

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)

[illegible]

[illegible]

1. *Chlorophyll a* and *Chlorophyll b* content were determined using a spectrophotometer (Shimadzu UV-1601) at 663 nm and 646 nm, respectively. The total chlorophyll content was calculated using the following formula: $\text{Total Chlorophyll} = \frac{12.7 \times \text{Abs}_{663} + 22.9 \times \text{Abs}_{646}}{1000}$. The carotenoid content was determined using a spectrophotometer (Shimadzu UV-1601) at 440 nm. The total carotenoid content was calculated using the following formula: $\text{Total Carotenoid} = \frac{1000 \times \text{Abs}_{440}}{22.9}$.

[illegible]

C- ENSEIGNANTE ASSOCIÉE DE MÉDECINE FAMILIALE

CS - DOCTEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

[illegible]

C2 - MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE - TITULAIRE

Dr. UVAHILL, Editor
The Journal of Education

CS - MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

1200 (1000) 1.15 (1.15)
 1200 (1000) 1.15 (1.15)
 1200 (1000) 1.15 (1.15)
 1200 (1000) 1.15 (1.15)
 1200 (1000) 1.15 (1.15)

U • PRATICIENS HOSPITALIERS • CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

[illegible]

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'infatigable 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 sous antibiothérapie	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	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 micro-organisme 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 morbi-mortalité 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 pseudo-capsule 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-à-vis 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.

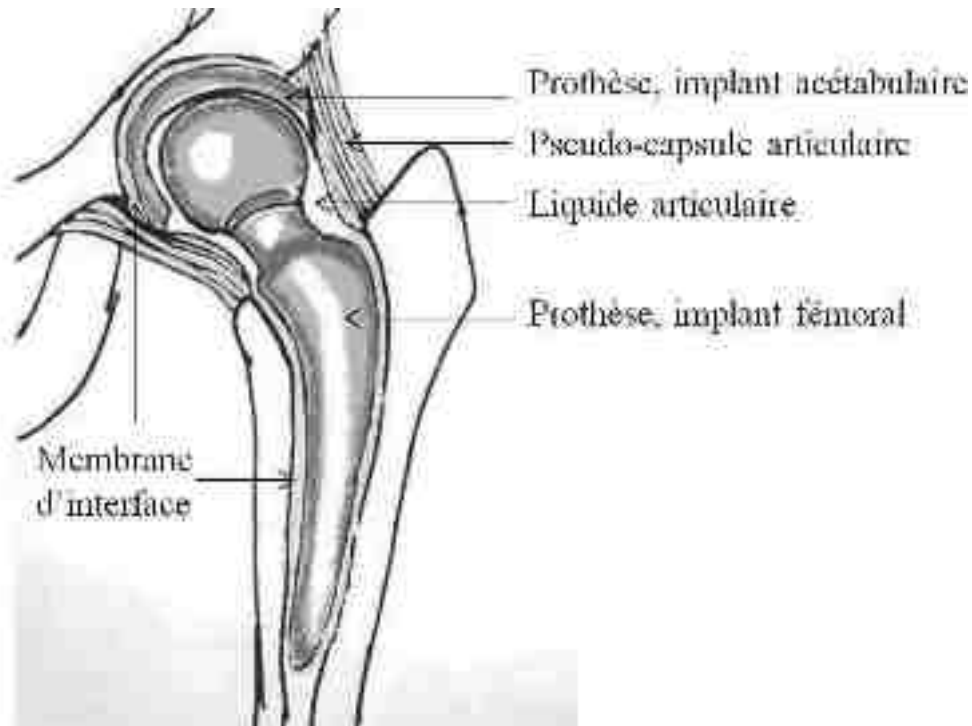


Figure 1 : Représentation schématique des éléments de la néo-articulation coxo-fémorale après arthroplastie totale de hanche gauche

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 micro-organismes 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 micro-organismes 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 dessiccation, 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 (bêta-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'infection²⁷, le profil du patient ou l'état des tissus musculo-cutanés recouvrant l'implant²⁸. Nous ne décrivons 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 aiguës 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 aiguë, 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.

