UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE MEDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTE

Année 2024 Numéro 03

THESE

PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Mention DES Maladies infectieuses et tropicales

PAR

BARTHEL Alia Hélène Odette

Née le 07 janvier 1989 à Strasbourg

Apport diagnostique de la sonication dans les infections péri-prothétiques de hanche et de genou : étude rétrospective de 2019 à 2021

Président de thèse : Professeur Yves HANSMANN (PU-PH)

Directrice de thèse : Docteur Cécile RONDE-OUSTAU (Praticien hospitalier)



FACULTÉ DE MÉDECINE. MATEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

EVIUM SEPTEMBRE 2023 Annte universitaire 1023-1074

e robiblescoe l'arteriste e dopandots vocaté e procédo alconoyeese de la escalo.

Proponedás Administratif

U. SBOW, JANE ARTHUR DELICATION a tayonchesaraine: (trace-cose) W. VERNEY MORNING (1/889-1994) M. With Wests No. 1 (1964-20m) W. THRESPER PROPE

12000-2014) 4 Surge de primeir engrés Gulbeyen

W. SDES Newvel W. W.SCHITE STRAYS N'ESTIMMATERIAL

PLANTAL PARE

Le Digities Danestrate Actionnoise

HAT BELLEVIANT WITH de introducto posti minower glodest: 1.

AX - PROFESSION TITULAINE OU COLLEGE DE FRANCE

office "economic security (completed) that 2000 WATER LINE YORK

JA2 - MEHRIBE SENIOR A CONSTITUT DAILVERSITABLE DE FRANCE (L.U.A.)

proper sittents. SOUTH NAME OF

(removingle Material) Segranden.

A3 - PROFESSEUR[E)S DES DINVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALISES (PO-PH)

100000000000000000000000000000000000000	. 100	tury net thing times on the that I landed the		Rine untim du beneef Batterm dat aufer aber
ejen jekuje	1000	- (Tig is Tispentia arvitor	1422	i him mie entrantique et transmissione
	19.	- Service Programment on the graces for the contragal line.		
ACCCO Paris	1882	Figs can ferenages a garden. Insurgence to this transference	13.65	CENCIPAL DISTANCE
THE STATE OF THE S	. 23	Service of hurging or analogy frametopar of andoor schools at Transplantable of the	19,500	
asianae twelf	1481	+ Mile sa Eponous printes Malayon	1441	TOTAL PROPERTY OF LANS SOMEONE AND PARTY.
	05.0	- Service de Contrata y a distribit esse i HP		10/40. Byrdickige-Skuffriger
ASSESSED TO THE PARTY OF THE PA	375	- The in Christian riests, Ameraphighs, berithin, Traper estage,	\$3.64	Spricht researche interne
00004700410.11	.05	Desirate (Mean)		Promote Transfer
		- Scholar de Medicina Interna, il anche et via adjar pricavat punchi.		
THEHILDEN	abb.	TERM TRIN OF CALL TOTAL	43.03	Manyage
TRU LUZANZEL	4000	Daving de mary degle (*) tank de la page erre	54544	HOMES.
new with a recurrence :	1000	- Other or Medicale	153.0	strenge, tracynegh er syngenesigen
100000000000000000000000000000000000000	466	- Service des quitates y edigital de equippierre		femilie annaheren
	1956.	- confront di virroleuda / versatel de públication		
Mess ANTON Delpton	1000	+ File all experie	147,000	- Erschneige (Bellettänge)
10117-0-2004-0-200-1	5.514.957	Service de laut introlesque 25546	CHEST	PROFESSION PROPERTY.
PREAD EXCEPTED	****	- Life Milesold	6333	*figuresy*
	945	Baryon de tibunalist agre y House de Heutopegen		
1-DOLLET FEBRUAR	177	· FEG. pay Perindopha digarrhos. Peruntama ai de la transportation	13.02	Chirciple years at a
Process of the second	20	Service of the production of the service of the service of the service of the service of	121110	
Territor State and	4772	+ Policia Codegos	48.00	erroorings (autorities again)
	22	Interest Control of the Apple o		
		- marked removing and municiples (has been been a		
Legistal Haras	1000	+ FEE Hitputs-Against in Neighbol Ove	12.15	Battes-etthodocie, Nigetalogie
	46.5	- mortion de legislation du le Malable ababel et abportunette :		Aguico: F#Satturgio
May book to the Lot May have	1665	+PEX ta Estign	44.X3	Distages an hole of september by the property
	962	Lady market with China having an die Erichtung a market Aus any his		
HORISHIAN COMMITTEE	+++1	+ CE in all margints - place / entitle the responsibility	4430	entices a company matrice
	144	- until the second Earth for tweeters in a substance southern.		(namen iffelgun)
DOWN STORY	1000	* PCh six Population, Spring in equipment Additionage	43.03	Psychiatrification; Additionals
	200	Service de regovients / (tradial O.A)		Option: Psychiante d'Adubes
territory after		- History that blank-ex or work months	4911	Programme Construction
	456	- Massler development his edited it at		
TOW LOT SPITE	1491	* Alle d Huger's	0.00	Safery at the mining hardens the
	46.0	- Service of regards 3 - New County Walter Frager's Consumptional to Machine Co.		
STREET DAYS	479	- NEW CONTRACTOR OF BRUINGING ARE TAKED AND	4410	printer and the state of any service
	75	- growing this organization words or dailings are samples, but		nyears reserve as the grave
KANNE KERONOS	1442	- 65% da 66° var's	5344	enicame i merre ; addining a
	10.4	- key (the significantion - significantie - polyclast cas le sindicatories)		(action) parter is an analogie to well morney.
ecomographic	5885	- title evit is organised to brody, completely electromaturage.	witte	things existing the sentiments of
VOTE NOT THE PERSON NAMED IN COLUMN TO SERVICE OF THE PERSON NAMED IN COLUMN T	100	Broke de Chraye Harting yt marifu Talan i Highar Ovl		Defeningun freiheite be-
STREET, BLANTIN	1416	- ille midde drivenice va i titlede	10000	Office
	100	- western the other control of the same prove	35766	MANUFORCE .
		+PEKAN ONDER CONTROL	1272	THE RESIDENCE AND ADDRESS OF THE PARTY.
EDHARMONET Promotion	60000		0.00	- 元を中央4月2日の大年1月1日日本出版書館の中に1月日本大学日本の第1日の
DHO-CT Faces	200	1/11/21/49/75/30/20/11/11/11/00/11/11/11/00/11/11/11/11/11	195.00	Приделентальные и поличения
EDERO-ECT Products		Service of Extrapolate Transferrings of Heater's Visit and Life - White model is decaded with right about 20 Visits	117575	intransiek

намитибание	68.7	ewidow woodtallars reconstitut / carefrogles	names stoods constitution of data not excited
Line of a	1013	-tris domino (do-	tail mapricula
	44	- simple in section (k - smit Appropriat Juliante 14)	
MARK 0834 ID OUT 6	Hitta	- Privite Schriegen Agentine, tandigen in de a transportazza	DET Geurgagerbale
1000-1000	102	Service die Chromite générale est bigent es 2 et	
BULKET BOOKS CALMEN	Men's	PER OF ALL A DISTRIBUTE	53.51 Ozare "Ferry et subbox. restranch au e.
THE CAN EXPRESS ON A SECTION	910	- Service de 2 % ruint le réport que et maid ill-four e e 1 884	SZZZ Hodnika:
ON CONTRACTOR OF THE PROPERTY	H20	- Poly signing a white a construct of plants and again year of the Construction of the	Section Highwareness
SECURE PROCESS	H10's	strict gress transcript code, and forth adaptive	ette Portyton
S. 1927 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	10.22	Device in Feature I companies of Artist in Contant of	11/2 (01/19)20
WHOCH TARRED	4110	the bid to the train	49.62 (Mycrosophysic)
INDOCCER-GOND	112	Service on Negrocia' or great III	222-223331111-411
9899-1013	11114	- We don't edd to the post of the sectors	 (i) the infiltrangle constraints, with the local standards.
010002+10	49	- nec. Infrarige venda communicacy analogo balanter	bytter conspicts service
men monor-colline	40.65	HER OF THE PARTY OF THE PART	MALE TAXABLE OCCUPATIONS ASSESSMENT OF THE PROPERTY OF THE PRO
	475	±66542++510 gerda acceptorograph ()	
The ORSELLY ARTS	1004	- IT is to ferring a trindge	tiff gefeipfung beginnt gantann
100000000000000000000000000000000000000	45	- savie i i tigodejeni driptemen liedeni territir	ZEST STEED OF THE CHART
THE CHARGO NEW	26.63	- FFE- (flore) (no. 1200 - and turn of the region hole in the left of a recolor of table) or	The Deputition of Startistics
THE DENVIOLENCE OF PRINCIPAL PRINCIP	1005	- Official design	11.53 femanical poteds originates
THE DESCRIPTION OF THE PROPERTY.	10	- Very and Capabage 1-45 ps. Se-Americans	TATES TO STATE OF THE PARTY OF
SA/2019H (LL)	4117	Panto (444 a thankas	CEC. A sign a light or a segue companie
	et.	Service Contacts A. Service and Chieft A. Service and S. S.	Heatels 23 Tuel
COLUMN TOWN	11522	Providence of Surrenters of Burgaries (SMI SMI)	11 E. Amerikolaingle Receivation Well Co pane
	dia.	Serika i Arachadanga Sankratan Internetas MIII	lart frantischutere Charteren - Transfelten
O neorestable.	96%	- Divide the location	ext fee which
000000000000000000000000000000000000000	475	Circuit (military at his part 140 of the	110-20/02/2-
115-1 FY.000	ora th	- HONOR HISTORY THE CHARGOSOCO	ettir remomenti findomi
11155-5-30000		Street : Northing a 2000 With I	121000334444500 P26MC
de National Sept. Sept. 10	100	- Life im / With a sign if a redige	L-CI therrebale
	0.	Secure for hope only a 2 Hope of the Carl	
transferre	10.775	-tta-domino (no	TREE INCOMES
	+1	+ Learned description (Apple 9.1) + per 7.40 (14) Apple 2.40 (14)	
illen Critrian	114	of the Oliver Sent (CD)	11 C1 Drz. et tro- er prophete
HIGH STATE OF THE	100	- sels: Extratti ve-inyolologia sedentili viga verantati nala saa	- CANCEL CONTRACTOR OF THE CON
7283.1 F(1):10	190	File Or Openhalis Contr. 114	56.63 Tyrucusa Gargardan Syrbicado
	112	- Section of Section in the Hills between the Contractions	ephilines arthur pychologies and street
4 # E2112/2 /412/4/11 M/E4	hts.	- Pro-Collings - Service Salasteriya Mangala ("String collings perm	17.11 Service Inga Cungal
THE BACK THE STATE OF THE STATE OF	M120	*Delegated to the content	both temperature special processing and
2012/03/03/03/03/04	W22	Derrica Colleged w "- datable para a regress arrotting (1)	
Wheretzi-ere chrocos	4716	attributed one missian oction for	wer rather
BARREST STRANGERS	112	Residence Feducal in Wild Control of the Control of	2410000C
2004-941-2594881)	444	- We de lagger decrees	PRESENTATION OF THE PROPERTY OF STREET, AND ADDRESS OF THE PROPERTY OF THE PRO
INDUSTRIA DESCRIPTION	49	+ forget + 1 to a control (Very + thirt lives / no color of the foreign -	COULD COMPAND ON THE STATE OF T
THE SEE SECTION AND SECTION	40.65	- HANN-WATTE	equal commission production in the consecution in
	19	-hitooran Javine, or Song HER Westernahis	typico haccon ang a-changile ana parco
School washing	40.00	- Et a la fatta 155 climators' fabatatus at ta provinciatoral ac	ibil frante Same
	16.5	- electronica y demois (April, and Sydochelbook et an imparted as less	
74.00 Flat a Detarca	169.55	- If he place that a grant of the disper-	L.CL Commissioners of and locality
2012/27/27/27/27/27	46,0	- weaking a particular stranger / Anadel at the ARM	22 W - 100 1 - 2 - 100 - 1
TOPPOCKED UNI MALDINA	HIII	- Pale (Carac Humandaya	47.52 Higgstabyte Tystolicus
William TV	16-5	- Jews Chinemany / Jews	TENER INFORMAÇÃO
7000DCR-July	452	Fine to Report at the decision to throw a Service on hospitalists (748 of the 4.)	19.13 Replease Chic for
Scannerfor.			- 11 4 plot (12 class) - 12 class (12 class) - 12
500000000 60000000	-	- Bit of a City of a City - Hard Control of the City - Broad I I a City	esta talicate disconstituents
SELECT COMM	475	- Productive organical electrical and a second control of the cont	ASTA ANTHONY MANAGEMENT
500000000 60000000	-	- I file of marries	estal entropy of trajects modern
CALLED AND	149	- 18 to 40 margins and the second sec	tion of the contraper o
SELECT COMM	149	- 160-4 marens - 160-4 harges - 6 maren par 180-4 (Maren Marel M. 18) - 160-4 marens	eria and erivery received the factor of court and article privative and article privative processing the court of the cour
CALLED AND	40. 12. 14.	- 18 to 40 margins and the second sec	tick address of trapers (Address (Address of Object)
optically self- consecutible program of the	14 14 14 14 14 14 14 14 14 14 14 14 14 1	- Idio-discourses - species of broughts of express proceeding blooms of the Edit of - discourse of - species of the species of express proceeding blooms. He period of	east and active of trapers releibne (active distance) active and active probability (active) (active distance)
optically self- consecutible program of the	#5 #4 #4 #45 #5	- If the discretion	east and acts of trapers releibne factors forced asses and acts protection releibne (acts and acts)
SELECTION CONTRACTOR CO	#7 #4 #4 #14 #15 #15 #15	- Interdiscoperation - species of broughts of experience and a phonor integrable of - of broad integration - species of broad and an experience and a phonor integrable of - of the blood profit of the behalf and integrable of the blood phonor integrable of the blood phonor integration o	erite and active or in a per modelna e former description of the property modelna e former description of the period of the peri
SELECTION CONTROL OF THE CONTROL OF T	#5 #4 #45 #55 #55 #55	- Interference - sook of broggers are recognised by Manus Manufacture of - of broggers are converted and to Manus Manus Manufacture - sook of broggers are converted and Manus Manus Manufacture - of the best granted the Medicane - Spirinfracture of 1965 - of the best granted the Medicane - Spirinfracture of 1965 - of the professor of the sound of the Spirinfracture of 1965 - Of the professor of the sound of the spirinfracture of the spir	estat and octor of trapers reletant to the description of the description to the description of the description
CONCORRECT	#5 #4 #5 #5 #5 #5 #5 #5 #5 #5 #5	- 18 to 4 majoris - 18 majoris e representation de la place de majoris de la companya dela companya dela companya dela companya dela companya de la companya de la companya de la companya dela companya	## And
CONCORRECT	MY MAC MAC MAC MAC MAC MAC MAC MAC MAC MAC	- Inferdimental - Security Program of Program of Control Management of - of Control Management of - of Control Management of Control Management - of Control Managem	#### And active of trapers referred 10 Per of Court 10 Per of Court 10 Per of Court 10 Per of Court 10 Per of Court 11 Per of Court 12 Per of Court 13 Per of Court 14 Per of Court 15 Per o
COLLEGE STREET	and and and and and and and and and and	- Interference	nami and acque est respera referent (accomplication) (accomplication) (accomplication) (accomplication) (accomplication) (accomplication) (accomplication) (accomplication) (accomplication) (accomplication) (accomplication) (accomplication)
CONTRACTOR CONTRA	# 5 # 6 # 7 # 75 # 7	- Inflored magnetic - species of the agreement processing (Magnet Magnetic) and - of the of processing and recovery and country (Magnet Magnetic) and - species of the agreement recovery and country (Magnet Magnetic) and - of the development of the Magnetic Agreement of the operation of the	said addicaje obranjem relektor said andrich er branjem relektor (armedicase) 13.03 Optionalnie 14.03 Physiologic option de gran 15.04 Obranjem andric malacine postanical faller (addicaje optionalnie 58.03 Company (aja) said andrich optionalnie said andrich optionalnie said andrich optionalnie
COLLEGE STREET	and and and and and and and and and and	- 1884-9 majoris - 2004 - 1885-9 majoris processor processor processor processor and processor p	nami and acque el trapera referent (accominante protection principale and accominante (accominante) (accominante) (accominante) (accominante) (accominante) (accominante) (accominante) (accominante) (accominante) (accominante) (accominante) (accominante) (accominante) (accominante)
COLLEGE STREET	# 5 # 6 # 7 # 75 # 7	- Inflored magnetic - species of the agreement processing (Magnet Magnetic) and - of the of processing and recovery and country (Magnet Magnetic) and - species of the agreement recovery and country (Magnet Magnetic) and - of the development of the Magnetic Agreement of the operation of the	said addicaje obranjem relektor said andrich er branjem relektor (armedicase) 13.03 Optionalnie 14.03 Physiologic option de gran 15.04 Obranjem andric malacine postanical faller (addicaje optionalnie 58.03 Company (aja) said andrich optionalnie said andrich optionalnie said andrich optionalnie

HDM-in-Principle	æ,	Service although a term of the district of		or well and a Crewill Hebrary I day in the parties
UT HELT KARES	etta.	= Concept Miner (2007) 125 (e), Alexandring a 1, 45 Concept adocuming a 1	947	transation -
	C	TAXAMAN PETITIN		
Venotives versions	-11935-	Service de l'expression de la flace de l'estat de la flace de la f		NAME OF THE PROPERTY OF THE PARTY OF THE PAR
HOW MANUFACTURE.	19.95	- era re une concrete del control de con-	4011	(mi rentembriese)
1000000000000000000000000000000000000	42	Shirt to Neuter Helbersett i general (1)		The reserve were re-
HER OF HE WES	24.55	- 13 e millecues - regan autorigate angestenpes en plates yangka pan	4415	Ufficial contract and a souther
	A.S.	- store to type announced the Department of the	-	No. of the last of
mini - sityaan	01444	- Charles Can - A 1	76.0	Septiments.
Electrical Control	415	- yeaks to be every (Wight to a region)		Edward Charles
MIRCENIC CALLE	8377	TERNATORIES. September 14 media harman este anticoperior na emilibra 1 anno 1.	414.	Engly-man of transmis audient
ERET PRODUCTION AND CHAP	IPV.	- Fig. 8 of Marie 19 Appreciate the United States	-49.75	Vectors Stanton of Readapartees
State Support Lawrence Park	G.	raftar_neratale_daReadataran (Laverania	48.25	Addition and after at accordances.
Mittel Hone	200	+tic (Chickle)	- acre	cated standfoldere brook thickness in
405-58/501010	-07	Particulation that in Father Claus/Other Experimetry	+555	PRETER STATE STATE STATE OF THE STATE OF THE
eers encues octate.	W/ 1/4	- His expeditions are superior elementary and the processing	12.10	roducinostile, Espérantina (1999)
E201 (MEMA222000 CASE)	100	Tubilities)stirit		ottown
		Sovice (Endocratory), reconvertigation (TC		A40 50 A 15
introd (616) 44 [Aid increess.	19915	- Life Charlett Yeld and throught a court a resultative	14.4	18/31119
	4.90	- onsign the contribute trace of the skill.		
PROJECT SECTION	-46	-17 k oy 44/furtie	334+	Option nertette er ift tige ta ent mieren
	4.0	- wealth in this promotes billion a palpholide is an adminis-		
		+ somer -salaring (AGREAR) = problem (A.D.P.) (193)		
PROPERTY AND ADDRESS OF STREET	Title -	- (Texa edicates, comis, therein the neutron, sucreties, under the wells,	20.14	irrindistyle, coten et venter
	4.5	(throloge (mise i)		PATENTAL AND THE STREET
Access to the second		- very testo work, three entronest make set e, =		
FEERING ABOUT	26.00	-If a ca feredage crain tue	344.	PERCENTEN
	3.5	— инстин би сумитера в гимини и брази ССВ.	300	
MATERIAL PROPERTY.	9550	FENCESTIN TREES (FRINGER CASE) HOLLERS	52.73	Et hade imma det et artife veralle et
	1125	- person de Distrigia candid estacaliga (Horizo Hansa Cal)		Company of the Compan
Normalia de la compansión de la compansi	M 1 2 (c)		40.58	Promoting appearings:
	· G	Developed Vision France of all remodeling 2 man (VIII)		
MARAPHERRO	40.00	-trodwyn	4977	terfologie et inogen i necke Sarrani.
	σ.	Saving elegional Total audio Educa Scalary (Reduce 148)		V 8.6485
Page Chart	4435	- LE s artistic - conseque de la Rende	1441	1909/w
	1.5	- service de adapter y circin de la relicit de la resident de la r		
P.F. a cont. Extracted	16.6	-iTerQui-idrumith	40.23	(Access contain almost agen)
	4.6	- Jr. Vs. 2 f f ran x 17 8 / 400		
HILL LAPOTE LOCKER	#1#¢	Fig. 6. Rolle and Sets Cortally (Admity (4)	4821	Esylvani fielicta ; middishiga:
PESDSON I	0.00	- Weight (Addroxingle) (Egite CAN)	rusion.	(China cerragologie)
14/1/16/6	with	- Principle and a principle of the princ	57.74	0.000
	112	tana Propinsi satteriale na		
2040840490	1.5000	Service de 2d ar qui thologope ? Seared of the CKI	0.00	ANTYON
CAUTE WARE	29%		3471	Palatin.
2500000000	e	Solver In Todome Colleges of Model and a	- 6414	WARREN FROM THE STATE OF THE ST
MARTIN SA POST	47.0	- CE e Corrain Administration of Conference of	47.14	1856 France war chief
		- sovietis-tally procedure dentally between the 200		V SCHOOL STATE OF SCHOOL SCHOOL STATE OF SCHOOL SCHOOL STATE OF SCHOOL
Charles and Street			- 471	
Commence of the second	44.5	-IFFETTERTEE	311	decirely
n a min to t-drip		- print the many agency Assess deposits on a	314	arptimete
C HERE TOP-FOR-	415	- exists the anex amount Associated Color of Security of the context of the color of the context of the contex	-313	PLESS.
25 (5.88)(51) 20.00-2-0.005	41.5 47.	- exists the state of monate Assessed to posterior. Security of the state of monate to the monate and a state on separate MAT - CT and Address	-313	Situation (Albertages to Vivernica
25 (5.88)(51) 20.00-2-0.005	415	 - extrict the area of execute Assemble to page of a second distance of execute and execut	-313	PLESS.
Marin and Herr	77	 - extrict the area of execute Assemble to patients. Second to the explanations of execute their entire execute execute the EXP - CF is to Middle - extraction to execute the objects of explanation of a participation. - inflantation of execute the objects of execute the execute	MAN I	Siturem Skinckguer de Voerraciu
Marin and Herr	44.5 44. 11.	 - extrict that are an expected. As one of the posterior. - describe the analysis of the proof the extremely a first term repeated that a contribution of the extremely a first term of the extremely and the extremely a first term of the extremely a fir	MAN I	PLESS.
25 (5.88)(51) 20.00-2-0.005	77	 - extrict the annex assessed Assessed the Other on Successful to a consideration of the consideration	MAN I	Siturem Skinckywa de voerawa
The second secon	## 10 mm	 - extrict the annex assessed Assessed the Other on Sense at the Assessed the Sense of the Assessed the Sense of the Sense of the Sense of the Assessed the Sense of the Sense	NA.	Atteres Aktoriques de Vivernas a sucrisso-vindedición
The second secon	445 40 11 415 415	 - extrict the areas assessed Assessed the Archester. - See See See See See See See See See Se	NA.	Siturem Skinckywa de voerawa
LICENSE CONTRACTOR CON	#155 #15 #15 #15 #15	 - extrict the annual separative Associated (Colored Separative S	10.16 21.24	Silveria Skinciques de vocamera socrano-administrativa Contrale unacquistra de internidações
LICENSE CONTRACTOR CON	#105 #10 #10 #10 #10 #10 #10	- extrict the annual separate Assemble (asphrain Secure 2 and a separate Assemble (asphrain - Chart Mobile - information a container obelian in confidence (asphraine) - information a container obelian in confidence (asphraine) - information a container obelian in confidence (asphraine) - information and a container of observation (asphraine) - information and interpretation in confidence (application observation) - observation and interpretation - observation and interpretation - observation and interpretation - observation (application)	10.16 21.24	Silveren Skinckpun de vormun werten sandrikelerin De marije umspieleren abirmanstidarfijan Cannanskapa : sachetárana
NATOLISMA NESHWOMENE NUMBER SER	#155 #15 #15 #15 #150 #150 #150	 - extrict the annual regress Associated Controls - extrict the annual regress Associated Controls - Chap Hotele - intermedia to controls obtains a control of a c	90.28 90.28	Atterem intechçues de vocamens terrore-establiches Committe unregelaire addinamentalist que Committe unregelaire addinamentalist que complesses acceptações a
NATOLISMA NESHWOMENE NUMBER SER	#155 #Y #15 #15 #15 #15 #15	- extrict the annual regression Assemble Colores of Security to the Assemble Colores of Security to th	90.28 90.28	Silveren Skinckpun de vormun werten sandrikelerin De marije umspieleren abirmanstidarfijan Cannanskapa : sachetárana
MARCH SATE MARCH SATE MARCH SATE	#15 #7 #7 #7 #5 #5 #15 #15 #15 #15 #15	- extrict the annual regress Associated Colores (Security States and security of each of the extrict and of electron expedition of the extrict of electron extrict of electron expedition of the electron expedition of the electron expedition of the electron expedition of the electron electron expedition of the electron electr	10.18 21.54 30.28 47.28	Conservation of the contract o
NATOLISMA NESHWOMENE NUMBER SER	#15 #7 15 #7 #5 #15 #15 #15 #15 #15 #15	- extrict the annual asymmet Asymptotic Colorest Security of the annual asymmet Asymptotic Colorest - Colorest Market - Colorest Market - Little colorest - Litt	10.18 21.54 30.28 47.28	Siture on Schoolspan de Programa sontrare optimisérales Controle unaquisérale défendant de pare Controle unaquisérale défendant de pare controlegia : Sachatágua e sprice : Laborat apie
ESCHALT AND HAIT FEBRUARY OF FEE FEEL OF FEEL AND THE F	#150 #7 #5 #6 #6 #130 #8 #130 #130 #130 #130 #130 #130 #130 #130	- extination and assessment Assessment of Colors of State (Colors of State	90.16 90.26 90.26 97.28 47.76	Scheren Skinckpun de vormera surrent-Andrésielle Commile umapiskus addressmittigique Lamendaga : Sacheldran e sprint : Lamendaga
MARCH SATE MARCH SATE MARCH SATE	#150 #7 #5 #5 #5 #5 #5 #5 #5 #5 #5 #5 #5 #5 #5	- extinct the annual asymmetric extincts of protects. Associate to a consequent frequent following an inflation respectively. Characteristics are extincted define a constitute for a configuration. If the extination of a content of desire is produced by a configuration. If the extination of a content of desire is a confidence in foreign content of the extinct of the content of the extinct of the content of the extinct of the extination of the extinct of the extinct of the extinct of the extination of the extinct of the extinct of the extinct of the extination of the extinct of the	10.18 21.54 30.28 47.28	Siture of Schoolspan to American Larrance of Schoolspan to American Committee amendations of insurationing associations are proposed to the committee of the
DATE OF THE STATE	#150 etc. #150 e	- extrict the annual agency Access to Colore to Section 1994 (1994) Associated to a section of the grant filter of the section appeals to the section of th	90.28 90.28 97.28 67.78 97.79	Atterior intercipes to represent terreco-statelistics Criticale amountains an interestication Lescoplogia: Authorities a special particle to the statelistic and the special particle to the specia
ESCHALT AND HAIT FEBRUARY OF FEE FEEL OF FEEL AND THE F	#150 #7 #5 #5 #5 #5 #5 #5 #5 #5 #5 #5 #5 #5 #5	- extinct the annual asymmetric extincts of protects. Associate to a consequent frequent following an inflation respectively. Characteristics are extincted define a constitute for a configuration. If the extination of a content of desire is produced by a configuration. If the extination of a content of desire is a confidence in foreign content of the extinct of the content of the extinct of the content of the extinct of the extination of the extinct of the extinct of the extinct of the extination of the extinct of the extinct of the extinct of the extination of the extinct of the	90.28 90.28 97.28 67.78 97.79	Siture of Skinckpur de Promisie Le marie umapérica el maratidaçõe Comarie umapérica el maratidaçõe Comerciopa : Sachatárum e rentro - Lavara a cia transciolar a sprior (maperica a comercio) microsolaria - Sachatárum e rentro - Lavara a cia transciolaria - Sachatárum e rentro - Lavara a cia transciolaria - Sachatárum e rentro - Lavara a cia

