

La prothèse de hanche infectée : le point de vue du médecin**Arthroplasty hip infection: the physician point of view**

Guillaume **Coiffier**^{a,b,c}, Géraldine **Bart**^{a,c}

^a Service de Rhumatologie, CHU de Rennes, Hôpital Sud, 16 boulevard de Bulgarie, 35203 Rennes cedex 2, France.

^b NuMeCan U1241 CIMLAD, Université de Rennes 1, 2 Rue Henri le Guilloux, 35000 Rennes, France.

^c Centre de référence en infections ostéoarticulaires complexes du Grand Ouest (CRIOGO), CHU de Rennes, 35043 Rennes cedex, France.

Mail : guillaume.coiffier@chu-rennes.fr; geraldine.bart@chu-rennes.fr

Tel (commun) : 02 99 26 71 40

Fax (commun) : 02 99 26 71 90

Aucun conflit d'intérêt

Résumé :

La chirurgie de prothèse totale de hanche est l'une des chirurgies orthopédiques les plus fréquentes, avec comme indication principale la coxarthrose. L'infection de PTH, qu'elle soit précoce ou tardive, survient dans 1 à 1,5 % des cas. Certains facteurs de risques (modifiables ou non) ont été mis en évidence, tels que l'obésité, le diabète, la corticothérapie, la dénutrition protidique, l'anémie, ou encore le tabagisme. La prise en compte préopératoire de ces facteurs de risques est donc indispensable pour limiter le risque infectieux, nécessitant parfois de retarder ou contre-indiquer la chirurgie.

La prescription de certains des traitements immunomodulateurs de nos patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique doit être adaptée et la dose de corticoïdes diminuée à moins de 10 mg/jour.

Le traitement des infections de PTH repose sur deux axes principaux que sont la chirurgie et l'antibiothérapie. Nous détaillerons les principales molécules que le rhumatologue peut être amené à utiliser en fonction des micro-organismes les plus fréquemment en cause, ainsi que l'adaptation éventuelle des traitements de fond de nos patients immunodéprimés.

Mots-clés :

Infection, Prothèse de hanche, Diagnostic, Antibiotiques, Polyarthrite rhumatoïde

Abstract

Total Hip replacement is one of the most common orthopaedic surgeries, and its most frequent indication is osteoarthritis. Prosthetic Hip infection (PHI) can occur in 1 to 1.5 percent of cases.

Some risk factors have been identified (modifiable or not), such as obesity, diabetes, corticosteroids, malnutrition, anemia, or smoking. These risk factors must be screened before surgery, and be corrected preoperatively to decrease the risk. Sometimes surgery must be delayed or abandoned.

Prescription of some of our chronic inflammatory rheumatism patients' immunosuppressive drugs must be modified and steroids prescription must be lowered under 10 mg per day.

PHI treatment is based on 2 axis: surgery and antibiotic therapy. In this paper we describe the most important molecules the rheumatologist has to know in correlation with the most frequent micro-organism found in prosthesis infections, and how to deal with immunosuppressive drugs we usually prescribe to our RA patients.

Keywords: Infection; Hip arthroplasty; Diagnosis; Antibiotic therapy; Rhumatoid arthritis

1. Définition et Epidémiologie d'une infection de PTH

La prothèse de hanche est une chirurgie orthopédique fréquente. En France, en utilisant la base de données hospitalière nationale du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) pour les années 2008 à 2014 [1], 1 049 637 arthroplasties de hanche (incluant les arthroplasties primaires par prothèse totale (PTH), les prothèses intermédiaires primaires, et les arthroplasties de remplacement) ont été réalisées, soit une incidence de 241 pour 100 000 habitants en 2014. Les reprises de PTH représentaient 11,7 %. La coxarthrose était de loin la première indication motivant la réalisation de la PTH (62 %).

L'infection de PTH est définie par la présence d'un micro-organisme cultivable (bactérie ou champignon) en contact avec le matériel orthopédique. L'infection peut être nosocomiale, définie lorsque le micro-organisme pathogène est inoculé lors de l'intervention chirurgicale et que les signes cliniques surviennent dans l'année qui suit la pose de PTH. Elle est dite précoce, lorsque les signes cliniques d'infections surviennent dans les 30 jours après la chirurgie prothétique, et tardive lorsque les signes cliniques d'infection surviennent entre 30 jours et 12 mois après la chirurgie prothétique. Une PTH peut également être infectée par voie hématogène à partir d'une infection à distance, et ceci même des années après la mise en place de la prothèse.

L'infection de PTH complique 1 à 1,5 % des prothèses posées. La densité d'incidence d'infection sur PTH était estimée à 1,35 [IC95 % 1,30- 1,40] entre 2008 et 2011 en France [2]. Une prothèse intermédiaire (vs. PTH) et un âge > 65 ans était associé à cette complication [3].

Sur le plan microbiologique, l'infection de PTH est le plus souvent monomicrobienne (85 %). Les Staphylocoques sont l'espèce bactérienne la plus fréquente (40 % de *S. aureus*, 20 % de SCN), devant les Streptocoques (15 %) et Entérobactéries (BGN) (10 %). Une infection précoce (< 30 jours) révèle habituellement une infection à pathogène virulent comme les *S. aureus*, Streptocoques β -hémolytiques ou plus rarement par Entérobactéries [4].

