxazole 1 DS tab PO bid	β-lactam oral therapy based on in vitro susceptibilities
Propionibacterium spp	Penicillin V 500 mg PO bid to qid or Amoxicillin 500 mg PO tid	Cephalexin 500 mg PO tid or qid Minocycline or doxycycline 100 mg PO bid

Abbreviations: bid, twice daily; DS, double strength; PO, per oral; qid, 4 times daily; tid, 3 times daily.

[a] Antimicrobial dosage needs to be adjusted based on patients' renal and hepatic function. Antimicrobials should be chosen based on in vitro susceptibility as well as patient drug allergies, intolerances, and potential drug interactions or contraindications to a specific antimicrobial.

[b] Clinical and laboratory monitoring for efficacy and safety should occur based on the clinical judgment of the clinician caring for the patient. The possibility of prolonged QTc interval and tendinopathy should be discussed and monitored when using fluoroquinolones. The possibility of *Clostridium difficile* colitis should also be discussed when using any antimicrobial.

Figure 16. Antibiotiques recommandés par l'IDSA dans les antibiothérapies suppressives selon les germes incriminés (156).

On peut s'interroger sur la pertinence de l'utilisation de la céfalexine et de la céfadroxil dans le traitement des SASM qui sont des C1G orales, avec une grande variabilité inter-individuelle sur le plan pharmacocinétique, notamment sur l'absorption. Par ailleurs, la diffusion osseuse est faible (162). Le CRIOAC de Lyon utilise préférentiellement la doxycycline à 200 mg/j en une prise par jour, qui a montré son efficacité sur *S. aureus*, y compris sur le SARM, avec une tolérance acceptable (15,6% d'effets indésirables) (163).

Récemment, une étude espagnol multicentrique rétrospective publiée en 2020 et incluant 302 patients a montré que l'antibiothérapie suppressive permettait de contrôler l'infection dans 50% des cas à 5 ans. L'antibiothérapie a été arrêté chez 5,6% des patients en raison de la survenue d'effets indésirables (164). Un taux d'échec plus important semble être observée lors : d'une infection à *S. aureus*, d'une chirurgie antérieure et d'un Debridement, Antibiotics, and Implant Retention (DAIR) par arthroscopie (165).

L'antibiothérapie suppressive peut donc offrir une alternative acceptable en cas d'impossibilité de retirer la prothèse. Mais celle-ci expose les patients à des effets indésirables et à un risque d'émergence de résistance bactérienne. Pour le moment, il n'existe aucun

consensus quant à la durée de l'antibiothérapie suppressive. Certains patients sont susceptibles d'en bénéficier *ad vitam* (166).

II.2.e) v. Debridement, Antibiotics, and Implant Retention

Le DAIR, ou synovectomie lavage, consister à reprendre la voie d'abord et à exciser tous les tissus macroscopiquement infectés ainsi que de nettoyer la jonction os-implant, tout en conservant la prothèse implantée. Cette technique est habituellement réservée aux infections précoces (hématogènes ou non) et doit être employée en urgence, sans attendre d'éventuel résultats microbiologiques (93).

La définition de cette durée change selon les auteurs et de nombreux cut-off ont été établis. Plusieurs études vont dans le sens d'une réalisation du DAIR au maximum 3 semaines après le début des signes cliniques (39) (167). Le taux de succès semble corrélé à la précocité du DAIR : sur une cohorte de 78 patients, *Triantafyllopoulos G.K. et al.* ont montré que les patients bénéficiant d'un DAIR 5 jours après le début des symptômes possédaient 94,6% de chance de succès en moins par rapport à une prise en charge avant 5 jours. De plus, une diminution du taux de succès de 7,5% par jour supplémentaire de retard du DAIR était observé (168).

Il est recommandé d'effectuer une excision totale, circonférentielle et péri-prothétique, emportant la néo-capsule et la néo-synoviale dans le but d'obtenir un tissu sain et vascularisé. La prothèse doit être luxée et les interlignes nettoyées avec un lavage abondant. Il est indispensable de changer les pièces mobiles de la prothèse, leurs conservation est associée à un risque d'échec important, dont l'estimation varie de 56% à 100% en cas de maintien, contre 41 à 47% en cas de changement (169,170). De plus cette synovectomie devrait être réalisée à ciel ouvert : sur une cohorte de 112 patients, *Byren I. et al.* montrent un taux d'échec multiplié par 4,2 en cas de voie arthroscopique ((171).

Le taux de guérison de cette technique est estimé entre 59 et 85% (172,173). Les facteurs de risque d'échec de DAIR sont de façon non exhaustive : le diabète, l'immunodépression, la polyarthrite rhumatoïde et la présence d'une fistule (174,175). Plus récemment en 2019, une méta-analyse, portant sur 93 études et 4897 IPOA traitées par DAIR, a montré un taux de succès de 61,4% et avec notamment un taux moins bon dans les PTG par rapport aux autres localisations (176).

Au décours de la chirurgie, une antibiothérapie doit être débutée et guidée à l'aide des résultats microbiologiques obtenus ou non en période pré-opératoire.

II.2.e) vi. Chirurgie en 1 temps ou 2 temps

Lorsque le DAIR n'est pas possible, délai dépassé ou prothèse ancienne, un changement de prothèse est nécessaire. Pour cela, deux techniques chirurgicales coexistent :

- Changement en 1 temps : la dépose, l'excision des tissus infectés et la repose d'une nouvelle prothèse se font lors de la même intervention.
- Changement en 2 temps : la dépose et la repose d'une nouvelle prothèse se font lors de deux interventions distinctes. On parle de « dépose-repose en 2 temps court » lorsque l'intervalle entre les deux interventions est de 6 semaines et de « dépose-repose en 2 temps long » lorsque l'intervalle est de 3-6 mois.

Le changement en 1 temps semble entrainer de meilleurs résultats fonctionnels que le changement en 2 temps, mais au prix d'une éradication infectieuse moindre. Les patients ne subissent qu'une seule opération et retrouvent plus rapidement leur mobilité (177). Bien que *Zeller et al.* aient montré en 2014, dans une étude prospective de 157 patients atteints d'IPOA sur PTH, un taux de récidive infectieuse à 5 ans de seulement 5% pour le changement en 1 temps (178). Une revue de la littérature menée sur 44 études par *Romano et al.* en 2012 a mis en évidence que le taux d'éradication de l'infection dans les PTG était de 89,8% pour le changement en 2 temps contre 81,9% pour le changement en 1 temps (179). Le changement en 2 temps est la technique qui semble donc être associée au meilleur contrôle infectiologique avec habituellement plus de 90% de succès (180,181).

Le changement en 1 temps peut être employé lorsque le patient présente un bon état général, un capital osseux conservé, des tissus péri-prothétiques peu altérés, bactéries connues peu virulentes ou germes multi-sensibles (182,183) (Figure 17). De plus cette technique est surtout employée dans les PTH : pour les PTG et les PTE il est recommandé de plutôt s'orienter vers un changement en 2 temps avec utilisation d'un ciment aux antibiotiques (184).

Le changement en 2 temps est adapté aux situations plus complexes : mauvais état général, greffe osseuse nécessaire, tissus mous très altérés, bactéries inconnues ou virulentes et germes multi-résistant (182,183). De nombreux facteurs semblent influencer la réussite du

changement en 2 temps : greffe osseuse ou non, délai avant repose, sélection d'un implant cimenté ou non (185).

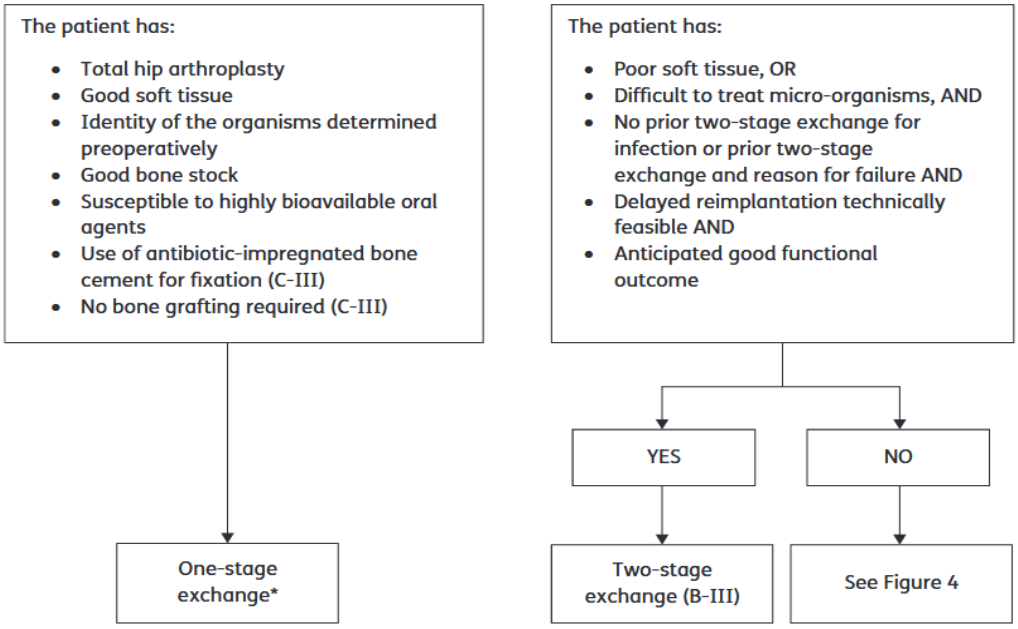


Figure 17. Critères orientant le choix d'un changement en 1 ou 2 temps d'après *Minassian et al.* (172)

Cependant, en 2016, une revue de la littérature menée en 2016 par *Nguyen M. et al.* souligne que certaines études montrent une éradication de l'infection par changement en 1 temps aussi importante qu'en 2 temps, y compris dans les PTG. Selon les auteurs, une large étude clinique randomisée est nécessaire pour comparer les 2 techniques (186)

Dans tous les cas, il est indispensable de poursuivre l'antibiothérapie mise en place lors de la dépose de la première prothèse jusqu'à la repose de la nouvelle prothèse. Cependant, une fenêtre antibiotique de 15 jours doit, si possible, précéder la repose de la nouvelle prothèse, car de nouveaux prélèvements per-opératoires seront réalisés au cours de cette deuxième intervention. En fonction des résultats, la poursuite de l'antibiothérapie devra être discutée.

Lors de la dépose de la prothèse infectée, il est recommandé de mettre en place un *spacer* (ou entretoise) imprégné d'un ciment contenant un antibiotique pour maintenir l'articulation en place et favoriser la repose d'une prothèse dans un second temps. Le chirurgien peut utiliser un *spacer* déjà recouvert de ciment osseux antibiotique (figure 18). Mais il peut également implanter un *spacer* grâce à un ciment antibiotique, notamment à base de gentamicine, qu'il

a lui-même préparé. Le délai moyen habituellement recommandé avant la pose de la nouvelle prothèse est de 6 semaines (184).

Figure 18. Entretoise (spacer) temporaire de hanche recouverte de ciment osseux antibiotique (image fournisseur).

II.2.e) vii. Autres alternatives chirurgicales

La repose d'une prothèse est parfois rendue impossible en raison de l'état général du patient, d'une perte importante de substance osseuse, de dégâts importants au niveau des parties molles ou d'IPOA récidivantes.

Dans le cadre d'une PTH, il est possible de réaliser une résection tête-col (encore appelée procédure de Girdlestone) : cela consiste à réséquer la tête du col fémoral et une partie de l'acétabulum en associant ou non un geste de comblement chirurgical à l'aide d'un lambeau musculaire suturé à chaque extrémité osseuse (muscle moyen fessier ou vaste externe) (Figure 19). Elle permet d'éradiquer l'infection dans 80 à 100 % des cas selon les études. Les facteurs de risques d'échec mis en évidence étaient : polyarthrite rhumatoïde, infection à entérocoques ou à SARM (187). En revanche, cette méthode entraine une perte en moyenne de 5 cm de la longueur du membre impacté et une impotence fonctionnelle (utilisation de canne ou de fauteuil roulant) (187,188).

Figure 19. Radiographie de face montrant une résection tête-col (hanche droite) d'après *CRIOAC de Lyon*.

Pour les PTG, une arthrodèse fémoro-tibiale sur fixateur externe ou grâce à un clou centromédullaire (si stock osseux insuffisant) est possible permettant une consolidation de l'articulation entre 75% à 93% (189,190). Le raccourcissement attendu est cependant de 6 à 8 cm entrainant également une impotence fonctionnelle.

Lorsque l'infection est incontrôlable et que toutes les solutions thérapeutiques ont été épuisées (couverture par lambeau ou arthrodèse impossible…), il est possible de réaliser une amputation du membre infecté dans le cadre d'une prise en charge de PTG (191). Une prise en charge psychologique du patient est au préalable nécessaire.

En cas de patient inopérable (comorbidités, score ASA 3…), un traitement palliatif par fistulisation (spontanée ou dirigée) chronique peut être envisagé. Cette technique consiste à créer un orifice permettant l'extériorisation du pus à la peau : cela permet d'éviter la formation d'une collection et/ou d'un abcès au niveau de la PTG. Une étude multicentrique rétrospective (2013 à 2018) française, publiée en 2019 et portant sur 48 patients a montré que l'infection était contrôlée chez 56% des patients et 42% ne possédaient aucune séquelle fonctionnelle (192) (figure 20).

Figure 20. Fistulisation chronique d'après *service d'orthopédie du CHU de Tours.*

La prise en charge d'une IPOA repose sur deux piliers : la chirurgie et l'antibiothérapie. Une collaboration médico-chirurgicale étroite est donc nécessaire (Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP)). Aucun critère clinique, radiologique ou biologique ne permet à lui seul d'affirmer la guérison d'une IPOA, le clinicien s'appuie donc sur un ensemble d'indicateurs pour s'assurer de l'efficacité de la prise en charge du patient.

II. 2. f) Perspectives

II.2.f) i. Substitut osseux à base d'antibiotiques

Les substituts osseux permettent une reconstitution du stock osseux par le renforcement d'une structure osseuse ou le comblement d'une perte de substance osseuse d'origine traumatique ou orthopédique. Ces substituts peuvent être d'origine humaine, animale, végétale ou synthétique ; et depuis quelques années des substituts osseux résorbables à base de polymère contenant des antibiotiques se développent. Ils peuvent contenir de la tobramycine, de la gentamicine ou encore de la vancomycine, et les premières études ont montré une diminution de la récidive infectieuse dans les ostéomyélites chroniques (193), notamment le CERAMENT® à base de gentamicine (194). Une étude clinique multicentrique

italienne non randomisée est en cours de recrutement avec le CERAMENT® (gentamicine ou vancomycine) dans la prophylaxie des infections post-opératoires en cas de révisions aseptiques de prothèses de hanche ou de genou (NCT03389646).