Attended to bearing	662	Services tempitally or complicity (uncollection		an communication and decommon and an artist
Assessment of the second speed	biret.	- Little Värts visk mårdet i strikelik vandheynne valve	100	As the food of a make a make
100	U.S.	- session to the reject of the consideration of May a Magnetical		
CHAO LEN	HWY	-10 sp Wrage	ve,au	- American House supe
22.02010.00	PE. S.	- Afternoon to constrain the entire programmed to be in the	7200	(and an a kinetow)
et Ster Hite:	117	- 68 e s'Americale d'apple (feder latterform du runt d'aden), Se y promiser	es.m	Seren i veneralista e Abestration
	3141	- Very transferred and the contract of the con	11.44	Sign count
Cimer	HAPO	- builtet tie Frys kloste 'Awalis de Pwintere	66,07	SAME AND SERVICE PROPERTY.
	10	-circomovity) thereign		
		tower to high dogs of Explantions Language Rep. Mill.	-15.000	The state of the s
est of Steam	10.00	- Characteristics of any Arthurst	10.00	Company of the Appropriate topics in
	140	- of common consistency of Company of the		mentioned systems or medical.
50.000.05000	- Secolar	* Expedition (ATI) is not see if early described to 7 Operation !		(Occasi) (Occasion)
ees promotive	HAN	en cultures e projecto acombre est material facial.	20.00	#500(011
SWEET CONTRACTOR	II	Service du Passer suf un Monte au l'Honne Hojatal De	200000	CONTRACTOR AND THE CONTRACTOR AND
mpia/cathtrat.	Here's	- i Tanz i former au tromt Skela	44944	(State : 15 to annual of 5 to annual annual
to recount	COL	- the device recognition or any continuous c	170.51	- 30111111
mber Take	1000	+ i Tie d'artie è i rédita i discussión conforma com	44160	adh rji
	14.7	SOSAZ Pričardorija i Podru Popiličavit.	-	THE PERSON NAMED IN COLUMN TWO IS NOT THE PERSON NAMED IN COLUMN TWO IS NAMED IN COLUMN TW
earries alder	HE	- Carolyna deput in fiction and	51.69	Security of parties
Wassing and the second	No.	Assessed the consequent of extraction of the consequence of the conseq		
KNA THE STREET	HEN	一月至年的中央文化中	44,44	explantate establishments
ET SITTOS TILICO	488	- group to of the last to see an august Harmy Disc, State	1115	
HER LAST THE	11000	-finalitates	7.6	Zaka daga di Kaliforniangka
The Cartes	167	-sesion is of marging ties.	- 23	nuter mittelt i gen tidegigen.
HQL4 27 T	14990	- Edin s Veneziale e Registra (a.n. Chinarata e Removalme)	e car	ermithiabade bierbruder
C. P. C. C. L.	H 4	- septim a complete bridge on the abundant of the refer to the re-	1000	211111111111111111111111111111111111111
ODASA Mateur	16500	-(fe))maga:e	(1.44)	ballange ei tregele rifetie e
	16.5	+ singles if amongotis + - marginals wherefore an confidence of table (4.4)	14.4.1	(andough river)
Office Art Services	NES.	FEE CALLARY RECKLI (BEOFFICIAL SIND) WAS LITE.	54,00	Sadzeja
	Ter :	- lays the tim Carolina again (Henrice, tributle) (lay)		
MATE OF THE SAME	11890	- Fi was Patterga Tia acaa.	\$1,00	Derugh Temparan underwauses
	16.00	- Setting de Differeile Boeile eine Heri-Hilbert Diff		
Man THE SEC Cities on	1658)	- Basingshood mary and the Bellating	22.00	Tokas s
	12	Service on Field and a Michigal Contract of Contract o		
FELACE A TENTO	HON	Fire Christiens a Parameter of employed 57 2000 8901	26,00	Source of a table one of organic
5	112	Legge-de turnal artel de los vente en paragole las a herber de la uniel		Color Designative Surgaries
		rement.		Fig. 1.
HALL FORE TARRAGE	HOSE	- Fais Napola agent in fluoria bid	55.00	De urge danités
	163	Service de Convigte Undérale et a gestine Alexand Highlight -		TO STATUTE
Citant to all	HON	- Fire the Whitegap digesthes having your day telepholister	52.0E	Zamerach garing
	15	- Service on Controls the least of Equipment Market Walter C+		The state of the s
tem des. /	1110	- rate	47.00	Estrology Anothrops
30000000	0.000	- Litieneren 5e militite veranbie	100	Cotton (Covernous Wildeline
EMBERGING.	10004	THE WAR	47.600	Zaccirologie Pocealistana
10.00	162	Canadianance de reconst de concençãos		Cather Camara eg@ Graue
ED91012 (1819 (AMA))	6000	"fast/Amiliaa (fazinettia Jeury Aki 1980, 1931)	anar.	American kilogay repositor district
2000,000,000,000,000	42	Service Cheantage er de Sterbraten Determine Charterene	24400	Painted organization charact
CARROON BOX	P. 54	not continue to the formation of the production.	66345	Vinition.
TOTAL PROPERTY.	HO	Bassakogas (4 F) CII	22000	
	76-2	Sercha de Parent wirterne et ver fan Zille te de Higter ere.		
PROJET Turney	Meso	FEELTEN 4: ON:	35.00	hkimie aga
PS-DUCK THE COLUMN	11	Sections (second args / little des little areas	552,604	SETTEME A. E.
tace as a selection	1640	=6.000Nobg	200	With other ogate in the fields fared
THE REPORT OF	42	Seyar da Pata Ser cagala Constallano Copercia da Constallano de	44000	we make a Charles and a constraint
	142	Labourte de Douting au decide et tot.		
		The state of the s		
in least, Jean Joseph	Thomas 1	- Instact) Value of grant bank of the one	27.00	Productive Columbia
HE HOLE, WET-FORDS	. in a w	-) Te tec with a fee transact to unique at the a marquinier or	23.00	anter; salm-entrante
	n.	- unit (Mysticary)-combige / transferout tarion	- 100	
at setting	MAN	- CE MER MANUE	ecm	want age at a track At a taken
	14.7	- 17 Secretary designed advisor opposite and official and first a single	-150	24
tonium.	Histor	- Elle sen kattaliska diputhira, teraskpen mila kimprophatolist	12.42	Entrille fie nie w
	19	- Service of a color play deployer on the part on the color of the col		
EQMAN Description	HIVO	- (To see hittingles diposition, throughpen et de la tromplantet et	18000	County engineer
	No. 1	- and the analysis also also a section of the secti		
HAVE EDICIONES DESIGNED BY AN	11890	FER INSULA ATTRIBUTE OF PROBLEM	\$5.00,	Tirth Astric
	#3	Gerstecht in Derfe (*) dazu zu fürzegerre	117.0	
	100			
Hera VIII Calmited	1180	#Fob Ultragate	60,00	Badanas ettragere tricka klant e breis
Hera VIII (d) Antel	-	Fig. (Chaugaile) - Setting 2 trappele (- magelle attrates a stipartite sample) () () ((0.00	Radungs seitegara enskurklant ebegar
HeraTO Calantes Saintes (ann	1180			Radayya elitropora eneka kilani elegisi Operedoja Chattidysi 1931 oliga etca.

Wilets: Printers	a.	Thermoso Houge to have evaluate the / Lanuah softier	- 3	ser auction du Opment National des Universités
(20H-P)22 (0) /	SEED !	 Window Solite reduces - White Holicity (40) 	6637	- Myder (Sooking)
	10.00	Saves Contracting to Have Hope of De-		
and which the content.	30.05	- Windowsky publicant leave as provided	50.30	Manustriani, etcernologie ved cale et
	1158	- makes an interest that appeal and make that		reducings from model to a
		· Martalificació i fila matega e fina taxa richita me e IIC		fest or the Subpar
Missish: = Vive	446	=100 d = crys, sight rys countryloge	41.04	Mosg/
	S20	times in throughouting our afforms flowed the		
Vice Med - Name	3115	Microbing 2016 - Andrews - aptroproducing Super	29.70	rights wides.
	· c	School Contradency of them they all the		All and the second
tree weblie Alijeb Carrie	2915	- (Clerie #3 t5 #	48.04	Adeptitus thefor a kinclesial
	SIL-	- Coherence conducered belongs (Weaks Wester) on		
distillation made	2555	- Mile Ungerview - Secular educar medica et. / George anticology	1447	Hear marker
	4	- weaks on a trainment product / wholest its - purposes	- 200	
Principle about the real	19854	PONON PRANSFACION CONTRACTOR CO.	10.04	Produprychiana : sali college
NOOSENSEES OF	4	bethaus former and grant felenast vine mann 100.	11.50	
SOMETIMA SCC	1117	+Poly Night Cay CDD	55.51	DA Hera elysystays
ASSESSED FOR SERVICE S	921	Service City of the appropriate of the District words and the 1981	155	BOOK LIST LANGUESES
ZSTATY DOWNER DO	1573	+ Nobelto Saladagua Japanova, resolutara e do e frança y fazor	500.00	Supply of the margin / Magazatay or 1931 to Apply
Security and the second	2	Spring (1986) In Early Disputages and Assure the Heart world.	****	Quari Hépatotegia
87 (N (C))	and .		660	Marketine
81117.00	800	Columnation Fretti	200	HOWANTE .
	10.00	Section of challenges / Houtlet de l'azinéer e		
SER MARIE TROOP PRINCES	1000	- table distributions for a problem to problem to the state.	0.004	Material briefly of complete
300,000,000,000,000,000	•	Large annu Malanda mai ad ree - "A Pharmanning an beignaidhlic	0.100	30,000,000,000,000,000
Vice to the train	1915	- WWW. All town in the at Wellerie	1000	Harris Mark
3000m+0.00+0.	977	to April Common Passingue County of the Union	4417	. Total processing
14+124-93-14-0	3475	- White state	10.00	skippen in relegio da Markepponent.
	1173	Sona, in Baker de Aller abaten ethiotelat eta en		erects products transferinger
Personal Techniques Chatterine	78-5	-1716-00 or Cau - 1110	44.7	Helmhalt
THE INSPECTION CONTRACTOR	46.4	- 555/67 FF NO WARD / 473 M FF NO LOTTERS	14.	Hermann .
era Nimon	2555	- Wiled paratie	10.00	vestilation input emblace
PP.S. VVINTIN	2000	- very known regards - make a varieties set in many rate (4)	13.12	ARTERCO CHARLE A LINCOLA
	1000	Pokyly Cone udd star of Schrach and		- Address Calabras
12.73(16 k.u	100	TO A CONTROL OF THE C	60.14	Chaptering & Manager Contraction
	751	(Speriorum du larido audico (lacinari) (Lifferndo) et lacentio es la control de la carentio del carentio de la carentio de la carentio del carentio de la carentio del carentio de la carentio della care		et pro-entry lambar de aglavat
		- March and Application of the analysis of the Application of the Appl		
CONTRACTOR	3109	THE CANADAGAI COMPANY AND A CONTROL OF A CON	44.00	Phychaeca a letuaria
		- nonline as Asymbolic 13 reporters, dell'a sentendo		
Colors and the co	The Later	Page and an extract of the Continuous Contin		LANGE CONTRACTOR AND LANGE CONTRACTOR OF THE CON
N. Co. of Substitution of	417)	-Windows	64.14	streight and occupy to the Medioppe occur
	W(S)	- rationary community and department of the component of the community of	51.97	crock-rendert retrition (religie)
ACM Status	31.14	- Mikula lakrjania	4+16-1	option subface of a control of the control
	100	- medical color of miles in measurably places y exhibited to a usual even		- International Control of the Contr
station charges dece	2614	- (VIA)#-3girdd(Brinlellinias - Cyttumpholis) ##C	27.5	system within resource
	9	Serita an historian internal leaded reference, 6		www.combounds.com
20.1°418110	3172	- Palvilla Salaktylik dyniklas, tunskyna ni do u trompuri odni	50.11	O away gamele
	911	Secretaria de Controla Sécritaria estas francountratamientos procesiones		
CONTRACTOR OF THE PARTY OF THE		- crafthoons, i setterfalle or get there en many crastion set al-		
Principal Color Building	4915	1 PENSTREAM COL	11.	Retailed
	44.	- refrése at transport en la company de la c		

AL-PROPRIEDUS ESTADOS DEL UNIVERSITAT.

HARRY OF TROPOGRAS	44.	westpeninghtelere en numer i nocellenke	was weder in i south medical inequal weeks
Digital agent	1919	r Mike Spinishi ke mininga an - Spinish mike ke Silah - Sandra da Salah pa Bodh / Sasa	elico-estente logistica
-WOEGETZET DAMAN-	•	Publicate anyon Service the state of the state o	SEES CALIFE ENLANGED
SELECT DE	3	+ Policy (1) (20) Carrier & Consultation at an The parameters in Consultation (1) (1)	46 C4 CHACASH SEE MARK TE OO G MOCKES. GAALIS EQ4

IDC _ TOTAL CALL IN TRANSPORTED AND ENGINEERING TO CAUSE IN THE PROPERTY OF TH

BI- MARTHER DE COMPÉNENCES DES-UNIVERSITÉS - DEATICIERS HOSDITALISMS (MICLEON)

HOM-schrayana G*	Services (Regulate provide Attivity) by cartaining	Socra protection du Durque I final constitute designes rais
Jan Landaus	-/Syctyspets	ser extracts with payabilities.
A CONTRACTOR AND THE CONTRACTOR	 A principal de mandant de la collection de management de mitrodaire (° 1,444). 	age fighting and the latter age one
はまたいからできませばければま	- Pace Sterrezzaja	17.47 Premior agle fondersentals international
	- The contraction of this in the second of	deres and bearings
	TAR SANGTON OF THE SA	dation i animate op a from managete
BAG-DATY LO	s felle de signar a regreg litarento aga, sur che, l'accor co aga.	E. Option elicitates risers
	((www.zrienana)	STEER THE PERSON OF THE PERSON
	(argina Vegentyslada, Malitta ar va adas refensalira as (167)	
PER AND	State Werkersh	AND THE SECOND STREET,
BCCADI Out have		40.53 Teamsung e (Granning) transmissips
	units collifie matabagies intere "Traditionic Missional	designabling
eramaser (e.g.	 Exist trapped to provide a confidence of the first 	17.75 Michigan
	Jane of defining object Teams a Market (11) E.	
HETE BUSINESS PAR ARE BY	- Interview	COURT HERACON CENTER EXPERIENCE.
	- Accession de la Sporte Contra de Contra de la Contra Della	
8.31-007 2/11 W	- (Zzitrepele	Cif., farrieben er receite jen bute.
	in larty of the intelligence is stated as a transported to a publish for the large	(operation of free trans)
MATERIAL PROPERTY OF THE PARTY	PT() II Poboli	as the first belong a security in
333,596-565555-56		
LONG TWINT	ale grandobades a stilizadajo ir sadas i 1 €	01C 01MANA3424343000000
mpsskers plake	THE STATE OF THE S	as a residence biologic selfonic -
	 stabbookdesscherester Kologesche March HII. 	
N/C i Farm	- Harris Delegie	tilde Leinelauge Mesegle, Ogsfen ingdiele -
AND THE RESERVE AND THE PERSON NAMED IN COLUMN TO THE PERSON NAMED	- a structure de su / en vings - i scrietal de stades en .	UPPLEASES Mode-Makinghini Pgilia
HARTFO WARE	- Farest NAME	43.72 Pasalologue, relation
- Sections	and wall with recognitional to with the proper recognition for	Naction (Add agrains)
	- potent de l'unadakante l'aboté de l'aboté de l'aboté	400004000
Man EURO Sand to	Sala Hapma	GE Inpatientalisment
The Windows U	Sate product administrations of image: a realist acres, (ISAE)	
100	and the special of the property of the propert	0.000
e Alberta and model (TETT WEBER	4Cm: 00:03:30
	- «Матический температический мустана.	
POSMITTERS AND INC.	F-(\$ a c) yeapels	TALLE AND STORE OF CHECK A CHARGE B
research conservation	- 4 MAN DAY THE PROPERTY OF THE PARTY OF THE	Sopolate c knjigers
CCCCHCARACY+)	-Egana Todays	47.33 Eastwinight Labutations in
00001411200000	Linux in the Cale District of the page of the Cale Cale Cale Cale Cale Cale Cale Cal	NACES INCOME.
(NEXESTINATE)	#T10 11 #4 # 100	artis translage fight cladegoet
288771D2050	L2011 D33970	20-41-11/1-2057/00/2012/00/2052
Charles for Colombias	- Laurand Percentaga Laurana (Marca Digata) Syl	and the control of the second section of
OPPLICATION OF THE PARTY.	LTCTP-ENVCYTOR	mary and address and address with a man
2022/02/04/05/04/07	BAC-ONTENINGUISTA	000000000000000000000000000000000000000
CLUTE OF IL SHEET AND	- (Da Urgetze) - Beerfrat grunteite bel Gettre eiden fich	40.28 Reserved
	blance-la Marratte mattas (Mata) in verschim-	
Mary Life Committee of the Salary Sal	> territaria em de protección polo formación dela	17.54 tqtxii belacite - uskii
	There exists wanted was the Hall according to the profite.	
no write to Manual Collins	POTENTIAL PROPERTY.	and the their extension will not a
	name according to the organization of the colors of the co	
Let 04 Turote	- Parce Selde Bereiteren Cartatrange / CPD	4023 Ceres Panda trestado.
	warmen decoupled in the property of the com-	
1222014	120000000000000000000000000000000000000	\$252 \$2000000000000000000000000000000000
05/50JE	Trace Building	47:34 SERVAGO LEBER LANGRANI
(Internal Contraction	and partie the participant parties of the Cold Chill	
WHI DISTRIBUTED	PERCONALISM COM	PART SAMPAGE
	Sare ov de Reprodujent 1, 65 to 65 to 16 to 16 to 11	to - Sandilla and a series of the
re-t-ranch	- If a te axiode	11 - vertige echilogia mellentira
Parallel Mark	-tobographer to exemplate entering a policy contribution	
Hand Control of the	-itasefetekele turatger	NATE OFFICE
HISTORIED W	a was be destroying in a separation force and in Disease	NATE PROPERTY
are service maybe solely	Para in Ashari	49-71 William Double of Street College
	Gers bei de Milielenne jagens, Constitution (Alleger au militaire duch armoie	
	Laboratoria de Tachange / Farata el IIC	
	retards (Melecus Mean Cacal) (1971) (197	
TECT TECN NO.	TERM TANKA COST CETTS	40 St. Berryagan Palamana hikanan
SCHOOL TO COOK	Series Threedy, the Charge CC - AS all other in a machine	DOLLARIES .
MONTH (1979)	T111-4VWW	++++ weathfulpin = revolution organic fieldship in
G1-180-001 150		11/11/19/20/20/20 19/20/20/20/20/20/20/20/20/20/20/20/20/20/
CONTRACTOR	Little Code in the beginning of the Managari Hall and the State Code of the Co	a to contrary the section of the section
EVA/RSB (Marth		The section of the same of the
CYDEDATE TILL	+ Approache Journal Oger (Alls of Art 1), in many from 114	and sent-payled aligh sangua
GANNY MALTERS	- I I a sa Parra ka de Papratir per	44.28 Digital three control of the state of
	- Let's Sei the (Martin State of the Martin State of State of the Control of the	PRODUCE CONTRACTOR OF THE PARTY
HPT SNC HE	in the analysis of Colorest in the Spirit Colorest (1996).	47.75 Person location of Occur
	Some de Makeria et a regul Proporting et engage (1972)	
HE HOLDER	+(Tri review	A CT TOTAL SHOULD Alway be Avenue
		7.700 () () () () () () () () () (
	a with a dubot the defendencing of the effect mode	Jesogapi.

SOM HERMANIA	147	Services Hampitations automitors / basel mades	Repres	Added du Cornell Instantifies Universide
LETHON.		+ (V)Ex se (EXXXIII	1631	subselvent labor between the bar plant
TOTAL DESCRIPTION OF THE PERSON OF THE PERSO		et a concertata sicoborco et de malagie costo (Mile) a Mile	30000	A CONTROL OF THE CONT
u a Astronomien		- (Admin sykrhiter mit zeles - mitemoria e / ster	43,04	ramanePega tantas i Inland
		The end of the Michigan are proceeded as a constant and the second of th		- Control of the Cont
V/e-stud-twitt		+ 80(+15 or 3) #	49.0	hophologic recognitions come
		Service to het extra his service marrie manual et / 15/3		dig.g.
ratetic School		- Miles Vinescia.	14.9	teptospo pressurcinación
Men		- same the produced as equipment exercises and employed as also.	41.10	Asta anto in order or order
Rection to the control of the contr		The rest of Englanding of the Model on Mackey 60 / MIC	7.5	The state of the s
excitional tipe		- Witte Maliga	4176	ALICE AND DESCRIPTION OF THE PROPERTY OF THE P
		Dissertance of Commence State Commence of the		
V/96/529/KELW6909444		4 Meta 19 Montal P	14,01	20cres offerage transcents
		Accounted to Se Shorthy in the Santage Works Links (1987)		
CC1 Od horse		Tributa, di Arytiga de Natiga e Casada de Madacana	10,00	Энация Орадицияция
Yere SSASW, BACK! Ageld		Charles Minery to Migraphical for Day 2014	+0.01	Parameter (Person V. Tomas (Inha)
		(Continue Secretaire de Continue (Constant)		100011111111111111111111111111111111111
Wite JAKS EW Nine		(Paris Bergs	48.81	Secreta etteraga managara.
Cite and California		expressed with backing of the edographic bid a pure		
ins White Bearing		support (Alice Valle) for all the support of the life	-220	-Marcelle, Andrealists of apprehishmen
THE STREET STREET		- With this part of the control of t		The state of the s
				Solos Golgrand
W. W. T.		Sare pe da Nationaga y Hibarta, de Massegharia	Vass	1811 - 1815 N.
AVAIL TAITA		4 Pula sa Biorga	44.45	Codeda not the e
Zinerr		Cogniese in de Diachterie et de Lindole trofé adelt e cité	3.00	O PANAGORAL DE LA CASA
LOCATIVE NAME AND ADDRESS OF THE PARTY OF TH		· Neaus foruntes Danieriges	49,20	Generalige Ottoberran; gentratele teebe
productive and		- ners rede está clogia- hydrigue i sópicá te miniciano		nytho - pertilede-stratistica.
FURNISHED AND		a official obtaining it introductions as completely from controducing it.	90,00	remate et elektrologie
CONTRACTOR -		Tale of the Europeological Royal Albert		1.0 170.0040.0040.004
Resident Specif		+)MP (FRIMTY)	62.00	comment or covered in printed by the
Dec. 11. 11. 11. 11. 11. 11. 11. 11. 11. 1		En le Da de Patriologie y Réputo de Hautophor a		AND THE STATE OF T
JITE No. Clinitaria		endage the agraphic grant construction with afficial Consequence to	48.00	Ostagements was experienting
With the transfer		Barne, Prophehole et Lemprange		San Action of Section States of Section 1
		et en det somo felligge e validations (majori en		
VANOTA REPORT	_		1700	Wall Carry Co.
AND THE PERSON		We as livings	96.10	therefore hiddle
100 (100 (100 (100 (100 (100 (100 (100		The set I prevent application from the set of the set o		Bekennt bergset
Chie Children in Ne		*WAS A MEDICAL CONTRACTOR OF THE PROPERTY OF T	44.39	Making order Chicker Standard Howell
84 GH T 1809	1.5	Caur and with Dearwood proving attack as 11/42/12 tragtery		et ce le repretation et lant pri benegation!
VM-IF Act		+ Mida Liu Booky C	47.04	bondage option integrate.
20202000		A separated in the Dissenting participans (Marvel Abstract Chil		A COUNTY TO WAR A SERVICE ACCOUNTY
THE NORSE STATE		On A to the American Content of the American American Content of the Content of t	51000	Vanishtid at Cylifogu Palito og ligant
1100,0000000000000000000000000000000000		THE ROOM TO POST OF A PROPERTY OF THE PROPERTY	7500	Pgrona Telepity
97m h/86W/histotle	_	* Nee oo Sand Well for and and authorit	1000	Asiable as an Estate State Town Clayston
CONTRACTOR OF THE PARTY OF THE			-176	- 20 Table Sales in commence of the contract o
STD THE SERVEY	_	=50 with 10 totaling a professionado estas rendocere do 10 ±1.7 fr	- 12.5	0.0310
Politica and Control of Control o		- GMH at MASy t	0.3	surekalog i orogenoge
ever a mina nek-		Casa vivina ca Peractidaga et de Hipcologia naciona (PPV III.S)		corporation of the second
WAS BUILDINGS		→owh.ii.leWigic	4116	netrational Sophia is also appets
MINE C		Laur and a de Disservoir de sangue + M-C		
PCT Base		(Adec trageth	-12,32	Sada taway reasons tendure
1004000		- Hard of the section of a cole processor with the development	7.15	protection at
Securi dige		- Olin to Melay's	107-21	mylen samerange of any distance
U1.0001774		- Fruther's assessment Assessment August and - on property.		CONTRACTOR OF THE PROPERTY OF
serie le conser esperacipare :		A INCH ON MINISTRY	1,63340	writing the trailies in a state of the Co
360000000000000000000000000000000000000		Case and a chimner angle that appear I maked thought by the	400	
BARTON L. V.		- 10-11-12-11-12-11-12-11-12-11-12-11-12-11-12-11-12-11-12-11-12-11-12-11-12-11-12-11-12-11-12-11-12-11-12-11-	3 mg 1 /4 / 1	Appropriate Appropriate Company
9+4) TO(5-1-)(4		1 + Mily (LithObgs)	-	Budyers extractions subserv
		Caramator and a Devictor of the Security Conference of Con		
STOREST STORES	_	ATTACK TO SHIP PARAMETERS		
trys 4 mm fortune.		+ (Alde Ce (All 12 22 pr. diverse 2 Ce	44,44	PARTITY OF the City Fee
************		est and mysting of the nation between to \$500.		
even and arisin in glassic		Takk it wayy	4000	Hāroksolegie, thirmfulon
communicate (M		Lasa and a p Historia ego Grangeron . Data de pulsare la	770	Hydrinaya Harriangal
voic arrangal		Application begins an according to the series of the serie	47,04	Distributed a selfator pe
		Carvos Predictions plans plans of Australia Service (18)	32.0	STATE OF THE PARTY
THE RESTORES AND		104170K112W	45.00	Hourists.
S-2 - 3 THE WILL SEE		- sand to the service of the service of the service of the	- 10	- 34 Table 19 Co
MANUTURNI ARA-	_			Water Date of the Control of the Con
Tree MOOL About		(herze Bezgs	12.25	Territotage of cryschola
		Change in this phase oping a state when a familiar per rauses and		transcription:
		Trickion, dia Parisa Informa Processa Ne Madacana		
MATERIA SERVICE		Afterna Alf objection and the interest of other spherical	20.01	Good manage: Bestings: Aktualogs
CONTRACTOR DESCRIPTION OF THE PERSON OF THE				The second secon
-mis-symmetry		Securbe Chaputa Javen geterntieffe mit		
ome Izje odreta zgdae		- Marie Marie	(2.0)	Caralityani

macettine.	144	em elder marginalism courrections) to defication:	9005/5	oytiyada taradi temboni Jesuakovelsk
AMARYO -WEFTE		- Amerikanga - Amerikangan dide Salambaga (PPRII), Salambaga	avait	gire moddaujewang-laterige;
DECT OF SCHOOL SALE		- Party Many	4440	samirinagie-stratogie to year tropical to
		Lear der van Streigen Ditable de Dedegen v		Option Scalar angle Printinger
hir a 903237 Generally		 Ada (i. Moha es branes, theregodogia Mylesper Cross, existent Manhabaga P-94600) 	92.69	Figuralistin
MANUAL PROPERTY AND ADMINISTRATION OF THE PARTY AND ADMINISTRA		esca in tradition to keep a High Artistance and the Artistance and Artis	1.7 10 100	mmilit successive programme in them
Maria de la companion de la co		myon, have and all it to the body as PCS III. I st Supris.	-5000	(ANTALISM
PRICE LANGET		OST(0423)(47.17	sekmanikingir i maretirissa
		Casa along a Transport page that agency . Displicable like language		Option Have to begin 2 o legique.
HILL OF ALL SUPER ALCOHOL		- Ping Co, Dexing to — Anni Hool of the Christoph J. H. Berner (ECP)	0.00	Sectionary Medicine Sect. Physics and Systemistate shade Medicine County as
Hand with LAND COME		- Bou (A Bering) - Last de Newtoorde et de Verstage rektiske / Vije iddier het	45.00	Karan Grigini si nguringa higitar banagapat
Pane Shothark Arene for Original India		 The Height - Other is and the Federal in- serve and in this trans a height of an income places. 	2111	Pader's
and softing		 Win or community in the control of the	4006	The separate parties and the

Pentition the extention of the	Althoroughly died marrough yet will noon be la de ar de la germa (1899)	100	approveled a product continues of the
Markon Str. School (A) (III)	Michael Carrotter Birth Colonia		Nobeletti