2. Quels sont les facteurs de risque d'infection de PTH et peut-on les modifier ? (Tableau 1)

Alors que la coxarthrose est l'indication la plus fréquente de mise en place de PTH, il est maintenant reconnu le lien physiopathologique entre arthrose et syndrome dysmétabolique [5].

Un grand nombre de patients présentant une indication à la mise en place d'une PTH présenteront donc

une obésité ou un diabète qui sont les 2 facteurs de risque majeurs d'infection de PTH. Le risque d'infection est multiplié par 4,2 pour PTH en cas d'obésité sévère (IMC > 35) [6] et par 4,0 en cas de diabète déséquilibré [7]. Aussi, le taux d'infection est proche de 5 % chez les obèses et de 10 % chez les obèses et diabétiques [8]. Pour ces raisons, l'Association américaine des chirurgiens de la hanche et du genou recommande de retarder une chirurgie de PTH en cas d'obésité morbide (IMC > 40) associée à des comorbidités (telles que le diabète), d'attendre une perte de poids significative (10 %) et l'équilibre du diabète (HbA1c < 7,0 %) [9]. En effet, un amaigrissement modéré de 5 % s'est montré insuffisant pour diminuer le risque infectieux [10].

Un mauvais état nutritionnel avec dénutrition protidique augmente significativement le risque d'infection de PTH. Le meilleur marqueur de dénutrition protidique associé à une complication infectieuse au cours d'une arthroplastie était un taux diminué de l'albumine sérique (< 35 g/L) (OR 4,69 ; CI95 %, 2,43-9,09 ; $p < 0.001$). L'anémie était le second facteur indépendant de risque infectieux (OR 2.72 ; CI95 %, 1,10-2,72 ; $p = 0.018$) devant être recherchée systématiquement en pré-opératoire [11].

L'arrêt du tabac doit également être envisagé car outre le retard de cicatrisation tissulaire, le risque infectieux est doublé chez les fumeurs. Un arrêt du tabagisme actif 6 à 8 semaines avant l'intervention ferait disparaître le surrisque infectieux [12]. L'information du patient de la réalisation d'un dosage de métabolites de la nicotine (sanguin ou urinaire) avant la date opératoire pour vérifier l'exactitude du sevrage tabagique pourrait en améliorer l'efficacité [13].

La présence d'une pathologie chronique déséquilibrée : Cirrhose Child B ou C, Immunodépression (transplantation d'organe, corticothérapie systémique > 10 mg/j ou maladie VIH non contrôlée définie par un taux de CD4 < 400/mm³ et/ou une charge virale détectable > 50 copies/mL) [14] augmente significativement le risque infectieux péri-opératoire et contre-indique temporairement la chirurgie. Cette pathologie doit être prise en charge prioritairement avant de reconsidérer la mise en place de la PTH [15].

Enfin, l'addition de certaines comorbidités telles que l'insuffisance rénale chronique sévère/hémodialyse, la pathologie néoplasique métastatique, un antécédent de chirurgie sur le même site anatomique ou la présence d'une anticoagulation efficace pour pathologie cardio-vasculaire sont à prendre en compte pour l'évaluation du risque de complication infectieuse lors de la mise en place d'une PTH [15-17].

3. Comment gérer les traitements de fond immunomodulateurs de nos patients suivis pour rhumatismes inflammatoires chroniques avant la mise en place d'une PTH, et en cas d'infection de PTH survenant sous traitement ?

3.1. Gestion des traitements immunomodulateurs avant chirurgie de PTH.

Des recommandations de l'*American College of Rheumatology* sur la prise en charge des traitements de fond des patients atteints de RIC éligible à une PTH ont été publiées en 2017 [18] (Tableau 2).

Un traitement de fond synthétique (csDMARDs) (méthotrexate, léflunomide, hydroxychloroquine et/ou sulfasalazine) peut être continué sans interruption avant une chirurgie de PTH. Le risque d'infection sous ces traitements n'était pas augmenté, mais au contraire diminué lors de la poursuite de ces traitements avec un RR 0.39 ; IC95 % (0,17-0,91) [19,20].

En cas de traitement de fond par biologique (bDMARDs) anti-TNF et non anti-TNF (sauf rituximab), il ne semble pas y avoir d'intérêt à interrompre le traitement plus d'un mois avant la chirurgie. Pour l'etanercept, ce délai peut être diminué à 14 jours. En cas de traitement par rituximab, le délai souhaitable avant la chirurgie est de 6 mois, en raison de la déplétion prolongée lymphocytaire B après ce traitement.

Plusieurs études épidémiologiques [21,22] rapportent une incidence d'infection de PTH plus élevée au cours de la PR comparativement aux indications pour coxarthrose avant l'utilisation large des bDMARDs dans le traitement de la PR. Depuis l'utilisation des biothérapies, la survenue d'infection de PTH a diminué parallèlement au meilleur contrôle de la PR [23,24]. En effet, une activité élevée de la maladie selon le DAS28 et l'utilisation de corticoïdes était associée à une augmentation des complications et de la mortalité après une chirurgie prothétique [25].

En revanche, de nombreuses études rapportent l'augmentation du risque infectieux par une corticothérapie systémique, en particulier pour des doses > 10 mg/j [26].

