

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

FACULTE DE MEDECINE LYON EST

Année 2011

N°

**FACTEURS DE RISQUE D'ECHEC DU TRAITEMENT DANS
LES INFECTIONS SUR PROTHESE ARTICULAIRE A
*STAPHYLOCOCCUS AUREUS***

THESE

Présentée

A l'Université Claude Bernard Lyon 1
et soutenue publiquement le **28 octobre 2011**
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

BOUAZIZ Anissa
née le 31/08/1981 à Mulhouse

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

| | |
|---|---------------------|
| . Président de l'Université | Alain BONMARTIN |
| . Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales | François-Noël GILLY |
| . Secrétaire Général | Gilles GAY |

SECTEUR SANTE

| | |
|--|---------------------------------|
| UFR DE MEDECINE LYON EST | Directeur : Jérôme ETIENNE |
| UFR DE MEDECINE LYON SUD – CHARLES MERIEUX | Directeur : François-Noël GILLY |
| INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES (ISPB) | Directeur : François LOCHER |
| UFR D'ODONTOLOGIE | Directeur : Denis BOURGEOIS |
| INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE READAPTATION | Directeur : Yves MATILLON |
| DEPARTEMENT DE FORMATION ET CENTRE DE RECHERCHE EN BIOLOGIE HUMAINE | Directeur : Pierre FARGE |

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIES

| | |
|---|--------------------------------|
| UFR DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES | Directeur : François GIERES |
| UFR DE SCIENCES ET TECHNIQUES DES ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES (STAPS) | Directeur : Claude COLLIGNON |
| INSTITUT DES SCIENCES ET DES TECHNIQUES DE L'INGENIEUR DE LYON (ISTIL) | Directeur : Joseph LIETO |
| I.U.T. A | Directeur : Christian COULET |
| I.U.T. B | Directeur : Roger LAMARTINE |
| INSTITUT DES SCIENCES FINANCIERES ET ASSURANCES (ISFA) | Directeur : Jean-Claude AUGROS |
| I.U.F.M. | Directeur : Régis BERNARD |
| CPE | Directeur : Gérard PIGNAULT |

Faculté de Médecine Lyon Est Claude Bernard

Liste des Enseignants

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Classe exceptionnelle Echelon 2

| | | |
|------------|-------------|--|
| Baulieux | Jacques | Chirurgie générale (surnombre) |
| Chayvialle | Jean-Alain | Gastroentérologie – hépatologie (surnombre) |
| Confavreux | Christian | Neurologie |
| Etienne | Jérôme | Bactériologie-virologie – hygiène hospitalière |
| Floret | Daniel | Pédiatrie (surnombre) |
| Froment | Jean-Claude | Radiologie et imagerie médicale (surnombre) |
| Mauguière | François | Neurologie |
| Peyramond | Dominique | Maladies infectieuses – maladies tropicales |
| Philip | Thierry | Cancérologie-radiothérapie |
| Raudrant | Daniel | Gynécologie |
| Sindou | Marc | Neurochirurgie (surnombre) |
| Tissot | Etienne | Chirurgie générale (surnombre) |
| Trepo | Christian | Gastroentérologie – hépatologie (surnombre) |

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Classe exceptionnelle Echelon 1

| | | |
|---------|---------------|--|
| Cordier | Jean-François | Pneumologie |
| Guérin | Jean-François | Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale |
| Petit | Paul | Anesthésiologie-réanimation ; médecin d'urgence (surnombre) |
| Robert | Dominique | Réanimation ; médecine d'urgence (surnombre) |
| Rousset | Bernard | Biologie cellulaire |
| Rudigoz | René-Charles | Gynécologie |

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Première classe

| | | |
|---------------|-----------|---|
| André-Fouet | Xavier | Cardiologie |
| Bastien | Olivier | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence |
| Baverel | Gabriel | Physiologie |
| Beaune | Jacques | Cardiologie (surnombre) |
| Bérard | Jérôme | Chirurgie infantile (surnombre) |
| Beziat | Jean-Luc | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie |
| Blay | Jean-Yves | Cancérologie-radiothérapie |
| Boillot | Olivier | Chirurgie digestive |
| Boisson | Dominique | Médecine physique et de réadaptation (surnombre) |
| Borson-Chazot | Françoise | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale |
| Boulez | Jean | Chirurgie générale |
| Bozio | André | Cardiologie (surnombre) |
| Chassard | Dominique | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence |

| | | |
|---------------|---------------|---|
| Chatelain | Pierre | Pédiatrie |
| Claris | Olivier | Pédiatrie |
| Cochat | Pierre | Pédiatrie |
| Colin | Cyrille | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| Daligand | Liliane | Médecine légale et droit de la santé (surnombre) |
| D'Amato | Thierry | Psychiatrie d'adultes |
| Delahaye | François | Cardiologie |
| Denis | Philippe | Ophtalmologie |
| Derumeaux | Geneviève | Physiologie |
| Disant | François | Oto-rhino-laryngologie |
| Douek | Philippe | Radiologie et imagerie médicale |
| Ducerf | Christian | Chirurgie digestive |
| Durieu | Isabelle | Médecine interne – gériatrie et biologie du vieillissement |
| Finet | Gérard | Cardiologie |
| Fouque | Denis | Néphrologie |
| Gaucherand | Pascal | Gynécologie |
| Gouillat | Christian | Chirurgie digestive |
| Guérin | Claude | Réanimation médicale ; médecine d'urgence |
| Honorat | Jérôme | Neurologie |
| Jegaden | Olivier | Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| Kohler | Rémy | Chirurgie infantile |
| Laville | Maurice | Thérapeutique ; médecine d'urgence |
| Lehot | Jean-Jacques | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence |
| Leriche | Albert | Urologie |
| Lermusiaux | Patrick | Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| Lina | Bruno | Bactériologie-virologie – hygiène hospitalière |
| Madjar | Jean-Jacques | Biologie cellulaire |
| Martin | Ambroise | Nutrition |
| Martin | Xavier | Urologie |
| Mellier | Georges | Gynécologie |
| Mertens | Patrick | Anatomie |
| Mion | François | Physiologie |
| Miossec | Pierre | Immunologie |
| Morel | Yves | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mornex | Jean-François | Pneumologie |
| Moulin | Philippe | Nutrition |
| Neyret | Philippe | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| Nighoghossian | Norbert | Neurologie |
| Ninet | Jean | Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| Ninet | Jacques | Médecine interne – gériatrie et biologie du vieillissement |
| Obadia | Jean-François | Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| Ovize | Michel | Physiologie |
| Perrin | Gilles | Neurochirurgie |
| Ponchon | Thierry | Gastroentérologie - hépatologie |
| Pugeat | Michel | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale |
| Revel | Didier | Radiologie et imagerie médicale |
| Rivoire | Michel | Cancérologie-radiothérapie |
| Rode | Gilles | Médecine physique et de réadaptation |
| Rousson | Robert-Marc | Biochimie et biologie moléculaire |
| Scoazec | Jean-Yves | Anatomie et cytologie pathologiques |

| | | |
|----------------|------------|---|
| Terra | Jean-Louis | Psychiatrie d'adultes |
| Thivolet-Bejui | Françoise | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Thomas | Gilles | Génétique |
| Touraine | Jean-Louis | Néphrologie |
| Trouillas | Paul | Neurologie (surnombre) |
| Truy | Eric | Oto-rhino-laryngologie |
| Vallée | Bernard | Anatomie |
| Vandenesch | François | Bactériologie-virologie – hygiène hospitalière |
| Vanhems | Philippe | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| Viale | Jean-Paul | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence |
| Zoulim | Fabien | Gastroentérologie - hépatologie |

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Seconde Classe

| | | |
|--------------|-------------|--|
| Allaouchiche | Bernard | Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence |
| Argaud | Laurent | Réanimation médicale ; médecine d'urgence |
| Badet | Lionel | Urologie |
| Barth | Xavier | Chirurgie générale |
| Berthezene | Yves | Radiologie et imagerie médicale |
| Bertrand | Yves | Pédiatrie |
| Braye | Fabienne | Chirurgie plastique, reconstructive et esthétique - brûlologie |
| Breton | Pierre | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie |
| Calender | Alain | Génétique |
| Chapet | Olivier | Cancérologie-radiothérapie |
| Chapurlat | Roland | Rhumatologie |
| Chevalier | Philippe | Cardiologie |
| Chotel | Franck | Chirurgie infantile |
| Colombel | Marc | Urologie |
| Cottin | Vincent | Pneumologie |
| Cotton | François | Anatomie |
| Descotes | Jacques | Pharmacologie fondamentale – pharmacologie clinique |
| Devouassoux | Mojgan | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Di Filippo | Sylvie | Cardiologie |
| Dubernard | Gilles | Gynécologie |
| Dumontet | Charles | Hématologie-transfusion |
| Dumortier | Jérôme | Gastroentérologie - hépatologie |
| Ederly | Charles | Génétique |
| Elchardus | Jean-Marc | Médecine légale et droit de la santé |
| Faure | Michel | Dermato-vénéréologie |
| Fauvel | Jean-Pierre | Thérapeutique ; médecine d'urgence |
| Fourneret | Pierre | Pédopsychiatrie |
| Froehlich | Patrick | Oto-rhino-laryngologie |
| Guenot | Marc | Neurochirurgie |
| Gueyffier | Francois | Pharmacologie fondamentale – pharmacologie clinique |
| Guibaud | Laurent | Radiologie et imagerie médicale |
| Guyen | Olivier | Chirurgie orthopédique et traumatologique |

| | | |
|---------------|-----------------|--|
| Herzberg | Guillaume | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| Janier | Marc | Biophysique et médecine nucléaire |
| Jullien | Denis | Dermato-vénéréologie |
| Kodjikian | Laurent | Ophtalmologie |
| Krolak Salmon | Pierre | Médecine interne – gériatrie et biologie du vieillissement |
| Lachaux | Alain | Pédiatrie |
| Lejeune | Hervé | Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale |
| Lina | Gérard | Bactériologie-virologie – hygiène hospitalière |
| Mabrut | Jean Yves | Chirurgie générale |
| Mathevet | Patrice | Gynécologie |
| Merle | Philippe | Gastroentérologie - hépatologie |
| Michallet | Mauricette | Hématologie |
| Monneuse | Olivier | Chirurgie générale |
| Morelon | Emmanuel | Néphrologie |
| Mure | Pierre Yves | Chirurgie infantile |
| Négrier | Claude | Hématologie |
| Négrier | Marie-Sylvie | Cancérologie-radiothérapie |
| Nicolino | Marc | Pédiatrie |
| Picot | Stephane | Parasitologie et mycologie |
| Pignat | Jean-Christian | Oto-rhino-laryngologie |
| Rossetti | Yves | Physiologie |
| Rouvière | Olivier | Radiologie et imagerie médicale |
| Roy | Pascal | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| Ruffion | Alain | Urologie |
| Ryvlin | Philippe | Neurologie |
| Saoud | Mohamed | Psychiatrie d'adultes |
| Schaeffer | Laurent | Biologie cellulaire |
| Scheiber | Christian | Biophysique et médecine nucléaire |
| Schott | Anne Marie | Epidémiologie |
| Souquet | Jean-Christophe | Gastroentérologie - hépatologie |
| Tilikete | Caroline | Physiologie |
| Trouillas | Jacqueline | Cytologie et histologie |
| Turjman | Francis | Radiologie et imagerie médicale |
| Vukusic | Sandra | Neurologie |
| Wattel | Eric | Hématologie-transfusion |

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Hors classe

| | | |
|------------|----------|--|
| Bouvier | Raymonde | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Bui-Xuan | Bernard | Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence |
| Davezies | Philippe | Médecine et santé au travail |
| Frappart | Lucien | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Germain | Michèle | Physiologie |
| Hadj-Aissa | Aoumeur | Physiologie |
| Jouvet | Anne | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Le Bars | Didier | Biophysique et médecine nucléaire |
| Lièvre | Michel | Pharmacologie fondamentale – pharmacologie clinique |

| | | |
|---------------|-------------|---|
| Pharaboz-Joly | Marie-Odile | Biochimie et biologie moléculaire |
| Sabatini | Jean | Médecine légale et droit de la santé |
| Timour-Chah | Quadiri | Pharmacologie fondamentale – pharmacologie clinique |

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Première classe

| | | |
|--------------------|----------------|---|
| Ader | Florence | Maladies infectieuses – maladies tropicales |
| Barnoud | Raphaëlle | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Benchaib | Mehdi | Biologie et médecine du développement et de la reproduction |
| Billotey | Claire | Biophysique et médecine nucléaire |
| Bontemps | Laurence | Biophysique et médecine nucléaire |
| Bricca | Giampiero | Pharmacologie fondamentale – pharmacologie clinique |
| Bringuier | Pierre-Paul | Cytologie et histologie |
| Chalabreysse | Lara | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Cellier | Colette | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Chevallier-Queyron | Philippe | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| Cozon | Gregoire | Immunologie |
| Croisille | Pierre | Radiologie et imagerie médicale |
| Dubourg | Laurence | Physiologie |
| Francina | Alain | Biochimie et biologie moléculaire |
| Franco-Gillioen | Patricia | Physiologie |
| Genot | Alain | Biochimie et biologie moléculaire |
| Gonzalo | Philippe | Biochimie et biologie moléculaire |
| Hervieu | Valerie | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Jarraud | Sophie | Bactériologie-virologie – hygiène hospitalière |
| Kolopp-Sarda | Marie Nathalie | Immunologie |
| Lasset | Christine | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| Laurent | Frederic | Bactériologie-virologie – hygiène hospitalière |
| Lesca | Gaetan | Génétique |
| Meyronet | David | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Nataf | Serge | Cytologie et histologie |
| Normand | Jean-Claude | Médecine et santé au travail |
| Peretti | Noel | Nutrition |
| Persat | Florence | Parasitologie et mycologie |
| Piaton | Eric | Cytologie et histologie |
| Pondarre | Corinne | Pédiatrie |
| Rabilloud | Muriel | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| Rigal | Dominique | Hématologie-transfusion |
| Ritouet | Danielle | Hématologie-transfusion |
| Ritter | Jacques | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| Sappey-Marinier | Dominique | Biophysique et médecine nucléaire |
| Streichenberger | Nathalie | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Tardy-Guidollet | Veronique | Biochimie et biologie moléculaire |
| Voiglio | Eric | Anatomie |
| Wallon | Martine | Parasitologie et mycologie |

**Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers
Seconde classe**

| | | |
|-----------------------|-----------------|---|
| Charbotel | Barbara | Médecine et santé au travail |
| Collardeau Frachon | Sophie | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Conquère de Monbrison | Frédérique | Parasitologie et mycologie |
| Dargaud | Yesim | Hématologie-transfusion |
| Doret | Muriel | Gynécologie |
| Raverot | Gérald | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale |
| Richard | Jean Christophe | Réanimation médicale ; médecine d'urgence |
| Roman | Sabine | Physiologie |
| Thibault | Hélène | Physiologie |
| Tristan | Anne | Bactériologie-virologie – hygiène hospitalière |
| Vlaeminck-Guillem | Virginie | Biochimie et biologie moléculaire |

**Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers
Seconde classe – Stagiaires**

| | | |
|----------------|----------|---|
| Escuret | Vanessa | Bactériologie-virologie – hygiène hospitalière |
| Maucort Boulch | Delphine | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |

Professeurs associés de Médecine Générale

| | |
|----------|---------|
| Moreau | Alain |
| Souweine | Gilbert |

Maîtres de Conférence associés de Médecine Générale

| | |
|------------|---------|
| Flori | Marie |
| Laine | Xavier |
| Zerbib | Yves |
| Letrillard | Laurent |

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Christian Chidiac, Président du Jury :

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury, nous vous en remercions. Nous vous sommes très reconnaissants du temps que vous avez consacré à la relecture, en dépit de la charge de travail qui vous incombe. Nous sommes honorés de pouvoir travailler à vos côtés durant les prochaines années. Veuillez trouver ici l'expression de notre grande gratitude et de tout notre respect.

A Monsieur le Professeur François Vandenesch :

Vous nous faites l'honneur d'être présent à la soutenance de ce travail. Nous vous remercions d'avoir accepté sans nous connaître de faire partie de notre jury. Vos compétences sur le sujet nous paraissaient indispensables au jugement de ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de notre sincère gratitude et de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur Philippe Neyret :

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail. Nous vous remercions d'avoir souhaité nous rencontrer pour discuter de notre sujet. Nous vous sommes particulièrement reconnaissants d'avoir spontanément proposé votre aide et de nous avoir conseillés lors de la relecture. Veuillez trouver ici l'expression de notre sincère gratitude et de tout notre respect.

A Monsieur le Professeur Pascal Sève :

J'ai le grand plaisir de te compter parmi les membres de mon jury, je te remercie d'avoir accepté cette proposition sans aucune hésitation. J'ai eu la chance lors de ma formation de profiter de tes connaissances médicales impressionnantes (au chiffre près !), et de tes grandes qualités humaines à l'égard des patients comme

des soignants. Je te remercie sincèrement pour ton aide décisive durant la fin de mon cursus. Je suis très heureuse de t'exprimer ici toute ma gratitude et tout mon respect.

A Monsieur le Docteur Tristan Ferry :

Je ne pensais pas venir un jour à bout de la « database », mais je crois que c'est finalement chose faite ! Je te remercie de m'avoir permis de réaliser ce travail avec l'assurance d'un encadrement de qualité. J'ai énormément apprécié ta gentillesse, ta grande disponibilité, ta rigueur, tes encouragements et tout dernièrement tes messages réconfortants. Je ne te remercierai jamais assez pour ton aide immense tout au long de ce travail. Je crois qu'on ne peut pas rêver meilleur directeur de thèse ! Je suis très heureuse de pouvoir encore profiter de tes connaissances médicales en travaillant à tes côtés ces prochaines années.

Au Professeur Pierre Hoffmeyer et au Docteur Ilker Uçkay :

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté cette collaboration franco-suisse et de m'avoir permis d'étudier les dossiers des patients de votre service. Un grand merci à Ilker pour son sympathique accueil aux HUG et son aide précieuse tout au long du recueil des données à Genève.

A tous les médecins qui ont participé à ma formation, et notamment aux médecins des services Mallet et Chalier, qui m'ont beaucoup appris et m'apprendront encore beaucoup. Merci également à toute l'équipe du service de réanimation de l'hôpital Fleyriat à Bourg-en-Bresse pour le semestre mémorable que j'ai passé avec vous. Et un grand merci aux Drs Flore Lacassin, Cécile Cazorla et Elodie Descloux pour cet inoubliable dernier semestre, particulièrement enrichissant.

Merci aux patients, qui ont accepté de me raconter leur parcours médical au téléphone, et aux nombreux médecins qui ont pris le temps de répondre à mes questions.

A mes parents. Vous avez toujours été là pour nous 4, et nous avons beaucoup de chance. Mais une fois sorti du cocon familial, la vie ne paraît plus aussi facile. Merci de m'avoir toujours soutenue et encouragée. Je vous dédie ce travail et mes 11 années d'études.

A ma sœur et mes 2 frères qui comptent beaucoup pour moi. Voici une bonne occasion de vous dire à quel point je suis heureuse et fière de vous avoir. J'espère que nous resterons toujours unis.

A ma très grande famille, en France et en Tunisie, à qui je pense souvent et que je ne vois malheureusement pas assez.

A mes amis, notamment haut-saônois, « exilés » à Lyon ou ailleurs, pour toutes les sympathiques soirées passées et à venir. Un grand merci en particulier à Emilie dont l'amitié m'a permis de supporter quelques épreuves.

A Marie, Cécile et Amélie. Je me souviendrai toujours de nos soirées de travail à grand renfort de thé et gâteaux, toujours dans la bonne humeur ! J'espère que nous partagerons encore beaucoup d'autres bons moments.

A tous mes amis d'externat et d'internat, aux côtés desquels j'ai beaucoup appris. Merci à Jeanne, Alix, Julien, et à nos CCA Loïg et Karine pour ce très joyeux semestre, capillairement bien conclu ! Merci à Elise, Karine, Sophie, Pauline, Aurélie et Lilas pour ce dernier semestre mémorable et pour ces fabuleux moments que nous avons passés.

A Charlotte, Solène, Marie et Agathe (avec qui je vais enfin avoir le plaisir de travailler) pour votre bonne humeur constante et les bons moments que nous partageons.

Un immense merci à Judith et Julien pour les semestres passés ensemble et pour la gestion, avec brio, des formalités administratives, de l'impression et de la distribution de ce travail. Un grand merci aussi à Florent qui a repris le flambeau de la « database MSSA » et sans qui je n'aurais jamais pu terminer le recueil des données.

A toute l'équipe soignante de Mallet, Chalièr et à celle du service de Médecine Interne de la Croix Rousse, que j'ai particulièrement appréciées.

Merci aux secrétaires du service de Maladies Infectieuses de l'hôpital de la Croix-Rousse pour leur aide indispensable à la recherche des dossiers des patients.

Merci aux archivistes de l'hôpital de Genève pour leur gentillesse et leurs explications, ainsi qu'à l'archiviste de l'hôpital de la Croix-Rousse pour son aide.

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs.