II.2.f) ii. PTH CERAFIT-ACTISURF®

Afin de prévenir la survenue des IPOA, il est nécessaire de limiter voire d'empêcher la formation du biofilm bactérien tout en contrôlant la réponse protéique afin de permettre l'ostéointégration de la prothèse. Le revêtement ACTISURF® consiste en une modification de la chimie de surface par un greffage covalent d'un polymère anionique : le polystyrène sulfonate de sodium [poly(NaSS)]. Ce type de polymère a montré des propriétés d'inhibition de l'adhérence de *S. aureus*, liées à la composition chimique des polymères et aux protéines adsorbées à leur surface (195). Les bactéries, en particulier les Gram +, se fixent sur les matériaux implantaires par l'intermédiaire de protéines d'adhérence comme la fibronectine (196). Une étude clinique de non infériorité est en cours, évaluant l'ostéointégration et le taux d'infection ostéo-articulaire de la PTH CERAFIT-ACTISURF® greffée de [poly(NaSS)] versus CERAFIT® non greffé (NCT03113981). En cas de résultats positifs, ce type de matériau pourrait constituer une option intéressante dans la prophylaxie des IPOA.

II.2.f) iii. Bactériophages

Une des causes principales d'échec thérapeutique dans les IPOA est la formation de biofilm bactérien au niveau de la prothèse et des tissus adjacents, permettant de protéger les bactéries du milieu extérieur et de favoriser l'apparition de résistances aux antibiotiques. Les bactériophages (figure 21) sont des virus présents partout dans l'environnement et n'infectant que les bactéries. Ils sont de plus en plus utilisés en thérapeutique grâce à leur très grande sélectivité et leur bactéricidie intense et rapide : c'est la phagothérapie. Cette thérapeutique a notamment montré son efficacité (et sa tolérance) dans les infections cutanées à *P. aeruginosa* chez les grands brulés grâce à la capacité des bactériophages à cibler les bactéries présentes dans le biofilm (197) . Une étude pré-clinique chez la souris a montré que les bactériophages, en association avec du linézolide, permettaient de prévenir la formation de biofilm des SARM sur des implants fémoraux (198). D'autres études sont nécessaires,

notamment pour déterminer la méthode d'administration optimale, mais la piste des bactériophages dans les IPOA semble prometteuse.

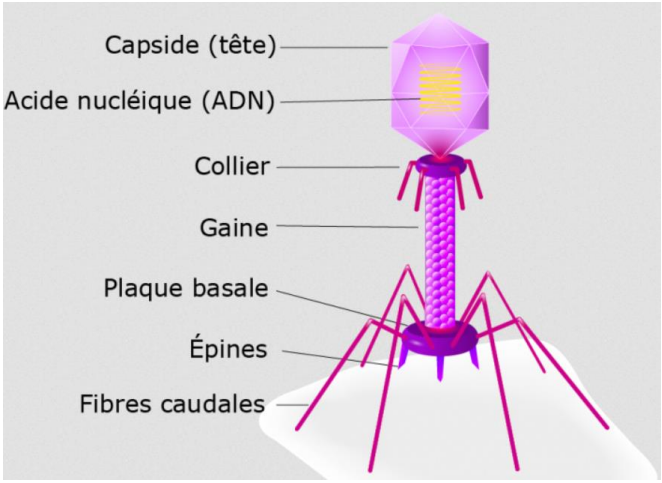


Figure 21. Structure d'un bactériophage d'après *iStockPhoto*

II.2.f) iv. Chimiothérapies

Une nouvelle approche serait également d'utiliser les chimiothérapies conventionnelles, pour combattre les infections bactériennes (199). Des molécules comme le 5-fluorouracile et la mitomycine C représenteraient une option supplémentaire dans l'arsenal thérapeutique contre les IPOA. La mitomycine C pourrait être particulièrement utile car elle possèderait la capacité d'éliminer les bactéries dormantes et les cellules présentes dans le biofilm, notamment *E. coli et P. aeruginosa* (199).

III. Etude réalisée au CHU de Bordeaux

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'efficacité et la tolérance des différents protocoles antibiotiques utilisés dans les PEAT au cours des IPOA d'épaule, de hanche et de genou, au CHU de Bordeaux, durant l'année 2018.

III. 1 Patients et méthodes

III. 1. a) Patients

Ce travail est une étude rétrospective monocentrique incluant tous les patients de plus de 18 ans ayant bénéficiés d'une antibiothérapie probabiliste dans le cadre d'une IPOA d'épaule, de hanche ou de genou au cours de l'année 2018, dans le service d'infectiologie ou de chirurgie orthopédique du CRIOAc du CHU de Bordeaux.

Pour identifier les patients éligibles pour notre étude, une requête des diagnostics du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI), grâce à l'Unité de Coordination et d'Analyse de l'Information Médicale (UCAIM), a été réalisée en utilisant les codes diagnostics suivants, qu'ils aient été codés en tant que diagnostic principal ou associés :

- T845 : Infection et réaction inflammatoire à une prothèse articulaire interne
- T846 : Infection et réaction inflammatoire dues à un appareil de fixation interne (toute localisation)
- T847 : Infection et réaction inflammatoire dues à d'autres prothèses, implants ou et greffe orthopédique interne
- M86 : Ostéomyélite

Tous les patients ayant reçu une PEAT dans un autre centre ou lors de la repose de prothèse d'une stratégie de chirurgie en 2 temps étaient exclus de l'étude. Une antibiothérapie documentée ou suppressive étaient également des critères d'exclusion de l'étude.

III. 1. b) Collecte des données

Les dossiers informatiques des patients ont été consultés grâce au logiciel d'aide à la prescription DxCare™ et différentes données ont été recueillies : l'âge, le sexe, le score

American Society of Anesthesiologists (ASA), le nombre et le type de comorbidités, le type de prothèse implantée ainsi que la durée d'implantation, la technique chirurgicale utilisée (DAIR, 1 temps, 2 temps ou fistulisation). Le type d'IPOA a également été relevé : précoce (< 1 mois), retardée (entre 2 et 6 mois), tardive (> 6 mois). L'origine hématogène de l'IPOA a également été recueillie.

Concernant l'antibiothérapie probabiliste opératoire utilisée (PEAT), les données extraites portaient sur : les antibiotiques utilisés, leurs posologie et durées ainsi que les effets indésirables imputables au PEAT et leurs grades selon la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (200).

Ont également été extraits à partir des résultats microbiologiques :

- Les micro-organismes incriminés
- Le profil de résistance
- Les CMI obtenues par E-test de la vancomycine, de la daptomycine et du linézolide lorsqu'elles étaient disponibles

La sensibilité des antibiotiques était testée selon les recommandations de l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) (201) en vigueur au cours de l'année 2018. Tous les échantillons avec une sensibilité intermédiaire étaient considérés comme résistants (noté « R »).

Les staphylocoques étaient considérés comme résistants lorsqu'ils avaient une CMI pour :

- La vancomycine > 2 mg/L pour *S. aureus* et > 4 mg/L pour les SCN
- La daptomycine > 1 mg/L
- Le linézolide > 4 mg/L

III. 1. c) Critère de jugement principal :

Le critère de jugement principal de cette étude était l'adéquation entre la PEAT utilisée et la sensibilité des germes identifiés *à postériori*. Les bactéries étaient considérées comme sensibles (noté « S ») lorsqu'elles étaient sensibles à au moins un des antibiotiques utilisés dans la PEAT.

III. 1. d) Critères de jugement secondaire :

Les critères de jugement secondaires étaient d'une part la rechute infectieuse durant la PEAT déterminée par :

- La reprise au bloc opératoire et/ou
- Une mauvaise cicatrisation et/ou
- La persistance d'un écoulement

D'autre part, la tolérance au PEAT était déterminée par le type et la gravité des effets indésirables imputables aux antibiotiques utilisés.

Les critères de jugement secondaires étaient seulement relevés durant la durée de la PEAT et non à partir du relais par une antibiothérapie ciblée.

III. 1. e) Analyse statistique

Toutes les données recueillies dans cette étude ont été codées sous formes de variables descriptives grâce au logiciel Excel® et les tests statistiques ont été réalisés grâce au logiciel pvalue.io™ (202). Le test du Chi^2 a été utilisé pour comparer les variables qualitatives et lorsque les effectifs étaient trop petits (inférieur à 5), le test de Mann-Whitney a été utilisé. Tous les tests étaient bilatéraux et une p-value < 0,05 était considérée comme statistiquement significative.

III. 2 Résultats

III. 2. a) Patients

Au cours de l'année 2018, 54 patients ont reçus une PEAT dans le cadre d'une IPOA au CHU de Bordeaux : 30 patients pour une PTG, 20 patients pour une PTH et 4 patients pour une PTE (figure 22).

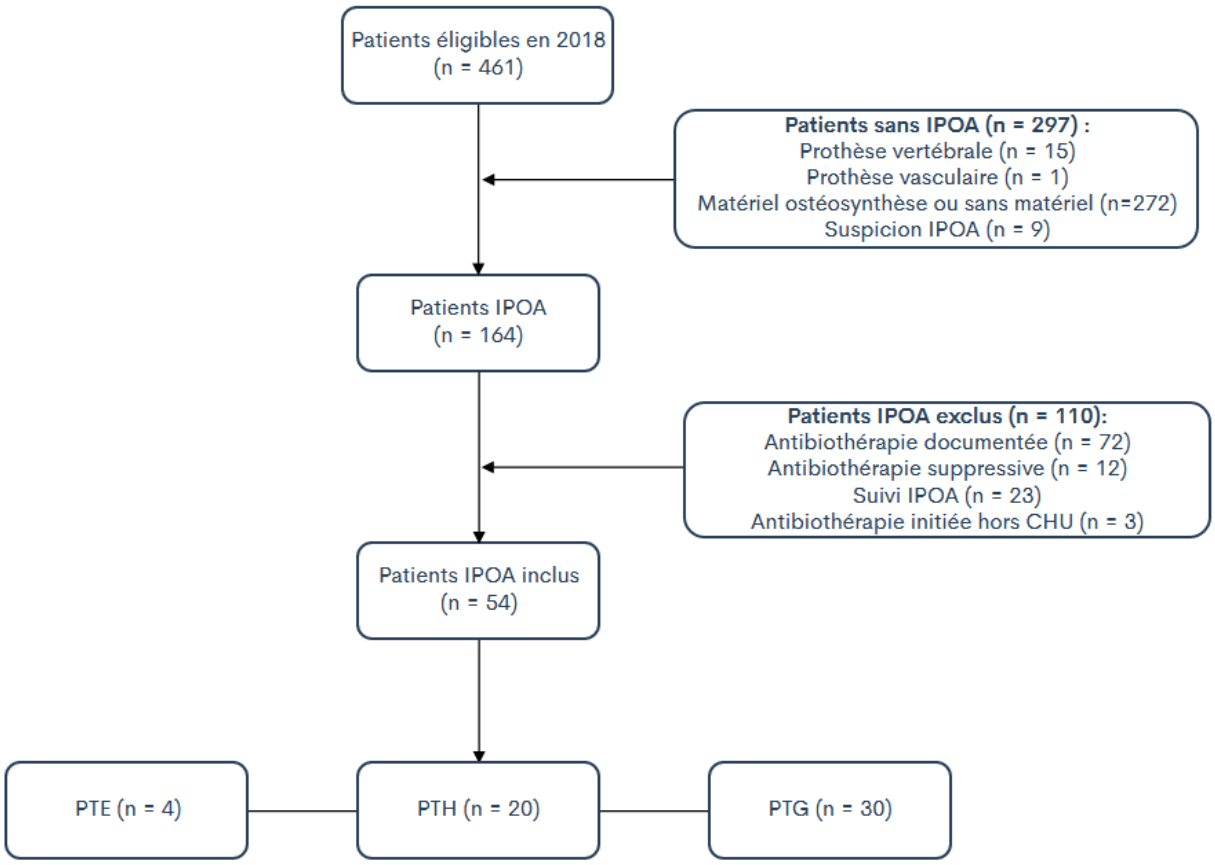


Figure 22. Sélection des patients.

Les caractéristiques des patients sont décrites dans le tableau 5. La médiane d'âge est de 71 ans. La médiane du nombre de comorbidités est de 3. La plupart des IPOA concernaient des PTG (55,6%). La moitié des IPOA étaient des infections tardives et seulement 5 IPOA avaient une composante hématogène. Les deux techniques chirurgicales les plus employées étaient le DAIR (40,7%) et le changement de prothèse en 2 temps (51,9%).

Caractéristiques patients	**Patients (n = 54)**
Age médian (min – max)	71 (26 - 92)
Sexe (n, %)	
Femme	29 (53,7)
Homme	25 (46,3)
Score ASA médian (min – max)	2 (1 - 3)
IMC médian (min – max))	28 (18,7 - 41)
Nombre de comorbidités médian (min - max)	3 (0 - 7)
Possédant une autre prothèse orthopédique (n, %)	22 (40,7)
Prothèses infectées (n, %)	
PTH	20 (37)
PTG	30 (55,6)
PTE	4 (7,4)
Types d'infections (n, %)	
Infection précoce	16 (29,6)
Infection retardée	11 (20,4)
Infection tardive	27 (50,0)
Composante hématogène	5 (9,3)
Techniques chirurgicales (n, %)	
DAIR	22 (40,7)
1 temps	4 (7,4)
2 temps	28 (51,9)
Fistulisation	1 (1,9)

Tableau 5. Caractéristiques des patients.

III. 2. b) PEAT

Sept stratégies différentes de PEAT ont été employées pendant une durée moyenne de 8,3 jours. La plus utilisée associait pipéracilline/tazobactam et linézolide pour 42 patients (77,8%) (Tableau 6). La posologie de quotidienne de l'association pipéracilline/tazobactam était principalement comprise entre 12 et 16 grammes. Un seul patient a reçu 8 grammes par jour en raison d'une insuffisance rénale. Le linézolide a été systématiquement utilisé à une posologie de 600 mg deux fois par jour. La durée moyenne de la PEAT associant pipéracilline/tazobactam et linézolide était de 8,6 jours et le linézolide était passé en voie orale en moyenne à partir du 3ème jour de la PEAT.

Deux patients présentaient une allergie à la pénicilline et ont donc reçu de l'aztréonam. Devant l'impossibilité d'un accès veineux, un patient a reçu de la ceftriaxone en intramusculaire. Deux patients ont reçu du céfépime.

PEAT	
Type (n, %)	**n = 54**
Pipéracilline/Tazobactam + Vancomycine	2 (3,7)
Céfépime + Vancomycine	2 (3,7)
Pipéracilline/Tazobactam + Daptomycine	5 (9,3)
Aztréonam + Daptomycine	1 (1,9)
Pipéracilline/Tazobactam + Linézolide	42 (77,8)
Aztréonam + Linézolide	1 (1,9)
Ceftriaxone + Linézolide	1 (1,9)
Durée moyenne (j, min - max)	8,3 (2 - 24)

Tableau 6. Caractéristiques des PEAT utilisées.

III. 2. c) Etiologies bactériennes

Les cultures, issus des prélèvements per-opératoire, étaient monomicrobiennes (57%), polymicrobiennes (17%) ou négatives (26%) (Figure 23).

