



Diagnostic et traitement des infections d'implants orthopédiques

Les infections liées à des implants sont de plus en plus importantes en médecine moderne. Les biofilms sont responsables de la difficulté à diagnostiquer ces infections et à les traiter. Il est particulièrement difficile de distinguer les infections à bas bruit du descellement aseptique car la symptomatologie avec descellement et douleurs persistantes est très similaire. Pour faire un diagnostic correct, les signes cliniques et les symptômes, les paramètres hématologiques d'infection, la microbiologie, l'histologie et les examens radiologiques sont nécessaires. Le but du traitement est l'éradication de l'infection et un résultat fonctionnel optimal. Pour obtenir un traitement efficace, le traitement chirurgical adéquat doit être conduit conjointement avec une antibiothérapie à long terme, idéalement avec un agent actif contre le biofilm.

INTRODUCTION

Grâce à l'utilisation d'une antibiothérapie prophylactique péri-opératoire, à l'amélioration du design des implants, de la technique chirurgicale et des salles d'opération équipées d'un flux laminaire, le taux d'infections d'implants orthopédiques a pu être diminué de façon substantielle. Malgré cela et en raison du nombre toujours plus élevé d'implants utilisés, le nombre d'infections augmente régulièrement.¹ Chez les patients avec une première implantation de prothèse articulaire, le taux d'infections durant les deux premières années se situe à < 1% pour les prothèses de hanche et d'épaule, < 2% pour les prothèses de genou et < 9% pour les prothèses de coude.² Environ 5 à 10% des implants d'ostéosynthèse vont s'infecter; l'incidence des infections après ostéosynthèse pour fractures fermées est généralement plus basse (0,5-2%) tandis qu'elle peut s'élever au-dessus de 30% pour la fixation de fractures ouvertes de stade III. Comme le suivi décrit dans la plupart des publications est limité à quelques années et que beaucoup de cas de descellement aseptique sont probablement dus à une infection à bas bruit, la réelle incidence d'infections d'implants est plus élevée. De plus, le taux d'infections après la chirurgie de reprise est habituellement considérablement plus élevé qu'après une prothèse primaire. Les articulations artificielles restent susceptibles d'infections hémato-gènes durant toute leur durée de vie et quelques infections péri-opératoires peuvent se manifester après une période de latence supérieure à deux ans.

PATHOGENÈSE

Les infections d'implants sont dues à des micro-organismes qui croissent dans des biofilms et qui vivent attachés à la surface de l'implant dans une matrice extracellulaire hautement hydratée (figure 1).

Dans les biofilms, les micro-organismes vont se développer en des communautés hautement organisées et complexes avec une hétérogénéité structurelle et fonctionnelle ressemblant à des organismes multicellulaires. Comme les microbes dans un biofilm sont inactifs du point de vue métabolique, ils sont

Rev Med Suisse 2009; 5: 2563-8

O. Borens
F. Nussbaumer
R. Baalbaki
A. Trampuz

Update on implant related infections in orthopaedic surgery. Diagnosis and treatment

Infections associated with implants are increasingly important in modern medicine. Biofilms are the cause that these infections are more difficult to diagnose and to cure. Particularly low-grade infections are difficult to distinguish from aseptic failure, because they often present with early loosening and persisting pain. For an accurate diagnosis, clinical signs and symptoms, laboratory markers of infection, microbiology, histology and imaging examinations are needed.

The treatment goal is eradication of infection and an optimal functional result. Successful treatment requires adequate surgical procedure combined with long-term antimicrobial therapy, ideally with an agent acting on biofilms.