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ASA : American Society of Anesthesiologists
BMI : Body Mass Index
CA-SFM : Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie
CI : confidence interval
CMI : concentration minimale inhibitrice
CRP : C-réactive protéine
DAIR : debridement, antibiotics and implant retention
HR : hazard ratio
IC : intervalle de confiance
IPA : infection sur prothèse articulaire
IQR : interquartile range
IV : intra-veineux
MRSA : methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
MSCRAMM : microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules
MSSA : methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*
OR : odds ratio
PBP2A : penicillin-binding protein 2A
PTG : prothèse totale de genou
PTH : prothèse totale de hanche
SCC*mec* : staphylococcal cassette chromosome *mec*
SCV : small-colony variants
SD : standard deviation
ST : multilocus sequence typing

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|----|
| Le Serment d'Hippocrate | 1 |
| Liste des abréviations | 2 |
| | |
| PARTIE I : BIBLIOGRAPHIE | 6 |
| | |
| I GENERALITES SUR LES INFECTIONS DE PROTHESE ARTICULAIRE | 7 |
| I.1. Données épidémiologiques | 7 |
| I.2. Données microbiologiques | 8 |
| I.3. Facteurs de risque de survenue d'une IPA | 8 |
| I.4. Physiopathologie | 9 |
| | |
| II SPECIFICITES DE <i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i> DANS LES INFECTIONS SUR PROTHESE ARTICULAIRE | 11 |
| II.1. Facteurs d'adhérence et de virulence | 11 |
| II.2. Modifications phénotypiques et production de biofilm | 12 |
| II.3. <i>Staphylococcus aureus</i> et antibiotiques | 14 |
| II.3.1. <i>S. aureus</i> et pénicilline | 14 |
| II.3.2. <i>S. aureus</i> et méticilline | 14 |
| II.3.3. <i>S. aureus</i> et glycopeptides | 16 |
| | |
| III PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS SUR PROTHESE ARTICULAIRE | 17 |
| III.1. Diagnostic | 17 |
| III.1.1. Caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques | 17 |
| III.1.2. Diagnostic microbiologique | 18 |
| III.1.3. Examens d'imagerie | 19 |
| III.1.4. Recommandations pour le diagnostic des IPA | 20 |
| III.2. Recommandations actuelles pour le traitement des IPA | 20 |
| III.2.1. Traitement médical | 21 |
| III.2.1.1. Données générales | 22 |
| III.2.1.2. Antibiothérapie des IPA à <i>Staphylococcus aureus</i> | 23 |
| III.2.2. Traitement chirurgical | 27 |
| III.3. Facteurs pronostiques | 30 |
| III.3.1. Facteurs pronostiques généraux | 30 |
| III.3.2. Facteurs pronostiques dans le cas des IPA à <i>S. aureus</i> | 31 |

| | |
|--|-----------|
| PARTIE II : TRAVAIL PERSONNEL | 35 |
| I Introduction | 36 |
| II Materials and methods | 37 |
| II.1. Study design, patients and data collection | 37 |
| II.2. Definitions | 38 |
| II.3. Statistical analysis | 39 |
| III Results | 40 |
| III.1. Global results | 40 |
| III.1.1. Patient population | 40 |
| III.1.2. Microbiology | 40 |
| III.1.3. Treatment strategy | 41 |
| III.1.4. Outcome and risk factors for treatment failure | 41 |
| III.2. Results concerning the subpopulation of the 40 patients with MRSA-related PJI | 42 |
| IV Discussion | 43 |

ANNEXES

| | |
|--|----|
| Table 1. Characteristics and outcome of patients with <i>S. aureus</i> prosthesis joint infection and comparison of patients from Lyon and Geneva. | 48 |
| Table 2. Comparison of patients with prosthesis joint infection attributed to MSSA or MRSA. | 50 |
| Table 3. Comparison of patients with <i>S. aureus</i> PJI without and with treatment failure directly attributed to <i>S. aureus</i> . | 52 |
| Figure 1. Kaplan-Meier curves of the percentage of patients with treatment failure directly attributed to <i>S. aureus</i> during follow-up, according to the strain of <i>S. aureus</i> involved. | 54 |
| Figure 2. Kaplan-Meier curves of the percentage of patients with treatment failure directly attributed to <i>S. aureus</i> during follow-up, according to the strain of <i>S. aureus</i> involved: A) in delayed or late PJI; B) in early PJI. | 55 |

| | |
|---|-----------|
| Figure 3. Kaplan-Meier curves of the percentage of patients with treatment failure directly attributed to <i>S. aureus</i> during follow-up: A) in the case of positivity of part or the whole preoperative samples; B) in the case of suction drainage culture positive or negative for <i>S. aureus</i> . | 56 |
| Figure 4. Kaplan-Meier curves of the percentage of patients with treatment failure during follow-up, according to surgical treatment following or not recommendations. | 57 |
| Figure 5. Kaplan-Meier curves of the percentage of patients with treatment failure during follow-up, according to medical treatment following or not recommendations. | 57 |
| Table 4. Independent factors associated with PJI treatment failure directly attributed to <i>S. aureus</i> . | 58 |
| Table 5. Independent factors associated with PJI treatment failure. | 58 |
| Table 6. Clinical and microbiological characteristics of patients without and with treatment failure directly attributed to MRSA. | 58 |
| Table 7. Independent factors associated with treatment failure in patients with MRSA prosthetic joint infection. | 59 |
| Table 8. Independent factors associated with treatment failure specifically due to MRSA recurrence or relapse in patients with MRSA prosthetic joint infection. | 59 |
| Annexe 1. Résumé et poster soumis au 51e congrès de l'ICAAC, Chicago, septembre 2011. | 60 |
| REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES | 63 |

PARTIE I
BIBLIOGRAPHIE

I GENERALITES SUR LES INFECTIONS DE PROTHESE ARTICULAIRE

I.1. Données épidémiologiques

Les prothèses articulaires ont permis ces dernières décennies une amélioration de la qualité de vie des patients présentant des destructions articulaires de quelque cause que ce soit. Les infections sur prothèse articulaire (IPA), certes peu fréquentes, constituent la complication la plus redoutée de ce type de chirurgie, car elles sont potentiellement graves, sont des infections difficiles à traiter, et sont responsables d'hospitalisations prolongées et de dépenses de santé considérables. Elles peuvent survenir dans les suites immédiates de la pose de prothèse ou plus à distance, parfois après plusieurs années.

Chaque année, environ 100 000 prothèses totales de hanche (PTH) et 50 000 prothèses totales de genou (PTG) sont mises en place en France. Ce nombre ne cesse d'augmenter au fil du temps du fait du vieillissement de la population et de la pratique de sports «à risque». A titre d'exemple, les projections américaines annoncent une augmentation du nombre de pose de prothèses de 174% d'ici 2030 (Kurtz, 2007). Ces données laissent entrevoir une augmentation de l'incidence des IPA durant les prochaines décennies.

Pour la période de 1999 à 2005, l'incidence globale des infections sur site opératoire était de 0.9% pour les prothèses totales de hanche, et de 0.6% pour les prothèses de genou (données nationales du Réseau d'alerte, d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales, RAISIN). Cependant, les principales études françaises révèlent des incidences parfois plus élevées, allant jusqu'à 4.29% pour les PTG (Eveillard, 2003). A partir de ces données, l'incidence en France des infections sur prothèse articulaire pourrait être de 1500 à 6000 cas par an.

Ces infections sur prothèse peuvent avoir de lourdes conséquences en termes de santé individuelle et de santé publique. Le taux de mortalité lié à ces infections est estimé entre 1 et 2.7%, et le coût pour le système de soin est considérable : de 60 000 à 110 000 \$ par patient hospitalisé pour reprise d'une prothèse infectée (Bozic, 2005 ; Parvizi, 2010). De plus, l'impact des IPA sur la qualité de vie des patients est probablement important, mais reste encore peu évalué dans la littérature et en pratique clinique. Dans une étude australienne de 2008 comparant 4 scores de satisfaction et de qualité de vie chez des patients ayant subi une arthroplastie totale

compliquée ou non d'infection (échelle visuelle analogique de satisfaction, WOMAC ou Western Ontario and MacMaster Universities Osteoarthritis Index, AQL ou Assessment of Quality of Life, et SF-36 ou Short-Form 36), tous les scores de satisfaction étaient significativement plus bas chez les patients ayant présenté une IPA par rapport à ceux qui n'avaient pas eu de complication. Quatre-vingts pourcents des patients sans complication étaient entièrement satisfaits du résultat de leur arthroplastie, contre seulement 23% en cas d'infection sur prothèse (Cahill, 2008).

I.2. Données microbiologiques

Sur le plan microbiologique, d'après une récente revue de la littérature, ces infections sont monomicrobiennes dans la grande majorité des cas (infection polymicrobienne dans 9.7% des cas). Les Staphylocoques sont les bactéries les plus souvent rencontrées dans ce type d'infection (51.1% des cas). La fréquence des souches de *Staphylococcus aureus*, estimée à 23.8%, rejoint actuellement celle des Staphylocoques à coagulase négative (en particulier *Staphylococcus epidermidis*) qui représentent 27.3% des cas (Peel, 2011).

Les autres bactéries isolées comprennent principalement les Streptocoques, les Entérocoques, *Pseudomonas aeruginosa*, les entérobactéries (notamment *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*) et les anaérobies (avec notamment *Propionibacterium acnes*). Les prélèvements microbiologiques sont négatifs dans 5.2% des cas.

I.3. Facteurs de risque de survenue d'une IPA

Le risque d'IPA est le plus élevé dans les 2 ans suivant l'implantation de la prothèse, mais persiste à un moindre degré pendant toute la durée de vie du matériel, par voie hématogène (Lew, 2004).

Plusieurs études de cohorte et cas-témoin ont permis de mettre en évidence un certain nombre de facteurs de risque de survenue d'une IPA dans les suites d'une arthroplastie. Il s'agit d'un âge avancé, d'un état nutritionnel altéré, de l'obésité, du diabète, d'une néoplasie, de pathologies articulaires sous-jacentes (en particulier la polyarthrite rhumatoïde et le rhumatisme psoriasique), d'un foyer infectieux à distance, d'antécédent d'infection articulaire et d'une infection par le VIH évoluée. De

plus, une chirurgie de reprise de prothèse est associée à un risque plus élevé d'IPA qu'une arthroplastie primaire (Zimmerli, 2006).

Il faut noter également que toute bactériémie est un facteur de risque d'IPA d'origine hématogène, avec un risque de greffe septique sur la prothèse proche de 40% (Murdoch, 2001 ; Lalani, 2008 ; Sendi, 2010).

Enfin, dans l'étude cas-témoin de Berbari et al., le facteur prédictif le plus fort de survenue d'une IPA était l'infection superficielle du site opératoire, avec un odds ratio (OR) à 35.9 (intervalle de confiance [IC] 95%, 8.3-154.6) (Berbari, 1998). Ce constat laisse suggérer que la plupart des infections post-opératoires considérées comme superficielles concernent en fait également la prothèse et ainsi, toute infection au niveau du site d'implantation d'une prothèse doit être considérée comme une IPA.

I.4. Physiopathologie

Les infections ostéo-articulaires, que ce soit en présence d'une prothèse ou en l'absence de matériel étranger, peuvent survenir par différents mécanismes : soit par inoculation directe ou de contiguïté (intervention chirurgicale, plaie chronique, ...), soit par voie hématogène.

La physiopathologie des IPA, et de manière générale des infections sur matériel orthopédique, repose sur l'interaction de 3 éléments : 1) la bactérie, caractérisée par ses facteurs de virulence, sa capacité à changer de phénotype (formation de biofilm ou de « *small-colony variants* » [SCV]) et ses propriétés d'adhérence ; 2) la prothèse, avec ses propriétés de biocompatibilité avec l'hôte et ses spécificités de surface sur laquelle adhère la bactérie ; et 3) l'hôte, avec son système immunitaire et sa réponse inflammatoire (Trampuz, 2006).

La capacité à former un biofilm est considérée comme un facteur de virulence de nombreux micro-organismes autrefois considérés comme non pathogènes (Zimmerli, 2006). Ceci est particulièrement vrai pour les Staphylocoques à coagulase négative, mais aussi pour *Propionibacterium acnes*. Les infections sur matériel prothétique sont généralement liées à des bactéries productrices de biofilm. Celui-ci correspond à une communauté bactérienne implantée au sein d'une matrice extra-cellulaire polysaccharidique et constituée d'une ou plusieurs couches (Donlan, 2002). Ces bactéries entretiennent des relations privilégiées entre elles via un système de

signalisation cellulaire spécifique appelé *quorum sensing*, permettant : 1) de concentrer les nutriments dans leur environnement ; 2) de favoriser leur résistance au système immunitaire et aux antibiotiques ; et 3) de diffuser au sein du tissu infecté et à distance.

La résistance aux antibiotiques des bactéries au sein du biofilm ferait intervenir différents mécanismes : plus qu'une simple barrière empêchant la bonne diffusion des antibiotiques, le biofilm permettrait une division et un métabolisme cellulaires ralentis (Brady, 2008), ainsi que la production de facteurs de virulence et de mobilité via le *quorum sensing*, voire une différenciation phénotypique différente de certaines bactéries leur conférant une résistance (Aslam, 2008).

Ces modifications phénotypiques survenant lors de la formation du biofilm peuvent conduire à l'émergence de « *small-colony variants* » (SCV) qui pourraient constituer une stratégie de survie de la bactérie, lui permettant de subsister dans des conditions d'environnement très variées. Ces formes métaboliquement altérées ont été décrites chez différentes espèces bactériennes productrices de biofilm, en particulier *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus* (Allegrucci, 2007). Ces colonies morphologiquement différentes sont aussi caractérisées par des propriétés pathogènes particulières, telles qu'une capacité d'adhésion augmentée, une production de biofilm accélérée, ainsi que des propriétés de détachement du biofilm permettant une diffusion de l'infection. De plus, les SCV présentent un avantage sélectif en exprimant un phénotype particulièrement adapté au biofilm (capacités d'hyperadhérence et d'auto-agrégation, caractère plus hydrophobe, réduction des stigmates de mobilité). Tous ces éléments expliquent que les SCV soient associés à des infections chroniques ou récurrentes, telles que les infections ostéo-articulaires ou certaines infections de la peau et des tissus mous.

Par ailleurs, il faut également noter que tout matériel étranger est dépourvu de microcirculation, et que celle-ci est essentielle à l'éradication des bactéries par l'apport des antibiotiques. Ainsi, parce qu'il faut éliminer le biofilm sur un matériel inerte non vascularisé tout en préservant la fonction articulaire, les IPA sont des infections difficiles à traiter dont la prise en charge doit être médico-chirurgicale.

II SPECIFICITES DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* DANS LES INFECTIONS SUR PROTHESE ARTICULAIRE

Parmi les multiples germes pouvant être impliqués dans les IPA, la fréquence de *S. aureus* (environ un quart des infections documentées) en fait une bactérie très étudiée. Cette prévalence élevée est en grande partie liée à son arsenal de facteurs d'adhérence et de virulence, et à sa capacité à modifier son phénotype pour persister *in vivo*. Ces propriétés expliquent également que les IPA à *S. aureus* soient des infections particulièrement difficiles à éradiquer, souvent marquées par leur chronicité et nécessitant fréquemment l'ablation du matériel prothétique.

II.1. Facteurs d'adhérence et de virulence

La formation du biofilm est un processus complexe en plusieurs étapes : 1) adhésion au matériel étranger ; 2) prolifération ; 3) maturation ; et 4) dispersion sous forme de bactéries planctoniques (Aslam, 2008).

La première étape, correspondant à une phase d'adhésion de *S. aureus* aux tissus de l'hôte et au matériel prothétique, est un pré-requis indispensable à la production de biofilm. Ce processus d'adhésion fait d'abord intervenir des facteurs non spécifiques comme la tension superficielle, des liaisons hydrophobes et des forces électrostatiques. L'adhésion est ensuite médiée par des protéines spécifiques appelées adhésines qui favorisent la liaison de la bactérie aux protéines de la matrice extra-cellulaire (Zimmerli, 2006). *S. aureus* exprime à sa surface plusieurs adhésines appelées MSCRAMM (microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules), interagissant chacune de façon spécifique avec des protéines de l'hôte (collagène, fibronectine, fibrinogène, laminine, ...) qui recouvrent la prothèse juste après son implantation (Lew, 2004). Cette phase d'adhésion aux protéines de l'hôte semble primordiale dans la physiopathologie des IPA. Les adhésines liant le collagène, en particulier, auraient un rôle central dans la physiopathologie des IPA par voie hématogène, et n'interviendraient pas dans les IPA par inoculation directe (Elasri, 2002).

La deuxième phase correspond à une phase de prolifération ou d'accumulation pendant laquelle les bactéries adhèrent les unes aux autres. Elle est médiée par des adhésines polysaccharidiques, en particulier *polysaccharid*

intercellular adhesin (PIA) codée par l'opéron *intercellular adhesion (ica)* (Zimmerli, 2006). Ces deux premières étapes d'adhésion et de prolifération sont régulées de façon séparée.

Par ailleurs, *S. aureus* possède des moyens d'échappement aux défenses de l'hôte (protéine A, toxines, polysaccharides capsulaires), des facteurs d'invasion des tissus de l'hôte (exotoxines) et de dégradation de la matrice extra-cellulaire (hydrolases), qui pourraient en partie expliquer sa pathogénicité particulière, notamment dans les IPA. Cependant, le rôle exact de ces facteurs de virulence et leur action directe sur les cellules osseuses sont encore peu connus.

II.2. Modifications phénotypiques et production de biofilm

Après la phase de prolifération, dans cette communauté bactérienne ainsi constituée s'établit une communication inter-cellulaire via le *quorum sensing*, conduisant à la formation de bactéries exprimant des gènes impliqués dans la différenciation du biofilm. Ces modifications phénotypiques conduisent à une activité métabolique ralentie et offrent une niche protectrice pour la croissance bactérienne, permettant une survie prolongée et entraînant la persistance de l'infection (Zimmerli, 2006). Ainsi, le biofilm permet à la fois l'adhérence au matériel prothétique, l'échappement au système immunitaire de l'hôte et la résistance à l'antibiothérapie (Brady, 2008). La formation du biofilm est particulièrement étudiée sur des modèles de *S. aureus*, qui a la capacité de produire un biofilm comportant plusieurs couches cellulaires au sein d'un glycocalyx ou slime, et qui se développe particulièrement sur les tissus dévitalisés ou le matériel étranger (Ziran, 2007).

L'impact clinique de ces bactéries productrices de biofilm a été démontré par de nombreux auteurs, notamment dans les infections staphylococciques. Par exemple, une étude de 2006 comparait la sensibilité à différentes combinaisons d'antibiotiques de souches de Staphylocoques (*Staphylococcus epidermidis*, *methicillin-susceptible Staphylococcus* [MSSA] et *methicillin-resistant Staphylococcus* [MRSA]) issues d'infections sur matériel orthopédique, en fonction de leur forme planctonique et de leur forme associée au biofilm. Ces formes associées au biofilm étaient plus résistantes aux antibiotiques que leurs équivalents planctoniques issus de la même souche de Staphylocoque (Saginur, 2006). Parmi les différents antibiotiques testés, c'est la rifampicine qui était la plus active et les

auteurs suggéraient qu'elle pourrait réduire l'adhérence des bactéries productrices de biofilm au matériel étranger. Seules 2 combinaisons d'antibiotiques étaient actives sur le biofilm des souches de MRSA : rifampicine plus acide fucidique, associés soit à la vancomycine, soit à la ciprofloxacine.

Par ailleurs, il a été démontré *in vitro* que *S. aureus* a la capacité de survivre dans le compartiment intra-cellulaire de différents types cellulaires (cellules épithéliales, cellules endothéliales, kératinocytes, mais aussi ostéoblastes), devenant ainsi moins accessible au système immunitaire, et pouvant expliquer la persistance de la bactérie dans certaines infections. Ces formes intra-cellulaires présentent parfois des altérations métaboliques, et sont alors appelées « *small-colony variants* » (SCV) (Lew, 2004). Sur le plan phénotypique, les SCV sont caractérisés par une croissance lente aboutissant à des colonies plus petites que les formes sauvages, une diminution de la synthèse des pigments, une activité coagulase et une activité hémolytique diminuées, et une résistance aux aminosides, toutes ces modifications étant liées à des altérations du transport d'électrons.

En plus d'être plus difficiles à éradiquer du fait d'une moindre sensibilité aux antibiotiques, les SCV sont aussi moins bien détectés en culture, car leur pousse est plus lente que celle des souches sauvages, les colonies de SCV sont plus petites, et les milieux de culture utilisés pour la détection de *S. aureus* contiennent souvent des sels de tellurite, composé chimique auquel les SCV sont 5 fois plus sensibles que le *S. aureus* sous sa forme planctonique (von Eiff, 2006). Il est probable que leur prévalence soit ainsi sous-estimée en pratique clinique.

Enfin, certaines études montrent que des SCV pourraient être sélectionnés *in vitro* par l'utilisation de gentamicine, et que certaines situations cliniques, en particulier l'utilisation de billes de gentamicine dans le traitement d'ostéomyélites, pourraient conduire à la sélection de SCV (von Eiff, 1997). Une autre étude réalisée *in vitro* suggère même la possible émergence de SCV suite à l'utilisation de certains ciments imprégnés de gentamicine (Ensing, 2008). Récemment, Sendi et al. ont rapporté 5 cas d'IPA de hanche au cours desquelles les auteurs ont détectés des SCV par microscopie électronique dans le compartiment intra-cellulaire des fibroblastes de l'hôte (Sendi, 2006).

II.3. *Staphylococcus aureus* et antibiotiques

II.3.1. *S. aureus* et pénicilline

S. aureus est caractérisé par une remarquable capacité d'adaptation à son environnement, liée à un répertoire génétique très vaste, lui permettant d'acquérir rapidement des mécanismes de résistance à de nombreux antibiotiques, souvent peu de temps après leur introduction.

Ainsi, l'arrivée de la pénicilline au début des années 1940 s'est accompagnée de l'apparition, au milieu des années 1950, de souches de *S. aureus* résistantes à la pénicilline, en lien avec la production d'une pénicillinase transmise par un plasmide (Oliveira, 2002). Cette résistance s'est rapidement répandue dans la population des Staphylocoques, de sorte que la plupart des souches de *S. aureus* actuellement isolées chez les patients, qu'il s'agisse d'une infection ou d'une simple colonisation, sont résistantes à la pénicilline.

II.3.2. *S. aureus* et méticilline

Cette adaptation du Staphylocoque a conduit à la mise au point de nouveaux médicaments anti-staphylococciques, et c'est ainsi que la méticilline a été introduite en Europe en 1959-1960. Un an plus tard seulement était décrit le premier cas de *S. aureus* résistant à la méticilline, ainsi que le premier échec clinique lié à une souche de MRSA (Oliveira, 2002). Depuis les années 1960, cette nouvelle résistance s'est propagée parmi les souches isolées en milieu hospitalier, devenant un problème majeur de santé publique de niveau mondial.

La résistance à la méticilline passe par l'acquisition d'un gène, le gène *mecA*, situé au sein d'une cassette chromosomique *SCCmec* (*staphylococcal cassette chromosome mec*), et codant pour une protéine, la PBP2A (*penicillin-binding protein 2A*) présentant une très faible affinité pour les beta-lactamines. MRSA présente le plus souvent d'autres résistances aux antibiotiques, et notamment à la plupart des antibiotiques habituellement utilisés dans le traitement des infections ostéo-articulaires, tels que les fluoroquinolones ou la clindamycine.

Dans le cadre plus précis des IPA, des auteurs ont montré que certaines souches de MRSA avaient une capacité plus importante à former un biofilm que des

souches de MSSA (Kwon, 2008). Ce résultat fait soulever la question de savoir dans quelle mesure la résistance à la méticilline pourrait être une conséquence de la production de biofilm. Dans cette étude, les auteurs suggéraient que la présence de biofilm pourrait favoriser l'émergence de résistance à la méticilline et à d'autres antibiotiques : les antibiotiques, pénétrant de façon insuffisante au sein du biofilm, se trouveraient à des concentrations inférieures à la CMI (concentration minimale inhibitrice), ce qui conduirait à un risque accru d'acquisition de résistances par les bactéries du biofilm.

Par ailleurs, on sait à partir d'études de typage moléculaire que les infections nosocomiales à MRSA sont liées à un nombre limité de clones dits « épidémiques », variables d'un pays à un autre. Sur les dix dernières années, 5 clones épidémiques principaux (Ibérique, Brésilien, Hongrois, New York/Japon et Pédiatrique) ont été identifiés dans le monde, chacun caractérisé par une séquence ST (*multilocus sequence typing*) et une cassette *SCCmec* particulières (Oliveira, 2002). Ces différents clones ont des facteurs de virulence, notamment toxiques, et des profils de résistance aux antibiotiques différents les uns des autres.

En France, jusque dans les années 90, le clone prédominant était le clone Ibérique, caractérisé par une séquence ST247 et une cassette *SCCmec* type I, ainsi qu'une résistance à la gentamicine. Une étude de 2008 (Dauwalder, 2008) montre que ce clone a été progressivement remplacé par un autre clone appelé clone Lyon (Ferry, 2006), retrouvé dans 69% des isolats, dans 22 hôpitaux participants sur 23, caractérisé par une séquence ST8 et une cassette *SCCmec* type IV ou type IV variant. Ce clone est constamment résistant à la méticilline et aux fluoroquinolones, mais reste sensible à la gentamicine dans la grande majorité des cas (97.4%). En plus de ce clone majoritaire, on distingue en France 4 clones minoritaires (Géraldine, Pédiatrique sous-type « classique », Pédiatrique sous-type « nouveau » et Européen ST80). A l'heure actuelle, l'impact clinique précis de l'existence de ces différents clones, en particulier dans les IPA, est inconnu, mais leurs profils de virulence et de sensibilité aux antibiotiques différents laissent suggérer une variabilité de l'efficacité du traitement de ces infections en fonction du clone impliqué. Ainsi, dans une étude de 2005, les auteurs montraient que le clone MRSA épidémique Brésilien avait une meilleure capacité à produire du biofilm que les souches de MRSA sporadiques (Amaral, 2005), suggérant une plus grande virulence du clone épidémique.