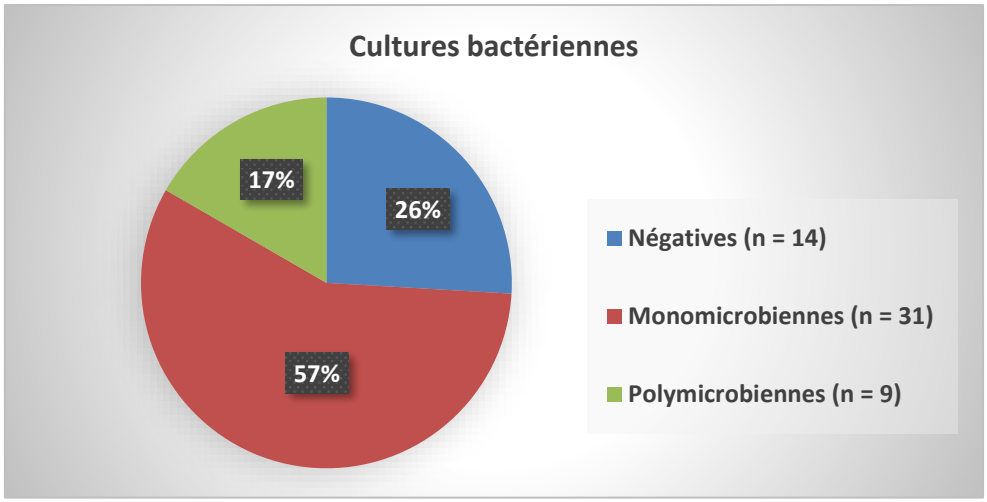


Figure 23. Cultures bactériennes.

Parmi les bactéries identifiées, la majorité étaient des staphylocoques (60%) et plus particulièrement des SCN (37,5% du total). Le deuxième groupe bactérien le plus présent était les anaérobies (30%), dominé par *P. acnes* (20% du total). Les streptocoques et les entérobactéries représentent chacun 17,5% des bactéries incriminées (Tableau 7). Les patients avec une infection polymicrobienne semblent, de façon non significative, plus âgés (moyenne de 77 ans) par rapport aux autres infections (p = 0,069).

Bactéries (incluant les infections polymicrobiennes)	**(n, % de cultures positives)**
Anaérobies	**12 (30)**
P.acnes	8 (20)
Corynébactérium striatum	1 (2,5)
Clostridium sordelli	1 (2,5)
Robinsonella spp.	1 (2,5)
Corynebacterium coylea	1 (2,5)
Entérobactéries	**7 (17,5)**
E.coli	4 (10)
Enterobacter cloacae	1 (2,5)
Hafnia alvei	1 (2,5)
Morganella morganii	1 (2,5)
Entérocoques	**2 (5)**
E.faecalis	2 (5)
Staphylocoques	**24 (60)**
S.*aureus*	9 (22,5)
SCN	15 (37,5)
S.epidermidis	11 (27,5)
S.lugdunensis	1 (2,5)
S.haemolyticus	2 (5)
S.caprae	1 (2,5)
Streptocoques	**7 (17,5)**
S.oralis	2 (5)
S.mitis	1 (2,5)
Streptococcus B	4 (10)
S.pyogenes	1 (2,5)

Tableau 7. Bactéries impliquées dans les IPOA.

III. 2. d) Antibiogramme

Aucun des *S. aureus* (n =9) retrouvés n'était résistant à la méticilline tandis que 66% (n = 10) des SCN possédaient cette résistance (Tableau 8).

Staphylocoques	Méticilline	
	S	R
S.aureus	9 (100%)	0 (0%)
SCN	5 (33%)	10 (66%)

Tableau 8. Staphylocoques résistants à la méticilline.

Comme on peut le voir dans le tableau 9, tous les SCN (n = 13) et tous les *S. aureus* (n = 6) étaient sensibles à la vancomycine. La CMI la plus élevée concernant *S. aureus* a été estimée à 1 mg/L.

Tous les staphylocoques étaient sensibles à la daptomycine.

Seulement un staphylocoque, *S. epidermidis*, était résistant au linézolide avec une CMI de 256 mg/L.

Les β-lactamines employées (aztréonam, ceftriaxone, céfépime et pipéracilline/tazobactam) étaient toutes actives sur les germes ciblés.

CMI (mg/L)	Vancomycine		Daptomycine		Linézolide	
	S. aureus **(n = 6)**	**SCN (n = 13)**	***S. aureus*** **(n = 6)**	**SCN (n = 10)**	***S. aureus*** **(n = 6)**	**SCN (n = 9)**
≤ 0,5	4	1	6	9	0	0
1	2	8	0	1	1	4
2	0	4	0	0	5	3
≤ 4	0	0	0	0	0	1
> 4	0	0	0	0	0	1

Tableau 9. CMI des anti-SARM utilisés.

Comme on peut le voir dans le tableau 10, 97% des bactéries identifiées étaient sensibles aux antibiotiques utilisés dans les différentes PEAT. L'association pipéracilline/tazobactam et linézolide, la plus utilisée dans cette étude, se trouve donc être une PEAT efficace sur la plupart des germes impliqués dans les IPOA (95,6%).

PEAT	Sensible (n, %)	Résistant (n, %)
Pipéracilline/Tazobactam + Vancomycine	2 (100)	0 (0)
Céfépime + Vancomycine	2 (100)	0 (0)
Pipéracilline/Tazobactam + Daptomycine	5 (100)	0 (0)
Azactam + Daptomycine	1 (100)	0 (0)
Pipéracilline/Tazobactam + Linézolide	22 (95,6)	1 (4,4)
Azactam + Linézolide	1 (100)	0 (0)
Ceftriaxone + Linézolide	1 (100)	0 (0)
Total	34 (97)	1 (3)

Tableau 10. Sensibilités des bactéries incriminées vis-à-vis des PEAT utilisées.

III. 2. e) Rechute

Au cours de cette étude, seulement 3 rechutes (5,5%) sous PEAT ont été observées et comprenaient 3 reprises au bloc opératoire dont 1 mauvaise cicatrisation et 1 persistance d'écoulement purulent (Tableau 11).

Rechutes sous PEAT	(n, %)
Nombre de rechute	**3 (5,5)**
Reprise au bloc opératoire	3 (5,5)
Mauvaise cicatrisation	1 (1,9)
Persistance écoulement purulent	1 (1,9)
PEAT utilisées	
Pipéracilline/Tazobactam + Linézolide	3 (100)
Cultures bactériennes	
Négatives	2 (66)
Polymicrobienne	1 (33)
Streptococcus mitis	1
S.aureus	1
Enterobacter cloacae	1

Tableau 11. Rechutes sous PEAT.

Ces rechutes se sont toutes déroulées durant l'association pipéracilline/tazobactam et linézolide, néanmoins cette PEAT s'est révélée efficace chez 39 patients (92,8%) (Tableau 12). Les autres PEAT comptent un taux de succès de 100% mais n'ont été utilisées que dans un très faible nombre de cas (1 à 5 fois).

Absence de rechute	(n, %)
Pipéracilline/Tazobactam + Vancomycine	2 (100%)
Céfépime + Vancomycine	2 (100%)
Pipéracilline/Tazobactam + Daptomycine	5 (100%)
Azactam + Daptomycine	1 (100%)
Pipéracilline/Tazobactam + Linézolide	39 (92,8%)
Azactam + Linézolide	1 (100%)
Ceftriaxone + Linézolide	1 (100%)

Tableau 12. Absence de rechute selon le type de PEAT.

III. 2. f) Effets indésirables

Vingt-quatre effets indésirables ont été observés chez 20 patients (37%) (Tableau 13). La moyenne d'âge des patients concernés par ces effets indésirables semble supérieure à celle du reste des patients (74,2 ans vs 71 ans) ($p < 0,01$).

La majorité consistait en des troubles digestifs (66,6%) et des nausées/vomissements (20,8%). Un patient a développé une thrombopénie de grade 1, suite à un traitement de 20 jours par linézolide. Un patient a développé une IRA de grade 3 sous pipéracilline/tazobactam et linézolide : ce patient possédait une fonction rénale altérée associé à un carcinome urothélial. Enfin un patient présenté des hallucinations considérées comme imputable au traitement antalgique par l'équipe médicale. Plus spécifiquement, 22 effets indésirables chez 18 patients (42,8%) traités par l'association pipéracilline/tazobactam ont été relevés.

Effets indésirables	Tous grades (n, %)	Grade 3 ou 4 (n, %)
Nausées/vomissements	5 (20,8)	0
Diarrhées/constipation	16 (66,6)	0
IRA	1 (4,2)	1 (100)
Myalgies	0	0
Thrombopénie	1 (4,2)	0
Neuropathies périphériques	0	0
Hypersensibilité	0	0
Neuropsychiques	1 (4,2)	0
Convulsions	0	0
Thromboses	0	0
Total	**24 (100)**	**1 (100)**

Tableau 13. Effets indésirables.

III. 2. g) Relations entre type de prothèse, type d'IPOA et étiologies bactériennes

La répartition des bactéries impliquées semble homogène selon le type d'IPOA concerné (Figure 24). Les cultures négatives (42,9%) sont majoritairement retrouvées dans les infections tardives ($p < 0,01$).

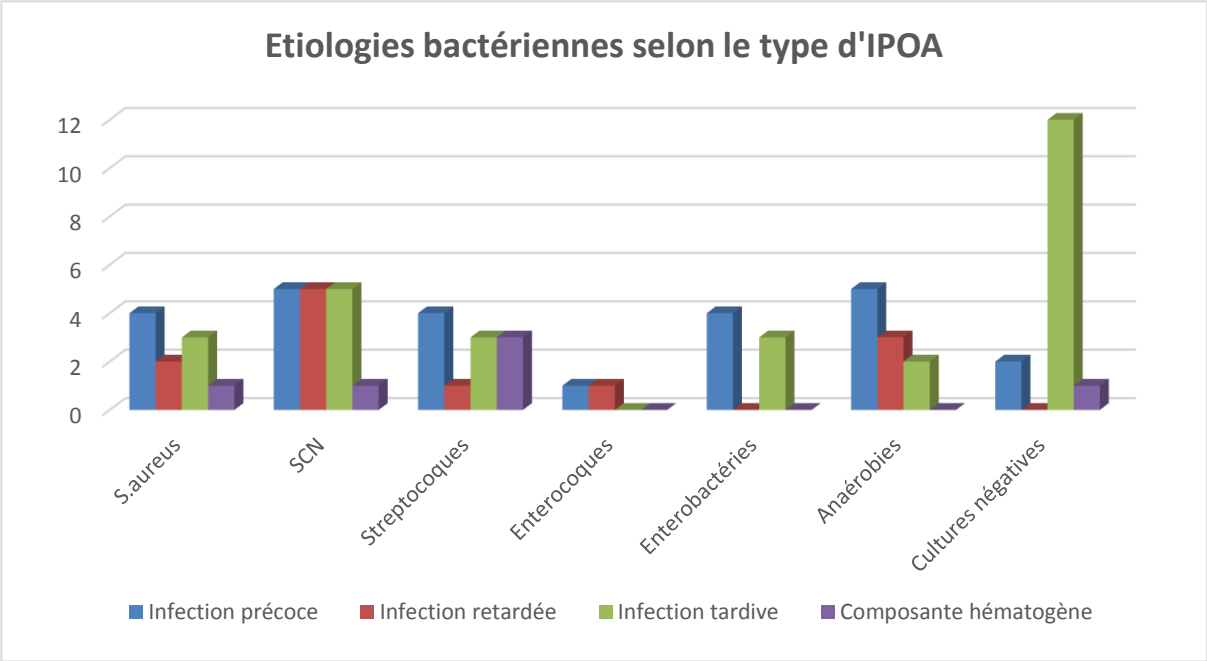
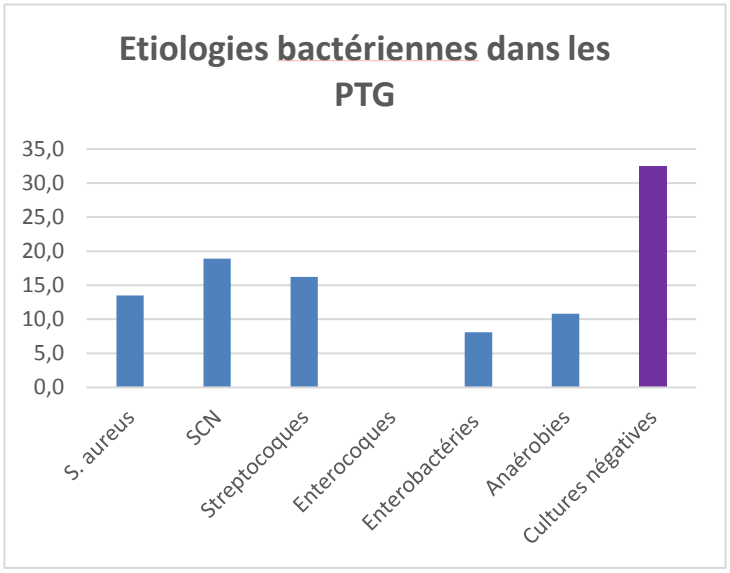


Figure 24. Répartition des étiologies bactériennes selon le type d'IPOA.

Etant donné le nombre très faible d'IPOA sur PTE (n = 4), il est très difficile d'émettre des conclusions sur la répartition des bactéries en cause : 2 étaient dû à des SCN et 2 à des germes anaérobies. Concernant les PTH, les germes les plus représentés étaient les SCN (25%) et *S. aureus* (16,7%) (Figure 25). Tandis que l'on observe un nombre significativement plus important de cultures négatives dans les PTG (32,4%) ($p < 0.01$).



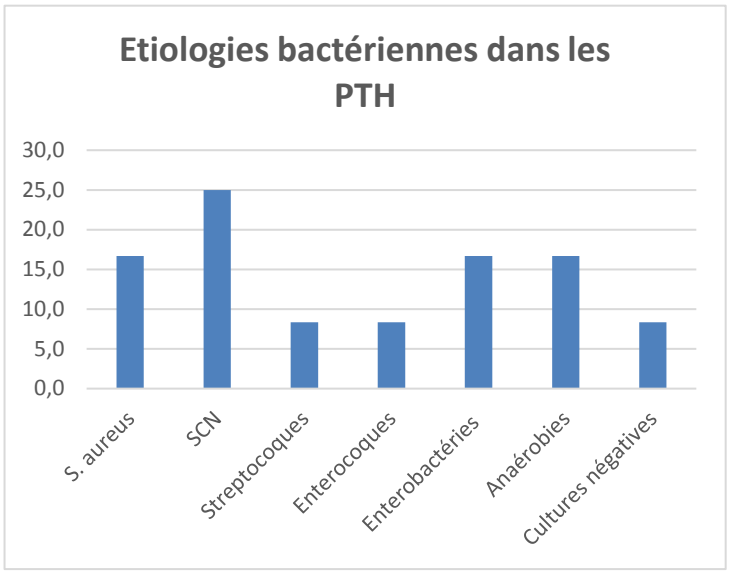
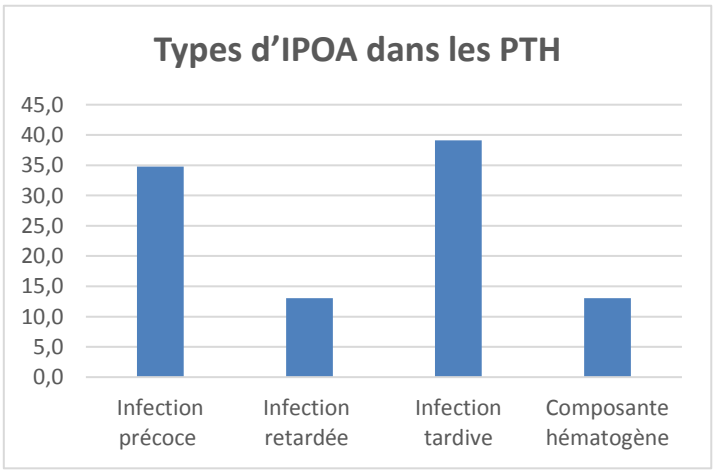


Figure 25. Etiologies bactériennes selon le type de prothèse.