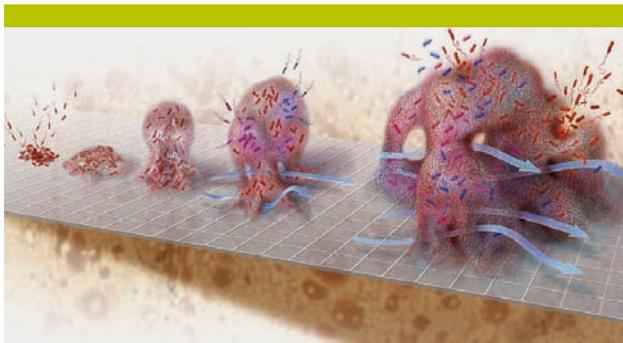


Figure 1. Formation d'un biofilm sur la surface d'un implant

En quelques jours, une structure complexe en trois dimensions de microbes (25%) et de matrice extracellulaire (75%) se forme sur la surface.

jusqu'à 1000 fois plus résistants aux antibiotiques que des bactéries planctoniques (en dehors du biofilm).³

Les infections d'implants peuvent survenir par inoculation directe dans la plaie chirurgicale pendant l'opération (infection péri-opératoire), par le transport sanguin de microbes dus à une bactériémie secondaire à un foyer infectieux distant (infection hémotogène), par contact direct avec un foyer infectieux adjacent ou par plaie pénétrante (infection contiguë). Le **tableau 1** montre la classification des infections d'implants en relation avec le début des symptômes après implantation et les germes les plus fréquemment responsables des infections.

DÉFINITION DE L'INFECTION

Les staphylocoques (staphylocoques dorés et staphylocoques coagulase négatifs) sont les germes les plus fréquents dans les infections orthopédiques, avant les *streptocoques*, les *entérocoques*, les *bacilles Gram négatifs* et le *propionibacterium acnes*.^{2,4} Dans les infections d'implants prothétiques, une infection précoce est définie lorsque l'apparition des premiers signes et symptômes d'une infection survient < 3 mois après l'opération au niveau du site chirurgical.

Ce type d'infection est la plupart du temps dû à une contamination exogène directe et généralement provoqué par des germes hautement virulents (par exemple: *staphylocoques dorés*). L'infection subaiguë (bas grade) se manifeste entre 3 et 24 mois après l'opération. Dans la plupart des cas, il s'agit de germes à faible virulence (par exemple: *staphylocoques coagulase négatifs*, *P. acnes*). Ces germes sont habituellement inoculés sur l'implant durant l'opération. L'infection tardive est définie lorsque l'apparition des premiers signes et symptômes d'une infection survient plus de 24 mois après la chirurgie et la plupart de ces infections sont dues à une infection hémotogène par un foyer infectieux distant.

Les infections associées à des implants de fixation de fracture sont classifiées comme précoces aiguës (< 2 semaines), subaiguës (deux à dix semaines) et tardives (> 10 semaines).⁵ Ces infections de la peau surviennent généralement de manière exogène, soit par la pénétration lors de l'accident, durant l'opération et la mise en place de l'implant, soit en raison d'une guérison perturbée de la plaie. L'infection hémotogène est plus rare et due essentiellement à des bactériémies provenant de sites infectieux au niveau de la peau, du système respiratoire ou urinaire.

Les infections aiguës sont normalement dues à des organismes hautement virulents comme le *staphylocoque doré* ou des *bacilles Gram négatifs* tandis que les infections subaiguës et tardives sont dues à des germes à basse virulence (par exemple: *staphylocoques coagulase négatifs*).

PROCÉDURE DIAGNOSTIQUE

Paramètres de laboratoire

Les globules blancs et leur différenciation ne sont pas assez discriminatifs pour affirmer ou infirmer une infection. En Europe, la vitesse de sédimentation ne s'utilise habituellement plus comme moyen diagnostique d'une infection. La protéine-C réactive dans le sérum (CRP) est élevée après chaque geste chirurgical et se normalise en l'espace de quelques semaines. C'est pour cette raison que des contrôles à répétition donnent de meilleures informations qu'une valeur unique en postopératoire. Une augmentation

Tableau 1. Classification des infections d'implants en orthopédie en accord avec le début des symptômes après implantation