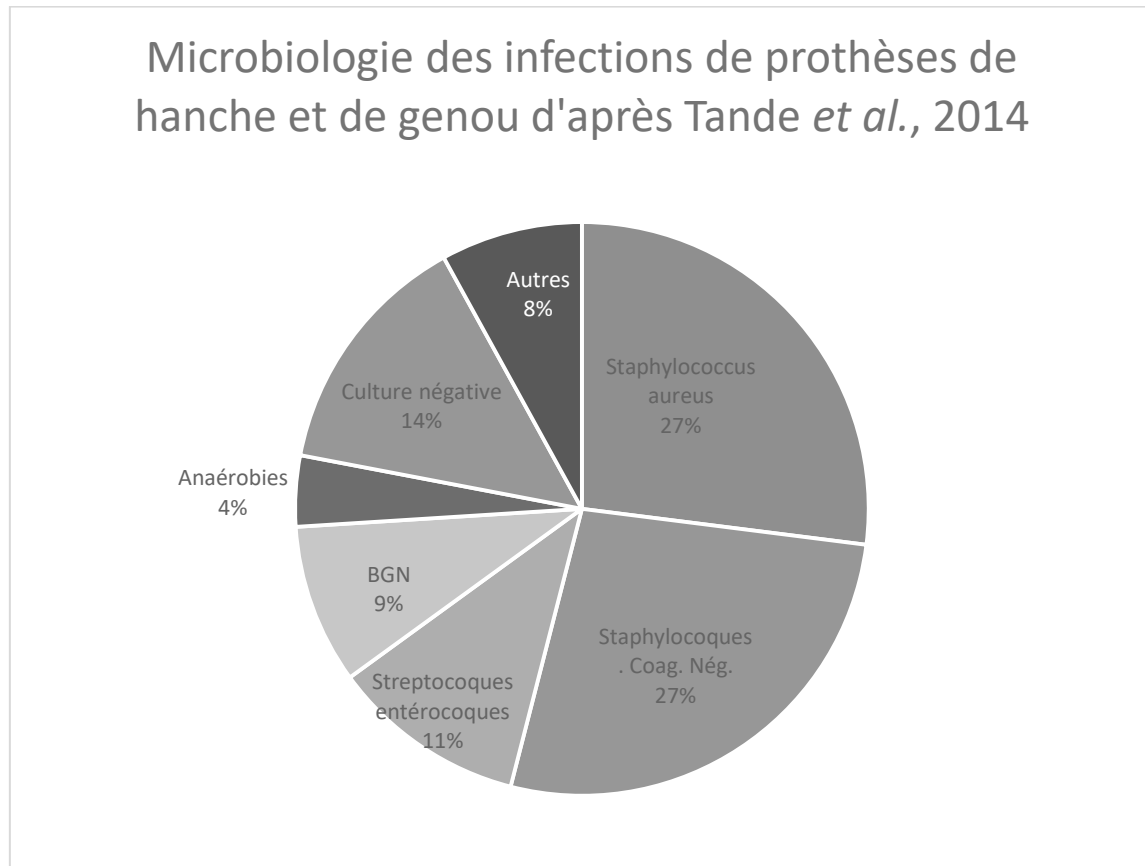


Figure 2. Microbiologie des infections de prothèses de hanche et de genou (d'après Tande et al, 2014)¹

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 peropératoire¹.

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 aiguës 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 31,3% respectivement étaient à culture négative⁴⁷.

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 échantillons⁵⁴. Une autre hypothèse pour expliquer ces cas

à culture négative repose sur l'implantation microbienne sous forme de biofilm adhérent 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 (tous les résultats négatifs)	Infection possible (2 résultats positifs)	Infection confirmée (tout résultat positif)
Eléments cliniques et analyses sanguines			
Aspects cliniques	Cause alternative évidente à la dysfonction de l'implant (ex : fracture péri-prothétique 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/ μ L)	$\geq 1,500$	> 1,500	> 3,000
Polynucléaires neutrophiles (%)	$\geq 65\%$	> 65%	> 80%
Biomarqueurs du liquide synovial			
Alpha-défensine			Test rapide positif (hors pathologie articulaire inflammatoire ou hématome)
Microbiologie			
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 causes 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 certain⁵⁸. D'autre part, certains travaux rapportent une perte de spécificité des résultats engendrée par la multiplication des échantillons².

Dès 2011 le consensus MSIS rédigé par PARVIZI *et al.* propose une fourchette de 3 à 5 prélèvements maximum, qui est toujours d'actualité⁵⁵. 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 plus⁶¹.