Comme on peut la voir dans la figure 26, les PTH sont majoritairement représentées par des infections précoces (34,8%) et tardives (39,1%) (Figure 26). Tandis que les PTG sont principalement concernées par des infections tardives (53,1%). Pour les PTE : 2 infections étaient retardées et 2 infections étaient tardives.



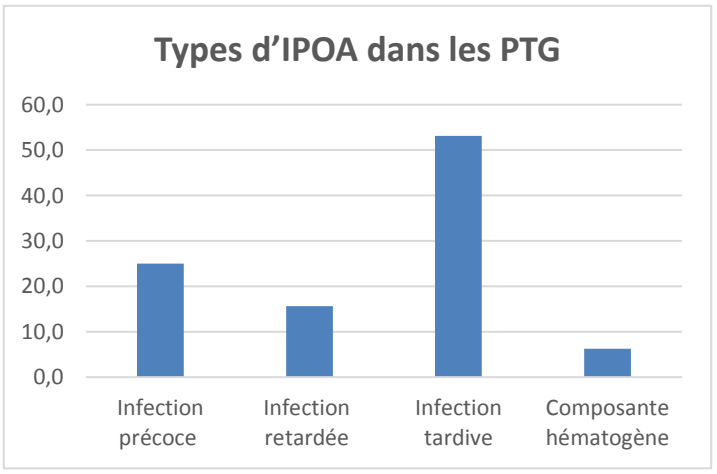


Figure 26. Types d'IPOA en fonction du lieu d'implantation de la prothèse.

Ces résultats nous permettent de supposer une tendance : les PTG semblent plus sujettes aux IPOA tardives avec des cultures bactériennes négatives.

IV. Discussion

Dans cette étude, nous avons montré que 97% des germes responsables d'IPOA étaient sensibles aux PEAT utilisées au CHU de Bordeaux en 2018. Plus particulièrement, l'association la plus utilisée, pipéracilline/tazobactam et linézolide, était active sur 95,6% des micro-organismes impliqués.

Cette corrélation, entre antibiothérapie probabiliste par pipéracilline/tazobactam associé au linézolide, et documentation des germes *a posteriori*, a été associée à une efficacité clinique de 92,8%. Seules 3 rechutes nécessitant une reprise au bloc opératoire ont été observées. Aucune rechute n'a été observée dans les autres PEAT, mais le faible nombre de patients concerné ne permet pas de conclure à une efficacité confirmée.

Les différentes PEAT étaient dans l'ensemble bien tolérées : des effets indésirables ont été relevés chez 37% des patients et un seul de grade 3. Cette bonne tolérance s'explique principalement par la durée courte de la PEAT (8,3 jours en moyenne). La majorité des effets indésirables concernait des troubles digestifs (87,4%) qui sont inhérents à de nombreux médicaments, y compris certains antibiotiques, et qui peuvent donc également s'expliquer par les traitements associés des patients (morphiniques…). La durée courte (< 10 jours) de traitement permet de s'affranchir des effets indésirables documentés du linézolide, à savoir les thrombopénies et les neuropathies périphériques (203,204). L'unique patient ayant reçu un traitement prolongé par linézolide (20 jours) a présenté une thrombopénie de grade 1. En l'état, la durée de la PEAT associant le linézolide semble compatible avec un risque minimisé d'effets indésirables.

Dans notre étude, une IRA de grade 3, potentiellement attribuable à l'association pipéracilline/tazobactam, a été observée. En 2018, une méta-analyse et une étude prospective multicentrique ont montré un nombre d'IRA plus important lorsque la vancomycine était associée au piperacilline/tazobactam par rapport à une association avec le céfépime ou le méropenem (205,206). Le céfépime, mieux toléré, pourrait représenter une alternative à l'association pipéracilline/tazobactam, d'autant que les patients de notre cohorte sont âgés avec de nombreuses comorbidités. De plus, toutes les entérobactéries

isolées étaient sensibles au céfépime. Une étude incluant un plus grand nombre de patient devrait être réalisée pour confirmer cette solution alternative.

La très bonne biodisponibilité orale du linézolide, et sa bonne diffusion osseuse, permet une initiation directement *per os* ou un relais très rapide de la voie IV : dans notre étude, le relais *per os* était effectué en moyenne au 3ème jour de la PEAT (207). Ce relais permet une administration plus confortable pour le patient tout en réduisant potentiellement le risque d'infection nosocomiale lié à la manipulation d'une voie IV. De plus, des études médico-économiques ont montré que l'utilisation du linézolide, dans les pneumopathies nosocomiales à SARM et les infections compliquées de la peau et des tissus mous, permettait de diminuer les couts de prise en charge des patients par rapport à la vancomycine, grâce à sa très bonne tolérance et l'absence de monitorage pharmacologique nécessaire (208,209). Des études similaires seraient intéressantes spécifiquement dans les IPOA.

Les IPOA impliquées dans notre étude étaient majoritairement précoces (29,6%) et tardives (50%), et les techniques chirurgicales les plus employées étaient le DAIR (40,7%) et la dépose-repose en 2 temps (51,9%), qui sont respectivement les techniques recommandées dans ces situations (167). Le nombre élevé de DAIR s'explique par le fait, qu'elle était également employée dans certaines infections retardée ou tardives, chez des patients possédant un rapport bénéfices/risques en défaveur des autres techniques chirurgicales. Seulement 5 patients (9,3%) présentaient une composante hématogène, chiffre probablement sous-évalué : le caractère rétrospectif de l'étude rend difficile l'appréciation de cette composante à postériori et certaines bactériémies peuvent ne pas être objectivées car asymptomatiques.

Dans cette étude, l'étiologie bactérienne a été déterminée dans 40 IPOA (76%) : ce faible effectif ne permet pas l'établissement d'une corrélation entre le délai de survenue des IPOA, l'étiologie bactérienne et le type d'IPOA. On peut noter un taux plus important de cultures négatives (42,9%) dans les infections tardives potentiellement associé à un faible inoculum bactérien (89).

On constate que les IPOA sur PTG présentent un taux important de cultures négatives (32,4%), ce qui est compatible avec les taux les plus élevés (34%) retrouvés dans la littérature (89). Dans notre étude, les IPOA sur PTG comportent un nombre important d'infections tardives (53,1%), ce qui peut expliquer ce taux important de cultures négatives.

Parmi les cultures positives, la plupart étaient monomicrobiennes (77,5%) et majoritairement causées par les staphylocoques (60%) avec 37,5% de SCN et 22,5% de *S. aureus*. Ces chiffres concordent avec ceux retrouvés dans l'étude de *Bémer et al*., qui observe 85% d'IPOA monomicrobiennes, dont 58% de staphylocoques, mais une proportion plus élevée de *S. aureus* (34%) (86). Néanmoins, cette prédominance des SCN dans les IPOA est retrouvée dans d'autres études (39). Nous avons observé une proportion plus d'importante de bactéries anaérobies (30%), et en particulier de *P. acnes* (20%). Cette dernière est majoritairement retrouvée dans les infections précoces (n = 5) alors qu'elle semble habituellement prédominante dans les infections tardives (69). La PEAT employée doit donc toujours être active sur *P. acnes*, y compris dans le cadre d'infection précoce. Les signaux d'alerte actuellement émis concernant la résistance de ce germe concerne les macrolides et les cyclines (210). Les différentes PEAT observés dans notre cohorte sont donc toutes efficaces sur ce germe et ne sont pas concernés par une éventuelle extension de résistance de *P. acnes* au niveau mondial.

Toutes les entérobactéries isolées dans notre étude étaient sensibles à l'association pipéracilline/tazobactam. Aucune de ces bactéries n'était productrice de BLSE ou de carbapénémase. Cet état de fait est en faveur, dans les IPOA, d'une acquisition communautaire

Concernant les staphylocoques isolés : aucun des *S. aureus* n'était résistant à la méticilline tandis que 66% des SCN présentait cette résistance. Ces résultats sont cohérents avec ceux retrouvés dans la littérature : dans les IPOA, on observe habituellement une faible proportion de SARM (12%) tandis que les SCN-RM sont présents plus de la moitié des cas (52,1%) (169) (211). Plus généralement, on assiste en France, toute infection confondue, à une diminution du taux de SARM (12,1% en 2018) au profit d'une augmentation du taux de SCN-RM (212,213). Cette situation explique pourquoi la PEAT doit toujours prendre en compte l'écologie bactérienne locale et, plus globalement, nationale : l'utilisation systématique d'un anti-SARM dans les stratégies de PEAT est donc indispensable en France. Les Pays-Bas, possédant un taux de staphylocoques résistants à la méticilline très faible, peuvent se passer d'anti-SARM, au profit d'un anti-SASM comme la céfazoline ou l'association amoxicilline/acide clavulanique dans leur stratégie de PEAT (214). Cette différence peut en partie s'expliquer par le fait que les Pays-Bas procèdent à une décontamination nasale systématique du portage de *S. aureus*

en pré-opératoire, dans le cadre d'une chirurgie orthopédique, tandis qu'en France aucune recommandation n'est émise (215).

Contrairement aux données la littérature, nos résultats ne mettent pas évidence, de diminution de la sensibilité des SCN à la vancomycine (VISA) (216). Dans l'étude de *Takoudju et al.*, 26.7% des staphylocoques isolés possédaient une CMI égale à 2 mg/L, nécessitant d'augmenter les posologies pour obtenir des concentrations sériques en vancomycine efficaces, au risque d'augmenter le nombre d'effets indésirables, en particulier d'IRA (135). De plus, en cas de bactériémies à SARM ayant une CMI à la vancomycine ≥ 1mg/L, une étude a montré une mortalité plus importante (217). Devant la diminution de la sensibilité des staphylocoques à la vancomycine, le linézolide et la daptomycine représentent donc des alternatives intéressantes.

Dans notre étude, les staphylocoques étaient sensibles au linézolide dans 95,8% des cas : seul un *S. epidermidis* était résistant au linézolide. Ces résultats sont compatibles avec les données de la littérature qui rapportent des sensibilités pour les staphylocoques (*S. aureus* et SCN) au linézolide d'environ 99%, y compris sur les SARM et les SCN-RM (137) (218,219). L'émergence de SCN résistant au linézolide, notamment de *S. epidermidis*, semble liée à la consommation de linézolide: une vigilance accrue est peut être nécessaire chez les patients ayant des antécédents de traitements par oxazolidinones (220). Ce facteur de risque n'a pas été retrouvé chez le patient impacté par cette résistance dans notre cohorte. Certaines résistances ne sont pas croisées avec le tédizolide, celui-ci peut donc être une bonne alternative en cas d'antécédent de traitement par linézolide. De plus sa neurotoxicité et son hématotoxicité semblent plus faible que le linézolide (221). Des études sont en cours pour évaluer son efficacité et sa tolérance, dont l'étude TEDIZOAM (NCT03378427).

Tous les staphylocoques isolés étaient sensibles à la daptomycine. Grâce à sa bactéricidie très rapide, notamment en cas de bactériémie, la daptomycine pourrait trouver sa place en probabiliste en cas d'IPOA présentant une composante hématogène : dans notre étude, elle a été utilisée chez 2 patients pour cette indication. De plus, pour le moment, très peu de résistances sont observées (< 0,1%) (222–224).

Pour finir, en cas de staphylocoques résistants au linézolide ou à la daptomycine, la dalbavancine pourrait constituer un antibiotique intéressant dans les IPOA (156,157). Sa très

longue demi-vie (14-15 jours) permet son administration en une deux injections (J1 et J8) favorisant une meilleure adhérence des patients et une plus grande autonomie. Des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer cette indication.

Limites

Une des limites de cette étude est le faible nombre de patients correspondant aux critères d'inclusion (n = 54). Tout d'abord, le nombre très faible de PTE impliqué (n = 4) ne permet pas d'émettre de conclusion ; ces dernières sont moins fréquemment posées que les PTH et les PTG (12 500 poses/an vs 142 000 et 104 000 poses/an), ce qui peut expliquer ce faible nombre d'IPOA sur PTE. Ce faible effectif a également entrainé une sous-représentation des PEAT exemptes de linézolide, ne permettant pas de comparer les différentes PEAT entre elles. Le problème du recrutement des patients dans l'étude provient de la requête PMSI utilisée qui ne permet pas de discriminer directement les patients éligibles. La cotation des IPOA est très hétérogène et ne fait pas appel aux codes prévus (T845, T846 et T847). La très grande majorité des IPOA était cotée dans le groupe « M86 : ostéomyélites » englobant des pathologies très diverses (arthrites, ostéomyélites chroniques…). Cette hétérogénéité imposait, dans un nombre important de cas, de récolter les critères d'inclusions directement dans les dossiers médicaux des patients, rendant ce processus difficile à mettre en œuvre. De plus, une fois les patients porteurs d'IPOA identifiés, il fallait s'assurer que le l'antibiothérapie utilisée était bien probabiliste : 72 patients ont reçu une antibiothérapie documentée et ont donc était exclus de l'étude. Un recrutement multicentrique et des codes diagnostics plus discriminant permettraient d'augmenter la taille de la cohorte de patient.

Le caractère rétrospectif de cette étude est une autre limite : les dossiers médicaux sont parfois incomplets et certaines données peuvent être manquantes. Notamment, une sous-évaluation du nombre d'effets indésirables entrainés par les différentes PEAT a pu avoir lieu : seulement 24 effets indésirables ont été recensés. Un biais de confusion existe également : les patients reçoivent d'autres traitements non antibiotiques pouvant entrainer certains des effets indésirables relevés. Néanmoins, nous pouvons supposer que le nombre d'effets indésirables relevé de grade 3 et 4 est proche de la réalité : compte tenu de la gravité de ceux-ci, nous pouvons supposer qu'ils soient tous tracés dans les dossiers médicaux des patients.

La prise en charge chirurgicale est également indirectement évaluée dans cette étude : celle-ci peut entrainer un biais car différents patients subissent différentes techniques opératoires (DAIR, changement en 1 temps…) par différents opérateurs. Néanmoins, on peut noter que le DAIR (40,7%) et le changement en 2 temps (51,9%) sont les techniques les plus employées et l'équipe chirurgicale se compose seulement de quelques chirurgiens spécialisés dans les IPOA. Le recueil de l'opérateur et du nombre d'intervenant dans le bloc opératoire permettrait de s'affranchir de ce biais.

Une prochaine étude comportant une méthodologie prospective pourrait permettre de s'affranchir de la plupart de ces limites.

V. Conclusion

Les IPOA sont des infections graves nécessitant une prise en charge médico-chirurgicale complexe. Dans le but, d'éviter le développement de résistances bactériennes et diminuer les couts de prise en charge des patients tout en maintenant une efficacité optimale, les PEAT utilisées se doivent d'être les plus efficientes possibles.