3.2. Gestion des traitements immunomodulateurs en cas d'infection de PTH

En cas d'infection de PTH survenant sous csDMARDs celui-ci n'a pas lieu d'être arrêté.

Concernant les corticoïdes, il n'est pas recommandé de les arrêter à la phase aiguë du sepsis en raison du risque d'insuffisance surrénalienne. Leur indication serait même actuellement discutée dans certains états

septiques sévères [27]. Une supplémentation par Hydrocortisone peut se discuter en cas de dose journalière de corticoïdes < 10 mg/jour, en particulier en cas de signes généraux associés au sepsis.

Par contre, en cas d'infection de PTH survenant sous traitement anti-TNF alpha, il semblerait que l'infection soit plus sévère, avec 60 % de bactériémie et 20 % de passage en service de réanimation [28].

Tout bDMARDs doit impérativement être suspendue jusqu'à la guérison clinique [29]. Il est important de rappeler que toute infection sévère survenant sous bDMARDs doit faire l'objet d'une déclaration en pharmacovigilance.

La reprise ultérieure de la biothérapie sera discutée au cas par cas en fonction de l'activité de la maladie rhumatologique sous-jacente et du risque infectieux persistant. En effet, bien que l'on dispose aujourd'hui de recommandations concernant les délais de l'arrêt des biothérapies avant une chirurgie prothétique, il n'y a pas à l'heure actuelle de consensus quant à la reprise d'un traitement bDMARDs après une infection de PTH.

4. L'infiltration de hanche augmente-t-elle le risque infectieux avant la mise en place d'une PTH ?

Plusieurs revues systématiques de la littérature jusqu'en 2016 étaient rassurantes sur la réalisation d'infiltration intra-articulaire coxo-fémorale avant la réalisation d'une PTH [30,31]. Une méta-analyse [32] en 2014 rapportait que l'injection de stéroïdes n'avait pas d'effet significatif sur les taux d'infection profonde (RR 1,87 ; IC95 % (0,80-4,35) ; $p = 0,15$) ou superficielle (RR 1,75 ; IC95 % (0,76-4,04) ; $p = 0,19$). Toutefois, depuis ces travaux, deux nouvelles études épidémiologiques [33,34] sur un grand nombre de patients ont démontré une augmentation de l'incidence des infections survenant dans les 6 mois suivant la mise en place d'une PTH en cas d'infiltration de corticoïdes dans les 3 mois avant la chirurgie par rapport au groupe contrôle sans infiltration (1,76 % vs 1,21 %, $p = 0,022$ [33] et 3,74 % vs 2,45 %, $p = 0,019$ [34]). De même, la réalisation de plusieurs infiltrations intra-articulaires coxofémorales dans l'année précédent la chirurgie prothétique augmenterait significativement la survenue d'infection sur PTH comparativement à une seule infiltration (6,6 % vs 2,0 %, $p = 0,04$) [35].

Aussi, il semble raisonnable de ne pas recommander la réalisation de plusieurs infiltrations articulaires coxofémorales de corticoïdes dans l'année qui précède la mise en place d'une PTH et de respecter un délai d'au moins 3 mois avant la pose de PTH si une infiltration a été réalisée.

5. *Quels signes clinico-radiographiques doivent faire suspecter une infection de PTH par le rhumatologue ?*

L'ensemble des signes cliniques présents en cas d'infection sur matériel de PTH sont aspécifiques.

Une infection précoce doit être évoquée devant des signes locaux péri-cicatriciels (cicatrice inflammatoire, désunion cicatricielle, écoulement), une fièvre, ou toute douleur inguinale ou péri-trochantérienne anormale.

Les radiographies ne sont pas modifiées en cas d'infection précoce. Un liseré clair ou géode à l'interface entre le matériel prothétique et l'os péri-prothétique associé volontiers à des appositions périostées sont des anomalies radiographiques devant faire évoquer une infection tardive. Un descellement de l'implant cotyloïdien peut compliquer une infection chronique.

La réalisation d'une scintigraphie osseuse au Tc99m, bien que souvent prescrite n'est pas recommandée. En effet, même si l'association d'une hyperhémie, d'une augmentation de la diffusion tissulaire et d'une hyperfixation du radiotracer au temps tardif permet d'évoquer le diagnostic d'infection avec une excellente sensibilité (> 90%) dès les 24 à 48 premières heures après le début de l'infection, sa spécificité est mauvaise (de l'ordre de 35 %), ne permettant pas de différencier un descellement septique d'un descellement mécanique sur une prothèse de hanche [36]. Ce remaniement ostéoblastique caractérisé par une hyperfixation périprothétique peut être observé jusqu'à 12 mois en cas de PTH.