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 micro-organismes 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 ensemercer 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 al* 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 auteurs^{1, 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 péri-prothétiques, qui est elle-même moyennement sensible⁵⁸.

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 *DxCare* 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 étéensemencés par quadrants, avec 10µL d'échantillon prélevés à l'oesse 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 égalementensemencés 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.

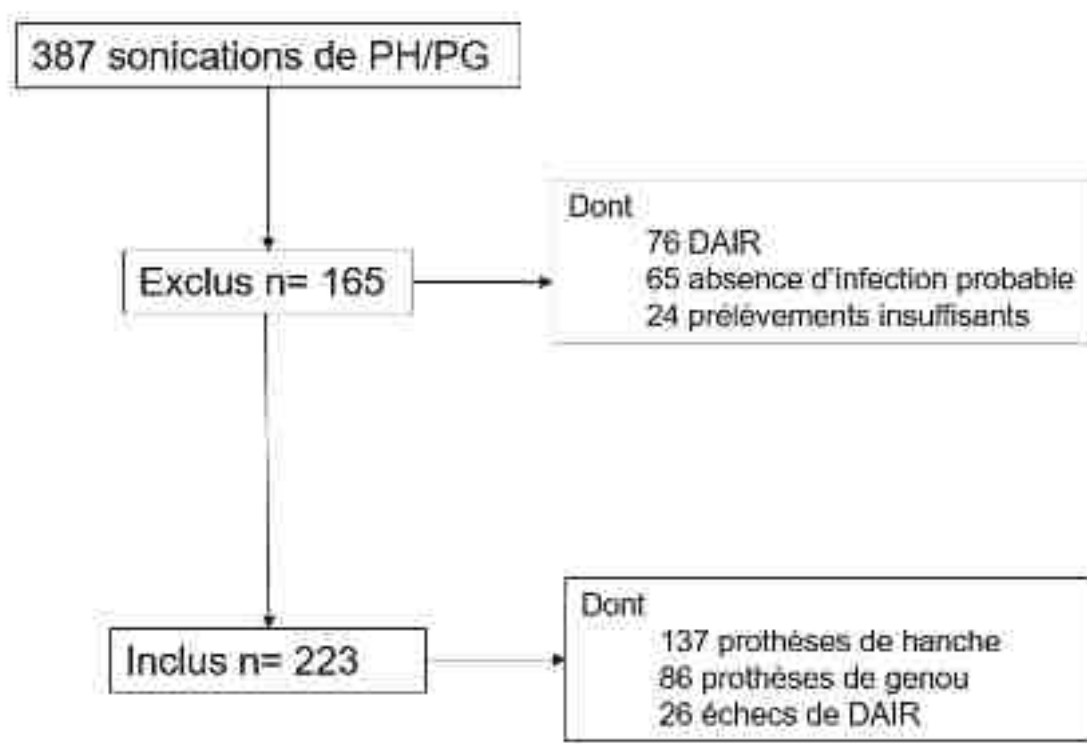


Figure 4. Diagramme de flux

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%. Quarante-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)

	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. Épidémiologie 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 *Finexgoldia 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.