De par son activité sur les germes ciblés, son très faible taux de rechute et sa très bonne tolérance, la PEAT associant pipéracilline/tazobactam et linézolide semble représenter une stratégie pertinente. Le linézolide présente l'avantage d'être actif sur les staphylocoques résistants à la méticilline, d'être plus facile à manier que la vancomycine et d'avoir une tolérance compatible avec la durée d'administration de la PEAT. Néanmoins, l'apparition de staphylocoques, et notamment de *S. epidermidis*, résistant au linézolide est un élément important à surveiller. Dans cette situation, la daptomycine pourrait constituer une alternative efficace.

Des études supplémentaires, incluant un nombre plus important de patients, avec une méthodologie prospective seraient nécessaires pour comparer ces différentes stratégies de PEAT et étudier le lien possible entre le type de prothèse, le délai d'apparition des IPOA et l'étiologie bactérienne.

BIBLIOGRAPHIE

1. INSEE. D'ici 2050, la population augmenterait dans toutes les régions de métropole - Insee Première - 1652 . 2017. Disponible à l'URL: https://www.insee.fr/fr/statistiques/2867738. Consulté le 04/02/20.

2. Règlement 2017/745 du parlement européen et du conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement n° 178/2002 et le règlement n° 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CE.

3. Directive 93/42/CEE du Conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux. Journal officiel de l'union européenne 1993.

4. Directive du conseil du 20 juin 1990 concernant le rapprochement des législations des états membres relatives aux dispositifs médicaux implantables actifs (90/385/CEE). Journal officiel de l'union européenne 1990.

5. http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/anato1an09-articulation_coxo_femorale.pdf. Consulté le 05 janvier 2020.

6. Données nationales du PMSI MCO, année 2019.

7. Guillemin F, Rat AC, Mazieres B, Pouchot J, Fautrel B, Euller-Ziegler L, et al. Épidémiologie des prothèses de hanche en France : analyse de la base nationale du PMSI de 2008 à 2014. Osteoarthr Cartil. 2011;103(11):1314–22.

8. Abdel MP, Roth P von, Harmsen WS, Berry DJ. What is the lifetime risk of revision for patients undergoing total hip arthroplasty? Bone Joint J. 2016;98-B(11):1436–40.

9. Liang TJ, You MZ, Xing PF et al. Uncemented total hip arthroplasty in patients younger than 50 years: a 6- to 10-year follow-up study. Orthop 2010 April 16;33.

10. Richard L. Drake, A. Wayne Vogl, A. Mitchell, Fabrice Duparc JD. Gray's Anatomie pour les étudiants. 2015.

11. HAS 2013. Eléments concourant à la décision d'arthroplastie du genou et du choix de

la prothèse. Serv évaluation des Dispos. 2013.

12. P Burdin DH. Reprises de prothèses totales du genou. Cah d'enseignement la SOFCOT. 2003;84(Elsevier Masson Paris).

13. Evans JT, Walker RW, Evans JP, Blom AW, Sayers A, Whitehouse MR. How long does a knee replacement last? A systematic review and meta-analysis of case series and national registry reports with more than 15 years of follow-up. Lancet. 2019 Feb 16;393(10172):655–63.

14. HAS. Implants articulaires d'épaule. Produit. 2014.

15. The Norwegian Arthroplasty Register. Norwegian Arthroplasty Register report 2010. Bergen: NRL; 2010.

16. Raiss P, Bruckner T, Rickert M, Walch G. Longitudinal Observational Study of Total Shoulder Replacements with Cement. J Bone Jt Surg. 2014;96(3):198–205.

17. Lädermann A, Denard PJ, Collin P. Massive rotator cuff tears: definition and treatment. Int Orthop. 2015;39(12):2403–14.

18. www.paris-epaule.com/Article.aspx?page=19. Consulté le 05/01/20.

19. Lädermann, A., Denard, P.J., Boileau, P. et al. International Orthopaedics (SICOT) (2015) 39: 2205.

20. Bacle G, Nové-Josserand L, Garaud P, Walch G. Long-Term Outcomes of Reverse Total Shoulder Arthroplasty. J Bone Jt Surg. 2017;99(6):454–61.

21. Kühn KD. Bone cements. Up-to-date comparison of physical and chemical properties of commercial materials. Springer-V. 2000.

22. Houdek MT, Greenwood-Quaintance KE, Morrey ME, Patel R, Hanssen AD. Elution of High Dose Amphotericin B Deoxycholate From Polymethylmethacrylate. J Arthroplasty. 2015 Dec 1;30(12):2308–10.

23. Squire MW, Ludwig BJ, Thompson JR, Jagodzinski J, Hall D, Andes D. Premixed Antibiotic Bone Cement: An In Vitro Comparison of Antimicrobial Efficacy. J

Arthroplasty. 2008 Sep 1;23(6):110–4.

24. HAS. Evaluation des ciments avec ou sans antibiotiques pour la fixation des implants articulaires. 2016;

25. Zhang J, Zhang XY, Jiang FL, Wu YP, Yang BB, Liu ZY, Liu D. Antibiotic-impregnated bone cement for preventing infection in patients receiving primary total hip and knee arthroplasty: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2019 Dec;98(49):e18068.

26. Iarikov D, Demian H, Rubin D, Alexander J, Nambiar S. Choice and Doses of Antibacterial Agents for Cement Spacers in Treatment of Prosthetic Joint Infections: Review of Published Studies. Clin Infect Dis. 2012 Aug 23;55(11):1474–80.

27. Menge TJ, Koethe JR, Jenkins CA, Wright PW, Shinar AA, Miller GG, et al. Acute Kidney Injury After Placement of an Antibiotic-Impregnated Cement Spacer During Revision Total Knee Arthroplasty. J Arthroplasty. 2012 Jun 1;27(6):1221-1227.e2.

28. Luu A, Syed F, Raman G, Bhalla A, Muldoon E, Hadley S, et al. Two-Stage Arthroplasty for Prosthetic Joint Infection: A Systematic Review of Acute Kidney Injury, Systemic Toxicity and Infection Control. J Arthroplasty. 2013 Oct 1;28(9):1490-1498.e1.

29. Neut D, van de Belt H, Stokroos I, van Horn JR, van der Mei HC, Busscher HJ. Biomaterial-associated infection of gentamicin-loaded PMMA beads in orthopaedic revision surgery. J Antimicrob Chemother. 2001 Jun 1;47(6):885–91.

30. Hansen EN, Adeli B, Kenyon R, Parvizi J. Routine Use of Antibiotic Laden Bone Cement for Primary Total Knee Arthroplasty: Impact on Infecting Microbial Patterns and Resistance Profiles. J Arthroplasty. 2014 Jun 1;29(6):1123–7.

31. Williams DF. Définitions in biomaterials. Proceedings of a consensus conference of the European Society of Biomaterials. 1986;4.

32. Demos HA, Rorabeck CH, Bourne RB, MacDonald SJ MR. Instability in primary total hip arthroplasty with the direct lateral approach. Clin Orthop 2001 168-80.

33. Crowther MA, Burnand B. Symptomatic In-Hospital Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism Following Hip and Knee Arthroplasty Among Patients. Jama.

2014;307(3):294–303.

34. Schmalzried, TP, Noordin, S, Amstutz H. Update on nerve palsy associated with total hip replacement. Clin Orthop Relat Res 1997 ; 344 188-206.

35. Zumstein MA, Pinedo M, Old J, Boileau P. Problems, complications, reoperations, and revisions in reverse total shoulder arthroplasty: A systematic review. J Shoulder Elb Surg. 2011;20(1):146–57.

36. Kobayashi A, Freeman MA, Bonfield W, Kadoya Y, Yamac T et al. Number of polyethylene particles and osteolysis in total joint replacements. A quantitative study using a tissue-digestion method. J Bone Jt Surg Br 1997 ; 79 844-8.

37. Drees P, Eckardt A, Gay RE, Gay S, Huber LC. Mechanisms of disease: Molecular insights into aseptic loosening of orthopedic implants. Nat Clin Pract Rheumatol. 2007;3(3):165–71.

38. Schwarz EM, Parvizi J, Gehrke T, Aiyer A, Battenberg A, Brown SA, et al. 2018 International Consensus Meeting on Musculoskeletal Infection: Research Priorities from the General Assembly Questions. J Orthop Res. 2019;37(5):997–1006.

39. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-Joint Infections. 2004;1645–54.

40. Grammatico-Guillon L, Baron S, Rosset P, Gaborit C, Bernard L, Rusch E, et al. Surgical site infection after primary hip and knee arthroplasty: A cohort study using a hospital database. Infect Control Hosp Epidemiol. 2015;36(10):1198–207.

41. Alford AI, Kozloff KM, Hankenson KD. Extracellular matrix networks in bone remodeling. Int J Biochem Cell Biol. 2015;65:20–31.

42. Compston JE. Bone marrow and bone: A functional unit. J Endocrinol. 2002;173(3):387–94.

43. Dallas SL, Bonewald LF. Dynamics of the transition from osteoblast to osteocyte. Ann N Y Acad Sci. 2010 Mar;1192:437–43.

44. Tucker KA, Reilly SS, Leslie CS, Hudson MC. Intracellular Staphylococcus aureus induces apoptosis in mouse osteoblasts. FEMS Microbiol Lett. 2000 May

1;186(2):151–6.

45. Chen Q, Hou T, Luo F, Wu X, Xie Z, Xu J. Involvement of Toll-Like Receptor 2 and Pro-Apoptotic Signaling Pathways in Bone Remodeling in Osteomyelitis. Cell Physiol Biochem. 2014;34(6):1890–900.

46. Claro T, Widaa A, O'Seaghdha M, Miajlovic H, Foster TJ, O'Brien FJ, et al. Staphylococcus aureus Protein A Binds to Osteoblasts and Triggers Signals That Weaken Bone in Osteomyelitis. PLoS One. 2011 Apr 15;6(4):e18748.

47. Jin T, Zhu Y l., Li J, Shi J, He X q., Ding J, et al. Staphylococcal Protein A, Panton-Valentine Leukocidin and Coagulase Aggravate the Bone Loss and Bone Destruction in Osteomyelitis. Cell Physiol Biochem. 2013;32(2):322–33.

48. Widaa A, Claro T, Foster TJ, O'Brien FJ, Kerrigan SW. Staphylococcus aureus protein A plays a critical role in mediating bone destruction and bone loss in osteomyelitis. PLoS One. 2012/07/11. 2012;7(7):e40586–e40586.

49. Rasigade J-P, Trouillet-Assant S, Laurent F. Infections ostéo-articulaires à staphylocoques. Rev Francoph des Lab. 2016;2016(480):33–40.

50. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. Nature [Internet]. 2003;423(6937):337–42.

51. Somayaji SN, Ritchie S, Sahraei M, Marriott I, Hudson MC. Staphylococcus aureus induces expression of receptor activator of NF-kappaB ligand and prostaglandin E2 in infected murine osteoblasts. Infect Immun. 2008 Nov 1;76(11):5120 LP – 5126.

52. Kim J, Yang J, Park O, Kang S, Kim W, Kurokawa K, et al. Lipoproteins are an important bacterial component responsible for bone destruction through the induction of osteoclast differentiation and activation. J Bone Miner Res. 2013;28(11):2381–91.

53. An YH, Dickinson RB, Doyle RJ. Mechanisms of Bacterial Adhesion and Pathogenesis of Implant and Tissue Infections BT - Handbook of Bacterial Adhesion: Principles, Methods, and Applications. In: An YH, Friedman RJ, editors. Totowa, NJ: Humana Press; 2000. p. 1–27.

54. Hussain M, Wilcox MH, White PJ. The slime of coagulase-negative staphylococci: Biochemistry and relation to adherence. FEMS Microbiol Rev. 1993 Apr 1;10(3–4):191–208.

55. Goodman SB, Gibon E, Yao Z. The basic science of periprosthetic osteolysis. Instr Course Lect. 2013;62:201–6.

56. Fischer B, Vaudaux P, Magnin M, El Mestikawy Y, Proctor RA, Lew DP, et al. Novel animal model for studying the molecular mechanisms of bacterial adhesion to bone-implanted metallic devices: Role of fibronectin in Staphylococcus aureus adhesion. J Orthop Res. 1996;14(6):914–20.

57. Bernard L, Vaudaux P, Merle C, Stern R, Huggler E, Lew D, et al. The inhibition of neutrophil antibacterial activity by ultra-high molecular weight polyethylene particles. Biomaterials. 2005;26(27):5552–7.7.

58. Zimmerli W, Lew PD, Waldvogel FA. Pathogenesis of foreign body infection. Evidence for a local granulocyte defect. J Clin Invest. 1984 Apr;73(4):1191–200.

59. Ferry T, Perpoint T, Vandenesch F, Etienne J. Virulence determinants in Staphylococcus aureus and their involvement in clinical syndromes. Curr Infect Dis Rep. 2005;7(6):420–8.

60. Claro T, Widaa A, McDonnell C, Foster TJ, O'Brien FJ, Kerrigan SW. Staphylococcus aureus protein A binding to osteoblast tumour necrosis factor receptor 1 results in activation of nuclear factor kappa B and release of interleukin-6 in bone infection. Microbiology. 2013;159(1):147–54.

61. Rodrigues LR. Inhibition of Bacterial Adhesion on Medical Devices BT - Bacterial Adhesion: Chemistry, Biology and Physics. In: Linke D, Goldman A, editors. Dordrecht: Springer Netherlands; 2011. p. 351–67.

62. Löffler B, Tuchscherr L, Niemann S, Peters G. Staphylococcus aureus persistence in non-professional phagocytes. Int J Med Microbiol. 2014;304(2):170–6.

63. Kahl BC, Goulian M, van Wamel W, Herrmann M, Simon SM, Kaplan G, et al. Staphylococcus aureus RN6390 replicates and induces apoptosis in a pulmonary

epithelial cell line. Infect Immun. 2000 Sep;68(9):5385–92.

64. Menzies BE, Kourteva I. Internalization of Staphylococcus aureus by endothelial cells induces apoptosis. Infect Immun. 1998 Dec;66(12):5994–8.

65. Hudson MC, Ramp WK, Nicholson NC, Williams AS, Nousiainen MT. Internalization ofStaphylococcus aureusby cultured osteoblasts. Microb Pathog. 1995;19(6):409–19.

66. Reilly SS, Hudson MC, Kellam JF, Ramp WK. In vivo internalization of Staphylococcus aureus by embryonic chick osteoblasts. Bone. 2000;26(1):63–70.

67. Josse J, Velard F, Gangloff SC. Staphylococcus aureus vs. Osteoblast: Relationship and Consequences in Osteomyelitis. Front Cell Infect Microbiol. 2015 Nov 26;5:85.

68. Marrie TJ, Nelligan J, Costerton JW. A scanning and transmission electron microscopic study of an infected endocardial pacemaker lead. Circulation. 1982 Dec 1;66(6):1339–41.9.

69. Benito N, Mur I, Ribera A, Soriano A, Rodríguez-Pardo D, Sorlí L, et al. The Different Microbial Etiology of Prosthetic Joint Infections according to Route of Acquisition and Time after Prosthesis Implantation, Including the Role of Multidrug-Resistant Organisms. J Clin Med. 2019;8(5):673.

70. Ramey BE, Koutsoudis M, Bodman SB von, Fuqua C. Biofilm formation in plant–microbe associations. Curr Opin Microbiol. 2004;7(6):602–9.

71. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial Biofilms: A Common Cause of Persistent Infections. Science. 1999;284(5418):1318–22.