II.3.3. *S. aureus* et glycopeptides

Les antibiotiques de choix pour le traitement des infections à MRSA sont les glycopeptides (vancomycine et teicoplanine), mais ils font preuve d'une activité bactéricide lente et certaines souches de MRSA présentent une sensibilité diminuée à ces antibiotiques (CMI entre 4 et 8 mg/l). Depuis 1997 sont également décrites des souches de MRSA résistantes à la vancomycine (CMI \geq 16 mg/l) (Hiramatsu, 1997). On notera qu'il n'aura fallu que quelques années au *S. aureus* pour développer une résistance à la vancomycine puisque l'introduction de cet antibiotique par voie injectable au Japon date de 1991.

Devant l'apparition de souches de sensibilité diminuée à la vancomycine, certains auteurs ont suggéré que les échecs de traitement constatés dans les IPA à MRSA pourraient être associés à des souches hétéro-résistantes à la vancomycine (Ariza, 1999). On qualifie une souche de Staphylocoque hétéro-résistante à la vancomycine lorsqu'elle génère une résistance à la vancomycine à une fréquence $\geq 10^{-6}$ colonies : en pratique, il s'agit d'une souche de MRSA sensible à la vancomycine mais comportant des sous-populations de sensibilité diminuée à la vancomycine (CMI > 2 mg/l) (Hiramatsu, 1997).

Par ailleurs, même lorsque la souche de MRSA est considérée comme sensible à la vancomycine (CMI ≤ 2 mg/l), l'échec du traitement n'est pas rare. Dans une étude de 2008 chez des patients avec bactériémie à MRSA, les auteurs suggéraient qu'il existe une relation entre la CMI et le risque d'échec du traitement par vancomycine : les souches de MRSA avec CMI ≥ 1.5 mg/l étaient associées à un taux d'échec du traitement plus élevé que les souches avec CMI < 1.5 mg/l (36.4% d'échecs contre 15.4% respectivement, $p=0.049$) (Lodise, 2008).

Enfin, le cut-off de limite de sensibilité à la vancomycine a récemment changé puisque le CA-SFM (Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie), dans un souci d'harmonisation avec les recommandations européennes, considère actuellement qu'une souche de Staphylocoque est sensible à la vancomycine si sa CMI est inférieure ou égale à 2 mg/l (≤ 4 mg/l auparavant). La souche est considérée comme résistante si sa CMI est strictement supérieure à 2 mg/l (> 8 mg/l auparavant).

De nouveaux antibiotiques actifs sur MRSA, tels que le linézolide, la daptomycine ou la tigécycline, sont actuellement disponibles, mais leur utilisation est

encore limitée par leur coût et l'absence d'essais cliniques à grande échelle prouvant leur supériorité par rapport aux glycopeptides.

III PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS SUR PROTHESE ARTICULAIRE

Alors que le diagnostic et le traitement des IPA sont restés longtemps mal codifiés, des recommandations ont été publiées en 2004 à partir d'une revue de la littérature mondiale, permettant un début d'uniformisation des pratiques (Berbari, 1998 ; Zimmerli, 2004). Cependant, il n'existe pas, dans la littérature, d'étude contrôlée randomisée multicentrique réalisée sur un grand effectif de patients dans le cadre précis des IPA. En France, des recommandations de pratique clinique concernant les infections ostéo-articulaires sur matériel (incluant prothèse, implant et matériel d'ostéosynthèse) ont été récemment publiées (SPILF, 2009).

III.1. Diagnostic

III.1.1. Caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques

En fonction du délai d'apparition des symptômes par rapport à l'implantation de la prothèse, les IPA sont classées en infections précoces (dans les 3 mois suivant la chirurgie), différées (entre 3 mois et 1 an) et tardives (plus d'un an). Les infections précoces et différées sont dans la majorité des cas liées à une inoculation directe pendant la chirurgie de la prothèse, alors que les infections tardives sont le plus souvent d'origine hématogène. Dans ce dernier cas, les portes d'entrée cutanée, pulmonaire, dentaire et urinaire sont les plus fréquentes. Les infections précoces sont le plus souvent dues à des micro-organismes virulents, comme *S. aureus* ou les bacilles Gram négatif, alors que les infections différées sont plutôt liées à des micro-organismes moins virulents, comme les Staphylocoques à coagulase négative ou *Propionibacterium acnes* (Zimmerli, 2006).

Cliniquement, la symptomatologie est variable d'un patient à un autre. Dans les infections précoces, la symptomatologie est le plus souvent bruyante et de début brutal avec fièvre élevée, douleur articulaire, chaleur et érythème locaux. Dans les infections différées, les symptômes sont plus frustes avec plutôt des douleurs

articulaires chroniques et/ou un descellement prothétique. Une fistule et un écoulement plus ou moins purulent peuvent également apparaître.

Sur le plan biologique, il existe le plus souvent un syndrome inflammatoire avec une augmentation de la CRP (C-réactive protéine) et une hyperleucocytose, mais il n'est ni constant, ni spécifique. D'autres marqueurs d'infection comme le dosage de la CRP dans le liquide articulaire sont actuellement étudiés et semblent intéressants dans le diagnostic des infections articulaires. La sensibilité de ce test varierait de 70 à 84% selon la technique utilisée, et la spécificité de 97 à 100%, contre une sensibilité de 76% et une spécificité de 93% pour le dosage de la CRP sérique (Parvizi, 2011).

L'examen anatomo-pathologique des biopsies per-opératoires est souvent d'une aide précieuse lorsqu'il montre la présence de polynucléaires neutrophiles en quantité suffisante dans les tissus péri-prothétiques, évoquant une infection. On considère que la présence de 1 à 10 (ou plus) polynucléaires neutrophiles par champ diagnostique une infection avec une sensibilité de 50 à 93%, et une spécificité de 77 à 100% (Del Pozo, 2009). Les biopsies doivent être réalisées dans les zones paraissant les plus inflammatoires en per-opératoire.

III.1.2. Diagnostic microbiologique

Les prélèvements à visée microbiologique sont d'une importance capitale pour la documentation du germe en cause dans l'IPA et donc pour son traitement adéquat. La culture des prélèvements per-opératoires de tissus péri-prothétiques constitue le *gold standard* en matière de diagnostic microbiologique des IPA. Il peut également s'agir d'un liquide de ponction articulaire, ou d'hémocultures positives associées à des signes inflammatoires locaux au niveau du site de la prothèse.

Si une ponction articulaire est réalisée, le liquide articulaire doit être recueilli dans des flacons d'hémocultures pour atteindre sa rentabilité diagnostique optimale. Des chiffres de globules blancs supérieurs à 1700/mm³ ou de polynucléaires neutrophiles supérieurs à 65% dans le liquide articulaire ont une bonne sensibilité (94% et 97% respectivement) et spécificité (88% et 98% respectivement) en faveur d'une IPA (en dehors de toute pathologie articulaire sous-jacente) (Zimmerli, 2006).

En revanche, il est désormais établi que les prélèvements superficiels d'écoulement (provenant d'un orifice de fistule ou d'une cicatrice) ou les

prélèvements sur écouvillon doivent être évités car ces prélèvements sont souvent faussement positifs du fait d'une colonisation par les germes de la peau avoisinante. Toutefois, deux prélèvements consécutifs réalisés lors du cathétérisme d'une fistule peuvent permettre de déterminer la bactérie en cause dans une infection osseuse avec une bonne valeur diagnostique, surtout lorsqu'il s'agit de *S. aureus* (Bernard, 2010).

La culture des prélèvements per-opératoires ayant une sensibilité comprise entre 65 et 94%, il est souhaitable de réaliser 5 prélèvements de tissus péri-prothétiques (dans 5 sites différents) pour le diagnostic microbiologique d'une IPA (Lew, 2004). Ces prélèvements doivent être réalisés avant toute antibiothérapie, ou après une fenêtre thérapeutique d'au moins 2 semaines si les antibiotiques ont été débutés. De nouvelles techniques telles que l'ultrasonication, permettant de disloquer le biofilm, sont mises au point pour tenter d'améliorer la sensibilité des cultures. Cette technique est notamment utilisée sur le matériel prothétique qui a été retiré, et semble particulièrement utile chez les patients ayant reçu une antibiothérapie dans les 2 semaines précédant la chirurgie : sensibilité de 45% pour les cultures de prélèvements péri-prothétiques, contre 75% pour les cultures de liquide de sonication (Del Pozo, 2009).

III.1.3. Examens d'imagerie

Des radiographies simples de l'articulation concernée sont souvent réalisées. Le diagnostic d'IPA est évoqué devant une migration rapide de la prothèse (plus de 2 mm en 6 à 12 mois), une ostéolyse péri-prothétique de progression rapide et/ou irrégulière. La sensibilité de ces critères est de 84%, alors que leur spécificité est de 57% (Zimmerli, 2006), puisque ces signes peuvent être également observés en l'absence de toute infection. Les radiographies peuvent également ne montrer aucune anomalie, en particulier dans le cas des prothèses non cimentées.

L'échographie permet de rechercher une collection, un épanchement intra-articulaire, ou un épaissement des tissus mous. En cas de suspicion d'IPA, l'absence d'épanchement intra-articulaire a une forte valeur prédictive négative.

Le scanner et l'IRM sont des examens d'excellente résolution pour l'étude des anomalies osseuses. Dans le cas précis des IPA, le scanner peut être mis en défaut du fait des artéfacts liés à la présence de matériel métallique. Cependant, il peut

permettre de guider un geste biopsique, et est particulièrement performant dans la détection des séquestres osseux. L'IRM, également artéfactée par la présence de matériel orthopédique, est un examen utile pour mettre en évidence des abcédations profondes ou un trajet fistuleux. Toutefois, son utilisation n'est pas recommandée dans le diagnostic et le suivi des IPA (Lew, 2004 ; SPILF, 2009).

La scintigraphie osseuse au technétium-99m est un examen très sensible pour la détection des IPA, mais malheureusement peu spécifique. Elle peut être positive jusqu'à un an après l'implantation de la prothèse, du fait d'un remodelage osseux péri-prothétique augmenté. La scintigraphie aux polynucléaires marqués (leucocytes marqués à l'indium-111) couplée à la scintigraphie de moelle osseuse (technétium-99m) offre de bien meilleurs résultats en terme de sensibilité et surtout de spécificité, et est actuellement considérée comme l'examen de choix dans le diagnostic des IPA, mais son accessibilité est encore parfois limitée.

La tomographie par émission de positons au ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (PET Scan) offre de bonnes qualités diagnostiques (sensibilité de 82% et spécificité de 87%) mais reste un examen coûteux et peu accessible (Del Pozo, 2009).

III.1.4. Recommandations pour le diagnostic des IPA

Au total, il n'y a pas de critère diagnostique consensuel des IPA, mais un certain nombre d'auteurs retiennent ce diagnostic dans plusieurs études de la littérature internationale lorsqu'il existe au moins un des 4 critères suivants : 1) fistule communiquant avec la prothèse ; 2) liquide intra-articulaire franchement purulent ; 3) inflammation aiguë à l'examen anatomo-pathologique des biopsies de tissus péri-prothétiques ; 4) mise en évidence d'un micro-organisme sur au moins 2 prélèvements de ponction articulaire ou per-opératoires, ou en quantité suffisante, ou les deux (Del Pozo, 2009).

Les récentes recommandations de pratique clinique françaises reprennent certains de ces critères. L'infection est considérée comme certaine s'il existe au moins un des 4 critères suivants : 1) présence d'une fistule au contact de la prothèse ; 2) présence de pus dans l'articulation ou au contact de la prothèse ; 3) présence d'au moins 3 prélèvements (3 prélèvements per-opératoires ou 2 prélèvements per-opératoires + 1 prélèvement par ponction articulaire réalisée quelques jours avant la chirurgie) positifs au(x) même(s) bactérie(s) appartenant à la

flore cutanée et dont l'isolement pose la question d'une éventuelle contamination (Staphylocoque à coagulase négative, *Propionibacterium acnes*, corynébactérie...); ou 4) présence d'au moins un prélèvement positif (1 prélèvement par ponction articulaire ou 1 prélèvement per-opératoire ou par hémoculture) à une bactérie n'appartenant pas à la flore cutanée et pour lequel la question d'une contamination ne se pose pas (*S. aureus*, entérobactéries, *Pseudomonas aeruginosa*...), ou avec une bactérie exceptionnellement rencontrée pour laquelle la question d'une contamination ne se pose pas (*Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella*, *Listeria*...).

L'infection est considérée comme probablement exclue ou non détectable s'il existe l'un des critères suivants : 1) tous les prélèvements per-opératoires sont stériles (à condition d'avoir été réalisés après 15 jours d'arrêt de toute antibiothérapie) et il n'existe aucun signe histologique d'infection ; 2) un seul prélèvement per-opératoire est positif à un germe de la flore cutanée sans signe histologique d'infection et avec moins de 65% de polynucléaires neutrophiles dans le liquide de ponction articulaire. Dans ces deux situations, une CRP < 10 mg/l peut conforter l'absence d'infection.

Entre ces deux situations d'infection certaine et d'infection probablement exclue, existent plusieurs situations d'infection possible pour lesquelles il est difficile de définir des critères diagnostiques précis.

III.2. Recommandations actuelles pour le traitement des IPA

Le traitement des IPA est particulièrement complexe car il doit permettre l'éradication de l'infection, qui passe par l'élimination du biofilm, tout en préservant la fonction articulaire et la qualité de vie du patient. Il repose sur une prise en charge conjointe médicale et chirurgicale, multidisciplinaire.

Zimmerli et al. ont publié en 2004 des recommandations concernant le traitement médico-chirurgical des IPA, recommandations établies à partir d'études expérimentales et d'études cliniques (études de cohortes pour la plupart, et un essai randomisé) (Zimmerli, 2004). Ces éléments ont été repris dans les recommandations de pratique clinique françaises publiées en 2009 (SPILF, 2009).

III.2.1. Traitement médical

III.2.1.1. Données générales

Les antibiotiques de choix dans le traitement des IPA sont ceux ayant une bonne pénétration ostéo-articulaire, et ayant une activité contre les bactéries à croissance lente, aux propriétés d'adhésion et productrices de biofilm. Le choix précis de l'antibiothérapie dépend ensuite du germe mis en évidence dans les prélèvements *gold standard* et de son antibiogramme.

Il peut s'agir d'une monothérapie ou d'une bithérapie selon le germe en cause. Les germes nécessitant une bithérapie sont les *Staphylococcus spp.*, les Entérocoques et les bacilles Gram négatif non fermentants de type *Pseudomonas aeruginosa* (Zimmerli, 2004). Les recommandations de pratique clinique françaises préconisent une association d'antibiotiques dans tous les cas, au moins au début du traitement, et cette bithérapie doit être poursuivie le plus longtemps possible (SPILF, 2009). Elle doit être d'au moins 6 semaines en cas d'infection à Staphylocoque.

Il n'y a que peu de données issues d'essais randomisés concernant la durée optimale de l'antibiothérapie. D'après les résultats d'un essai contrôlé randomisé en double-aveugle chez 33 patients présentant des infections à *Staphylococcus spp.* sur matériel orthopédique, la durée d'antibiothérapie proposée est de 3 mois pour les IPA de hanche, et de 6 mois pour les IPA de genou, en particulier lorsque le matériel est laissé en place (Zimmerli, 1998 ; Zimmerli, 2006). Lorsque tout le matériel a pu être retiré et qu'il n'y a pas eu de *spacer* implanté, l'antibiothérapie peut être limitée à 6 semaines, à compter de la date de dépose de la prothèse. En cas de réimplantation d'une nouvelle prothèse, la seconde chirurgie n'est réalisée qu'après une fenêtre thérapeutique de 2 semaines, afin de pouvoir documenter sur les cultures des prélèvements per-opératoires un éventuel échec de la prise en charge initiale. L'antibiothérapie est reprise juste après la réimplantation et peut être définitivement stoppée si les prélèvements per-opératoires restent stériles. Si les prélèvements réalisés lors de la réimplantation sont positifs, l'antibiothérapie doit être adaptée au germe mis en évidence et à son antibiogramme, et doit être poursuivie pour une durée totale de 3 à 6 mois (Zimmerli, 2006).

Les recommandations françaises (SPILF, 2009) diffèrent sur certains points. D'abord, elles proposent une durée d'antibiothérapie de 6 à 12 semaines quelle que soit la situation, y compris lorsque le traitement chirurgical a consisté en une synovectomie lavage. La poursuite de l'antibiothérapie au-delà de 12 semaines doit

être argumentée. Ensuite, lors d'un changement de prothèse en 2 temps, l'antibiothérapie est poursuivie sans interruption, sans fenêtre thérapeutique. Les critères de réimplantation sont alors la normalité de l'examen clinique et des paramètres biologiques (CRP).

L'antibiothérapie est le plus souvent administrée par voie intra-veineuse (IV) les 2 premières semaines, mais cette durée d'antibiothérapie parentérale n'est validée par aucune étude. Elle est ensuite relayée par voie orale, à condition d'utiliser des antibiotiques ayant une bonne diffusion osseuse et une bonne biodisponibilité par voie orale (comme les fluoroquinolones, le cotrimoxazole, la clindamycine, l'acide fucidique, les tétracyclines et le linézolide) (Zimmerli, 2004). Il faut également que la tolérance digestive du traitement soit bonne, et être certain d'une bonne observance. Privilégier l'antibiothérapie par voie orale permet de minimiser les complications et les coûts liés à l'utilisation prolongée d'un abord intra-veineux, qui nécessite souvent l'hospitalisation du patient. Une étude rétrospective de 2007 concernant 72 patients atteints d'ostéomyélite à *S. aureus* montrait une efficacité au moins comparable d'une antibiothérapie rapidement relayée par voie orale (groupe « switch »), par rapport à une antibiothérapie parentérale de durée prolongée (groupe « parentéral ») (Daver, 2007). La durée médiane de traitement intra-veineux était de 42 jours dans le groupe « parentéral » versus 14 jours dans le groupe « switch », et la durée médiane de l'antibiothérapie était superposable dans les 2 groupes (60 jours dans le groupe « parentéral » versus 56 jours dans le groupe « switch », $p=0.99$). Le taux de guérison était comparable dans les 2 groupes : 69% dans le groupe « parentéral » versus 78% dans le groupe « switch » ($p=0.42$). Cependant, cette étude concernait le traitement d'ostéomyélites et il n'existe pas, à notre connaissance, d'étude récente équivalente dans le cadre des IPA.

III.2.1.2. Antibiothérapie des IPA à *Staphylococcus aureus*

Dans la littérature, c'est l'antibiothérapie des IPA à *Staphylococcus spp.* qui est la plus étudiée et qui paraît la mieux définie. Les associations à base de rifampicine sont connues pour avoir une excellente activité sur les bactéries aux capacités d'adhésion et à croissance lente (Zimmerli, 1998), et sur les bactéries productrices de biofilm (Saginur, 2006) ; elles sont donc idéales dans le traitement des IPA. Mais la rifampicine ne doit pas être utilisée en monothérapie sous peine

d'émergence rapide d'une résistance du Staphylocoque à cet antibiotique. De plus, le risque d'interaction médicamenteuse doit être soigneusement évalué en cas d'utilisation de ce médicament connu pour être un puissant inducteur enzymatique.

L'association de la rifampicine aux fluoroquinolones présente plusieurs avantages : une excellente biodisponibilité par voie orale, une bonne diffusion ostéo-articulaire et intra-cellulaire, une activité sur les Staphylocoques intracellulaires et implantés dans le biofilm, une bonne tolérance, ainsi que la prévention de l'émergence de mutants résistants.

Le principal essai contrôlé randomisé en double-aveugle réalisé dans le cadre des IPA concernait 33 épisodes d'infection staphylococcique sur divers implants orthopédiques (dont 15 sur prothèse) et montrait une guérison de l'infection sans dépose du matériel chez tous les patients traités en bithérapie par rifampicine - ciprofloxacine (rechute à 35 mois de 0% dans le groupe rifampicine – ciprofloxacine versus 42% dans le groupe placebo – ciprofloxacine) (Zimmerli, 1998). Cette étude soulignait également le risque important d'émergence de résistance aux fluoroquinolones lorsqu'elles sont utilisées en monothérapie dans les infections staphylococciques, puisque 4 des 5 échecs constatés étaient liés à la souche de Staphylocoque initiale devenue résistante aux fluoroquinolones. Une étude rétrospective de 2005 confirmait les bons résultats de l'association rifampicine – ciprofloxacine chez 29 patients traités pour infection précoce (< 3 mois) sur prothèse articulaire, en rapportant seulement 5 échecs de traitement (17%) (Berdal, 2005). Barberan et al., dans une étude de cohorte prospective chez des patients présentant des infections sur matériel orthopédique, rapportaient un taux de succès de 69.5 à 80% chez les patients ayant des symptômes d'infection depuis moins d'un mois traités par l'association rifampicine - lévofloxacine (Barberan, 2006).

Les fluoroquinolones ne peuvent cependant pas être utilisées dans les IPA à MRSA, qui est souvent résistant à cette famille d'antibiotiques ou qui le devient rapidement, et l'émergence de résistances aux fluoroquinolones parmi les autres Staphylocoques est un problème de plus en plus préoccupant. D'autres antibiotiques, en association ou pas avec la rifampicine, ont donc été étudiés dans le cadre des infections ostéo-articulaires : l'acide fucidique, la clindamycine, le linézolide, le cotrimoxazole, la daptomycine, la minocycline, la pristinamycine, la quinopristine-dalfopristine.

L'acide fucidique présente une bonne biodisponibilité, et une pénétration tissulaire et intra-cellulaire satisfaisantes. L'association rifampicine – acide fucidique a démontré son efficacité et sa bonne tolérance dans un essai clinique non-randomisé chez 42 patients traités pour infection staphylococcique sur matériel orthopédique, en comparaison avec l'association rifampicine - ofloxacine. Le taux de succès thérapeutique était superposable dans les 2 groupes : 55% dans le groupe traité par acide fucidique, versus 50% dans le groupe traité par ofloxacine (Drancourt, 1997). Cette association rifampicine - acide fucidique a également été utilisée dans des cas d'IPA à MRSA traitées par débridement – conservation de la prothèse, avec un risque cumulé d'échec à un an de 11.76%, ce qui est comparable aux données de la littérature dans les cas de traitement chirurgical conservateur avec biantibiothérapie par rifampicine et fluoroquinolone (Aboltins, 2007). Dans cette étude, l'association acide fucidique - rifampicine ne semblait pas être associée à un risque majoré d'hépatotoxicité.

La clindamycine semble également pouvoir être utilisée dans les IPA car elle présente une diffusion osseuse excellente et une bonne biodisponibilité par voie orale. Une étude rétrospective publiée en 2010 concernant des épisodes d'infection ostéo-articulaire (dont 63% d'IPA) rapportait un succès thérapeutique chez 49 patients sur 53 (92%) après un traitement par perfusion intra-veineuse continue de clindamycine \geq 2 semaines (Zeller, 2010). On notera dans cette étude que les auteurs rapportaient des concentrations sériques de clindamycine significativement plus basses lorsqu'elle était administrée en association avec la rifampicine, par rapport à son administration sans rifampicine. Le dosage de la clindamycine est ainsi recommandé lors de son utilisation avec la rifampicine (SPILF, 2009).

Concernant l'utilisation de la pristinamycine dans les IPA, très peu de données prospectives sont disponibles dans la littérature. Appartenant à la famille des synergistines, la pristinamycine possède toutefois des avantages : prise orale, bactéricidie sur les staphylocoques sensibles, bonne pénétration osseuse (Leclercq, 2003). Lorsqu'il existe une résistance constitutive à l'érythromycine, le pouvoir de bactéricidie de la pristinamycine diminue, ce qui limite potentiellement son utilisation sur les MRSA. Toutefois, certains centres rapportent leur expérience favorable d'utilisation de la pristinamycine dans les infections ostéo-articulaires, y compris lorsqu'un MRSA est impliqué (Ng, 2005). Du fait de l'absence de données

prospectives disponibles, la pristinamycine ne figure pas dans les options thérapeutiques proposées par les recommandations de pratique clinique.