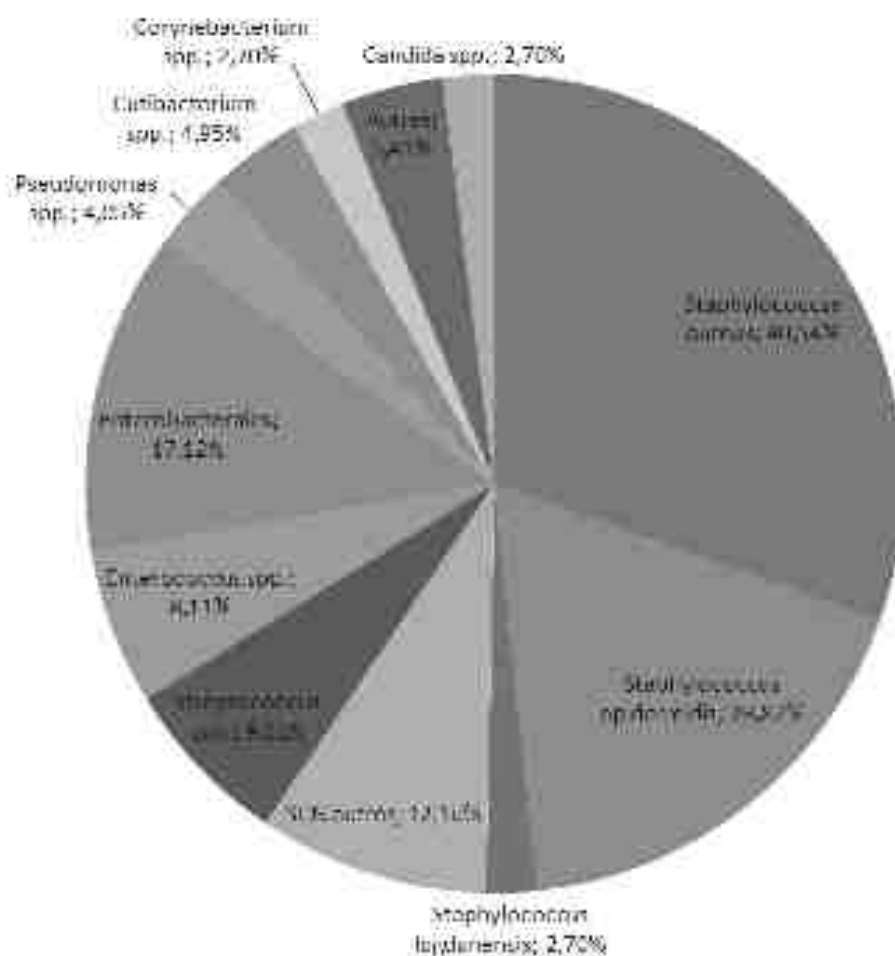


Figure 5. Prévalence des espèces infectantes, population entière (n=223).

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)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	11	36,67%
<i>Staphylococcus aureus</i>	6	20,00%
<i>Cutibacterium spp.</i>	4	13,33%
Autres	3	10,00%
<i>Dont Finegoldia magna</i>	2	6,67%
<i>Parvimonas micra</i>	1	3,33%
<i>Streptococcus spp.</i>	2	6,67%
Entérobactéries	1	3,33%
SCN autres	1	3,33%
<i>Corynebacterium spp.</i>	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 antibiothérapie (n=73)		Sans antibiothérapie (n=149)		Comparaison
	Effectif	Proportion	Effectif	Proportion	<i>p</i>
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
Prothèse de hanche	47	64,38%	89	59,73%	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

** délai supérieur à 1 an après début du suivi

*** mortalité toute cause

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

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 s'agissait d'une opération de chirurgie digestive

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.

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 mono-microbienne 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, *Enterobacterales*). 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.