72. Lebeaux D, Ghigo J. Infections associées aux biofilms Quelles perspectives thérapeutiques. Médecine/Sciences. 2012;28:727–39.

73. Williams I, Venables WA, Lloyd D, Paul F, Critchley I. The effects of adherence to silicone surfaces on antibiotic susceptibility in Staphylococcus aureus. Microbiology. 1997;143(7):2407–13.

74. Davies D. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents. Nat Rev Drug Discov. 2003;2(2):114–22.

75. Lewis K. Persister cells, dormancy and infectious disease. Nat Rev Microbiol. 2007;5(1):48–56.

76. Mah T-F, Pitts B, Pellock B, Walker GC, Stewart PS, O'Toole GA. A genetic basis for Pseudomonas aeruginosa biofilm antibiotic resistance. Nature. 2003;426(6964):306–10.

77. Conlon BP, Rowe SE, Gandt AB, Nuxoll AS, Donegan NP, Zalis EA, et al. Persister formation in Staphylococcus aureus is associated with ATP depletion. Nat Microbiol. 2016;1(5):16051.

78. Shah D, Zhang Z, Khodursky A, Kaldalu N, Kurg K, Lewis K. Persisters: a distinct physiological state of E. coli. BMC Microbiol. 2006 Jun 12;6:53.

79. Edwards PK, Mears SC, Stambough JB, Foster SE, Barnes CL. Choices, Compromises, and Controversies in Total Knee and Total Hip Arthroplasty Modifiable Risk Factors: What You Need to Know. J Arthroplasty. 2018;33(10):3101–6.

80. Eka A, Chen AF. Patient-related medical risk factors for periprosthetic joint infection of the hip and knee. Ann Transl Med. 2015;3(16).

81. Lai K, Bohm ER, Burnell C, Hedden DR. Presence of Medical Comorbidities in Patients With Infected Primary Hip or Knee Arthroplasties. J Arthroplasty. 2007;22(5):651–6.

82. Bozic KJ1, Lau E, Kurtz S, Ong K, Rubash H, Vail TP BD. Patient-related risk factors for periprosthetic joint infection and postoperative mortality following total hip arthroplasty in Medicare patients. J Bone Jt Surg Am. 2012;94(9):794-800.

83. McPherson EJ, Woodson C HP and al. Periprosthetic total hip infection: outcomes using a staging system. Clin Orthop Relat Res 2002. 403:8–15.

84. Segawa H1, Tsukayama DT, Kyle RF, Becker DA GR. Infection after total knee arthroplasty. A retrospective study of the treatment of eighty-one infections. J Bone Jt Surg Am.

85. Tsukayama DT1, Estrada R GR. Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections. J Bone Jt Surg Am 1996.78(4):512-23.

86. Bémer P, Plouzeau C, Tande D, Léger J, Giraudeau B, Valentin AS, et al. Evaluation of 16S rRNA gene PCR sensitivity and specificity for diagnosis of prosthetic joint infection: A prospective multicenter cross-sectional study. J Clin Microbiol. 2014;52(10):3583–9.

87. Zeller V, Ghorbani A, Strady C, Leonard P, Mamoudy P, Desplaces N. Propionibacterium acnes: An agent of prosthetic joint infection and colonization. J Infect. 2007;55(2):119–24.

88. Fernandez Sampedro M, Piper KE, McDowell A, Patrick S, Mandrekar JN, Rouse MS, et al. Species of Propionibacterium and Propionibacterium acnes phylotypes associated with orthopedic implants. Diagn Microbiol Infect Dis. 2009;64(2):138–45.

89. Tande AJ, Patel R. Prosthetic Joint Infection. Clin Microbiol Rev. 2014;27(2):302–45.

90. 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 Dec 1;42(11–12):890–5.

91. SPILF. Recommandations de pratique clinique. Infections osteo-articulaires sur materiel (prothese, implant, osteo-synthese). Médecine Mal Infect. 2009;39(11):815–63.

92. Parvizi J, Tan TL, Goswami K, Higuera C, Della Valle C, Chen AF, et al. Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence-Based and Validated Criteria. J Arthroplasty. 2018;33(5):1309-1314.e2.

93. Haute Autorité de Santé. Prothèse de hanche ou de genou : diagnostic et prise en charge de l'infection dans le mois suivant l'implantation. 2014;1–134.

94. Tigges S, Stiles RG, Roberson JR. Appearance of septic hip prostheses on plain radiographs. Am J Roentgenol. 1994 Aug;163(2):377–80.

95. Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. ECN Pilly. 2018.

96. Robertson DD, Magid D, Poss R, Fishman EK, Brooker AF, Sledge CB. Enhanced computed tomographic techniques for the evaluation of total hip arthroplasty. J

Arthroplasty. 1989;4(3):271–6.

97. Cyteval C, Hamm V, Sarrabère MP, Lopez FM, Maury P, Taourel P. Painful Infection at the Site of Hip Prosthesis: CT Imaging. Radiology. 2002;224(2):477–83.

98. Elgazzar AH, Abdel-Dayem HM, Clark JD, Maxon HR. Multimodality imaging of osteomyelitis. Eur J Nucl Med. 1995;22(9):1043–63.

99. Devillers A, Moisan A, Jean S, Arvieux C, Bourguet P. Technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime leucocyte scintigraphy for the diagnosis of bone and joint infections: a retrospective study in 116 patients. Eur J Nucl Med. 1995;22(4):302–7.

100. Filippi L, Schillaci O. Usefulness of Hybrid SPECT/CT in 99mTc-HMPAO–Labeled Leukocyte Scintigraphy for Bone and Joint Infections. J Nucl Med. 2006 Dec 1;47(12):1908–13.

101. Rivière A, de Clermont H, Farid K, Guyot M, Jeandot R, Dauchy F, et al. Intérêt de l'imagerie hybride TEMP-TDM dans l'exploration des infections. Médecine Nucléaire. 2008;32(3):146–53.

102. Morelec I., Lafont P., Houzard C., Pellet O. GF. 18FDG et infection. Med Nucl Imag Fonct Metab. 2008;32:173–89.

103. Bauer TW, Parvizi J, Kobayashi N K V. Diagnosis of periprosthetic infection. J Bone Jt Surg - Ser A. 2010;92(2):524.

104. Yoon J-R, Yang S-H, Shin Y-S. Diagnostic accuracy of interleukin-6 and procalcitonin in patients with periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. Int Orthop. 2018;42(6):1213–26.

105. Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Gulati S, Citrano P, Booth RE. The Alpha-defensin Test for Periprosthetic Joint Infection Responds to a Wide Spectrum of Organisms. Clin Orthop Relat Res. 2015;473(7):2229–35.

106. Stone WZ, Gray CF, Parvataneni HK, Al-Rashid M, Vlasak RG, Horodyski M, et al. Clinical Evaluation of Synovial Alpha Defensin and Synovial C-Reactive Protein in the

Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection. J Bone Joint Surg Am. 2018 Jul 18;100(14):1184–90.

107. Riccio G, Cavagnaro L, Akkouche W, Carrega G, Felli L, Burastero G. Qualitative Alpha-defensin Versus The Main Available Tests For The Diagnosis Of Periprosthetic Joint Infection: Best Predictor Test? J bone Jt Infect 2018 Jul 27;3(3):156–64.

108. de Saint Vincent B, Migaud H, Senneville E, Loiez C, Pasquier G, Girard J, et al. Diagnostic accuracy of the alpha-defensin lateral flow device (Synovasure) for periprosthetic infections in microbiologically complex situations: A study of 42 cases in a French referral centre. Rev Chir Orthop Traumatol. 2018;104(4):299–303.

109. Shahi A, Parvizi J, Kazarian GS, Higuera C, Frangiamore S, Bingham J, et al. The Alpha-defensin Test for Periprosthetic Joint Infections Is Not Affected by Prior Antibiotic Administration. Clin Orthop Relat Res. 2016;474(7).

110. Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Cameron A, Schiller K, Parvizi J. Combined measurement of synovial fluid α-Defensin and C-reactive protein levels: highly accurate for diagnosing periprosthetic joint infection. J Bone Joint Surg Am 2014 Sep 3;96(17):1439–45.

111. Wyatt MC, Beswick AD, Kunutsor SK, Wilson MJ, Whitehouse MR, Blom AW. The Alpha-Defensin Immunoassay and Leukocyte Esterase Colorimetric Strip Test for the Diagnosis of Periprosthetic Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Bone Joint Surg Am. 2016 Jun 15;98(12):992–1000.

112. Aggarwal VK, Tischler E, Ghanem E, Parvizi J. Leukocyte Esterase From Synovial Fluid Aspirate: A Technical Note. J Arthroplastyn 2013;28(1):193–5.

113. Mackowiak PA, Jones SR, Smith JW. Diagnostic Value of Sinus-tract Cultures in Chronic Osteomyelitis. JAMA. 1978 Jun 30;239(26):2772–5.

114. Qu X, Zhai Z, Wu C, Jin F, Li H, Wang L, et al. Preoperative aspiration culture for preoperative diagnosis of infection in total hip or knee arthroplasty. J Clin Microbiol 2013/08/14. 2013 Nov;51(11):3830–4.

115. Ponction simple contre ponction biopsie au trocart pour le bilan

diagnostiquebactériologique des infections ostéo-articulaires. Rev Chir Orthopédique Traumatol. 1998;Vol 84, N°:685.

116. Atkins BL, Athanasou N, Deeks JJ, Crook DW, Simpson H, Peto TE, et al. Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. The OSIRIS Collaborative Study Group. J Clin Microbiol. 1998 Oct;36(10):2932–9.

117. Ivy MI, Thoendel MJ, Jeraldo PR, Greenwood-Quaintance KE, Hanssen AD, Abdel MP, et al. Direct Detection and Identification of Prosthetic Joint Infection Pathogens in Synovial Fluid by Metagenomic Shotgun Sequencing. Carroll KC, editor. J Clin Microbiol. 2018;56(9).

118. Plouzeau C, Bémer P, Valentin AS, Héry-Arnaud G, Tandé D, Jolivet-Gougeon A, et al. First Experience of a Multicenter External Quality Assessment of Molecular 16S rRNA Gene Detection in Bone and Joint Infections. Patel R, editor. J Clin Microbiol. 2015;53(2):419–24.

119. Dubouix-Bourandy A, de Ladoucette A, Pietri V, Mehdi N, Benzaquen D, Guinand R, et al. Direct detection of Staphylococcus osteoarticular infections by use of Xpert MRSA/SA SSTI real-time PCR. J Clin Microbiol(. 2011/10/12. 2011 Dec;49(12):4225–30.

120. Valour F, Blanc-Pattin V, Anne Marie F, Bouaziz A, Chanard E, Lustig S, et al. Rapid detection of Staphylococcus aureus and methicillin-resistance in bone and joint infection samples: evaluation of the GeneXpert MRSA/SA SSTI assay. Diagn Microbiol Infect Dis. 2013;

121. System A report from the N. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. Am J Infect Control [Internet]. 2004 Dec 1;32(8):470–85.

122. ALTEMEIER WA, CULBERTSON WR VM. Prophylactic antibiotic therapy. AMA Arch Surg.

123. Société française d'anesthésie et de reanimation. Antibioprophylaxie en chirurgie et médecine interventionnelle (patients adultes). Actualisation 2010. Ann Fr Anesth

Reanim. 2011;30(2):168–90.

124. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2012/12/06. 2013 Jan;56(1):e1–25.

125. Truong-Bolduc QC, Wang Y, Hooper DC. Tet38 Efflux Pump Contributes to Fosfomycin Resistance in Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother. 2018;62(8).

126. Breilh D, Boselli E, Bel JC, Chassard D, Saux MC, Allaouchiche B. Diffusion of Cefepime into Cancellous and Cortical Bone Tissue. J Chemother. 2003 Jan 1;15(2):134–8.

127. Legout L, Senneville E, Stern R, Yazdanpanah Y, Savage C, Roussel-Delvalez M, et al. Treatment of bone and joint infections caused by Gram-negative bacilli with a cefepime-fluoroquinolone combination. Clin Microbiol Infect. 2006 Oct;12(10):1030–3.

128. Bernard E, Perbost I, Carles M, Michiels A, Carsenti-Etesse H, Chichmanian RM, et al. Efficacy and safety of vancomycin constant-rate infusion in the treatment of chronic Gram-positive bone and joint infections. Clin Microbiol Infect. 1997 Aug 1;3(4):440–6.

129. Vuagnat A, Stern R, Lotthe A, Schuhmacher H, Duong M, Hoffmeyer P, et al. High dose vancomycin for osteomyelitis: continuous vs. intermittent infusion. J Clin Pharm Ther. 2004 Aug 1;29(4):351–7.

130. Rice DAK, Mendez-Vigo L. Daptomycin in bone and joint infections: a review of the literature. Arch Orthop Trauma Surg. 2008;129(11):1495.

131. Crompton JA, North DS, Mcconnell SA, Lamp KC. Safety and Efficacy of Daptomycin in the Treatment of Osteomyelitis: Results from the CORE® Registry. J Chemother. 2009 Aug 1;21(4):414–20.

132. 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.

133. Wootton M, MacGowan AP, Walsh TR. Comparative bactericidal activities of daptomycin and vancomycin against glycopeptide-intermediate Staphylococcus aureus (GISA) and heterogeneous GISA isolates. Antimicrob Agents Chemother. 2006/10/16. 2006 Dec;50(12):4195–7.

134. Heidary M, Khosravi AD, Khoshnood S, Nasiri MJ, Soleimani S, Goudarzi M. Daptomycin. J Antimicrob Chemother. 2017 Oct 20;73(1):1–11.

135. Takoudju E, Bémer P, Touchais S, Asseray N, Corvec S, Khatchatourian L, et al. Bacteriological relevance of linezolid vs. vancomycin in postoperative empirical treatment of osteoarticular infections: a retrospective single-center study. Int J Antimicrob Agents. 2018;52(5):663–6.

136. Falagas ME, Siempos II, Papagelopoulos PJ, Vardakas KZ. Linezolid for the treatment of adults with bone and joint infections. Int J Antimicrob Agents. 2007;29(3):233–9.

137. Deroche L, Plouzeau C, Bémer P, Tandé D, Valentin AS, Jolivet-Gougeon A, et al. Probabilistic chemotherapy in knee and hip replacement infection: the place of linezolid. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2019;38(9):1659–63.

138. Dryden MS. Linezolid pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical treatment. J Antimicrob Chemother. 2011 May 1;66(suppl_4):iv7–15.

139. J. Di paolo, C. Loiez, M. Debailleul, S. Genay, H. Dezeque, S. Putman, H. Migaud ES. Utilisation du ceftobripole en monothérapie dans le traitement post-opératoire d'attente après reprise septique à propos de 298 cas dont 165 prothèses ostéo-articulaires. Médecine Mal Infect. 2019;49(numéro 4S):86.

140. Isnard C, Dhalluin A, Malandain D, Bruey Q, Auzou M, Michon J, et al. In vitro activity of novel anti-MRSA cephalosporins and comparator antimicrobial agents against staphylococci involved in prosthetic joint infections. J Glob Antimicrob Resist. 2018;13:221–5.

141. Malandain D, Dinh A, Ferry T, Touchais S, Lustig S, Laurent F, et al. Salvage therapy for complex bone and joint infections with ceftaroline: a multicentre, observational study. Int J Antimicrob Agents. 2017;50(2):277–80.