6. *Comment confirmer le diagnostic d'infection de PTH ?*

Sur le plan biologique, un syndrome inflammatoire (élévation de la CRP) est le plus souvent présent en cas d'infection précoce ou tardive par voie hématogène. Il peut être toutefois très modéré ou absent en cas d'infection tardive à micro-organisme peu virulent. Les hémocultures sont le plus souvent négatives (positivité < 10 %) en cas d'infection nosocomiale. Elles peuvent être rentables en cas d'infection tardive par voie hématogène (positivité \approx 50 %). Aucun autre marqueur sanguin n'est actuellement assez performant pour confirmer ou éliminer une infection sur PTH. C'est le cas notamment de la procalcitonine (PCT) dont un taux sanguin < 0,5 ng/mL ne permet pas d'éliminer une infection de PTH, car observé dans 60 % des cas d'infection [37]. Des tests sérologiques sanguins sont en cours d'évaluation. Le test BJI-Inoplex est un test sérologique d'immunodosage d'IgG dirigé contre 16 cibles antigéniques bactériennes (8 antigènes de *Staphylococcus sp.*, 4 antigènes de *S. agalactiae* et 4 antigènes de *C. acnes*) [38]. Pour le diagnostic d'infection de PTH, la sensibilité du test était variable selon l'espèce bactérienne responsable de l'infection de 16,7 % (*C. acnes*), 70 % (*S. aureus*) et 100 % (*S. lugdunensis* et *S. agalactiae*) avec une spécificité de 85 % (*Staphylococcus sp* et *C. acnes*) et 92,8 % (*S. agalactiae*). Sa place diagnostique en pratique quotidienne reste encore à définir.

Un prélèvement protégé, le plus souvent guidé par l'échographie, est donc indispensable pour réaliser l'analyse microbiologique. Il est recommandé de respecter un délai d'au moins 15 jours antibiothérapie préalable [39], sauf en cas de sepsis avec signes généraux.

En cas d'aspiration de liquide péri-prothétique, un nombre d'éléments nucléés $\geq 1800/\text{mm}^3$ et/ou un pourcentage de PNN $> 90 \%$ est très évocateur d'infection [40,41]. D'autres marqueurs sont en cours d'évaluation. Une méta-analyse de 12 articles [42] sur les performances diagnostiques de la PCT ou de l'alpha-1-defensine dans le liquide périprothétique a montré un manque de sensibilité de la PCT comme dans le serum, mais une sensibilité (96 %) et spécificité (95 %) excellente et prometteuse de l'alpha-1-defensine. Un autre marqueur du PNN, la Leucocyte esterase présenterait des performances proches avec une excellente sensibilité (90 %) et spécificité (97 %) [43]. En l'absence de liquide ponctionnable, un lavage-aspiration au sérum physiologique peut être utile pour permettre la documentation bactériologique [44].

Le diagnostic de certitude est parfois difficile, certains signes ont été définis comme affirmant la présence d'une infection de PTH : la présence d'une fistule articulaire, le liquide articulaire purulent à la ponction ou en per-opératoire au contact du matériel, et la positivité des prélèvements per opératoires : au moins un prélèvement positif (>5 colonies) à un germe pathogène strict (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus sp*, entérobactéries communautaires..) ou au moins 2 prélèvements positifs à un germe commensal de la peau : staphylocoques à coagulases négatives ou anaérobies, notamment le *Cutibacterium acnes*. [45]. En cas de suspicion d'infection sur matériel, il est recommandé de garder les prélèvements 14 jours en culture [39]. La PCR universelle DNA ribosomal 16S manque de sensibilité (73,3 %) comparativement aux cultures ou gold-standard clinico-microbiologique ci-dessus, avec 5 % de faux positif [4]. En cas de cultures bactériennes négatives, et si l'infection demeure suspectée, il faut évoquer une infection à d'autres pathogènes (fungiques, mycobactéries) ou à certaines bactéries qui ne peuvent être retrouvées qu'avec des techniques de biologie moléculaire (*Tropheryma whippelii*, *Mycoplasma sp...*).

7. Quels sont les principes du traitement des infections de PTH ?

Les deux principaux axes de la prise en charge thérapeutique des infections de PTH sont la chirurgie et le traitement anti-infectieux. Nous nous intéresserons ici uniquement au traitement antibiotique.

Les données de littérature actuelles donnent peu de preuves scientifiques sur les molécules à utiliser, la durée ou les voies d'administration préférentielles. Les recommandations sur le sujet sont souvent peu concordantes entre les différentes sociétés savantes [39,46]. La Haute Autorité de Santé a également publié des recommandations de bonnes pratiques en 2014 concernant l'infection précoce de prothèse de hanche ou de genou (dans le mois suivant l'implantation) [47]. Il y est notamment spécifié l'indication à un début d'antibiothérapie probabiliste en per opératoire ou post-opératoire immédiat, dès les prélèvements bactériologiques réalisés, avec des molécules ciblant les staphylocoques (dont résistant à la Mécicilline), streptocoques (dont entérocoques) et les entérobactéries communautaires. Les associations proposées sont : Vancomycine + Pipéracilline-Tazobactam ou Vancomycine + Céphalosporine de 3^e génération, en attendant l'identification des cultures bactériologiques. En pratique, de nombreux centres utilisent des molécules anti-SARM de remplacement de la vancomycine, par exemple le linezolide qui a l'avantage de pouvoir être pris per os avec une biodisponibilité équivalente, et ne nécessitant donc pas l'abord veineux central indispensable à l'usage de la Vancomycine.

Les principes généraux sont d'utiliser des molécules adaptées au diagnostic microbiologique, efficace sur les germes à métabolisme lent (notamment les variants microcolonies) et dans le biofilm indispensable en cas d'infection chronique, ainsi qu'à bonne pénétrances articulaire et osseuse (définie pour une concentration osseuse > 20 % des concentrations sériques) : c'est le cas pour les quinolones, cyclines, rifampicine, linezolide, acide fusidique [48,49].