Le linézolide pourrait constituer une autre alternative de traitement, seul ou en association avec la rifampicine. Sa biodisponibilité par voie orale de 100% et sa bonne diffusion ostéo-articulaire en font un antibiotique intéressant dans la prise en charge des IPA. Une étude rétrospective de 2005 rapportait un taux de succès de 80% chez 19 patients atteints d'IPA à *Staphylococcus spp.* résistant à la méticilline (dont 14 MRSA) traités en monothérapie par linézolide (Bassetti, 2005). Une étude prospective publiée en 2011 chez 49 patients traités en seconde ligne par l'association rifampicine – linézolide et conservation de la prothèse, montrait un succès thérapeutique chez 34 patients (69.4%) après une durée moyenne de traitement de 80 jours (21-180) et un suivi de 2 ans. Cependant, 6 patients avaient présenté une candidose cutanéomuqueuse, 6 patients des troubles gastro-intestinaux, et 4 patients des effets indésirables hématologiques (3 cas de thrombopénies et 1 cas d'anémie), n'ayant pas nécessité l'arrêt du traitement (Gómez, 2011). La tolérance du linézolide dans les infections ostéo-articulaires a été évaluée dans une étude de 2010 qui montre des anémies moins fréquentes dans le groupe recevant l'association rifampicine – linézolide, par rapport aux groupes recevant le linézolide seul ou en association à d'autres antibiotiques (9.3% ; 44% et 52% respectivement ; $p < 0.01$) (Legout, 2010). Cependant, près de 50% des patients avaient présenté une thrombopénie, quel que soit le groupe de traitement. Ces effets indésirables hématologiques surviennent préférentiellement chez les patients âgés. De plus, des cas de neuropathies irréversibles ont été décrits lors de traitements prolongés par linézolide (Ferry, 2005). Par ailleurs, son association avec la rifampicine pourrait nécessiter une surveillance de ses taux sériques, car la rifampicine pourrait induire une diminution de 30% de l'aire sous la courbe concentration-temps du linézolide (Gandelman, 2011). Enfin, cet antibiotique reste encore coûteux et n'a actuellement pas d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en France dans le traitement des infections ostéo-articulaires.

De nombreuses associations d'antibiotiques sont donc possibles. Cependant, dans les IPA à MSSA, les recommandations établies par Zimmerli et al. proposent en première intention une association pénicilline M par voie intra-veineuse (2g toutes les 6h) et rifampicine (450mg toutes les 12h) par voie orale ou IV pendant 2 semaines, suivie d'une association de rifampicine et d'une fluoroquinolone (par exemple

ciprofloxacine 750mg toutes les 12h). Dans les IPA à MRSA, l'association vancomycine IV (1g toutes les 12h) et rifampicine par voie orale ou IV est recommandée pendant 2 semaines, suivie d'une association de rifampicine avec un autre antibiotique actif sur le MRSA (teicoplanine IV ou IM : 400mg toutes les 24h ; acide fucidique par voie orale : 500mg toutes les 8h ; cotrimoxazole par voie orale toutes les 8h ; minocycline par voie orale : 100mg toutes les 12h) (Zimmerli, 2004). Les recommandations françaises proposent globalement les mêmes schémas thérapeutiques, mais la dose de rifampicine préconisée est un peu plus élevée (20 mg/kg/jour en 2 prises), sans qu'il n'y ait d'études cliniques prospectives justifiant cette posologie plus élevée.

Dans certains cas, lorsque le traitement chirurgical ne peut pas être optimal, une antibiothérapie suspensive au long cours peut être proposée. Cette antibiothérapie prolongée ne doit être réservée qu'aux seuls patients 1) ayant des comorbidités contre-indiquant formellement toute chirurgie ; 2) refusant tout geste chirurgical ; 3) porteurs d'une prothèse difficile à enlever ; ou 4) chez lesquels une dépose de la prothèse entraînerait un résultat fonctionnel peu acceptable. Le but du traitement n'est alors plus l'éradication de l'infection, mais consiste à garder ou retrouver une articulation fonctionnelle et non douloureuse. L'implant prothétique doit cependant être stable et le germe sensible à des antibiotiques administrés par voie orale. Cette stratégie d'antibiothérapie suspensive n'a été évaluée que dans peu d'études. Les plus récentes montrent des taux de succès de 83% et 86% respectivement (Segreti, 1998 ; Rao, 2003) pour une antibiothérapie suspensive réalisée après un geste chirurgical conservateur (lavage débridement). On notera que dans la première étude (étude rétrospective chez 18 patients), 2 des 3 échecs étaient liés au MSSA, et dans la deuxième (étude prospective chez 36 patients), 4 des 5 échecs étaient liés à *S. aureus* (2 MRSA, 2 MSSA).

III.2.2. Traitement chirurgical

Le versant chirurgical du traitement est un élément essentiel dans la prise en charge des IPA. Sur les bases de l'expérience clinique, l'antibiothérapie seule sans aucun traitement chirurgical conduit à l'échec dans la plupart des cas, et ne peut être envisagée que dans des situations palliatives où le patient est inopérable.

Le traitement standard consiste en un changement de prothèse en 2 temps chirurgicaux distincts, associé à l'antibiothérapie. Cependant, ce traitement est parfois difficile à réaliser car il nécessite 2 interventions chirurgicales (ce qui peut poser problème chez les patients avec comorbidités), ainsi qu'un stock osseux suffisant. De plus, ce changement en 2 temps peut être source de complications du fait de l'immobilisation et de l'hospitalisation prolongées, notamment chez les patients âgés, et conduit parfois à un résultat fonctionnel décevant. D'autres stratégies ont donc été utilisées, chacune dans des indications bien particulières : le lavage - débridement avec conservation de la prothèse, le changement prothétique en 1 temps, la dépose de la prothèse sans repose d'une nouvelle prothèse, l'arthrodèse et l'amputation.

Leurs indications respectives reposent sur les algorithmes proposés par Zimmerli et al. (Zimmerli, 2004). Le choix de la stratégie chirurgicale dépend de plusieurs paramètres : les comorbidités du patient, la date d'apparition des symptômes d'IPA (inférieure ou supérieure à 3 semaines), l'état de la prothèse (stable ou instable), l'état des tissus mous péri-prothétiques, et éventuellement la documentation bactériologique pré-opératoire (à l'aide d'une ponction articulaire ou d'hémocultures). Les recommandations de pratique clinique françaises reprennent certains de ces critères, mais diffèrent sur certains points.

Lorsque la prothèse peut être laissée en place, le traitement chirurgical consiste en un débridement des tissus infectés et un lavage articulaire. Le terme de débridement regroupe la détersion des tissus infectés (tissus mous et osseux) et des fausses-membranes, l'évacuation d'un éventuel hématome et l'ablation d'un trajet fistuleux. Il doit être répété en cas de besoin. Le lavage, réalisé au sérum physiologique ou avec une solution antiseptique, doit être abondant (9 à 12 litres) et pulsatile. La luxation de la prothèse et le nettoyage de l'interligne prothétique sont recommandés. L'insert en polyéthylène de la prothèse doit si possible être changé (Bernard, 2004). Le lavage articulaire et le débridement « à ciel ouvert » doivent être privilégiés, plutôt que l'arthroscopie. Une étude rétrospective de 2009 chez 112 patients atteints d'IPA traités par « DAIR » (« débridement, antibiotics and implant retention ») montrait un risque d'échec du traitement multiplié par 5.4 en cas de débridement sous arthroscopie (Byren, 2009). D'après les algorithmes proposés par Zimmerli et al., cette stratégie de lavage – débridement avec conservation de l'implant prothétique ne peut être envisagée que lorsque 5 conditions sont réunies :

1) les symptômes datent de moins de 3 semaines ; 2) la prothèse est stable ; 3) les tissus mous ne sont pas ou peu endommagés, il n'y a pas de fistule ni d'abcès péri-prothétique ; 4) les prélèvements pré-opératoires sont négatifs ou mettent en évidence un germe sensible à des antibiotiques anti-biofilm ; et 5) le patient n'est pas porteur de comorbidités sévères (Zimmerli, 2004). Lorsque ces 5 conditions sont respectées, le traitement chirurgical conservateur est aussi efficace que le changement prothétique, avec un taux de succès supérieur à 80% après plus de 2 ans de suivi (Trebse, 2005). Dans le cas contraire, le taux de succès est faible, parfois inférieur à 35%. Les recommandations françaises ne reprennent pas l'ensemble de ces 5 critères, et proposent la synovectomie lavage principalement pour les infections vues précocement, jusqu'aux environs du 15^e jour post-opératoire.

Lorsqu'une seule des 5 conditions ci-dessus n'est pas remplie, la prothèse doit être enlevée. Différentes options chirurgicales sont alors possibles : changement prothétique en 1 temps, changement prothétique en 2 temps, dépose de la prothèse sans repose, voire amputation.

Le changement prothétique en 1 temps est réservé aux IPA à germe peu virulent, lorsque les tissus mous sont peu endommagés (notamment en l'absence de fistule). Lorsque ces conditions d'éligibilité sont respectées, le taux de succès du traitement est de 86 à 100% (Zimmerli, 2006). Il est essentiellement pratiqué pour les IPA de hanche, les autres articulations nécessitant souvent la mise en place d'un *spacer* et donc une chirurgie en 2 temps. Le changement en 1 temps consiste à retirer l'ensemble du matériel, à réaliser une détersion large des tissus infectés et à implanter une nouvelle prothèse articulaire scellée par un ciment imprégné d'antibiotiques, le tout dans le même temps chirurgical. L'inconvénient principal de cette stratégie est le risque de récurrence de l'infection sur la nouvelle prothèse.

Lorsqu'il s'agit d'une IPA à germe considéré comme difficile à traiter (MRSA, « *small-colony variant* » de Staphylocoques, autres bactéries multi-résistantes, Entérocoques et champignons), ou lorsque les tissus mous sont endommagés, qu'il existe un abcès ou une fistule, un changement prothétique en 2 temps doit être réalisé. L'intervalle entre les 2 chirurgies est variable : il doit être prolongé, entre 6 et 8 semaines, en cas de germe difficile à traiter, et peut être plus court, entre 2 et 4 semaines, lorsque la chirurgie en 2 temps est réalisée devant des tissus mous endommagés (Zimmerli, 2004). Les délais proposés par les recommandations françaises sont également variables, allant de 4 à 6 semaines sans interruption de

l'antibiothérapie pour un deux temps court, jusqu'à 3 à 6 mois pour un deux temps long (SPILF, 2009). Un *spacer* imprégné d'antibiotiques est souvent mis en place pour maintenir la longueur du membre inférieur et améliorer la mobilité du patient pendant l'intervalle sans prothèse. Le *spacer* semble cependant devoir être proscrit dans les infections à germes considérés comme difficiles à traiter, tels que le MRSA. D'autres méthodes sont alors utilisées pour conserver la longueur du membre inférieur : la traction lorsque l'infection touche la hanche, les fixateurs externes lorsqu'il s'agit du genou. Le changement prothétique en 2 temps permet un succès thérapeutique dans plus de 90% des cas. Mais ce type de prise en charge est long et difficile, avec un résultat fonctionnel parfois non optimal du fait des chirurgies répétées (Trampuz, 2008).

Dans les recommandations françaises, les indications précises d'une chirurgie en 1 temps versus une chirurgie en 2 temps ne sont pas clairement définies. Le choix entre ces deux stratégies repose sur l'évaluation de plusieurs critères au cas par cas : 1) la certitude d'avoir la connaissance de la bactérie, qui est préférable pour choisir la chirurgie en 1 temps ; 2) le profil bactérien, un choix d'antibiothérapie restreint nécessitant une chirurgie en 2 temps ; 3) la connaissance du terrain (un patient avec une longue histoire d'infection par exemple doit être traité en 2 temps) ; 4) les difficultés anesthésiques.

Lorsqu'il n'y a pas de bénéfice fonctionnel prévisible d'un changement de prothèse ou que celui-ci n'est pas possible techniquement (tissu osseux et tissus mous de mauvaise qualité), ou bien encore en cas d'immunodépression sévère, une dépose de la prothèse sans repose ou une arthrodeèse sont préférables.

Enfin, lorsque l'infection n'est pas contrôlée, que l'os péri-prothétique est en mauvais état ou que les tissus mous péri-prothétiques sont très endommagés, l'amputation peut se discuter.

III.3. Facteurs pronostiques

III.3.1. Facteurs pronostiques généraux

Dans le but d'améliorer la prise en charge de ces infections difficiles à traiter que sont les IPA, les facteurs de risque d'échec du traitement ont été étudiés par de nombreux auteurs. Il s'agit dans la plupart des cas d'études rétrospectives

aboutissant à des résultats variés, du fait du nombre restreint de patients inclus, de designs d'étude différents, de définitions et de critères d'inclusion variables, de différentes bactéries impliquées et de matériels orthopédiques variables. Il ressort tout de même, dans une étude de 2008 sur 68 épisodes d'IPA, tous germes confondus, qu'un traitement médico-chirurgical conforme aux recommandations proposées par Zimmerli et al. est un facteur essentiel à la réussite du traitement. Une antibiothérapie inadéquate multiplie par 3.45 le risque d'échec du traitement, et un traitement chirurgical inadapté par 2.34 (Betsch, 2008).

Par ailleurs, une récente étude rétrospective sur 93 patients atteints d'IPA sur PTH et PTG (dont uniquement 43 patients inclus dans l'analyse de l'issue du traitement) a révélé que l'infection à *S. aureus* était le seul paramètre clinique associé de façon significative à l'échec du traitement (OR, 11.9 ; IC 95%, 1.07-133.9 ; p=0.044) (Lee, 2010).

III.3.2. Facteurs pronostiques dans le cas des IPA à *S. aureus*

Au vu de ses propriétés pathogènes spécifiques et de sa fréquence dans les IPA, certains auteurs ont étudié plus particulièrement les facteurs de risque d'échec du traitement dans les IPA à *S. aureus*. Le principal facteur semblant associé à la réussite du traitement et retrouvé dans plusieurs études rétrospectives est là aussi un traitement médico-chirurgical en accord avec les recommandations proposées par Zimmerli et al.

Dans une étude de 2009 concernant 112 cas d'IPA traitées par antibiothérapie, débridement et conservation de la prothèse (DAIR : *debridement, antibiotics and implant retention*), *S. aureus* était associé à un risque augmenté d'échec du traitement (hazard ratio [HR], 2.9 ; IC 95%, 1.2-8.3 ; p=0.05), comparé aux infections à Staphylocoques à coagulase négative (HR, 1.0 ; IC 95%, 0.36-2.8 ; p=0.99) (Byren, 2009). Ces résultats suggèrent que l'ablation du matériel prothétique est particulièrement importante dans le cas des IPA à *S. aureus*.

Une étude rétrospective publiée en 2011 concernant 98 épisodes d'IPA à *S. aureus* sur PTH et PTG, a mis en évidence 2 facteurs indépendants associés à une rémission : un score ASA (American Society of Anesthesiologists) ≤ 2 (OR, 6.87 ; IC 95%, 1.45-32.45 ; p=0.04), et une bithérapie par rifampicine et fluoroquinolone (OR,

0.4 ; IC 95 %, 0.17-0.97 ; $p=0.01$) (Senneville, 2011), soulignant cette fois le rôle des comorbidités et d'une antibiothérapie adaptée dans l'issue des IPA à *S. aureus*.

Par ailleurs, un groupe d'auteurs a étudié l'évolution d'IPA liées à des SCV de *S. aureus* chez 5 patients porteurs de PTH. Il s'agissait dans les 5 cas d'un échec du traitement d'une IPA à MSSA (persistance ou récurrence de l'infection). Le succès thérapeutique a été obtenu après changement prothétique en 2 temps, antibiothérapie adaptée pendant 6 semaines et réimplantation d'une nouvelle prothèse chez 4 patients (refus de la réimplantation par le cinquième patient). Les auteurs suggèrent ainsi que tout échec de traitement d'une IPA à *S. aureus* doit faire rechercher activement une infection à SCV, car ceux-ci sont considérés comme des germes difficiles à traiter et nécessitent une prise en charge médico-chirurgicale adaptée. Sur le plan chirurgical en particulier, le traitement optimal semble comporter un changement prothétique en 2 temps sans mise en place de *spacer*, avec un débridement extensif des tissus mous, et un intervalle sans matériel prothétique de 6 à 8 semaines (Sendi, 2006).

D'autre part, plusieurs études rétrospectives réalisées dans le cadre des IPA suggèrent un rôle pronostique défavorable des germes résistants aux antibiotiques. Une étude de 2002 concernant 70 patients avec IPA de hanche et de genou rapportait une issue défavorable plus fréquente lors des IPA à germes résistants (incluant MRSA, *S. epidermidis* résistant à la vancomycine et entérocoque résistant à la vancomycine) par rapport aux IPA à germe sensible (comprenant MSSA, *S. epidermidis* sensible à la vancomycine, entérocoques et bacilles Gram négatif), et ce de façon significative ($p \leq 0.001$). Pour les IPA de hanche, le taux de succès du traitement était de 81% en cas d'infection à germe sensible, contre 48% en cas d'infection à germe résistant aux antibiotiques. Pour les IPA de genou, le taux de succès était de 89% en cas de germe sensible contre seulement 18% en cas de germe résistant (Kilgus, 2002). Même si d'autres bactéries que le Staphylocoque étaient impliquées, cette étude suggérait que la résistance à la pénicilline pourrait constituer un facteur prédictif d'échec du traitement dans les IPA à *S. aureus*.

Plusieurs études rétrospectives réalisées depuis semblent confirmer cette hypothèse. Dans une étude de 2006 sur 60 épisodes d'IPA staphylococciques traitées par traitement conservateur, le taux d'échec du traitement des IPA à MRSA (5/7 ; 71.4%) était supérieur à celui des IPA à MSSA (3/14 ; 21.4%) (Barberan, 2006). La non-significativité de ce résultat ($p=0.08$) pouvait être expliquée par le petit

nombre de patients inclus dans l'étude (21 patients infectés par *S. aureus*). Une étude rétrospective réalisée en 2007 sur 45 épisodes d'IPA de genou ou de hanche à *S. aureus* montrait un risque 9.2 fois plus élevé d'échec du traitement dans les IPA à MRSA par rapport aux infections à MSSA (Salgado, 2007). On notera également dans cette étude que l'ablation de la prothèse était un élément primordial du traitement puisqu'elle était associée à une réduction du risque d'échec de 76% (taux d'échec du traitement de 67% en cas de conservation de la prothèse, versus 4.8% en cas d'ablation du matériel).

Ainsi, dans le cas des IPA à MRSA, il semble que l'ablation du matériel étranger soit un élément essentiel au succès thérapeutique, tout comme la bithérapie antibiotique. Une étude de 2009 chez 127 patients présentant des IPA à *Staphylococcus spp.* résistants à la méticilline montrait un taux d'échec du traitement de 63% en cas de conservation de l'implant prothétique (Parvizi, 2009). Les auteurs trouvaient également que le caractère purulent des tissus péri-prothétiques en per-opératoire était un facteur prédictif majeur d'échec du traitement. Enfin, un BMI (Body Mass Index) élevé et la présence d'une pathologie cardiaque étaient également associés à un risque d'échec du traitement de l'IPA plus important, de façon significative. Cependant, cette étude concernait des infections à MRSA mais aussi à Staphylocoques à coagulase négative. Une autre étude publiée en 2010, chez 52 patients présentant des infections à MRSA sur prothèse et autre matériel orthopédique, retenait 2 facteurs de risque d'échec du traitement indépendants en analyse multivariée : la monothérapie antibiotique (HR, 4.43 ; IC 95%, 1.2-16.33 ; p=0.025) et la conservation du matériel étranger (HR, 4.9 ; IC 95%, 1.32-18.17 ; p=0.017) (Ferry, 2010).

En revanche, une étude récente réalisée chez 20 patients montrait un succès du traitement chez 10 patients sur 11 présentant une IPA à MRSA traitée par débridement - conservation de la prothèse et double antibiothérapie prolongée par rifampicine et acide fucidique (Aboltins, 2007). Ces patients remplissaient les conditions habituellement requises pour pouvoir réaliser un traitement conservateur, à savoir une courte durée entre les premiers symptômes et la chirurgie de l'IPA (durée moyenne de 16 jours, variant de 2 à 75 jours), un implant stable et l'absence de fistule, et avaient été particulièrement sensibilisés à l'importance d'une bonne observance à l'antibiothérapie. La durée médiane du traitement antibiotique était de 12 mois (allant de 6 à 33 mois). On notera également que le geste de débridement

était répété si le chirurgien le jugeait nécessaire, et que dans la mesure du possible, le polyéthylène était remplacé afin de permettre un meilleur accès aux tissus infectés.

PARTIE II

TRAVAIL PERSONNEL

Le travail personnel a consisté en une étude rétrospective des cas d'IPA à *S. aureus* pris en charge dans le service de maladies infectieuses des Hospices Civils de Lyon et dans le service d'orthopédie septique des Hôpitaux Universitaires de Genève. Le but était d'identifier les facteurs de risque d'échec du traitement. Ce travail vous est présenté sous forme d'article rédigé en anglais.

I Introduction

Prosthesis joint infections (PJI) are uncommon, but are the most serious complication after arthroplasty. It occurs in 0.3 to 1.7% of hip arthroplasties and 0.8 to 1.9% of knee arthroplasties (Del Pozo, 2009). They are potentially severe, leading to chronic pain, joint function alteration, limb loss or death, and costly for individual patients and the public health system. As the number of arthroplasties increases, the frequency of PJI is projected to increase (Kurtz, 2007).

The management of PJI is founded on both surgery and lengthy antimicrobial therapy (Zimmerli, 2004). In accordance with treatment algorithms proposed by Zimmerli et al., surgical options include debridement with retention of the implant, one- or two-stage exchange, permanent explantation and arthrodesis. Ideally, antibiotic therapy should have bactericidal activity against surface-adhering and biofilm-producing microorganisms. Concerning staphylococcal PJI, rifampin fulfills these requirements and is generally used in association with penicillin M for MSSA infections, and with vancomycin for MRSA infections. Several other antimicrobial agents can be used with a high success rate. In any case, combination of two antimicrobial agents is required for *S. aureus* PJI treatment.

Several studies have examined risk factors for PJI treatment failure, but have resulted in various conclusions because of a small number of included patients, different study design, different inclusion criteria and different variables definition. In the particular case of *S. aureus*-related PJI, a recent retrospective study has showed that an American Society of Anesthesiologists (ASA) score ≤ 2 and the use of rifampin-fluoroquinolone combination therapy were two independent variables associated with remission (Senneville, 2011).

Staphylococcus aureus is one of the most frequent bacteria involved in PJI (Peel, 2011). Because of its biofilm and small-colony variants (SCV)-forming capacities, *S. aureus* is a difficult-to-eradicate pathogen. A recent study has revealed

that *S. aureus*-related infection was the only clinical variable associated with treatment failure in total hip and total knee PJI (Lee, 2010). The emergence of multiresistant clones have also made treatment of *S. aureus*-related PJI more difficult. It has been recently showed that MRSA infection was an independent risk factor for PJI treatment failure (Salgado, 2007). Another study has suggested a higher biofilm formation in multidrug-resistant *S. aureus* clinical isolates than in MSSA (Kwon, 2008). Furthermore, the epidemiology of MRSA, investigated by molecular typing methods, shows five major lineages of pandemic MRSA clones (usually characterized by multilocus sequence typing [MLST]) accounted for the majority of healthcare-associated MRSA infections. These predominant clones are different from one country to another (Oliveira, 2002) and potentially have specific virulence properties that facilitate infection and hinder eradication, what may partially explain their worldwide predominance. It has notably been showed that the major clone in Brazil had an enhanced ability to produce biofilm in comparison with sporadic MRSA isolates (Amaral, 2005).