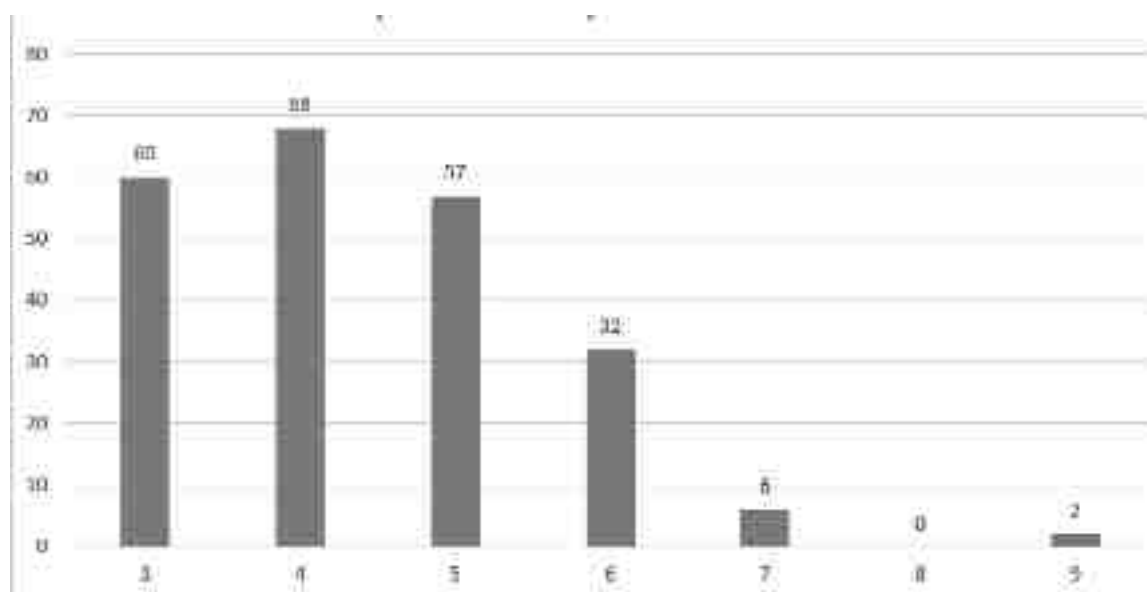


Figure 7 : Effectif par nombre total de prélèvements standards (n=223)

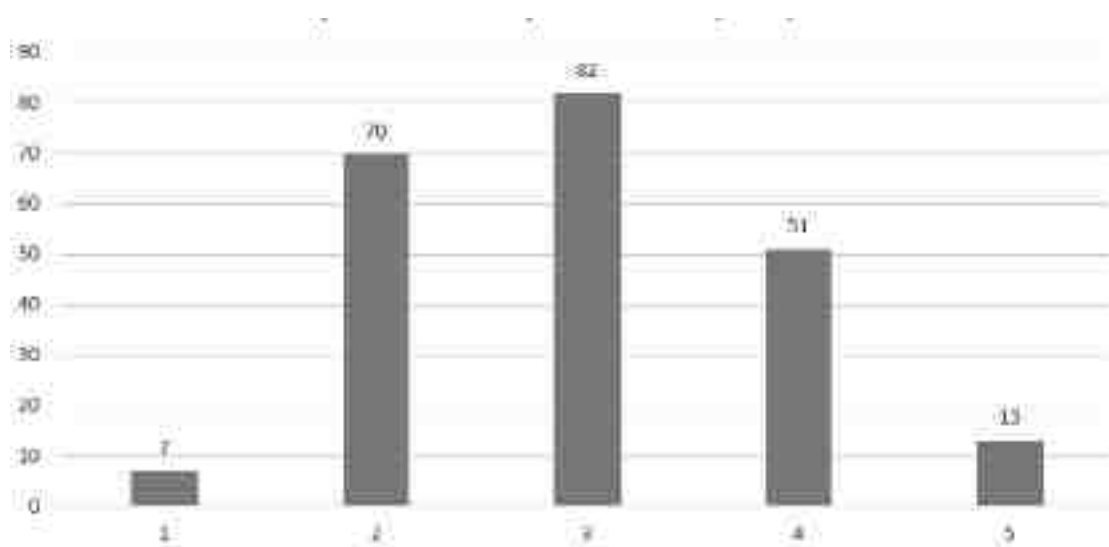


Figure 8 : Effectif par nombre de prélèvements standards per-opérateurs (n=223)

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 peropératoires		
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.