La voie d'utilisation initiale doit être intra-veineuse [50,51] (à l'exception du Linezolide) pour diminuer l'inoculum bactérien et ne pas faire émerger de résistance. Les bêta-lactamines ou les glycopeptides sont alors les antibiotiques de choix mais à action temps-dépendant avec une biodisponibilité et une pénétration osseuse médiocre, ce qui nécessite de les utiliser à doses élevées et préférentiellement en perfusions continues [52-55]. Ensuite, un relais per os pourra être proposé en fonction des molécules adaptées à l'identification de la bactérie et son profil de sensibilité, mais également aux comorbidités du patient et aux interactions médicamenteuses éventuelles.

Actuellement, quelle que soit l'attitude chirurgicale retenue (débridement-lavage avec maintien de l'implant en place, changement en 1 ou 2 temps de l'implant), la durée totale d'antibiothérapie reste de 12 semaines.

La durée d'administration des antibiotiques IV sera à adapter en fonction de la prise en charge chirurgicale associée :

- 1) En cas de débridement-lavage avec maintien de l'implant en place : il serait recommandé un traitement IV de 2 à 6 semaines suivi d'un traitement per os associant une bithérapie adaptée au germe pour totaliser 12 semaines de traitement, suivi ou non d'une antibiothérapie suppressive.
- 2) En cas de changement en 1 temps de l'implant, une antibiothérapie IV de 2 à 6 semaines suivie d'une antibiothérapie per os pour totaliser 12 semaines de traitement. Une réduction de la durée IV inférieure à 2 semaines serait possible en cas de chirurgie efficace avec débridement complet (réduction de l'inoculum) et la possibilité d'utilisation de molécules en relais per os à bonne biodisponibilité (rifampicine, quinolones).
- 3) En cas de retrait de l'implant, qu'il soit ou non prévu une reconstruction dans un 2^e temps : une antibiothérapie IV de 4 à 6 semaines serait suffisante, sans relais per os systématique [48].

Le choix de l'antibiothérapie dépend avant tout de l'espèce bactérienne responsable de l'infection et sa sensibilité aux différents antibiotiques (antibiogramme) (Tableau 3). En cas d'infection staphylococcique, un relai per os comprenant la rifampicine doit être privilégié dès que l'antibiogramme le permet (absence de résistance), car cet antibiotique possède une diffusion osseuse dans le biofilm excellente et il est actif sur les bactéries dormantes et à métabolisme diminué (variants microcolonies). Son utilisation doit être systématiquement associée à un autre antibiotique à bonne diffusion osseuse, car son utilisation en monothérapie peut faire émerger des résistances [56]. L'association rifampicine et fluoroquinolone (ofloxacine ou levofloxacine) est l'association la mieux étudiée et à privilégier dès que l'antibiogramme le permet. Elle n'est malheureusement que rarement possible en cas d'infection staphylococcique résistant à la Mécicilline, le choix se faisant alors en fonction de l'antibiogramme avec l'acide fusidique (risque de toxicité hépatique), la clindamycine (risque d'interaction médicamenteuse majeur), le cotrimoxazole, la minocycline ou le linezolide.

L'intérêt des associations n'a pas été démontré pour certaines espèces bactériennes telles que *Streptococcus sp.* (non entérocoques), entérobactéries de phénotype sauvage (Sensible à l'acide Nalidixique) et les anaérobies, notamment le *Cutibacterium acnes*.

En l'absence de signes de sepsis sévère, de bactériémie soutenue à *Staphylococcus aureus*, d'endocardite associée ou de bactéries multi-résistantes, une large étude randomisée anglaise (plus de 1000 patients inclus avec infection ostéoarticulaire majoritairement sur prothèse) a démontré récemment la non-infériorité d'un relai oral précoce (dès 7 jours), tous germes confondus [57].

Le traitement antibiotique prolongé peut être difficile à accepter et à tolérer par les patients. Une simplification maximale est donc indispensable (peu de prises par jour, molécules avec effets secondaires limités). L'éducation orale du patient, la remise de fiche d'information sur le traitement, voire le passage d'un infirmier à domicile sont des moyens de favoriser une bonne observance. Aussi, des durées plus courtes (6 semaines) pourraient être proposées à l'avenir mais les résultats d'une étude française multicentrique randomisée comparant 6 versus 12 semaines d'antibiothérapie dans les infections de prothèse articulaire (étude DATIPO) sont encore en attente.

Les dosages d'antibiotiques peuvent être indiqués en cas d'utilisation de molécules de faible index thérapeutique, ou en cas de comorbidités (insuffisance hépatocellulaire ou rénale sévère par exemple). Ils peuvent également permettre de s'assurer de la bonne observance du traitement même s'ils ne sont pas recommandés en routine pour la plupart des molécules utilisées dans le relai oral.

Références

- [1] Putman S, Girier N, Girad J, et al. Épidémiologie des prothèses de hanche en France : analyse de la base nationale du PMSI de 2008 à 2014. *Revue de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique*. 2017;103(7 Suppl) :S90.
- [2] Grammatico-Guillon L, Baron S, Gaborit C, et al. Quality assessment of hospital discharge database for routine surveillance of hip and knee arthroplasty-related infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35(6):646-51.
- [3] Grammatico-Guillon L, Perreau C, Miliani K, et al. Association of Partial Hip Replacement With Higher Risk of Infection and Mortality in France. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2017;38(1):123-5.