142. HAS. Stratégie d'antibiothérapie et prévention des résistances bactériennes en établissement de santé. 2008.

143. El Helou OC, Berbari EF, Lahr BD, Eckel-Passow JE, Razonable RR, Sia IG, et al. Efficacy and safety of rifampin containing regimen for staphylococcal prosthetic joint infections treated with debridement and retention. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2010;29(8):961–7.

144. Senneville E, Joulie D, Legout L, Valette M, Dezèque H, Beltrand E, et al. Outcome and Predictors of Treatment Failure in Total Hip/Knee Prosthetic Joint Infections Due to Staphylococcus aureus. Clin Infect Dis. 2011 Aug 15;53(4):334–40.

145. Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE, Group for the F-BI (FBI) S. Role of Rifampin for Treatment of Orthopedic Implant–Related Staphylococcal Infections A Randomized Controlled Trial. JAMA. 1998 May 20;279(19):1537–41.

146. Achermann Y, Eigenmann K, Ledergerber B, Derksen L, Rafeiner P, Clauss M, et al. Factors associated with rifampin resistance in staphylococcal periprosthetic joint infections (PJI): a matched case–control study. Infection. 2013;41(2):431–7.

147. Tornero E, Morata L, Martínez-Pastor JC, Angulo S, Combalia A, Bori G, et al. Importance of selection and duration of antibiotic regimen in prosthetic joint infections treated with debridement and implant retention. J Antimicrob Chemother. 2016 Feb 29;71(5):1395–401.

148. Peel TN, Buising KL, Dowsey MM, Aboltins CA, Daffy JR, Stanley PA, et al. Outcome of debridement and retention in prosthetic joint infections by methicillin-resistant staphylococci, with special reference to rifampin and fusidic acid combination therapy. Antimicrob Agents Chemother. 2012/10/31. 2013 Jan;57(1):350–5.

149. Pushkin R, Iglesias-Ussel MD, Keedy K, MacLauchlin C, Mould DR, Berkowitz R, et al. A Randomized Study Evaluating Oral Fusidic Acid (CEM-102) in Combination With Oral Rifampin Compared With Standard-of-Care Antibiotics for Treatment of Prosthetic Joint Infections: A Newly Identified Drug–Drug Interaction. Clin Infect Dis. 2016 Sep 28;63(12):1599–604.

150. Siala W, Rodriguez-Villalobos H, Fernandes P, Tulkens PM, Van Bambeke F. Activities of Combinations of Antistaphylococcal Antibiotics with Fusidic Acid against Staphylococcal Biofilms in In Vitro Static and Dynamic Models. Antimicrob Agents Chemother. 2018;62(7).

151. Carvalhaes CG, Sader HS, Flamm RK, Mendes RE. Tedizolid in vitro activity against Gram-positive clinical isolates causing bone and joint infections in hospitals in the USA and Europe (2014–17). J Antimicrob Chemother. 2019 Apr 1;74(7):1928–33.

152. Nguyen S, Pasquet A, Legout L, Beltrand E, Dubreuil L, Migaud H, et al. Efficacy and tolerance of rifampicin-linezolid compared with rifampicin-cotrimoxazole combinations in prolonged oral therapy for bone and joint infections. Clin Microbiol Infect. 2009 Dec 1;15(12):1163–9.

153. Deconinck L, Dinh A, Nich C, Tritz T, Matt M, Senard O, et al. Efficacy of cotrimoxazole (Sulfamethoxazole-Trimethoprim) as a salvage therapy for the treatment of bone and joint infections (BJIs). PLoS One. 2019 Oct 17;14(10):e0224106.

154. Saleh-Mghir A, Muller-Serieys C, Dinh A, Massias L, Crémieux A-C. Adjunctive Rifampin Is Crucial to Optimizing Daptomycin Efficacy against Rabbit Prosthetic Joint Infection Due to Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55(10):4589–93.

155. European Medicines Agency (EMA). Xydalba summary of product characteristics . Disponible à l'URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en _ GB/document _ library/EPAR _ - _ Product _. Consulté le 08/03/20.

156. Dinh A, Duran C, Pavese P, Khatchatourian L, Monnin B, Bleibtreu A, et al. French national cohort of first use of dalbavancin: A high proportion of off-label use. Int J Antimicrob Agents. 2019;54(5):668–72.

157. Rappo U, Puttagunta S, Shevchenko V, Shevchenko A, Jandourek A, Gonzalez PL, et al. Dalbavancin for the Treatment of Osteomyelitis in Adult Patients: A Randomized Clinical Trial of Efficacy and Safety. Open Forum Infect Dis. 2018 Dec 10;6(1).

158. Redell M, Sierra-Hoffman M, Assi M, Bochan M, Chansolme D, Gandhi A, et al. The

CHROME Study, a Real-world Experience of Single- and Multiple-Dose Oritavancin for Treatment of Gram-Positive Infections. Open forum Infect Dis. 2019 Nov 4;6(11):ofz479–ofz479.

159. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and Management of Prosthetic Joint Infection: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of Americaa. Clin Infect Dis. 2012 Oct 6;56(1):e1–25.

160. Laffer RR, Graber P, Ochsner PE, Zimmerli W. Outcome of prosthetic knee-associated infection: evaluation of 40 consecutive episodes at a single centre. Clin Microbiol Infect. 2006 May 1;12(5):433–9.

161. 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.

162. Landersdorfer CB, Bulitta JB, Kinzig M, Holzgrabe U, Sörgel F. Penetration of Antibacterials into Bone. Clin Pharmacokinet. 2009;48(2):89–124.

163. Pradier M, Nguyen S, Robineau O, Titecat M, Blondiaux N, Valette M, et al. Suppressive antibiotic therapy with oral doxycycline for Staphylococcus aureus prosthetic joint infection: a retrospective study of 39 patients. Int J Antimicrob Agents. 2017;50(3):447–52.

164. Escudero-Sanchez R, Senneville E, Digumber M, Soriano A, del Toro MD, Bahamonde A, et al. Suppressive antibiotic therapy in prosthetic joint infections: a multicentre cohort study. Clin Microbiol Infect. 2020 Apr 1;26(4):499–505.

165. Byren I, Bejon P, Atkins BL, Angus B, Masters S, McLardy-Smith P, et al. One hundred and twelve infected arthroplasties treated with “DAIR” (debridement, antibiotics and implant retention): antibiotic duration and outcome. J Antimicrob Chemother. 2009/03/31. 2009 Jun;63(6):1264–71.

166. Johannsson B, Taylor J, Clark CR, Shamsuddin H, Beekmann SE, Polgreen P. Treatment approaches to prosthetic joint infections: results of an Emerging Infections Network

survey. Diagn Microbiol Infect Dis. 2010;66(1):16–23.

167. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2012/12/06. 2013 Jan;56(1):e1–25.

168. Triantafyllopoulos GK, Poultsides LA, Zhang W, Sculco PK, Ma Y, Sculco TP. Periprosthetic Knee Infections Treated with Irrigation and Debridement: Outcomes and Preoperative Predictive Factors. J Arthroplasty. 2015;30(4):649–57.

169. Lora-Tamayo J, Murillo O, Iribarren JA, Soriano A, Sánchez-Somolinos M, Baraia-Etxaburu JM, et al. A Large Multicenter Study of Methicillin–Susceptible and Methicillin–Resistant Staphylococcus aureus Prosthetic Joint Infections Managed With Implant Retention. Clin Infect Dis. 2012 Aug 31;56(2):182–94.

170. Choi H-R, von Knoch F, Zurakowski D, Nelson SB, Malchau H. Can implant retention be recommended for treatment of infected TKA? Clin Orthop Relat Res. 2011 Apr;469(4):961–9.

171. Byren I, Bejon P, Atkins BL, Angus B, Masters S, McLardy-Smith P, et al. One hundred and twelve infected arthroplasties treated with “DAIR” (debridement, antibiotics and implant retention): antibiotic duration and outcome. J Antimicrob Chemother 2009/03/31. 2009 Jun;63(6):1264–71.

172. Marculescu CE, Berbari EF, Hanssen AD, Steckelberg JM, Harmsen SW, Mandrekar JN, et al. Outcome of prosthetic joint infections treated with debridement and retention of components. Clin Infect Dis. 2006/01/05. 2006 Feb 15;42(4):471–8.

173. Silva M, Tharani R, Schmalzried TP. Results of direct exchange or debridement of the infected total knee arthroplasty. Clin Orthop Relat Res. 2002 Nov;(404):125–31.

174. Marculescu CE, Berbari EF, Hanssen AD, Steckelberg JM, Harmsen SW, Mandrekar JN, et al. Outcome of prosthetic joint infections treated with debridement and retention of components. Clin Infect Dis. 2006/01/05. 2006 Feb;42(4):471–8.

175. Qasim S, Swann A, Ashford R. The DAIR (debridement, antibiotics and implant

retention) procedure for infected total knee replacement – a literature review. SICOT-J. 2017;3:2.

176. Kunutsor SK, Beswick AD, Whitehouse MR, Wylde V, Blom AW. Debridement, antibiotics and implant retention for periprosthetic joint infections: A systematic review and meta-analysis of treatment outcomes. J Infect. 2018 Dec 1;77(6):479–88.

177. Lichstein P, Gehrke T, Lombardi A, and al. One-stage Versus Two-stage Exchange. J Orthop Res [Internet]. 2014 Jan 1;32(S1):S141–6.

178. Zeller V, Lhotellier L, Marmor S, Leclerc P, Krain A, Graff W, et al. One-Stage Exchange Arthroplasty for Chronic Periprosthetic Hip Infection: Results of a Large Prospective Cohort Study. JBJS. 2014;96(1).

179. Romanò CL, Gala L, Logoluso N, Romanò D, Drago L. Two-stage revision of septic knee prosthesis with articulating knee spacers yields better infection eradication rate than one-stage or two-stage revision with static spacers. Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc. 2012;20(12):2445–53.

180. Langlais F. Can we improve the results of revision arthroplasty for infected total hip replacement? J Bone Joint Surg Br. 2003 Aug 1;85:637–40.

181. Zimmerli W, Ochsner PE. Management of Infection Associated with Prosthetic Joints. Infection. 2003;31(2):99–108.

182. Minassian AM, Osmon DR, Berendt AR. Clinical guidelines in the management of prosthetic joint infection. J Antimicrob Chemother. 2014 Sep 1;69(suppl_1):i29–35.

183. Esposito S, Leone S, Bassetti M, Borrè S, Leoncini F, Meani E, et al. Italian Guidelines for the Diagnosis and Infectious Disease Management of Osteomyelitis and Prosthetic Joint Infections in Adults. Infection. 2009;37(6):478–96.

184. Bernard L, Hoffmeyer P, Assal M, Vaudaux P, Schrenzel J, Lew D. Trends in the treatment of orthopaedic prosthetic infections. J Antimicrob Chemother [Internet]. 2004 Feb 1;53(2):127–9.

185. Cherney DL, Amstutz HC. Total hip replacement in the previously septic hip. JBJS.

1983;65(9).

186. Nguyen M, Sukeik M, Zahar A, Nizam I, Haddad FS. One-stage Exchange Arthroplasty for Periprosthetic Hip and Knee Joint Infections. Open Orthop J. 2016 Nov 30;10:646–53.

187. Cordero-Ampuero J. Girdlestone Procedure: When and Why. HIP Int. 2012 Jan 1;22(8_suppl):36–9.

188. Esenwein S, Robert K, Kollig E, Ambacher T, Kutscha-Lissberg F, Muhr G. [Long-term results after resection arthroplasty according to Girdlestone for treatment of persisting infections of the hip joint]. Chirurg. 2001;72:1336–43.

189. Kuchinad R, Fourman MS, Fragomen AT, Rozbruch SR. Knee Arthrodesis as Limb Salvage for Complex Failures of Total Knee Arthroplasty. J Arthroplasty. 2014;29(11):2150–5.

190. Schwarzkopf R, Kahn TL, Succar J, Ready JE. Success of Different Knee Arthrodesis Techniques After Failed Total Knee Arthroplasty: Is There a Preferred Technique? J Arthroplasty. 2014;29(5):982–8.

191. Sierra RJ, Trousdale RT, Pagnano MW. Above-the-Knee Amputation After a Total Knee Replacement : Prevalence, Etiology, and Functional Outcome. JBJS. 2003;85(6).

192. Grosset M, Lemaignen A, Touchais S, Arvieux C, Ngo Bell E, Joos M, et al. Traitement Palliatif des infections ostéo-articulaires par fistulisation : une option raisonnable ? Médecine Mal Infect. 2019;49(4, Supplement):S87.

193. Estoril S. 34 th Annual Meeting of the European Bone and Joint Infection Society (EBJIS) A COMPARATIVE STUDY OF THREE BIOABSORBABLE ANTIBIOTIC CARRIERS IN CHRONIC. In 2015. p. 10–2.

194. McNally MA, Ferguson JY, Lau ACK, Diefenbeck M, Scarborough M, Ramsden AJ, et al. Single-stage treatment of chronic osteomyelitis with a new absorbable, gentamicin-loaded, calcium sulphate/hydroxyapatite biocomposite: A prospective series of 100 cases. Bone Jt J. 2016;98-B(9):1289–96.

195. Berlot-Moirez S, Pavon-Djavid G, Montdargent B, Jozefowicz M, Migonney V. Modulation of Staphylococcus aureus adhesion by biofunctional copolymers derived from polystyrene. Itbm-Rbm. 2002;23(2):102–8.

196. Pavon-Djavid, Graciela & Hélary, G & Migonney V (2005). « Les biomatériaux inhibiteurs de l'adhérence et de la prolifération bactérienne : un enjeu pour la prévention des infections sur matériel prothétique ». ITBM-RBM 26 183-191 101016/j.rbmret200504012.

197. Jault P, Leclerc T, Jennes S, Pirnay JP, Que YA, Resch G, et al. Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by Pseudomonas aeruginosa (PhagoBurn): a randomised, controlled, double-blind phase 1/2 trial. Lancet Infect Dis. 2019;19(1):35–45.

198. Kaur S, Harjai K CS 2016. In vivo assessment of phage and linezolid based implant coatings for treatment of methicillin resistant (MRSA) mediated orthopaedic device related infections. PLoS ONE 11e0157626.

199. Valerie W. C. Soo, Brian W. Kwan, Héctor Quezada, Israel Castillo-Juárez, Berenice Pérez-Eretza, Silvia Julieta García-Contreras, Mariano Martínez-Vázquez TKW and RG-C. Repurposing of Anticancer Drugs for the Treatment of Bacterial Infections. Curr Top Med Chem 17 1157.

200. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0, June 2010, National Institutes of Health, National Cancer Institute. 2010;2009. Disponible à l'URL: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf. Consulté le 01/02/20.

201. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 8.1, 2018. Disponible à l'URL: http:// www.eucast.org/www.eucast.org." Consulté le 01/02/20.

202. Medistica., pvalue.io, a graphic user interface to the R statistical analysis software for scientific medical publications., 2019. Disponible à l'URL:https://www.pvalue.io. Consulté le 01/02/20.

203. Beekmann SE, Gilbert DN, Polgreen PM. Toxicity of extended courses of linezolid: results of an Infectious Diseases Society of America Emerging Infections Network survey. Diagn Microbiol Infect Dis. 2008;62(4):407–10.2.