Classification	Début de l'infection après implantation		Pathogénèse	Micro-organismes typiques
	Prothèses orthopédiques infectées	Matériel d'ostéosynthèse infecté		
Infection précoce	< 3 mois	< 2 semaines	Pendant l'implantation ou dans les deux à quatre jours postopératoires	Micro-organismes hautement virulents comme <i>S. aureus</i> ou bacilles Gram négatifs
Infection subaiguë	3-24 mois	2-10 semaines	Pendant l'implantation avec manifestation tardive	Organismes peu virulents comme staphylocoques coagulase négatifs ou <i>Propionibacterium acnes</i>
Infection tardive	> 24 mois	> 10 semaines	Essentiellement due à des infections hémotogènes par foyer infectieux distant	Typiquement due à des micro-organismes virulents comme <i>S. aureus</i> , <i>streptococci</i> ou bacilles Gram négatifs



de la CRP après une diminution initiale postchirurgicale est hautement suggestive d'une infection.

Le contrôle des leucocytes dans le liquide synovial et la différenciation représentent un test simple, rapide et précis pour différencier une infection de prothèse d'un descellement aseptique. Les valeurs de cut-off permettant de faire le diagnostic d'une infection de prothèse sont nettement plus basses que celles d'une arthrite septique dans une articulation native. Un taux de leucocytes de $> 1,7 \times 10^9/l$ dans le liquide synovial et une différenciation de $> 65\%$ de neutrophiles ont une sensibilité de respectivement 94 et 97% en faveur d'une infection de prothèse et une spécificité de 88 et 98%.⁶

Histopathologie

L'examen histologique de tissu adjacent à l'implant donne une haute sensibilité ($> 80\%$) et une haute spécificité ($> 90\%$).² Une inflammation aiguë a été définie de façon assez variable comme montrant entre ≥ 1 et ≥ 10 leucocytes par champ examiné (*high-power field*).

Comme le degré d'infiltration tissulaire avec des cellules inflammatoires peut considérablement varier entre les sections tissulaires, il faut examiner au moins dix champs à fort grossissement afin d'obtenir une moyenne. Le désavantage majeur de l'examen histologique est l'impossibilité d'identifier le germe responsable de l'infection, élément essentiel pour la sélection de l'antibiothérapie appropriée.

Microbiologie conventionnelle

L'aspiration préopératoire d'une collection et des cultures de tissu prélevées en intra-opératoire fournissent les spécimens les plus précis pour détecter le germe responsable d'une infection. Au moins trois spécimens de tissu doivent être prélevés pour examens microbiologiques durant l'opération. Les frottis ne sont pas considérés comme adéquats en raison de leur sensibilité limitée. Il est primordial si possible d'arrêter toute antibiothérapie deux semaines avant d'effectuer des prélèvements tissulaires pour une culture microbiologique.

Sonication d'implants explantés

L'utilisation de la sonication pour décrocher des micro-organismes de la surface d'un implant explanté augmente de façon significative la sensibilité de la culture, surtout si le patient a été ou est encore sous traitement antibiotique (figure 2). Quand la sonication de 331 prothèses de hanche et de genou enlevées a été testée dans des containers solides, la sensibilité des cultures de liquide de sonication était plus élevée que lors de l'examen de tissu périprothétique (79% vs 61%, $p < 0,001$) avec une spécificité de 99% pour les deux.⁷ La sonication d'implant s'est montrée spécialement utile chez des patients qui avaient reçu des antibiotiques au préalable. De plus, les cultures après sonication ont pu aider à identifier des infections mixtes, contrairement aux tissus périprothétiques habituels.

Ceci montre qu'avec un examen microbiologique conventionnel, on risque de ne pas pouvoir faire le diagnostic d'infection mixte. Des techniques moléculaires comme la PCR (*polymerase chain reaction*) peuvent également faciliter le diagnostic, surtout chez des patients sous antibiothérapie.⁸



Figure 2. Sonication d'implants

Les implants enlevés sont transportés au laboratoire de microbiologie dans des containers stériles. Après addition de NaCl, les implants sont mélangés (vortexing) et ensuite soniqués à 40 kHz. Le liquide est ensuite cultivé sur des plaques aérobies et anaérobies.