	R2 - MALTINEL DE CONFENENCIAL DES LINIVERSTES (HILINO)	ntrinae	menni
bern I ephilitana	TARE SPECIFOR CAMPACHE (Tambia de Presenta	##	Как артигор
e te treside to constituy of	III na-call 1.855-6 (approxis / cardin #19/4 (d)		MHARMON FROM
中国基础 特化	. 1221-mai v s. Sphillerscheide den Sillermande e lije vr del e Serre Willers 1 vana di Geolomia Badellag qua	At.	lightibrichight - Harndan and otherweight be That shares
or rote) in Jindol	www.csetu.cog-chilikynes/dynamiku da wyrydau	**	#Hartstreek
reta parvitos en en	accinerate Ephiliprobade de Science de e vivie de la Sera (Libro) octro Tecarinale activity (Libro)	řt.	Special contract of the second contract of th
nera SCAR SEEDING array	uter mer a vijuntensede timb demantis deste er de a haris (1381) outer dezember orfologija	10	Tyderrakada (() met a tati demoj et de ((2005) 415
rete T- search was be	. \$225 mod to a Tablish maked a like Stimmundon a bib or del a Somo (人) (2007) 1 pages 13 dec (1 page 12 plant pages)	ft.	Aphierosage - Hand's peculiares at the Thirtegeni
er ve end kom erender) Kristinska filosof	annument of photocologic into decretely and only a partition of the second ground and the second second ground and the second se))e	appromisely a latent of the other pro-Se The Ampril
or ayes and	and the insert of the state of	911	aphrimologic - a train a contributes of the Texturates

C-EMERCHANTE ASSOCIÉS DE MÉDICEMES ÉMÉDICALE

Ca - popresseurs associás des universorés de Médecine Général e (mi-tempa)

(H) 480 CHRONI (M) (H a 42), CHOC DERTHAL Assau (H 42) — CETTO (M) (M) (H 42) — (E) (H) (338 (H 44) — (T) (H) (338 (H 44) — (T) (H) (338

52 - MACTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDESINE GÉNÉRALE - TITULAIRE

D-STANADE AFABA H-ICHIACI KAJADA

C3 - MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDICONE GÉMÉRALE (mi-temps)

me permit and or or an interest of meditemes (and 0 : \$450.05 and Jacket) 0 : \$00.007/arras

E - PRATICIERS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

HITW & DOW THE ACCULATION	Ferrandes Cause est anni de mile - a Departe ACE i rapitativa	
same of tall parts downs to	- (All the Material Process to Automorphisms of the Process of the Process to Automorphisms of the Process to Automorphisms of the Process of	
в з сидентине одна	- (Windship-obligation on Switzens) 12 may 32-54 mars populations specialized of Organis for Consumption (18)	
(ir i 381) shi bërtur	 (Whate bottle 95 the Wester Approximation) = —4 (Mem (390)) (Line application) of Approximation (1904) Line (490) Line	
nr i Peris Inten	- Miles Burgain Z - un mé consider e que la serionn pliagrét de l'acconnum	
Marchine Fine Missbells	- 400 film rejected byte on it litter to read - a brighted film to be a brighted film.	
n make nation	- SAME to Marie Pet Egan of Caroli Ast Coroll Same on the Same Peterlane - ARM 7 - Epopt Same	
OF TAXABLE IN COLUMN	+ 100 Film to popular julius / 100 mm/m marc Sarvinski da Terrambaga (Contatringus / 2012)	
St. See IV. a II	 - ONE - FER EAST DECORATION - Extract hoursy of Selections of England Conference - Contracted authorised interpretain parties + H F Myerred - Epitad C + B 	
table information operation (Mile	- (Majorinto) En words Elemy & Entrol Control de Northinetra	
ekte im etitoakki, interno	- (Me ne ografor en en 1 decimient euer. De les Clemes Des eggans d'Austrianne Madriade a la Protestation (1942)	
Of the Company of the Company	- 1900 metaloris Miritalia, de indiante La repolação games Matico de ingreso pel el reposo il tento de l'estambio	
ar ekses Hire schick	- commence and the control of the agent to account the first programming a laterague of the control of the control of the agent to account the first programming and the control of the co	
Nove the MORT rate	- Print (Report of All Child - Michael to Children (Manageria) - Canal	

FS - PROFESSEURS ÉMÉRITES

(COMMERCENCE SPECIALIZE) SHIPSON

messerval () thousand in a log-math plant)

9405. Jean und fürfelten et aubete verentere eine benje-

I pass with resident reprovider address at automorphisms.

all the partitions (worke do brinding of

ment in mysemule (mychinem)

activates (Net) persons properties exhibits of the residences).

MORROR AND A COMPANY TRANSPORT AND TRANSPORTATION ADMINISTRA

p pour frais and like implementers \$550 and \$2 and \$2000

restriction of the belignost in additionaged

LENGTH THREE PROPERTY OF STREET

-surriche todo reconstry di CTE E (and Text) Committe de l'anches

a pase trab sus 25cm segmentar assana et successor?

Very 2000 e Eliabath (Fraundaga)

a poor they are the explender 2025 as \$1 mile 2020.

Countries at Sand for a the Industrians of implicates

Transmission (extent) Hydronic or Freeigney

- Partit Course: Orient Helpfering et

course carefunction formage enterprises and the borrow

vietas lietas haptinkatas

PROPERTY OF BUILDING ORS

Majer werich ifterbarte ei felten nern une ner

mor necessions and

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITÉS ASSUCIÉ (mi-tumps)

M. BOARTAN

\$50.57

11190

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

н иниверхита	3750
319 DAMOUR ER CIDIAL ER CIDIA IN	49 11
= r= war Vtm	49.34
*- MAZIT A. Aspute	49 22
- maran-massaute	919.10
* FEE AARLES	49 20
or title even arteday	4-11
his total of the facilities	11.77

65 - PROFESSEURS HONDRAIRES

separate per accept me, at some With the participation and participation of Matter Committee of the State of the Committee of the State of the Sta Septimized with the Control of the Control of accepted and excellent except a setting of the property MEDICAL CONTRACTOR OF THE STATE OF actions in solutioning a differing of a security market statement had as BOOK TAPES SEE SAWTINGS SCHOOL PUBLICATION CONTRACTOR AND ADDRESS. man Harry Stack State / Chicago we come market in the come of the state 2008-1-1 mm (5-m/c 5/8) / 5 ... 2000. STREET, SO AND ARE ARE ALL PRINTED michigan et au d'acte Cardinaghi fina area menes, acte fing possificate property (p.) (state to). RESTEND and Department (1887) (fi actional code is find decline in writing class if the const-THE REAL PROPERTY AND THE PROPERTY OF THE PARTY OF Saute date (Since epition dat are a recommendation of the grant of a surface to THE PERSONAL PROPERTY AND ADDRESS. AND THE RESIDENCE PROPERTY OF THE PARTY OF THE OWNER, WHERE ADOTE A DESTRUCTION OF THE Coupe a martin became when he would THE OUT THE TWO IS NOT THE OWN WINDOWS OF THE TAX a manufacture from the hope (26) 95 17 at the widel together skill distant THOUST CONTINUE TO SHARE THE RESIDENCE OF THE PARTY OF TH STATE OF THE PARTY OF THE PARTY OF THE PARTY. TOP COME IN COME OF A STATE OF THE PARTY OF waterwood (making any pight on both we we take early a transfer by Address Jacobsof Lamphratiaghed Fys. Sys. an area property to break a 2 years. All and area of the area of the second escentianthy to the global and entrained at 1800 to the total to ARTHUR Level Denne an Edgan, C. Sere - annual farmings (make him ber bei a redesphischen CACCALL BURGLARYS COXY J SHORE COMPANY AND DESCRIPTION LL HER HERDERFER HINKSHAPITE XXI Medical Physics of Charles write other performance control management of the second differentiate the growning, but to ERIPA HATASALDIF P. BREADOWS A NEW YORK BY BY THE BY aprecises a unassentition state

marris with middle patents. ARCKETS DIRECT PRINCE OF SMITCHES #### # ** par 10 x // ## 21 11 DOME SHOPEFUL VILLER DESCRIPTION OF PERCENT OF THE March 1909 - Grant A respect to the foreign a remarked has been WORKS ARE ESPECIAL AND SOME STREET recognition to be lightly and a source of AND DESCRIPTION OF PARTY AND PARTY AND PARTY. SUCCESSION STREET, SECTION OF STREET, PROBLEMS INCREMEDIATES AND AND ASSESSMENT OF PARTY. MINERAL SEPTEMBERS OF SERVICES AND STREET we were here an inches a state and factor as with we the best courted. recursive Contract of Company and Company of region production and an experience of the second contract of the se entacted and there has the trade of the production ACCOUNT OF DAMA OF A WEST OF A 1/21/20/18
OLDSY'S AND THE HIS AND A 1/21/20/19/18 CALLS INC. DEFENDENCE PROPERTY AND ALLEY fulfill them a first translation to be HER KIND MATERIAL PROPERTY AND THE REST. TOTAL THE COURSE OF THE PROPERTY HERE SECURE BACKSTURE BUSINESS COLORS THE RESIDENCE WHEN PARTY AND INCOME. HUNTER-OF CHARGE CO. SCHOOL BERT CHESTON OF FRIANCE NAMES OF THE PARTY OF THE PARTY OF THE PARTY. SALAR SEPTE BENEZICA EN APRACE Charge to a the new party of the age of the with Chickwater to a PK toba extent hold to ninga area karamatan ista asa Witness was a barrer of their te STUDIOR SERVICE STUDIOR SERVICE THE RESIDENCE OF THE PARTY OF T THE COMMENTS SERVICE COMMENCES (1975) WHEN Treats him a present and opening of the tions, may are in a parameter considerate the com-STATE OF CAMPACE Death with Side was Printed by the more incommon Part Parts. MATTER PERSONAL PROPERTY OF THE PARTY AND A STORY OF THE PARTY. ACTUACION DIRECTORIO, NATIONAL PROPERTY AND ARREST PARTY AND ASSESSMENT OF PROPERTY AND ADMINISTRATION OF PARTY AND ADMINISTRATION ADMINISTRATION ADMINISTRATION AND ADMINISTRATION AND ADMINISTRATION AND ADMINISTRATION ADMINISTRATION AND ADMINISTRATION Contact the series of the Committee and May be shifted as a late with the distance of the body of \$100 to wednesday with his agreement and comattent transpolates as intitle WHITE THE PURITURE table of the transfer of the state of the

Interest the electric to

7.60 De Antide Promisio A. Grandi Agrico D. W. 200 Descripçose - Ph. 1556 Facilities - Physical Science of Edit Colonia. personanness a measure but

- ex assemble to the plant a first of the country and the re- all of the
- e respectables and the fields are an energy and an energy of the second and an energy of the second and an energy of the second and the secon
- Absolution of the Contract Con
- Application of the conjugate of the conjugat

THE POST TWO CONTRACTORS TO A CONTRACTOR OF THE POST O

HMC a litter i van k Solicery (komin a 1986 kopa pri 1972) banan i ita kenstin ordat kofowore ara 🖘 gaje

SERVICE DIFFERENCE (NACTIONAL) STATE

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÉQUE DE MÉDECINE ET ORONT OLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ: DU RETIVICE COMMUNICE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monstour Ollyler blvE. Concorvatour

LA PARIULTÉ A MOVETÉ QUE LES UPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DONENT ETRE CONSIDERÉES COMME PROPRES A LLURS AUTEURS ET QU'ELLE R'ENTERD HI LES APPROLIVER, NI LES IMPROLIVER

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

Aux membres du jury, merci d'avoir accepté de lire et d'évaluer ce travail de thèse : son président Monsieur le Professeur Yves Hansmann, Monsieur le Professeur Jean-Yves Jenny, Monsieur le Docteur Pierre Boyer.

A Madame le Docteur Cécile Ronde-Oustau, merci d'avoir accepté de diriger ce travail, de l'avoir fait avec énormément d'entrain et de bienveillance.

A Monsieur le Docteur François Severac pour son aide précieuse et patiente sur l'analyse statistique.

A tous les membres du service de Chirurgie Septique du CHU de Hautepierre, qui m'ont accueillie parmi eux avec une immense bienveillance et m'ont motivée à travailler sur cette question Merci en particulier

au Docteur Cyril Boeri qui m'a convaincue que les chirurgiens cachent une âme derrière leur carapace, au Docteur Jeannot Gaudias pour la force tranquille,

aux Docteurs Stéphane Klein et Lucas Niglis pour les références culturelles, entre autres.

Aux infectiologues avec qui j'ai eu la chance d'apprendre pendant l'internat : les Docteurs Nicolas Lefebvre, Yvon Ruch, François Danion, Axel Ursenbach, Charlotte Kaeuffer, Victor Gerber, Martin Martinot, Masah Mohseni-Zadeh, Simon Gravier, Ion Ciprian.

Aux médecins autour de moi qui m'ont donné envie de faire ce métier et seront à jamais mes modèles : en particulier Madame le Docteur Marie-Brigitte Kleinklaus, et Monsieur le Docteur Patrick Barthel.

A Monsieur le Docteur Thomas Lefranc, l'infatiguable rocher dans la tempête.

Aux amis, médecins ou non, avec qui j'ai fait mes plus beaux bouts de chemin sur ces dernières années :

Emilie et Anne, toujours là, du 1^{er} semestre jusqu'au grand soir!

Laura, de la réa méd aux Aiguilles Rouges, avec ou sans EP.

Marine, des différences naissent d'improbables belles amitiés. Et bam, aïe, la manœuvre de l'ORL.

les copains de Mulhouse Alice, Avi, Iannis, Julie;

les biologistes Antoine, Chaimae, Elise, Julien, Nico, Samih, Taha, Yannick;

les anciens qui m'ont supportée tout ce temps : Anaïs, Clara, Claire, Enzo, Marion, Fanny,

les indescriptibles : Guillemette et Niska, le GGGP vaincra.

les non-humains : Aïcha, Herrmann, Karl, Louise, vous faites de nous des êtres moins pires.

Merci à toute ma famille, qui m'a toujours soutenue.

Merci à ma grande sœur Chani, d'être toujours à mes côtés, et que j'ai toujours admirée.

Merci à mes parents, à qui je dois tout. J'espère pouvoir vous rendre un peu fiers en employant chaque jour de ma vie de médecin les belles valeurs que vous m'avez transmises.

Merci aux équipes, de tant donner pour qu'il puisse encore être possible d'accueillir, de soigner, et de tous continuer à apprendre et progresser.

Merci aux patients, qui font de ce métier un chemin pavé d'histoires inoubliables.

Tables des matières

SERMENT D'HIPPOCRATE	13
Remerciements	14
Tables des matières	15
TABLE DES TABLEAUX	18
TABLE DES FIGURES	19
LISTE DES ABREVIATIONS	20
INTRODUCTION	21
1. Aspects généraux des infections péri-prothétiques de hanche et de genou	22
A. L'infection péri-prothétique de hanche et de genou : clinique et physiopathologie	22
1) Signes cliniques	22
2) De l'inoculation de l'implant à l'infection péri-prothétique	23
3) Le biofilm	25
a) Définition et description du biofilm	25
b) Le biofilm, forme particulière de résistance des micro-organismes	26
B. Les tentatives de classification et leurs enjeux	28
C. Prise en charge des infections de prothèses articulaires	29
D. Les infections dites « complexes »	30
2. ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES	31
A. Epidémiologie des arthroplasties de hanche, de genou et des infections associées	31
1) Epidémiologie des arthroplasties de hanche et de genou	31
2) Epidémiologie des infections de prothèses de hanche et de genou	32
B. Microbiologie des infections de prothèses	33
1) Microbiologie générale	33
2) Microbiologie et temporalité des infections de prothèses	34
C. Les infections péri-prothétiques à culture négative	35
3. Le diagnostic des infections péri-prothétiques	37
A. Les critères diagnostiques : un éventail toujours plus large	37
B. Remplir les critères diagnostiques en réalisant les meilleurs prélèvements	40
C. Remplir les critères diagnostiques en optimisant les analyses	41
D. Les limites de la culture des prélèvements standards en présence de biofilm	42
4. La sonication des implants	44
A. La prothèse comme échantillon	44
B. Principe de la sonication	45

C. L'élaboration progressive d'un protocole de sonication des implants	46
D. Données actuelles relatives aux performances diagnostiques de la sonication	47
E. Les écueils des travaux étudiant l'apport de la sonication des prothèses	48
1) Des cohortes composées en majorité de cas aseptiques	48
2) Des méthodes de prélèvement et de laboratoires hétérogènes	49
3) Une définition des cas variable selon les études	50
F. Contexte et objectif principal de l'étude	51
Matériel et méthodes	53
1. Population d'étude	53
A. Données recueillies	53
B. Critères d'inclusion	54
C. Critères d'exclusion	54
2. Les prélèvements « standards »	55
A. Les prélèvements préopératoires	55
B. Les prélèvements peropératoires	55
3. Prise en charge technique au laboratoire de microbiologie	56
A. Prise en charge des prélèvements standards	56
B. La sonication des prothèses explantées	57
4. Classification des patients et des résultats	58
A. Confirmation du diagnostic d'infection péri-prothétique à un micro-organisme	58
B. Qualification des résultats microbiologiques	59
5. Le suivi des patients	60
6. Critères de jugement et analyse statistique	61
A. Critère de jugement principal	61
B. Critères de jugement secondaires	61
C. Analyses exploratoires	62
D. Nombre de sujets à inclure et analyses statistiques	62
7. Aspects légaux et éthiques	63
Résultats de l'étude	64
1. Description des cas	64
2. Microbiologie	66
A. Epidémiologie microbienne	66
B. Cas particulier des cultures négatives	67
C. Résultats d'analyse du liquide de sonication	67
3. Critère de jugement principal : apport de la sonication au diagnostic d'infection péri- prothétique par un micro-organisme	68

A. Confirmation du diagnostic d'infection par un micro-organisme	68
B. Espèces confirmées infectantes par la sonication	69
4. Les patients traités par antibiothérapie.	70
A. Description du sous-groupe et suivi	70
B. Justification et nature de l'antibiothérapie préalable	70
C. Microbiologie	72
D. Critère de jugement secondaire : apport de la sonication au diagnostic microbiologique antibiothérapie	sous 73
5. Prélèvements standards analysés et positivité	73
A. En population entière	73
B. Dans la population traitée par antibiothérapie	77
C. Diminution des taux de positivité sous antibiothérapie	79
Analyse des résultats et discussion	81
1. Analyse des résultats	81
A. Objectif principal : la sonication des prothèses permet d'augmenter le taux de diagnostic microbiologique	e 81
B. Objectifs secondaires	82
1) Apport de la sonication chez les patients traités par antibiothérapie	82
2) Le choix des échantillons pour les prélèvements standards	82
2. Discussion	82
A. Points forts et limites de l'étude	83
1) Points forts	83
2) Limites	84
B. Confrontation des résultats aux données de la littérature	85
1) Objectif principal	85
2) La sonication comme méthode diagnostique chez les patients sous antibiothérapie	86
3) Les performances des différents prélèvements péri-prothétiques	87
C. Questions soulevées par les résultats et perspectives	87
1) Positivité des prélèvements osseux sous antibiothérapie	88
2) Positivité des prélèvements de tissus inflammatoires de type « membrane »	89
Perspectives et Conclusion	91
BIBLIOGRAPHIE	94
Attestation d'avis favorable du Comité d'Ethique	102
Attestation sur l'honneur concernant le plagiat	103

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1. Critères de complexité, liste non exhaustive, instruction DGOS/PF2 n°2010-466 du 27	
décembre 2010	30
Tableau 2. Caractéristiques des patients inclus et suivi, population entière	65
Tableau 3. Effectif et prévalence des espèces, cas d'infection confirmée par sonication	69
Tableau 4. Caractéristiques des patients et suivi, population sous antibiothérapie	70
Tableau 5. Motifs d'antibiothérapie préopératoire et fréquence, population traitée par antibiothérapie	71
Tableau 6. Fréquence des prélèvements standards par type, population entière	75
Tableau 7. Taux de positivité des prélèvements standards par type, population entière	76
Tableau 8. Fréquence des prélèvements standards par type, population sous antibiothérapie	77
Tableau 9. Taux de positivité des prélèvements standards par type, population entière	78
Tableau 10. Comparaison du taux de positivité des échantillons osseux à celui des autres prélèvements	
per-opératoires, sous antibiothérapie.	80

TABLE DES FIGURES

Figure 1. Représentation schématique des éléments de la néo-articulation coxo-fémorale après	
arthroplastie totale de hanche gauche	24
Figure 2. Microbiologie des infections de prothèses de hanche et de genou	34
Figure 3. Critères définissant l'infection de prothèse articulaire, retenus par l'EBJIS en 2021	39
Figure 4. Diagramme de flux	64
Figure 5. Prévalence des espèces infectantes, population entière	66
Figure 6. Prévalence des espèces infectantes, population sous antibiothérapie	72
Figure 7 : Effectif par nombre total de prélèvements standards	74
Figure 8 : Effectif par nombre de prélèvements standards per-opératoires	74
Figure 9. Taux de positivité des prélèvements per-opératoires, population entière et population sous	
antibiothérapie.	79

LISTE DES ABREVIATIONS

AAOS: American Academy of Orthopaedic Surgeons

ANSM : Agence nationale pour la sécurité du médicament et des produits de santé

ARN: Acide ribonucléique

CHU: Centre Hospitalo-Universitaire

CRP: C-reactive protein

CRIOAC : Centre de Référence des Infections Ostéo-Articulaires Complexes

DAIR: Debridement, Antibiotics with Implant Retention (lavage articulaire,

synovectomie et conservation des pièces fixes de la prothèse)

DTT: dithithreitol

EBJIS: European bone and joint infection society

EDTA: acide éthylènediaminetétraacétique

ESCMID: European society of clinical microbiology and infectious disease

HAS: Haute autorité de Santé

ICM: International consensus Meeting

IMC: indice de masse corporelle

MALDI-TOF: Matrix Assisted Laser Desorption and Ionization—Time of Flight

MSIS: Muskuloskeletal international society

PCR: Polymerase Chain-Reaction

PSM: poste de sécurité microbiologique

RCP: réunion de concertation pluri-disciplinaire

SCN: Staphylocoque à coagulase négative

SOFCOT : Société Française de chirurgie orthopédique et traumatologique

SPILF : Société de pathologie infectieuse et langue française

VPN: Valeur prédictive positive

VPP: valeur prédictive négative

INTRODUCTION

L'infection péri-prothétique de hanche et de genou est une pathologie potentiellement sévère, dont la présentation et l'évolution dépendent du profil du patient, de la temporalité de l'épisode, et du microorganisme infectant.

De cette variabilité découlent plusieurs définitions et classifications, dont la finalité est de proposer des prises en charge adaptées à chaque type de cas (1). Considérant que l'épidémiologie des arthroplasties augure d'une augmentation du nombre de patients à risque (2), l'amélioration des méthodes permettant de poser un diagnostic de certitude est incontournable pour diminuer la morbimortalité associée à ces infections (3). La sonication des prothèses appartient aux méthodes conçues pour diminuer le nombre de cas restant sans documentation microbiologique en agissant sur le biofilm (4).

L'objet de ce travail est de rendre compte de l'apport diagnostique de cette technique en pratique courante dans le diagnostic microbiologique des infections chroniques opérées par changement de prothèse de hanche ou de genou.

1. Aspects généraux des infections péri-prothétiques de hanche et de genou

A. L'infection péri-prothétique de hanche et de genou : clinique et physiopathologie

1) Signes cliniques

Le tableau est variable, allant de l'arthrite aigue franche (mobilisation impossible, érythème, œdème, chaleur, douleur) et fébrile à l'absence quasi-complète de signes fonctionnels et généraux.

La douleur est le symptôme le plus constamment retrouvé (de 40 à 100% des patients selon les séries), notamment à distance de l'arthroplastie, temporalité dans laquelle la clinique est souvent moins bruyante ^{1,2}. Une complication mécanique aseptique peut toutefois provoquer des douleurs ou des dysfonctions tout à fait identiques.

En cas d'implantation récente, un écoulement ou une désunion cicatricielle sont hautement suspects. Selon les séries, ils sont liés à une infection confirmée du site opératoire dans 44% (écoulement clair ou désunion simple) à presque 100% des cas en présence de pus ou de nécrose cicatricielle extensive ³.

Dans les formes retardées, le caractère pathognomonique de la présence d'une fistule en regard de la prothèse est l'un des symptômes consensuels, conservé depuis les premières tentatives de définition, permettant à lui seul de poser le diagnostic d'infection ^{4,5,6,7,8,9}.

En cas de tableau fruste, la biologie et notamment de la présence d'un syndrome inflammatoire biologique peuvent renforcer la suspicion d'infection, mais leur absence ne permet toutefois pas de l'écarter.

2) De l'inoculation de l'implant à l'infection péri-prothétique

L'histoire naturelle de l'infection de prothèse articulaire respecte les étapes classiques des infections sur matériel étranger : adhésion des micro-organismes, colonisation de la prothèse, extension aux structures de voisinage provoquant des dommages tissulaires qui génèrent les premiers symptômes.

La première étape peut obéir à différents mécanismes : au bloc opératoire par inoculation directe ou aérosolisation (majoritaire parmi les cas diagnostiqués dans l'année suivant l'arthroplastie), secondairement par inoculation traumatique à l'occasion d'une plaie proche de l'implant, ou tardivement, par greffe septique à l'occasion d'une bactériémie (mécanisme qui semble plus fréquent au-delà de 1 an) ¹. En raison du caractère inerte de l'implant et via la possibilité de colonisation et de croissance sous forme de biofilm, l'inoculum entraînant une infection est faible, peut-être jusqu'à 100 fois moindre que dans les arthrites sur articulation native¹⁰.

Une fois l'implant colonisé, l'infection se propage aux structures adjacentes que sont la pseudocapsule articulaire et la membrane d'interface. Structures collagéniques et granulomateuses produites
notamment par des fibroblastes, leur développement fait suite à la réaction immunitaire locale vis-àvis du matériel étranger. La pseudo-capsule emmanche la partie mobile de l'articulation et fait office
de nouvelle capsule articulaire. La membrane d'interface constitue une zone quasi-cicatricielle entre
l'implant et l'os¹¹. Selon certains auteurs, cette nécessaire inflammation réactionnelle à l'implantation
d'un matériel étranger constituerait un facilitateur des infections, par déplétion des ressources
oxydatives des polynucléaires neutrophiles et diminution, en conséquence, de leur compétence
bactéricide¹².

Ces différentes structures sont représentées sur la Figure 1.

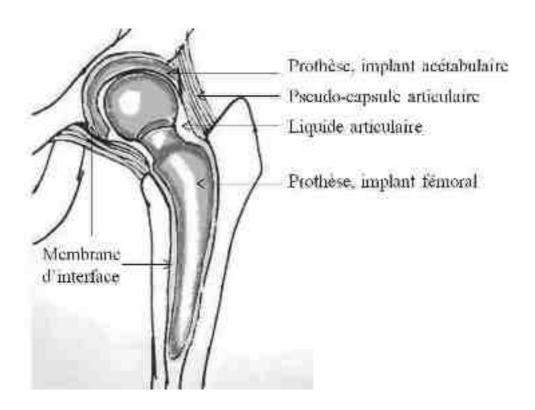


Figure 1 : Représentation schématique des éléments de la néo-articulation coxo-fémorale après arthroplastie totale de hanche gauche

Dans la chronologie supposée de l'infection, la pseudo-capsule et la membrane d'interface sont les premières structures infectées, et l'inflammation locale autour d'elles est accompagnée d'une stimulation de l'activité ostéo-clastique. La progression de l'implant vers le tissu osseux ou les tissus mous avoisinants se fait au prix d'une lyse tissulaire entraînant un descellement de l'implant qui provoque douleur, dysfonction prothétique, et parfois fistulisation du foyer infectieux à la peau.

Dans le cas des infections hématogènes, le déroulement du processus est mal connu, il n'y a de certitude ni sur l'existence d'une zone élective de greffe septique au niveau des prothèses articulaires, ni sur l'ordre des structures infectées (de l'os vers l'implant, ou inversement).

Quel que soit le mode de contamination, la constitution d'un biofilm sur l'implant empêche la résolution de l'infection par le système immunitaire.

3) Le biofilm

a) Définition et description du biofilm

Le terme de « biofilm » désigne une communauté bactérienne ou fongique, mono ou plurimicrobienne, organisée en une matrice adhérente à une surface, qu'elle soit environnementale ou à l'intérieur d'un organisme. Les plus étudiés sont ceux de *Pseudomonas aeruginosa* et de *Staphylococcus aureus*, mais de nombreuses espèces bactériennes et fongiques produisent du biofilm, et peuvent lui conférer des caractéristiques spécifiques. Une chronologie de développement semble être globalement respectée, comprenant des phases successives d'adhésion-colonisation, formation de micro-colonies qui se protègent par production de la matrice du biofilm, grossissement en macro-colonies, maturation du biofilm, et dispersion avec retour à l'état planctonique (par opposition à l'état dit « sessile » au sein du biofilm) de certaines colonies pouvant gagner des localisations secondaires ^{12, 13}.