204. Boak LM, Rayner CR, Grayson ML, Paterson DL, Spelman D, Khumra S, et al. Clinical Population Pharmacokinetics and Toxicodynamics of Linezolid. Antimicrob Agents Chemother. 2014 Apr 1;58(4):2334 LP – 2343.

205. Luther MK, Timbrook TT, Caffrey AR, Dosa D, Lodise TP, LaPlante KL. Vancomycin Plus Piperacillin-Tazobactam and Acute Kidney Injury in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. Crit Care Med. 2018;46(1).

206. Harris PNA, Tambyah PA, Paterson DL. β-lactam and β-lactamase inhibitor combinations in the treatment of extended-spectrum β-lactamase producing Enterobacteriaceae: time for a reappraisal in the era of few antibiotic options? Lancet Infect Dis. 2015 Apr 1;15(4):475–85.

207. Moellering Jr. RC. Linezolid: The First Oxazolidinone Antimicrobial. Ann Intern Med. 2003 Jan 21;138(2):135–42.

208. Niederman MS, Chastre J, Solem CT, Wan Y, Gao X, Myers DE, et al. Health Economic Evaluation of Patients Treated for Nosocomial Pneumonia Caused by Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: Secondary Analysis of a Multicenter Randomized Clinical Trial of Vancomycin and Linezolid. Clin Ther. 2014 Sep 1;36(9):1233-1243.e1.

209. Pettigrew M, Thirion DJG, Libman M, Zanotti G. Cost Comparison of Linezolid Versus Vancomycin for Treatment of Complicated Skin and Skin-Structure Infection Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Quebec. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2012;23:585603.

210. Aubin GG, Portillo ME, Trampuz A, Corvec S. Propionibacterium acnes, an emerging pathogen: From acne to implant-infections, from phylotype to resistance. Médecine Mal Infect. 2014;44(6):241–50.

211. Lourtet-Hascoët J, Félicé MP, Bicart-See A, Bouige A, Giordano G, Bonnet E. Species and antimicrobial susceptibility testing of coagulase-negative staphylococci in

periprosthetic joint infections. Epidemiol Infect. 2018;146(14):1771–6.

212. Livermore DM, Macgowan AP, Wale MCJ. Surveillance of antimicrobial resistance. Vol. 317, British Medical Journal. 1998. 614–615 p.

213. Becker K, Heilmann C, Peters G. Coagulase-negative staphylococci. Clin Microbiol Rev. 2014 Oct;27(4):870–926.

214. Van Erp J, Heineken A, van Wensen R, van Kempen R, Hendriks J, Wegdam-Blans M, et al. Optimization of the empirical antibiotic choice during the treatment of acute prosthetic joint infections. Acta Orthop. 2019;submitted(May).

215. SF2H. Gestion pré-opératoire du risque infectieux. 2013.

216. Cremniter J, Slassi A, Quincampoix J-C, Sivadon-Tardy V, Bauer T, Porcher R, et al. Decreased Susceptibility to Teicoplanin and Vancomycin in Coagulase-Negative Staphylococci Isolated from Orthopedic-Device-Associated Infections. J Clin Microbiol. 2010 Apr 1;48(4):1428 LP – 1431.

217. Soriano A, Marco F, Martínez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP, et al. Influence of Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration on the Treatment of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bacteremia. Clin Infect Dis. 2008 Jan 15;46(2):193–200.

218. Mendes RE, Deshpande L, Streit JM, Sader HS, Castanheira M, Hogan PA, et al. ZAAPS programme results for 2016: an activity and spectrum analysis of linezolid using clinical isolates from medical centres in 42 countries. J Antimicrob Chemother. 2018 Apr 6;73(7):1880–7.

219. Pfaller MA, Mendes RE, Streit JM, Hogan PA, Flamm RK. Five-Year Summary of In Vitro Activity and Resistance Mechanisms of Linezolid against Clinically Important Gram-Positive Cocci in the United States from the LEADER Surveillance Program (2011 to 2015). Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(7).

220. Dortet L, Glaser P, Kassis-Chikhani N, Girlich D, Ichai P, Boudon M, et al. Long-lasting successful dissemination of resistance to oxazolidinones in MDR Staphylococcus epidermidis clinical isolates in a tertiary care hospital in France. J Antimicrob

Chemother. 2017 Oct;73(1):41–51.

221. Locke JB, Zurenko GE, Shaw KJ, Bartizal K. Tedizolid for the Management of Human Infections: In Vitro Characteristics. Clin Infect Dis. 2014 Jan 1;58(suppl_1):S35–42.

222. Skiest DJ. Treatment Failure Resulting from Resistance of Staphylococcus aureus to Daptomycin. J Clin Microbiol. 2006;44(2):655–6.

223. Hayden MK, Rezai K, Hayes RA, Lolans K, Quinn JP, Weinstein RA. Development of Daptomycin Resistance In Vivo in Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus. J Clin Microbiol. 2005;43(10):5285–7.

224. Sader HS, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial activity of daptomycin tested against Gram-positive pathogens collected in Europe, Latin America, and selected countries in the Asia-Pacific Region (2011). Diagn Microbiol Infect Dis. 2013;75(4):417–22.

225. Sendi P, Rohrbach M, Graber P, Frei R, Ochsner PE, Zimmerli W. Staphylococcus aureus Small Colony Variants in Prosthetic Joint Infection. Clin Infect Dis. 2006;43(8):961–7.

226. Parvizi J, Tan TL, Goswami K, Higuera C, Della Valle C, Chen AF, et al. The 2018 Definition of Periprosthetic Hip and Knee Infection: An Evidence-Based and Validated Criteria. J Arthroplasty. 2018;33(5):1309-1314.e2.

ANNEXES

Annexe I. Pénétration osseuse des antibiotiques (162)

Pénétration osseuse	Antibiotiques
Bonne (> 30 %)	Quinolones Acide fusidique Rifampicine Clindamycine Daptomycine Cyclines
Moyenne (15 -30%)	B-lactamines Fosfomycine Vancomycine Linézolide
Faible (< 15%)	Aminosides Imipenem Sulfamethoxazole Peni M *per os* et C1G *per os* Amoxicilline

Annexe II. Posologies des principaux antibiotiques utilisés dans les Infections Ostéo-Articulaires

Dénomination Commune International	Nom de Spécialité	Voie d'administration	Posologie
Amoxicilline	Clamoxyl®…	IV ; PO	100-200mg/kg/j en 3 prises
Amoxicilline – acide clavulanique	Augmentin®	IV ; PO	100 mg/kg/j en 3 prises
Pipéracilline-tazobactam	-	IV	4g/4-6h en IVL
Méropénème	Meronem®	IV	1-2g/8h
Imipénème - cilastatine	Tienam®	IV	500 mg/6-8h
Oxacilline	Bristopen®	IV	1.5-2g /4h
Cloxacilline	Orbenine®	IV	1.5-2g /4h
Céfazoline	-	IV	80-100 mg/kg/j en 3 prises
Céfotaxime	-	IV ; IM	2g/8h ou 100 mg/kg/j en 3 prises en IVL
Ceftriaxone	Rocephine®	IV ; IM	2g/j
Ceftazidime	Fortum®	IV ; IM	2g/6-8h
Cefepime	Axepim®	IV	2g/8-12h
Ceftobiprole	Mabelio®	IV	500mg/8h (pouvant être adaptée à 1g /8h selon cas particuliers)
Lévofloxacine	Tavanic®	IV ; PO	750 mg /j en une prise
Ofloxacine	Oflocet®	IV ; PO	400 mg/ 12h
Ciprofloxacine	Ciflox®	IV PO	200-400 mg/8-12h 500 mg/8h
Clindamycine	Dalacine®	IV ; PO	600-900 mg/8h
Cotrimoxazole	Bactrim®	IV ; PO	800mg/160mg/8h
Vancomycine	-	IV	Dose de charge de 30 mg/kg sur 2h sans dépasser 1 g/h puis 30-40 mg/kg en pousse-seringue (SAP) sur 24h. Concentrations sériques cibles : 25-35 mg/L
Teicoplanine	Targocid®	IV	Dose de charge de 10-12 mg/kg/j sur 2-3j. Concentrations sériques cibles : ≥ 30 mg/L
Daptomycine	Cubicin®	IV	10-12 mg/kg/j en perfusion IV ou intraveineuse directe (IVD) de 3 min
Linézolide	Zyvoxid®	IV ; PO	600 mg/12h
Rifampicine	Rimactan® ; Rifadine®	IV ; PO	600-900 mg/j en une prise
Dalbavancine	Xydalba®	IV	1500 mg à J1 et à J18

Oritavancine	Orbactiv®	IV	1200 mg à J1 et J8
Acide fusidique	Fucidine®	IV ; PO	500 mg/8h
Fosfomycine	Fosfocine®	IV	4g en SAP de 4h, /6-8h
Colistine	Colimycine®	IV	3 millions UI/8h
Gentamicine	-	IV	5-7 mg/kg/j en perfusion IV monodose
Amikacine	Amiklin®	IV	15-25 mg/kg/j en perfusion IV monodose

Annexe III. Stratégies d'antibiothérapies ciblées selon la SPILF (91)

Streptocoques	**Absence d'allergie à la pénicilline**	**Si allergie à la pénicilline**
Antibiothérapie initiale par voie IV	amoxicilline + gentamicine[1]	clindamycine (si souche érythromycine sensible) + gentamicine[1] ou céfazoline + gentamicine[1] ou ceftriaxone + gentamicine[1]
Relais oral	amoxicilline ou clindamycine (si souche érythromycine sensible)	
Entérocoques		
Antibiothérapie initiale par voie IV	amoxicilline + gentamicine[1] puis amoxicilline ± rifampicine	(vancomycine[2] ou teicoplanine) + gentamicine[1] puis (vancomycine[2] ou teicoplanine) + rifampicine
Relais oral	amoxicilline ± rifampicine	Avis spécialisé
Anaérobies à Gram (+) *(P. acnes, Peptostreptococcus)*	amoxicilline ou céfazoline ou ceftriaxone ou clindamycine (si souche érythromycine sensible)	clindamycine ou amoxicilline
Anaérobies à Gram (-) *(Bacteroides* spp....)	clindamycine ou métronidazole[3] ou amoxicilline-ac. clavulanique	clindamycine ou métronidazole[3]

1. Durée maximale de prescription : 5 à 7 jours.
2. Pour obtenir une efficacité maximale des glycopeptides dans le traitement des IOA, il est indispensable d'utiliser la vancomycine en perfusion IV continue à la seringue électrique (IVSE).
3. Inefficace sur *P. acnes*

Propositions d'antibiothérapie en cas d'infections à bacilles à Gram négatif, adaptées selon l'antibiogramme et le terrain.

Antibiothérapie initiale par voie IV *Pseudomonas aeruginosa*	(céfotaxime ou ceftriaxone) + (ciprofloxacine ou ofloxacine) ou (céfotaxime ou ceftriaxone) + gentamicine[1] ou (imipénem ou méropénem[2] ou doripénem[2]) + gentamicine[1] (ceftazidime ou céfépime) ou (imipénem ou méropénem[2] ou doripénem[2]) + (amikacine[1] ou tobramycine[1]) ou ciprofloxacine ou fosfomycine
Relais par voie orale (si souche sensible aux fluoroquinolones et en l'absence de fort inoculum bactérien)	ofloxacine ou *ciprofloxacine si Pseudomonas aeruginosa*

1. Durée maximale de prescription : 5 à 7 jours
2. Hors AMM. La prescription doit être validée par un référent en infectiologie.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

EVALUATION DE L'EFFICACITE ET DE LA TOLERANCE DES DIFFERENTES ANTIBIOTHERAPIES PROBABILISTES PER-OPERATOIRES UTILISEES DANS LES INFECTIONS SUR PROTHESES ORTHOPEDIQUES (HANCHE, GENOU ET EPAULE).

Introduction : Dans les infections ostéo-articulaires sur prothèses (IPOA), certaines situations cliniques imposent le recours à une antibiothérapie probabiliste per-opératoire (PEAT). L'objectif de cette étude était de comparer l'efficacité et la tolérance des différentes PEAT utilisées au CHU de Bordeaux. **Patients et méthodes :** Les patients ayant bénéficiés d'une PEAT pour une IPOA de hanche (PTH), de genou (PTG) et d'épaule (PTE) au cours de l'année 2018 ont été inclus de façon rétrospective. Les détails des PEAT, l'adéquation entre les PEAT et la sensibilité des germes identifiés *à postériori,* la rechute infectieuse durant la PEAT et les effets indésirables (EI) imputables aux antibiotiques ont été recueillis. **Résultats :** Au cours de l'étude, 54 patients ont été inclus (âge médian : 71 ans) : 20 PTH, 30 PTG et 4 PTE. Les cultures, issus des prélèvements per-opératoire, étaient monomicrobiennes (54%), polymicrobiennes (17%) ou négatives (26%). Sept stratégies de PEAT ont été employées : l'association pipéracilline/tazobactam et linézolide a été utilisée chez 77,8% des patients. Cette dernière était active sur 95,6% des germes retrouvés : tous les staphylocoques (n = 23) étaient sensibles au linézolide à l'exception d'un *S. epidermidis*. Trois (5,5%) rechutes infectieuses ont été mises en évidences. Vingt-deux EI ont été observés chez 18 patients (42,8%) dont 1 insuffisance rénale aigüe de grade 3. **Discussion-Conclusion :** L'association pipéracilline/tazobactam et linézolide semble être une PEAT efficace et bien tolérée dans les IPOA.

EFFICACY AND TOLERABILITY OF PROSTHETIC JOINT INFECTION (HIP, KNEE AND SHOULDER) EMPIRICAL ANTIMICROBIAL THERAPY.

Background: In Prosthetic joint infections (PJIs), some clinical situations require a per-operatory empirical Antimicrobial therapy (PEAT). The aim of this study was to evaluate the efficacy and tolerability of the various PEAT used at Bordeaux University Hospital. **Patients and methods:** The study included retrospectively all patients who received a PEAT for PJIs of hip (PTH), knee (PTK) and shoulder (PTS), in our center during the year 2018. PEAT details, adequacy of PEAT with the susceptibility of micro-organisms isolated, infectious relapse and adverses events (AEs) have been collected. **Results:** During study period, 54 patients were included (median years: 71 yo): 20 PTH, 30 PTK and 4 PTS. Per-operatory cultures were monomicrobial (54%), polymicrobial (17%) and negatives (27%). Seven PEAT were used: the association of piperacillin/tazobactam with linezolid was used in 77.8% of the patients. This association was active on 95.6% of the micro-organism founded: all the staphylococcus (n = 23) was susceptible to linezolid except one *S. epidermidis*. Three (5.5%) infectious relapses were observed. Twenty-two AEs were observed on 18 patients (42.8%) including 1 acute kidney injury (grade 3). **Discussion-Conclusion:** The association of piperacillin/tazobactam appears to be an effective and well-tolerated PEAT.

Discipline : Pharmacie Hospitalière.

Mots-clés - key words : Infection sur prothèse articulaire, antibiothérapie probabiliste, efficacité, tolérance - Prosthetic joint infections, empirical antimicrobial therapy, efficacy, tolerability.

UNIVERSITE DE BORDEAUX
UFR DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES
146 RUE LEO SAIGNAT - 33076 BORDEAUX CEDEX