Therefore, the aims of the present study were to: 1) determine risks factors for treatment failure in a bicenter retrospective study of 130 consecutive episodes of *S. aureus*-related PJI ; and 2) assess the potential role of methicilline resistance and involvement of different pandemic MRSA clones in treatment failure.

II Materials and methods

II.1. Study design, patients and data collection

In a retrospective cohort design, all patients with hip or knee prosthesis who received a diagnosis of PJI due to *S. aureus* at Geneva University Hospitals (Geneva, Switzerland) or at the Infectious Diseases Unit of Croix-Rousse Hospital (Lyon, France) between 2000 and 2010 were included. Thus, 130 PJI episodes occurring in 124 patients were studied. The databases of the hospital's administrative coding system, the bacteriology laboratory and the orthopaedic units were used for patient selection. The study was performed according to local ethical guidelines.

Data were collected from medical reports and nursing charts in a standardized data collection tool. In order to limit missing outcome data, patients or their family

were contacted by telephone and asked about the outcome of their infection. If direct contact was not possible, healthcare providers were questioned.

II.2. Definitions

Diagnosis of *S. aureus*-related PJI was defined as *S. aureus* positive culture of a *gold standard* specimen. Prosthesis included unicompartmental or total arthroplasties. *Gold standard* specimens were: 1) pre-operative specimens such as aspirated synovial fluid, or blood culture associated with clinical evidence of infection at the site of prosthesis; or 2) intra-operative specimens. Local specimens such as sinus tract aspirate or superficial wound swab were excluded. Histological confirmation was not required for PJI diagnosis.

According to the definitions proposed by Zimmerli et al. (Zimmerli, 2004), the infection was considered to be “early” when symptoms began in the first 3 months after prosthesis implantation, “delayed” when symptoms occurred between 3 and 24 months, and “late” when occurring >24 months. Hematogenous infection was diagnosed when the prosthesis site became infected following *S. aureus* bacteremia associated with another initial site of infection.

The Charlson comorbidity index was calculated as described elsewhere (Charlson, 1987). Immunosuppression was defined as: 1) steroid therapy \geq 20mg of prednisone per day or immunosuppressants during the 2 months before PJI onset; 2) chemotherapy or radiotherapy; 3) neoplastic disease within 5 years before PJI; or 4) connective-tissue disease. Obesity was defined as a body mass index (BMI) >30.

We considered antimicrobial therapy as following current recommendations when 2 conditions were fulfilled: duration (limited versus long-term suppressive) which was suitable for the patient’s situation, and adequate or partially adequate antimicrobial strategy. Antibiotic therapy was defined as “adequate” when its total duration was \geq 3 months, duration of therapy administered intravenously was \geq 2 weeks, agent-appropriate drugs according to susceptibility testing and clinical studies was used, and if possible antibiotics with efficacy against surface-adhering bacteria were used. Antimicrobial treatment was “partially adequate” when its duration was at least 2 but <3 months and/or intravenous therapy was administered <2 weeks. Antimicrobial therapy was considered as “inadequate” when not corresponding to the above. In Table 3, surgical and antimicrobial treatment was considered as following

current recommendations when both medical and surgical parts of therapy were performed in accordance with guidelines.

If the patient's clinical status required further surgery > 5 days after initial surgical treatment, isolation of the same *S. aureus* strain by intraoperative specimen culture defined a persistent *S. aureus* infection. The term of "recurrence" was used when resurgence of the infection with the same *S. aureus* strain occurred after the end of antimicrobial therapy.

Treatment failure attributed to *S. aureus* was defined as following: occurrence of persistent *S. aureus* infection, recurrence, limb loss or death directly related to *S. aureus* PJI. Treatment failure was defined as following: occurrence of treatment failure attributed to *S. aureus*, superinfection (infection during treatment of the initial episode) or reinfection (infection after successful treatment of the initial episode) by another pathogen, limb loss or death related to PJI.

II.3. Statistical analysis

All analyses were performed with SPSS software version 15.0 (SPSS, Chicago, IL). In the descriptive analysis, categorical variables were tested by Chi-square test or Fisher's exact test, as appropriate. For the percentage calculation of each variable, the number of missing values was excluded from the denominator. For continuous variables, the non-parametric Mann-Whitney test was used. Kaplan-Meier curves were compared between groups by using the log-rank test. Independent risk factors for treatment failure attributed to *S. aureus* were determined by using a stepwise Cox proportional hazards model. Variables with p-value <0.15 were included in the multivariate model. A p-value ≤ 0.05 was considered to reveal a significant difference.

III Results

III.1. Global results

III.1.1. Patient population

One hundred and twenty-four patients presenting 130 episodes of PJI were included. Forty-five episodes were treated at the Geneva University Hospitals, and 85 at the Infectious Diseases Unit of Croix-Rousse Hospital in Lyon. Patients had undergone prosthesis surgery in these centers or in different hospitals. Eighty-three patients (63.8%) had hip arthroplasty and 47 patients (36.2%) knee arthroplasty infected by *S. aureus*.

Characteristics and outcome of patients treated in Geneva and in Lyon are summarized in table 1. No significant differences in outcome were noted between these two populations, which were merged for the comparison of MSSA versus MRSA prosthesis joint infection (table 2), and the analysis of risk factors for treatment failure (table 3). Hematogenous infection was diagnosed in 50 patients (38.5%).

III.1.2. Microbiology

Characteristics and outcome of patients with MSSA PJI and MRSA PJI are compared in table 2. Prosthesis infection was attributed to MSSA in 89 cases (68.5%) and MRSA in 41 cases (31.5%). Six isolated strains (4.7%) were resistant to rifampin. More than one specimen was positive for *S. aureus* in 110 cases (90.9%) and the whole of cultures were positive for *S. aureus* in 77 cases (70%). Suction drainage culture was positive for *S. aureus* in 46 cases (50.5%). Coinfection with another pathogen was detected in 18 PJI episodes (13.8%), including *Pseudomonas aeruginosa* (n=4), other Gram negative bacilli (n=4), *Enterococcus* spp. (n=7), *Propionibacterium* (n=3), coagulase-negative *Staphylococcus* (n=1) and one case of MSSA/MRSA coinfection. Among these coinfections, more than 2 different pathogens were detected in 6 cases.

Among patients with early PJI, 33 patients (37.1%) were infected by MSSA and 25 patients (61%) were infected by MRSA; among patients with late PJI, 45 patients (50.6%) were infected by MSSA and 12 (29.3%) by MRSA (p=0.036). Thus,

the median interval between prosthesis implantation and first symptoms was 338 days in MSSA PJI versus 33 days in MRSA PJI ($p < 0.001$).

III.1.3. Treatment strategy

Initial surgical treatment consisted in debridement and implant retention in 76 patients (59.4%), one-stage exchange in 15 patients (11.7%), two-stage exchange in 22 patients (17.2%) and palliative treatment (including permanent explantation, arthrodesis and amputation) in 15 patients (11.7%). In 91 cases (71.1%), surgical treatment was performed in accordance with current recommendations.

Almost all patients received an antimicrobial therapy of limited duration, 7 patients (5.4%) were treated by a long-term suppressive antibiotic treatment only. The mean duration of treatment was 167 days (standard deviation [SD], 147). A dual-agent therapy was used in 111 cases (88.8%) and intra-venous administration lasted >15 post-operative days in 96 patients (76.2%). Seventy-eight patients (62.4%) received vancomycin which was used as a single-agent therapy in 60 patients. Forty-five patients (34.6%) experienced an adverse effect of initial antimicrobial therapy. For 81 patients (63.8%), medical treatment strategy was adequate, while this strategy was partially adequate in 27 cases (21.3%) and inadequate in 19 cases (15%). Finally, current recommendations for antimicrobial treatment were followed in 100 cases (78.7%).

III.1.4. Outcome and risk factors for treatment failure

The median follow-up was 757 days (interquartile range [IQR], 372-1460). Treatment failure directly attributed to *S. aureus* occurred in 37 cases (28.9%), while treatment failure rate was 35.2%. Patients with and without treatment failure attributed to *S. aureus* are compared in Table 3.

In univariate analysis, 3 factors were associated with treatment failure attributed to *S. aureus*: a prolonged interval between first symptoms and microbiological diagnosis ($p = 0.005$), a prolonged interval between first symptoms and surgical treatment ($p = 0.006$), and positive suction drainage culture for *S. aureus* after PJI surgical treatment ($p = 0.003$). Microbiological diagnosis was made after a mean duration of 26 days in the group without treatment failure, while it was made after 68

days in the group with failure ($p=0.005$). The mean interval between first symptoms and surgery was 31 days among patients without treatment failure, and 72 days in cases of failure ($p=0.006$).

The Kaplan-Meier curves of the percentage of patients with treatment failure directly due to *S. aureus* showed no difference between MSSA PJI and MRSA PJI (log-rank test, $p=0.917$) (Figure 1). According to the type of PJI (early, delayed or late), no difference was found in the treatment failure rate between MSSA and MRSA infections (log-rank test, $p=0.322$) (Figure 2). The Kaplan-Meier curves showed a higher risk of failure attributed to *S. aureus* in the cases of positivity of the whole peroperative cultures (log-rank test, $p=0.029$) and positive suction drainage culture for *S. aureus* (log-rank test, $p=0.004$) (Figure 3).

Considering the global rate of treatment failure, not only *S. aureus*-related failure, there was also a lower success rate when suction drainage culture was positive for *S. aureus* after PJI surgical treatment, in comparison with the situation of negative suction drainage culture (log-rank test, $p=0.003$, figure not shown). Another factor was significantly associated with treatment failure on Kaplan-Meier curves: surgical strategy not following current guidelines (log-rank test, $p=0.019$) (Figure 4). No difference was found in outcome of patients who received an antimicrobial therapy in accordance with current recommendations, in comparison with those receiving a therapy in disagreement with guidelines (log-rank test, $p=0.367$) (Figure 5).

In multivariate Cox analyses, only one variable emerged as an independent factor associated with treatment failure attributed to *S. aureus*: positive suction drainage culture for *S. aureus* (hazard ratio [HR], 4.15; 95% CI [confidence interval], 1.528-11.258; $p=0.005$) (Table 4). Concerning treatment failure, two independent variables were associated with a higher failure rate: positive suction drainage culture for *S. aureus* (HR, 3.55; 95% CI, 1.558-8.071; $p=0.003$) and surgical treatment not following current guidelines (HR, 0.44; 95% CI, 0.211-0.928; $p=0.031$) (Table 5).

III.2. Results concerning the subpopulation of the 40 patients with MRSA-related PJI

We performed an analysis among the 40 patients with MRSA PJI, in order to determine risk factors for treatment failure in this subpopulation of patients. These

results have been presented as a poster presentation at the 51st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Chicago, September 2011 (the abstract and the poster have been included below). Clinical and microbiological characteristics of patients with MRSA PJI with and without treatment failure attributed to MRSA are compared in Table 6. Among these 40 patients, 27 had hip PJI and 14 had knee PJI. Twenty-four patients (60%) presented an early PJI. Debridement and implant retention was performed in 22 patients (56%). Eleven patients (28%) received prolonged antimicrobial therapy. A treatment failure (without considering 3 superinfections) occurred in 16 patients (40%), including 9 patients (23%) with documented MRSA relapse or recurrence.

In multivariate analysis, not following current guidelines for surgical procedure was the only independent factor associated with treatment failure (HR, 5.04; 95% CI, 1.06-24.06; $p=0.043$) (Table 7), whereas ST228 endemic area was the only independent factor specifically associated with MRSA relapse or recurrence (HR, 18.3; 95% CI, 1.13-296.49; $p=0.041$) (Table 8).

IV Discussion

In this retrospective cohort study of patients with prosthetic joint infection due to *S. aureus* in two different centers during the period 2000-2010, only two independent risk factors for treatment failure were identified: positive suction drainage culture for *S. aureus* and a surgical treatment in disagreement with current guidelines. In the subgroup of patients with MRSA prosthetic joint infection, ST228 clone area was the only independent variable associated with treatment failure directly attributed to MRSA.

Multivariate analysis showed that positive suction drainage culture for *S. aureus* after PJI surgical treatment was a predictive factor for treatment failure directly attributed to *S. aureus* and for treatment failure in general, in patients with *S. aureus*-related PJI. Positive suction drainage culture has already been described as a risk factor for treatment failure in patients undergoing septic orthopaedic surgery. Bernard et al. showed that a positive suction drainage culture was highly predictive of: 1) persistent sepsis; 2) relapse of the primary sepsis; or 3) acquisition of a new infection acquired after septic orthopaedic surgery (Bernard, 2002). Conversely, a

positive result of suction drainage culture following aseptic orthopaedic surgery was not predictive of the detection of post-operative infection. As a result, positive suction drainage culture, as the proportion of positive peroperative samples, might reflect the bacterial inoculum at the site of infection. This point seems to be of importance and might be taken into account in the treatment strategy of patients with implant retention or one-stage exchange. We can assume that a more aggressive surgical treatment, such as repeated debridements or implant removal, and/or a more prolonged antimicrobial therapy, may be required in these cases of high inoculum at the site of infection. The bacterial inoculum at the site of infection might also influence the efficacy of the antimicrobial therapy. Udekwu et al. studied the functional relationship between the density of bacteria and the pharmacodynamics of antibiotics, and the potential consequences of this inoculum effect on the microbiological course of antibiotic treatment of *S. aureus* infections (Udekwu, 2009). They observed moderate to substantial effects of *S. aureus* inoculum on the efficacy of six different classes of anti-staphylococcal antibiotics (ciprofloxacin, daptomycin, gentamicin, linezolid, oxacillin and vancomycin). However, these *in vitro* experiments would deserve to be gone into detail with *in vivo* studies, in order to precise the real impact of the inoculum effect in clinical practice.

Surgical treatment is the cornerstone of the management of PJI. Different surgical options are possible, including debridement and retention of the implant, one-stage exchange, two-stage exchange and palliative treatment. However, the choice of the surgical procedure has to be meticulous, according to current recommendations proposed by Zimmerli et al. (Zimmerli, 2004), what was demonstrated by previous studies (Betsch, 2008; Ferry, 2010). Our study found similar results for patients with PJI due to *S. aureus*, as surgical treatment not following current guidelines emerged as an independent risk factor for treatment failure. Conservative treatment with implant retention has to be reserved for patients with duration of symptoms <3 weeks, with a stable implant, with intact or slightly damaged soft tissue and infected by a fully susceptible pathogen (Zimmerli, 2004). Thus, this surgical strategy is inadequate for MRSA PJI, and several studies demonstrated that implant retention was a risk factor for treatment failure in PJI due to methicillin-resistant *Staphylococci* (Salgado, 2007; Parvizi, 2009; Ferry, 2010).

According to our results, antimicrobial therapy in disagreement with current recommendations did not emerge as a independent predictive factor for treatment

failure, possibly due to: 1) an insufficient sample size of the study; and 2) a strong impact of the surgical therapy, that may hide an effect of the antimicrobial therapy. In the literature, several studies have concluded that antimicrobial therapy not following current guidelines was an independent risk factor for treatment failure. For instance, Betsch et al. reported that adherence to current antimicrobial therapy recommendations increased success rates from 18% to 65% (Betsch, 2008). However, in clinical practice, this medical treatment is difficult to perform, notably after hospital discharge, because a long-term compliance is required and possible adverse effects may occur. In our study, the mean duration of antimicrobial therapy was 167 days (SD, 147), and 35.2% of patients presented adverse effects after initial antibiotic treatment. To our knowledge, few data on the occurrence of adverse events attributed to the antimicrobial treatment are available and the compliance has never been assessed in patients treated by long-term antibiotic therapy for PJI.

A recent study concerning 45 episodes of staphylococcal PJI suggested that MRSA in periprosthetic tissue culture resulted in a higher risk of treatment failure than MSSA (Salgado, 2007). In our study, no difference in treatment outcome was found between patients with MSSA infection and patients infected by MRSA. Nevertheless, we noted a trend towards a higher probability of treatment failure in MRSA PJI in comparison with MSSA PJI in Geneva. This point might be explained by putative higher persistence properties (i.e. capacities to produce biofilm and/or SCV) of the ST228 MRSA clone, in comparison with MSSA. In Lyon, MSSA resulted in a higher probability of treatment failure than MRSA PJI. This surprising result might be due to the high proportion of chronic infection in the MSSA group.

Focusing on patients with MRSA PJI, few data are available in the literature. Most nosocomial MRSA infections worldwide are due to a few hospital-acquired MRSA clones. Depending on the area, patients are infected by different endemic MRSA clones, which may have different virulence properties (Oliveira, 2002). The prevalent MRSA clone in Geneva is ST228, while the predominant clone in Lyon is ST8. ST8 is also the predominant clone all over France, representing almost 70% of clones isolated from invasive MRSA infections, with the result that it is also called Lyon clone (Dauwalder, 2008). The main clinical difference between ST228 and ST8 is based on their susceptibility to gentamicin: ST228 is resistant to gentamicin while ST8 is susceptible (Francois, 2008). Surgical and medical treatment modalities from current guidelines had never been evaluated in such patients infected by different

epidemic MRSA clones. In multivariate analysis, we found that the ST228 area (Geneva) was the only independent factor directly associated with MRSA relapse or recurrence. This result, which might be due to confounding factors, nevertheless suggests that epidemic MRSA clones may have different specific virulence properties facilitating persistent or recurrent infection and hindering their eradication. Indeed, it was recently showed that the major clone in Brazil had an enhanced ability to produce biofilm, by comparison with sporadic MRSA isolates (Amaral, 2005). The major contributor to the increase of biofilm formation for this epidemic clone population was that most isolates (74%) were strong biofilm producers (and few isolates were moderate, weak or non-adherent biofilm producers). Another study conducted in Republic of Korea demonstrated that the MRSA strains belonging to SCC*mec* (staphylococcal cassette chromosome *mec*) type IV showed a higher probability of biofilm formation compared with the MRSA strains with different types of SCC*mec*, suggesting variability in biofilm production according to the MRSA strain involved (Kwon, 2008). Genotyping the isolates from our study and analysis their biofilm production, might partially answer the question.

Our study has some limitations. First, it has the inherent limitations of all retrospective observational cohort studies. Medical and surgical management of PJI evolved during the study period 2000-2010, especially since current recommendations were published in 2004 by Zimmerli et al. Secondly, differences were observed in univariate analysis between patients treated in Geneva and those treated in Lyon, notably concerning antimicrobial therapy. However, despite dissimilar medical managements, no significant difference in outcome was noted between these two populations. Finally, patients with treatment failure occurring in another hospital may have been undetected, what may introduce a selection bias. However, since the Geneva University Hospitals and the Croix-Rousse Hospital in Lyon are the largest reference centers for bone and joint infections in these areas, we consider this possible bias as minimal.

In conclusion, this bicenter retrospective cohort study concerning 130 episodes of *S. aureus* PJI underlines the crucial importance of the surgical therapy which predicts the outcome. We observed a high *S. aureus*-related treatment failure rate of 28.9% and a global treatment failure rate of 35.2%. Positive suction drainage culture for *S. aureus* and surgical treatment in disagreement with current guidelines were the two only independent risk factors for treatment failure. No difference was

found in outcome of MRSA PJI in comparison with MSSA PJI. Concerning the subgroup of patients with MRSA PJI, surgical therapy performed in accordance with recommendations was the strongest predictor of a favourable outcome. The genetic background of each endemic MRSA clone might also influence the prognosis and would deserve to be investigated in further studies.

Table 1. Characteristics and outcome of patients with *S. aureus* prosthesis joint infection and comparison of patients from Lyon and Geneva

| Characteristic | LYON (n=85) | GENEVA (n=45) | Total (n=130) | p-value |
|---|------------------|------------------|------------------|---------|
| Demographic characteristics | | | | |
| Age (median, IQR) | 69 (57-81) | 78 (70-83) | 73 (59-82) | 0.276 |
| Male sex | 45 (52.9%) | 24 (53.3%) | 69 (53.1%) | 0.966 |
| BMI (median, IQR) | 26.9 (23.9-30.6) | 25.5 (22.9-32.5) | 26.6 (23.5-30.9) | 0.047 |
| Underlying conditions | | | | |
| Charlson comorbidity index (mean \pm SD) | 1.36 (1.67) | 2.47 (2.11) | 1.75 (1.90) | 0.073 |
| Combined Charlson comorbidity index (mean \pm SD) | 3.66 (2.49) | 5.58 (2.86) | 4.32 (2.77) | 0.433 |
| Immunosuppression | 14 (16.5%) | 6 (13.3%) | 20 (15.4%) | 0.637 |
| Dementia | 4 (4.7%) | 9 (20.0%) | 13 (10%) | 0.011 |
| Diabetes mellitus | 13 (15.3%) | 10 (22.2%) | 23 (17.7%) | 0.325 |
| Obesity | 20 (26.3%) | 12 (31.6%) | 32 (28.1%) | 0.555 |
| Prosthesis history | | | | |
| Prosthesis site: | | | | 0.043 |
| - Hip | 49 (57.6%) | 34 (75.6%) | 83 (63.8%) | |
| - Knee | 36 (42.4%) | 11 (24.4%) | 47 (36.2%) | |
| Surgery before arthroplasty | 29 (34.1%) | 9 (20.9%) | 38 (29.7%) | 0.123 |
| Emergency surgery | 9 (10.7%) | 17 (42.5%) | 26 (21%) | < 0.001 |
| Cemented implant | 41 (55.4%) | 38 (92.7%) | 79 (68.7%) | < 0.001 |
| Post-operative haematoma (within 30 days) | 8 (10.4%) | 10 (25.0%) | 18 (15.4%) | 0.038 |
| Post-operative soft tissue infection (within 30 days) | 15 (19.5%) | 9 (22.5%) | 24 (20.5%) | 0.701 |
| Post-operative implant dislocation (within 30 days) | 2 (2.6%) | 3 (7.3%) | 5 (4.2%) | 0.340 |
| Surgery at the implant site between implantation and infection | 17 (20.0%) | 8 (17.8%) | 25 (19.2%) | 0.760 |
| Type of PJI | | | | |
| Early post-operative (< 3 months) | 32 (37.6%) | 26 (57.8%) | 58 (44.6%) | 0.044 |
| Delayed post-operative (> 3 months to 1 year) | 13 (15.3%) | 2 (4.4%) | 15 (11.5%) | |
| Late post-operative (> 1 year) | 40 (47.1%) | 17 (37.8%) | 57 (43.8%) | |
| Hematogenous PJI | 35 (41.2%) | 15 (33.3%) | 50 (38.5%) | 0.382 |
| Microbiological data | | | | |
| Strain of <i>Staphylococcus aureus</i> : | | | | < 0.001 |
| - MRSA | 16 (18.8%) | 25 (55.6%) | 41 (31.5%) | |
| - MSSA | 69 (81.2%) | 20 (44.4%) | 89 (68.5%) | |
| Rifampin resistance | 5 (6.0%) | 1 (2.3%) | 6 (4.7%) | 0.663 |
| >1 microbiological specimen | 70 (90.9%) | 40 (90.9%) | 110 (90.9%) | 1 |
| Positivity of the whole of cultures | 48 (68.6%) | 29 (72.5%) | 77 (70%) | 0.665 |
| Coinfection with another pathogen | 14 (16.5%) | 4 (8.9%) | 18 (13.8%) | 0.234 |
| Suction drainage culture positive for <i>S. aureus</i> | 28 (47.5%) | 18 (56.3%) | 46 (50.5%) | 0.423 |
| Pre-operative microbiological diagnosis | 36 (42.4%) | 21 (46.7%) | 57 (43.8%) | 0.637 |
| Histopathological diagnosis of infection | 47 (81.0%) | 15 (75.0%) | 62 (79.5%) | 0.540 |
| Clinical and biologic data | | | | |
| Interval between prosthesis implantation and first symptoms in days (median, IQR) | 317 (31-2282) | 33 (13-715) | 156 (19-1504) | < 0.001 |
| Interval between first symptoms and microbiologic diagnosis in days (median, IQR) | 5 (2-19) | 5 (2-13) | 5 (2-14) | 0.039 |
| Maximal temperature in patients with fever ($^{\circ}$ C) (median, IQR) | 39 (38.6-39.5) | 38.7 (38.2-39.2) | 39 (38.5-39.5) | 0.622 |
| Joint pain | 68 (82.9%) | 38 (84.4%) | 106 (83.5%) | 0.826 |
| Pain cotation*: | | | | 0.641 |
| 1 | 4 (6.8%) | 3 (8.6%) | 7 (7.4%) | |
| 2 | 42 (71.2%) | 27 (77.1%) | 69 (73.4%) | |
| 3 | 13 (22%) | 5 (14.3%) | 18 (19.1%) | |
| Discharge | 29 (34.5%) | 22 (48.9%) | 51 (39.5%) | 0.112 |
| Local heat | 45 (54.9%) | 22 (48.9%) | 67 (52.8%) | 0.518 |