L'initiation du processus repose sur les adhésines exprimées par les pathogènes. Elles présentent une forte affinité pour le collagène, la fibronectine, le fibrinogène qui recouvrent la prothèse après implantation et constituent en grande partie la pseudo-capsule et la membrane d'interface¹¹.

La production de matrice extracellulaire fait ensuite du biofilm une structure tridimensionnelle, composée d'exo-polysaccharides, de nombreux types de protéines, et d'autres éléments dont de l'ADN extracellulaire, des acides teichoïques et lipoteichoïques, des bactériophages ¹⁴. L'abondance des différents composants évolue avec le temps, les stress environnementaux (dont l'exposition à un traitement antibiotique), l'évolution des conditions locales à l'intérieur du biofilm. Les microorganismes sont logés dans cette matrice, présentant des phénotypes variés et adaptés aux conditions de la micro-région dans laquelle ils se trouvent (acidité, teneur en oxygène, en nutriments, *etc.*)¹⁵.

Le biofilm est donc une structure hétérogène et dynamique, que certains n'hésitent pas à comparer à un « organisme » pluricellulaire¹. Son remodelage permanent est régulé par la communication entre les bactéries ou champignons qui le composent, et dont les modalités sont incomplètement comprises. Parmi les éléments connus figurent les « canaux » présents dans la matrice qui charrient les éléments extra-cellulaires. Ils contribuent au phénomène de *quorum sensing*, qui permet une régulation globale

de la population et des phénotypes présents, afin que l'augmentation de la densité en microorganismes ne compromette pas la survie de l'ensemble. A mesure que le biofilm devient mature et parfois sous l'effet du *quorum sensing*, des épisodes de détachement ont lieu par expression de gènes codant pour des protéases et autres molécules dégradant la matrice : des micro-organismes retrouvent l'état planctonique en quittant le biofilm. Ils récupèrent alors la capacité de se multiplier et d'infecter un foyer secondaire ^{16,17}.

b) Le biofilm, forme particulière de résistance des micro-organismes

L'organisation en biofilm confère aux micro-organismes qui s'y trouvent des propriétés particulières, qui posent deux problèmes majeurs en pratique clinique: la perte d'efficacité des molécules antibiotiques et la croissance faible voire nulle en culture.

La structure matricielle confère aux micro-organismes qu'elle abrite une résistance accrue aux effets délétères de leur environnement, comme les ultra-violets, l'acidité et la salinité, la dessication, à de nombreux antiseptiques¹⁸. Elle fait également obstacle à la circulation et à l'action des cellules effectrices de l'immunité. La diffusion des antibiotiques est diminuée et ralentie, aboutissant à des concentrations sous-optimales par endroits, ce qui augmente le risque de sélection de mutants résistants. Les conditions biochimiques des couches profondes du biofilm (anoxie, pH bas) modifient également la bactéricidie de plusieurs molécules (béta-lactamines, aminosides, fluoroquinolones)¹⁹.

La résistance génotypique est favorisée par la présence de biofilm. Les échanges génétiques seraient facilités, notamment par la densité bactérienne et la présence d'ADN extra-cellulaire libéré par certains micro-organismes dans la matrice^{12, 20}. L'expression de certains gènes de résistances semble augmentée, notamment les pompes à efflux et les enzymes hydrolytiques, aboutissant parfois à la présence de souches « hyper-mutantes »²¹. Chez certaines espèces comme *P. aeruginosa* ou *S. aureus*, l'accumulation de certaines mutations aboutit à la présence de *Small Colony Variants* (SCV). Caractérisés par une croissance quasi-nulle et un métabolisme modifié qui les rend tolérants à de

nombreux antibiotiques, ils tendent également à exprimer des facteurs de virulence particuliers et à mieux subsister en milieu intracellulaire²².

La résistance peut enfin être purement phénotypique. Les pathogènes peuvent se révéler ultra-tolérants aux antibiotiques sans porter ou exprimer de gènes de résistance, comme dans le cas des *persisters* dont le nombre augmente avec « l'âge » du biofilm²³. Il s'agit d'un état de latence au métabolisme diminué et modifié, appelé *stringent response*, qui s'accompagne d'un arrêt quasi-complet de la multiplication bactérienne. Ces deux changements phénotypiques rendent inopérants les mécanismes d'action de nombreux antibiotiques. Ils sont probablement induits par les stress environnementaux, notamment la raréfaction des nutriments et la présence de radicaux libres oxydants^{19,24}. Ces *persisters* sont probablement à l'origine de rechutes après traitement, étant capables, une fois l'antibiothérapie arrêtée et le *quorum sensing* levé suite à la réduction drastique de la densité en micro-organismes, de retrouver un phénotype de croissance et multiplication^{19,23}.

La résistance présentée par les pathogènes organisés en biofilm est donc multifactorielle et repose sur une combinaison d'éléments physico-chimiques, génotypiques et phénotypiques qui pose de véritables défis aux médecins et aux chirurgiens qui prennent ces patients en soins. La difficulté existe également au laboratoire, car cette communauté de micro-organismes sessiles se multiplie faiblement (voire pas du tout), et le nombre des micro-organismes planctoniques peut être faible dans les infections sur matériel étranger. Par conséquent, il existe un risque de faux négatif en culture, d'autant plus important que le biofilm est ancien et abrite un nombre important de *persisters* et de *SCV*, ce qui apparaît effectivement dans la littérature avec des taux d'infections à culture négative 3 à 4 fois supérieurs dans les infections chroniques²⁵. La tolérance aux antibiotiques en biofilm augmente de la même façon¹⁸. Cet effet de la temporalité est à la base de la classification des infections de prothèses articulaires.

B. Les tentatives de classification et leurs enjeux

Plusieurs propositions ont été faites pour déterminer des catégories d'infections de prothèses articulaires auxquelles associer une prise en charge optimale. Même si cette pathologie relève probablement d'un *continuum* et que la rapidité d'évolution dépend de l'espèce infectante²⁶, les classifications constituent un cadre de réflexion commun à tous les acteurs prenant en charge ces infections : en dépit de leurs limites, elles sont à ce jour incontournables.

La temporalité est le socle commun de toutes les classifications, auquel les auteurs ont pu adjoindre divers paramètres comme le mécanisme supposé de l'infection ²⁷, le profil du patient ou l'état des tissus musculo-cutanés recouvrant l'implant ²⁸. Nous ne décrirons ici que la classification temporelle des infections péri-prothétiques, dans la mesure où celle-ci contribue à définir notre population d'étude.

La classification temporelle des infections de prothèses articulaires se déploie sur deux axes.

Le premier est celui du temps écoulé entre la pose de l'implant et la survenue des symptômes, avec des jalons à 3 mois et 12 mois, permettant de retenir les termes respectifs d'infection « précoce » (avant 3 mois), « retardée » (3-12 mois) et « tardive » (après 12 mois). Celles survenant avant 12 mois sont supposées être la conséquence d'infections du site opératoire, les infections précoces étant plus volontiers causées par des pathogènes virulents (typiquement *Staphylococcus aureus*) que les infections retardées. Les infections tardives comptent davantage de cas à mécanisme hématogène, mais également des infections du site opératoire par les micro-organismes les plus indolents.

Le deuxième axe est celui de la durée écoulée entre le début des symptômes et le moment du diagnostic. Il est utilisé dans la majorité des publications pour distinguer les infections aigues et chroniques, autour d'un point situé à 3 ou 4 semaines, au-delà duquel il est estimé qu'un biofilm s'est durablement formé sur l'implant. Cette dichotomie a le désavantage d'occulter le caractère probablement continu du processus infectieux⁹, mais a une influence directe sur la prise en charge

chirurgicale des patients : une infection qualifiée de chronique est traitée par un changement complet des implants toutes les fois où cela est possible.

C. Prise en charge des infections de prothèses articulaires

Les modalités de prise en charge d'une infection de prothèse articulaire, chirurgicale et médicale, sont déterminées par sa classification.

En cas d'infection aïgue, le biofilm est supposé peu mature et la réalisation d'un lavage-synovectomie avec changement des pièces mobiles (dit « DAIR » pour *Debridement, Antibiotics and Implant Retention*) est jugé suffisant si les implants sont stables. Il est préconisé car il s'agit d'une intervention moins risquée sur le plan anesthésique et chirurgical, avec un moindre risque de destruction osseuse. L'antibiothérapie post-opératoire préconisée est de 12 semaines, pour éliminer les micro-organismes ayant colonisé les implants fixes²⁹.

En cas d'infection chronique, le biofilm est mature et trop organisé pour que l'antibiothérapie seule puisse traiter efficacement des implants laissés en place après le lavage-arthrotomie : un changement complet est nécessaire. L'antibiothérapie post-opératoire est de 6 semaines (voire 4), l'objectif est ici d'éviter une re-colonisation du nouvel implant à partir de colonies péri-prothétiques ayant persisté malgré l'intervention ^{30, 31}.

Dans un cas comme dans l'autre il s'agit d'une antibiothérapie de longue durée, dont la juste prescription impose qu'elle soit documentée, pour permettre de choisir les molécules les plus efficaces mais également le spectre le plus étroit possible, qui offre souvent une meilleure tolérance clinique.

Dans certains cas qualifiés de complexes, la prise en charge peut dévier de ces règles de base et fait l'objet d'une discussion en réunion de concertation médico-chirurgicale dans des centres référents.

D. Les infections dites « complexes »

Les Centres de Références des Infections Ostéo-Articulaires Complexes (CRIOAC) ont été créés en 2010 en France pour structurer une filière de soins hautement spécialisée pour les cas les plus difficiles. Afin de définir le type de patients relevant d'une telle prise en charge, des critères de complexité des infections péri-prothétiques ont été retenus de façon non exhaustive et sont rapportés dans le tableau 1.

Tableau 1. Critères de complexité, liste non exhaustive, instruction DGOS/PF2 n°2010-466 du 27 décembre 2010

Type de critère	Critère
Chirurgical	Infection sur prothèse articulaire nécessitant une reconstruction complexe. Infection osseuse ou articulaire en échec d'une prise en charge thérapeutique médico-chirurgicale antérieure ayant associé un geste chirurgical d'excision et une antibiothérapie.
Microbiologique	La prise en charge par antibiothérapie est compliquée du fait d'un micro- organisme particulier ou d'une allergie aux antibiotiques limitant les possibilités thérapeutiques.
Patient	Toute défaillance viscérale sévère interférant avec le programme thérapeutique (insuffisance rénale ou hépatique, immunodépression, polypathologie) ou avec un retentissement général chronique associé.

La cohorte sur laquelle porte ce travail est celle d'un service ayant une activité de CRIOAC, avec un nombre non négligeable de changements septiques de prothèses dits « complexes » côtoyant des patients « non complexes ».

2. ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES

A. Epidémiologie des arthroplasties de hanche, de genou et des infections associées

1) Epidémiologie des arthroplasties de hanche et de genou

Le nombre de porteurs de prothèse orthopédique de hanche ou de genou s'accroît continuellement dans le monde et en France, avec des projections augurant d'un probable accroissement des besoins d'ici à 2030 32, 33, 34.

Au niveau national, les données disponibles rendent compte du volume que représentent ces interventions : à titre d'exemple, plus de 750.000 prothèses totales de hanche ont été implantées de 2008 à 2014, et environ 425.000 prothèses totales de genou de 2008 à 2013, avec une incidence croissante sur les périodes étudiées ^{35, 36}. Dans une très large majorité des cas, l'indication opératoire était l'arthrose (72% des PTH et 90% des PTG), ce qui explique le nombre croissant d'interventions, au vu de la démographie française et la prévalence des deux facteurs de risques majeurs que sont l'âge et le surpoids ³⁵.

Dans cette population en augmentation, les données des cohortes internationales montrent une incidence des infections péri-prothétiques à environ 0.5% pour la hanche et 2% pour le genou ^{1, 37, 38}. Ces taux sont comparables à ceux des cohortes françaises étudiées à la même période ^{39, 40}.

En France, l'infection représente la deuxième cause de reprise chirurgicale d'une arthroplastie primaire pour ces deux localisations, après le descellement aseptique ^{36, 41}. L'amélioration des matériaux constituant les implants semble en passe de modifier cette hiérarchie : l'infection a été rapportée comme première cause de changement complet dans d'autres régions du monde, notamment concernant les prothèses de genou ^{42, 43, 44}.

2) Epidémiologie des infections de prothèses de hanche et de genou

En dépit d'une meilleure connaissance physiopathologique et d'un renforcement de l'arsenal chirurgical et antibiotique, l'incidence des infections péri-prothétiques semble stable, voire en augmentation ^{38,45}. Ces tendances ne semblent pas expliquées par une augmentation proportionnelle de la prévalence des facteurs de risque liés aux antécédents des porteurs de prothèses ³⁸. Dans un travail récent, Patel *et al* ont estimé par modélisation que l'incidence des infections de prothèses de hanche et de genou aux Etats-Unis augmenterait progressivement d'ici à 2030, par conjonction de l'augmentation de la population à risque et du fait que le risque infectieux persiste durant toute la durée de vie des implants⁴⁵.

En France, les infections péri-prothétiques sont les infections ostéo-articulaires les plus fréquentes, et représentent le premier motif de recours à l'un des Centres de Références pour les Infections Ostéo-articulaires Complexes (CRIOAC), avec là aussi une tendance à l'augmentation d'après les données colligées dans le registre correspondant depuis 2014. Parmi celles-ci, les requêtes concernent à plus de 90% les prothèses de hanche et de genou 46,47.

La morbidité des infections de prothèses articulaires est importante, entraînant pour les patients une diminution de la qualité de vie, par une altération de l'autonomie fonctionnelle ⁴⁸ et de l'état psychique et émotionnel. Les traitements longs, le risque de rechute, de réadmission en soins hospitaliers et d'interventions chirurgicales multiples engendrent des niveaux de détresse pouvant égaler ceux de patients atteints de cancer ⁴⁹. Les conséquences socio-économiques sont également majeures, liées au coût des prises en charge hospitalières, mais également aux ressources nécessaires aux patients en perte d'autonomie qui peuvent nécessiter des aides à domicile ⁴⁸.

En cas d'échec de traitement, les conséquences peuvent être sévères : 14 à 25% des patients non guéris après un changement de prothèse de genou en deux temps subissent une amputation ¹. La mortalité à 5

ans après le diagnostic a été estimée 4 fois supérieure à celle des classes d'âge correspondantes dans une étude menée en 2019 ⁵⁰.

B. Microbiologie des infections de prothèses

La connaissance de la prévalence des espèces infectant les prothèses articulaires est capitale pour opérer des choix pertinents d'antibiothérapie probabiliste, notamment en post-opératoire en cas de DAIR ou de changement complet.

1) Microbiologie générale

D'importantes cohortes descriptives, dont les résultats ont été rassemblés dans des méta-analyses comme celle de TANDE *et al.* en 2014, ont construit une connaissance solide de ce paysage épidémiologique¹.

D'après cette étude colligeant des données issues de presque 2500 infections de prothèses de hanche ou de genou, les staphylocoques sont les premiers responsables de ce type d'infection, à hauteur de 50 à 60 %. Les proportions des espèces retrouvées, infections précoces et tardives confondues, telles que rapportées dans cette étude sont représentées sur la Figure 1.

En termes d'articulation infectée, les prothèses de genou seraient les plus touchées par les infections à *S. aureus* que les prothèses de hanche (23 % contre 13%), ces dernières étant plus fréquemment infectées par les espèces moins virulentes comme *S. epidermidis* (30 % contre 23%) ou *C. acnes* (9 % contre 5%).

Les souches retrouvées dans les infections péri-prothétiques présentent des résistances acquises dans plus de 20% des cas, ce qui est supérieur au taux connu pour les arthrites sur articulation native⁴⁷.

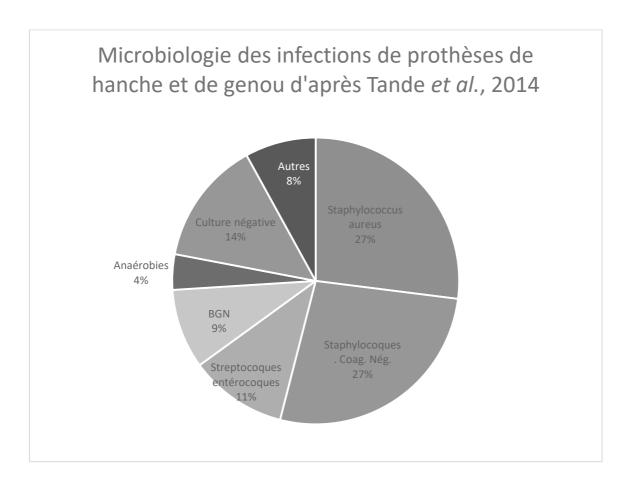


Figure 2. Microbiologie des infections de prothèses de hanche et de genou (d'après Tande et al, 2014) ¹

Le paysage microbiologique est relativement proche pour les infections complexes sur prothèses de hanche et de genou. On relève quelques différences pour les espèces non majoritaires, avec davantage d'infections des prothèses de hanche par les Entérobactéries (13,2 % contre 10,6% pour le genou), les anaérobies (6,7 % contre 4,7%), mais moins par les infections à Streptocoques (8,4 % contre 11,0%)⁴⁷.

2) Microbiologie et temporalité des infections de prothèses

La temporalité de l'infection joue également un rôle dans les espèces prédominantes, avec davantage de *Staphylococcus aureus* en cas d'infection précoce (38% contre 27% toutes temporalités

confondues), ainsi que de bacilles à Gram négatif (24% contre 9%) et d'infections poly-microbiennes (31% contre 15%). Les auteurs évoquent un possible lien avec une inoculation peropératoire ¹.

Dans les infections tardives et chroniques, les premiers responsables sont les staphylocoques à coagulase négative (au premier chef *Staphylococcus epidermidis*) et les bactéries anaérobies (notamment *Cutibacterium acnes*), classiquement associés à une présentation clinique larvée. *Staphylococcus aureus* et les entérobactéries sont retrouvés en nombre dans les infections aigues tardives, avec là aussi des variations selon les séries, probablement en raison d'un nombre plus important d'infections hématogènes^{25, 51}.

C. Les infections péri-prothétiques à culture négative

La culture des prélèvements microbiologiques peut être totalement négative, parfois en dépit d'une certitude clinique d'infection : de 5% jusqu'à plus de 40% selon les séries, les chiffres les plus fréquents se situant autour de 10% ^{5, 45, 52, 53}. Dans les infections complexes de prothèses de hanche et de genou du registre des CRIOAC, 29,8% et et 31,3% respectivement étaient à culture négative ⁴⁷.

L'absence de diagnostic microbiologique empêche la prise en charge optimale des patients, avec un risque d'augmentation de la morbidité liée à ces infections par prescription d'antibiothérapies inadaptées, ou arrêtées prématurément sur la base de faux négatifs. La poursuite d'une antibiothérapie probabiliste ayant un spectre plus large que nécessaire, de par l'impossibilité d'adapter le traitement à la documentation microbiologique, est une importante source d'iatrogénie (mauvaise tolérance, acquisition de bactéries multi-résistantes notamment digestives, colites à *Clostridioides difficile, etc.*).

Une part seulement de ces cas est attribuable à la réalisation de prélèvements sous antibiothérapie, ce qui diminue la rentabilité de la culture des échantillons ⁵⁴. Une autre hypothèse pour expliquer ces cas

à culture négative repose sur l'implantation microbienne sous forme de biofilm adhérant au matériel, dont les particularités phénotypiques ont été expliquées précédemment.

Il existe également des patients chez qui la culture est insuffisamment contributive pour affirmer de façon certaine l'infection de la prothèse par un micro-organisme, mais il n'y a pas de données sur la proportion que représentent ces cas (toutefois probablement plus nombreux que ceux à culture négative). En effet, le diagnostic est complexe et comporte un critère microbiologique parfois difficile à remplir.

3. Le diagnostic des infections péri-prothétiques

Si la présomption diagnostique peut être forte d'emblée en présence de symptômes typiques, telle n'est pas la règle dans les infections chroniques, dont les tableaux sont souvent plus torpides et délicats à différencier d'un descellement aseptique. Par ailleurs, même si l'infection est certaine (présence d'une fistule par exemple), le diagnostic microbiologique peut rester complexe, comme le montre la proportion de cas à culture négative évoquée plus haut.

La constitution d'un panel de critères a été incrémentale, et il n'existe toujours pas, à ce jour, de critère de référence (« *gold standard »*) permettant de poser le diagnostic d'infection de prothèse articulaire de façon simple et univoque.

A. Les critères diagnostiques : un éventail toujours plus large

La recherche de critères diagnostiques d'infection de prothèse articulaire a commencé à faire l'objet de publications dans les années 1990, et les premières propositions sont essentiellement d'ordre clinique, basées sur la présence d'une fistule articulaire (*sinus tract*) ou de pus visualisé en per-opératoire ^{4, 5}. L'effort d'unification internationale se concrétise en 2011 avec le travail de PARVIZI *et al.* pour le compte de la *Musculoskeletal Infection Society* (MSIS), repris rapidement par *l'Infectious Disease Society of America* (IDSA), et adjoint aux critères cliniques des éléments de microbiologie, qui permettent de retenir le diagnostic dans le cadre d'infections larvées provoquées par des pathogènes ^{55, 56}. Coexistent alors un « critère majeur clinique » et un « critère majeur microbiologique », nécessitant de recueillir plusieurs cultures positives à une même souche de micro-organisme pour affirmer l'infection. En sus de ces deux éléments majeurs permettant à eux seuls de poser le diagnostic, des critères « mineurs » sont proposés, utilisables sous forme de score de probabilité, mais aucun ne repose sur la microbiologie. Les consensus ultérieurs intègrent de nouveaux critères mineurs sans modifier en profondeur le cadre de réflexion ^{7, 52}.

Dès 2012, OUSSEDIK et al avaient souligné la nécessité de créer une catégorie « infection probable », tant il était délicat, hors présence d'un critère majeur, de classer les cas de façon dichotomique entre « infectés » et « aseptiques » ⁵⁷. Un an plus tard, l'IDSA spécifie que le diagnostic est possible en l'absence de tout résultat microbiologique positif et que le jugement clinique reste central dans le raisonnement diagnostique, la prudence étant de mise face à la sensibilité insuffisante des prélèvements péri-prothétiques.

Les recommandations 2018 de la MSIS⁸ suivent cette réflexion en créant la catégorie « patient possiblement infecté », inchangée dans le dernier consensus de 2021 publié par l'*European Bone and Joint Infection Society* (EBJIS) et approuvé par la MSIS et l'*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) ⁹.

La dernière proposition formulée par l'EBJIS multiplie le nombre de critères suffisants pour confirmer le diagnostic, en fixant des seuils hauts et des conditions d'interprétations pour des critères antérieurement « mineurs » (Figure 2). Toutes les sociétés savantes soulignent la difficulté de satisfaire les critères pour un certain nombre de patients, et l'importance de maintenir l'effort de recherche sur les moyens permettant d'y parvenir. Le critère microbiologique a un poids particulier dans la mesure où il conditionne le choix d'un traitement antibiotique adapté, et par conséquent, peut améliorer le pronostic des patients. Pour augmenter les chances d'obtenir les deux résultats positifs et concordants requis, de nombreuses équipes ont cherché à améliorer les modalités de prélèvements péri-opératoires et les techniques d'analyse microbiologique.

	Infection improbable	Infection possible	Infection confirmée	
	(tous les résultats négatifs)	(2 résultats positifs)	(tout résultat positif)	
Eléments cliniques et analyses sanguines				
Aspects cliniques	Cause alternative évidente à la dysfonction de l'implant (ex : fracture périprothétique ou rupture de l'implant, fausse route, tumeur)	1. Signes radiologiques de descellement dans les cinq ans suivant la pose 2. Antécédent d'incident cicatriciel 3. Histoire clinique récente incluant fièvre ou bactériémie 4. Présence pus autour de la prothèse	Fistule communiquant avec l'espace articulaire ou exposition de la prothèse	
CRP		> 10mg/L		
	Cytologie	du liquide synovial		
Nombre de leucocytes (cellules/µL)	≥ 1,500	> 1,500	> 3,000	
Polynucléaires neutrophiles (%)	≥ 65%	> 65%	> 80%	
	Biomarqueu	rs du liquide synovial		
Alpha-défensine			Test rapide positif (hors pathologie articulaire inflammatoire ou hématome)	
	M	icrobiologie	·	
Liquide de ponction articulaire		Culture positive		
Prélèvements per- opératoires (liquidiens et tissulaires)	Cultures négatives	Une seule culture positive	≥ 2 cultures positives au même micro-organisme	
Sonication (UFC/ml)	Culture négative	> 1 UFC/ml, pour n'importe quel micro-organisme	> 50 UFC/ml, pour n'importe quel micro- organisme	
Histologie				
A champ x400	Négatif	≥ 5 neutrophiles sur un champ	≥ 5 neutrophiles sur au moins 5 champs	
			Présence de micro- organismes	
		Autres		
Imagerie nucléaire	Scintigraphie osseuse en trois temps négative	Scintigraphie aux leucocytes marqués positive		

Figure 3. Critères définissant l'infection de prothèse articulaire, retenus par l'EBJIS en 2021 (d'après MacNally *et al.*) ⁹

B. Remplir les critères diagnostiques en réalisant les meilleurs prélèvements

Une partie des travaux porte sur les échantillons péri-prothétiques en eux-mêmes, notamment ceux prélevés au cours du changement de prothèse.

Le premier aspect est d'ordre quantitatif: combien de prélèvements faut-il réaliser? Les premières séries explorant les performances de la culture de ces prélèvements montrent une sensibilité médiocre, de l'ordre de 60% à 70%. Les causées évoquées sont le caractère multifocal de l'infection et le faible inoculum nécessaire à la contamination du matériel étranger. Les auteurs proposent de ce fait une stratégie maximaliste afin de réduire le risque de faux négatifs (ATKINS *et al.* suggèrent d'en prélever 5 ou 6, malgré une sensibilité optimale prédite à partir de 7. Les auteurs considéraient qu'un tel nombre poserait probablement des difficultés en pratique⁵). Des travaux plus récents ont à nouveau fait état d'une augmentation de la sensibilité en multipliant le nombre d'échantillons, tout en reconnaissant que leur modèle était basé sur l'hypothèse que chaque prélèvement supplémentaire conservait la même rentabilité, ce qui n'a rien de certain ⁵⁸. D'autre part, certains travaux rapportent une perte de spécificité des résultats engendrée par la multiplication des échantillons ².

Dès 2011 le consensus MSIS rédigé par PARVIZI *et al.* propose une fourchette de 3 à 5 prélèvements maximum, qui est toujours d'actualité ⁵⁵. Il semblerait que fixer un maximum à 4 n'affecte pas la sensibilité, voire 3 en optimisant les milieux de culture utilisés ^{59, 60}. Ces résultats ont été adoptés par la MSIS en 2018, en retenant une sensibilité de 62% (50-74) et une spécificité de 93% (88-98) pour 3 échantillons ou plus ⁶¹.

La question de « quoi » et « où » prélever a également fait l'objet de nombreux travaux sans trouver de réponse définitive à ce jour. L'opérateur est seul à décider lors de chaque intervention, alors que l'équipe de Gandhi *et al.* 2019 a montré qu'un prélèvement identifié comme « le plus prometteur » par le chirurgien l'est en fait rarement⁶⁰.

Il est admis qu'une zone purulente ou manifestement pathologique (nécrose, collection, séquestre) est probablement d'intérêt. Le consensus ICM de 2018 suggère de prélever systématiquement une zone d'interface ainsi que du liquide articulaire, deux zones dont les performances ont été étudiées par de nombreuses équipes car elles sont en contact avec la prothèse ^{59, 60, 62, 63}. Le « meilleur prélèvement » varie selon les travaux, mais comme le soulignent BREMER *et al.* en 2016, les différences de performance entre membrane d'interface, liquide articulaire, pseudo-capsule et os cortical sont finalement faibles (entre 85% et 92% de sensibilité dans ce travail) et ces sites constituent probablement les meilleures options de prélèvement⁵⁹.

L'imagerie nucléaire pourrait orienter vers la ou les zones anatomiques les plus représentatives de l'infection, mais l'importance des moyens nécessaires ne permet pas de préjuger de l'avenir de cette stratégie d'orientation des prélèvements ⁶⁴.

C. Remplir les critères diagnostiques en optimisant les analyses

L'axe complémentaire d'une stratégie efficace de prélèvement est la recherche des techniques de culture maximisant les chances d'identifier les micro-organismes responsables de l'infection. Suite à la revue de la littérature réalisée pour le consensus 2018, les experts de l'ICM soulignent l'hétérogénéité des techniques et milieux utilisés pour la culture, qui dépendent largement des centres, rendant impossible une réflexion d'ensemble sur les performances rapportées dans les études pour tel ou tel panel de milieux ⁵⁴.

Quelques jalons ont néanmoins été posés en la matière et retenus par les experts.