TRAITEMENT

Aspects généraux

Le but du traitement est l'éradication de l'infection avec une articulation ou un os indolore. Un traitement pressif à long terme par antibiotiques ou l'ablation d'une prothèse sans remplacement peut atteindre ce but. Dans quelques centres, le traitement standard d'une prothèse articulaire infectée consiste en un changement en deux temps avec ablation du matériel et de tout corps étranger, combiné à une antibiothérapie intraveineuse de six semaines ou en un maintien de la prothèse combiné avec un traitement antibiotique suppressif à long terme.⁹ Selon des études et concepts plus récents, cette attitude ne se justifie cependant plus actuellement. Aujourd'hui, la procédure la moins invasive menant à une guérison et non seulement à une suppression de l'infection doit être choisie, combinée à un traitement antibiotique à long terme.¹⁰⁻¹²

Interventions chirurgicales

En raison de l'hétérogénéité des cas, aucune étude contrôlée comparant les différentes options chirurgicales n'existe ou n'existera dans le futur. C'est pour cette raison que le traitement chirurgical est habituellement basé sur l'expérience personnelle du chirurgien orthopédique et qu'il varie de façon importante entre les différents centres.

Néanmoins, les concepts actuels sont basés sur des expériences *in vitro*, des modèles animaux, des études cliniques d'observation et une étude contrôlée (*controlled trial*).¹⁰⁻¹⁵

La première question à se poser est de savoir si le but du traitement est curatif (élimination des germes) ou palliatif (suppression de la croissance des germes).

L'algorithme pour la stratégie optimale de prise en charge d'une infection dans chaque situation clinique a été validé par deux études de cohorte sur des prothèses totales de hanche et de genou avec un taux de succès au-dessus de 80% pour la première tentative de traitement d'infection.^{16,17}



Une validation externe de cet algorithme a été publiée récemment.¹⁸ Le traitement antibiotique d'une infection d'implant sans aucun geste chirurgical mène habituellement à un échec thérapeutique. En suivant des critères bien définis, l'une des options chirurgicales suivantes devrait être choisie.²

Débridement avec maintien

Le taux de succès de cette procédure est largement sous-estimé car les patients sont souvent inclus sans sélection précise et cette option a souvent été choisie dans un but suppressif mais pas curatif.¹⁹⁻²² Le taux de succès est aussi élevé que pour un traitement chirurgical avec changement de prothèse (>80%) si les conditions suivantes sont réunies: 1) un implant stable; 2) un pathogène répondant aux antibiotiques actifs contre des micro-organismes produisant du biofilm; 3) l'absence d'une fistule ou d'un abcès périprothétique et 4) une durée des symptômes de l'infection inférieure à trois semaines.^{13,15,16}

Le changement en un temps comprend l'ablation de la prothèse infectée et l'implantation d'une nouvelle prothèse durant une seule procédure chirurgicale.

Les patients présentant des parties molles intactes ou légèrement compromises peuvent être opérés selon cette procédure, avec un taux de succès compris entre 86% et 100%.^{23,24} Si des germes résistants ou difficiles à traiter (*difficult-to-treat*) sont à l'origine de l'infection, comme par exemple des *staphylocoques dorés spp. résistant* à la rifampicine, des *staphylocoques à small-colony variants*,²⁵ des *entérocoques*, des *Pseudomonas aeruginosa* résistant à la quinolone ou des champignons, un changement en deux temps avec un long intervalle est préférable.