Table 1. (continued)

| Characteristic | LYON (n=85) | GENEVA (n=45) | Total (n=130) | p-value |
|--|----------------|----------------|----------------|---------|
| Erythema | 42 (51.9%) | 26 (57.8%) | 68 (54%) | 0.523 |
| Sinus tract | 21 (25%) | 7 (15.6%) | 28 (21.7%) | 0.215 |
| Arthritis | 39 (47%) | 22 (48.9%) | 61 (47.7%) | 0.837 |
| Abscess | 18 (22%) | 6 (13.3%) | 24 (18.9%) | 0.235 |
| Maximal CRP in mg/L (median, IQR) | 200 (110-306) | 204 (94-258) | 200 (108-279) | 0.946 |
| CRP one month after surgical treatment of PJI (median, IQR) | 31 (28-34) | 39 (12-76) | 25 (11-49) | 0.003 |
| Surgical treatment | 82 (96.5%) | 45 (100%) | 127 (97.7%) | 0.551 |
| Initial surgical treatment | | | | |
| Interval between first symptoms and surgical treatment in days (median, IQR) | 11 (4-31) | 7 (4-18) | 10 (4-25) | 0.045 |
| Implant stable | 62 (79.5%) | 32 (72.7%) | 94 (77%) | 0.394 |
| Intact or slightly damaged soft tissue | 51 (67.1%) | 32 (72.7%) | 83 (69.2%) | 0.520 |
| Initial surgical strategy: | | | | 0.029 |
| - debridement and retention of the implant | 47 (56.6%) | 29 (64.4%) | 76 (59.4%) | |
| - one-stage exchange | 13 (15.7%) | 2 (4.4%) | 15 (11.7%) | |
| - two-stage exchange | 17 (20.5%) | 5 (11.1%) | 22 (17.2%) | |
| - palliative treatment (permanent explantation, arthrodesis, limb loss) | 6 (7.2%) | 9 (20%) | 15 (11.7%) | |
| Spacer | 12 (14.6%) | 6 (13.3%) | 18 (14.2%) | 0.841 |
| Post-operative haematoma | 5 (6.1%) | 5 (11.1%) | 10 (7.9%) | 0.324 |
| Post-operative soft tissue infection | 8 (10%) | 7 (15.6%) | 15 (12%) | 0.359 |
| Post-operative soft tissue necrosis | 2 (2.4%) | 2 (4.4%) | 4 (3.1%) | 0.614 |
| Surgical treatment in accordance with recommendations | 58 (69.9%) | 33 (73.3%) | 91 (71.1%) | 0.681 |
| Initial antimicrobial treatment | | | | |
| Duration of antibiotics: | | | | 0.420 |
| - limited | 78 (92.9%) | 44 (97.8%) | 122 (94.6%) | |
| - long-term suppressive therapy | 6 (7.1%) | 1 (2.2%) | 7 (5.4%) | |
| Antibiotic therapy in accordance with recommendations | 75 (91.5%) | 25 (55.6%) | 100 (78.7%) | < 0.001 |
| Antimicrobial therapy strategy: | | | | < 0.001 |
| - adequate | 75 (91.5%) | 6 (13.3%) | 81 (63.8%) | |
| - partially adequate | 3 (3.7%) | 24 (53.3%) | 27 (21.3%) | |
| - inadequate | 4 (4.9%) | 15 (33.3%) | 19 (15%) | |
| Dual-agent therapy | 80 (100%) | 31 (68.9%) | 111 (88.8%) | < 0.001 |
| Intra-venous administration during > 15 post-operative days | 74 (91.4%) | 22 (48.9%) | 96 (76.2%) | < 0.001 |
| Duration of antimicrobial therapy in days (mean \pm SD) | 218 (153) | 81 (83) | 167 (147) | < 0.001 |
| Vancomycin | 39 (47.6%) | 39 (90.7%) | 78 (62.4%) | < 0.001 |
| Vancomycin monotherapy | 24 (64.9%) | 36 (87.8%) | 60 (76.9%) | 0.016 |
| Rifampin | 41 (50.6%) | 33 (73.3%) | 74 (58.7%) | 0.013 |
| Rifampin > 900mg/day | 31 (86.1%) | 18 (56.3%) | 49 (72.1%) | 0.006 |
| Duration of rifampin in days (median, IQR) | 85 (20-194) | 44 (18-85) | 67 (20-126) | 0.011 |
| Adverse effect of initial antibiotic therapy | 35 (41.2%) | 10 (22.2%) | 45 (34.6%) | 0.031 |
| Outcome | | | | |
| Treatment failure attributed to <i>S. aureus</i> | 24 (28.9%) | 13 (28.9%) | 37 (28.9%) | 0.997 |
| Treatment failure | 30 (36.1%) | 15 (33.3%) | 45 (35.2%) | 0.750 |
| Follow-up in days (median, IQR) | 720 (419-1254) | 980 (181-1719) | 757 (372-1460) | 0.334 |

* Pain cotation: 0, no pain; 1, slight occasional pain; 2, severe pain, medication, pain-inhibited mobility; 3, major pain night and day, severe limitation of mobility

Missing values were excluded from the calculation of percentages and the statistical analysis.

BMI body mass index; CRP C-reactive protein; IQR interquartile range; SD standard deviation.

Table 2. Comparison of patients with prosthesis joint infection attributed to MSSA or MRSA

| Characteristic | MSSA (n=89) | MRSA (n=41) | Total (n=130) | p-value |
|---|----------------|------------------|------------------|---------|
| Demographic characteristics | | | | |
| Age (median, IQR) | 67 (57-80) | 79 (71-83) | 73 (59-82) | 0.049 |
| Male sex | 55 (61.8%) | 14 (34.1%) | 69 (53.1%) | 0.003 |
| BMI (median, IQR) | 26 (23.5-29.9) | 27.9 (23.5-36.2) | 26.6 (23.5-30.9) | 0.044 |
| Underlying conditions | | | | |
| Charlson comorbidity index (mean \pm SD) | 1.61 (2.03) | 2.05 (1.56) | 1.75 (1.90) | 0.042 |
| Combined Charlson comorbidity index (mean \pm SD) | 3.88 (2.80) | 5.29 (2.46) | 4.32 (2.77) | 0.315 |
| Immunosuppression | 12 (13.5%) | 8 (19.5%) | 20 (15.4%) | 0.376 |
| Dementia | 4 (4.5%) | 9 (22%) | 13 (10%) | 0.004 |
| Diabetes mellitus | 16 (18%) | 7 (17.1%) | 23 (17.7%) | 0.900 |
| Obesity | 21 (24.4%) | 11 (39.3%) | 32 (28.1%) | 0.128 |
| Prosthesis history | | | | |
| Prosthesis site: | | | | 0.267 |
| - Hip | 54 (60.7%) | 29 (70.7%) | 83 (63.8%) | |
| - Knee | 35 (39.3%) | 12 (29.3%) | 47 (36.2%) | |
| Surgery before arthroplasty | 28 (32.2%) | 10 (24.4%) | 38 (29.7%) | 0.368 |
| Emergency surgery | 8 (9.5%) | 18 (45%) | 26 (21%) | < 0.001 |
| Cemented implant | 49 (62.8%) | 30 (81.1%) | 79 (68.7%) | 0.049 |
| Post-operative haematoma (within 30 days) | 10 (12.7%) | 8 (21.1%) | 18 (15.4%) | 0.239 |
| Post-operative soft tissue infection | 17 (21.5%) | 7 (18.4%) | 24 (20.5%) | 0.698 |
| Post-operative implant dislocation | 3 (3.8%) | 2 (5.3%) | 5 (4.2%) | 0.656 |
| Surgery at the implant site between implantation and infection | 16 (18%) | 9 (22%) | 25 (19.2%) | 0.593 |
| Type of PJI | | | | |
| Early post-operative (< 3 months) | 33 (37.1%) | 25 (61%) | 58 (44.6%) | |
| Delayed post-operative (> 3 months to 1 year) | 11 (12.4%) | 4 (9.8%) | 15 (11.5%) | |
| Late post-operative (> 1 year) | 45 (50.6%) | 12 (29.3%) | 57 (43.8%) | |
| Hematogenous PJI | 38 (42.7%) | 12 (29.3%) | 50 (38.5%) | 0.144 |
| Microbiological data | | | | |
| Rifampin resistance | 3 (3.4%) | 3 (7.5%) | 6 (4.7%) | 0.376 |
| >1 microbiological sample | 76 (91.6%) | 34 (89.5%) | 110 (90.9%) | 0.739 |
| Positivity of the whole of cultures | 54 (71.1%) | 23 (67.6%) | 77 (70%) | 0.719 |
| Coinfection with another pathogen | 11 (12.4%) | 7 (17.1%) | 18 (13.8%) | 0.470 |
| Suction drainage culture positive for <i>S. aureus</i> | 30 (45.5%) | 16 (64%) | 46 (50.5%) | 0.114 |
| Pre-operative microbiological diagnosis | 45 (50.6%) | 12 (29.3%) | 57 (43.8%) | 0.023 |
| Histopathological diagnosis of infection | 47 (83.9%) | 15 (68.2%) | 62 (79.5%) | 0.133 |
| Clinical data | | | | |
| Interval between prosthesis implantation and first symptoms in days (median, IQR) | 338 (25-2880) | 33 (12-368) | 156 (19-1504) | < 0.001 |
| Interval between first symptoms and microbiologic diagnosis in days (median, IQR) | 4 (2-13) | 10 (4-24) | 5 (2-14) | 0.205 |
| Maximal temperature in patients with fever ($^{\circ}$ C) (median, IQR) | 39 (38.6-39.3) | 39 (38.2-39.6) | 39 (38.5-39.5) | 0.143 |
| Joint pain | 76 (86.4%) | 30 (76.9%) | 106 (83.5%) | 0.186 |
| Pain cotation*: | | | | 0.828 |
| 1 | 5 (7.4%) | 2 (7.7%) | 7 (7.4%) | |
| 2 | 51 (75%) | 18 (69.2%) | 69 (73.4%) | |
| 3 | 12 (17.6%) | 6 (23.1%) | 18 (19.1%) | |
| Discharge | 30 (34.1%) | 21 (51.2%) | 51 (39.5%) | 0.064 |
| Local heat | 48 (55.8%) | 19 (46.3%) | 67 (52.8%) | 0.317 |
| Erythema | 48 (56.5%) | 20 (48.8%) | 68 (54%) | 0.417 |
| Sinus tract | 21 (23.9%) | 7 (17.1%) | 28 (21.7%) | 0.384 |
| Arthritis | 44 (50.6%) | 17 (41.5%) | 61 (47.7%) | 0.336 |

Table 2. (continued)

| Characteristic | MSSA (n=89) | MRSA (n=41) | Total (n=130) | p-value |
|--|----------------|----------------|----------------|---------|
| Abscess | 19 (22.1%) | 5 (12.2%) | 24 (18.9%) | 0.183 |
| Maximal CRP in mg/L (median, IQR) | 216 (110-314) | 189 (101-259) | 200 (108-279) | 0.110 |
| CRP one month after surgical treatment of PJI (median, IQR) | 29 (10-58) | 20 (12-42) | 25 (11-49) | 0.565 |
| Surgical treatment | 87 (97.8%) | 40 (97.6%) | 127 (97.7%) | 1 |
| Initial surgical treatment | | | | |
| Interval between first symptoms and surgical treatment in days (median, IQR) | 9 (3-24) | 11 (6-27) | 10 (4-25) | 0.192 |
| Implant stable | 68 (82.9%) | 26 (65%) | 94 (77%) | 0.027 |
| Intact or slightly damaged soft tissue | 56 (69.1%) | 27 (69.2%) | 83 (69.2%) | 0.992 |
| Initial surgical strategy: | | | | 0.228 |
| - debridement and retention of the implant | 53 (60.2%) | 23 (57.5%) | 76 (59.4%) | |
| - one-stage exchange | 11 (12.5%) | 4 (10%) | 15 (11.7%) | |
| - two-stage exchange | 17 (19.3%) | 5 (12.5%) | 22 (17.2%) | |
| - palliative treatment (permanent explantation, arthrodesis, amputation) | 7 (8%) | 8 (20%) | 15 (11.7%) | |
| Spacer | 13 (14.9%) | 5 (12.5%) | 18 (14.2%) | 0.714 |
| Post-operative haematoma | 9 (10.3%) | 1 (2.5%) | 10 (7.9%) | 0.169 |
| Post-operative soft tissue infection | 11 (12.9%) | 4 (10%) | 15 (12%) | 0.773 |
| Post-operative soft tissue necrosis | 3 (3.4%) | 1 (2.5%) | 4 (3.1%) | 1 |
| Surgical treatment in accordance with recommendations | 62 (70.5%) | 29 (72.5%) | 91 (71.1%) | 0.813 |
| Initial antimicrobial treatment | | | | |
| Duration of antibiotics: | | | | 0.676 |
| - limited | 85 (95.5%) | 37 (92.5%) | 122 (94.6%) | |
| - long-term suppressive therapy | 4 (4.5%) | 3 (7.5%) | 7 (5.4%) | |
| Antibiotic therapy in accordance with recommendations | 73 (83.9%) | 27 (67.5%) | 100 (78.7%) | 0.036 |
| Antimicrobial therapy strategy: | | | | 0.034 |
| - adequate | 62 (71.3%) | 19 (47.5%) | 81 (63.8%) | |
| - partially adequate | 15 (17.2%) | 12 (30%) | 27 (21.3%) | |
| - inadequate | 10 (11.5%) | 9 (22.5%) | 19 (15%) | |
| Dual-agent therapy | 83 (97.6%) | 28 (70%) | 111 (88.8%) | < 0.001 |
| Intra-venous administration during > 15 post-operative days | 66 (76.7%) | 30 (75%) | 96 (76.2%) | 0.831 |
| Duration of antimicrobial therapy in days (mean ± SD) | 184 (146) | 129 (145) | 167 (147) | 0.705 |
| Vancomycin | 48 (56.5%) | 30 (75%) | 78 (62.4%) | 0.046 |
| Vancomycin monotherapy | 40 (83.3%) | 20 (66.7%) | 60 (76.9%) | 0.089 |
| Rifampin | 53 (61.6%) | 21 (52.5%) | 74 (58.7%) | 0.333 |
| Rifampin > 900mg/day | 39 (78%) | 10 (55.6%) | 49 (72.1%) | 0.069 |
| Duration of rifampin in days (median, IQR) | 73 (35-139) | 47 (15-84) | 67 (20-126) | 0.671 |
| Adverse effect of initial antibiotic therapy | 34 (38.2%) | 11 (26.8%) | 45 (34.6%) | 0.205 |
| Outcome | | | | |
| Treatment failure attributed to <i>S. aureus</i> | 27 (30.7%) | 10 (25%) | 37 (28.9%) | 0.511 |
| Treatment failure | 34 (38.6%) | 11 (27.5%) | 45 (35.2%) | 0.221 |
| Follow-up in days (median, IQR) | 801 (440-1452) | 662 (101-1572) | 757 (372-1460) | 0.141 |

* Pain cotation: 0, no pain; 1, slight occasional pain; 2, severe pain, medication, pain-inhibited mobility; 3, major pain night and day, severe limitation of mobility

Missing values were excluded from the calculation of percentages and the statistical analysis.

BMI body mass index; CRP C-reactive protein; IQR interquartile range; SD standard deviation.

Table 3. Comparison of patients with *S. aureus* PJI without and with treatment failure directly attributed to *S. aureus*

| Characteristic | Patients without treatment failure attributed to <i>S. aureus</i> (n=91) | Patients with treatment failure attributed to <i>S. aureus</i> (n=37) | Total (n=130) | p-value |
|---|--|---|------------------|---------|
| City | | | | 0.997 |
| Geneva | 32 (35.2%) | 13 (35.1%) | 45 (35.2%) | |
| Lyon | 59 (68.4%) | 24 (64.9%) | 83 (64.8%) | |
| Demographic characteristics | | | | |
| Age (median, IQR) | 74 (60-82) | 69 (54-82) | 73 (59-82) | 0.379 |
| Male sex | 47 (51.6%) | 21 (56.8%) | 68 (53.1%) | 0.600 |
| BMI (median, IQR) | 26.6 (23.1-32) | 25.8 (24.5-30.1) | 26.6 (23.5-30.9) | 0.614 |
| Underlying conditions | | | | |
| Charlson comorbidity index (mean ± SD) | 1.86 (1.88) | 1.56 (1.96) | 1.75 (1.90) | 0.894 |
| Combined Charlson comorbidity index (mean ± SD) | 4.53 (2.76) | 3.92 (2.76) | 4.32 (2.77) | 0.936 |
| Immunosuppression | 14 (15.4%) | 6 (16.2%) | 20 (15.6%) | 0.906 |
| Dementia | 10 (11%) | 3 (8.1%) | 13 (10.2%) | 0.755 |
| Diabetes mellitus | 16 (17.6%) | 7 (18.9%) | 23 (18%) | 0.858 |
| Obesity | 24 (30%) | 8 (25%) | 32 (28.6%) | 0.597 |
| Comorbidity | 85 (93.4%) | 32 (86.5%) | 117 (91.4%) | 0.294 |
| Prosthesis history | | | | |
| Prosthesis site: | | | | 0.867 |
| - Hip | 58 (63.7%) | 23 (62.2%) | 81 (63.3%) | |
| - Knee | 33 (36.3%) | 14 (37.8%) | 47 (36.7%) | |
| Surgery before arthroplasty | 30 (33.7%) | 8 (21.6%) | 38 (30.2%) | 0.178 |
| Emergency surgery | 19 (22.4%) | 6 (16.2%) | 25 (20.5%) | 0.440 |
| Cemented implant | 54 (65.9%) | 25 (78.1%) | 79 (69.3%) | 0.202 |
| Post-operative haematoma (within 30 days) | 15 (18.8%) | 3 (8.6%) | 18 (15.7%) | 0.167 |
| Post-operative soft tissue infection | 19 (23.8%) | 5 (14.3%) | 24 (20.9%) | 0.250 |
| Post-operative implant dislocation | 4 (4.9%) | 1 (2.9%) | 5 (4.3%) | 1 |
| Surgery at the implant site between implantation and infection | 15 (16.5%) | 9 (24.3%) | 24 (18.8%) | 0.303 |
| Type of PJI | | | | 0.608 |
| Early post-operative (< 3 months) | 42 (46.2%) | 14 (37.8%) | 56 (43.8%) | |
| Delayed post-operative (> 3 months to 1 year) | 11 (12.1%) | 4 (10.8%) | 15 (11.7%) | |
| Late post-operative (> 1 year) | 38 (41.8%) | 19 (51.4%) | 57 (44.5%) | |
| Hematogenous PJI | 35 (38.5%) | 16 (43.2%) | 51 (39.8%) | 0.616 |
| Microbiological data | | | | |
| Strain of <i>Staphylococcus aureus</i> : | | | | 0.511 |
| - MRSA | 30 (33%) | 10 (27%) | 40 (31.3%) | |
| - MSSA | 61 (67%) | 27 (73%) | 88 (68.8%) | |
| Rifampin resistance | 4 (4.5%) | 2 (5.4%) | 6 (4.8%) | 1 |
| >1 microbiological sample | 79 (90.8%) | 30 (90.9%) | 109 (90.8%) | 1 |
| Positivity of the whole of cultures | 50 (63.3%) | 26 (86.7%) | 76 (69.7%) | 0.018 |
| Coinfection with another pathogen | 16 (17.6%) | 2 (5.4%) | 18 (14.1%) | 0.072 |
| Suction drainage culture positive for <i>S. aureus</i> | 27 (41.5%) | 19 (76%) | 46 (51.1%) | 0.003 |
| Pre-operative microbiological diagnosis | 36 (39.6%) | 20 (54.1%) | 56 (43.8%) | 0.134 |
| Histopathological diagnosis of infection | 46 (78%) | 15 (83.3%) | 61 (79.2%) | 0.749 |
| Clinical and biologic data | | | | |
| Interval between prosthesis implantation and first symptoms in days (median, IQR) | 156 (17-1535) | 308 (34-2721) | 156 (19-1504) | 0.088 |
| Interval between first symptoms and microbiologic diagnosis in days (median, IQR) | 5 (2-15) | 4 (1-11) | 5 (2-14) | 0.005 |
| Fever | 47 (52.8%) | 20 (57.1%) | 67 (54%) | 0.663 |
| Maximal temperature in patients with fever (°C) (median, IQR) | 39 (38.5-39.5) | 39 (38.6-39) | 39 (38.5-39.5) | 0.111 |
| Joint pain | 75 (84.3%) | 30 (81.1%) | 105 (83.3%) | 0.662 |

Table 3. (continued)

| Characteristic | Patients without treatment failure attributed to <i>S. aureus</i> (n=91) | Patients with treatment failure attributed to <i>S. aureus</i> (n=37) | Total (n=130) | p-value |
|--|--|---|----------------|---------|
| Discharge | 38 (42.2%) | 11 (29.7%) | 49 (38.6%) | 0.189 |
| Local heat | 47 (52.8%) | 20 (55.6%) | 67 (53.6%) | 0.780 |
| Erythema | 50 (56.2%) | 17 (48.6%) | 67 (54%) | 0.444 |
| Sinus tract | 20 (22.2%) | 7 (18.9%) | 27 (21.3%) | 0.679 |
| Arthritis | 41 (46.1%) | 20 (54.1%) | 61 (48.4%) | 0.414 |
| Abscess | 15 (16.9%) | 8 (22.2%) | 23 (18.4%) | 0.483 |
| Maximal CRP in mg/L (median, IQR) | 198 (101-275) | 229 (219-341) | 200 (108-279) | 0.445 |
| CRP one month after surgical treatment of PJI (median, IQR) | 23 (10-44) | 35 (17-70) | 25 (11-49) | 0.474 |
| Surgical treatment | 89 (97.8%) | 36 (97.3%) | 125 (97.7%) | 1 |
| Initial surgical treatment | | | | |
| Interval between first symptoms and surgical treatment in days (median, IQR) | 11 (4-27) | 7 (3-20) | 10 (4-25) | 0.006 |
| Implant stable | 61 (71.8%) | 31 (88.6%) | 92 (76.7%) | 0.048 |
| Intact or slightly damaged soft tissue | 56 (65.9%) | 25 (75.8%) | 81 (68.6%) | 0.299 |
| Initial surgical strategy: | | | | 0.021 |
| - debridement and retention of the implant | 47 (52.8%) | 28 (75.7%) | 75 (59.5%) | |
| - one-stage exchange | 9 (10.1%) | 5 (13.5%) | 14 (11.1%) | |
| - two-stage exchange | 21 (23.6%) | 1 (2.7%) | 22 (17.5%) | |
| - palliative treatment (permanent explantation, arthrodesis, amputation) | 12 (13.5%) | 3 (8.1%) | 15 (11.9%) | |
| Incomplete one-stage exchange | 9 (10.1%) | 5 (13.9%) | 14 (11.2%) | 0.543 |
| Spacer | 16 (18%) | 2 (5.6%) | 18 (14.4%) | 0.073 |
| Post-operative haematoma | 6 (6.7%) | 4 (11.1%) | 10 (8%) | 0.472 |
| Post-operative soft tissue infection | 10 (11.2%) | 5 (14.7%) | 15 (12.2%) | 0.556 |
| Post-operative soft tissue necrosis | 2 (2.2%) | 2 (5.6%) | 4 (3.2%) | 0.578 |
| Surgical treatment in accordance with recommendations | 66 (74.2%) | 22 (61.1%) | 88 (70.4%) | 0.148 |
| Initial antimicrobial treatment | | | | |
| Duration of antibiotics: | | | | 0.672 |
| - limited | 85 (93.4%) | 36 (97.3%) | 121 (94.5%) | |
| - long-term suppressive therapy | 6 (6.6%) | 1 (2.7%) | 7 (5.5%) | |
| Antimicrobial therapy strategy: | | | | 0.718 |
| - adequate | 60 (65.9%) | 21 (58.3%) | 81 (63.8%) | |
| - partially adequate | 18 (19.8%) | 9 (25%) | 27 (21.3%) | |
| - inadequate | 13 (14.3%) | 6 (16.7%) | 19 (15%) | |
| Antibiotic therapy in accordance with recommendations | 74 (81.3%) | 25 (71.4%) | 99 (78.6%) | 0.226 |
| Dual-agent therapy | 81 (89%) | 30 (88.2%) | 111 (88.8%) | 1 |
| Intra-venous administration during > 15 post-operative days | 70 (76.9%) | 26 (74.3%) | 96 (76.2%) | 0.756 |
| Duration of antimicrobial therapy in days (mean ± SD) | 172 (156) | 153 (121) | 167 (147) | 0.595 |
| Vancomycin | 56 (62.2%) | 20 (60.6%) | 76 (61.8%) | 0.870 |
| Vancomycin monotherapy | 44 (78.6%) | 16 (72.7%) | 60 (76.9%) | 0.581 |
| Rifampin | 52 (57.8%) | 22 (61.1%) | 74 (58.7%) | 0.731 |
| Rifampin > 900mg/day | 32 (65.3%) | 17 (89.5%) | 49 (72.1%) | 0.046 |
| Duration of rifampin in days (median, IQR) | 53 (18-121) | 72 (35-141) | 67 (20-126) | 0.685 |
| Adverse effect of initial antibiotic therapy | 30 (33%) | 15 (40.5%) | 45 (35.2%) | 0.416 |
| Adequate surgical and antimicrobial treatment | 50 (54.9%) | 16 (44.4%) | 66 (52%) | 0.286 |
| Surgical and antimicrobial treatment in accordance with recommendations | 42 (46.2%) | 12 (33.3%) | 54 (42.5%) | 0.188 |
| Follow-up in days (median, IQR) | 686 (293-1298) | 885 (493-1732) | 757 (372-1460) | 0.967 |

Missing values were excluded from the calculation of percentages and the statistical analysis.
 BMI body mass index; CRP C-reactive protein; IQR interquartile range; SD standard deviation.