Le broyage des prélèvements dans un système de pot à billes stériles semble augmenter la sensibilité de la culture ^{59, 65}. Plusieurs travaux ont montré que l'ensemencement de flacons d'hémocultures par du liquide de broyat ou du liquide articulaire donne également de meilleurs résultats et génère moins de faux positifs par contamination que les milieux gélosés ^{2, 59, 66, 67}. Enfin, l'usage de milieux

anaérobies est recommandé systématiquement, et l'utilisation d'une gélose chocolat (PVX) en atmosphère anaérobie peut avoir un intérêt pour certaines espèces, notamment *Cutibacterium sp.* ⁵⁹.

La durée d'incubation des cultures est également importante : incubation des milieux enrichis au moins 5 à 7 jours, et 10 voire 14 jours pour les milieux anaérobies, les espèces comme *Cutibacterium* se révélant classiquement plus tard sur les géloses, ainsi que certains staphylocoques à coagulase négative ^{68, 69}. La conservation en étuve sur une telle durée permet de diminuer le taux de faux négatifs, mais dans la plupart des cas, notamment les espèces aérobies, la croissance est visible dans les 5 premiers jours, voire dans les 24 premières heures ^{59, 69}.

Les techniques de biologie moléculaire ne seront pas abordées en détail car elles dépassent le champ de ce travail. Certains aspects semblent de fait limiter leur utilisation: les infections poly-microbiennes sont mal identifiées par la PCR notamment en utilisant l'ARN16s, et les panels multiplex, s'ils ont l'avantage de la rapidité, présentent le problème de se limiter aux espèces incluses ^{45, 70, 71, 72}. D'autre part, et il s'agit d'une limite majeure, ces techniques ne permettent pas de récupérer la souche à partir de laquelle réaliser des tests de résistance aux antibiotiques, ce qui est indispensable pour ces infections difficiles à traiter.

Pour ces raisons, la biologie moléculaire est avant tout admise comme technique de derniers recours dans les cas d'infections à culture négative, et semble présenter de meilleures performances sur liquide de sonication que sur les échantillons péri-prothétiques^{7, 53}.

D. Les limites de la culture des prélèvements standards en présence de biofilm

En dépit de toutes les améliorations évoquées, la culture des prélèvements standards ne permet pas d'éviter les cas à culture négative alors que l'infection est parfois patente. Elle ne permet parfois que de conclure à une « infection possible » avec un seul résultat positif (par exemple, cela représentait 12.7% des cas de la cohorte de Trampuz *et al.* en 2007)⁷³.

En 2018, Kheir *et al.* ont évoqué le rôle de l'espèce infectante dans la rentabilité de la culture des prélèvements péri-prothétiques. D'après leurs résultats, d'une façon générale et en présence d'espèces « classiques » (*S. aureus*, SCN, *Streptococcus spp, Enterococcus spp,* BGN), 4 échantillons suffiraient pour obtenir les 2 résultats positifs nécessaires au diagnostic, voire 5 pour maximiser le nombre de positif. Cependant, ce travail souligne qu'en présence d'espèces moins fréquentes, le nombre de prélèvements à analyser augmente drastiquement : au moins 10 pour *Cutibacterium acnes*, voire 25 pour certaines souches *d'Escherichia coli* uropathogènes⁶⁹.

Dans une méta-analyse de 2020, Berns *et al.* interprètent ces résultats au prisme des caractéristiques du biofilm, qui diminue fortement la croissance des bactéries en culture. Nous avons vu que les bactéries du biofilm peuvent revenir à un phénotype de croissance et de multiplication lorsque le biofilm se fragmente et qu'elles retournent à l'état planctonique⁷².

Les techniques fragmentant le biofilm formé sur matériel et pouvant permettre de récupérer des microorganismes sortis de leur état de latence et viables en culture sont donc séduisantes pour aider au diagnostic des infections péri-prothétiques.

4. La sonication des implants

A. La prothèse comme échantillon

Les points détaillés précédemment montrent que les infections de prothèses articulaires sont difficiles à traiter et à diagnostiquer malgré une optimisation des méthodes de culture, en raison notamment de la formation de biofilm sur le matériel étranger, qui est probablement responsable de faux négatifs au diagnostic et de rechutes après traitement. Les travaux portant sur les méthodes diagnostiques complémentaires aux techniques microbiologiques classiques et prenant en compte les propriétés du biofilm présentent alors un intérêt particulier.

Considérer la prothèse elle-même comme un prélèvement microbiologique offre théoriquement des aspects intéressants : elle est l'élément inerte sur lequel l'infection débute, en contact avec les différents tissus environnants, et est de toute façon explantée pour traiter une infection chronique. Traiter cet échantillon représente cependant plusieurs défis techniques : il est de grande taille, ne peut pas être broyé pour ensemencer différents milieux, et les communautés sessiles qui y adhère en biofilm sont dans un état de latence peu propice à la multiplication en culture.

Dans un travail publié en 2003, NEUT *et al.* ont décrit une meilleure croissance des colonies obtenues par grattage de la surface des prothèses que celles issues des prélèvements standards et écouvillonnage des tissus infectés, suggérant que l'implant est bien la zone la plus susceptible d'abriter effectivement le pathogène responsable de l'infection, mais aussi que le décollement du biofilm pourrait favoriser une reprise de la croissance bactérienne⁷⁴.

Chaque étape de manipulation crée le risque de contaminer l'échantillon : leur multiplication doit idéalement être évitée dans ces infections où l'identification du pathogène à traiter est délicate. Par conséquent, les techniques physiques et chimiques permettant de déstructurer le biofilm en un minimum de contacts avec le matériel ont pu être envisagées comme des moyens intéressants. Les ondes acoustiques, les courants électriques de basse intensité, les méthodes enzymatiques ou chimiques ont montré des propriétés de destruction du biofilm mais sont également bactéricides sur les

colonies sessiles, au risque de compromettre la viabilité nécessaire à la réalisation des antibiogrammes⁷⁵.

Des méthodes chimiques supposées sans effet néfaste sur les micro-organismes, comme le traitement à l'EDTA ou au DTT, sont employées dans certains centres, mais encore trop peu étudiées pour statuer sur leur efficacité^{76,77}.

La technique du vortex, dans lequel le mouvement en tourbillon d'un fluide, éventuellement additionné de billes stériles, détache le biofilm, est une possibilité mais a le plus souvent été utilisée conjointement à l'application d'ultrasons pour en améliorer les résultats. Son usage isolé est proposé par défaut en cas d'impossibilité d'employer la sonication par ultrasons¹. Outre le risque de contamination soulevé par certains auteurs, cette technique est moins aisément employable pour les pièces de grande taille comme les prothèses orthopédiques que pour les cathéters ou les prothèses vasculaires sur lesquelles elle a initialement été employée⁷⁵.

B. Principe de la sonication

La sonication, ou bain à ultrasons, est une technique largement utilisée pour le nettoyage industriel des éléments exposés à la formation de biofilm (canalisations, filtres, câbles). La technologie utilisée en diagnostic médical est similaire, en adaptant les paramètres (durée, fréquence, température du liquide) pour atténuer un effet délétère potentiel sur les micro-organismes détachés de la surface^{78, 79}.

La pièce à traiter est immergée dans un liquide qui sert de conducteur aux ondes ultrasonores émises par des transducteurs piézoélectriques situés dans les parois ou le fond de la cuve, les oscillations correspondant à des phases de compression et décompression. En phase de décompression, des bulles microscopiques sont générées à la surface de l'implant par cavitation. Celles-ci implosent en phase de compression, provoquant des turbulences qui détachent le biofilm et délivrent les micro-organismes dans le liquide de sonication. Toute la surface immergée est touchée par le phénomène, permettant théoriquement de contourner le problème du caractère potentiellement focal de l'infection.

C. L'élaboration progressive d'un protocole de sonication des implants

Le protocole initial est attribué à Tunney *et al.* 1999 : les prothèses étaient mises en sacs stériles au bloc opératoire pour acheminement vers le laboratoire, où elles étaient soumises à 5 minutes de sonication à 50kHz. La culture du liquide de sonication montrait des performances améliorées, mais un défaut de stérilité des sacs, parfois percés par les éléments piquants ou tranchants des échantillons, a largement diminué la spécificité de cette série⁸⁰.

Le protocole a été adapté en conséquence dans le travail de TRAMPUZ *et al* en 2007, avec recours à des contenants rigides, ce qui a permis de restaurer une excellente spécificité et d'afficher une sensibilité de presque 80% (contre 61% pour les prélèvements standards). Une étape de vortex a également été ajoutée avant sonication, permettant d'amorcer le décollement du biofilm et d'augmenter encore la formation de microbulles et d'amplifier l'effet des ultrasons⁷³.

Les protocoles ultérieurs présentent des adaptations à la marge, avec des essais de centrifugation ^{71, 81} et une tendance à réduire la durée d'application des ultrasons.

Il a en effet montré que les espèces à Gram négatif était plus sensibles aux ondes ultrasonores (probablement en raison d'une paroi plus fine)^{78, 79, 82}. *A contrario*, le travail de Kobayashi *et al.* a montré une grande résistance des Gram positif, avec une viabilité conservée des *Staphylococcus aureus* après plus de 30 minutes de protocole, mais a également fourni des données montrant qu'une application prolongée n'était pas plus efficace que des protocoles limités à 1 minute, ce qui présente un intérêt pratique évident⁸³.

En pratique, les obstacles restants à l'utilisation de la sonication résident principalement dans la bonne maîtrise d'un protocole permettant de diminuer au maximum le risque de contamination de l'échantillon : conditionnement au bloc opératoire, acheminement sécurisé jusqu'au laboratoire et prise en charge précautionneuse des contenants stériles⁸⁴. L'achat d'un bain à ultrasons est certes nécessaire mais modérément onéreux, car une fois l'équipement acquis avec les contenants

nécessaires, il n'y a pas de coûts ultérieurs liés à des consommables par exemple. Il est valorisable pour le diagnostic d'autres infections sur matériel étranger comme les valves cardiaques prothétiques, les dispositifs intravasculaires, les dérivations neurochirurgicales⁸⁵.

D. Données actuelles relatives aux performances diagnostiques de la sonication

Dans la méta-analyse publiée en 2014, Tande *et al.* rapportent une sensibilité diagnostique globalement meilleure de la sonication des implants (62-94% contre 58-88% pour les prélèvements tissulaires), et une spécificité correcte dans les études recourant aux contenants rigides (81-100%). Les données les plus probantes concernent les prothèses de hanche et de genou¹.

Les travaux ultérieurs confirment globalement une sensibilité de 80 à 90% pour la culture du liquide de sonication des implants^{86, 87, 88}, et de bonnes performances dans le diagnostic des infections polymicrobiennes sur prothèses⁸⁹. Les moins bons résultats rapportés par exemple par DUDAREVA *et al.* en 2018 (une sensibilité de la sonication estimée à 57%, inférieure à celle de la culture des prélèvements standards) sont difficiles à interpréter dans le cadre de ce travail dans la mesure où la technique venait d'être introduite dans le service investigateur, que la nature du matériel traité par sonication était très diverse (vis, fil, prélèvements tissulaires) et que les seuils de positivité retenus étaient supérieurs à ceux retenus dans la plupart des autres travaux⁵⁸.

L'utilisation d'un seuil de validité de l'importance de la pousse bactérienne par comptage des colonies a été envisagée pour augmenter la spécificité de la technique. Cependant, dès le protocole de 2007, Trampuz *et al* soulignent que ce seuil peut être discuté, et que la sensibilité optimale se situerait à 2 UFC/ml, quasiment à la limite de détection⁷³. Les seuils utilisés dans les études sont variables. Sur ce point, la recommandation émise par l'EBJIS en 2021, si elle fixe un seuil de certitude à 50 UFC/ml, acte le fait que toute sonication positive dès 2 UFC/ml, est suspecte d'infection vraie⁹.

Il semble que la sonication soit d'un apport particulièrement intéressant dans les infections à pathogènes « peu virulents », typiquement les staphylocoques à coagulase négative ou les bactéries anaérobies comme *Cutibacterium spp* ⁵⁸, tout en permettant par ailleurs des diagnostics d'infection plus classiques, à *Staphylococcus aureus* par exemple ^{73, 87, 88}.

E. Les écueils des travaux étudiant l'apport de la sonication des prothèses

Il est remarquable qu'en dépit de travaux portant sur des cohortes relativement importantes, les recherches menées sur la sonication depuis plus de 20 ans n'aient pas permis d'asseoir sa légitimité comme complément utile à la culture des prélèvements tissulaires. Son emploi dépend largement des habitudes des centres et de l'opinion des équipes sur la question. Les freins les plus évidents sont la nécessité de disposer du matériel nécessaire (bain à ultrasons, contenants de taille adaptée), de former suffisamment le personnel de laboratoire pour minimiser les contaminations des échantillons, et d'intégrer l'examen dans les activités du plateau technique. Il persiste également des doutes sur la signification des résultats obtenus à partir du liquide de sonication avec une spécificité parfois questionnée, en dépit des travaux montrant qu'elle est souvent très satisfaisante et proche de celle des prélèvements standards⁹⁰.

Force est de reconnaître que la littérature disponible sur le sujet présente des écueils qui empêchent, en toute rigueur scientifique, de lever ces doutes qui sont autant de freins à l'emploi de cette technique.

1) Des cohortes composées en majorité de cas aseptiques

En premier lieu, la majorité des travaux portent sur des cohortes mixtes composées d'une majorité de patients opérés pour changement aseptique^{58, 73, 91 92}. Ceux-ci ont l'avantage de servir de témoins négatifs, mais se pose un problème de distribution des cas au sein des cohortes : il s'agit de patients

sur lesquels la réalisation de la technique de façon systématique n'a pas lieu d'être, avec une prévalence des infections bien moindre que dans une cohorte de patients pour lesquels la probabilité d'infection est forte. Dans la méta-analyse publiée en 2016, Liu *et a*l ont montré qu'avec une probabilité pré-test à 75%⁹⁰, la valeur prédictive positive d'un résultat positif en sonication était de 98%, contre 85% en cas de suspicion initiale faible. Le « poids » de la sonication ne sera légitimement pas le même dans les deux cas, et la réaliser pour exclure une infection lorsqu'elle n'est pas suspectée n'est actuellement pas recommandé (même avec une suspicion forte, la VPN calculée par ces auteurs n'était que de 40%).

2) Des méthodes de prélèvement et de laboratoires hétérogènes

Le nombre de prélèvements standards par patient est un des points méthodologiques les plus variables en fonction des travaux⁵⁸. Entre une étude exigeant un minimum de 2 échantillons ^{58, 93} et d'autres excluant tout patient avec moins de 4 ou 5 prélèvements ^{84, 87, 94}, la sensibilité de la culture varie d'autant⁵⁸ et la comparaison à la sonication est donc différente.

Les analyses de laboratoire sont également variables, malgré des recommandations assez homogènes sur la question : le recours aux flacons d'hémocultures est inconstant⁸⁴, les délais d'incubation peuvent varier, voire différer entre prélèvements standards et sonication dans une même étude⁸⁸.

Concernant la technique elle-même, les échantillons sur lesquels la sonication est réalisée sont de nature hétérogène : cela va des prothèses^{73, 88} à l'ensemble des échantillons prélevés au bloc opératoire, qu'il s'agisse de petits biomatériaux ou de tissus, pour lesquels la technique n'a pas été évaluée^{58, 87, 95}.

La variabilité des seuils de positivité pour la culture du liquide de sonication, évoquée plus haut et allant de 2 à 50 UFC/ml, est un autre facteur d'hétérogénéité à prendre en compte dans l'interprétation des travaux, car ce sont ces seuils qui départagent les résultats positifs et négatifs, et donc les performances calculées par les auteurs1, ^{58, 73, 96}. Ainsi, Dudareva *et al.* concluent à une sensibilité

inférieure de la sonication dans les infections de prothèses articulaires, mais soulignent qu'en recourant à des seuils plus proches de ceux proposés dans les recommandations et dans les autres travaux (à savoir 10UFC/ml pour la sonication et 2 prélèvements positifs), il n'y pas de différence significative de performance entre les deux techniques⁵⁸.

3) Une définition des cas variable selon les études

Le dernier point est probablement celui dont découlent les autres, il s'agit de l'absence de critère de référence pour le diagnostic d'infection péri-prothétique.

Les consensus successifs, tels que décrits ci-dessus, proposent des définitions de la pathologie qui présentent toutes des défauts : la définition « clinique » initiale occulte les éléments apportés par les résultats de laboratoire et ne permet pas le diagnostic des formes initialement pauci-symptomatiques (il est désormais reconnu que les infections à staphylocoques à coagulase négative ou à *Cutibacterium spp.* peuvent ne provoquer ni inflammation, ni douleur majeure ^{97, 98 92}. Les consensus ultérieurs, s'ils corrigent ce point, souffrent d'un biais d'incorporation en fondant le critère majeur microbiologique (≥2 prélèvements positifs au même micro-organisme) sur la culture des prélèvements périprothétiques, qui est elle-même moyennement sensible ⁵⁸.

Dans ce contexte de relative complexité, les études utilisent tout ou partie, voire un mélange de ces définitions comme référence pour leurs calculs de performance, qu'il s'agisse de la sonication ou de la culture de prélèvements tissulaires.

En cas de diagnostic posé en utilisant justement ces prélèvements, la technique est comparée à une référence qui n'a elle-même qu'une sensibilité reconnue comme limitée. D'autres auteurs utilisent les analyses histologiques comme référence^{89, 99}, or celles-ci présentent également des risques de faux négatifs, ou de faux positifs liés à la réaction induite par les particules métalliques détachées de l'implant^{62, 100}. Ce sont parfois des critères composites qui sont utilisés, élaborés à partir des recommandations, mais les items retenus diffèrent d'une étude à l'autre, en fonction de la pratique des

centres qui les réalisent^{84, 88, 92, 99}. La dernière possibilité, pour éviter cet écueil, est d'élaborer une référence composite qui tente de rassembler les définitions, dans un effort d'unicité qui rend cependant les conclusions impossibles à comparer à celles d'autres travaux⁵⁸.

Ces choix ont tous leur pertinence dans le cadre des travaux dans lesquels ils ont été opérés, mais ils rendent impossible toute conclusion globale concernant les performances diagnostiques de la sonication. Tout au plus peut-on comparer des ordres de grandeur (entre culture de prélèvements tissulaires et culture du liquide de sonication par exemple).

F. Contexte et objectif principal de l'étude

L'objet de ce travail est d'étudier l'apport de la sonication des prothèses explantées en adoptant un angle différent, qui ne confronte pas les performances des prélèvements péri-prothétiques à celles de la sonication. Il existe peu d'études sur son apport en vie réelle, où elle n'est pas utilisée seule en vue de poser un diagnostic, mais conjointement aux autres prélèvements, et notamment dans des cas pour lesquels la probabilité d'infection est forte ou avérée sur la base d'un critère clinique.

Il a été exposé plus haut que l'un des problèmes majeurs soulevés par les infections péri-prothétiques est le défaut d'identification du pathogène, matérialisé par les cas supposés infectés mais à culture négative ou du moins pour lesquels le critère majeur microbiologique n'a pu être satisfait. Pour ces patients, l'enjeu est davantage d'identifier avec certitude le pathogène responsable de l'infection, en combinant les techniques si nécessaire, que de déterminer laquelle est « la meilleure » pour confirmer qu'il est effectivement infecté.

Dans le cadre de l'activité du service de Chirurgie orthopédique septique du C.H.U. de Strasbourg, la sonication des prothèses explantées pour suspicion d'infection est systématique en sus de la culture des prélèvements peropératoires, l'hypothèse étant qu'elle augmente les chances d'identifier le ou les pathogènes à traiter, en jouant le « rôle » de deuxième prélèvement positif. Elle permet alors à la fois

de remplir le critère majeur microbiologique dans le diagnostic, et de choisir le traitement antibiotique le plus efficace.

L'objectif de l'étude était d'estimer le taux de sujets ayant un seul prélèvement standard positif, pour lesquels la sonication a permis de poser le diagnostic d'infection péri-prothétique de hanche ou de genou par validation du critère majeur microbiologique, à savoir deux cultures positives au même micro-organisme.

Matériel et méthodes

Nous avons mené une étude descriptive, rétrospective et mono-centrique, sur les patients consécutifs hospitalisés au C.H.U. de Strasbourg pour un changement complet supposé septique de prothèse articulaire de hanche ou de genou (uni-compartementales, intermédiaires ou totales) entre le 1^{er} janvier 2019 et le 30 septembre 2021. Le changement était réalisé en un temps.

1. Population d'étude

Les dossiers ont été préalablement sélectionnés par extraction des résultats de toutes les sonications de biomatériaux effectuées par le laboratoire de bactériologie (Plateau Technique de Microbiologie du C.H.U. de Strasbourg) sur la période retenue, en excluant tous les échantillons autres que les prothèses articulaires de hanche et de genou. Le recueil a ensuite été réalisé par accès aux dossiers médicaux d'hospitalisation et de consultation *via* le logiciel d'établissement D*xCare* et le serveur de résultats connecté.

A. Données recueillies

Les données suivantes ont été recherchées :

- données biocliniques (âge, sexe, taille, poids, IMC) ;
- suspicion d'infection de prothèse motivant l'intervention chirurgicale ;
- antibiothérapie dans les deux semaines précédant l'intervention chirurgicale, son motif, la fenêtre thérapeutique éventuelle, en excluant l'antibioprophylaxie chirurgicale réalisée lors du changement;
- nombre total de prélèvements à visée microbiologique en pré- et peropératoire ;

- sites prélevés lors de l'intervention et résultats d'analyses de chaque échantillon et de la sonication de la prothèse explantée (examen direct, culture) ;
- diagnostic final retenu;
- évolution clinique dans les deux ans suivant le début du suivi.

La période de recueil se situait entre le 21/02/2023 et le 23/08/2023.

B. Critères d'inclusion

Les patients inclus devaient être âgés de plus de 18 ans, être hospitalisés et opérés d'un changement de prothèse articulaire de hanche ou de genou. L'intervention devait avoir été réalisée au motif d'une suspicion d'infection, qui devait être mentionnée dans le compte-rendu opératoire ou dans le dossier d'admission. La sonication de l'implant retiré devait avoir été réalisée. Au moins 3 prélèvements standards devaient avoir été analysés par le laboratoire, en pré- ou peropératoire.

C. Critères d'exclusion

Les patients opposés à l'utilisation de leurs données médicales ont été exclus, ainsi que ceux ayant eu deux prélèvements microbiologiques ou moins ; ceux pour lesquels la prothèse n'a pas été changée dans son intégralité (DAIR par exemple) ; ceux dont la prothèse a été envoyée pour sonication à titre systématique dans le cadre d'un changement mais sans suspicion d'infection.

2. Les prélèvements « standards »

Ce terme désigne l'ensemble des échantillons prélevés en période pré- et peropératoire en vue de contribuer à la documentation microbiologique de l'infection, par opposition au prélèvement que constituait la prothèse elle-même (destinée à la sonication).

A. Les prélèvements préopératoires

Les prélèvements préopératoires comprenaient :

- Hémocultures (au moins deux couples aérobies-anaérobies prélevés dans les quatorze jours précédant l'intervention),
- Ponction de liquide articulaire dans les trois mois précédents,
- Ponction de collection des parties molles proche de la prothèse dans les trois mois précédents,
- Biopsie chirurgicale préopératoire,
- Documentation microbiologique obtenue sur des prélèvements d'une intervention sur la prothèse réalisée dans les trois mois précédents et ayant permis de conclure à une infection de celle-ci.

B. Les prélèvements peropératoires

Les échantillons péri-prothétiques étaient prélevés à discrétion du chirurgien pendant le temps opératoire et stérilement, de manière à diminuer au maximum le risque de contamination, en utilisant un contenant stérile par prélèvement. Le nombre total d'échantillons relevait du choix de l'opérateur.

Les prélèvements réalisés ont été classés en fonction du type d'échantillon, à savoir:

- du liquide synovial;
- des fragments de pseudo-capsule articulaire ;

- du liquide d'abcès, d'hématomes, de collections découverts ou confirmés en peropératoire et situés au voisinage de la prothèse;
- des échantillons de l'interface, correspondant à de la membrane et du ciment pour les prothèses cimentées, ou à la membrane d'interface seule dans la zone de contact implant/os en cas de prothèse non cimentée;
- des échantillons d'os correspondant à du tissu osseux macroscopiquement infecté, un séquestre, du produit d'alésage osseux après explantation ;
- des échantillons de membrane, correspondant à du tissu inflammatoire ou fibrotique hors zone d'interface ne rentrant pas dans les deux catégories précédentes.

Lorsque la localisation des prélèvements n'était pas mentionnée dans la fiche du laboratoire, le compte-rendu opératoire était utilisé afin de déterminer leur nature et leur localisation. Lorsque celui-ci n'était pas ou insuffisamment informatif, les prélèvements ont été catégorisés en « localisation indéterminée ».

3. Prise en charge technique au laboratoire de microbiologie

A. Prise en charge des prélèvements standards

Les échantillons, placés en contenant stérile adapté à leur taille, étaient acheminés au laboratoire en fin d'intervention et pris en charge sans délai. Pour les échantillons solides, un broyeur à billes stériles (PGM system® avec Ultra Turrax Tube Drive®, IKA) était utilisé pour 3 minutes après ajout de 2-5mL d'eau physiologique. Une lame était préparée pour l'examen direct par étalement mince et coloration de Gram (ou cyto-centrifugation dans le cas des liquides articulaires).

Les milieux solides suivants ont été ensemencés par quadrants, avec 10µL d'échantillon prélevés à l'oese stérile:

- 1 gélose chocolat + Vitex (CHOC-V, Oxoid),
- 1 gélose hémine pré-réduite (Schaedler + SB, Oxoid),
- 2 géloses Columbia + sang de mouton 5% (COS, Biomérieux),
- 1 gélose Drigalski (DRIG, Biomérieux).

Les milieux liquides suivants étaient également ensemencés systématiquement :

- 1 bouillon anaérobie thioglycolate avec résazurine (THIO-T, Biomérieux) avec 50-100μL de broyat ou 20-50μL de liquide,
- 1 flacon d'hémoculture pédiatrique (BACTEC ® Peds Plus/F, BD) supplémenté à hauteur de
 2mL (BACTEC® FOS, BD), avec un minimum de 2mL de broyat ou 0.5mL de liquide.

Tous les milieux ont été mis à incuber à 37°C en atmosphère adaptée (gélose Schaedler et bouillon THIO-T en système anaérobie, gélose CHOC-V en atmosphère à 5% de CO₂, hémoculture pédiatrique en armoire BACTEC® FX 9240, BD). La durée de culture était de 48 heures pour les milieux aérobies, 5 jours pour la gélose chocolat en atmosphère CO₂, et respectivement 6 et 10 jours pour les milieux solides et liquides en anaérobiose. Le flacon d'hémoculture pédiatrique est conservé 5 jours.

Les micro-organismes retrouvés en culture ont été identifiés par spectrométrie de masse (technique MALDI-TOF, appareil Microflex®, Bruker).

B. La sonication des prothèses explantées

La sonication des prothèses articulaires et la mise en culture du liquide obtenu répondaient à un mode opératoire clairement défini au plateau technique de microbiologie, en utilisant un appareil de bain à ultrasons (BACTOSONIC®, BANDELIN).

Les implants parvenaient au laboratoire soit directement en contenant stérile de taille adaptée (fournis par le laboratoire), soit conditionnées en emballage souple stérile scellé. Dans ce dernier cas, ils étaient déconditionnés stérilement sous PSM pour transfert en contenant compatible avec le bain de

sonication. De l'eau stérile était ajoutée pour immersion aux deux tiers, et après fermeture hermétique l'ensemble était secoué manuellement pendant 30 secondes.

Un dégazage de 15 minutes était préalablement effectué avant chaque sonication. Le récipient contenant la prothèse était placé en suspension dans le bain sur un support adapté à sa taille, permettant son immersion quasi-totale dans le liquide vecteur. Les ondes ultrasonores étaient appliquées durant 1 minute à une fréquence 40 KHz. Le récipient était ensuite retiré et à nouveau agité manuellement trente secondes.

Un volume de 2x15mL du « liquide de sonication » était prélevé sous PSM à l'aide d'une pastette stérile pour être transférés dans 2 tubes Falcon, ensuite centrifugés à 4000 tours par minute pendant 10 minutes. Le surnageant était éliminé pour ne conserver que 3 ml de culot (liquide concentré 5 fois), ensuite homogénéisé par agitation, puis les deux culots étaient mélangés dans un seul tube. L'ensemencement était réalisé au râteau par 100µL de liquide de sonication, sur les mêmes milieux de culture que ceux utilisés pour les prélèvements péri-prothétiques.

La pousse des micro-organismes était quantifiée par comptage des colonies sur les géloses et n'était pas réalisable lorsque la croissance n'était observable qu'en milieu liquide (bouillon ou flacon d'hémoculture). Le résultat rendu par le laboratoire allait de 0 à >10 UFC/ml.