Le changement en deux temps consiste en une ablation de la prothèse avec implantation d'une nouvelle prothèse lors d'une intervention chirurgicale ultérieure. Un intervalle court jusqu'à la réimplantation (deux à quatre semaines) et un espaceur en ciment chargé d'antibiotiques temporaire peuvent être utilisés dans la plupart des cas. En présence d'organismes difficiles à traiter (*difficult-to-treat*), un intervalle plus long (huit semaines) sans mise en place d'un espaceur est préférable. Le changement en deux temps peut être utilisé pour tous les patients et rencontre généralement un taux de succès dépassant 90%.^{2,26} Malheureusement, le changement en deux temps est fastidieux, prend beaucoup de temps et le résultat fonctionnel peut être suboptimal en raison des interventions chirurgicales à répétition avec une destruction plus élevée de l'os et du muscle et davantage de tissu cicatriciel.² On devrait donc choisir ce traitement quand des options moins agressives ne sont pas appropriées.

L'ablation définitive de l'implant est normalement réservée aux patients présentant un haut risque de réinfection (par exemple: sévère immunosuppression, usage actif de drogues par voie intraveineuse) ou dans les cas où l'on ne peut espérer une amélioration fonctionnelle après réimplantation. Par ailleurs, on peut opter pour la suppression antibiotique à long terme si le patient est inopérable, alité ou affaibli. Cependant, la thérapie suppressive contrôle uniquement les symptômes cliniques et dans 80% des cas le patient rechute lorsque les antibiotiques sont stoppés.

Thérapie antibiotique

Le choix des antibiotiques en fonction de l'agent pathogène et leur susceptibilité antibiotique est répertorié dans le **tableau 2**.² En présence d'un implant, le type et la durée du traitement antibiotique sont cruciaux. En raison de la persistance de micro-organismes dans le biofilm, la récurrence de l'infection est fréquente lorsque le choix ou la durée du traitement antibiotique sont inappropriés.^{2,13} La durée de traitement suggérée est de trois mois, d'abord sous forme intraveineuse durant deux semaines puis par voie orale, pour autant qu'un médicament présentant une bonne biodisponibilité orale soit disponible.

La durée du traitement peut être raccourcie à six semaines si tout le matériel étranger a été enlevé et qu'aucun espaceur n'est implanté durant une intervention en deux temps. Dans ce cas, la persistance d'un biofilm sur l'implant peut être évitée. Après six semaines de traitement, la réimplantation devrait être reportée de deux semaines au moins, dans le but d'obtenir des spécimens de tissu fiables pour la culture et pour s'assurer du succès du traitement.

Après la réimplantation, un traitement antibiotique est à nouveau administré et stoppé par la suite, si les cultures intra-opératives restent stériles; sinon le traitement doit se poursuivre durant trois mois (six mois pour les prothèses de genou).

Dans le cas d'infections de prothèses à staphylocoques répondant au traitement par rifampicine, cette substance devrait être utilisée uniquement en association avec un autre antibiotique et ceci en raison de son excellente activité sur les staphylocoques et probablement les streptocoques sur le biofilm.

Les propriétés de la rifampicine ont été démontrées in vitro, dans des modèles animaux et dans différentes études cliniques.^{10-14,16,17,27} A noter qu'il est important que la rifampicine soit combinée avec un autre médicament pour prévenir l'apparition d'une résistance aux staphylocoques et qu'elle ne devrait par ailleurs jamais être donnée à des patients avec des plaies ouvertes ou porteurs d'éponges VAC.

Les quinolones (ciprofloxacine, moxifloxacine, lévofloxacine) sont les antibiotiques utilisés de préférence avec la rifampicine dans les infections à staphylocoques.^{2,13,14} L'avantage principal est la bonne biodisponibilité, l'activité et la sécurité. D'autres antibiotiques compatibles avec la rifampicine sont le cotrimoxazole, la clindamycine, la minocycline et le linézolide; malheureusement, les informations cliniques sur leur utilisation dans les infections ostéo-articulaires sont peu nombreuses.

Il ne faut pas oublier que ces nouvelles associations montrent une efficacité similaire à celle des associations avec les quinolones, car le médicament principal est la rifampicine et le médicament partenaire est là pour prévenir l'émergence de résistances.