Figure 1. Kaplan-Meier curves of the percentage of patients with treatment failure directly attributed to *S. aureus* during follow-up, according to the strain of *S. aureus* involved.

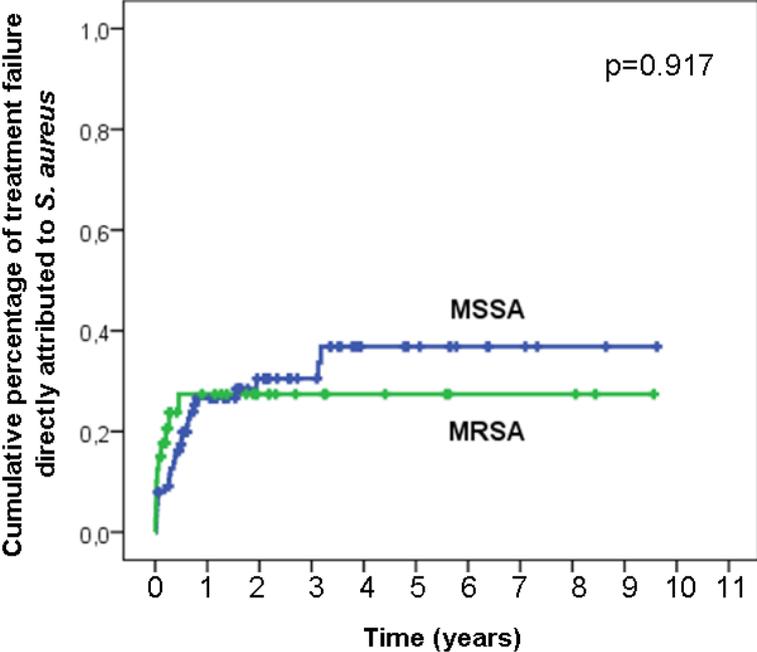
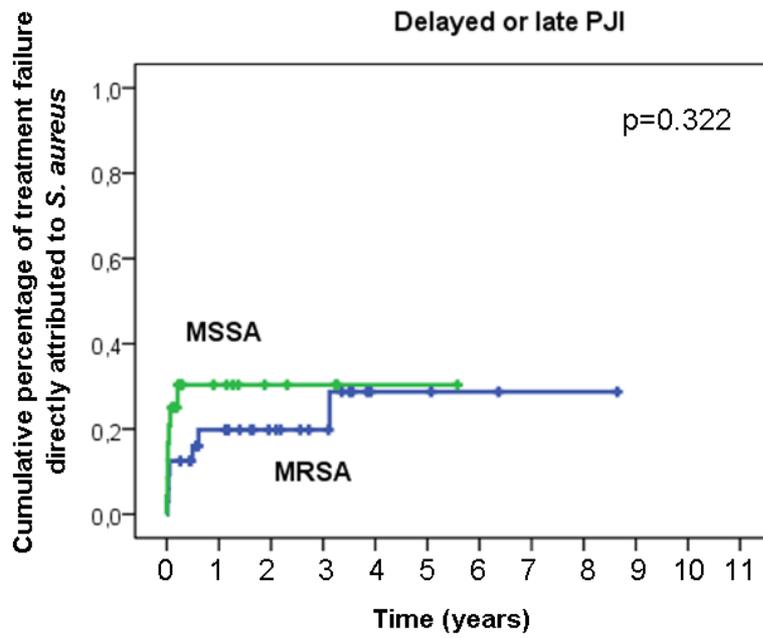


Figure 2. Kaplan-Meier curves of the percentage of patients with treatment failure directly attributed to *S. aureus* during follow-up, according to the strain of *S. aureus* involved
 A. In delayed or late PJI
 B. In early PJI

A



B

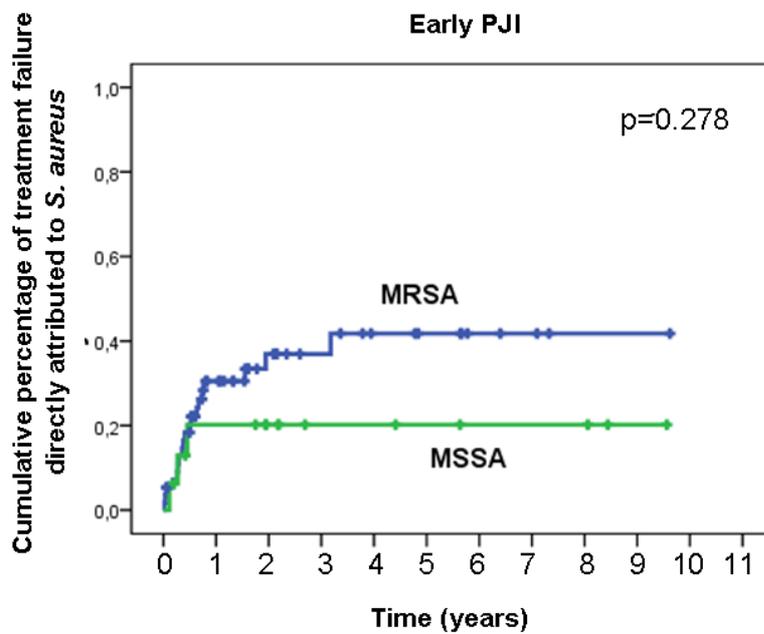
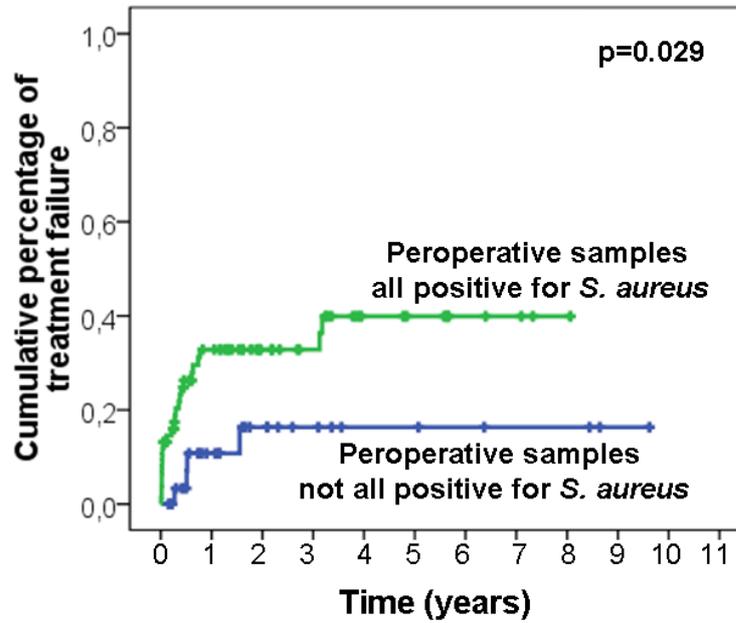


Figure 3. Kaplan-Meier curves of the percentage of patients with treatment failure directly attributed to *S. aureus* during follow-up.

A. In the case of positivity of part or the whole preoperative samples (log-rank test, $p=0.029$).

B. In the case of suction drainage culture positive or negative for *S. aureus* (log-rank test, $p=0.004$).

A



B

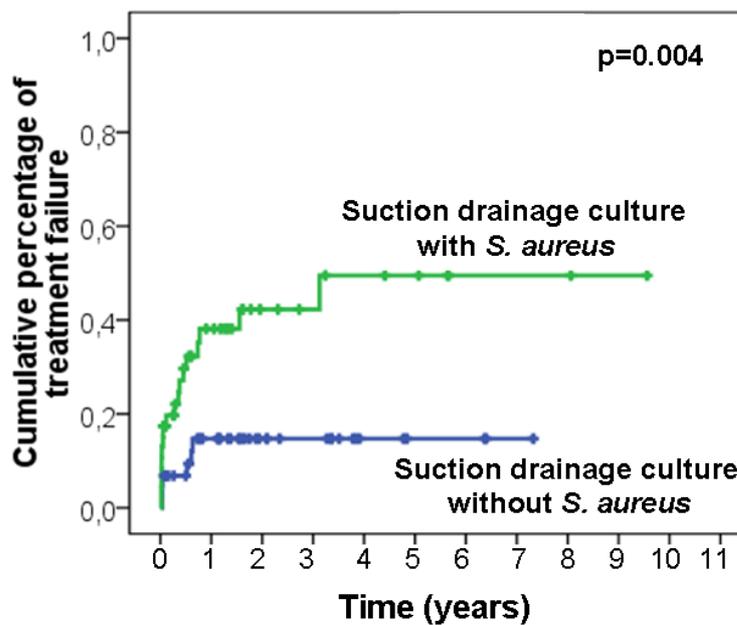


Figure 4. Kaplan-Meier curves of the percentage of patients with treatment failure during follow-up, according to surgical treatment following or not recommendations (log-rank test, $p=0.019$).

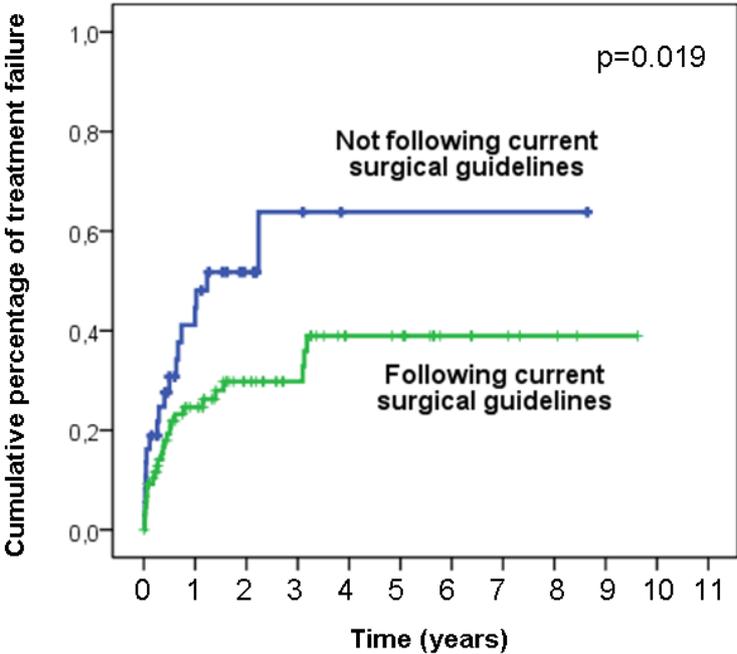


Figure 5. Kaplan-Meier curves of the percentage of patients with treatment failure during follow-up, according to medical treatment following or not recommendations (log-rank test, $p=0.367$).

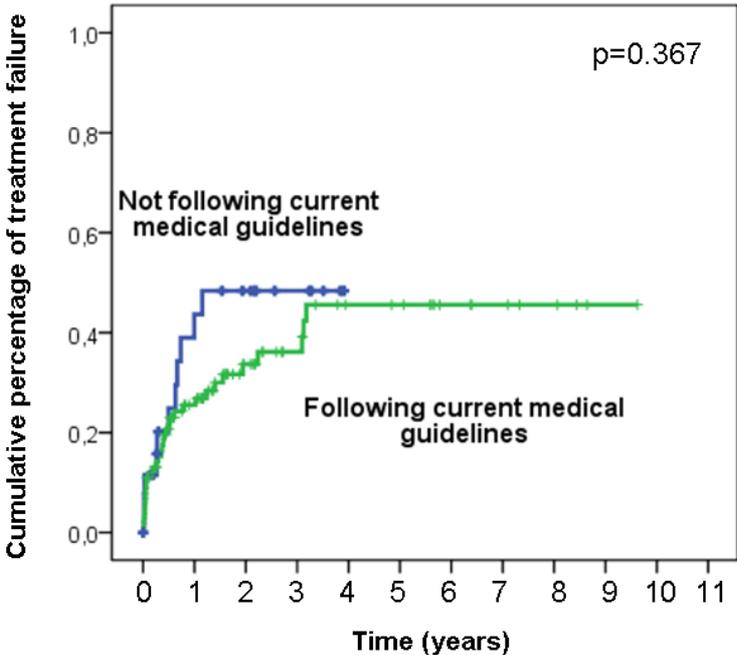


Table 4. Independent factors associated with PJI treatment failure directly attributed to *S. aureus*

| Variable | HR | 95% CI | p-value |
|---|-------|--------------|---------|
| Age > 65 | 0.913 | 0.386-2.160 | 0.835 |
| Duration of symptoms < 8 days prior to PJI surgical treatment | 0.819 | 0.341-1.967 | 0.655 |
| MRSA infection | 0.724 | 0.250-2.091 | 0.550 |
| Positive suction drainage culture for <i>S. aureus</i> | 4.147 | 1.528-11.258 | 0.005 |
| Surgical treatment in accordance with recommendations | 0.494 | 0.211-1.155 | 0.104 |
| Adequate or partially adequate antimicrobial treatment | 0.620 | 0.225-1.707 | 0.354 |

Table 5. Independent factors associated with PJI treatment failure

| Variable | HR | 95% CI | p-value |
|---|-------|-------------|---------|
| Age > 65 | 0.747 | 0.355-1.573 | 0.443 |
| Duration of symptoms < 8 days prior to PJI surgical treatment | 0.805 | 0.380-1.704 | 0.571 |
| MRSA infection | 0.759 | 0.305-1.888 | 0.352 |
| Positive suction drainage culture for <i>S. aureus</i> | 3.546 | 1.558-8.071 | 0.003 |
| Surgical treatment in accordance with recommendations | 0.442 | 0.211-0.928 | 0.031 |
| Adequate or partially adequate antimicrobial treatment | 0.691 | 0.281-1.699 | 0.420 |

Table 6. Clinical and microbiological characteristics of patients without and with treatment failure directly attributed to MRSA

| Variable | Treatment failure attributed to MRSA | | p-value |
|---|--------------------------------------|----------------|---------|
| | With (n=16) | Without (n=24) | |
| Age in years, mean ± SD | 76 ±14 | 75 ±12 | 0.725 |
| Male | 5 (31) | 9 (38) | 0.685 |
| Charlson comorbidity index > 2 | 6 (38) | 6 (25) | 0.398 |
| Previous surgery before PJI | 7 (44) | 8 (33) | 0.505 |
| Early PJI | 9 (56) | 15 (62) | 0.693 |
| Delayed PJI | 2 (13) | 2 (8) | 1 |
| Hematogenous PJI | 5 (31) | 7 (29) | 0.888 |
| CRP > 20 mg/L at 30 days | 4 (29) | 11 (50) | 0.302 |
| Surgical therapy as recommended | 6 (38) | 15 (65) | 0.088 |
| Antimicrobial therapy as recommended | 6 (38) | 10 (42) | 0.792 |
| Surgical and antimicrobial therapy as recommended | 2 (13) | 9 (38) | 0.148 |
| Combination antimicrobial therapy | 11 (69) | 17 (71) | 0.888 |
| Intravenous treatment > 15 days | 13 (81) | 17 (71) | 0.711 |
| Use of rifampin | 10 (63) | 11 (46) | 0.301 |
| Adverse event due to antimicrobials | 5 (31) | 7 (29) | 0.888 |
| Initial use of glycopeptides alone | 9 (56) | 11 (50) | 0.703 |
| ST228 endemic area | 12 (75) | 13 (54) | 0.182 |

Data are numbers (%) unless otherwise indicated. Missing values were excluded from the calculation of percentages and the statistical analysis.

CRP C-reactive protein; PJI prosthetic joint infection; SD standard deviation; ST multilocus sequence typing.

Table 7. Independent factors associated with treatment failure in patients with MRSA prosthetic joint infection

| Variable | Hazard Ratio | 95% CI | <i>p</i> -value |
|--|--------------|--------------|-----------------|
| Not following current guidelines for surgical procedure | 5.038 | 1.055-24.060 | 0.043 |
| Not following current guidelines for antimicrobial therapy | 0.454 | 0.069-2.996 | 0.412 |
| ST228 endemic area | 7.916 | 0.977-64.145 | 0.053 |

CI confidence interval; ST multilocus sequence typing.

Table 8. Independent factors associated with treatment failure specifically due to MRSA recurrence or relapse in patients with MRSA prosthetic joint infection

| Variable | Hazard Ratio | 95% CI | <i>p</i> -value |
|--|--------------|---------------|-----------------|
| Not following current guidelines for surgical procedure | 3.724 | 0.629-22.045 | 0.147 |
| Not following current guidelines for antimicrobial therapy | 0.305 | 0.034-2.719 | 0.287 |
| ST228 endemic area | 18.303 | 1.130-296.488 | 0.041 |

CI confidence interval; ST multilocus sequence typing.

Annexe 1. Résumé et poster soumis au 51e congrès de l'ICAAC, Chicago, 2011.



Presentation Abstract

Session: 021-Prosthetic Joint and Bone Infections
Saturday, Sep 17, 2011, 11:30 AM - 1:30 PM

Presentation Title: K-245 - Surgical Treatment of MRSA Prosthetic Joint Infections in Accordance with Current Guidelines Improves Outcome

Location: Exhibit Hall F1

Poster Board Number: 270

Presentation Number: K-245

Pres. Time: Saturday, Sep 17, 2011, 11:30 AM - 1:30 PM

Category: K

Keywords: MRSA; Prosthetic joint infection; treatment failure

Author(s): A. Bouaziz - *Physician*¹, I. Uçkay - *Physician*², S. Lustig - *Surgeon*¹, A. Boibieux - *Physician*¹, F. Laurent - *Microbiologist*¹, D. Lew - *Physician*², P. Hoffmeyer - *Surgeon*², P. Neyret - *Surgeon*¹, C. Chidiac - *Physician*¹, **T. Ferry, MD, PhD - *Physician*¹**;
¹Hospices Civils de Lyon, Lyon, France, ²Geneva Univ. Hosp., Geneva, Switzerland.

Financial Disclosures: **A. Bouaziz**, None..
I. Uçkay, None..
S. Lustig, None..
A. Boibieux, None..
F. Laurent, None..
D. Lew, None..
P. Hoffmeyer, None..
P. Neyret, None..
C. Chidiac, None..
T. Ferry, None.

Abstract: **Background:** Patients with MRSA prosthetic joint infection (PJI) are at high risk of relapse. Depending on the area, patients are infected by different

endemic MRSA clones, which may have different virulence properties. Surgical and medical treatment modalities from current guidelines have never been evaluated in such patients. **Methods:** Retrospective cohort study (2000-2010) of patients with MRSA PJI at the Geneva and the Lyon University Hospitals (ST228 and ST8 endemic areas, respectively). We considered published surgical and medical guidelines (implant retention for patients with early infection, <3 weeks of symptoms, implant stable, soft tissue in good condition; prolonged active antimicrobial therapy in patients with non optimal surgery). Univariate and multivariate analysis (logistic regression) were performed with SPSS software. **Results:** 40 Patients (27 hip and 14 knee PJI) with a mean age of 76 ± 13 years were included. The median Charlson score was 2. The median follow-up was 662 days (IQR 101-1572). 32 patients (78%) had acute infection, 28 (59%) <3 weeks of symptoms, 27 (68%) stable implant, 28 (70%) good soft tissue conditions. Debridement and implant retention was performed in 22 patients (56%). 11 patients (28%) received prolonged antimicrobial therapy. A treatment failure (without considering 3 superinfections) occurred in 16 patients (40%), including 9 patients (23%) with documented MRSA relapse/recurrence. Not following current guidelines for surgical procedure was the only factor associated with treatment failure (HR, 5.04; 95%CI 1.06-24.06), whereas ST228 endemic area was the only factor associated specifically with MRSA relapse/recurrence (HR, 18.30; 95%CI 1.13-296.49). **Conclusions:** Surgical therapy performed in accordance with current guidelines was the stronger predictor of a favorable outcome. The genetic background of each endemic MRSA clone might also influence the prognosis and would deserve to be investigated.

[American Society for Microbiology](#)

1752 N Street NW

Washington, DC 20036

Email: icaac@asmusa.org

Phone: (202) 737-3600

TECHNICAL SUPPORT:

217-398-1792 (Monday through Friday 9:00 am-5:00 pm Central Standard Time)

or [OASIS Helpdesk](#)

K-245

Surgical treatment of MRSA prosthetic joint infections in accordance with current guidelines improves outcome



A. BOUAZIZ¹, I. UCKAY³, S. LUSTIG¹, A. BOIBIEUX¹, D. LEW³,
P. HOFFMEYER³, P. NEYRET^{1,2}, C. CHIDIAC^{1,2}, T. FERRY^{1,2}

¹ Hospices Civils de Lyon, France ² Université Claude Bernard Lyon, France, ³ Hôpitaux Universitaires de Genève, Switzerland



Background

Patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) prosthetic joint infection (PJI) are at high risk of relapse.