4. Classification des patients et des résultats

A. Confirmation du diagnostic d'infection péri-prothétique à un micro-organisme

Le diagnostic d'infection péri-prothétique était confirmé chez un patient lorsqu'il remplissait l'un des critères majeurs du consensus ICM 2018 (fistule articulaire ou 2 prélèvements positifs à un même micro-organisme)⁸. Les résultats positifs pouvaient être ceux soit des prélèvements standards ou de la

sonication. Dans les cas douteux, le diagnostic retenu était celui posé par la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) spécialisée et consigné dans le dossier médical.

B. Qualification des résultats microbiologiques

Les résultats microbiologiques des prélèvements standards et de la sonication ont été analysés dans l'optique d'évaluer leur contribution au diagnostic microbiologique final et à son influence sur la prise en charge thérapeutique.

Un prélèvement était considéré comme « positif » si la culture était positive et concordante avec au moins un micro-organisme retenu comme infectant au diagnostic final, de même genre, même espèce et avec le même antibiogramme. En conséquence, en cas de résultat isolé positif à un micro-organisme, le prélèvement était considéré comme « négatif », sauf si la RCP avait considéré ce résultat comme cliniquement pertinent.

En cas de multiples échantillons de même nature (par exemple, liquide articulaire prélevé à plusieurs temps différents), chaque résultat positif était compté une fois. Dans les cas d'infections polymicrobiennes, le nombre total de prélèvements standards positifs était celui du micro-organisme pour lequel il était le plus élevé.

Pour l'analyse secondaire portant sur les performances des prélèvements standards, la positivité des échantillons a été analysée pour chaque espèce infectante, le patient étant alors « dupliqué » n fois pour n espèces.

Le liquide de sonication a été catégorisé de la même façon que les prélèvements standards : la sonication était positive si la culture concordait avec au moins une espèce retenue au diagnostic final. En termes de quantification, toute croissance bactérienne dès 1 UFC/ml était considérée comme l'indice d'une infection possible et la culture de la sonication comme « positive ».

5. Le suivi des patients

Le devenir des patients opérés a été analysé sur les deux années suivant le début de la prise en charge de l'épisode infectieux au cours duquel la prothèse a été changée, conformément au standard proposé par le consensus MSIS de 2018¹⁰¹. La date de début de suivi correspondant à la première intervention chirurgicale devant traiter l'infection, qui pouvait être un DAIR précédant le changement.

Nous avons notamment recherché la nécessité d'une reprise chirurgicale pour motif septique, soit tout patient remplissant les critères d'infection de prothèse articulaire lors de la reprise ce qui comprenait notamment les incidents cicatriciels avec écoulement post-opératoire persistant (les critères ont été exposés dans la partie « Introduction »). Nous avons également recensé les reprises non septiques, les amputations/ arthrodèses/ résections arthroplastiques, ainsi que les patients décédés (mortalité toute cause). En cas de nouvelle infection péri-prothétique documentée microbiologiquement, le fait qu'il s'agisse d'une infection persistante au même micro-organisme ou d'une nouvelle infection a été recueilli spécifiquement.

6. Critères de jugement et analyse statistique

A. Critère de jugement principal

Notre objectif principal était d'estimer le taux de sujets pour lesquels la sonication systématique de la prothèse explantée a permis de poser le diagnostic d'infection péri-prothétique de hanche ou de genou à un micro-organisme, en faisant office de 2^e prélèvement positif. Répondaient à cet objectif les patients dont au moins un des micro-organismes n'était retrouvé que sur un prélèvement standard, mais également retrouvé à la culture du liquide de sonication (culture concordante positive au même genre, même espèce et avec le même antibiogramme).

Le critère de jugement était un taux attendu de cas supérieur ou égal à 5%, chiffre estimé cliniquement pertinent au vu du taux de faux négatifs rapporté dans la littérature.

B. Critères de jugement secondaires

- Ce même taux de sujets pour lesquels la sonication systématique de la prothèse explantée a permis de poser le diagnostic d'infection péri-prothétique de hanche ou de genou à un micro-organisme a été analysé spécifiquement dans le sous-groupe ayant reçu une antibiothérapie dans les quatorze jours précédant l'opération. Ce taux a été comparé avec celui du groupe de patients qui n'avaient reçu aucun antibiotique en pré-opératoire.
- Le taux de positivité des prélèvements per-opératoires a été calculé en se basant sur la concordance entre résultat de la culture pour chaque micro-organisme retenu dans le diagnostic microbiologique final de chaque patient, par type de prélèvement. Ces taux de positivité ont été comparés entre eux afin d'observer une éventuelle différence de performance.

C. Analyses exploratoires

Les données suivantes ont été recueillies et examinées en sus des objectifs principaux et secondaires, à visée descriptive :

- prévalence des espèces infectant les patients sous antibiothérapie
- effectif des espèces dont la sonication a permis le diagnostic microbiologique de certitude.
- taux de positivité des prélèvements standards chez les patients sous antibiothérapie et chez les patients non traités par antibiotiques

Ce dernier point a fait l'objet d'une comparaison qui a été ajoutée à l'étude *a posteriori* après rédaction du protocole et une analyse a été réalisée à titre exploratoire.

D. Nombre de sujets à inclure et analyses statistiques

La taille de l'échantillon a été calculée sur la base de la précision attendue de l'estimation pour l'objectif principal (taille de l'intervalle de confiance à 95%). Pour un taux attendu de 5%, l'inclusion de 200 sujets permettait d'estimer ce taux avec une précision de 6,5%, correspondant à un intervalle de confiance à 95 % de [2,6% - 9,1%]. Ce degré de précision a été estimé cliniquement pertinent et suffisamment informatif.

Les variables qualitatives ont été rapportées sous forme de nombres et de pourcentages et les variables continues sous forme de médianes assorties des écarts interquartiles.

Les analyses comparant les sous-groupes traités ou non traités par antibiotiques ont été réalisées à l'aide d'un test *t de Student* à 2 degrés de liberté pour les variables quantitatives, et d'un test du *Chi-2* pour les variables qualitatives.

L'estimation du critère de jugement principal a été réalisée en calculant l'estimation ponctuelle du paramètre avec son intervalle de confiance à 95% selon la méthode de Wilson.

Les taux de diagnostics positifs avec et sans antibiothérapie ont été comparés par un test de *Chi-2* de Pearson. Les comparaisons entre les types de prélèvements ont été réalisées en utilisant un modèle mixte de régression logistique à effet aléatoire "sujet", afin de prendre en compte la multiplicité des zones prélevées sur un même patient.

Le niveau de significativité a été fixé à 5% dans le cadre des analyses comparatives.

Toutes les analyses ont été réalisées en utilisant le logiciel R version 4.1.1. R Core Team (2021). (R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL https://www.R-project.org/.)

7. Aspects légaux et éthiques

Tous les patients hospitalisés au C.H.U. de Strasbourg ont reçu l'information lors de leur admission de la possibilité de s'opposer à l'utilisation de leurs données médicales à des fins de recherche scientifique. La notion d'un tel refus a été recherchée dans le dossier de chaque patient.

L'étude a reçu l'avis favorable du Comité d'Ethique de la faculté de médecine de Strasbourg en date du 15 mai 2023 (référence CE-2023-52), et a fait l'objet d'une déclaration à la CNIL et d'un enregistrement sur le site Clinical Trials (référence NCT05867108, consultable sur https://clinicaltrials.gov/).

Résultats de l'étude

1. Description des cas

Trois cent quatre-vingt-sept cas de changements de prothèses de hanche ou de genou ont été recensés entre le 01/01/2019 et le 30/09/2021. Cent soixante-cinq ont été exclus dont 76 ont bénéficié d'un DAIR avec sonication des pièces mobiles uniquement, 65 ont été opérés pour un motif autre qu'infectieux, 24 avaient un nombre insuffisant de prélèvements standards.

Deux cent vingt-trois patients ont été inclus.

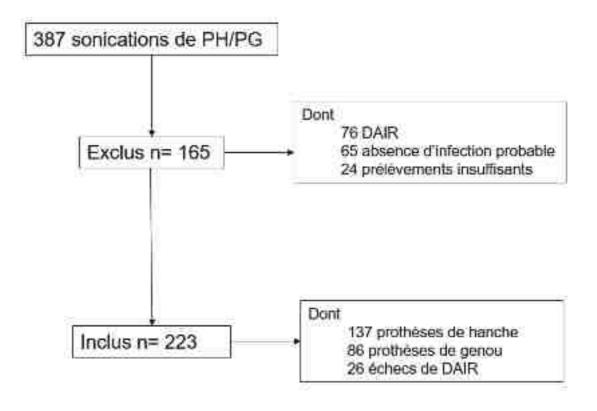


Figure 4. Diagramme de flux

La population d'étude était principalement masculine avec 123 hommes pour 100 femmes. L'âge médian était de 71 ans [26 ; 97] et il s'agissait de patients majoritairement en surpoids avec un IMC médian de 28,73 kg/m² [25,42 ; 33,61]. Les implants étaient majoritairement des prothèses de hanche,

à hauteur de 137 contre 86 prothèses de genou. Soixante-treize patients (32,74%) avaient reçu au moins une dose d'antibiotiques dans les 2 semaines pré-opératoires.

Les caractéristiques descriptives des patients inclus figurent dans le Tableau 2.

Le suivi à 2 ans après début de prise en charge a pu être recueilli pour tous les patients inclus. Cent dix-huit patients étaient traités avec succès, sans nécessiter de nouvelle opération, soit 52,9%. Quatre-vingt-deux (36,8%) ont bénéficié d'une reprise chirurgicale pour suspicion d'infection (par DAIR ou changement de prothèse), dont 70 moins de 1 an après le début du suivi. Douze patients (5,4%) sont décédés avant la fin du suivi, dont 7 avant la fin de l'antibiothérapie. Parmi ces 7 patients, les causes de décès étaient les suivantes : 3 défaillances cardiaques globales ; 1 pneumopathie acquise sous ventilation mécanique en service de réanimation chirurgicale ; 1 pneumopathie sévère à SARS-CoV-2 ; 1 insuffisance surrénalienne aigüe ; 1 arrêt cardio-respiratoire réfractaire en fin d'intervention chirurgicale.

Tableau 2. Caractéristiques des patients inclus et suivi, population entière (n=223)

	T100 (10	D (1 (000)
	Effectif	Proportion (n=223)
Sexe masculin	123	55,16%
Age médian (extrêmes)	71 (26-97)	
IMC (kg/m²; médiane [IQR])	28,73 [25,42; 33,61]	
Prothèse de hanche	137	61,43%
Prothèse de genou	86	38,57%
Antibiothérapie ≤14 jours	73	32,74%
Suivi à 2ans		
Contrôle	118	52,91%
Reprise septique	82	36,77%
précoce*	70	31,39%
tardive**	12	5,38%
Reprise aseptique	9	4,04%
précoce*	9	4,04%
tardive**	0	0,00%
Décès***	12	5,38%
Amputation	3	1,35%

^{*}délai inférieur à 1 an après début du suivi

^{**} délai supérieur à 1 an après début du suivi

^{***} mortalité toute cause

2. Microbiologie

A. Epidémiologie microbienne

Les micro-organismes les plus souvent retrouvés étaient *Staphylococcus aureus* chez 40,5% des patients, *Staphylococcus epidermidis* (23,9%) et des *Enterobacterales* (17,1%) avec au premier chef *Escherichia coli*, présent chez 10 patients.

La prévalence des différentes espèces diagnostiquées comme infectantes est représentée sur la Figure 5. Les espèces les moins fréquentes (« autres ») étaient *Finegoldia magna* dans 4 cas, *Parvimonas micra* dans 2 cas, et *Moraxella sp., Dermabacter hominis, Bacillus cereus, Fusobacterium necrophorum, Anaerococcus vaginalis* et *Veillonella atypica* respectivement dans 1 cas.

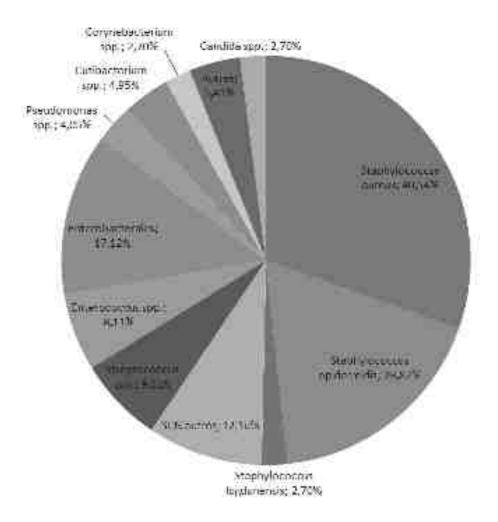


Figure 5. Prévalence des espèces infectantes, population entière (n=223).

B. Cas particulier des cultures négatives

Trois patients n'avaient aucun examen direct ni culture positive, prélèvements standards et sonication confondus. Aucun n'était sous antibiothérapie. L'analyse approfondie des dossiers médicaux a mené aux conclusions suivantes : chez le premier, la PCR ARN16s réalisée sur tous les prélèvements était trois fois positive à *Cutibacterium acnes*, il s'agissait d'un faux négatif. Le diagnostic d'infection a été retenu par la RCP sur la base de ce critère microbiologique indirect.

Les deux autres cas étaient des vrais négatifs. Le premier était un cas de descellement précoce après arthroplastie, considéré comme potentiellement septique jusqu'à preuve du contraire mais sans signe clinique infectieux autre (notamment pas d'incident cicatriciel). Il a été conclu à un descellement mécanique après évolution favorable sans antibiothérapie après changement des implants.

Un dernier patient était suspect d'infection en raison d'une ponction articulaire cinq mois avant l'intervention positive à *C. acnes* et de douleurs avec épanchement chronique, mais aucun des prélèvements pris en compte dans cette étude n'était positif. L'examen du dossier en RCP a conclu à l'absence probable d'infection, et le suivi n'a pas montré de rechute, en l'absence d'antibiothérapie.

C. Résultats d'analyse du liquide de sonication

La culture du liquide de sonication était positive et concordante avec le diagnostic final dans 185 cas sur 223 patients (83,0 %), avec plusieurs micro-organismes retrouvés dans 37 cas. Le nombre total de micro-organismes identifiés par culture du liquide de sonication était de 296, dont 6 champignons (*Candida spp.*); avec une quantification supérieure à 10 UFC/ml dans 112 des 119 cas où elle était disponible (croissance sur milieu solide).

La sonication était le seul examen microbiologique positif chez dans 12 cas d'infection monomicrobienne (12/223 soit 5,4%), dont 5 cas à un pathogène pouvant être considéré comme virulent : *Staphylococcus aureus, Staphylococcus lugdunensis, Escherichia coli*, et *Candida parapsilosis*. Chez 7 autres patients, atteints d'infection polymicrobienne, elle était seule positive pour

une espèce qui a malgré tout été retenue comme infectante au diagnostic final, dont 2 cas d'infection par un pathogène virulent (*Staphylococcus aureus* et *Enterobacter cloacae complex*).

Le résultat de l'examen direct était positif dans 64 cas sur les 160 patients pour lesquels il était disponible (40,0%). Dans 4 cas, seul l'examen direct était positif et concordant avec le résultat d'un ou plusieurs autres prélèvements, la culture du liquide de sonication étant restée négative. Un cas a été traité comme infecté par un staphylocoque sur la base du seul examen direct de la sonication (positif à cocci Gram + en amas) dans raison d'un contexte de grande immunodépression et de la quantification fournie (« nombreux » cocci), malgré l'absence de résultat en culture.

3. Critère de jugement principal : apport de la sonication au diagnostic d'infection péri-prothétique par un micro-organisme

A. Confirmation du diagnostic d'infection par un micro-organisme

La sonication a permis de confirmer l'infection péri-prothétique par un micro-organisme chez 30 patients soit 13,5% [9,0 – 17,9] de l'effectif. A titre indicatif, rapporté à l'ensemble des micro-organismes identifiés comme infectants (c'est-à-dire identification sur au moins 2 prélèvements du même genre, même espèce, même antibiogramme), cela représente 10,1% du total (30/296). Douze de ces patients avaient reçu des antibiotiques (40,0%).

B. Espèces confirmées infectantes par la sonication

Sur ces 30 cas, il y avait 13 infections mono-microbiennes (43,3%). Chez 17 patients, la sonication a confirmé le caractère infectant d'un deuxième (13/30, 43,3%), voire d'un troisième micro-organisme (4/30, 13,3%).

Le tableau 3 montre la répartition des espèces pour lesquelles la sonication a été nécessaire pour remplir le critère majeur microbiologique. Parmi les plus représentées figurent *Staphylococcus epidermidis* (36,67%) et *Cutibacterium spp.* (13,33%), espèces commensales de la peau pour lesquelles l'obtention du 2^e résultat positif est particulièrement informative.

Tableau 3. Effectif et prévalence des espèces, cas d'infection confirmée par sonication (n=30).

	Nombre de souches identifiées	Prévalence (n=30)
Staphylococcus epidermidis	11	36,67%
Staphylococcus aureus	6	20,00%
Cutibacterium spp.	4	13,33%
Autres	3	10,00%
Dont Finegoldia magna	2	6,67%
Parvimonas micra	1	3,33%
Streptococcus spp.	2	6,67%
Entérobactéries	1	3,33%
SCN autres	1	3,33%
Corynebacterium spp.	1	3,33%
Total des souches identifiées	30	100,00%

4. Les patients traités par antibiothérapie.

A. Description du sous-groupe et suivi

Les principales caractéristiques des patients prétraités par antibiothérapie sont rapportées dans le tableau 4 et sont proche de celles de la cohorte prise dans son ensemble, tout comme les résultats de suivi à 2 ans.

Tableau 4. Caractéristiques des patients et suivi, population avec et sans antibiothérapie.

	Avec antibiothéra	apie (n=73)	Sans antibiothérap	oie (n=149)	Comparaison
	Effectif	Proportion	Effectif	Proportion	p
Sexe masculin	35	47,95%	87	58,39%	0.1707
Age médian (extrêmes)	72 (46 -96)	71 (26-93) 0.4903			
IMC (kg/m² [Q1; Q3])	30,71 [25,71 ; 34,31]	28,71 [25,35 ; 32,94] 0.2591		0.2591	
Prothèse de hanche	47	64,38% 89 59,73% 0.5039		0.5039	
Prothèse de genou	26	35,62%	60	40,27%	
Suivi à 2ans					
Contrôle	36	49,32%	81	54,36%	0.5426
Reprise septique	28	38,35%	53	35,57%	0.6854
précoce*	25	34,25%	44	29,53%	
tardive**	3	4,11%	9	6,04%	
Reprise aseptique	3	4,11%	6	4,03%	0.9312
précoce*	3	4,11%	6	4,03%	
tardive**	0	0,00%	0	0,00%	
Décès***	5	6,85%	6	4,03%	0.3626
Amputation	1	1,37%	2	1,34%	0.9867

^{*}délai inférieur à 1 an après début du suivi

B. Justification et nature de l'antibiothérapie préalable

Les patients préalablement traités l'étaient le plus souvent en raison d'un lavage-synovectomie récent de l'articulation infectée, avec une antibiothérapie post-opératoire encore en cours (26/73 patients soit

^{**} délai supérieur à 1 an après début du suivi

^{***} mortalité toute cause

35,6%). Les autres motifs les plus fréquents étaient la documentation microbiologique obtenue dans un autre contexte (ponction articulaire, biopsie...) et une bactériémie parfois compliquée d'endocardite infectieuse. (Tableau 5)

Les molécules les plus prescrites étaient la cloxacilline (17 cas), la daptomycine (13 cas) et l'amoxicilline seule ou associée au clavulanate (10 cas).

Tableau 5. Motifs d'antibiothérapie préopératoire et fréquence, population traitée par antibiothérapie (n=73)

Motif	Effectif	Fréquence (n=73)
Echec lavage	26	36,11%
Documentation	18	25,00%
Bactériémie	17	23,61%
Endocardite	3	4,17%
Autres	6	
Infection urinaire	2	2,78%
Abcès pelvien	1	1,39%
Prophylaxie chirurgicale*	1	1,39%
Antibiothérapie suppressive	1	1,39%
Erysipèle	1	1,39%
Pneumopathie	1	1,39%

^{*}Autre que celle réalisée dans le cadre du changement de prothèse : dans ce cas, il

Deux ans après début du suivi, la prise en charge était un succès pour 36 patients (49,3%). Vingt-huit (38,4%) ont dû être repris chirurgicalement pour un motif septique, dont 25 (34,3%) avant 1 an de suivi. Un patient a finalement été amputé, et cinq (6,9%) sont décédés dont 1 avant la fin de l'antibiothérapie.

s'agissait d'une opération de chirurgie digestive

C. Microbiologie

Les espèces retrouvées chez les patients traités par antibiothérapie lors du prélèvement et leur prévalence dans cette population sont représentées dans la figure 6. Le micro-organisme le plus prévalent restait *Staphylococcus aureus* (46,6%), suivi par les entérobactéries (28,8%,) et *Staphylococcus epidermidis* (17,8%). Les espèces les plus rares étaient *Bacillus cereus, Anaerococcus vaginalis* et *Parvimonas micra* (tous à 1/73, 1,37%).

L'importance relativement plus importante de *S. aureus*, des *Enterobacterales* et des levures dans ce sous-groupe sous antibiothérapie s'explique vraisemblablement par la sévérité des tableaux cliniques que ces micro-organismes provoquent.

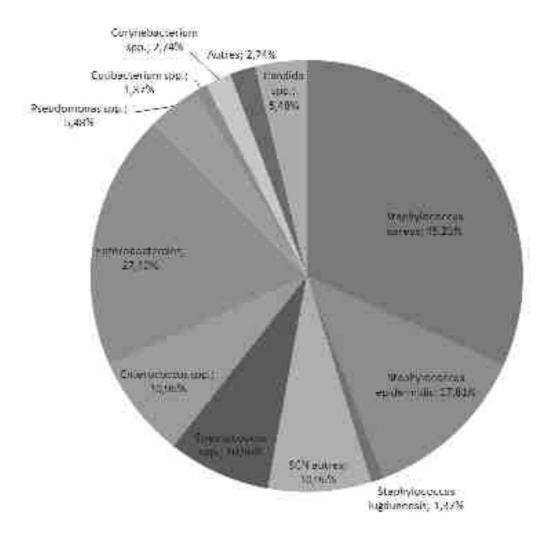


Figure 6. Prévalence des espèces infectantes, population sous antibiothérapie (n=73)

D. Critère de jugement secondaire : apport de la sonication au diagnostic microbiologique sous antibiothérapie

La culture du liquide de sonication était positive dans 68,5% des cas (50/73), et était monomicrobienne dans 68% des cas (34/50). L'examen direct du liquide de sonication était positif dans 17/53 cas (32,1%). Dans les cas où la culture du liquide de sonication était négative, il y avait deux cas d'examen direct de ce liquide positif et concordant avec un prélèvement standard, l'espèce concernée étant dans les deux cas *Staphylococcus aureus*.

La sonication a permis de poser le diagnostic de certitude d'infection par un micro-organisme chez 10 de ces patients soit 13,7% [5,8-21.6]. A titre indicatif, rapporté au total des micro-organismes infectants dans cette population, cela représentait 9,35% du total (10/107).

A l'inverse, le taux de diagnostics positifs détectés par sonication en l'absence d'antibiothérapie était de 13,3% [7.9;18.8] . La différence de taux de diagnostic posé par sonication entre les groupes traités et non traités par antibiotiques n'était pas significative (p=0.960).

5. Prélèvements standards analysés et positivité

A. En population entière

Le nombre médian de prélèvements standards était de 4 [3;5] et pour une médiane de 3 résultats positifs [2;4]. Pour l'ensemble des patients, il y avait 955 échantillons. La répartition par nombre total de prélèvements standards est représentée sur la Figure 7.

En considérant isolément les prélèvements per-opératoires, la médiane était de 3 [2 ;4]. La répartition par nombre d'échantillons prélevés est représentée sur la Figure 8.

Dix-sept patients n'avaient qu'un seul prélèvement standard positif, et une sonication négative. Chez 13 d'entre eux, il s'agissait d'un pathogène virulent (*S. aureus*, Streptocoque beta-hémolytique, *Enterobacterale*). Le diagnostic d'infection était certain dans les 4 autres cas en raison de la présence d'une fistule articulaire avec écoulement, dont une patiente était connue pour une infection chronique déjà documentée à SCN.

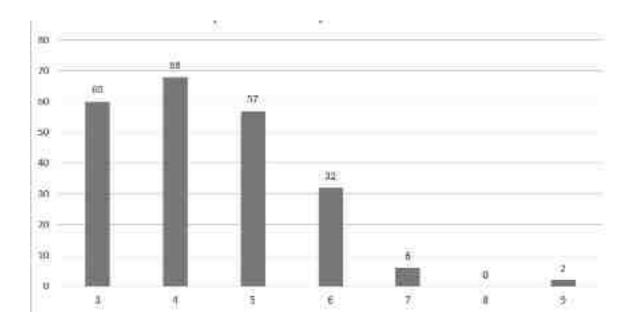


Figure 7 : Effectif par nombre total de prélèvements standards (n=223)

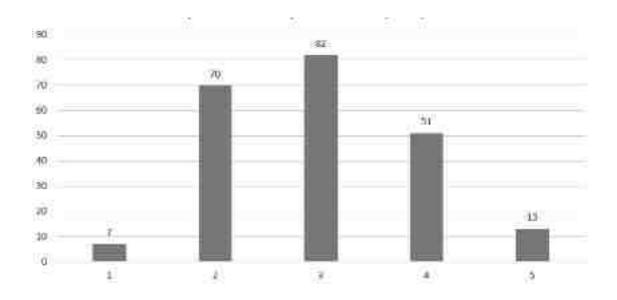


Figure 8 : Effectif par nombre de prélèvements standards per-opératoires (n=223)

En préopératoire, le prélèvement le plus réalisé était la ponction de liquide articulaire (56,1% des patients), suivi des hémocultures (34,5%). Quarante-huit patients (21,5%) avaient été opérés de la même articulation et avec réalisation des prélèvements peropératoires dans les 3 mois précédents.

En peropératoire, les interfaces constituaient le site le plus souvent prélevé par les chirurgiens (92,3% des patients), suivi par la pseudo-capsule (85,2%). Les éléments de membrane hors interface étaient beaucoup plus rarement choisis comme échantillons (13,1%). La nature de 19 échantillons est restée indéterminée en raison du manque de renseignements dans le dossier médical et les données de laboratoire.

La fréquence détaillée des prélèvements standards réalisés est rapportée dans le tableau 6.

Tableau 6: Fréquence des prélèvements standards par type, population entière (n=223)

Nature	Effectif	Proportion de patients prélevés (n=223)		
Préopératoire				
Liquide articulaire	125	56,05%		
Hémocultures	77	34,53%		
Opération précédente	48	21,52%		
Liquide collection	31	13,90%		
Biopsie	11	4,93%		
Peropératoire				
Liquide articulaire	94	42,15%		
Pseudo-capsule	190	85,20%		
Interface	205	92,34%		
Os	81	36,49%		
Membranes	29	13,06%		
Collection	45	20,18%		
Indéterminé	19	8,52%		

L'analyse des résultats des prélèvements standards pour chaque espèce retenue comme infectante a nécessité la « duplication » de chaque patient ayant une infection polymicrobienne, par un facteur

correspondant au nombre de micro-organismes présents au diagnostic final. Pour un total de 296 micro-organismes, le nombre total d'échantillons obtenu était de 1288.

Les taux de positivité ainsi calculés sont rapportés dans le tableau 7.

En préopératoire, les hémocultures permettaient d'identifier le ou les micro-organismes infectant la prothèse dans environ un quart des cas. Chez les patients opérés dans les 3 mois précédents, un sur deux présentait une rechute avec présence de la même espèce. La biopsie chirurgicale (73,3% de positivité) et la ponction articulaire (59,6%) étaient les prélèvements préopératoires les plus rentables.

Pour les prélèvements per-opératoires, tous les taux de positivité étaient compris entre 56,9% (liquide articulaire) et 65,0% (membranes autre qu'en zone d'interface). Les fragments d'os et les liquides de collection avaient un taux de positivité supérieur à 60%.

Il n'y avait pas de différence significative entre les différents échantillons per-opératoires (p=0.7574, les prélèvements « indéterminés » n'ont pas été inclus dans l'analyse car non informatifs).