PRÉVISIONS

Dans le futur, le taux d'infections après implantations de prothèses et ostéosynthèses va continuer à augmenter en raison: 1) des meilleures techniques de détection de biofilms incriminés dans des infections d'implants ostéo-articulaires; 2) du nombre croissant d'implantations de pro-



Tableau 2. Traitement d'implants orthopédiques infectés

(Adapté de réf. 2).

Microorganisme	Agent antimicrobien ^a	Dose	Route
Staphylococcus spp.			
Sensible à la méthicilline	Rifampicine et nafcilline ou (flu)cloxacilline ^b pendant 2 semaines puis	450 mg/12 heures 2 g toutes les 6 heures	PO/IV IV
	Rifampicine et lévofloxacine ou ciprofloxacine	450 mg toutes les 12 heures 750 mg/24 heures à 500 mg/12 heures 750 mg/12 heures	PO PO PO
Résistant à la méthicilline	Rifampicine et vancomycine ^c ou daptomycine pendant 2 semaines puis	450 mg/12 heures 1 g/12 heures 10 mg/kg par 24 heures	PO/IV IV IV
	Rifampicine et lévofloxacine ou ciprofloxacine ou	450 mg/12 heures 750 mg aux 24 heures à 500 mg toutes les 12 heures 750 mg/12 heures	PO PO PO
	teicoplanine ^d ou	400 mg /24 heures	IV/IM
	acide fusidique ou	500 mg/8 heures	PO
	cotrimoxazole ^e ou	1 comprimé forte/8 heures	PO
	minocycline ou	100 mg/12 heures	PO
	clindamycine	300 mg/6 heures	PO
	Streptococcus spp.		
	Pénicilline G ^b ou ceftriaxone durant 4 semaines puis Amoxicilline	5 millions U/6 heures 2 g/24 heures 750-1000 mg/8 heures	IV IV PO
Enterococcus spp.			
Sensible à la pénicilline	Pénicilline G ou ampicilline ou amoxicilline et aminoglycoside ^f durant 2 à 4 semaines puis amoxicilline	5 millions U/6 heures 2 g toutes les 4-6 heures	IV IV IV
		750-1000 mg toutes les 8 heures	PO
Enterobacteriaceae			
Sensible aux quinolones non fermentatifs (par exemple <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	Ciprofloxacine Céfépime ou ceftazidime et aminoglycoside ^f durant 2 à 4 semaines puis Ciprofloxacine	750 mg toutes les 12 heures	PO
		2 g toutes les 8 heures	IV
		750 mg toutes les 12 heures	PO
Anaérobies^g			
	Clindamycine durant 2 à 4 semaines puis clindamycine	600 mg toutes les 6-8 heures 300 mg toutes les 6 heures	IV PO
Infections mixtes			
(hormis staphylocoques résistant à la méthicilline)	Amoxicilline/acide clavulanique ou pipéracilline/tazobactam ou imipénem ou méropénem pendant 2 à 4 semaines, suivi par un traitement adapté en fonction de la sensibilité aux antibiotiques	2,2 g toutes les 8 heures	IV
		4,5 g toutes les 8 heures	IV
		500 mg toutes les 6 heures	IV
		1 g toutes les 8 heures	IV

PO = oral; IV = intraveineux; IM = intramusculaire.

^a Pour la durée totale du traitement antimicrobien (voir texte).

^b Chez les patients présentant une hypersensibilité différée, on peut administrer de la céfazoline (2 g toutes les 8 heures IV). Chez les patients présentant une hypersensibilité immédiate, la pénicilline pourrait être remplacée par de la vancomycine (1 g toutes les 12 heures IV).

^c Alternativement, la vancomycine peut être administrée en perfusion continue (30 mg/kg/jour).

^d Durant les 1-3 premiers jours du traitement, la dose de teicoplanine peut être augmentée jusqu'à 800 mg IV.