- [4] Bémer P, Plouzeau C, Tande D, et al. Evaluation of 16S rRNA gene PCR sensitivity and specificity for diagnosis of prosthetic joint infection: a prospective multicenter cross-sectional study. *J Clin Microbiol.* 2014;52(10):3583-9.
- [5] Courties A, Sellam J, Berenbaum F. Metabolic syndrome-associated osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2017;29(2):214-22.
- [6] Namba RS, Paxton L, Fithian DC, et al. Obesity and perioperative morbidity in total hip and total knee arthroplasty patients. *J Arthroplasty.* 2005;20(7 Suppl 3):46-50.
- [7] Iorio R, Williams KM, Marcantonio AJ, et al. Diabetes mellitus, hemoglobin A1C, and the incidence of total joint arthroplasty infection. *J Arthroplasty.* 2012;27(5):726–9.
- [8] Jansen E, Nevalainen P, Eskelinen A, et al. Obesity, diabetes, and preoperative hyperglycemia as predictors of periprosthetic joint infection: a single-center analysis of 7181 primary hip and knee replacements for osteoarthritis. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94(14):e101.
- [9] Workgroup of the American Association of Hip and Knee Surgeons Evidence Based Committee. Obesity and total joint arthroplasty : a literature based review. *J Arthroplasty.* 2013;28(5):714-21.
- [10] Inacio MC, Kritz-Silverstein D, Raman R, et al. The impact of pre-operative weight loss on incidence of surgical site infection and readmission rates after total joint arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2014;29(3):458-64
- [11] Blevins K, Aalirezaie A, Shohat N, et al. Malnutrition and the Development of Periprosthetic Joint Infection in Patients Undergoing Primary Elective Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2018;33(9):2971-5.
- [12] Truntzer J, Vopat B, Feldstein M, et al. Smoking cessation and bone healing : optimal cessation timing. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2015;25(2):211-5.
- [13] Hart A, Rainer WG, Taunton MJ, Mabry TM, Berry DJ, Abdel MP. Cotinine Testing Improves Smoking Cessation Before Total Joint Arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2018 Dec 3. pii: S0883-5403(18)31167-7.

- [14] Tornero E, Riba J, Garcia-Ramiro S. Special issues involving periprosthetic infection in immunodeficiency patients. *Open Orthop J.* 2013;14(7):211-8.
- [15] Marmor S, Kerroumi Y. Patient-specific risk factors for infection in arthroplasty procedure. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2016;102(1 Suppl):S113-9.
- [16] Lai K, Bohm ER, Burnell C, et al. Presence of medical comorbidities in patients with infected primary hip or knee arthroplasties. *J Arthroplasty.* 2007;22(5):651-6.
- [17] Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, et al. Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study. *Clin Infect Dis.* 1998;27(5):1247-54.
- [18] Goodman SM, Springer B, Guyatt G, et al. 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(8):1538-51.
- [19] Grennan DM, Gray J, Loudon J, et al. Methotrexate and early postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(3):214-7.
- [20] Tanaka N, Sakahashi H, Sato E, et al. Examination of the risk of continuous leflunomide treatment on the incidence of infectious complications after joint arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2003;9(2):115-8.
- [21] Cordtz RL, Hawley S, Prieto-Alhambra D, et al. Incidence of hip and knee replacement in patients with rheumatoid arthritis following the introduction of biological DMARDs: an interrupted time-series analysis using nationwide Danish healthcare registers. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(5):684-9.
- [22] Schrama JC, Espehaug B, Hallan G, et al. Risk of revision for infection in primary total hip and knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis compared with osteoarthritis: a prospective, population-based study on 108,786 hip and knee joint arthroplasties from the Norwegian Arthroplasty Register. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(4):473-9.

- [23] Cordtz RL, Zobbe K, Højgaard P, et al. Predictors of revision, prosthetic joint infection and mortality following total hip or total knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study using Danish healthcare registers. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):281-8.
- [24] Ravi B, Escott B, Shah PS, et al. A systematic review and meta-analysis comparing complications following total joint arthroplasty for rheumatoid arthritis versus for osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(12):3839-49.
- [25] Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015;386(9990):258-65.
- [26] George MD, Baker JF, Hsu JY, et al. Perioperative Timing of Infliximab and the Risk of Serious Infection After Elective Hip and Knee Arthroplasty. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(12):1845-54.
- [27] Long B, Koyfman A. Controversies in Corticosteroid use for Sepsis. *J Emerg Med*. 2017;53(5):653-61.
- [28] Gilson, M, Gossec, L, Mariette, X, et al. Risk factors for total joint arthroplasty infection in patients receiving tumor necrosis factor α -blockers: a case-control study. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(4):R145.
- [29] Kroesen S, Widmer AF, Tyndall A, et al. Serious bacterial infections in patients with rheumatoid arthritis under anti-TNF-alpha therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(5):617-21.
- [30] McMahon SE, LeRoux JA, Smith TO, et al. Total joint arthroplasty following intra-articular steroid injection: a literature review. *Acta Orthop Belg*. 2013;79(6):672-9.
- [31] Pereira LC, Kerr J, Jolles BM. Intra-articular steroid injection for osteoarthritis of the hip prior to total hiparthroplasty : is it safe? a systematic review. *Bone Joint J*. 2016;98-B(8):1027-35.
- [32] Charalambous CP, Prodromidis AD, Kwaees TA. Do intra-articular steroid injections increase infection rates in subsequent arthroplasty? A systematic review and meta-analysis of comparative studies. *J Arthroplasty*. 2014;29(11):2175-80.
- [33] Schairer WW, Nwachukwu BU, Mayman DJ, et al. Preoperative Hip Injections Increase the Rate of Periprosthetic Infection After Total Hip Arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2016;31(9 Suppl):166-9.
- [34] Werner BC, Cancienne JM, Browne JA. The Timing of Total Hip Arthroplasty After Intraarticular Hip Injection Affects Postoperative Infection Risk. *J Arthroplasty*. 2016;31(4):820-3.