Depending on the area, patients are infected by different endemic MRSA clones (usually characterized by multilocus sequence typing [ST]), which may have different virulence properties.

Surgical and medical treatment modalities from current guidelines (Zimmerli et al., New Engl J Med 2004) have never been evaluated in such patients.

Objectives

- To compare clinical and microbiological features of patients with versus without treatment failure attributed to MRSA (documented MRSA relapse/recurrence, new surgery without superinfection, limp loss or death directly related to the MRSA PJI)
- To determine independent factors associated with treatment failure:
 - attributed to MRSA
 - attributed to MRSA or superinfections

Methods

A retrospective cohort study of patients with MRSA PJI was conducted at the Geneva and the Lyon University Hospitals (ST228 and ST8 endemic areas, respectively) between 2000 and 2010.

We considered published surgical and medical guidelines (implant retention for patients with early infection, <3 weeks of symptoms, implant stable, soft tissue in good condition; prolonged active antimicrobial therapy in patients with non optimal surgery). Univariate and multivariate analysis (logistic regression) were performed with SPSS.

Results

40 patients (27 hip and 14 knee PJI) with a mean age of 76 ±13 years were included. The median Charlson score was 2. The median follow-up was 662 days (IQR 101-1572). 28 patients (59%) had <3 weeks of symptoms, 27 (68%) a stable implant, 28 (70%) a good soft tissue conditions. Debridement and implant retention was performed in 22 patients (56%). 11 patients (28%) received prolonged antimicrobial therapy.

| | Treatment failure attributed to MRSA | | P value |
|---|--------------------------------------|----------------|---------|
| | With (n=16) | Without (n=24) | |
| Age, mean years ±SD | 76 ±14 | 75 ±12 | 0.725 |
| Male | 5 (31) | 9 (38) | 0.685 |
| Charlson comorbidity index >2 | 6 (38) | 6 (25) | 0.398 |
| Previous surgery before sepsis | 7 (44) | 8 (33) | 0.505 |
| Acute PJI | 9 (56) | 15 (62) | 0.693 |
| Delayed PJI | 2 (13) | 2 (8) | 1 |
| Hematogenous PJI | 5 (31) | 7 (29) | 0.888 |
| CRP >20 mg/L at 30 days | 4 (29) | 11 (50) | 0.302 |
| Surgical therapy as recommended | 6 (38) | 15 (65) | 0.088 |
| Antimicrobial therapy as recommended | 6 (38) | 10 (42) | 0.792 |
| Surgical and antimicrobial therapy as recommended | 2 (13) | 9 (38) | 0.148 |
| Combination antimicrobial therapy | 11 (69) | 17 (71) | 0.888 |
| Intravenous treatment >15 days | 13 (81) | 17 (71) | 0.711 |
| Use of rifampin | 10 (63) | 11 (46) | 0.301 |
| Adverse event due to antimicrobials | 5 (31) | 7 (29) | 0.888 |
| Initial use of glycopeptides alone | 9 (56) | 11 (50) | 0.703 |
| ST228 endemic area | 12 (75) | 13 (54) | 0.182 |

Table 1. Comparison of clinical and microbiological characteristics between patients with or without treatment failure attributed to MRSA.

A treatment failure attributed to MRSA occurred in 16 patients (40%), including 9 patients (23%) with documented MRSA relapse/recurrence (table 1). A Superinfection occurred in 3 patients. Factors associated with treatment failure in multivariate analysis are detailed in tables 2 and 3.

| | Hazard Ratio | 95% CI | p value |
|--|---------------|----------------------|--------------|
| Not following current guidelines for surgical procedure | 3.724 | 0.629-22.045 | 0.147 |
| Not following current guidelines for antimicrobial therapy | 0.305 | 0.034-2.719 | 0.287 |
| ST228 endemic area | 18.303 | 1.130-296.488 | 0.041 |

Table 2. Patients with treatment failure attributed to MRSA, 16 patients.

| | Hazard Ratio | 95% CI | p value |
|--|--------------|---------------------|--------------|
| Not following current guidelines for surgical procedure | 5.038 | 1.055-24.060 | 0.043 |
| Not following current guidelines for antimicrobial therapy | 0.454 | 0.069-2.996 | 0.412 |
| ST228 endemic area | 7.916 | 0.977-64.145 | 0.053 |

Table 3. Patients with all causes of treatment failure, 19 patients.

Surgical therapy performed in accordance with current guidelines was the stronger predictor of a favourable outcome. The genetic background of each endemic MRSA clone might also influence the prognosis and would deserve to be investigated.

Conclusions

Not following current guidelines for surgical procedure was the only independent factor associated with treatment failure, whereas ST228 endemic area was the only independent factor associated specifically with MRSA relapse/recurrence.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Aboltins CA, Page MA, Buising KL, Jenney AW, Daffy JR, Choong PF et al. Treatment of staphylococcal prosthetic joint infections with debridement, prosthesis retention and oral rifampicin and fusidic acid. *Clin Microbiol Infect* 2007 ; 13 (6) : 586-91.

Allegrucci M, Sauer K. Characterization of colony morphology variants isolated from *Streptococcus pneumoniae* biofilms. *J Bacteriol* 2007 ; 189 (5) : 2030-8.

Amaral MM, Coelho LR, Flores RP, Souza RR, Silva-Carvalho MC, Teixeira LA et al. The predominant variant of the Brazilian epidemic clonal complex of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* has an enhanced ability to produce biofilm and to adhere to and invade airway epithelial cells. *J Infect Dis* 2005 ; 192 (5): 801-10.

Ariza J, Pujol M, Cabo J, Peña C, Fernández N, Liñares J et al. Vancomycin in surgical infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with heterogeneous resistance to vancomycin. *Lancet* 1999 ; 353 (9164) : 1587-8.

Aslam S. Effect of antibacterials on biofilms. *Am J Infect Control* 2008 ; 36 (10): 175.e9-11.

Barberán J, Aguilar L, Carroquino G, Giménez MJ, Sánchez B, Martínez D et al. Conservative treatment of staphylococcal prosthetic joint infections in elderly patients. *Am J Med* 2006 ; 119 (11) : 993.e7-10.

Bassetti M, Vitale F, Melica G, Righi E, Di Biagio A, Molfetta L et al. Linezolid in the treatment of Gram-positive prosthetic joint infections. *J Antimicrob Chemother* 2005 ; 55 (3) : 387-90.

Berberi 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.

Berdal JE, Skråmm I, Mowinckel P, Gulbrandsen P, Bjørnholt JV. Use of rifampicin and ciprofloxacin combination therapy after surgical debridement in the treatment of early manifestation prosthetic joint infections. *Clin Microbiol Infect* 2005 ; 11 (10) : 843-5.

Bernard L, Pron B, Vuagnat A, Gleizes V, Signoret F, Denormandie P et al. The value of suction drainage fluid culture during aseptic and septic orthopedic surgery: a prospective study of 901 patients. *Clin Infect Dis* 2002 Jan ; 34 (1) : 46-9.

Bernard L, Hoffmeyer P, Assal M, Vaudaux P, Schrenzel J, Lew D. Trends in the treatment of orthopaedic prosthetic infections. *J Antimicrob Chemother* 2004 ; 53 (2) : 127-9.

Bernard L, Uçkay I, Vuagnat A, Assal M, Stern R, Rohner P et al. Two consecutive deep sinus tract cultures predict the pathogen of osteomyelitis. *Int J Infect Dis* 2010 ; 14 (5) : e390-3.

Betsch BY, Egli S, Siebenrock KA, Täuber MG, Mühlemann K. Treatment of joint prosthesis infection in accordance with current recommendations improves outcome. *Clin Infect Dis* 2008 ; 46 (8) : 1221-6.

Bozic KJ, Ries MD. The impact of infection after total hip arthroplasty on hospital and surgeon resource utilization. *J Bone Joint Surg Am* 2005 ; 87 (8) : 1746-51.

Brady RA, Leid JG, Calhoun JH, Costerton JW, Shirtliff ME. Osteomyelitis and the role of biofilms in chronic infection. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2008 ; 52 (1) : 13-22.

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

Cahill JL, Shadbolt B, Scarvell JM, Smith PN. Quality of life after infection in total joint replacement. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2008 ; 16 (1) : 58-65.

Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987 ; 40 (5) : 373-83.

Dauwalder O, Lina G, Durand G, Bes M, Meugnier H, Jarlier V et al. Epidemiology of invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clones collected in France in 2006 and 2007. *J Clin Microbiol* 2008 ; 46 (10) : 3454-8.

Daver NG, Shelburne SA, Atmar RL, Giordano TP, Stager CE, Reitman CA et al. Oral step-down therapy is comparable to intravenous therapy for *Staphylococcus aureus* osteomyelitis. *J Infect* 2007 ; 54 (6) : 539-44.

Del Pozo JL, Patel R. Clinical practice. Infection associated with prosthetic joints. *N Engl J Med* 2009 ; 361 (8) : 787-94.

Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev* 2002 ; 15 : 167-193.

Drancourt M, Stein A, Argenson JN, Roiron R, Groulier P, Raoult D. Oral treatment of *Staphylococcus* spp. infected orthopaedic implants with fusidic acid or ofloxacin in combination with rifampicin. *J Antimicrob Chemother* 1997 ; 39 (2) : 235-40.

Elasri MO, Thomas JR, Skinner RA, Blevins JS, Beenken KE, Nelson CL et al. *Staphylococcus aureus* collagen adhesin contributes to the pathogenesis of osteomyelitis. *Bone* 2002 ; 30 (1) : 275-80.

Ensing GT, van Horn JR, van der Mei HC, Busscher HJ, Neut D. Copal bone cement is more effective in preventing biofilm formation than Palacos R-G. *Clin Orthop Relat Res* 2008 ; 466 (6) : 1492-8.

Eveillard M, Mertl P, Tramier B, Eb F. Effectiveness of gentamicin-impregnated cement in the prevention of deep wound infection after primary total knee arthroplasty. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003 ; 24 (10) : 778-80.

Ferry T, Ponceau B, Simon M, Issartel B, Petiot P, Boibieux A et al. Possibly linezolid-induced peripheral and central neurotoxicity: report of four cases. *Infection* 2005 ; 33 (3) : 151-4.

Ferry T, Bes M, Dauwalder O, Meugnier H, Lina G, Forey F et al. Toxin gene content of the Lyon methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clone compared with that of other pandemic clones. *J Clin Microbiol* 2006 ; 44 (7) : 2642-4.

Ferry T, Uçkay I, Vaudaux P, François P, Schrenzel J, Harbarth S et al. Risk factors for treatment failure in orthopedic device-related methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010 ; 29 (2) : 171-80.

Francois P, Harbarth S, Huyghe A, Renzi G, Bento M, Gervaix A et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, Geneva, Switzerland, 1993-2005. *Emerg Infect Dis* 2008 ; 14 (2) : 304-7.

Gandelman K, Zhu T, Fahmi OA, Glue P, Lian K, Obach RS et al. Unexpected effect of rifampin on the pharmacokinetics of linezolid: in silico and in vitro approaches to explain its mechanism. *J Clin Pharmacol* 2011 ; 51 (2) : 229-36.

Gómez J, Canovas E, Baños V, Martínez L, García E, Hernández-Torres A et al. Linezolid plus Rifampin as a Salvage Therapy in Prosthetic Joint Infections Treated without Removing the Implant. *Antimicrob Agents Chemother* 2011 ; 55 (9) : 4308-10.

Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, Kawasaki S, Hosoda Y, Hori S et al. Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet* 1997 ; 350 (9092) : 1670-3.

Kilgus DJ, Howe DJ, Strang A. Results of periprosthetic hip and knee infections caused by resistant bacteria. *Clin Orthop Relat Res* 2002 ; (404) : 116-24.

Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am* 2007 ; 89 (4) : 780-5.

Kwon AS, Park GC, Ryu SY, Lim DH, Lim DY, Choi CH et al. Higher biofilm formation in multidrug-resistant clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents* 2008 ; 32 (1) : 68-72.

Lalani T, Chu VH, Grussemeier CA, Reed SD, Bolognesi MP, Friedman JY et al. Clinical outcomes and costs among patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia and orthopedic device infections. *Scand J Infect Dis* 2008 ; 40 (11-12) : 973-7.

Leclercq R, Soussy CJ, Weber P, Moniot-Ville N, Dib C ; Groupe d'Etude Multicentrique. In vitro activity of the pristinamycin against the isolated staphylococci in the french hospitals in 1999-2000. *Pathol Biol (Paris)* 2003 ; 51 (7) : 400-4.

Lee J, Kang CI, Lee JH, Joung M, Moon S, Wi YM et al. Risk factors for treatment failure in patients with prosthetic joint infections. *J Hosp Infect* 2010 ; 75 : 273-276.

Legout L, Valette M, Dezeque H, Nguyen S, Lemaire X, Loiez C et al. Tolerability of prolonged linezolid therapy in bone and joint infection: protective effect of rifampicin on the occurrence of anaemia? *J Antimicrob Chemother* 2010 ; 65 (10) : 2224-30.

Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet* 2004 ; 364 (9431) : 369-79.

Lodise TP, Graves J, Evans A, Graffunder E, Helmecke M, Lomaestro BM et al. Relationship between vancomycin MIC and failure among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia treated with vancomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 2008 ; 52 (9) : 3315-20.

Murdoch DR, Roberts SA, Fowler Jr VG Jr, Shah MA, Taylor SL, Morris AJ et al. Infection of orthopedic prostheses after *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 2001 ; 32 (4) : 647-9.

Ng J, Gosbell IB. Successful oral pristinamycin therapy for osteoarticular infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and other *Staphylococcus* spp. *J Antimicrob Chemother* 2005 ; 55 (6) : 1008-12.

Oliveira DC, Tomasz A, de Lencastre H. Secrets of success of a human pathogen: molecular evolution of pandemic clones of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Lancet Infect Dis* 2002 ; 2 (3) : 180-9.

Parvizi J, Azzam K, Ghanem E, Austin MS, Rothman RH. Periprosthetic infection due to resistant staphylococci: serious problems on the horizon. *Clin Orthop Relat Res* 2009 ; 467 (7) : 1732-9.

Parvizi J, Pawasarat IM, Azzam KA, Joshi A, Hansen EN, Bozic KJ. Periprosthetic joint infection: the economic impact of methicillin-resistant infections. *J Arthroplasty* 2010 ; 25 (6 Suppl) : 103-7.

Parvizi J, Jacovides C, Adeli B, Jung KA, Hozack WJ, Mark B. Coventry Award: Synovial C-reactive Protein: A Prospective Evaluation of a Molecular Marker for Periprosthetic Knee Joint Infection. *Clin Orthop Relat Res* 2011 Jul 23.

Peel TN, Buising KL, Choong PF. Prosthetic joint infection: challenges of diagnosis and treatment. ANZ J Surg 2011 ; 81 (1-2) : 32-9.

Rao N, Crossett LS, Sinha RK, Le Frock JL. Long-term suppression of infection in total joint arthroplasty. Clin Orthop Relat Res 2003 ; (414) : 55-60.

Saginur R, Stdenis M, Ferris W, Aaron SD, Chan F, Lee C et al. Multiple combination bactericidal testing of staphylococcal biofilms from implant-associated infections. Antimicrob Agents Chemother 2006 ; 50 (1) : 55-61.

Salgado CD, Dash S, Cantey JR, Marculescu CE. Higher risk of failure of methicillin-resistant Staphylococcus aureus prosthetic joint infections. Clin Orthop Relat Res 2007 ; 461 : 48-53.

Segreti J, Nelson JA, Trenholme GM. Prolonged suppressive antibiotic therapy for infected orthopedic prostheses. Clin Infect Dis 1998 ; 27 (4) : 711-3.

Sendi P, Rohrbach M, Graber P, Frei R, Ochsner PE, Zimmerli W. Staphylococcus aureus small colony variants in prosthetic joint infection. Clin Infect Dis. 2006 ; 43 (8) : 961-7.

Sendi P. High Frequency of Periprosthetic Joint Infection Following S. aureus Bacteremia. (2010) In: 50th Interscience Conference on Antimicrobials Agents and Chemotherapy, 12 - 15 september 2010. Boston, USA.

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

Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). RPC Infections ostéo-articulaires sur matériel (prothèse, implant, ostéosynthèse) – Texte court, [en ligne]. Disponible sur : <http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/consensus/inf-osseuse-court.pdf> (page consultée le 20/09/2011).

Trampuz A, Widmer AF. Infections associated with orthopedic implants. Curr Opin Infect Dis 2006 ; 19 (4) : 349-56.

Trampuz A, Zimmerli W. Diagnosis and treatment of implant-associated septic arthritis and osteomyelitis. Curr Infect Dis Rep 2008 ; 10 (5) : 394-403.

Trebse R, Pisot V, Trampuz A. Treatment of infected retained implants. J Bone Joint Surg Br 2005 ; 87 (2) : 249-56.

Udekwu KI, Parrish N, Ankomah P, Baquero F, Levin BR. Functional relationship between bacterial cell density and the efficacy of antibiotics. J Antimicrob Chemother 2009 ; 63 (4) : 745-57.

Von Eiff C, Bettin D, Proctor RA, Rolaufts B, Lindner N, Winkelmann W et al. Recovery of small colony variants of Staphylococcus aureus following gentamicin bead placement for osteomyelitis. Clin Infect Dis 1997 ; 25 (5) : 1250-1.

Von Eiff C, McNamara P, Becker K, Bates D, Lei XH, Ziman M et al. Phenotype microarray profiling of *Staphylococcus aureus* menD and hemB mutants with the small-colony-variant phenotype. *J Bacteriol* 2006 ; 188 (2) : 687-93.

Zeller V, Dzeing-Ella A, Kitzis MD, Ziza JM, Mamoudy P, Desplaces N. Continuous clindamycin infusion, an innovative approach to treating bone and joint infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2010 ; 54 (1) : 88-92.

Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, Frei R, Ochsner PE. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: a randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. *JAMA* 1998 ; 279 (19) : 1537-41.

Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 1645-54.

Zimmerli W. Infection and musculoskeletal conditions: Prosthetic-joint-associated infections. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006 ; 20 (6) : 1045-63.

Ziran BH. Osteomyelitis. *J Trauma* 2007 ; 62 (6 suppl) : 59-60.

CONCLUSIONS

Nous avons réalisé une étude rétrospective bicentrique chez tous les patients pris en charge entre 2000 et 2010 pour une infection sur prothèse articulaire (IPA) à *Staphylococcus aureus* (sensible ou résistant à la pénicilline, dénommés respectivement MSSA et MRSA) dans les services de Maladies Infectieuses des Hôpitaux Universitaires de Genève et des Hospices Civils de Lyon. L'objectif était de décrire les différentes formes cliniques, les différentes prises en charge (en accord ou non avec les recommandations proposées par Zimmerli *et al.* dans le *New England Journal of Medicine* en 2004) et d'étudier les facteurs de risque d'échec du traitement dans la population globale et dans la sous-population de patients infectés à MRSA.

Cent-trente patients ont été inclus. Quarante patients (31%) étaient infectés par un MRSA. Au cours d'un suivi médian de 757 jours, 35.2% des patients ont présenté un échec du traitement. Le taux d'échec n'était pas plus important lorsque l'IPA était lié à un MRSA. En analyse multivariée (modèle de Cox), 2 facteurs de risque étaient indépendamment associés à l'échec du traitement : une culture du liquide de redon positive à *S. aureus* (en post-opératoire), et un traitement chirurgical non conforme aux recommandations. Dans la sous-population de patients infectés à MRSA, un traitement chirurgical non conforme aux recommandations était également significativement et indépendamment associé à la survenue d'un échec (Risque relatif de 5.04 [régression logistique] avec un intervalle de confiance à 95% de 1.06-24.06).

Au total, le taux d'échec est particulièrement important lors des IPA à *S. aureus*. Les deux éléments jouant un rôle majeur dans le pronostic semble être l'importance de l'inoculum bactérien (symbolisé ici par une culture positive des liquides de redon) et le respect des recommandations chirurgicales.



Le Président de la thèse,

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 29 Juin 2011

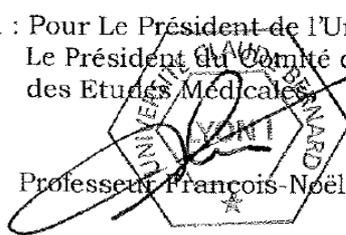
1102 '130 6 1

VU : Le Doyen de la Faculté de Médecine
Lyon-Est



Professeur Jérôme ETIENNE

Vu : Pour Le Président de l'Université
Le Président du Comité de Coordination
des Etudes Médicales



Professeur Francois-Noël GILLY

BOUAZIZ Anissa : Facteurs de risque d'échec du traitement dans les infections sur prothèse articulaire à *Staphylococcus aureus*

Nbr f. 69 ill. 5 tab. 8
Th. Méd : Lyon 2011 n°

Résumé :

Les infections sur prothèse articulaire (IPA) sont rares, potentiellement graves et difficiles à traiter. *Staphylococcus aureus* présente des facteurs de virulence et de persistance bien particuliers. Les IPA à *S. aureus* sont liées à des souches sensibles ou résistantes à la pénicilline (respectivement MSSA et MRSA). Les souches MRSA appartiennent à des clones pandémiques (distingués par leur *sequence type* [ST]) dont la prévalence varie selon les régions. Le but de cette étude était de déterminer les facteurs de risque d'échec du traitement des IPA à *S. aureus* dans la population globale et dans la sous-population des patients infectés à MRSA.

Nous avons réalisé une étude rétrospective bicentrique chez tous les patients pris en charge entre 2000 et 2010 pour une IPA à *S. aureus* (n=130) sur prothèse de hanche ou de genou, dans les services de Maladies Infectieuses des Hôpitaux Universitaires de Genève (clone MRSA pandémique ST228) et des Hospices Civils de Lyon (clone ST8). La prise en charge médico-chirurgicale de ces patients a été comparée à celle proposée par Zimmerli et al. dans le *New England Journal of Medicine* en 2004.

Pendant un suivi médian de 757 jours, 35.2% des patients ont présenté un échec du traitement, et 28.9% un échec lié à *S. aureus*. Le taux d'échec n'était pas plus important dans les IPA à MRSA vs. MSSA. En analyse multivariée, 2 facteurs de risque étaient indépendamment associés à l'échec du traitement : une culture du liquide de redon positive à *S. aureus* en post-opératoire, et un traitement chirurgical non conforme aux recommandations. Dans le sous-groupe des IPA à MRSA, le seul facteur de risque associé à l'échec du traitement était un traitement chirurgical non conforme aux recommandations. Enfin, l'infection par le clone épidémique ST228 était le seul facteur indépendant associé à la persistance ou la récurrence de l'infection à MRSA.

Au total, le taux d'échec du traitement est particulièrement important lors des IPA à *S. aureus*. Deux éléments semblent jouer un rôle pronostique majeur : l'inoculum bactérien (représenté ici par la culture positive des liquides de redon) et le respect des recommandations chirurgicales. Des investigations complémentaires sont nécessaires pour mettre en évidence une éventuelle plus grande capacité du clone MRSA ST228 (vs. ST8) à persister.

MOTS CLES :

Prothèse articulaire, *Staphylococcus aureus*, MRSA, traitement

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Christian Chidiac

Membres : Monsieur le Professeur François Vandenesch

Monsieur le Professeur Philippe Neyret

Monsieur le Professeur Pascal Sève

Monsieur le Docteur Tristan Ferry (Directeur)

DATE DE SOUTENANCE : vendredi 28 octobre 2011

Adresse de l'auteur : 118 Montée de la Grande Côte, 69001 Lyon
Mail : anissa_bouaziz@yahoo.fr