Tableau 7 : Taux de positivité des prélèvements standards par type, population entière

Nature	Effectif	Positifs	Positivité	
Préopératoire				
Liquide articulaire	156	93	59,62%	
Hémocultures	103	26	25,24%	
Opération précédente	72	36	50,00%	
Liquide collection	41	21	51,22%	
Biopsie	15	11	73,33%	
Peropératoire				
Liquide articulaire	131	74	56,49%	
Pseudo-capsule	251	148	58,96%	
Interface	268	155	57,84%	
Os	123	78	63,41%	
Membranes	40	26	65,00%	
Collection	66	41	62,12%	
Indéterminé	25	13	52,00%	

B. Dans la population traitée par antibiothérapie

Le nombre médian de prélèvements standards était de 5 [4;6] avec un maximum de 9 échantillons et pour une médiane de 3 résultats positifs [1;4]. Les prélèvements les plus fréquents étaient sensiblement similaires à ceux trouvés en population entière :

- En préopératoire, les hémocultures étaient le prélèvement le plus fréquent (53,4% des patients), suivies du liquide articulaire (47,9%). Trente-et-un patients (42,5%) avaient été opérés dans les 3 mois précédents.
- En peropératoire, les prélèvements les plus souvent analysés étaient les mêmes qu'en population entière : les interfaces (86,3% des patients) et la pseudo-capsule (80,8%). Les membranes autres (20,6%) et les liquides de collections (19,2%) étaient les moins prélevés.

Le détail de ces résultats est rapporté dans le tableau 8.

Tableau 8 : Fréquence des prélèvements standards par type, population sous antibiothérapie (n=73)

Nature	Effectif	Proportion de patients prélevés (n=73)		
Prélèvements préopératoires				
Liquide articulaire	35	47,95%		
Hémocultures	39	53,42%		
Opération précédente	31	42,47%		
Liquide collection	19	26,03%		
Biopsie	4	5,48%		
	Prélèvements p	préopératoires		
Liquide articulaire	35	47,95%		
Pseudo-capsule	59	80,82%		
Interface	63	86,30%		
Os	24	32,88%		
Membranes	15	20,55%		
Collection	14	19,18%		
Indéterminé	9	12,33%		

Les taux de positivité des différents prélèvements pour ce sous-groupe de patients sont présentés dans le tableau 9.

La positivité de certains prélèvements préopératoires semblait dans certains cas plus importante qu'en population entière, voire beaucoup plus importante dans le cas des biopsies chirurgicales (6/7 positifs soit 85,7% de positivité). Ces résultats sont à mettre en relation avec la nature du sous-groupe : ils ont pu eux-mêmes motiver l'introduction d'une antibiothérapie dès la période préopératoire, soit en fournissant une documentation microbiologique jugée fiable, soit en confirmant une infection imposant un traitement immédiat (bactériémie par exemple).

L'échantillon peropératoire le plus souvent positif sous antibiothérapie était le prélèvement osseux (71,1% de positivité). La quasi-totalité des autres prélèvements per-opératoires avait un taux de positivité inférieur à 50%, le taux le plus bas étant celui du fragment d'interface (42,9%).

Tableau 9 : Taux de positivité des prélèvements standards par type, population sous antibiothérapie (n=73)

Nature	Effectif	Positifs	Positivité		
Préopératoire					
Liquide articulaire	44	28	63,64%		
Hémocultures	52	21	40,38%		
Opération précédente	51	22	43,14%		
Liquide collection	26	13	50,00%		
Biopsie	7	6	85,71%		
Peropératoire					
Liquide articulaire	53	26	49,06%		
Pseudo-capsule	83	36	43,37%		
Interface	91	39	42,86%		
Os	45	32	71,11%		
Membranes	22	14	63,64%		
Collection	22	10	45,45%		
Indéterminé	13	6	46,15%		

Dans ce sous-groupe, comme dans la population entière, l'analyse n'a pas mis en évidence de différence significative entre les taux de positivité des différents échantillons per-opératoires (p=0.2664, prélèvements « indéterminés » non inclus dans l'analyse).

C. Diminution des taux de positivité sous antibiothérapie

La Figure 9 illustre la diminution du taux de positivité des tous les prélèvements classiquement réalisés (pseudo-capsule et interfaces notamment) dans ce sous-groupe par rapport aux résultats obtenus en population entière.

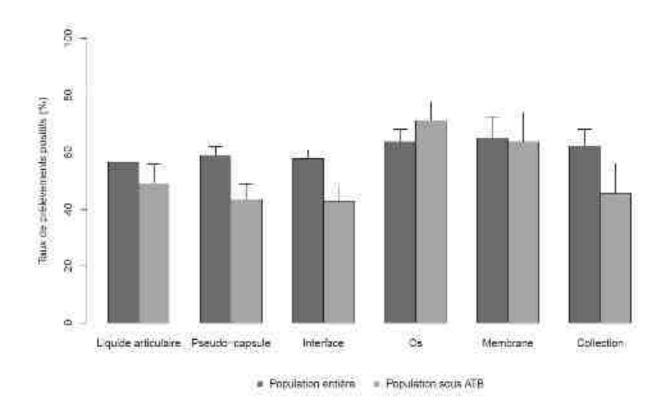


Figure 9. Taux de positivité des prélèvements per-opératoires, population entière et population sous antibiothérapie.

Dans les taux que nous avons pu calculer, cette baisse de performance ne semblait pas affecter les prélèvements osseux. A titre exploratoire, nous avons réalisé une comparaison 2 à 2 entre le taux de positivité de l'os et ceux des autres échantillons per-opératoires. La différence apparaissait comme significative, exceptions faites du liquide articulaire et des membranes hors interface.

Les résultats de cette analyse sont rapportés dans le Tableau 10.

Tableau 10. Comparaison du taux de positivité des échantillons osseux à celui des autres prélèvements per-opératoires, sous antibiothérapie.

	Taux de positivité échantillon	Taux de positivité os	p
Liquide articulaire	49,06%	71,11%	0,0929
Pseudo-capsule	43,37%	71,11%	0,0470
Interface	42,86%	71,11%	0,0349
Membrane	63,64%	71,11%	0,2165
Collection	45,45%	71,11%	0,0442

Analyse des résultats et discussion

1. Analyse des résultats

Ce travail a évalué l'apport diagnostique de la sonication des prothèses de hanches et de genou explantées dans un contexte d'infection chronique, en étudiant son impact en vie réelle, considérant qu'il n'existe pas de technique diagnostique de référence à laquelle l'opposer, et que son utilisation isolée n'est actuellement pas recommandée.

La population étudiée présentait des caractéristiques proches de celles des cohortes décrites dans la littérature et qui sont celles des porteurs de prothèses de hanche et de genou, typiquement âgés et en surpoids.

A. Objectif principal : la sonication des prothèses permet d'augmenter le taux de diagnostic microbiologique

Dans la cohorte de 223 patients consécutifs opérés au CHU de Strasbourg, entre 2019 et 2021, la sonication a permis de poser un diagnostic microbiologique complet de certitude dans 13,5% des cas [9,0 – 17,9]. Ce résultat est supérieur au taux attendu de 5%, même en tenant compte de la précision de l'estimation. L'utilisation conjointe des prélèvements standards et de la sonication des implants a permis de poser un diagnostic chez la quasi-totalité des patients de la cohorte, ne laissant finalement qu'un patient pour lequel le diagnostic d'infection a été retenu sans aucun résultat positif, et pour lequel la PCR ARN16s a permis d'obtenir une identification.

B. Objectifs secondaires

1) Apport de la sonication chez les patients traités par antibiothérapie

Parmi les patients ayant reçu une antibiothérapie dans les 14 jours précédant l'intervention, la sonication a permis de poser un diagnostic microbiologique de certitude dans 13,7% [5,8-21.6] des cas. Ce taux n'était pas significativement supérieur à celui des patients sans antibiothérapie préalable, suggérant que le gain diagnostique est aussi important, que le patient ait ou non été exposé à une antibiothérapie.

2) Le choix des échantillons pour les prélèvements standards

Les analyses statistiques relatives aux performances des prélèvements standards n'ont pas mis en évidence de différence entre les taux de positivité de différents types d'échantillons per-opératoires. En conséquence, il n'est pas possible de proposer le prélèvement d'un ou plusieurs types d'échantillons sur la base de cette étude.

Il n'y avait pas non plus de différence significative entre les échantillons chez les patients sous antibiothérapie, chez qui tous les prélèvements présentaient un taux de positivité diminué, à l'exception de l'os qui pourrait conserver une performance significativement meilleure que la plupart des autres prélèvements.

2. Discussion

Les résultats positifs obtenus sont en faveur de l'utilisation faite de la sonication par le service de chirurgie septique et le laboratoire de microbiologie du CHU de Strasbourg. Une mise en perspective est cependant nécessaire, prenant en compte les forces et les faiblesses du travail que nous avons mené, en les comparant aux autres travaux publiés, et enfin en tentant de déterminer les interrogations nouvelles que cette étude a pu soulever.

A. Points forts et limites de l'étude

1) Points forts

Le recrutement des patients a permis de centrer l'étude sur la population d'intérêt : en excluant les cas opérés pour motifs non infectieux, nous avons pu centrer notre travail sur la seule population d'intérêt, avec une meilleure homogénéité des patients inclus. Par ailleurs, l'utilisation d'une liste de patients consécutifs opérés dans un service spécialisé et réalisant systématiquement la sonication des implants a permis de disposer d'une cohorte importante et représentative de la pratique courante, en respectant un nombre minimal de prélèvement standard s'approchant probablement du nombre moyen réalisé dans les services ayant le même type d'activité. Ce nombre minimal de 3 prélèvements correspondait aux recommandations en vigueur⁶¹.

Concernant la technique étudiée, l'utilisation étant bien établie au laboratoire de microbiologie où elle est employée depuis 10 ans, la sonication était maîtrisée et protocolisée. Nous avons bien analysé l'apport incrémental de cette technique, dans la mesure où tous les paramètres recommandés pour optimiser la culture des prélèvements standards sont déjà appliqués au laboratoire de microbiologie : utilisation de milieux solides et liquides, broyage des échantillons solides, ensemencement de flacons d'hémocultures pédiatriques supplémentés et durées longues d'incubation pour les espèces anaérobies.

Concernant l'analyse, l'apport au diagnostic a été évalué en respectant le cadre des recommandations les plus exigeantes : les cas où celle-ci était seule positive n'ont pas été inclus dans l'analyse du critère principal, y compris à un seuil supérieur à 50UFC/ml ou pour un micro-organisme dit « virulent ». Les conclusions sont donc probablement plus strictes que l'apport réel en pratique courante, dans la mesure où un résultat isolément positif de sonication à un pathogène virulent aurait probablement été considéré comme contribuant au diagnostic d'infection, au même titre qu'un prélèvement standard seul positif à ce type de micro-organismes.

Par l'étude des cas où l'utilisation de la sonication a été nécessaire au diagnostic microbiologique de certitude, nous avons décrit les micro-organismes retrouvés dans cette situation, point spécifique sur lequel il y a peu de données publiées à ce jour.

2) Limites

L'interprétation des résultats de ce travail implique de prendre en compte certains points de vigilance, qui tiennent à son caractère rétrospectif, l'absence de prise en compte des critères « mineurs » pour confirmation diagnostique, et aux barrières à la reproductibilité des résultats.

Les limites inhérentes à toute étude rétrospective s'appliquent à cette étude, notamment l'absence de standardisation de l'intervention et la possible évolution des pratiques sur la période de recrutement des sujets.

Dans le cas présent, l'effet est à suspecter principalement sur le rôle qu'ont pu jouer les prélèvements standards. La sonication a été réalisée pour tous les patients et que son protocole n'a pas été modifié durant la période étudiée. En revanche, le nombre et la nature des prélèvements standards variaient selon l'opérateur, et cela a pu influer sur les taux de positivité. Certaines interventions pouvaient être réalisées par un chirurgien orthopédiste extérieur au service de chirurgie septique, potentiellement moins expérimenté dans le choix des échantillons. L'effet n'est pas prévisible notamment concernant le nombre : il a pu en résulter des prélèvements en surnombre (crainte de ne pas recueillir le « bon échantillon ») ou en nombre limité. Ce point peut cependant être perçu de façon ambivalente : il s'agit d'une limite méthodologique, mais la possibilité de prélèvements « inappropriés » et la variabilité selon l'opérateur correspondent à la réalité du soin, comme l'a montré le travail de GANDHI *et al.*, déjà cité en introduction⁶⁰.

Un autre point faible à considérer est celui de l'absence de méthode de confirmation diagnostique pour les cas infectés.

Conformément aux habitudes du service, les critères biologiques et les biomarqueurs n'étaient que rarement recueillis en vue de confirmer ou infirmer le diagnostic. L'analyse histologique n'était pas non plus réalisée. Par conséquent, il n'y a pas eu de deuxième axe de validation diagnostique utilisant ces critères. Une fois encore, cette limite méthodologique est à mettre en regard du fait que cela est transposable à l'activité de la plupart des services : il est improbable qu'en pratique courante, l'ensemble des tests utilisables soient effectivement employés pour poser le diagnostic, pour des raisons pratiques et financières. En effet, ces critères « mineurs » permettent de guider le diagnostic, notamment lors de la phase préopératoire si les critères majeurs ne sont pas présents, mais leur réalisation systématique n'est pas obligatoire⁵³. La difficulté pratique à appliquer les critères des recommandations dans leur intégralité pour qualifier les cas a été évoquée dans d'autres travaux⁵⁸. D'autre part, notre objectif principal se concentrait sur la documentation microbiologique davantage que sur l'affirmation ou l'infirmation de l'existence d'une infection, dans la mesure où tous nos patients étaient supposés infectés d'emblée.

Enfin, la généralisation du résultat de l'étude est conditionnée par les pratiques des autres centres, qu'il s'agisse des techniques de culture des prélèvements standard ou de la sonication. Les taux de diagnostic de certitude que nous rapportons reposent que les techniques que nous avons employée qui, bien que recommandées, ne sont pas forcément appliquées partout. Il est également possible qu'un établissement faisant l'acquisition d'un bain de sonication n'obtienne pas d'emblée les mêmes résultats, en raison d'un défaut de maîtrise technique en début d'utilisation.

B. Confrontation des résultats aux données de la littérature

1) Objectif principal

Les résultats microbiologiques des patients dont le diagnostic a été confirmé par la sonication, bien que portant sur un effectif réduit à 30 patients, convergent partiellement des conclusions intuitives

découlant des données littératures. En effet, plusieurs études de performance rapportant les espèces retrouvées à la culture du liquide de sonication (sans lien fait avec le diagnostic final) retrouvent en proportions décroissantes : les staphylocoques à coagulase négative (dont *S. epidermidis*), *Staphylococcus aureus* et *Enterococcus spp*. ^{73, 87, 92}. Parmi nos cas d'intérêt, les deux espèces les plus représentées étaient bien *S. epidermidis* et *S. aureus*, mais la troisième était *Cutibacterium acnes*.

Nos résultats concordent à la fois avec les conclusions de Dudareva *et al.* quant à une meilleure sensibilité de la sonication sur les pathogènes « peu virulents », mais également avec les données montrant une majorité de *S. aureus* retrouvés à la culture du liquide de sonication des prothèses de hanche et de genou ⁸⁸.

2) La sonication comme méthode diagnostique chez les patients sous antibiothérapie

La supériorité de la sonication comme méthode diagnostique chez ces patients est à ce jour débattue, avec des données discordantes dans la littérature. Plusieurs travaux concluent à un intérêt de la sonication dans cette population particulière, avec des écarts parfois impressionnants. Holinka *et al.* trouvaient une sensibilité de 66% pour la sonication contre seulement 42,5% pour les prélèvements standards⁹². Trampuz *et al.* montraient une moindre diminution de la performance induite par l'antibiothérapie préalable⁷³ (de 78,5% à 75% pour la sonication, contre une baisse de 60% à 45% pour les prélèvements standards). D'autres données récentes sont concordantes⁸⁴, ainsi qu'une méta-analyse conduite en 2016 par Liu *et al* ⁹⁰.

A l'opposé, des travaux comme ceux de Erivan *et al* ne retrouvaient pas de supériorité de la sonication en contexte d'antibiothérapie préalable (66,67% contre 56,67%), voire une sensibilité significativement moins bonne comparativement aux prélèvements standards^{58,87}. Il n'y avait jusqu'ici pas de données sur la combinaison des deux techniques chez ce type de patients.

En termes d'apport au diagnostic microbiologique de certitude, notre analyse n'a pas mis en évidence entre ces patients et ceux n'ayant pas reçu d'antibiotiques dans les 14 jours précédents. Il est improbable qu'il s'agisse d'un défaut de puissance, au vu de la proximité entre les deux taux (13,5% et 13,7%). Compte tenu de notre résultat en population entière incitant à continuer à combiner les deux techniques (sonication et culture standard), ce résultat nous permet uniquement de conclure que l'idée de réserver la sonication aux seuls patients sous antibiothérapie ne semble pas justifiée.

3) Les performances des différents prélèvements péri-prothétiques

L'absence de différence significative du taux de positivité des différents échantillons est à mettre en regard des données contradictoires de la littérature. Notre résultat vient finalement renforcer la conclusion du travail de BEMER *et al*, à savoir des performances peu différentes entre membrane d'interface, liquide articulaire, pseudo-capsule et os^{59.} L'incertitude qui persiste sur ce point est au diapason de notre compréhension seulement partielle de la physiopathologie et de la chronologie des infections péri-prothétiques. L'échantillon « idéal » n'existe probablement pas, à ce jour, l'aspect macroscopique et l'expérience du chirurgien restent les pierres d'angle de la stratégie de prélèvement.

C. Questions soulevées par les résultats et perspectives

L'étude des résultats a suscité des réflexions qui, sans être centrales, présentent un intérêt diagnostique et thérapeutique en lien avec l'objet principal de ce travail. Il s'agit des propriétés de l'os comme prélèvement standard en cas d'antibiothérapie préalable, et des perspectives relatives à la combinaison des techniques reposant sur les prélèvements standards et la sonication.

1) Positivité des prélèvements osseux sous antibiothérapie

Dans notre travail, les prélèvements osseux présentaient un taux de positivité nettement supérieur aux autres prélèvements réalisés sous antibiotiques, avec une différence significative vis-à-vis des autres prélèvements suivants : pseudo-capsule, interface, collection péri-prothétique. La différence n'était pas significative avec le taux de positivité du liquide articulaire mais une tendance n'est pas à exclure compte tenu de l'effectif limité pour cette analyse (p=0.09) et mériterait d'être confirmée par d'autres travaux.

De façon générale, l'os peut apparaître comme un prélèvement intéressant dans les infections périprothétiques chroniques de façon intuitive : en plus d'être le siège d'une lyse typique, l'invasion des ostéocytes par certaines bactéries a été démontrée et est suspectée d'être la cause d'infections récidivantes¹⁰².

Larsen *et al.* ont étudié les potentialités de la biopsie osseuse préopératoire, prélevée au plus près d'une zone péri-prothétique évaluée comme inflammatoire par imagerie nucléaire, mais ont obtenu des résultats plutôt décevants en terme d'amélioration des performances diagnostiques¹⁰³. Ce travail portant sur une population mélangée de cas aigus et chroniques, il est possible, considérant la physiopathologie, que l'os soit effectivement de moindre intérêt en contexte d'infection aigue. Dans nos cas dont le profil était chronique, les prélèvements osseux figuraient bien parmi ceux ayant le taux de positivité le plus haut, avec une différence significative par rapport à certains autres prélèvements.

Il est possible qu'une différence de pénétration des antibiotiques dans les tissus péri-prothétiques explique le maintien du taux de positivité de l'os sous traitement. En 2017 ; Jensen *et al* avait montré que les dommages engendrés par l'infection au tissu osseux au voisinage de la prothèse, notamment l'état de séquestre, d'os nécrosé, s'accompagnaient d'une hypoxie de voisinage altérant considérablement la pénétration des antibiotiques dans le secteur osseux ¹⁰⁴. *A contrario*, des travaux anciens sur modèles animaux montraient une pénétration satisfaisante, voire accrue par l'infection au niveau du secteur articulaire ^{105, 106}. Il est cependant délicat de statuer sur cette question compte tenu des propriétés très diverses des molécules utilisées pour traiter les patients : la pénétration dans les

différents compartiments entourant la prothèse articulaire varie selon les molécules antibiotiques. Une étude de 2019 montrait par exemple une pénétration presque 10 fois moindre dans os que dans le liquide articulaire pour l'Amoxicilline, et une tendance contraire pour les pénicillines M, avec des différences au sein même de cette sous-famille¹⁰⁷.

2) Positivité des prélèvements de tissus inflammatoires de type « membrane »

Concernant notre analyse exploratoire au sujet des prélèvements osseux sous antibiothérapie, la seule comparaison donnant un résultat franchement éloigné du seuil de significativité étant celle avec les « membranes hors interface ».

Cette catégorie présente le défaut d'être la moins bien caractérisée : il est possible que certains prélèvements aient été étiquetés ainsi par défaut car il s'agit d'un terme générique, et que tous ne soient en réalité pas de la même nature (voire que certains contiennent des fragments osseux). Il est donc plus difficile d'analyser l'absence de différence entre cette catégorie et l'os. Néanmoins, ce résultat pourrait aussi suggérer que les tissus inflammatoires en général, visualisés et prélevés par le chirurgien, sont susceptibles d'indiquer la présence d'un inoculum important à leur endroit. Il est donc plausible qu'ils conservent un taux de positivité correct, y compris sous antibiothérapie. Ceci est compatible avec notre résultat dans la cohorte entière, où ce type de prélèvements présentait déjà un taux de positivité (65,0%) plutôt supérieur aux autres.

Il n'y a pas de littérature disponible sur ce sujet précis, les travaux sur les prélèvements standards s'étant logiquement focalisés sur des zones comme l'interface ou l'espace intra-articulaire, supposées intéressantes d'après la physiopathologie de l'infection. Une étude abordait les performances de tissus n'appartenant pas à la néo-articulation *stricto sensu*, dont les catégories étaient « sub-fascial tissue » et « tissue in contact with material » ⁵⁹. La raison du prélèvement de ces sites n'est pas explicitée : il est possible qu'ils aient présenté des caractères macroscopiques d'allure pathologique. Dans ce travail, ils comptaient parmi les prélèvements les plus performants, juste après le liquide articulaire.

Sous réserve d'une interprétation correcte de la nature de ces prélèvements (telle que rapportée dans les dossiers des patients et dans le travail cité), ce résultat semble donc plausible. Sa traduction pratique est cependant limitée, notamment parce que l'appréciation de l'aspect macroscopique repose en partie sur la subjectivité de l'opérateur. Ce point complique l'étude des performances de ce type de prélèvements et rend délicate toute préconisation le concernant.

Perspectives et Conclusion

Dans la cohorte de 223 patients consécutifs opérés d'un changement complet de prothèse de hanche ou de genou pour motif septique au CHU de Strasbourg, entre 2019 et 2021, la sonication a permis de, poser un diagnostic microbiologique complet de certitude dans 13,5% des cas [9,0 – 17,9], sans différence significative entre les sujets exposés ou non à une antibiothérapie. Il n'y avait pas de différence significative de taux de positivité entre les différents types de prélèvements per-opératoires.

Ce travail vient rejoindre ceux des cinq dernières années sur la sonication, qui illustrent une évolution notable dans la façon de penser cette technique et sa place dans la démarche diagnostique : l'analyse ne se cantonne plus à la confrontation des sensibilités et des spécificités, mais s'étend aux performances de la combinaison des techniques. A ce jour, tous les résultats sont concordants et montrent un gain de sensibilité avec l'utilisation conjointe de la sonication des prothèses et de la culture des prélèvements standard, sans perte de spécificité ^{58, 84, 93, 108}.

D'autres études conduites dans la même perspective permettront de compléter ces données et contribueront probablement à mieux penser l'articulation entre les deux techniques, voire entre leur association et les techniques de biologie moléculaire.

L'apport diagnostique de la sonication dans le cas spécifique des infections péri-prothétiques aigues, alors réalisée sur seulement une partie des pièces de l'implant qui sont retirées dans le cadre du DAIR, n'est pas connu. Il n'y a aucune étude portant spécifiquement sur cette population, chez qui une augmentation du taux de succès de traitement pourrait éviter des reprises chirurgicales, notamment

chez des patients fragiles. Les cas exclus de notre étude en raison d'un changement incomplet pourraient utilement faire l'objet d'un travail similaire à celui-ci.

Dans les travaux récents déjà cités, des modélisations explorent l'influence du nombre de prélèvements analysés sur la sensibilité de la combinaison de la culture standard et de la sonication^{58,}

84. Dans notre étude, 24 sujets avec moins de 3 prélèvements ont été exclus afin de constituer une cohorte la plus conforme possible aux recommandations. Ces cas pourraient être étudiés et comparés avec ceux inclus dans notre travail, éventuellement avec une période de recueil plus longue ou un recueil multicentrique.

Une telle étude s'inscrirait dans la lignée des travaux relatifs à la rationalisation des prélèvements et des analyses, dont nous avons vu qu'ils avaient permis de réduire progressivement le nombre d'échantillons recommandés. Ces derniers portaient sur les prélèvements standards seuls, avec des méthodes de laboratoire optimisées. Peut-être la réalisation systématique de la sonication pourrait-elle permettre de réduire ce nombre sans perdre en sensibilité, libérant du temps et des moyens au laboratoire.

L'étude conduite en 2021 par Ribeiro *et al.*, montrant que la performance de la combinaison des deux techniques n'augmente pas avec la multiplication des échantillons dès 2 à 4 prélèvements, laisse entrevoir que, en intégrant la sonication des prothèses explantées dans les analyses de routine, le débat sur le nombre idéal d'échantillons n'est pas clos⁸⁴.

Des travaux ultérieurs permettront sans doute de déterminer comment combiner au mieux les deux techniques afin d'améliorer encore le taux de diagnostic des infections péri-prothétiques, et de mieux soigner nos patients.

VU

Strasbourg, le . 42 24 7=23

Le président du jury de thèse

Professour Yves HANSMANN

VU et approuve

Strasbourg le 2 8 NOV 2023

Le Doyen de la Faculté de

Médecine Maïeutique et Sciences de la Santé

Professeur Jean SHHLIA

BIBLIOGRAPHIE

- 1. Tande AJ, Patel R. Prosthetic Joint Infection. Clin Microbiol Rev. avr 2014;27(2):302-45.
- 2. Peel TN, Spelman T, Dylla BL, Hughes JG, Greenwood-Quaintance KE, Cheng AC, et al. Optimal Periprosthetic Tissue Specimen Number for Diagnosis of Prosthetic Joint Infection. Forbes BA, éditeur. J Clin Microbiol. janv 2017;55(1):234-43.
- 3. Amanatullah D, Dennis D, Oltra EG, Marcelino Gomes LS, Goodman SB, Hamlin B, et al. Hip and Knee Section, Diagnosis, Definitions: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. The Journal of Arthroplasty. 2019;34(2):S329-37. DOI: 10.1016/j.arth.2018.09.044
- 4. Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, Steckelberg JM, Ilstrup DM, Harmsen WS, et al. Risk Factors for Prosthetic Joint Infection: Case-Control Study. CLIN INFECT DIS. 1998;27(5):1247-54. DOI: 10.1086/514991
- 5. Atkins BL, Athanasou N, Deeks JJ, Crook DWM, Simpson H, Peto TEA, et al. Prospective Evaluation of Criteria for Microbiological Diagnosis of Prosthetic-Joint Infection at Revision Arthroplasty. J Clin Microbiol. oct 1998;36(10):2932-9.
- 6. Société de Pathologie infectieuse de Langue Française, Recommandations de pratique clinique : infections ostéo-articulaires sur matériel (prothèses, implant, ostéosynthèse). Texte long, version définitive du 13 mai 2009. www.infectiologie.com
- 7. American Academy of Orthopaedic Surgeons, Evidence-Based Clinical Practice Guideline for Diagnosis and Prevention of Periprosthetic Joint Infections, https://www.aaos.org/pjiguideline Published March 11, 2019
- 8. Shohat N, Bauer T, Buttaro M, Budhiparama N, Cashman J, Della Valle CJ, et al. Hip and Knee Section, What is the Definition of a Periprosthetic Joint Infection (PJI) of the Knee and the Hip? Can the Same Criteria be Used for Both Joints?: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. The Journal of Arthroplasty. 2019;34(2):S325-7. DOI: 10.1016/j.arth.2018.09.045
- 9. McNally M, Sousa R, Wouthuyzen-Bakker M, Chen AF, Soriano A, Vogely HC, et al. The EBJIS definition of periprosthetic joint infection: a practical guide for clinicians. The Bone & Joint Journal. 1 janv 2021;103-B(1):18-25.
- 10. Southwood R, Rice J, McDonald P, Hakendorf P, Rozenbilds M. Infection in experimental hip arthroplasties. The Journal of Bone and Joint Surgery British volume. 1985;67-B(2):229-31. DOI: 10.1302/0301-620X.67B2.3980532
- 11. Guder C, Gravius S, Burger C, Wirtz DC and Schildberg FA (2020) Osteoimmunology: A Current Update of the Interplay Between Bone and the Immune System. Front. Immunol. 11:58. doi: 10.3389/fimmu.2020.00058
- 12. Arciola CR, Campoccia D, Montanaro L. Implant infections: adhesion, biofilm formation and immune evasion. Nat Rev Microbiol. juill 2018;16(7):397-409.
- 13. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial Biofilms: A Common Cause of Persistent Infections. Science. 1999;284(5418):1318-22. DOI: 10.1126/science.284.5418.1318
- 14. Fortier L-C, Sekulovic O. Importance of prophages to evolution and virulence of bacterial pathogens. Virulence. 2013;4(5):354-65. DOI: 10.4161/viru.24498
- 15. Povolotsky TL, Keren-Paz A, Kolodkin-Gal I. Metabolic Microenvironments Drive Microbial Differentiation and Antibiotic Resistance. Trends in Genetics. janv 2021;37(1):4-8.