- [35] Chambers AW, Lacy KW, Liow MHL, et al. Multiple Hip Intra-Articular Steroid Injections Increase Risk of Periprosthetic Joint Infection Compared With Single Injections. *J Arthroplasty*. 2017;32(6):1980-3.
- [36] Elgazzar AH, Abdel-Dayem HM, Clark JD, et al. Multimodality imaging of osteomyelitis. *Eur J Nucl Med*. 1995;22(9):1043-163.
- [37] Sa-Ngasoongsong P, Wongsak S, Jarungvittayakon C, Limsamutpetch K, Channoom T, Kawinwonggowit V. Comparison of Synovial Fluid and Serum Procalcitonin for Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection: A Pilot Study in 32 Patients. *Biomed Res Int*. 2018;2018:8351308.
- [38] Marmor S, Bauer T, Desplaces N, Heym B, Roux AL, Sol O, et al. Multiplex Antibody Detection for Noninvasive Genus-Level Diagnosis of Prosthetic Joint Infection. *J Clin Microbiol*. 2016;54(4):1065-73.
- [39] SPILF. Clinical practice recommendations. Osteoarticular infections on materials (prosthesis, implant, osteosynthesis. *Med Mal Infect*. 2009;39(11):815-63.
- [40] Trampuz A, Hanssen AD, Osmon DR, et al. Synovial fluid leucocyte count and differential for the diagnosis of prosthetic knee infection. *Am J Med*. 2004;117(8):556-62.
- [41] Ghanem E, Houssock C, Pulido L, et al. Determining "true"leukocytosis in bloody joint aspiration. *J Arthroplasty* 2008;23(2):182-7.
- [42] Xie K, Qu X, Yan M. Procalcitonin and α -Defensin for Diagnosis of Periprosthetic Joint Infections. *J Arthroplasty*. 2017;32(4):1387-94.
- [43] Wang C, Li R, Wang Q, Wang C. Synovial Fluid Leukocyte Esterase in the Diagnosis of Peri-Prosthetic Joint Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Surg Infect (Larchmt)*. 2018;19(3):245-53.
- [44] Somme D, Ziza JM, Desplaces N, et al. Contribution of routine joint aspiration to the diagnosis of infection before hip revision surgery. *Joint Bone Spine*. 2003;70(6):489-95.
- [45] Parvizi J, Jacovides C, Zmistowski B, et al. Definition of periprosthetic joint infection: is there a consensus? *Clin Orthop* 2011;469(11):3022-30.

- [46] Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, et al. Infectious Diseases Society of America. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2013;56(1):e1-e25.
- [47] Recommendation de bonne pratique HAS. Prothèse de hanche ou de genou : diagnostic et prise en charge de l'infection dans le mois suivant l'implantation. Mars 2014. Disponible en ligne/URL: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1732559/fr/recommandations-prothese-infectee.
- [48] Smith K, Perez A, Ramage G, et al. Comparison of biofilm-associated cell survival following in vitro exposure of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilms to the antibiotics clindamycin, daptomycin, linezolid, tigecycline and vancomycin. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;33(4):374-8.
- [49] Raad I, Hanna H, Jiang Y, et al. Comparative activities of daptomycin, linezolid, and tigecycline against catheter-related methicillin-resistant *Staphylococcus bacteremic* isolates embedded in biofilm. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(5):1656-60.
- [50] Sendi P, Zimmerli W. Antimicrobial treatment concepts for orthopaedic device-related infection. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(12):1176-84.
- [51] Conterno LO, Turchi MD. Antibiotics for treating chronic osteomyelitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(9):CD004439.
- [52] Zeller V, Durand F, Kitzis MD, et al. Continuous cefazolin infusion to treat bone and joint infections: clinical efficacy, feasibility, safety, and serum and bone concentrations. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(3):883-7.
- [53] Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, et al. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2013; 56(2):272-82.
- [54] Roberts JA, Paul SK, Akova M, et al. DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis*. 2014;58(8):1072-83.

[55] Lee BJ, Wang SK, Constantino-Corpuz JK, et al. Cefazolin vs. anti-staphylococcal penicillins for treatment of methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bloodstream infections in acutely ill adult patients: Results of a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;53(3):225-33.

[56] John AK, Baldoni D, Haschke M, et al. Efficacy of daptomycin in implant-associated infection due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: importance of combination with rifampin. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(7):2719-24.