^e Comprimé forte = triméthoprime 160 mg et sulfaméthoxazole 800 mg.

^f Les aminoglycosides peuvent être administrés en une seule dose quotidienne.

^g Alternativement, la pénicilline G (5 millions U toutes les 6 heures IV) ou la ceftriaxone (2 g toutes les 24 heures IV) peuvent être utilisées pour les anaérobies Gram positifs (par exemple: *Propionibacterium acnes*) et la métronidazole (500 mg toutes les 8 heures IV ou PO) pour les anaérobies Gram négatifs (par exemple: *Bacteroides spp.*).



thèses chez une population vieillissante et 3) du nombre croissant de prothèses chez des patients présentant un haut risque à long terme d'infection hémotogène.

Une meilleure compréhension de l'interaction entre les micro-organismes, l'implant et l'hôte pourrait améliorer notre approche diagnostique et thérapeutique des infections d'implants. Le choix rationnel du traitement optimal doit être basé sur la durée de l'infection, la stabilité de l'implant, la susceptibilité de l'agent pathogène à l'antibiotique et le status local. Si tous ces critères sont pris en considération de façon correcte, on peut s'attendre à des taux de guérison au-dessus de 80%. ■

Adresse

Drs Olivier Borens, François Nussbaumer, Rayan Baalbaki et Andrej Trampuz
Service d'orthopédie et de traumatologie de l'appareil locomoteur
Département de l'appareil locomoteur
Drs Olivier Borens, François Nussbaumer et Rayan Baalbaki
Unité de chirurgie septique
Département des services de chirurgie et d'anesthésiologie
Dr Andrej Trampuz
Service des maladies infectieuses
Département de médecine interne
CHUV, 1011 Lausanne
olivier.borens@chuv.ch
francois.nussbaumer@chuv.ch
rayan.baalbaki@chuv.ch
andrej.trampuz@chuv.ch

Implications pratiques

- Le but du traitement d'une prothèse orthopédique infectée doit être l'éradication de l'infection et un résultat fonctionnel optimal
- L'éradication d'une infection de prothèse orthopédique ne peut pas être atteinte avec un traitement médicamenteux unique à cause du biofilm produit par les micro-organismes rendant la stérilisation de l'implant impossible
- Le traitement d'une prothèse infectée doit être adapté au type de l'infection (infection précoce, intermédiaire ou tardive), au type de micro-organisme, à la qualité des parties molles et à la stabilité de l'implant et finalement à l'état général et à la volonté du patient
- Le traitement idéal est toujours un traitement combiné entre chirurgie et antibiothérapie
- La rifampicine ne doit jamais être donnée en monothérapie en raison de l'apparition de résistances rapides

Bibliographie

- 1 del Pozo JL, Patel R. The challenge of treating biofilm-associated bacterial infections. *Clin Pharmacol Ther* 2007;82:204-9.
- 2 ** Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med* 2004;351:1645-54.
- 3 Donlan RM. Biofilms: Microbial life on surfaces. *Emerg Infect Dis* 2002;8:881-90.
- 4 Steckelberg JM, Osmon DR. Prosthetic Joint Infection. In: Bisno AL and Waldvogel FA eds. 3rd. Washington: American Society for Microbiology, 2000;173-209.
- 5 Ochsner PE, Sirkin MS, Trampuz A. Acute infection. In: Ruedi RP and Murphy WM eds. Stuttgart: Thieme Verlag, 2006.
- 6 * Trampuz A, Hanssen AD, Osmon DR, et al. Synovial fluid leukocyte count and differential for the diagnosis of prosthetic knee infection. *Am J Med* 2004;117:556-62.
- 7 ** Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, et al. Sonication of removed hip and knee prostheses for improved diagnosis of infection. *N Engl J Med* 2007;357:654-63.
- 8 Trampuz A, Osmon DR, Hanssen AD, et al. Molecular and antibiofilm approaches to prosthetic joint infection. *Clin Orthop* 2003;414:69-88.
- 9 Brause BD. Infections with prostheses in bones and joints. In: Mandell GL, Bennett JE, and Dolin R eds. 6th. Washington: WB Saunders, 2005;1332-7.
- 10 Widmer AF, Frei R, Rajacic Z, Zimmerli W. Correlation between in vivo and in vitro efficacy of antimicrobial agents against foreign body infections. *J Infect Dis* 1990;162:96-102.
- 11 Widmer AF, Wiestner A, Frei R, Zimmerli W. Killing of nongrowing and adherent *Escherichia coli* determines drug efficacy in device-related infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:741-6.
- 12 Zimmerli W, Frei R, Widmer AF, Rajacic Z. Microbiological tests to predict treatment outcome in experimental device-related infections due to *Staphylococcus aureus*. *J Antimicrob Chemother* 1994;33:959-67.
- 13 Zimmerli W, Widmer AF, Blatter M, et al. Role of rifampin for treatment of orthopedic implant-related staphylococcal infections: A randomized controlled trial. Foreign-Body Infection (FBI) Study Group. *JAMA* 1998;279:1537-41.
- 14 Widmer AF, Gaechter A, Ochsner PE, Zimmerli W. Antimicrobial treatment of orthopedic implant-related infections with rifampin combinations. *Clin Infect Dis* 1992;14:1251-3.
- 15 Trebbe R, Pisot V, Trampuz A. Treatment of infected retained implants. *J Bone Joint Surg Br* 2005;87B:249-56.
- 16 Giulieri SG, Graber P, Ochsner PE, Zimmerli W. Management of infection associated with total hip arthroplasty according to a treatment algorithm. *Infection* 2004;32:222-8.
- 17 Laffer RR, Graber P, Ochsner PE, Zimmerli W. Outcome of prosthetic knee-associated infection: Evaluation of 40 consecutive episodes at a single centre. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:433-9.
- 18 Betsch BY, Eggli S, Siebenrock KA, et al. Treatment of joint prosthesis infection in accordance with current recommendations improves outcome. *Clin Infect Dis* 2008;46:1221-6.
- 19 Brandt CM, Sistrunk WW, Duffy MC, et al. *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infection treated with debridement and prosthesis retention. *Clin Infect Dis* 1997;24:914-9.
- 20 Tsukayama DT, Wicklund B, Gustilo RB. Suppressive antibiotic therapy in chronic prosthetic joint infections. *Orthopedics* 1991;14:841-4.
- 21 Crockarell JR, Hanssen AD, Osmon DR, Morrey BF. Treatment of infection with debridement and retention of the components following hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1998;80:1306-13.
- 22 Marculescu CE, Berbari EF, Hanssen AD, et al. Outcome of prosthetic joint infections treated with debridement and retention of components. *Clin Infect Dis* 2006;42:471-8.
- 23 Ure KJ, Amstutz HC, Nasser S, Schmalzried TP. Direct-exchange arthroplasty for the treatment of infection after total hip replacement. An average ten-year follow-up. *J Bone Joint Surg Am* 1998;80:961-8.
- 24 Raut VV, Siney PD, Wroblewski BM. One-stage revision of infected total hip replacements with discharging sinuses. *J Bone Joint Surg Br* 1994;76:721-4.
- 25 Sendi P, Rohrbach M, Graber P, et al. *Staphylococcus aureus* small colony variants in prosthetic joint infection. *Clin Infect Dis* 2006;43:961-7.
- 26 Langlais F. Can we improve the results of revision arthroplasty for infected total hip replacement? *J Bone Joint Surg Br* 2003;85:637-40.
- 27 Trampuz A, Murphy CK, Rothstein DM, et al. Efficacy of a novel rifamycin derivative, ABL-0043, against *Staphylococcus aureus* in an experimental model of foreign-body infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:2540-5.

* à lire

** à lire absolument