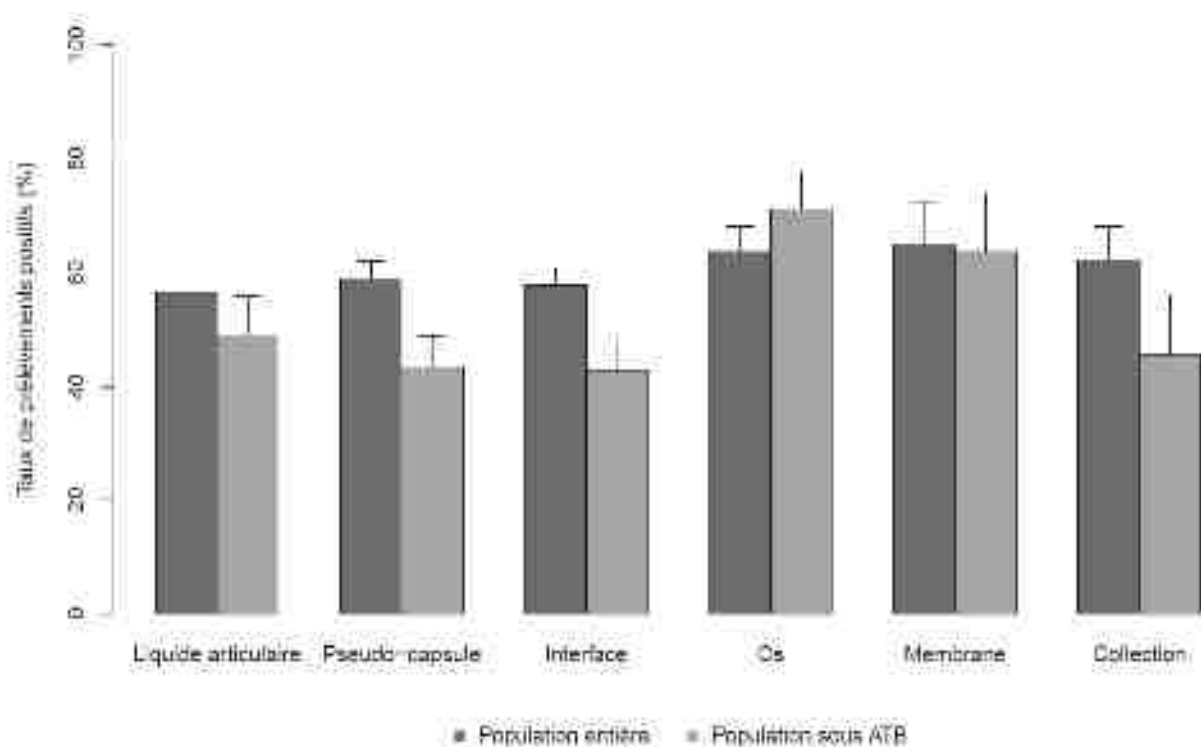


Figure 9. Taux de positivité des prélèvements per-opératoires, population entière et population sous antibiothérapie.

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 influencer 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'infirmerie 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 sur les techniques que nous avons employées 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 littéraires. 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 genou⁸⁸.

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 os⁵⁹. 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 péri-prothétiques 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 aiguë. 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 osseux¹⁰⁴. *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 aiguës, 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 sonication⁵⁸.

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 22.11.2023

Le président du jury de thèse

Professeur Yves HANSMANN



VU et approuvé

Strasbourg, le 28 NOV. 2023

Le Doyen de la Faculté de

Médecine, Maîtrise et Sciences de la Santé

Professeur Jean SIBILLA



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/pjguideline> Published March 11, 2019
8. Shohat N, Bauer T, Buttarro 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, Rozenblds 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, Rougureau 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. Épidémiologie 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 Réparatrice 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. Lemaignan 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 follow-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 distress: 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, Sergeant 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 America. *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, Vetter EA, Patel R, Schleck CD, Harmsen S, Turgeant LT, et al. Culture with BACTEC Peds Plus/F bottle compared with conventional methods for detection of bacteria in synovial fluid. *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, Schütz 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, Prestler 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/NEJMcip0905029
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. 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 Ronda-Oustau

HUS

Jean SIBILJA

Docteur

Attesté par
Amirouche KABRACOWICZ
NRC
Tél : (33) 03 88 85 08 70
amirouche.kabrakowicz@univ-strasbourg.fr

Référence : CE-2023-52

Chers collègues

Horaires d'ouverture :

• du lundi au vendredi
de 08h00 à 12h00
de 13h00 à 16h00

Le comité d'éthique vous remercie d'avoir soumis l'étude non interventionnelle intitulée
«Apport de la sonication des implants au diagnostic d'infection de prothèse
articulaires : Étude rétrospective de cohorte de 2019 à 2022 au C.H.U. de
Strasbourg».

Après en avoir délibéré, 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

Faculté de médecine
Secrétariat Général
4, rue Kœnigsmann
F-67085 Strasbourg Cedex
Tél : (33) 03 88 85 34 98
Fax : (33) 03 88 85 34 34
www.unistra.fr
medecine@unistra.fr



Déclaration sur l'honneur concernant le plagiat

DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Faculté de médecine
maladie et sciences de la santé
Université de Strasbourg

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.,
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : RACHA Prénoms : Alia

Avant être informée que en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L.335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitué d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1907 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

Avant être informée que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente.

Avant être informée que en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université.

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents (tout ou partie d'ouvrages) déjà existants, à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mais entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration émise ou incomplète »

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration émise ou incomplète

Signature originale :

A. Rachat, le 24/11/2023

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