[57] Li HK, Rombach I, Zambellas R, et al. OVIVA Trial. Oral versus Intravenous Antibiotics for Bone and Joint Infection. *N Engl J Med*. 2019;380(5):425-36.

Figure Caption

Accepted Manuscript

Tableau 1. Facteurs de risques modifiables d'infections de PTH et objectifs de leurs prises en charges avant une chirurgie de PTH pour diminuer le risque infectieux.

<i>Facteurs de risque infectieux modifiable</i>	<i>Objectif souhaitable pour réduction significative du risque infectieux avant chirurgie de PTH</i>
Obésité	Réduction pondérale $\geq 10\%$ et IMC < 35
Diabète	HbA1c $\leq 7\%$
Dénutrition protidique	Albumine ≥ 35 g/L
Anémie	Hb ≥ 12 g/dL
VIH	CD4 > 400 mm ³ et charge virale indétectable
Tabac	Arrêt total > 6 semaines avant la chirurgie
Corticothérapie	Obtention d'une dose ≤ 10 mg/jour d'équivalent prednisone
Cirrhose	Obtention stade Child A (TP $\geq 55\%$, Albumine ≥ 30 g/L, Bilirubine < 35 μ mol/L, pas d'ascite, pas d'asterixis)

Tableau 2. Durée d'arrêt souhaitable des traitements de fond immunomodulateurs utilisés au cours des rhumatismes inflammatoires chroniques pour diminuer le risque infectieux avant une chirurgie de PTH.

Classe Pharmacologique	Durée d'arrêt souhaitable avant chirurgie
<i>csDMARDs</i>	Pas d'arrêt
MTX, Leflunomide, Salazopyrine, Hydroxychloroquine	
<i>tsDMARDs</i>	1 semaine
. Anti-JAK <i>Tofacitinib, Baricitinib</i>	
<i>bDMARDs (Biothérapie)</i>	
. Recepteur soluble au TNF alpha <i>Etanercept</i>	14 jours
. Anticorps monoclonaux anti-TNF <i>Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab-pegol</i>	1 mois
. Anticorps monoclonaux anti-cytokine non anti-TNF <i>Tocilizumab, Sarilumab (Anti-R-IL6), Ustekinumab (Anti-gp40 IL12/23), Secukinumab, Ixekizumab (Anti-IL17A)</i>	1 mois
. Anticorps à action anti-cellulaire immunité adaptative <i>Abatacept (CTLA4-Ig)</i>	1 mois
<i>Rituximab (Anti-CD20)</i>	6 mois

Tableau 3 : Traitement antibiotique : Molécules proposées selon le germe (adapté à partir des recommandations SPILF 2009)

<i>Infection à Staphylocoque Méricilline-sensible</i>	
ATB IV initial 15 jours Relai oral	<p>Oxacilline, Cloxacilline ou Cefazoline + aminoside si choc septique (24-48h) Puis Oxacilline, Cloxacilline ou Cefazoline + rifampicine si souche rifam-S</p> <p>Rifampicine + fluoroquinolones ou clindamycine ou acide fusidique</p> <p>En cas d'impossibilité d'utiliser la rifampicine : 2 molécules au choix parmi fluoroquinolones, clindamycine, acide fusidique, cotrimoxazole, cyclines...</p>
<i>Infection à Staphylocoque Méricilline-résistant</i>	
ATB IV initial 15 jours Relai oral	<p>Glycopeptide (vancomycine, teicoplanine) ou lipopeptide (daptomycine) ou oxazolidinones (linezolid) + aminoside si choc septique (24-48h) Puis Glycopeptide (vancomycine, teicoplanine) ou lipopeptide (daptomycine) ou oxazolidinones (linezolid) + rifampicine si souche rifam-S ou acide fusidique ou cycline ou fosfomycine</p> <p>Rifampicine + quinolones ou clindamycine ou acide fusidique</p> <p>En cas d'impossibilité d'utiliser la rifampicine : 2 molécules au choix parmi fluoroquinolones, clindamycine, acide fusidique, cotrimoxazole, cyclines, linezolid (après avis infectieux)...</p>
<i>Infection à Streptocoques non Entérocoques</i>	
ATB IV initial 15 jours Relai oral	<p>Amoxicilline (+ aminosides si choc septique) Possibilité d'amoxicilline en monothérapie</p>
<i>Infection à Entérocoques</i>	

ATB IV initial 15 jours Relai oral	Amoxicilline + aminosides 5-7 jours Puis amoxicilline + rifampicine Amoxicilline + rifampicine
<i>Infection à Bacilles gram négatif</i>	
ATB IV initial 15 jours Relai oral	Céphalosporine de 3 ^e génération + (aminosides si choc septique) Fluoroquinolones si souche sensible (Nal-S)
<i>Infection à Pseudomonas aeruginosa</i>	
	Ceftazidime ou Cefepime ou Carbapénème + aminoside (amikacine) Puis Ceftazidime ou Cefepime ou Carbapénème + ciprofloxacine
<i>Infection à anaérobies</i>	
ATB IV initial 15 jours Relai oral	Gram + : Amoxicilline ou ceftriaxone Gram - : Amoxicilline-acide clavulanique (si souche sensible) Gram + : Amoxicilline ou fluoroquinolones ou clindamycine Gram - : Amoxicilline-acide clavulanique (si souche sensible) +/- metronidazole