- 16. mcDougald D, Rice SA, Barraud N, Steinberg PD, Kjelleberg S. Should we stay or should we go: mechanisms and ecological consequences for biofilm dispersal. Nat Rev Microbiol. 2012;10(1):39-50. DOI: 10.1038/nrmicro2695
- 17. BIOFILM question, https://icmphilly.com/
- 18. Stewart PS. Antimicrobial Tolerance in Biofilms. Ghannoum M, Parsek M, Whiteley M, Mukherjee P, éditeurs. Microbiol Spectr. 18 juin 2015;3(3):3.3.07.
- 19. Lebeaux, D., Ghigo, J.-M., & Beloin, C. (2014). Biofilm-Related Infections: Bridging the Gap between Clinical Management and Fundamental Aspects of Recalcitrance toward Antibiotics. Microbiology and Molecular Biology Reviews, 78(3), 510–543. doi:10.1128/mmbr.00013-14
- 20. Savage VJ, Chopra I, O'Neill AJ. Staphylococcus aureus Biofilms Promote Horizontal Transfer of Antibiotic Resistance. Antimicrob Agents Chemother. avr 2013;57(4):1968-70.
- 21. Ryder VJ, Chopra I, O'Neill AJ. Increased Mutability of Staphylococci in Biofilms as a Consequence of Oxidative Stress. Otto M, directeur. PLoS ONE. 2012;7(10):e47695. DOI: 10.1371/journal.pone.0047695
- 22. Garcia LG, Lemaire S, Kahl BC, Becker K, Proctor RA, Denis O, et al. Antibiotic activity against small-colony variants of Staphylococcus aureus: review of in vitro, animal and clinical data. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2013;68(7):1455-64. DOI: 10.1093/jac/dkt072
- 23. Keren I, Kaldalu N, Spoering A, Wang Y, Lewis K. Persister cells and tolerance to antimicrobials. FEMS Microbiology Letters. 2004;230(1):13-8. DOI: 10.1016/S0378-1097(03)00856-5
- 24. Nguyen D, Joshi-Datar A, Lepine F, Bauerle E, Olakanmi O, Beer K, et al. Active Starvation Responses Mediate Antibiotic Tolerance in Biofilms and Nutrient-Limited Bacteria. Science. 18 nov 2011;334(6058):982-6.
- 25. Triffault-Fillit C, Ferry T, Laurent F, Pradat P, Dupieux C, Conrad A, et al. Microbiologic epidemiology depending on time to occurrence of prosthetic joint infection: a prospective cohort study. Clinical Microbiology and Infection. 2019;25(3):353-8. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.04.035
- 26. Elkins JM, Kates S, Lange J, Lange J, Lichstein P, Otero J, et al. General Assembly, Diagnosis, Definitions: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. The Journal of Arthroplasty. 2019;34(2):S181-5. DOI: 10.1016/j.arth.2018.09.069
- 27. Tsukayama DT, Goldberg VM, Kyle R. DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF INFECTION AFTER TOTAL KNEE ARTHROPLASTY: The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume. 2003;85:75-80. DOI: 10.2106/00004623-200300001-00014
- 28. McPherson EJ, Woodson C, Holtom P, Roidis N, Shufelt C, Patzakis M. Periprosthetic Total Hip Infection: Outcomes Using a Staging System. Clinical Orthopaedics and Related Research. 2002;403:8-15. DOI: 10.1097/00003086-200210000-00003
- 29. Bernard L, Arvieux C, Brunschweiler B, Touchais S, Ansart S, Bru JP, et al. Antibiotic Therapy for 6 or 12 Weeks for Prosthetic Joint Infection. N Engl J Med. 27 mai 2021;384(21):1991-2001.
- 30. Anemüller R, Belden K, Brause B, Citak M, Del Pozo JL, Frommelt L, et al. Hip and Knee Section, Treatment, Antimicrobials: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. The Journal of Arthroplasty. 2019;34(2):S463-75. DOI: 10.1016/j.arth.2018.09.032
- 31. Chieffo G, Corsia S, Rougereau G, Enser M, Eyrolle LJ, Kernéis S, et al. Six-week antibiotic therapy after one-stage replacement arthroplasty for hip and knee periprosthetic joint infection. Médecine et Maladies Infectieuses. 2020;50(7):567-74. DOI: 10.1016/j.medmal.2020.03.003

- 32. Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of Primary and Revision Hip and Knee Arthroplasty in the United States from 2005 to 2030: The Journal of Bone & Joint Surgery. avr 2007;89(4):780-5.
- 33. Arciola CR, Campoccia D, Ehrlich GD, Montanaro L. Biofilm-Based Implant Infections in Orthopaedics. Dans: Donelli G, directeur. Biofilm-based Healthcare-associated Infections. Cham: Springer International Publishing; 2015. DOI: 10.1007/978-3-319-11038-7 2
- 34. Le Stum M, Clavé A, Le Goff Pronost M, Stindel E. Epidémiologie des prothèses articulaires de genou: analyse des tendances entre 2009 et 2019 et projection à 2050. Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique. mai 2022;70:S114.
- 35. Putman S, Girier N, Girard J, Pasquier G, Migaud H, Chazard E. Épidémiologie des prothèses de hanche en France: analyse de la base nationale du PMSI de 2008 à 2014. Revue de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique. nov 2017;103(7):S90.
- 36. Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Surveillance des dispositifs médicaux à risque : Prothèses totales de genou (PTG), Juillet 2015, https://ansm.santé.fr
- 37. Kurtz SM, Lau E, Watson H, Schmier JK, Parvizi J. Economic Burden of Periprosthetic Joint Infection in the United States. The Journal of Arthroplasty. sept 2012;27(8):61-65.e1.
- 38. Dale H, Fenstad AM, Hallan G, Havelin LI, Furnes O, Overgaard S, et al. Increasing risk of prosthetic joint infection after total hip arthroplasty: 2,778 revisions due to infection after 432,168 primary THAs in the Nordic Arthroplasty Register Association (NARA). Acta Orthopaedica. oct 2012;83(5):449-58.
- 39. Lecuire F, Gontier D, Carrere J, Giordano N, Rubini J, Basso M. [Ten-year surveillance of nosocomial surgical site infections in an orthopedic surgery department]. Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot. oct 2003;89(6):479-86.
- 40. Debarge R, Nicolle MC, Pinaroli A, Ait Si Selmi T, Neyret P. Infection du site opératoire après arthroplastie totale de genou. Revue de Chirurgie Orthopédique et Réparatrice de l'Appareil Moteur. oct 2007;93(6):582-7.
- 41. Delaunay C, Brand C, SoFCOT Total Hip Arthroplasty Register Biennial Report 2022 : 2006-2021, septembre 2022. https://www.sofcot.fr/
- 42. Sharkey PF, Lichstein PM, Shen C, Tokarski AT, Parvizi J. Why Are Total Knee Arthroplasties Failing Today—Has Anything Changed After 10 Years? The Journal of Arthroplasty. 2014;29(9):1774-8. DOI: 10.1016/j.arth.2013.07.024
- 43. Koh CK, Zeng I, Ravi S, Zhu M, Vince KG, Young SW. Periprosthetic Joint Infection Is the Main Cause of Failure for Modern Knee Arthroplasty: An Analysis of 11,134 Knees. Clinical Orthopaedics & Related Research. 2017;475(9):2194-201. DOI: 10.1007/s11999-017-5396-4
- 44. Patel R. Hardin CC, directeur. Periprosthetic Joint Infection. N Engl J Med. 2023;388(3):251-62. DOI: 10.1056/NEJMra2203477
- 45. Haute autorité de Santé, Rapport : Infections sur prothèse en chirurgie orthopédique, Résultats nationaux de l'indicateur « Infections du site opératoire 3 mois après pose de prothèse totale de hanche ou de genou »- Données 2018-2019, janvier 2021, www.has-sante.fr
- 46. Laurent E, Gras G, Druon J, Rosset P, Baron S, Le-Louarn A, et al. Key features of bone and joint infections following the implementation of reference centers in France. Médecine et Maladies Infectieuses. juin 2018;48(4):256-62.
- 47. Lemaignen A, Bernard L, Marmor S, Ferry T, Grammatico-Guillon L, Astagneau P. Epidemiology of complex bone and joint infections in France using a national registry: The CRIOAc network. Journal of Infection. févr 2021;82(2):199-206.

- 48. Wildeman P, Rolfson O, Söderquist B, Wretenberg P, Lindgren V. What are the long-term outcomes of mortality, quality of life, and hip function after prosthetic joint infection of the hip? A 10-year fol low-up from Sweden. Clin Orthop Relat Res 2021;479:2203-13.
- 49. Knebel C, Menzemer J, Pohlig F, et al. Peri-prosthetic joint infection of the knee causes high levels of psychosocial dis tress: a prospective cohort study. Surg Infect (Larchmt) 2020;21:877-83.
- 50. Natsuhara KM, Shelton TJ, Meehan JP, Lum ZC. Mortality during total hip periprosthetic joint infection. J Arthroplasty 2019;34(7):Suppl:S337-S342.
- 51. Bohard L, Patry I, Sergent P, Leroy J, Chirouze C, Bouiller K. Re: 'Microbiological epidemiology depending on time to occurrence of prosthetic joint infection' by Triffault-Fillit et al. Clinical Microbiology and Infection. 2020;26(2):260-1. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.08.012
- 52. Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ, et al. New Definition for Periprosthetic Joint Infection: From the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. Clinical Orthopaedics & Related Research. 2011;469(11):2992-4. DOI: 10.1007/s11999-011-2102-9
- 53. Abdel Karim M, Andrawis J, Bengoa F, Bracho C, Compagnoni R, Cross M, et al. Hip and Knee Section, Diagnosis, Algorithm: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. The Journal of Arthroplasty. 2019;34(2):S339-50. DOI: 10.1016/j.arth.2018.09.018
- 54. Ascione T, Barrack R, Benito N, Blevins K, Brause B, Cornu O, et al. General Assembly, Diagnosis, Pathogen Isolation Culture Matters: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. The Journal of Arthroplasty. 2019;34(2):S197-206. DOI: 10.1016/j.arth.2018.09.071
- 55. Parvizi J, Gehrke T. Definition of Periprosthetic Joint Infection. The Journal of Arthroplasty. 2014;29(7):1331. DOI: 10.1016/j.arth.2014.03.009
- 56. 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. Clinical Infectious Diseases. 1 janv 2013;56(1):e1-25.
- 57. Oussedik S, Gould K, Stockley I, Haddad FS. Defining peri-prosthetic infection: Do we have a workable gold standard? The Journal of Bone and Joint Surgery British volume. 2012;94-B(11):1455-6. DOI: 10.1302/0301-620X.94B11.30244
- 58. Dudareva M, Barrett L, Figtree M, Scarborough M, Watanabe M, Newnham R, et al. Sonication versus Tissue Sampling for Diagnosis of Prosthetic Joint and Other Orthopedic Device-Related Infections. Munson E, directeur. J Clin Microbiol. 2018;56(12):e00688-18. DOI: 10.1128/JCM.00688-18
- 59. Bémer P, Léger J, Tandé D, Plouzeau C, Valentin AS, Jolivet-Gougeon A, et al. How Many Samples and How Many Culture Media To Diagnose a Prosthetic Joint Infection: a Clinical and Microbiological Prospective Multicenter Study. Forbes BA, éditeur. J Clin Microbiol. févr 2016;54(2):385-91.
- 60. Gandhi R, Silverman E, Courtney PM, Lee G-C. How Many Cultures Are Necessary to Identify Pathogens in the Management of Total Hip and Knee Arthroplasty Infections? The Journal of Arthroplasty. 2017;32(9):2825-8. DOI: 10.1016/j.arth.2017.04.009
- 61. Abdel MP, Akgün D, Akin G, Akinola B, Alencar P, Amanatullah DF, et al. Hip and Knee Section, Diagnosis, Pathogen Isolation, Culture: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. The Journal of Arthroplasty. 2019;34(2):S361-7. DOI: 10.1016/j.arth.2018.09.020
- 62. Bori G, Muñoz-Mahamud E, Garcia S, Mallofre C, Gallart X, Bosch J, et al. Interface membrane is the best sample for histological study to diagnose prosthetic joint infection. Modern Pathology. avr 2011;24(4):579-84.

- 63. Bjerkan G, Witsø E, Nor A, Viset T, Løseth K, Lydersen S, et al. A comprehensive microbiological evaluation of fifty-four patients undergoing revision surgery due to prosthetic joint loosening. Journal of Medical Microbiology. 2012;61(4):572-81. DOI: 10.1099/jmm.0.036087-0
- 64. Pellegrini A, Legnani C, Meani E. A new perspective on current prosthetic joint infection classifications: introducing topography as a key factor affecting treatment strategy. Arch Orthop Trauma Surg. mars 2019;139(3):317-22.
- 65. Roux A-L, Sivadon-Tardy V, Bauer T, Lortat-Jacob A, Herrmann J-L, Gaillard J-L, et al. Diagnosis of prosthetic joint infection by beadmill processing of a periprosthetic specimen. Clinical Microbiology and Infection. 2011;17(3):447-50. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2010.03359.x
- 66. Hughes JG, Vett er EA, Patel R, Schleck CD, Harmsen S, Turgeant LT, et al. Culture with BACTEC Peds Plus/F bott le compared with conventional methods for detection of bacteria in synovial fl uid. J Clin Microbiol. 2001;39:4468–4471. doi:10.1128/JCM.39.12.4468–4471.2001.
- 67. Font-Vizcarra L, García S, Martínez-Pastor JC, Sierra JM, Soriano A. Blood Culture Flasks for Culturing Synovial Fluid in Prosthetic Joint Infections. Clinical Orthopaedics & Related Research. août 2010;468(8):2238-43.
- 68. Schäfer P, Fink B, Sandow D, Margull A, Berger I, Frommelt L. Prolonged Bacterial Culture to Identify Late Periprosthetic Joint Infection: A Promising Strategy. CLIN INFECT DIS. déc 2008;47(11):1403-9.
- 69. Kheir MM, Tan TL, Ackerman CT, Modi R, Foltz C, Parvizi J. Culturing Periprosthetic Joint Infection: Number of Samples, Growth Duration, and Organisms. The Journal of Arthroplasty. 2018;33(11):3531-3536.e1. DOI: 10.1016/j.arth.2018.06.018
- 70. Portillo ME, Salvadó M, Trampuz A, Plasencia V, Rodriguez-Villasante M, Sorli L, et al. Sonication versus Vortexing of Implants for Diagnosis of Prosthetic Joint Infection. J Clin Microbiol. 2013;51(2):591-4. DOI: 10.1128/JCM.02482-12
- 71. Cazanave C, Greenwood-Quaintance KE, Hanssen AD, Karau MJ, Schmidt SM, Gomez Urena EO, et al. Rapid Molecular Microbiologic Diagnosis of Prosthetic Joint Infection. J Clin Microbiol. 2013;51(7):2280-7. DOI: 10.1128/JCM.00335-13
- 72. Berns E, Barrett C, Gardezi M, Spake C, Glasser J, Antoci V, et al. Current Clinical Methods for Detection of Peri-Prosthetic Joint Infection. Surgical Infections. 2020;21(8):645-53. DOI: 10.1089/sur.2019.314
- 73. Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR, et al. Sonication of Removed Hip and Knee Prostheses for Diagnosis of Infection. N Engl J Med. 2007;357(7):654-63. DOI: 10.1056/NEJMoa061588
- 74. Neut D, van Horn JR, van Kooten TG, van der Mei HC, Busscher HJ. Detection of Biomaterial-Associated Infections in Orthopaedic Joint Implants. Clinical Orthopaedics & Related Research. août 2003;413:261-8.
- 75. Trampuz A, Osmon DR, Hanssen AD, Steckelberg JM, Patel R. Molecular and Antibiofilm Approaches to Prosthetic Joint Infection: Clinical Orthopaedics and Related Research. sept 2003;414:69-88.
- 76. Karbysheva S, Di Luca M, Butini ME, Winkler T, Schu"tz M, Trampuz A (2020) Comparison of sonication with chemical biofilm dislodgement methods using chelating and reducing agents: Implications for the microbiological diagnosis of implant associated infection. PLoS ONE 15(4): e0231389. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231389

- 77. Oliva A, Miele MC, Al Ismail D, Di Timoteo F, De Angelis M, Rosa L, et al. Challenges in the Microbiological Diagnosis of Implant-Associated Infections: A Summary of the Current Knowledge. Front Microbiol. 2021;12:750460. DOI: 10.3389/fmicb.2021.750460
- 78. Monsen T, Lövgren E, Widerström M, Wallinder L. In Vitro Effect of Ultrasound on Bacteria and Suggested Protocol for Sonication and Diagnosis of Prosthetic Infections. J Clin Microbiol. 2009;47(8):2496-501. DOI: 10.1128/JCM.02316-08
- 79. Joyce E, Phull SS, Lorimer JP, Mason TJ. The development and evaluation of ultrasound for the treatment of bacterial suspensions. A study of frequency, power and sonication time on cultured Bacillus species. Ultrasonics Sonochemistry. 2003;10(6):315-8. DOI: 10.1016/S1350-4177(03)00101-9
- 80. Tunney MM, Patrick S, Gorman SP, Nixon JR, Anderson N, Davis RI, et al. Improved detection of infection in hip replacements: A CURRENTLY UNDERESTIMATED PROBLEM. The Journal of Bone and Joint Surgery British volume. 1998;80-B(4):568-72. DOI: 10.1302/0301-620X.80B4.0800568
- 81. Esteban J, Gomez-Barrena E, Cordero J, Martín-de-Hijas NZ, Kinnari TJ, Fernandez-Roblas R. Evaluation of Quantitative Analysis of Cultures from Sonicated Retrieved Orthopedic Implants in Diagnosis of Orthopedic Infection. J Clin Microbiol. 2008;46(2):488-92. DOI: 10.1128/JCM.01762-07
- 82. Piyasena P, Mohareb E, McKellar RC. Inactivation of microbes using ultrasound: a review. International Journal of Food Microbiology. 2003;87(3):207-16. DOI: 10.1016/S0168-1605(03)00075-8
- 83. Kobayashi H, Oethinger M, Tuohy MJ, Procop GW, Bauer TW. Improved Detection of Biofilm-formative Bacteria by Vortexing and Sonication: A Pilot Study. Clinical Orthopaedics & Related Research. 2009;467(5):1360-4. DOI: 10.1007/s11999-008-0609-5
- 84. Ribeiro TC, Honda EK, Daniachi D, Cury RDPL, Da Silva CB, Klautau GB, et al. The impact of sonication cultures when the diagnosis of prosthetic joint infection is inconclusive. Hickok NJ, directeur. PLoS ONE. 2021;16(7):e0252322. DOI: 10.1371/journal.pone.0252322
- 85. Oliva A, Pavone P, D'Abramo A, Iannetta M, Mastroianni CM, Vullo V. Role of Sonication in the Microbiological Diagnosis of Implant-Associated Infections: Beyond the Orthopedic Prosthesis. Dans: Donelli G, directeur. Advances in Microbiology, Infectious Diseases and Public Health. Cham: Springer International Publishing; 2015. DOI: 10.1007/5584 2015 5007
- 86. Portillo ME, Salvadó M, Alier A, Martínez S, Sorli L, Horcajada JP, et al. Advantages of sonication fluid culture for the diagnosis of prosthetic joint infection. Journal of Infection. 2014;69(1):35-41. DOI: 10.1016/j.jinf.2014.03.002
- 87. Erivan R, Villatte G, Eymond G, Mulliez A, Descamps S, Boisgard S. Usefulness of sonication for diagnosing infection in explanted orthopaedic implants. Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research. 2018;104(4):433-8. DOI: 10.1016/j.otsr.2017.11.021
- 88. Rothenberg AC, Wilson AE, Hayes JP, O'Malley MJ, Klatt BA. Sonication of Arthroplasty Implants Improves Accuracy of Periprosthetic Joint Infection Cultures. Clinical Orthopaedics & Related Research. 2017;475(7):1827-36. DOI: 10.1007/s11999-017-5315-8
- 89. Janz V, Wassilew GI, Kribus M, Trampuz A, Perka C. Improved identification of polymicrobial infection in total knee arthroplasty through sonicate fluid cultures. Arch Orthop Trauma Surg. 2015;135(10):1453-7. DOI: 10.1007/s00402-015-2317-4
- 90. Liu H, Zhang Y, Li L, Zou HC. The application of sonication in diagnosis of periprosthetic joint infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2017;36(1):1-9. DOI: 10.1007/s10096-016-2778-6

- 91. Piper KE, Jacobson MJ, Cofield RH, Sperling JW, Sanchez-Sotelo J, Osmon DR, et al. Microbiologic Diagnosis of Prosthetic Shoulder Infection by Use of Implant Sonication. J Clin Microbiol. 2009;47(6):1878-84. DOI: 10.1128/JCM.01686-08
- 92. Holinka J, Bauer L, Hirschl AM, Graninger W, Windhager R, Presterl E. Sonication cultures of explanted components as an add-on test to routinely conducted microbiological diagnostics improve pathogen detection: SONICATION CULTURES IMPROVE PATHOGEN DETECTION. J Orthop Res. 2011;29(4):617-22. DOI: 10.1002/jor.21286
- 93. Flurin L, Greenwood-Quaintance KE, Esper RN, Sanchez-Sotelo J, Patel R. Sonication improves microbiologic diagnosis of periprosthetic elbow infection. Journal of Shoulder and Elbow Surgery. 2021;30(8):1741-9. DOI: 10.1016/j.jse.2021.01.023
- 94. Padolino A, Cataldo G, Tarallo L, Fabbri E, Merolla G, Micheloni GM, et al. Implant sonication versus intraoperative tissue sample cultures for Periprosthetic Joint Infection (PJI) of Shoulder Arthroplasty. Acta Biomed. 26 juill 2021;92(S3):e2021009.
- 95. Stylianakis A, Schinas G, Thomaidis PC, Papaparaskevas J, Ziogas DC, Gamaletsou MN, et al. Combination of conventional culture, vial culture, and broad-range PCR of sonication fluid for the diagnosis of prosthetic joint infection. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2018;92(1):13-8. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.04.008
- 96. Del Pozo JL, Patel R. Infection Associated with Prosthetic Joints. N Engl J Med. 2009;361(8):787-94. DOI: 10.1056/NEJMcp0905029
- 97. Lutz, M.-F., Berthelot, P., Fresard, A., Cazorla, C., Carricajo, A., Vautrin, A.-C., ... Lucht, F. (2005). Arthroplastic and osteosynthetic infections due to Propionibacterium acnes: a retrospective study of 52 cases, 1995–2002. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 24(11), 739–744. doi:10.1007/s10096-005-0040-8
- 98. Zeller, V., Ghorbani, A., Strady, C., Leonard, P., Mamoudy, P., & Desplaces, N. (2007). Propionibacterium acnes: An agent of prosthetic joint infection and colonization. Journal of Infection, 55(2), 119–124. doi:10.1016/j.jinf.2007.02.006
- 99. Janz V, Wassilew GI, Hasart O, Matziolis G, Tohtz S, Perka C. Evaluation of sonicate fluid cultures in comparison to histological analysis of the periprosthetic membrane for the detection of periprosthetic joint infection. International Orthopaedics (SICOT). 2013;37(5):931-6. DOI: 10.1007/s00264-013-1853-1
- 100. Morawietz L. Proposal for a histopathological consensus classification of the periprosthetic interface membrane. Journal of Clinical Pathology. 2006;59(6):591-7. DOI: 10.1136/jcp.2005.027458
- 101. Abblitt WP, Ascione T, Bini S, Bori G, Brekke AC, Chen AF, et al. Hip and Knee Section, Outcomes: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. The Journal of Arthroplasty. 2019;34(2):S487-95. DOI: 10.1016/j.arth.2018.09.035
- 102. 102 Muñoz-Gallego I, Meléndez-Carmona MÁ, Lora-Tamayo J, Garrido-Allepuz C, Chaves F, Sebastián V, et al. Microbiological and Molecular Features Associated with Persistent and Relapsing Staphylococcus aureus Prosthetic Joint Infection. Antibiotics. 2022;11(8):1119. DOI: 10.3390/antibiotics11081119
- 103. Larsen LH, Khalid V, Xu Y, Thomsen TR, Schønheyder HC, Christensen PH, et al. Differential Contributions of Specimen Types, Culturing, and 16S rRNA Sequencing in Diagnosis of Prosthetic Joint Infections. Patel R, directeur. J Clin Microbiol. 2018;56(5):e01351-17. DOI: 10.1128/JCM.01351-17
- 104. Jensen LK, Koch J, Henriksen NL, Bue M, Tøttrup M, Hanberg P, et al. Suppurative Inflammation and Local Tissue Destruction Reduce the Penetration of Cefuroxime to Infected Bone Implant Cavities. Journal of Comparative Pathology. 2017;157(4):308-16. DOI: 10.1016/j.jcpa.2017.10.001

- 105. Frimodt-Møller N, Riegels-nielsen P. Antibiotic penetration into the infected knee: A rabbit experiment. Acta Orthopaedica Scandinavica. 1987;58(3):256-9. DOI: 10.3109/17453678709146479
- 106. Schurman DJ, Hirshman HP, Nagel DA. Antibiotic penetration of synovial fluid in infected and normal knee joints. Clin Orthop Relat Res. 1978;(136):304-10.
- 107. Thabit AK, Fatani DF, Bamakhrama MS, Barnawi OA, Basudan LO, Alhejaili SF. Antibiotic penetration into bone and joints: An updated review. International Journal of Infectious Diseases. 2019;81:128-36. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.02.005
- 108. Rieber H, Frontzek A, Heinrich S, Breil-Wirth A, Messler J, Hegermann S, et al. Microbiological diagnosis of polymicrobial periprosthetic joint infection revealed superiority of investigated tissue samples compared to sonicate fluid generated from the implant surface. International Journal of Infectious Diseases. 2021;106:302-7. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.03.085

Attestation d'avis favorable du Comité d'Ethique

COMITE D'ETHIQUE

des Facultés de Médecine, d'Odontologie, de Pharmacie, des Ecoles d'Infirmières, de Kinésithérapie, de Maïeutique et des Hôpitaux

Strasbourg: le 15 mai 2023

Dr Barthel et Dr Ronde-Oustau

HUS

Jean SIRILIA Dogos

Allek e social per Amerikken KASPROVICZ NHC Tel:: (33) 03 #8 65 68 76

> Ante-maie madingursmusikum m

Reference : CE-2023-52

Chers collègues

Horaties d'obserture : « du baut au trembeil de 08500 à 12500

de 15600 è 16600

Le comité d'étrique vous remercle d'avoir soumis l'étude non interventionnelle intitulée «Apport de la sonication des implants au diagnostic d'infection de prothésa articulairs : Étude rétrospective de cohorts de 2019 à 2022 au C.H.U. de Strasbourg ».

Après en avoir delibéré, le comité d'éthique émet un avis favorable à cette étude et nous restons à votre disposition pour les aspects éthiques et réglementaires.

Pr François Clauss

Paculté de médecine Becrétariet Général 4, nu Kindblego F-87085 Steelbang Cener

TA: :33) (33-88.85.34.68 Feb: :33) (23-88.85.34.24 www-unishe.ii meteoregyth-up -except

Déclaration sur l'honneur concernant le plagiat

DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Document avec signature originale devant être joint:

- à votre ménipire de D.F.S.
- à votre dossier de démande de soutenance de thèse

Nom RECENCE Prénum Allica

Avant été informétét qu'en mappropriant tout ou partie d'une ceuvre pous bintegrer dans mon proprié métroire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un dels de contrefaçon au sens de farticle 1.335.1 et suivants ou code de la propriéte intéllectuelle et que re délit était communit d'une fraude pouvaint portier leu, à des poursuites périales conformément à la vir du 23 décembre 1901 dès de répréssion des fraudes nans les examens et concours publics.

Ayant èté aviseté) que le président de l'universaté serà enformé de cette tentative de fraude ou de plaquat, afte qu'il saignese la pomoction ensegonaire commencer.

Ayant eté informéter qu'en cas de pusper, la souvenance du memoire de spécialité estru de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans famente de la déclison que presidra la juridiction disciplinaire de l'université.

l'altreste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie discurets) dejà existantetti, a fexception de quelques preves stations dans le texte, mises entre guillemess et référencées nans la biolographie de eron crétooire.

A écrire à la main : « l'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que l'encours en cas de déclimation emonée ou incomplète ».

of abest one I have does common the make the planere

Signature originale:

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse